ORVOSI HETILAP

A l a p í t v a 1 8 5 7 - b e n

143. évfolyam, 44. szám 2002. november 3.

490 Ft

Perkután vertebroplasztika: módszer, indikációk, eredmények 2469

ÚJ TERÁPIÁS ELJÁRÁSOK

Akut ischaemiás stroke thrombolysise intravénás rekombináns szöveti plazminogén aktivátorral 2479

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

A bélhámsejtek osztódásának és apoptózisának változása colitis ulcerosa szöveti aktivitásának függvényében 2485

SZŰRŐVIZSGÁLATOK

A gyermekkori diabetes mellitus klinikai heterogenitása Baranya megyében 2489

HORUS

A császármetszés története Magyarországon a XIX. század végéig 2493

Orvos és a zene 2500

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 2505

HÍREK 2518

ELMÉLETI TÖMB KÖZÖS KÖNYVTÁRA

A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

MEDICINA

ORV.HETIL. ISSN 0030-6002 143 (2002) 44 • 2465–2520 • Printed on acid free paper Indexed in Index Medicus, Medline, Excerpta Medica, Index Copernicus

COVEREX® 4mg

PERINDOPRIL

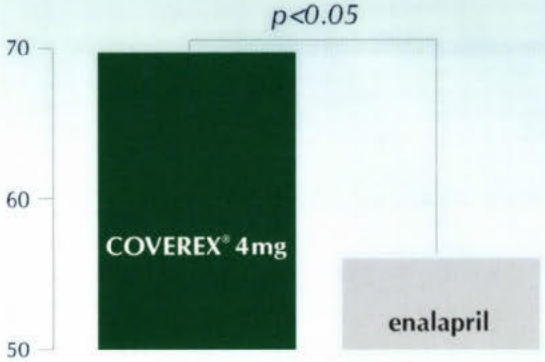
Mindig naponta egyszer

Hatékony vérnyomáscsökkentő:

- *Biztos 24 órás vérnyomáskontroll*[1]

Maradék-csúcshatás hányados (TPR)

- *Az enalaprilét felülmúló hatás*



Reagáló betegek aránya (%)

Visszafordítja a kardiovaszkuláris remodellinget:

- *A Coverex® javítja a nagy artériák rugalmasságát*[3,4]
- *A Coverex® mérsékli a vaszkuláris remodellinget a rezisztencia erekben, állatkísérletben*[5]
- *A Coverex® mérsékli a periarterioláris fibrózist és javítja a koronáriafunkciót*[6]

A COVEREX® 4mg

PERINDOPRIL

Mindig naponta egyszer

optimális kardiovaszkuláris védelmet biztosít

1. Morgan T.,Anderson A. *Hypertension* 1993,21,568 **2.** Yoshinagua K.,Saruta T.,Abe S. et al. *Rinsho Iyaku* 1997, 13, 4259
3. Asmar R., Tapouchian J., Pannier B. et al. *J. Hypertension* 2001,19, 813 **4.** Kool M.J. et al. *J. Hypertension* 1995, 13,839
5. Chillon J.-M., Baumbach G.L.: *Hypertension* 1999,33,856 **6.** Schwartzkopff B.et al.: *Hypertension* 2000, 36, 220

EGIS GYÓGYSZERGYÁR RT.
Termékosztály
1106 Budapest, Hungária krt. 179-187.
Tel.: 469-2222 Fax: 383-9259, E-mail:marketing.opr@egis.hu

EGIS

ORVOSI HETILAP

143. évfolyam 44. szám – 2002. november 3.

A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

Alapította • Established by
MARKUSOVSZKY LAJOS (1857)

Főszerkesztő • Editor in Chief
FEHÉR JÁNOS DR.

Főszerkesztő-helyettes • Deputy Editor
KELLER LÁSZLÓ DR.

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

Szerkesztőségi főmunkatársak • Senior editors
Rácz Károly dr. és Regöly-Mérei János dr.

Szerkesztők • Editors
Betkó János dr., Blázovics Anna dr., Bodánszky Hedvig dr., Dinya Elek dr., Gerencsér Ferenc dr., Hagymási Krisztina dr., Hardy Gézáné dr., Incze Ferenc dr., Lengyel Gabriella dr., Pár Alajos dr., Tolnay Edina dr. és Vértes László dr.

Rovatgondozó munkatársak • Column care coworkers
Gulácsi László dr., Jermendy György dr., Magyar Anna dr. és Simon Kornél dr.

Nemzetközi Tanácsadó Testület • International Advisory Board
Elnök • President
G. CSOMÓS DR. (Hamburg)

G. Ács dr. (New York), M. Classen dr. (München), H. Falk dr. (Freiburg), P. Ferenci dr. (Wien), P. G. Forbath dr. (Torontó), M. R. Graczynski dr. (Warsaw), M. Hahn dr. (Erlangen), L. Iffy dr. (New Jersey), N. J. Lygidakis dr. (Athen), N. McIntyre dr. (London), K. Meyer zum Büschenfelde dr. (Mainz), G. Nagy dr. (Sydney), L. Okolicsanyi dr. (Padova), M. Palkovits dr. (New York-Budapest), S. Pena dr. (Amsterdam), P. Petrusz dr. (Chapel Hill), G. Ramadori dr. (Goettingen), J. Reichen dr. (Bern), H. Thaler dr. (Wien), T. Tsuji dr. (Okayama), G. Weber dr. (Indianapolis), E. Zsigmond dr. (Chicago)

Kiadja a Medicina Könyvkiadó Rt.,
1054 Budapest, V., Zoltán utca 8.
A kiadásért felel a Medicina Könyvkiadó Rt. igazgatója
Szerkesztőség: 1054 Budapest, V., Zoltán utca 8.
Levélcím: 1245 Budapest 5., Pf.: 1012
Telefon: (361) 354 1890, (361) 354 1170 Telefax: (361) 269 0100
E-mail: orvosi.hetilap@axelero.hu
Honlap: www.medicina-kiado.hu
A laptervet készítette: Varsányi György
Tördelőszerkesztő: Fenyő Zsuzsanna
Nyomdai előkészítés: Trajan Könyvesműhely
Nyomás és kötés: Széchenyi Nyomda Kft., Győr, 2002
Felelős nyomdavezetők: Nagy Iván és Nemere Zsolt ügyvezetők

Terjeszti a Magyar Posta Rt. ÜLK és a Medicina Könyvkiadó Rt.
Előfizethető a kiadónál 1054 Budapest, Zoltán utca 8.,
telefon: (361) 331 0781, fax: (361) 312-2450, postautalványon vagy átutalással a kiadó 10200940-21511787 számú ABN-AMRO Banknál vezetett számlájára.
Előfizetési díj egy évre 16 000,- Ft, fél évre 9000,- Ft, negyedévre 5000,- Ft.
Egyes szám ára 490,- Ft.

Subscription with postage and handling:
EUR 199 per vol.
INDEX: 25674 - ISSN 0030-6002

ELMÉLETI TÖMB KÖZÖS KÖNYVTÁRA
1089 Budapest Nagyvárad tér 4.

ORVOSI HETILAP

143. évfolyam 44. szám – 2002. november 3.

A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

HUNGARIAN MEDICAL JOURNAL

November 3., 2002. Volume 143. No. 44.

OFFICIAL JOURNAL OF MARKUSOVSZKY LAJOS' FOUNDATION

Perkután vertebroplasztika: módszer, indikációk, eredmények
Baráth Krisztina dr., Martin Jean-Baptiste dr., Fasel H. Jean dr., Tokugana Koji dr., Szikora István dr., Marton János dr., Nyáry István dr., Rüfenacht A. Daniel dr. 2469

ÚJ TERÁPIÁS ELJÁRÁSOK

Akut ischaemiás stroke thrombolysise intravénás rekombináns szöveti plazminogén aktivátorral
May Zsolt dr., Kakuk Ilona dr., Óváry Csaba dr., Ricsóy Gabriella dr., Skopál Judit dr., Szegedi Norbert dr., Varga Dániel dr., Nagy Zoltán dr. 2479

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

A bélhámsejtek osztódásának és apoptózisának változása colitis ulcerosa szöveti aktivitásának függvényében
Sipos Ferenc dr., Zágoni Tamás dr., Molnár Béla dr., Tulassay Zsolt dr. 2485

SZŰRŐVIZSGÁLATOK

A gyermekkori diabetes mellitus klinikai heterogenitása Baranya megyében
Makovi Helga dr., Soltész Gyula dr., Hermann Róbert dr. 2489

HORUS

A császármetszés története Magyarországon a XIX. század végéig
Varjassy Péter dr. 2493

Orvos és a zene
Gorka Tivadar dr. 2500

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 2505

HÍREK 2518

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK 2519

OH-QUIZ 2519

Percutaneous vertebroplasty: methods, indications, results
Baráth, K., Martin, J.-B., Fasel, H. J., Tokugana, K., Szikora, I., Marton, J., Nyáry, I., Rüfenacht, A. D. 2469

NEW THERAPEUTIC METHODS

Thrombolysis with intravenous recombinant tissue-type plasminogen activator for acute ischaemic stroke
May, Zs., Kakuk, I., Óváry, Cs., Ricsóy, G., Skopál, J., Szegedi, N., Varga, D., Nagy, Z. 2479

ORIGINAL ARTICLES

Changes of the proliferation and colonic epithelial cells considering of the histological activity of ulcerative colitis
Sipos, F., Zágoni, T., Molnár, B., Tulassay, Zs. 2485

SCREENINGS

Clinical heterogeneity of childhood diabetes in Baranya county, Hungary
Makovi, H., Soltész, Gy., Hermann, R. 2489

HORUS

The history of Caesarean section in Hungary in late 19th century
Varjassy, P. 2493

Doctor and the music
Gorka, T. 2500

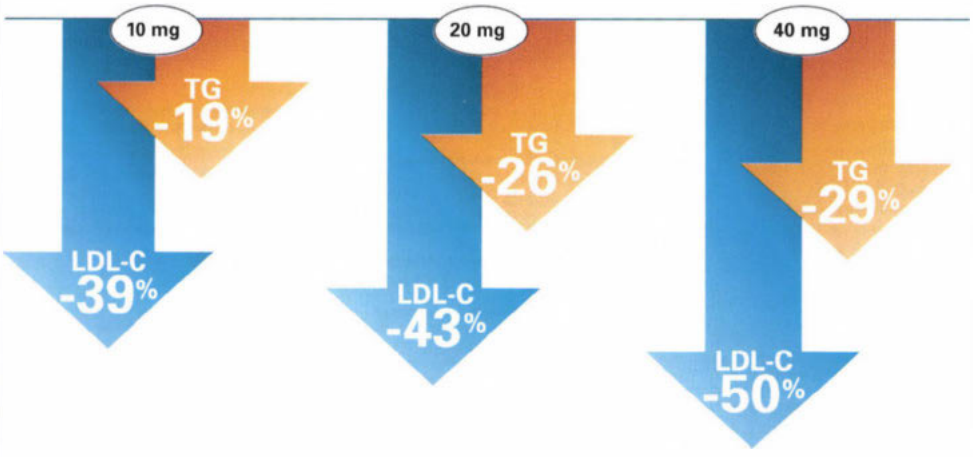
FROM THE LITERATURE 2505

NEWS 2518

OH-QUIZ 2519

SORTIS®
atorvastatin calcium
tablets

A teljes dózistartományban erélyes hatás a lipid paraméterekre[2]



Már a Sortis® 10 mg-os kezdődózisával hypercholesterinaemiás betegek 83%-a elérte az NCEP ATP III LDL-koleszterin célértéket[1]

A VILÁG LEGGYAKRABBAN HASZNÁLT LIPIDSZINT CSÖKKENTŐ KÉSZÍTMÉNYE[3]

1. Data on file. Pfizer Inc., New York, NY.
2. Pooled results (mean) from 2 multicenter, placebo-controlled, dose-response studies in patients with hypercholesterolemia.
Nawrocki JW, Weiss SR, Davidson MH, et al. Reduction of LDL cholesterol by 25% to 60% in patients with primary hypercholesterolemia by atorvastatin, a new HMG-CoA reductase inhibitor.
Arterioscler Thromb Vasc Biol 1995;15:678-682.
Schrott H, Fereshetian AG, Knopp RH, et al. A multicenter, placebo-controlled, dose-ranging study of atorvastatin. J Cardiovasc Pharmacol Therapeut1998;3:119-124.
3. IMS National Prescription Audit; May 2001.

Pfizer

SORTIS
atorvastatin calcium
tablets

ATC: C10A A05

1. A GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNY MEGNEVEZÉSE
Sortis 10 mg, ill. 20 mg, ill. 40 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL
10mg, ill. 20 mg, ill. 40 mg atorvasztatinum (atorvasztatin-kalcium formájában) filmtablettánként.

3. GYÓGYSZERFORMA
Filmtabletta.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK
4.1 Terápiás javallatok
A diéta kiegészítéseként az emelkedett összkoleszterin-, LDL-koleszterin-, apolipoprotein-B és trigliceridszint csökkentésére, primer hypercholesterinaemiában, beleértve a familiáris hypercholesterinaemiát (heterozigóta forma) és kevert hyperlipidaemiában (megfelel a Fredrickson szerinti IIa és IIb típusnak) , ha a diéta és egyéb, nem gyógyszeres beavatkozások nem hoznak eredményt. A Sortis továbbá homozigóta familiáris hypercholesterinaemiás betegek összkoleszterin- és LDL-koleszterinszint csökkentésének kezelésére egyéb lipidcsökkentő eljárások (pl. LDL-apheresis) kiegészítéseként, vagy ezen eljárások hiányában javasolt.

4.2 Adagolás és alkalmazás
Az atorvasztatin alkalmazása előtt a betegnek a szokásos lipidcsökkentő diétát kell előírni, és azt az atorvasztatin kezelés ideje alatt is folytatni kell. A szokásos kezdőadag napi 1-szer 10 mg atorvasztatin. Az adagolást egyedileg, a kiindulási LDL-koleszterin szint, a kezelés célja és a beteg reagálása alapján kell módosítani. Az adagolást 4 hetes vagy nagyobb időközökben indokolt a klinikai képnek megfelelően módosítani. A maximális napi adag: 1-szer 80 mg.
A gyógyszert bármely napszakban, étkezéstől függetlenül be lehet venni.
Primer hypercholesterinaemia és kevert hiperlipidaemia: A betegek többsége naponta egyszer 10 mg Sortis-szal eredményesen kezelhető. A kezelés eredménye 2 héten belül mutatkozik, de a maximális terápiás hatást általában 4 hét alatt lehet elérni. A hatás tartós kezelés során is fennáll.
Az Európai Atherosclerosis Társaság (EAS) ajánlása a lipidstátusra (1998): Igazolt koronáriabetegségben, vagy más atherosclerosis okozta betegségben szenvedő és szívbetegség szempontjából magas rizikójú iszkémiás egyének esetén az ajánlott LDL-C <3 mmol/l (115mg/dl) és az összkoleszterin <5 mmol/l (190 mg/dl).
Heterozigóta familiáris hypercholesterinaemia: A kezdő adag naponta egyszer 10 mg. Az adagot egyedileg, a vér LDL-koleszterin szintjének függvényében kell megállapítani. Az adagolás 4 hetes időközökben módosítandó, napi 40 mg eléréséig. Ezt követően a napi 40 mg atorvasztatin epesavkötő ioncserélő gyantával kombinálható, vagy az adagolás legfeljebb napi egyszer 80 mg atorvasztatin dózishatárig növelhető.
Homozigóta familiáris hypercholesterinaemia: Egy klinikai vizsgálat 64 betege közül 46 esetében ismert volt az LDL-receptor státusza. Ennél a 46 betegnél az LDL-koleszterin szintjének átlagos csökkenése hozzávetőlegesen 21 % volt. A Sortis dózisát napi 80 mg-ig emelték. A homozigóta familiáris hypercholesterinaemiás betegeknél a Sortis adagolása napi 10-80 mg-os értékek között állítandó be, mely egyéb lipidcsökkentő eljárás (pl. LDL-apheresis) kiegészítésére, vagy annak hiányában alkalmazható.
Beszűkült vesefunkciójú betegek kezelése: A vesebetegségnek nincs hatása sem a Sortis plazmakoncentrációira, sem a lipidekre kifejtett hatására, így az adag módosítása nem szükséges.
Idősek kezelése: A gyógyszer hatása, ill. biztonságossága - az ajánlott adagolás mellett – a 70 évesnél idősebb betegek esetén hasonló az átlagos populációnál észlelthez.
Gyermekek kezelése: Gyermekek kezelése csak szakorvosi felügyelet mellett lehetséges, erre vonatkozó tapasztalatok csak súlyos anyagcserezavarban, pl. homozigóta familiáris hypercholesterinaemiában szenvedő kisszámú (4-17 éves) beteganyagról állnak rendelkezésre. A javasolt kezdő adag ezen betegek esetében naponta egyszer 10 mg, mely a beteg türőképességétől és a kezelésre adott klinikai válaszától függően 80 mg-ig emelhető. A gyermekek fejlődésére vonatkozóan nem állnak rendelkezésre biztonságossági adatok.

4.3. Ellenjavallatok
A Sortis ellenjavallt ezen gyógyszer alkotórészeinek bármelyikével szemben túlérzékeny betegeknek, aktív májbetegség esetén, vagy ha a szérumtranszaminázok tisztázatlan okból tartósan a normális érték háromszorosa fölé emelkednek. Myopathia, terhesség, szoptatás esetén; ill. fogamzóképes korban a terhesség ellen nem megfelelően védekező nők számára.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvatossági intézkedések
Májra gyakorolt hatás: A kezelés megkezdése előtt és alatt is szabályos időközökben el kell végezni a májfunkciós próbákat. Azokon a betegeken, akiken májkárosodásra utaló bármilyen jelek vagy tünetek jelentkeznek, haladéktalanul el kell végezni a májfunkciós próbákat. Azokat a betegeket, akikben a transzamináz értékek emelkednek, a lelet normalizálódásáig megfigyelés alatt kell tartani. Ha a transzamináz értékek tartósan meghaladják a normális érték háromszorosát, ajánlatos a Sortis adagját csökkenteni vagy a kezelést abbahagyni. Azoknak a betegeknek, akik jelentős mennyiségű alkoholt fogyasztanak és/vagy akiknek kórtörténetében májbetegség szerepel, az atorvasztatin-kezelése fokozott óvatosságot igényel.
Vázizomzatra gyakorolt hatások: Atorvasztatin-kezelés alatt álló betegekben jelentettek szövődménymentes myalgiát, izomgörcsöket. Meg kell szakítani az atorvasztatin-kezelést, ha a kreatinfoszfokináz (CPK)-aktivitás jelentősen emelkedik, vagy ha myopathiát lehet kórismézni, ill. feltételezni. Myopathiára utaló jel vagy tünet esetén ellenőrizni kell a CPK-aktivitást. Ha ez huzamosabb időn át, jelentősen emelkedett marad (CPK nagyobb, mint a normálérték felső határának tizszerese), javasolt az adag csökkentése vagy az atorvasztatin-kezelés abbahagyása (ld. még 4.5. Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók).

4.5. Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók
Az atorvasztatin és ciklosporin, fibrátok, makrolid antibiotikumok, azol-típusú antimikotikumok vagy nikotinsavszármazékok (niacin)együttadása a myopathia kifejlődésének kockázatát növeli, melyhez ritka esetekben rhabdomyolysis, ill. - a myoglobinuria következményeként – veseelégtelenség csatlakozik. Az atorvasztatint a cytochrom P450 3A 4 metabolizálja. A más HMG-CoA-reduktáz gátlókkal nyert tapasztalatok alapján a Sortist a cytochrom P450 3A 4 gátlókkal (pl. ciklosporin, makrolid antibiotikumok: pl. eritromicin és azol-típusú antimikotikumok: pl. itrakonazol) együtt csak fokozott óvatossággal szabad adni. Azon gyógyszerek Sortisra gyakorolt hatása, melyek a cytochrom P450 3A 4-et indukálják (pl. fenitoin, rifampicin), nem ismert. Ugyanezen izoenzim segítségével metabolizálódó egyéb gyógyszerekkel nem ismeretesek ugyan kölcsönhatások, de a szűk terápiás indexre figyelemmel kell lenni, pl. III. csoportú antiarrhythmiás szerek (amiodaron) esetén.
Klinikai vizsgálatok során, melyekben a Sortist vérnyomás-, ill. vércukoszint-csökkentő gyógyszerekkel együtt alkalmazták, szignifikáns klinikai interakciót nem észleltek.
Eritromicin: egészséges személyekben a Sortis és naponta 4-szer 500 mg eritromicin,– a cytochrom P 450 3A 4 ismert inhibitora – együttes alkalmazása az atorvasztatin plazmaszintjének növekedését eredményezte.
Digoxin: Digoxin-és a Sortis többszöri dózisban történő egyidejű bevétele a digoxin plazmakoncentrációját a steady-state folyamán kb. 20 %-kal növelte. Ezért azokat a betegeket, akik digoxint szednek, megfelelő megfigyelés alatt kell tartani.
Orális fogamzásgátlók: Orális fogamzásgátlók atorvasztatinnal történő együttadása a noretiszteron és etinilösztradiol szintjének emelkedéséhez vezetett. Ezt a koncentrációnövekedést az orális fogamzásgátló adagjának megválasztásánál figyelembe kell venni.
Colestipol: colestipol és Sortis egyidejű bevételekor az atorvasztatin és aktív metabolitjai plazmaszintje csökkent (kb. 25 %). Ugyanakkor a két szer együttes szedésekor a lipidszint nagyobb mértékben csökkent, mint külön-külön történő bevételkor.
Antacidumok: A Sortis magnézium- vagy alumíniumhidroxid hatóanyagú antacidum-szuszpenziókkal együtt történő bevétele az atorvasztatin és aktív metabolitjai plazmaszintjének kb. 35 %-os csökkenését eredményezte. Az LDL-koleszterin csökkenése ugyanakkor változatlan volt.
Warfarin: Sortis és warfarin egyidejű bevétele a kezelés első napjaiban a prothrombin idő kismértékű csökkenését eredményezte, ami 15 nap alatt normalizálódott. Ennek ellenére azokat a betegeket, akik orális antikoagulánst szednek, fokozottan kell ellenőrizni, ha kezelésüket Sortisszal egészítik ki.
Fenazon: fenazon mellett a Sortis ismételt bevétele csekély vagy semmilyen hatást sem gyakorolt a fenazon kiválasztására.
Cimetidin: cimetidin és Sortis interakciójának vizsgálata során nem figyeltek meg kölcsönhatásokat.

4.6 A készítmény alkalmazása a terhesség és szoptatás időszakában
A Sortis ellenjavallt terhesség és szoptatás alatt. Fogamzóképes korban lévő nőknek megfelelő fogamzásgátló módszereket kell alkalmazniuk. Az atorvasztatin biztonságos voltát terhesség és szoptatás idején eddig nem bizonyították.
Állatkísérletek eredményei arra utalnak, hogy a HMG-CoA-reduktázt gátlók az embrió és a foetus fejlődését befolyásolhatják. Vemhes patkányok atorvasztatin kezelésekor 20 mg/kg/nap adagolásnál az utódok fejlődésének késleltetését és a szülést követően csökkent túlélést figyeltek meg. Patkányok anyatejében a plazmaéhoz hasonló atorvasztatin és aktív metabolit koncentrációkat mértek. Nem ismert, hogy a hatóanyag vagy metabolitjai az emberi anyatejbe is átjutnak-e.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre
Nem jelentettek arra utaló nemkívánatos eseményeket, hogy a Sortist szedő betegek gépjárművezetéshez és veszélyes gépek üzemeltetéséhez szükséges képességei csökkennének.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások
A Sortis általában jól tolerálható. A mellékhatások többnyire enyhék és átmeneti jellegűek. Klinikai vizsgálatok során a Sortisnak tulajdonított mellékhatások miatt a betegek kevesebb mint 2 %-a hagyta abba a kezelést.
Ellenőrzött klinikai vizsgálatok során a Sortis terápiának tulajdonított leggyakoribb mellékhatások (1 %, vagy több mint 1 %): székrekedés, puffadás, émesztési zavarok, hasfájás, fejfájás, émelygés, myalgia, asthenia, hasmenés és álmatlanság.
Mint más HMG-CoA-reduktázt gátlók esetében, a Sortissal kezelt betegekben is a szérumtranszaminázok emelkedését jelentették. Ez csekély mértékű és átmeneti jellegű emelkedés volt, mely nem vezetett a terápia megszakításához. Klinikai jelentőségű emelkedést (több, mint a normális érték felső határának 3-szorosa) a Sortisszal kezelt betegek 0,8 %-ában mértek. Ezen enzimemelkedések dózistól függő mértékben jelentkeztek, és minden esetben átmenetinek bizonyultak. A szérum kreatinfoszfokináz (CPK) szintek emelkedését (a normális tartomány felső értékének 3-szorosát meghaladó mértékben) a klinikai vizsgálatok során a Sortist kapó betegek 2,5 %-ában észlelték. A normális felső határát több mint 10-szeresen meghaladó értéket a Sortisszal kezelt betegek 0,4 %-ában észlelték. Ezen betegek 0,1 %-a számolt be egyidejű izomfájdalmakról, az izomzat érzékenységéről vagy gyengeségről. Az alábbi ritkán előforduló mellékhatásokról számolnak be. Nem valamennyi tekinthető szükségszerűen az atorvasztatin kezelés közvetlen következményének: myositis, myopathia, rhabdomyolysis, paraesthesia, perifériás neuropathia, pancreatitis, hepatitis, cholestatikus icterus, anorexia, hányás, alopecia, pruritus, bőrkiütés, impotencia, hyperglykaemia és hypoglykaemia, mellkasi fájdalom, szédülés, thrombocytopenia és allergiás reakciók, pl. angioneurotikus oedema.

4.9 Túladagolás
Az atorvasztatin túladagolásának speciális kezelése nincs. Ha túladagolás fordul elő, a beteget tünetileg kell kezelni. Ha szükséges, támogató beavatkozásokat kell végezni. Rendszeresen el kell végezni a májfunkciós próbákat, és ellenőrizni kell a szérum CPK értékeket. A hatóanyag nagy arányban kötődik a plazmafehérjékhez, ezért a haemodialyzistől nem várható az atorvasztatin-clearance szignifikáns gyorsítása.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK
5.1 Farmakodinamiás tulajdonságok
ATC: C10AA05
Az atorvasztatin a HMG-CoA-reduktáz szelektív, kompetitív gátlója. Ez az enzim katalizálja a 3-hidroxi-3-metil-glutaril-koenzim-A átalakulás sebességét mevalonáttá, ami ide értve a koleszterint is, a szterolok előanyaga. A májban a trigliceridek és a koleszterin beépülnek a VLDL-be és a szövetekhez történő továbbszállítás céljából a plazmába kerülnek. Az alacsony sűrűségű lipoproteinek (LDL) a VLDL-ből keletkeznek és túlnyomórészt a nagyaffinitású LDL-receptorok révén épülnek le. Az atorvasztatin a HMG-CoA-reduktáz és a májban folyó koleszterinszintézis gátlása révén csökkenti a plazmában a koleszterin- és a lipoproteinszintet és emeli a májban lévő sejtfelszíni LDL-receptorok számát, ami gyorsítja az LDL felvételét és leépítését. Az atorvasztatin csökkenti az LDL-produkciót és az LDL részecskék számát. Az atorvasztatin az LDL-receptoraktivitás mélyrehatóan és tartós növekedését hozza létre, a keringő LDL részecskék minőségének kedvező változásával egybekötve. A Sortis homozigóta familiáris hypercholesterinaemiában szenvedő betegekben az LDL-koleszterinszint csökkenését hozza létre. A betegek ezen csoportja általában nem reagál a lipidcsökkentő gyógyszerekre. Egy dózishatástanulmányban kimutatták, hogy a Sortis csökkenti az összkoleszterin szintet (30-46 %), az LDL-koleszterin szintet (41-61 %), az apolipoprotein B-t (34-50 %) és a triglicerid szintet (14-33 %), és egyidejűleg változó mértékben emeli a HDL-koleszterin szintet és az apolipoprotein-A1-szintet a plazmában. Ezek az eredmények azonos mértékben vonatkoznak a heterozigóta familiáris hypercholesterinaemiában, a hypercholesterinaemia nem familiáris formájában és a kevert hyperlipidaemiában – beleértve a nem inzulinfüggő diabetes mellitust is – szenvedő betegre. Az összkoleszterin-, LDL-koleszterin és apolipoprotein B szintek csökkenése a cardiovascularis események számának és halálozásának csökkenését eredményezik. Az atorvasztatinnal végzett morbiditási és mortalitási vizsgálatok még nem fejeződtek be.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok
Felszívódás: Az atorvasztatin, per os bevételét követően gyorsan felszívódik. A maximális plazmaszintet 1-2 óra alatt éri el. A felszívódás mértéke a hatóanyag mennyiségével arányosan növekszik. Az abszolút biohasznosulás megközelítően 12 % és a szisztémásan hasznosuló HMG-CoA-reduktázt gátló aktivitás kb. 30 %. A csekély szisztémás hasznosulás a gastrointestinalis mucosában lezajló preszisztémás clearance-szel és/vagy a májban lezajló first-pass anyagcserével magyarázható.
Eloszlás: Az atorvasztatin látszólagos eloszlási térfogata kb. 381 l. A szer ≥98 %-ban kötődik a plazmafehérjéhez.
Metabolizmus: Az atorvasztatint a citokróm P450 3A 4 –orto- és parahidroxilált származékokká és különböző ß-oxidációs termékekké metabolizálja. In vitro a HMG-CoA-reduktázt az orto- és a parahidroxilált származékok és az atorvasztatin azonos mértékben gátolják. A HMG-CoA-reduktázra irányulókeringő gátlóaktivitás mintegy 70 %-át az aktív metabolitoknak tulajdonítják.
Kiválasztás: Az atorvasztatin hepatikus és/vagy extrahepatikus átalakulását követően főleg az epével választódik ki. Ennek ellenére úgy látszik, hogy a hatóanyag nem vesz részt jelentős enterohepatikus körforgásban. Az atorvasztatin átlagos eliminációs felezési ideje a plazmából emberben kb. 14 óra. A HMG-CoA-reduktázt gátló aktivitás felezési ideje kb. 20-30 óra. Ez arra vezethető vissza, hogy a biológiailag aktív metabolitok is hozzájárulnak a gátló hatáshoz.
Farmakokinetikai jellemzők különleges betegcsoportokban
Idősek: Az atorvasztatin és aktív metabolitjainak plazmakoncentrációja magasabb egészséges idősebb egyéneknél, mint fiatalabb felnőttekben; ugyanakkor a lipidekre gyakorolt hatása megegyező a fiatalabb egyénekben tapasztaltakkal.
Gyermekek: Farmakokinetikai adatok nem állnak rendelkezésre.
Nemek közötti különbségek: Az atorvasztatin és aktív metabolitjainak plazmakoncentrációja nőkben különbözik (általában 20 %-kal magasabb a Cmax, és 10 %-kal alacsonyabb az AUC) a férfiakétól. Mivel a lipidcsökkentő hatás mértékében nincs különbség férfiak és nők között, ezeknek a különbségeknek nincs klinikai jelentősége.
Veseelégtelenség: A vesebetegség nem befolyásolja az atorvasztatinnak és aktív metabolitjainak plazmakoncentrációját és a lipidekre gyakorolt hatását.
Májelégtelenség: Krónikus alkoholos májbetegségben (Childs-Pugh B) az atorvasztatin plazmakoncentrációja lényegesen emelkedett (Cmax kb.16-szorosára és az AUC kb. 11-szeresére).

5.3 A preklinikai biztonsági vizsgálatok eredményei
Az atorvasztatin patkányokban nem volt karcinogén. A maximális alkalmazott adag 63-szorosa volt a maximális humán dózisnak (napi 80 mg)- mg/ttkg alapján, és 8-16-szor magasabb a teljes gátló aktivitás alapján meghatározott AUC (0-24) értékeket alapul véve. Két évig tartó, egereken végzett vizsgálat során hímállatokban nőtt a hepatocellularis adenomák, nőstény állatokban a hepatocellularis carcinomák incidenciája abban a csoportban, melyet a maximális dózissal kezeltek, és a ttkg-ra vonatkoztatott maximális adag 250-szer nagyobb volt, mint az emberben vizsgált legnagyobb adag. A szisztémás hatás 6-11-szer magasabb volt az AUC (0-24) értékek alapján. Négy in vitro vizsgálat során -metabolikus aktivitással vagy anélkül, - és egy in vivo vizsgálatban az atorvasztatin nem mutatott mutagen vagy clastogen hatást. Állatkísérletekben 175 illl. 225 mg/ttkg/nap adagolásnál az atorvasztatin nem volt hatással a him ill. ill. nőstény állatok fertilitására, illetve nem mutatott teratogen hatást.

6. GYÓGYSZERÉSZETI ADATOK
6.1 Segédanyagok jegyzéke
Segédanyagok: poliszorbát 80, magnézium-sztearát, hidroxi-propil-cellulóz, kroszkarmellóz-nátrium, laktóz monohidrát, kalcium-karbonát, mikrokristályos cellulóz, Szimetikon emulzió, „Opadry White YS-1-7040" (hipromellóz, makrogol 8000, titán-dioxid, talkum), „Candelilla viasz".

6.2 Inkompatibilitások
Nem ismertek.

6.3 Lejárati idő
3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások
Eltartása: szobahőmérsékleten, 20-25 °C között.

6.5 Csomagolás
30 db, 50 db, ill. 100 db (10 mg-os), fehér, ovális, filmbevonatú tabletta, egyik oldalán „10" másik oldalán „PD155" jelzéssel ellátott filmtabletta.
30 db, 50 db, ill. 100 db (20 mg-os), fehér, ovális, filmbevonatú tabletta, egyik oldalán „20" másik oldalán „PD156" jelzéssel ellátott filmtabletta.
30 db, 50 db, ill. 100 db (40 mg-os), fehér, ovális, filmbevonatú tabletta, egyik oldalán „40" másik oldalán „PD157" jelzéssel ellátott filmtabletta.

6.6 A készítmény felhasználására/kezelésére vonatkozó útmutatások
Nincsenek.

6.7 Megjegyzés +
Kiadhatóság: Csak vényre kiadható gyógyszer (II. csoport)

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA
Pfizer Kft., Budapest

OGYI-T.: 6542/01- 03 (10 mg filmtabletta)
OGYI-T.: 6543/01- 03 (20 mg filmtabletta)
OGYI-T.: 6544/01- 03 (40 mg filmtabletta)

Alkalmazási előírás OGYI-eng. száma: 15.152/41/2001

	Fogyasztói ár (Ft)	Tb. támogatás (Ft)
Sortis 10 mg filmtabletta 30x	**6300**	**4410 (70%)**
Sortis 20 mg filmtabletta 30x	**10185**	**7130 (70%)**
Sortis 40 mg filmtabletta 30x	**11970**	**8379 (70%)**

Pfizer Kft.

Sort-2002/VIII/42

Perkután vertebroplasztika: módszer, indikációk, eredmények

Baráth Krisztina dr.[1, 2, 3], Martin Jean-Baptiste dr.[1], Fasel H. Jean dr.[3], Tokunaga Koji dr.[1], Szikora István dr.[2], Martos János dr.[2], Nyáry István dr.[2] és Rüfenacht A. Daniel dr.[1]

Genfi Egyetemi Kórház, Neuroradiológiai Osztály, Genf (Svájc)
(osztályvezető főorvos: Rüfenacht A. Daniel dr.)[1]
Országos Idegsebészeti Tudományos Intézet, Budapest (intézetvezető főorvos: Nyáry István dr.)[2]
Genfi Orvostudományi Egyetem, Anatómiai Intézet, Genf (Svájc) (igazgató: Orci Lelio dr.)[3]

A perkután vertebroplasztika (PVP) olyan intervenciós radiológiai beavatkozás, melynek során perkután szúrásból megszilárduló folyékony polimert, úgynevezett csontcementet fecskendezünk a beteg csigolyatestbe. A PVP-t 1984-ben, Franciaországban alkalmazták először csigolyatest haemangioma kezelésére, azóta a technikai háttér fejlődésével és a tapasztalatok bővülésével az indikációs paletta folyamatosan szélesedik. Napjainkban a PVP széles körben alkalmazott módszer, főleg csigolyatest haemangioma, malignus csigolyatest tumor, valamint osteoporotikus kompressziós csigolyatörés kezelésére. A módszer egyedülálló előnye, hogy a meggyengült szerkezetű csigolya stabilizálása mellett – részben ezzel együttjáróan – azonnali és tartós fájdalomcsillapító hatást eredményez. Tudományos közlemények alapján a beavatkozás az esetek 80–100%-ában eredményes, szövődmény 1–10%-ban fordul elő. A gondosan kiválasztott betegek esetében a PVP igen értékes, minimálisan invazív módszer, melylyel a fájdalom azonnali csökkentése révén a mobilitás is gyorsan visszanyerhető. További munka szükséges azonban a hosszútávú eredmények feldolgozásához. A jelen összefoglaló közlemény részletesen ismerteti a módszert irodalmi áttekintés és az első szerző személyes tapasztalatai alapján, melyeket a Genfi Egyetemi Kórház Neuroradiológiai Osztályán szerzett.

Kulcsszavak: perkután vertebroplasztika, csigolyatest haemangioma, malignus csigolyatest tumor, osteoporotikus kompressziós csigolyatörés, csontcement, polymethylmethacrylate

Percutaneous vertebroplasty: methods, indications, results. Percutaneous vertebroplasty (PVP) is a radiologically guided therapeutic procedure, which consists of percutaneous injection of a liquid polymer (bone cement) into a destroyed vertebral body. PVP was invented in 1984, in France, first for treating vertebral body haemangioma. Since its introduction the indications have been expanded progressively and today PVP is indicated mainly for treatment of vertebral haemangioma, malignant vertebral tumor and osteoporotic vertebral compression fracture. The unique advantage of this technique is that besides the stabilization of the vertebral body – and partly in connection with this – it affords prompt and lasting pain relief. Based on published data the success rate of the procedure is 80-100% with a complication rate of 1-10 %. Thus, PVP is a valuable minimally invasive tool, providing immediate pain relief and early mobility in carefully selected patients. However, further work is needed to define the benefits of PVP compared to the standard treatment. The purpose of this paper is to demonstrate the technique by analyzing scientific reports published to date and summarizing the first author's own experience gained at the University Hospital of Geneva, Department of Neuroradiology, Switzerland.

Key words: percutaneous vertebroplasty, vertebral body haemangioma, malignant vertebral tumor, osteoporotic vertebral compression fracture, bone cement, polymethylmethacrylate

A perkután vertebroplasztika (PVP) a destruált csigolyatestbe fecskendezett folyékony, megszilárduló polimer (polymethylmethacrylate, PMMA), a csontcement által stabilizálja a csigolyát, miközben gyors és tartós fájdalomcsillapító hatást idéz elő (4).

Csigolyastabilizáló hatás

A folyékony állapotban befecskendezett csontcement a polimerizáció következtében fokozatosan egyre viszkózusabb, majd néhány perc elteltével kemény és igen ellenálló anyaggá válik. Ezzel kitölti a fellazult szerkezetű csigolya pórusait és jelentősen növeli annak mechanikai stabilitását (3, 28, 36, 47) és ellenálló erejét (3, 13, 47).

Rövidítések: PVP = perkután vertebroplastika; PMMA = polymethylmethacrylate; MMA = methylmethacrylate

Fájdalomcsillapító hatás

Feltételezések szerint a csigolyatest betegségek okozta gerincfájdalom hátterében a megváltozott statikai viszonyok miatti instabilitásból adódó, a csonthártya, ízületi, és szalagos rendszerek szabad idegvégződéseinek irritációja, a destruált csigolyatest gyulladásos reakciója áll (33). A PVP fájdalomcsillapító hatása tehát egyrészt a csigolyatest stabilizálásának (39), másrészt a csontszerkezetben lévő idegvégződések roncsolásának (4) köszönhető. Ez utóbbi oka való-

színűleg a polimerizáció során felszabaduló hő (60–70 °C) (15), valamint a cement kémiai és ischemiát okozó hatása (33).

Módszerek

Anyagok és eszközök

A perkután szúrás – a kezelendő régiótól függően – különböző vastagságú és hosszúságú tűkkel végezhető. A nyaki csigolyák punctiója általában 15 G vastag (1,83 mm) és 10 cm hosszú, a lumbalis csigolyák szúrása 10–13 G-s (3,25–2,34 mm), 10–15 cm-es, normális biopsziás, vagy a PVP-hez speciálisan kifejlesztett tűkkel történik. A csontcement befecskendezéséhez 1–3 ml-es Luer-Lok (31, 32), vagy 10 ml-es csavarozható fecskendő (37) használandó. A megfelelő fecskendő kiválasztása azért fontos, mert igen kis mennyiségű, nagyon sűrű anyagot kell nagy nyomás alatt a megfelelő helyre juttatni, miközben mindvégig uralni kell a befecskendezett cement mozgását. A csontcementcsomag steril cementport (PMMA, polymethylmethacrylate) és egy ampulla folyadék adalékanyagot (MMA, methylmethacrylate monomer) tartalmaz. Tapasztalatok szerint a cementporhoz gyárilag kevert bárium-szulfát mennyisége nem elegendő a PMMA útjának biztonságos követéséhez, ezért további steril sugárelnyelő anyag, úgymint bárium-szulfát, tantalum vagy tungsten kiegészítő adása nélkülözhetetlen. A beavatkozás nagy felbontóképességű angiográfiás készülékkel történik, bár egyes szerzők csak CT (12), mások CT és angiográfia kombinációs (22) vezérlést ajánlanak.

Betegkiválasztás és előkészítés

A betegkiválasztás hagyományos gerincröntgen-, CT-, és ha lehet, MRI-vizsgálatok, valamint gondos neurológiai vizsgálat alapján történik. A gerincröntgen általános áttekintő képet nyújt a csontszerkezetről (*2. ábra A*), melyet CT-vel (*2. ábra C*) tehetünk pontosabbá, az MRI (17, 39) alapján pedig következtethetünk a kórfolyamat terjedésére, agresszivitására (haemangioma, tumor) és korára (osteoporotikus kompressziós törés). Többszörös kompressziós törés és bizonytalan időbeli történés esetén a csontszcintigráfia szintén segítséget nyújthat a kezelendő csigolya kiválasztásában (39, 40). Mindezek az információk erősen befolyásolják az indikációt és a kezelési stratégiát.

A neurológiai vizsgálat a tünetek és panaszok pontos feltérképezésére szolgál, mely vizsgálat a beavatkozás után – összehasonlítás céljából – megismétlésre kerül. Fontos kritérium, hogy a beteg fájdalma pontosan köthető legyen a radiológiai elváltozáshoz, ezen korreláció hiányában a beavatkozás – tapasztalatok alapján – hiábavalónak bizonyul. Aneszteziológiai vizsgálat ugyancsak nélkülözhetetlen, hiszen a beavatkozás szedálásban és helyi érzéstelenítésben, vagy általános altatásban történik. Utóbbira a beteg rossz általános állapota, kooperációs képességének hiánya, nyaki csigolyák, vagy több csigolya együlésben való kezelése esetén kerül sor. A vastag tűk használata miatt a véralvadási paraméterek gondos mérése szintén fontos. A PVP előtt minden beteg rutinszerűen 1–2 g második vagy harmadik generációs cephalosporint kap intravénásan, a fertőzéses szövődmények megelőzésére.

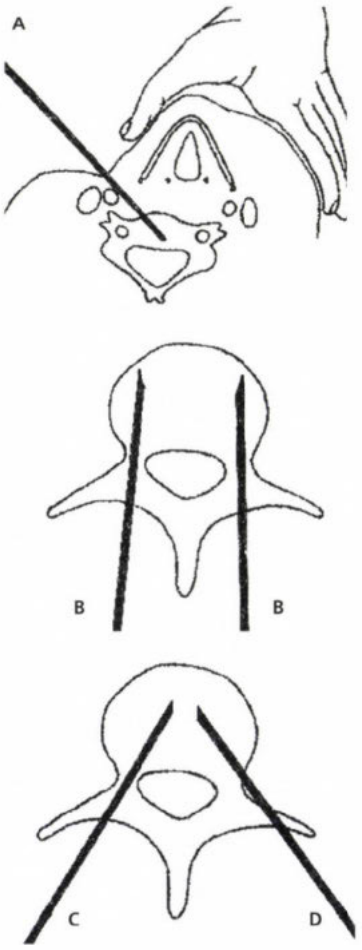
Szúrási technika

Cervicalis régió

A nyaki csigolyák szúrását a beteg háton fekvő helyzetében végezzük. Az első három nyaki csigolya kezelésére a transoralis behatolás a legalkalmasabb és legbiztonságosabb technika, hiszen az oropharynx magasságában a vékony lágyrészréteg átszúrásával közvetlenül a csigolyatesthez jutunk (48). Ebben az esetben azonban különös tekintettel kell lenni a szájüreg előzetes fertőtlenítésére. Az alsó négy nyaki csigolya punctiója anterolateralis behatolásból (*1. ábra A, 3. ábra B*), a légcső-nyelőcső és az érképletek között áthaladva végezhető. Ugyancsak alkalmazható ez a technika az első három nyaki és az első két thoracalis csigolya kezelésére.

Thoracalis és lumbalis régió

A thoracalis és lumbalis csigolyák esetében a leggyakrabban alkalmazott technika a transpedicularis behatolás (*1. ábra B*), melynek során a pediculuson keresztül szúrunk a csigolyába. Ennek egy továbbfejlesztett változata a lateralis transpedicularis behatolás (*1. ábra C*), mely medialisabb tűpozíciót, így optimálisabb töltést eredményez, és amely így lehetővé teszi a csak egyoldali szúrásból való feltöltést.



1. ábra: **(A)** Nyaki csigolya axiális irányú sematikus rajza, anterolateralis behatolás **(B)** Ágyéki csigolya axiális irányú sematikus rajza, kétoldali transpedicularis behatolás **(C)** Ágyéki csigolya axiális irányú sematikus rajza, lateralis transpedicularis behatolás **(D)** Ágyéki csigolya axiális irányú sematikus rajza, felülnézet, posterolateralis behatolás

A Genfi Egyetemi Kórház Neuroradiológiai Osztályán rutinszerűen ez utóbbi módszert alkalmazzuk. A postero lateralis behatolás (*1. ábra D*) a magas szövődményarány (pneumothorax, psoashaematoma, cementkicsorgás) miatt ma már kevésbé használatos módszer, leginkább csak akkor ajánlott, ha sebészeti rögzítő implantátum jelenléte miatt a behatolásra nincs más lehetőség. A beteg mindhárom módszer esetén hason fekszik. A csigolyatest elérése után a tű bevezetése az esetek többségében kis ütésekkel, fém- vagy fakalapács segítségével történik. Több csigolya kezelése esetén, minden kiválasztott régióban elvégezzük a szúrást, és csak ezután kezdünk hozzá a cement elkészítéséhez.

Biopszia

Ha a klinikai és a képalkotó vizsgálatok alapján nem lehet eldönteni egy csigolya kompressziós törésének természetét, vagy olyan csigolyametastasis esetén, amikor a primer tumor ismeretlen, biopsziát indokolt végezni, melynek segítségével 91–98%-os pontossággal (24, 41) juthatunk diagnózishoz. A biopsziás eszközt (catheter crocodile radial jaw, Boston Sci., (37)) a vertebroplastikás tű végső helyzetbe juttatása előtt, koaxiális rendszerben vezetjük a mintavételi helyre, és a cement befecskendezése előtt végezzük el a biopsziát.

Csigolyatest phlebographia

A bevezetett tűn keresztül 1–2 ml kontrasztanyag fecskendezhető lassan a csigolyatestbe, miközben lateralis irányból angiográfiás felvétel készül (*3. ábra B*). Az így beadott kontrasztanyag kirajzolja a később beadandó cement lehetséges útjait, így a tű helyzetének változtatásával, a cement sűrűségének időzítéssel való befolyásolásával, valamint a figyelem ráirányításával elkerülhetővé válnak az esetleges szövődmények (19, 31). Ugyanakkor előfordulhat kontrasztanyag-stasis kialakulása, ami elfedheti a következő lépésben befecskendezésre kerülő csontcementet, így ennek biztonságos követése nehézzé válik, növelve a szövődmény-kialakulás veszélyét. A rutinszerűen alkalmazott phlebographiát ellenzők tábora (14, 21, 22, 33, 39, 42) arra hivatkozik, hogy a kontrasztanyag és a cement viszkozitásbeli különbözősége miatt úgysem lehet következtetést levonni a cement útjára vonatkozóan. Kórházunkban következetesen végzünk phlebographiát (37), és ha veszélyes kiáramlást észlelünk (vena cava inferior, epiduralis vénák, perivertebralis lágyrészek), akkor egyrészt változtatunk a tű helyzetén, másrészt később kezdjük a cement beadását, hogy a cement sűrűségének növelésével a beadás kontrollálhatóbbá váljon.

Cement elkészítése és befecskendezése

A csontcement elkészítése a befecskendezés előtti pillanatban történik a használati útmutatásnak megfelelően. A kórházunkban is használt Simplex P (methylmethacrylate; Howmedica Inc., Rutherford, NJ) cement elkeszítése 16 ml steril cementpor, 5 ml folyadék adalékanyag, valamint a láthatóság fokozására 4 ml steril bárium-szulfát összekeverésével történik. A cement az idő teltével fokozatosan egyre sűrűbbé válik, mígnem 8 perc után eléri végső, sziklakeménységű állagát. A még fogkrémsűrűségű anyagot a fecskendőbe töltjük, amit 15 cm hosszú műanyag csővel a tűhöz csatlakoztatunk. A phlebographiás felvételtől függően, az összekeverés kezdetétől számítva 1–5 perc között kezdődik a befecskendezés, melyet igen lassan, végig lateralis (illetve az első nyaki csigolya esetében anteroposterior) fluoroszkópiás kontroll mellett végzünk. A cement csigolyatestből való kiáramlása esetén azonnal meg kell állni, de 20–30 másodperces várakozás után a beavatkozás folytatható. Azonban, ha a cement eléri a csigolyatest hátsó falát, a beavatkozást be kell fejezni. A beadott cement mennyisége a kezelt csigolya típusától függően 1–8 ml csigolyánként (14). A megfelelő töltöttségi állapot elérése után, illetve a teljes polimerizációs idő (8 perc) letelte előtt a mandrin bevezetésével a tűt fokozatos húzással-csavarással el kell távolítani.

Szövődmények

Az ortopédsebészetből jól ismert a csontcement szisztémás hypotensiot okozó hatása, vertebroplasztika során ilyen szövődményt eddig csak egyetlen esetben írtak le (49). A leggyakrabban előforduló szövődmények főleg a cement paravertebralis lágyrészekbe vagy vénákba való kicsorgásával kapcsolatosak. A cement az intervertebralis foramenekbe jutva idegnyomási tüneteket, az epiduralis térbe kerülve gerincvelő-kompressziót (26), a nyaki régió lágyrészeibe jutva dysphagiát okozhat. A vénákba került cement (*2. ábra D, 4. ábra, B, C*) tüdőembolisatióhoz (14, 43) és ugyancsak ideg- vagy gerincvelő-kompresszióhoz (44) vezethet, lokalizációtól függően. Radiculopathia 3,5–5%-ban fordul elő (5, 14, 42), mely az esetek többségében helyi infiltrációt vagy sebészeti beavatkozást igényel. Gerincvelő-kompressziót okozó súlyos szövődmény csak kivételesen fordul elő (14, 33), ilyenkor sürgős dekompressziós műtétet kell végezni. Posterolateralis behatolás során a thoracalis régióban pneumothorax, a lumbalis régióban psoashaematoma fordulhat elő. A tű csigolyába való bevezetése során – különösen szisztémás osztoporózis esetén – bordatörés is kialakulhat (31).

Gyulladásos szövődményekkel – úgymint pneumonia, spondylodiscitis, myelitis, meningoencephalitis – csak nagyon ritkán (5, 42), főként immunszupprimált betegek, valamint a száj baktériumflórája miatt a transoralis behatolás esetén kell számolni. Ilyen esetekben a szokásos preventív intravénás antibiotikum mellé kiegészítésképpen a cementbe is ajánlott antibiotikumot keverni (1,2 gramm tobramycin) (39).

Egy már kezelt oszteoporotikus csigolya közvetlen szomszédságában lévő csigolya másodlagos kompressziós törése 1,3%-ban fordul elő (5). Ez általában az egy hónaptól hat hónapig terjedő posztoperációs időszakban történik, valószínűleg a cementtel megerősített csigolya hatására megváltozott biomechanikai viszonyok következtében. Ezen késői szövődmény terápiája ismételt PVP.

Általánosságban, a szövődmények aránya oszteoporotikus kompressziós törés esetén 1–3%, csigolyahaemangioma esetén 2–5%, és 10% csigolyatest malignus tumorok esetén (5, 10, 14, 42).

Habár az MMA gőz nagy koncentrációban belélegezve káros a szervezetre (májnecrosis, tüdőödéma, tüdőemphysema, asthma, karcinogén hatás, neurotoxicitás), mérések alapján a PVP során alkalmazott menyiség jóval az egészségügyi határérték alatt van

(6), így a beavatkozást végző személyzet nincs kitéve egészségkárosodás veszélyének. Ennek ellenére a PVP-t csak jól ventillált helyiségben ajánlatos végezni, és kerülni kell a cement bőrrel való közvetlen érintkezését.

Beavatkozás utáni tennivalók

A PVP után rutinszerűen készül CT-vizsgálat a cementeloszlás és az esetleges cementkicsorgás mértékének megítélésére (*2. ábra D*) (37). Ezt követően a beteg néhány óráig fekvő helyzetben marad, majd fokozatos mobilizálás és egy éjszakai kórházi tartózkodás után hazamehet; kórházunkban is ezt a gyakorlatot követjük. Természetesen a tumoros, rossz általános állapotú betegek kórházi tartózkodása hosszabb. Az Amerikai Egyesült Államokban azonban egyre elterjedtebb az ambulánsan végzett PVP, melynek során a beteg 3-órás posztoperatív megfigyelés után elbocsátásra kerül. Az ismételt neurológiai vizsgálat elengedhetetlen az esetleges szövődmények kimutatásához, valamint a műtét sikerességének megítéléséhez. A beavatkozás után körülbelül az esetek 1%-ában átmenetileg növekszik a helyi fájdalom, ami valószínűleg a cement polimerizációjával kapcsolatos gyulladásos reakció következménye. Ez non-steroid vagy corticosteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek adásával kezelhető. A betegkövetés is igen egyedi, a telefoninterjútól kezdve (42) a rendszeres klinikai és radiológiai vizsgálatig minden módszer előfordul a különböző intézetekben.

Indikációk-kontraindikációk

Általánosságban a PVP indikációja minden olyan fájdalmas csigolyabetegség, amely a csontszerkezet pusztulásához vezet. Fő indikációi (5, 9, 14, 42) a csigolyatest haemangioma, csigolyatest metastasis vagy egyéb, a csigolyatestet érintő primer tumor, valamint az oszteoporotikus kompressziós törés. Az utóbbi időben traumás, csontelmozdulással nem járó csigolyatörés (19), valamint osteoblasticus metastasis PVP-vel való kezelését is leírták. A csigolya hátsó falának laesiója (5, 10, 16) és a kórfolyamat epiduralis térbe való terjedése (8, 29), valamint a csigolya több, mint 70%-os kompressziója (*4. ábra A, B és C*) a mai gyakorlatban már nem jelent abszolút kontraindikációt, de fokozott figyelmet és óvatosságot igényel. Továbbá, a kizárólag pediculust érintő, osteolysissel járó folyamat sem kontraindikációja többé a PVP-nek, kezelése – speciális technikával – lehetséges.

Kontraindikációt jelent súlyos cardiovascularis betegség a szedálás vagy altatás, dermatológiai infekció a fertőzésveszély, korrigálhatatlan coagulopathia pedig a nagy átmérőjű tűk használata miatt (1). Nem szabad PVP-t végezni akkor sem, ha nincs sebészeti háttér az esetleges szövődmények műtéti megoldására.

Eredmények

Csigolyatest haemangioma

A csigolyatest haemangioma benignus érdysplasia, melynek incidenciája 10–12% (29) és az esetek többségében nem okoz tüneteket. Ezen, benignus léziók karakterisztikus tulajdonságokkal rendelkeznek: függőleges trabekulák a röntgenfelvételen (*2. ábra A*), hipodenzitás a CT- (*2. ábra C*), és hiperintenzitás a T1 súlyozott MRI-felvételen a magas zsírtartalom miatt. Néhány esetben azonban a csigolyatest haemangioma agresszivitást mutat klinikai és/vagy radiológiai szempontból. Klinikai agresszivitás alatt fájdalom és/vagy neurológiai tünetek jelenlétét kell érteni. Radiológiai agresszivitásról akkor beszélünk, ha a következő jelek közül legalább három fellelhető (34): Th3–Th9 elhelyezkedés, a teljes csigolyatest érintettsége, a csigolyaív érintettsége, töredezett cortex szabálytalan határokkal, szabálytalan lépesméztünet, paravertebralis terjedés. Csökkent zsírtartalom, fokozott kontrasztanyag halmozás (CT és MRI) és epiduralis terjedés szintén az agresszivitás mellett szólnak. A PVP térhódítása előtt a fő terápiás módszerek a sebészet, transarterialis embolisatio, abszolút alkohollal történő direkt embolisatio és a sugárterápia voltak. A PVP előnye, hogy a betegség direkt embolisatiója mellett ugyanakkor stabilizálja is a beteg csigolyát (20). A klinikai és radiológiai agresszivitás alapján öt betegcsoportot különböztetünk meg, melyek esetében más és más kezelési stratégiát ajánlatos követni (14, 42).

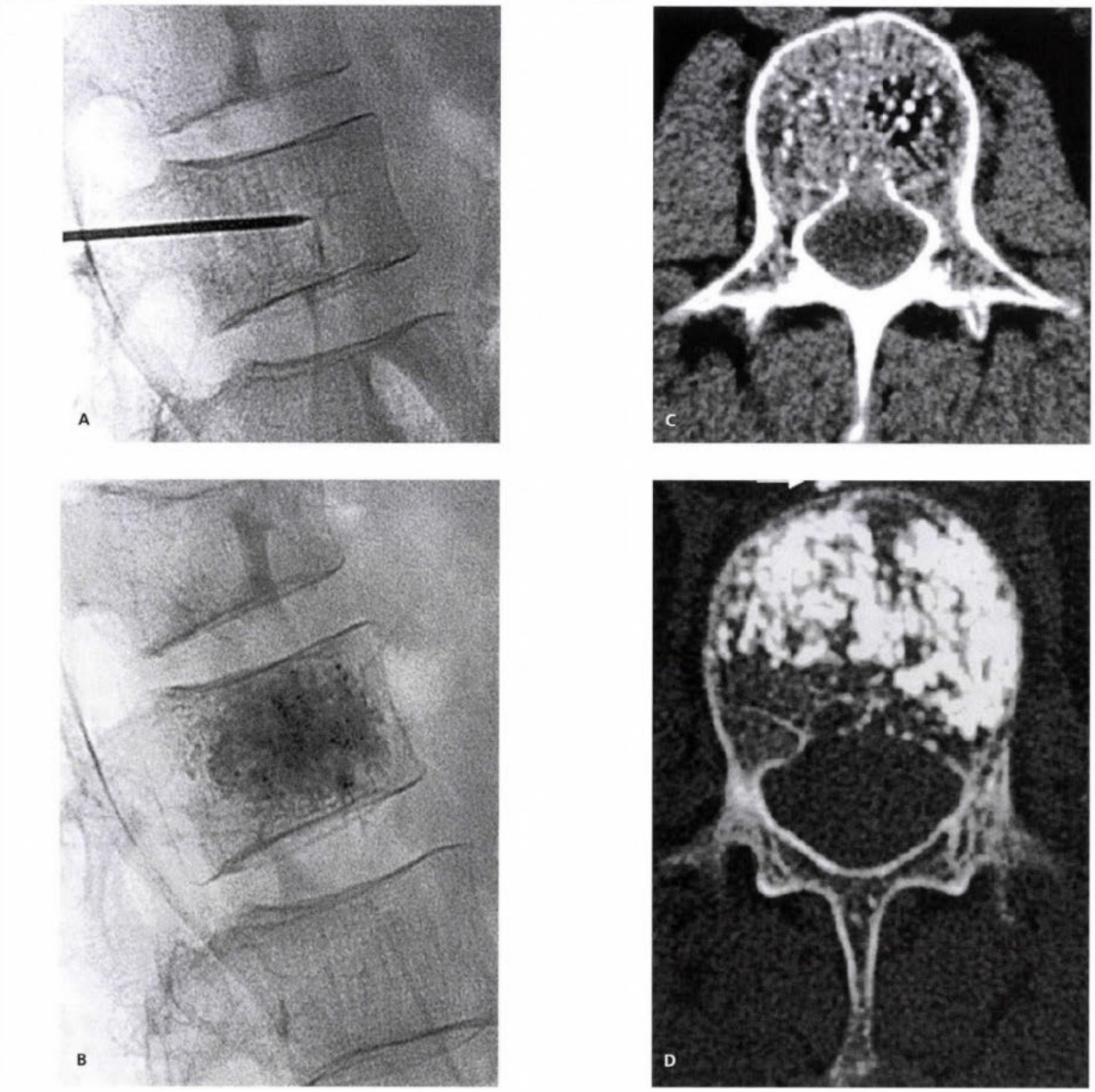
1. A mind klinikai, mind radiológiai szempontból jóindulatú haemangioma kezelést nem igényel.

2. A fájdalmas, de radiológiai szempontból jóindulatú haemangiomát PVP-vel ajánlatos kezelni (*2. ábra A, B, C, D*).

3. A klinika tüneteket nem okozó, de radiológiai szempontból agresszív elváltozást – a legtapasztaltabb szerzők szerint – nem kell kezelni, elegendő a beteg gondos követése.

4. A fájdalmas, de akut neurológiai tünetet nem okozó, radiológiai agresszivitást mutató, epiduralisan is terjedő haemangioma kezelésére első lépésben PVP-t, majd ugyanabban az ülésben, az epiduralis részt külön megszúrva (18 G-s /1,22 mm-es tűvel) direkt embolisatiót ajánlanak abszolút alkohol vagy Ethiblock befecskendezésével (14).

5. Azon fájdalmas és radiológiai szempontból agresszív haemangiomák esetében, melyek akut neurológiai tünetet okoznak gerincvelő- vagy ideggyök kompresszió miatt, klasszikus idegsebészeti beavatkozással kombinált terápia ajánlott (8, 14, 29). Első lépésben PVP, majd az epiduralis rész és/vagy az érintett csigolyaív N-butyl-cyanoacrylate embolisatiója végezhető, melyet másnap dekompresszív laminectomia követ. A különböző szerzők egyetértenek abban,

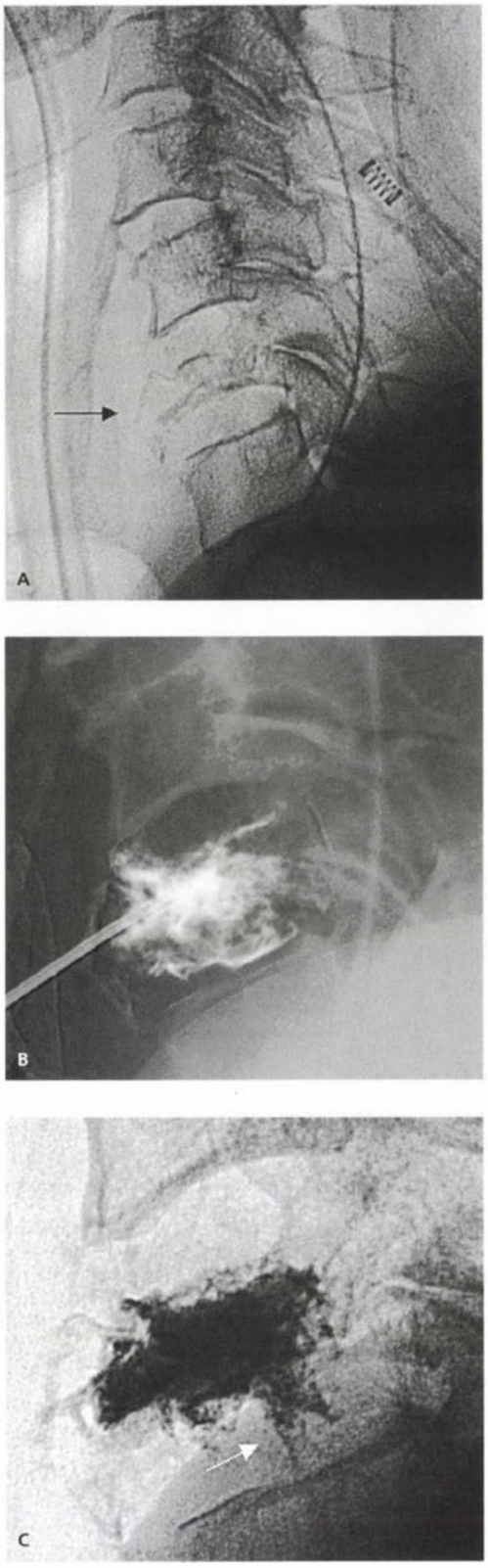


2. ábra: 46 éves férfi, L1 csigolya fájdalmas haemangiomája. **(A)** Fluoroszkópiás, lateralis irányú felvétel a tű bevezetése után. Jellegzetes haemangioma röntgenkép: megvastagodott függőleges trabeculák **(B)** Fluoroszkópiás, lateralis felvétel a beavatkozás után: a csontcement egyenletesen kitölti a csigolyát **(C)** Axiális CT-kép a PVP előtt: jellegzetes hipodenzitás a bal hemivertebrában **(D)** Axiális CT-kép a beavatkozás után: a cement kitölti az elváltozás régióját, epiduralis cementkiáramlás nincs. Egy kis cementdarab látható prevertebralisan (nyíl), valószínűleg egy paravertebralis vénában, melynek klinikai következménye nem volt

hogy ilyen esetekben transarterialis embolisatió nem szükséges (5, 14, 21), valamint, hogy az esetleges haemangiomaresiduum posztoperatív radioterápiája túl nagy veszélyt jelent a gerincvelő számára, így nem ajánlatos (14). A csigolyatest haemangioma PVP-vel való kezelésekor a fájdalomcsillapító hatás több mint 90%, szövődmény 3–5%-ban fordul elő (5, 14).

Csigolyatest malignus tumor

A leggyakrabban előforduló malignus csigolyatumorok a metastasis, myeloma malignum, lymphoma és a histiocytoma. A PVP-ra legalkalmasabb indikáció a súlyos, fokális mechanikai hátfájdalom, mely ágynyugalmat és morfinszármazékokkal való fájdalomcsillapítást igényel (16). Ugyancsak indikáció lehet a tünetmentes, osteolyticus csigolyatumor is, ha az kompressziós töréssel fenyeget (14, 42). Ma már nem kontraindikáció a csigolyatest hátsó falának kiterjedt osteolyticus laesiója (5, 14, 50), de a cement befecskendezése rendkívüli óvatosságot igényel. A PVP (*3. ábra A, B, C*) mechanikailag stabilizálja a beteg csigolyát, ezáltal szinte azonnal (72 órán belül) (16, 42, 50) csillapítja a fájdalmat. Ismert a PMMA feltételezhetően hőnecrosis miatti antitumoralis hatása is (5, 16, 45), ennek ellenére a PVP csak pallia-



3. ábra: 78 éves férfi, tüdőadenocarcinoma osteolyticus metastasisa a C6 csigolyában (**A**) Fluoroszkópiás, lateralis irányú felvétel a PVP előtt: irreguláris csontkontúr, deformált, hipodenz csigolyatest (nyíl) (**B**) A phlebographia során beadott kontrasztanyag inhomogén tumortelődést mutat, veszélyes kiáramlás nincs (**C**) Fluroszkópiás, lateralis irányú felvétel a beavatkozás után: a cement kitölti a csigolyatestet. A cement intervertebralis térbe jutása (nyíl) nem járt klinikai következménnyel

tív beavatkozás, ezért a hagyományos terápiás módszereket (radioterápia, kemoterápia, hormonkezelés, klasszikus műtét) (46) nem helyettesítheti, csak ezek kiegészítéseként alkalmazható!

A csigolyatest malignus tumorainak kezelésekor a PVP fájdalomcsillapító hatása 70–97%-os (7, 9, 14, 16, 42, 50), a szövődmények aránya 10% (10, 14, 50). A fájdalomcsillapító hatás tartós (legalább 6 hónap) az esetek 73–75%-ában (7, 50). A viszonylag magas szövődményarány oka lehet a rosszindulatú tumoros betegek eleve rossz általános állapota, valamint, hogy a kiterjedt csontdestrukció miatt nagyobb a cementkicsorgás veszélye. Klinikai tapasztalatok szerint a malignus tumor recidivája a már kezelt területen nagyon ritkán fordul elő (14, 42, 50).

Osteoporoticus kompressziós törés

A csigolya kompressziós törésének leggyakoribb oka az osteoporosis, mely kialakulhat az emelkedett életkor és a következményes hormonális változások (primer), vagy tartós szteroidkezelés (szekunder) miatt (38). Mivel a panaszok az esetek többségében ágynyugalom és fájdalomcsillapító gyógyszerek hatására 1–6 hét alatt megszűnnek, ezért akut törés nem indikációja a PVP-nek. Ha a kifejezett, fokális, a radiológiai elváltozáshoz jól köthető gerincfájdalom 1–6 hét konzervatív terápia ellenére is fennáll, a PVP elvégzése indokolt (*4. ábra A, B, C*) (25). Diffúz osteoporosis és diffúz gerincfájdalom nem indikációja a beavatkozásnak. Többszörös törés és nem pontosan lokalizálható fájdalom esetén MRI vagy csontszcintigráfia (39) segítséget nyújthat a törések korának megállapításában, így a kezelendő csigolya kiválasztásában. Jelenleg is vita tárgya az együlésben kezelhető csigolyák száma, sokan háromnál több csigolya együlésben való kezelését ellenzik az esetleges csontvelő-embolisatio miatt (39), mások hat (37) csigolyát is kezelnek egyszerre. Ugyancsak nem világos, hogy szabad-e kezelni a krónikus, hat hónapnál régebbi töréseket, de a legtöbb szerző szerint ezen esetek nem reagálnak jól a beavatkozásra. Egyes szerzők (1) a kezelt csigolya szomszédságában levő csigolyák profilaktikus kezelését ajánlják, igaz, csak nagymértékű kyphosis esetén, amikor a csigolyatörés rizikója igen kifejezett. Az oszteoporotikus kompressziós törés esetén a PVP fájdalomcsillapító hatása általában 24–48 órán belül jelentkezik és minden közlemény alapján (1, 12, 14, 18, 27, 31, 32) 90% feletti. A szövődmények aránya 1–3% (14, 42).

A Genfi Egyetemi Kórház Neuroradiológiai Osztályának az előbbiekben tárgyalt három betegségcsoportra vonatkozó eredményeit az *1. táblázatban* foglaltuk össze.

Megbeszélés

A közölt adatok és a szerző jelenlegi munkahelyének tapasztalatai alapján a PVP rendkívül hatásos módszer a destruált szerkezetű csigolyák kezelésére.

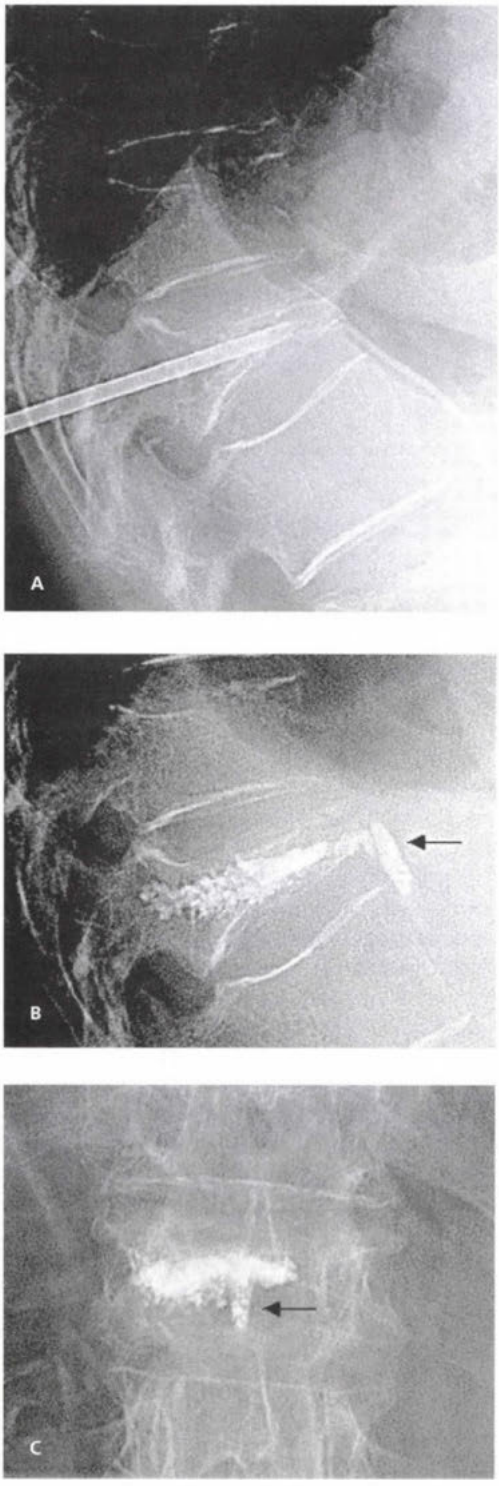
A csontcement a polimerizáció következtében csaknem az eredeti mértékűre növeli a csigolya keménységét és ellenálló erejét (47), melynek következtében a csigolyatest stabilizálásával csökkenti az instabilitásból adódó fájdalmat (4, 15). A polimerizáció során felszabaduló hő a fájdalomérző idegvégződések pusztításával ugyancsak szerepet játszik a fájdalomcsillapításban, anélkül, hogy a gerincvelő és az ideggyökök épségét veszélyeztetné (15), ugyanakkor ismert a PMMA feltételezhetően hőnecrosis miatti antitumoralis hatása is (5, 16, 45).

További tudományos munkát igényel annak tisztázása, hogy a csigolya milyen mértékű töltésére van szükség az optimális mechanikai és klinikai hatás eléréséhez. Biomechanikai vizsgálatok bizonyítják, hogy viszonylag kis mennyiségű cement is elég az eredeti szilárdság (36) és ellenállóerő (13, 36, 47) visszaállítására, ugyanakkor a klinikai gyakorlat is azt mutatja, hogy a beadott csontcement mennyisége nincs arányban a fájdalomcsillapító hatással (7, 9, 10), viszont arányban áll a szövődmény kialakulás rizikójával (10, 41). Ebből az a fontos következtetés vonható le, hogy nem szabad a beteg csigolyatest teljes feltöltésére törekedni, különösen, ha kiterjedt osteolysissel állunk szemben, hiszen ennek előnyét sem biomechanikai, sem klinikai megfontolások nem támasztják alá (10, 14).

A PVP eredetileg bipedicularis behatolásból mindkét hemivertebra feltöltésével történt (*1. ábra B*), amit egyre inkább felvált a csak egyirányból történő cementbeadás, melyet a lateralis-transpedicularis módszer (*1. ábra C*) alkalmazása tesz lehetővé. Tudományos munkák szerint ez utóbbi is elegendő mechanikai stabilitást nyújt, azzal a feltétellel, hogy a cement a töltés során a középvonalon túl is megjelenik (47). Természetesen a csigolyatest haemangioma és tumor kezelésénél a kórfolyamat régiójának kitöltésére kell törekedni.

Habár az általános szövődményarány kevesebb, mint 6% csigolyánként (1, 37, 50), tudatában kell lenni annak, hogy a beavatkozás nem kockázatmentes. A legtöbb szövődmény a cement kicsorgásával kapcsolatos, ezért nagyon fontos a cement útjának kontrollja egyrészt jó felbontású fluoroszkópiás készülék használatával, másrészt a jelenleg használatos csontcement láthatóságának fokozásával. Az általános fájdalomcsillapító hatás 80–100%-os (14, 15, 19, 22, 37, 41, 50), mely általában már néhány órával a beavatkozás után jelentkezik, és az esetek 75%-ában tartós marad fél év után is (7). Fontos hangsúlyozni, hogy a terápiás stratégia felállítása mindig multidiszciplináris döntés eredménye kell legyen, mert a választás a PVP, klasszikus sebészet, sugárterápia, gyógyszeres kezelés, vagy ezek kombinációja között igen sok tényezőtől függ, amiben a radiológus egyedül nem lehet kompetens (41).

A PVP folyamatosan fejlődik mind a használt eszközök és cementanyagok, mind a módszer tekintetében. Kísérletek folynak egyéb, nem acrylic alapú cementanyagokkal, biocompatibilis, felszívódó osteoconductiv anyagokkal (11, 28), génterápia által előállított osteogenicus törzssejtek beültetésével, illetve olyan cementtel, melynek kiegészítő kemoterápiás vagy radioterápiás hatása még agresszívebb tumorkezelést tehet lehetővé. Ugyancsak újdonság és a jövőbe mutató módszer az úgynevezett kyphoplastica (2, 23, 35), melynek során a komprimált csigolyába



4. ábra: 61 éves nő, súlyos oszteoporotikus kompressziós törés (**A**) Fluoroszkópiás, lateralis felvétel a tű bevezetése után. Az L1 csigolya több mint 70%-ban komprimált (**B**) A PVP után a lateralis felvételen cementresiduum látható (nyíl), valószínűleg a vena cava inferior falára tapadva. Ennek klinikai következménye nem volt (**C**) Ugyanaz a felvétel anteroposterior irányból

1. táblázat: A Genfi Egyetemi Kórház percutan vertebroplasztikával elért eredményei (2002)

		Haemangioma	Malignus tumor	Oszteoporózis	Összesen
Követett/kezelt beteg		17/19	164/171	63/65	244/255
Fájdalom	csökkent	16	157	61	234
	változatlan	1	6	2	9
	növekedett	0	1	0	1
	fájdalomcsökkentő hatás	94%	95%	97%	96%
Szövődmények	általános állapottal összefüggő	0	3 (1 mélyvénás thrombosis, 1 tüdőembolia, 1 cachexia)	0	3/255
	beavatkozással összefüggő	0	3 (1 gyöki fájdalom, 2 tünetmentes tüdőembolia)	3 (1 gyöki fájdalom, 2 másodlagos összeroppanás)	6/255
	arány	0%	4%	4%	3%

bevezetett ballon felfújásával preformált üregbe kerül a csontcement befecskendezésre. A módszer előnye, hogy a csigolya magasságának növelésével a kyphosis csökken, így optimálisabb biomechanikai viszony jön létre a gerincoszlop teljes hosszában. Ugyanakkor az előre elkészített üregbe kisebb nyomás ellenében befecskendezhető cement jobban kontrollálhatóvá válik, így csökken a cementkicsorgás rizikója.

A módszerek és eszközök-anyagok fejlesztése mellett nagy szükség van a PVP eddigi eredményeinek gondos feldolgozására, valamint prospektív, randomizált felmérések nyitására (30). Ezáltal lehetőség nyílna a PVP és az egyéb terápiák eredményeinek összehasonlítására, hogy az indikációk pontosításával, a beavatkozás optimális körülményeinek kialakításával a rászoruló betegeknek még nagyobb esélyük legyen a gyógyulásra, vagy legalább az életminőség javítására. Fontos hangsúlyozni, hogy a módszer – egyszerűsége mellett – nem optimális körülmények között végezve súlyos veszélyeket rejt, ezért alkalmazása csak megfelelően felszerelt radiológiai laboratóriumokban, kellő felkészültséggel rendelkező operátor és segítő személyzet által ajánlott. Habár a PVP az elmúlt években Magyarországon több helyütt is ismert és végzett eljárás, a szerzők fontosnak tartják ismeretének további terjedését és a módszer szélesebb körben való alkalmazását. Az elméleti és gyakorlati alaptudás az Európa-szerte szervezett, néhány napos kurzusok folyamán megszerezhető.

IRODALOM: 1. *Barr, J. D., Barr, M. S., Lemley, T. J. és mtsa:* Percutaneous vertebroplasty for pain relief and spinal stabilization. Spine, 2000, *15,* 923-928. – 2. *Belkoff, S. M., Mathis, J. M., Fenton, D. C. és mtsai.:* An ex vivo biomechanical evaluation of an inflatable bone tamp used in the treatment of compression fracture. Spine, 2001, *15,* 151-156. – 3. *Belkoff, S. M., Mathis, J. M., Jasper, L. E., mtsai.:* The biomechanics of vertebroplasty. The effect of cement volume on mechanical behavior. Spine, 2001, *15,* 1537-1541. – 4. *Bostrom, M. P., Lane, J. M.:* Future directions. Augmentation of osteoporotic vertebral bodies. Spine, 1997, *15,* 38S-42S. – 5. *Chiras, J., Depriester, C., Weill, A. és mtsai:* Percutaneous vertebral surgery. Technics and indications. J. Neuroradiol., 1997, *24,* 45-59. French. – 6. *Cloft, H. J., Easton, D. N., Jensen, M. E. és mtsa:* Exposure of medical personnel to methylmethacrylate vapor during percutaneous vertebroplasty. Am. J. Neuroradiol., 1999, *20,* 352-353. – 7. *Coriet, B., Cotten, A., Boutry, N. és mtsai:* Percutaneous vertebroplasty in patients with osteolytic metastases or multiple myeloma. Rev. Rhum. Engl. Ed., 1997, *64,* 177-183. – 8. *Cortet, B., Cotten, A., Deprez, X. és mtsai:* Value of vertebroplasty combined with surgical decompression in the treatment of aggressive spinal angioma. Apropos of 3 cases. Rev. Rhum. Ed. Fr., 1994, *61,* 16-22. French. – 9. *Cotten, A., Duquesnoy, B.:* Vertebroplasty: current data and future potential. Rev. Rhum. Engl. Ed., 1997, *64,* 645-649. – 10. *Cotten, A., Dewatre, F., Cortet, B. és mtsai:* Percutaneous vertebroplasty for osteolytic metastases and myeloma: effects of the percentage of lesion filling and the leakage of methyl methacrylate at clinical follow-up. Radiology, 1996, *200,* 525-530. – 11. *Cunin, G., Boissonnet, H., Petite, H. és mtsai:* Experimental vertebroplasty using osteoconductive granular material. Spine, 2000, *1,* 1070-1076. – 12. *Cyteval, C., Sarrabere, M. P., Roux, J. O. és mtsai:* Acute osteoporotic vertebral collapse: open study on percutaneous injection of acrylic surgical cement in 20 patients. Am. J. Roentgenol., 1999, *173,* 1685-1690. – 13. *Dean, J. R., Ison, K. T., Gishen, P.:* The strengthening effect of percutaneous vertebroplasty. Clin. Radiol., 2000, *55,* 71-76. – 14. *Deramond, H., Depriester, C., Galibert, P. és mtsa:* Percutaneous vertebroplasty with polymethylmethacrylate. Technique, indications, and results. Radiol. Clin. North. Am., 1998, *36,* 533-546. – 15. *Deramond, H., Wright, N. T., Belkoff, S. M.:* Temperature elevation caused by bone cement polymerization during vertebroplasty. Bone, 1999, *25,* 17S-21S. – 16. *Deramond, H., Depriester, C., Toussaint, P.:* Vertebroplasty and percutaneous interventional radiology in bone metastases: techniques, indications, contraindications. Bull. Cancer. Radiother., 1996, *83,* 277-282. French. – 17. *Do, H. M.:* Magnetic resonance imaging in the evaluation of patients for percutaneous vertebroplasty. Top. Magn. Reson. Imaging, 2000, *11,* 235-244. – 18. *Dudeney, S., Lieberman, I.:* Percutaneous vertebroplasty in the treatment of osteoporotic vertebral compression fractures: an open prospective study. J. Rheumatol., 2000, *27,* 2526. – 19. *Flandroy, P.:* [Percutaneous Vertebroplasty]. Rev. Med. Liege, 2001, *56,* 144-148. French. – 20. *Galibert, P., Deramond, H.:* Percutaneous acrylic vertebroplasty as a treatment of vertebral angioma as well as painful and debilitating diseases. Chirurgie, 1990, *116,* 326-334, discussion 335. French. – 21. *Galibert, P., Deramond, H., Rosat, P. és mtsa:* [Preliminary note on the treatment of vertebral angioma by percutaneous acrylic vertebroplasty]. Neurochirurgie, 1987, *33,* 166-168. French. – 22. *Gangi, A., Kastler, B. A., Dietemann, J. L.:* Percutaneous vertebroplasty guided by a combination of CT and fluoroscopy. AJNR, Am. J. Neuroradiol., 1994, *15,* 83-86. – 23. *Garfin, S. R., Yuan, H. A., Reiley, M. A.:* New technologies in spine: kyphoplasty and vertebroplasty for the treatment of painful osteoporotic compression fractures. Spine, 2001, *15,* 1511-1515. – 24. *Geremia, G., Joglekar S.:* Percutaneous needle biopsy of the spine. Neuroim. Cl. North Am., 2000, *10,* 503-533. – 25. *Grados, F., Depriester, C., Cayrolle, G. és mtsai:* Long-term observations of vertebral osteoporotic fractures treated by percutaneous vertebroplasty. Rheumatology (Oxford), 2000, *39,* 1410-1414. – 26. *Harrington, K. D.:* Major neurological complications following percutaneous vertebroplasty with polymethylmethacrylate: a case report. J. Bone Joint Surg. Am., 2001, *83-A,* 1070-1073. – 27. *Heini, P. F., Walchli, B., Berlemann, U.:* Percutaneous transpedicular vertebroplasty with PMMA: operative technique and early results. A pros-

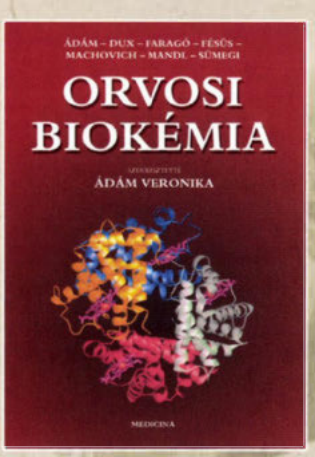
pective study for the treatment of osteoporotic compression fractures. Eur. Spine J., 2000, *9*, 445-450. – 28. *Heini, P. F., Berlemann, U., Kaufmann, M. és mtsai:* Augmentation of mechanical properties in osteoporotic vertebral bones – a biomechanical investigation of vertebroplasty efficacy with different bone cements. Eur. Spine J., 2001, *10*, 164-1671. – 29. *Ide, C., Gangi, A., Rimmelin, A. és mtsai:* Vertebral haemangiomas with spinal cord compression: the place of preoperative percutaneous vertebroplasty with methyl methacrylate. Neuroradiology, 1996, *38*, 585-589. – 30. *Jarvik, J. G., Deyo, R. A.:* Cementing the evidence: time for a randomized trial of vertebroplasty. AJNR. Am. J. Neuroradiol., 2000, *21*, 1373-1374. – 31. *Jensen, M. E., Evans, A. J., Mathis, J. M. és mtsai:* Percutaneous polymethylmethacrylate vertebroplasty in the treatment of osteoporotic vertebral body compression fractures: technical aspects. AJNR. Am. J. Neuroradiol., 1997, *18*, 1897-1904. – 32. *Jensen, M. E., Dion, J. E.:* Percutaneous vertebroplasty in the treatment of osteoporotic compression fractures. Neuroimaging Clin. N. Am., 2000, *10*, 547-568. – 33. *Kaemmerlen, P., Thiesse, P., Bouvard, H. és mtsai:* Percutaneous vertebroplasty in the treatment of metastases. Technic and results. J. Radiol., 1989, *70*, 557-562. French. – 34. *Laredo, J. D., Reizine D., Bard M. és mtsa:* Vertebral hemangiomas: Radiologic evaluation. Radiology, 1986, *189*, 161-163. – 35. *Lieberman, I. H., Dudeney, S., Reinhardt, M. K. és mtsa:* Initial outcome and efficacy of "kyphoplasty" in the treatment of painful osteoporotic vertebral compression fractures. Spine, 2001 *15*, 1631-1638. – 36. *Liebschner, M. A., Rosenberg, W. S., Keaveny, T. M.:* Effects of bone cement volume and distribution on vertebral stiffness after vertebroplasty. Spine, 2001, *15*, 1547-1554. – 37. *Martin, J. B., Jean, B., Sugiu, K. és mtsai:* Vertebroplasty: clinical experience and follow-up results. Bone, 1999, *25*, 11S-15S. – 38. *Mathis, J. M., Petri, M., Naff, N.:* Percutaneous vertebroplasty treatment of steroid-induced osteoporotic compression fractures. Arthritis Rheum., 1998, *41*, 171-175. – 39. *Mathis, J. M., Barr, J. D., Belkoff, S. M. és mtsai:* Percutaneous vertebroplasty: a developing standard of care for vertebral compression fractures. Am. J. Neuroradiol., 2001, *22*, 373-381. – 40. *Maynard, A. S., Jensen, M. E., Schweickert, P. A. és mtsai:* Value of bone scan imaging in predicting pain relief from percutaneous vertebroplasty in osteoporotic vertebral fractures. Am. J. Neuroradiol., 2000, *21*, 1807-1812. – 41. *Minart, D., Vallee, J. N., Cormier E. és mtsa:* Percutaneous coaxial transpedicular biopsy of vertebral body lesions during vertebroplasty. Neuroradiology, 2001, *43*, 409-412. – 42. *Murphy, K. J., Deramond, H.:* Percutaneous vertebroplasty in benign and malignant disease. Neuroimaging Clin. N. Am., 2000, *10*, 535-545. – 43. *Perrin, C., Jullien, V., Padovani, B. és mtsa:* Percutaneous vertebroplasty complicated by pulmonary embolus of acrylic cement. Rev. Mal. Respir., 1999, *16*, 215-217. French. – 44. *Ratliff, J., Nguyen, T., Heiss, J.:* Root and spinal cord compression from methylmethacrylate vertebroplasty. Spine, 2001, *1*, E300-302. – 45. *San Millan Ruiz, D., Burkhardt, K., Jean, B. és mtsai:* Pathology findings with acrylic implants. Bone, 1999, *25*, 85S-90S. – 46. *Schachar, N. S.:* An update on the nonoperative treatment of patients with metastatic bone disease. Clin. Orthop., 2001, *382*, 75-81. – 47. *Tohmeh, A. G., Mathis, J. M., Fenton, D. C. és mtsai:* Biomechanical efficacy of unipedicular versus bipedicular vertebroplasty for the management of osteoporotic compression fractures. Spine, 1999, 1, 1772-1776. – 48. *Tong, F. C., Cloft, H. J., Joseph, G. J. és mtsai:* Transoral approach to cervical vertebroplasty for multiple myeloma. AJR, Am. J. Roentgenol., 2000, *175*, 1322-1324. – 49. *Vasconcelos, C., Gailloud, P., Martin, J. B. és mtsa:* Transient arterial hypotension induced by polymethylmethacrylate injection during percutaneous vertebroplasty. J. Vasc. Interv. Radiol., 2001, *12*, 1001-1002. – 50. *Weill, A., Chiras, J., Simon, J. M. és mtsai:* Spinal metastases: indications for and results of percutaneous injection of acrylic surgical cement. Radiology, 1996, *199*, 241-247.

(Krisztina Baráth, M. D., Université de Genève, Faculté de Médecine Département de Morphologie, Département de Neuroradiologie, Rue Michel-Servet 1, CH-1211 Genève4, Suisse, E-mail: Krisztina.Barath@medecine.unige.ch)

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ
ajánlata

Orvosi biokémia
Szerkesztette: Ádám Veronika

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



Formátum: 202 × 285 mm *Terjedelem:* 600 oldal *Bolti ár:* 6980 Ft

MEDICINA

Xeloda®
capecitabine

Hatás a célpontban

Tumoraktivált orális fluoropirimidin a kolorektális karcinóma elsővonalbeli kezelésére

Xeloda 150 mg és 500 mg filmtabletta
Rövidített alkalmazási előírás:

Összetétel: 150 mg, illetve 500 mg capecitabinum filmtablettánként. **Javallat:** metasztatikus kolorektális rák elsővonalbe monoterápiája. **Ellenjavallatok:** Fluoropirimidin terápiára adott súlyos és váratlan reakció az anamnézisben. Ismer túlérzékenység capecitabinra, fluorouracilra vagy a tabletta bármely összetevőjére. Ismert dihidropirimidin-dehidrogenáz hián Terhesség és szoptatás. Súlyos máj- és vesekárosodás. Súlyos leukopenia, neutropenia, thrombocytopenia. Sorivudinnal illetv kémiai analógjaival pl. brivudinnal történő kezelés. **Adagolás:** 1250 mg/m² naponta kétszer 14 napig, ezt 7 napos szünet követ **Mellékhatások:** Gyakrabban palmaris-plantaris erythrodysesthesia (kéz-láb szindróma), hasmenés, émelygés, hányás, stomatiti kevésbé gyakran alopecia, gyengeség, hasi fájdalom; ritkán fotoszenzitivitás, zavartság, szívelégtelenség (ld. Alkalmazási előírás **Gyógyszerkölcsönhatás:** Kumarin származékot szedő betegeknél rendszeresen ellenőrizni kell a véralvadási paramétereke sorivudin és analógjai nem adhatók capecitabinnal együtt; a folinsavnak nincs jelentős hatása a capecitabin farmakokinetikájár **Eltartása:** Max. 30 °C. OGYI-T: 8195/01
Részletesen ld. Alkalmazási előírás!

Roche

Roche (Magyarország) Kft.
H-2040 Budaörs, Edison u. 1.
Tel.: +36 23 446 800 Fax: +36 23 446 860
E-mail: info@roche.hu Web: www.roche.hu

Akut ischaemiás stroke thrombolysise intravénás rekombináns szöveti plazminogén aktivátorral

May Zsolt dr., Kakuk Ilona dr., Óváry Csaba dr., Ricsóy Gabriella dr., Skopál Judit dr., Szegedi Norbert dr., Varga Dániel dr. és Nagy Zoltán dr.

Agyérbetegségek Országos Központja, Budapest (igazgató: Nagy Zoltán dr.)

Bevezetés: A szerzők az intézetükben 3 órán belül, intravénásan adott rekombináns szöveti plazminogén aktivátorral, akut ischaemiás stroke-ban elvégzett első tíz szisztémás thrombolysis tapasztalatait foglalják össze. *Cél:* A nemzetközi vizsgálatokban alkalmazott módszerek hazai körülmények közti alkalmazhatóságának vizsgálata. *Módszer:* A nemzetközi ajánlásoknak megfelelő beválasztási és kizárási kritériumokat figyelembe véve került sor thrombolysisre. *Eredmények:* A betegek felvételétől a kezelés megkezdéséig eltelt idő átlagosan 45 perc volt. Az ischaemiás stroke-ban bizonyított hatékonyságú, oki terápiát jelentő beavatkozást a nagy nemzetközi vizsgálatok adatainak megfelelő arányú recanalisatiós ráta és vérzéses szövődmény mellett végezték. Ennek ellenére a betegek funkcionális javulása elmaradt a várhatótól. A különbséget a kezelt betegeknek a nemzetközi vizsgálatokban leírt átlagnál súlyosabb kiindulási neurológiai tünetei és súlyos kísérő betegségei magyarázhatják. *Következtetés:* Hazánkban a riasztó kezdeti neurológiai tüneteket mutató betegek gyorsabban kerülnek kórházba, míg az enyhébb tüneteket mutató stroke betegek kórházba érkezésükkor már kívül vannak a terápiás időablakon. A thrombolysis hatékonyságának növeléséhez a rövid idő alatt intézeti ellátásban részesülő betegek számának növelésére lenne szükség, mely csak széleskörű felvilágosító munkával lehetséges.

Kulcsszavak: akut ischaemiás stroke, thrombolysis, rekombináns szöveti plazminogén aktivátor, hatékonyság

Thrombolysis with intravenous recombinant tissue-type plasminogen activator for acute ischaemic stroke. *Introduction:* The authors summarised their experiences of systemic intravenous thrombolysis using recombinant tissue-type plasminogen activator with 3 hours therapeutic window in acute ischaemic stroke. *Aim:* The aim of this work was to test the safety and efficacy of systemic thrombolysis in our unselected, community-based patient population. *Results:* The mean door-to-needle time was 45 minutes, the number of bleeding complications and successful recanalisation was similar to the results of the large international trials. In spite of these facts the functional outcome of our patients turned out to be worse. Compared to the baseline characteristics of the international trials the initial neurological deficit -a well known bad prognostic parameter- and also the comorbidity of our patients was more severe. *Conclusion:* In Hungary only patients with alarming initial symptomes arrive quickly enough for thrombolysis to the hospital, while in most of the patients with less severe stroke symptomes the delay for hospital admission is more than 3 hours. The autors assume that with more effective patient education it might be possible to solve this problem and make thrombolysis to exert a greater impact on the effectiveness of the acute stroke therapy.

Key words: acute ischaemic stroke, thrombolysis, recombinant tissue plasminogen activator, efficacy

Hazánkban, a fejlett ipari államokhoz hasonlóan, a halálokok között harmadik helyen álló agyi érbetegségek a felnőttkori rokkantságot okozó betegségek között is igen előkelő helyen állnak. Az Agyérbetegségek Országos Központja Stroke Adatbázisa, valamint a Gyógyinfok adatai szerint a stroke miatti halálozás az elmúlt években Magyarországon elérte a 180/100 000-et. Az évi 50 000 agyi érbetegség miatti kórházi felvétel közül mintegy 8–10 000 a betegség akut szakában történik (17).

Az akut stroke miatt kórházba került betegek halálozási aránya az 1. hónapban (case-fatality) az ellátó osztály típusától függően 12–18%, az első évben 25–30%. A dependens (önálló életvitelben valamilyen formában segítségre szoruló) betegek aránya 32–42% között van (17).

Rövidítések: rt-PA = rekombináns szöveti plazminogén aktivátor; AOK = Agyérbetegségek Országos Központja; AHA = American Health Association; EUSI = European Stroke Initiative; NINDS = National Institute of Neurological Disorders and Stroke; ECASS = European Cooperative Acute Stroke Study; NIH = National Institute of Health; NIHSS = NIH Stroke Scale; TCD = transcranialis Doppler-vizsgálat; APTT = aktivált parciális tromboplasztinidő; TIA = tranziens ischaemiás attack; FDA = Food and Drug Administration; ACM = arteria cerebri media; mRS = módosított Rankin-skála; BI = Barthel-index

Az összes akut esemény kb. 80%-a ischaemiás történés, melyekben az angiográfiás vizsgálatok több mint 90%-ban bizonyítanak érelzáródást (5). Az ischaemiás stroke-ok oki terápiáját jelentő recanalisatio, időben elvégezve, az érintett agyszövet oxigén- és tápanyagellátásának helyreállításával, megelőzheti az ischaemiás necrosist, illetve csökkentheti a károsodott terület kiterjedését. A keringés helyreállítása az ereket elzáró, főként fibrinből és thrombocytákból álló thrombus/embolus feloldásával lehetséges. Bár az egyes thrombolyticumok recanalisatiós hatékonysága nem különbözik lényegesen, ma az American Heart Association és a European Stroke Initiative irányelvei alapján az akut ischaemiás strokeban alkalmazott szisztémás lysishez a szöveti típusú plazminogén aktivátor az ajánlott szer (2, 13). A választást a korábban számos vizsgálatban alkalmazott sztreptokinázzal összehasonlítva a National Institute of Neurological Disorders and Stroke vizsgálatban tapasztalt nagyobb biztonságosság indokolja elsősorban (20, 21, 22). Itt kell megjegyeznünk, hogy az NINDS vizsgálat beválasztási kritériumait, időablakát alkalmazva, sztreptokinázzal szisztémás lysist végezve akut strokeban szendvedő betegeken, az rt-PA vizsgálatokhoz hasonló arányban tapasztaltunk vérzéses szövődményeket (19). Az általunk jelenleg alkalmazott thrombolyticum, a dózis, az indikáció és a kizárási kritériumok az NINDS 1995-ben közzétett, eddig egyedül egyértelműen sikeres thrombolysis vizsgálat eredményeként kerültek be a nemzetközi ajánlásokba (21). Ezeket gyakorlatunkban az European Cooperative Acute Stroke Study klinikai és CT-morfológiai kizárási kritériumai egészítik ki (12). A kezelést 3 órás időablakkal, megfelelő indikációban alkalmazva kb. 30%-kal csökkenthető a tartósan ápolásra szoruló betegek száma. Az eljárás az USA-ban és az európai országok jelentős részében ma már része az akut ischaemiás stroke ellátási protokolljának, noha használata szakértők szerint jelenleg is elmarad az optimális mértéktől. Az rt-PA már hazánkban is hozzáférhető, és ezen indikációban a szakmai állásfoglalások szerint az egyetlen alkalmazható szer, így a hazai szakemberek előtt is nyitott a lehetőség ischaemiás stroke betegek oki kezelésére. Jelen tanulmányunkban a központunkban rt-PA-val végzett első tíz thrombolysis tapasztalatait összegezzük.

Betegek és módszerek

1997 és 2000 között négy, majd 2001 január–szeptember között hat esetben alkalmaztunk szisztémás intravénás thrombolysist. A kezelést minden alkalommal központunk intenzív osztályán végeztük, a helyi etikai bizottság engedélyének birtokában, részletes felvilágosítás és a betegtől, vagy hozzátartozójától nyert írásos beleegyezés után.

A beválasztási kritériumok az 1996-os AHA ajánlásban leírtakkal megegyeztek (*1. táblázat*), míg a kizárási kritériumokat az ECASS vizsgálatok CT kizárási kritériumaival kiegészítve használtuk (2, 12). Relatív kontraindikációként kezeltük a klinikai tünetek közül a korai szakban észlelhető tudatzavart, illetve a laesio oldala felé irányuló tömeges adverziót (tekintés, nyak- és törzsizomzat) és a súlyos kezdeti neurológiai tüneteket [NIH Stroke Scale (NIHSS): 22 pont vagy afelett].

A 3-órás időablak pontos betartása miatt minden olyan esetben, amikor tünetek kezdete nem volt egyértelműen meghatározható, nem végeztük el a beavatkozást.

Az akut CT-vel nemcsak a vérzéses kórformák kizárása volt a cél, hanem a fokozott vérzésveszélyt hordozó, kiterjedt (az arteria cerebri media ellátási területének $^1/_3$-át meghaladó) ischaemiás laesiókra utaló korai infarctusjeleket (*2. táblázat*) is igyekeztünk azonosítani. A CT képek értékelését neuroradiológus vagy a képek értékelésében járatos neurológus végezte (*1. ábra A és B*).

Nem végeztünk thrombolysist gyors spontán javulást mutató betegeken, illetve azokon, akik izolált, enyhe neurológiai deficittel (pl. izolált érzészavar, végtagi ataxia) érkeztek osztályunkra.

1. táblázat: Az akut ischaemiás stroke thombolysisének javallatai és ellenjavallatai az AHA ajánlásai alapján

Javallat
1. Akut ischaemiás stroke klinikai diagnózisa, 3 órán belüli tünetkezdet
2. A lysis megkezdését megelőzően elvégzett koponya-CT kizárja
a) a vérzéses stroke-ot
b) minden egyéb, nem ischaemiás kóreredetet
3. Intravénásan 0,9 mg/ttkg, maximum 90 mg rt-PA adandó, ebből 10% bolusban, az adag további része egy óra alatt, perfuzorral

Alkalmazási módszer

Ellenjavallatok

1. Orális antikoaguláns kezelés, aktuális INR > 1,7
2. Heparin adagolás a megelőző 48 órában, aktuálisan megnyúlt parciális tromboplasztinidő mellett
3. 100 000 G/l alatti thrombocytaszám
4. 3 hónapon belül korábbi stroke, vagy súlyos fejsérülés
5. Jelentősebb műtét a megelőző 14 napban
6. A kezelés megkezdése előtt 185 Hgmm-t meghaladó systolés és 110 Hgmm-t meghaladó diastolés vérnyomás
7. Gyorsan javuló neurológiai tünetek
8. Izolált, enyhe neurológiai deficittünetek
9. Korábban lezajlott intracranialis vérzés (fel nem ismert AVM, aneurysma)
10. 50 mg/dl alatti és 400 mg/dl feletti aktuális vércukorérték
11. A stroke kezdetekor lezajlott, Todd-paresist eredményező epilepsziás roham
12. Gastrointesztinalis vagy urológiai eredetű vérzés 21 napon belül

2. táblázat: Az akut ischaemiás stroke korai CT jelei

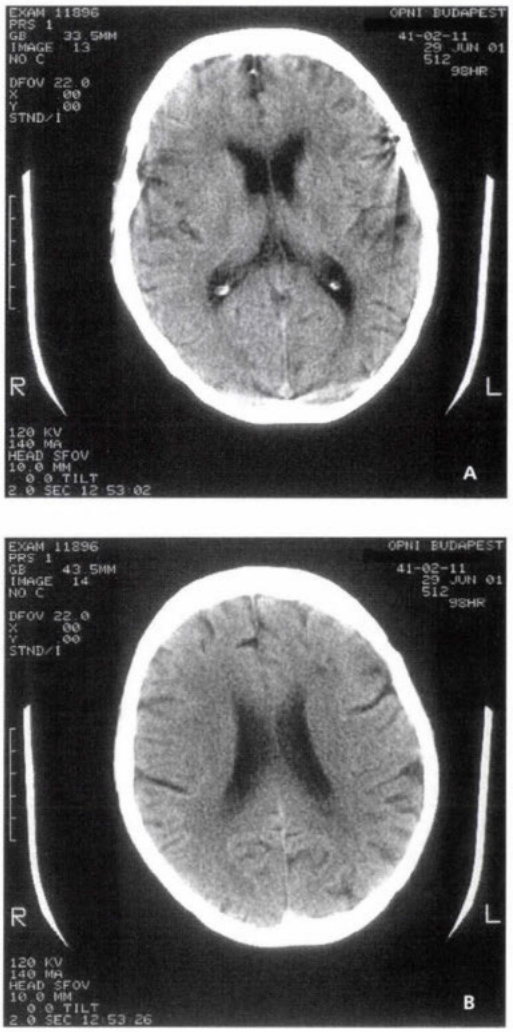
1. Hiperdenz artériajel
2. A sulcusok-gyrusok elsimultsága (sulcus effacement)
3. A cortex és a subcorticalis fehérállomány határának elmosottsága
4. A bazális ganglionok és a környező fehérállomány határának elmosottsága
5. Az agyállomány hipodenzitása

A betegek kiválasztásakor a magas vérnyomás értékeket és az egyéb általános kizárási kritériumokat a nemzetközi ajánlásoknak megfelelően alkalmaztuk.

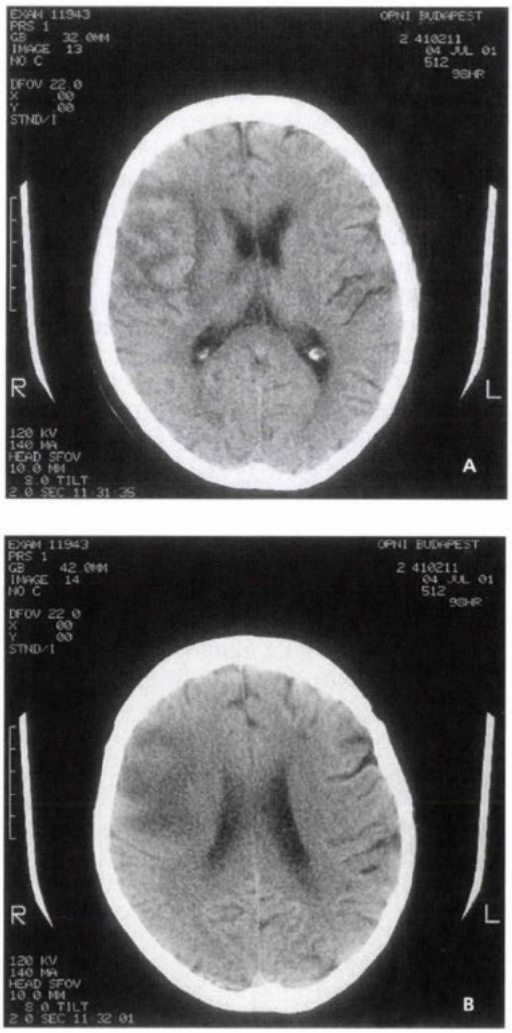
Az akut CT-vizsgálat mellett a lysis megkezdése előtt sürgős laboratoratóriumi vizsgálat készült, mely a vérkép, vércsoport, ionogram, vércukor és alapkoagulogram meghatározása mellett a cardialis necroenzimek meghatározását is magában foglalta. Hat betegnél a thrombolysis megkezdése előtt duplex scan és transcranialis Doppler-vizsgálat készült, így TCD-vel követni tudtuk a recanalisatiót. A többi betegnél a lysist követően 24 órán belül végeztük el a diagnosztikus neuroszonológiai vizsgálatokat.

A terápiás beavatkozás az intenzív osztályon a vitális paraméterek (EKG, vérnyomás, oxigénszaturáció) folyamatos monitorozása mellett zajlott. A thrombolysis során a betegek 0,9 mg/ttkg rt-PA-t kaptak intravénásan (max. dózis 90 mg). A szer 10%-át bolusban, majd a maradékot 1 óra alatt perfuzorral adagoltuk. A lysis utáni első 24 órában thrombocyta aggregatiót gátló, illetve antikoaguláns kezelést nem alkalmaztunk. 24 óra elteltével pitvarfibrilláció vagy időközben felfedezett intracranialis artériás főtörzsszűkület esetén a betegek terápiás dózisú nátrium-heparin kezelést kaptak az aktivált parciális tromboplasztinidő rendszeres ellenőrzése mellett (2, 7). Az életben maradott betegek e csoportja, szekunder profilaxisként, azóta is Syncumar kezelésben részesül. Az agyoedema csökkentésére mannitolt alkalmaztunk abban az esetben ha jelentős oedemát mutattak a CT-felvételek, vagy ha a betegen a koponyaűri nyomásfokozódás klinikai jeleit észleltük.

A károsodás végleges méretének meghatározása és az esetleges vérzéses transzformáció észlelésére minden betegről ismételt CT-vizsgálat készült a lysis másnapján, a 7. napon, illetve a neurológiai status számottevő változása esetén (*2. ábra A* és *B*).



1. ábra (A) és **(B):** A tünetek kezdete után egy órával készült koponya-CT-felvételeken nem látszik egyértelműen kóros denzitáseltérés. A betegben nagy kiterjedésű jobb ACM területi stroke tünetei voltak észlelhetők (NIHSS: 14 pont)



2. ábra (A) és **(B):** A tünetek kialakulása után 24 órával készült CT-felvételeken a jobb ACM elülső ágcsoportját érintő ischaemiás laesio ábrázolódik, részleges haemorrhagiás transzformációval, miközben a beteg neurológiai statusa jelentősen javult (NIHSS: 4 pont)

A beavatkozás eredményességét a 7. és 90. napon felvett NIHSS, a 90. napon felvett módosított Rankin-skála, valamint a 90. napos Barthel-index segítségével határoztuk meg. A kimenetelt a korábbi vizsgálatokhoz hasonlóan értékeltük. A neurológiai állapot javulását az NIHSS 24 órán belül bekövetkezett legalább 8 pontos javulása esetén tekintettük szignifikánsnak. A funkcionális kimenetelt 0–2 pontos mRS-nél értékeltük kedvezőnek (22).

Eredmények

1997 januárja és 2001 szeptembere között akut ischaemiás stroke miatt szisztémás, intravénás thrombolysissel tíz beteget kezeltünk. A tíz ischaemiás történésből kilenc a carotis ellátási területét, ezen belül az ACM territoriumot érintő keringészavar, míg egy arteria basilaris területi ischaemia volt. Etiológiaként nyolc esetben cardialis embolisatio, egy esetben ACM-stenosis és egy esetben arteria basilaris szűkület igazolódott. Az átlagos induló NIHSS-érték 20 pont volt. A tünetek kezdetétől a kezelés megkezdéséig eltelt átlagos idő 135 perc, az intézetbe érkezéstől a kezelés megkezdéséig eltelt idő („door-to-needle time") 45 perc volt. A betegek átlagos életkora 68 év volt. A kockázati tényezők közül a cardiális emboliaforrás mellett (8/10) jelentős arányban fordult elő hypertonia (6/10), míg mindössze két beteg anamnézisében szerepelt korábban lezajlott cerebrovascularis történés. Az egyes betegek részletes kockázati profilját a *3. táblázat* tartalmazza.

Thrombolysissel kezelt betegeink közül ötnél sikerült a beavatkozással az érintett értörzset újra átjárhatóvá tenni. Ezt három betegnél a lysis előtt és után készült TCD-vizsgálat igazolta. Két betegnél a vizsgálatot csak 24 óra elteltével tudtuk elvégezni. Ezekben az esetekben a beavatkozás után tapasztalt azonnali neurológiai javulás és az egy nap múlva recanalisatiót mutató TCD-eredmény együttesét tekintettük „technikailag" sikeresnek. Ez a recanalisatiós ráta megfelel az irodalomban közölt 34–50%-os átlagnak (14, 16). Ezen betegek mindegyike elérte a legalább 8 pontos javulást a 24 órás NIHSS-en, vagyis a kiindulási neurológiai állapothoz képest jelentős javulást mutatott, azonban közülük csak háromnál volt kedvező a hosszú távú kimenetel (90 napos mRS: 0–2). Két betegben ugyan létrejött recanalisatio, de a funkcionális kimenetel kedvezőtlen volt. Egyiküket a stroke-ot követő harmadik héten cardialis komplikáció miatt veszítettük el, míg a másik esetben a rendkívül súlyos kiindulási neurológiai tünetegyüttes (NIHSS: 30) még a javulás után is súlyos residualis állapotot jelentett. Öt betegben nem jött létre recanalisatio, mindegyikük esetében a kimenetel kedvezőtlen volt (súlyosan dependens állapot vagy halál).

A vizsgált betegek közül négyen haltak meg 90 napon belül. Egy beteg szívtranszplantációt igénylő cardiomyopathia miatt húnyt el, míg három betegnél kiterjedt hemisphaerialis laesio következtében létrejött agytörzsi beékelődés volt a halálok. Közülük két betegben nem jött létre recanalisatio ACM főtörzs elzáródása mellett „malignus media occlusiónak" megfelelő CT-morfológiát és klinikai képet mutató, kiterjedt ödémával járó nagy ischaemiás necrosis következtében (18), míg egy betegben a lysist követő 24 órán belül kialakult térfoglaló intracerebralis vérzés (ICH) miatt alakult ki beékelődés.

A kontroll CT-vizsgálat további négy esetben mutatott a klinikai képet nem befolyásoló vérzést, mely minden esetben már a 24 órás CT-n észlelhető volt, tehát a reperfúzió, és nem a később beállított antikoaguláns terápia következménye volt. Perifériás vérzéses szövődményt egy esetben sem tapasztaltunk.

A kimenetel értékelésére használt skálákon a vizsgált időpontokban elért pontértékeket a *4. táblázat* részletezi.

A lysist követő CT-vizsgálatok minden alkalommal mutattak a klinikai történéssel összefüggésbe hozható, az ischaemiás core-nak megfelelő szöveti laesiót.

Megbeszélés

Az 1995-ben közzétett NINDS rt-PA Stroke Study során kettős vak, randomizált, placebokontrollált formában 0,9 mg/ttkg iv. adott rt-PA hatékonyságát vizsgálták akut ischaemiás stroke-ban, a tünetek

3. táblázat: Demográfiai adatok, rizikóprofil

Beteg	Nem	Kor	Dohányzás	Hypertonia	Hyperlipidaemia	Diabetes mellitus	Perifériás verőérbetegség	Pitvarfibrilláció, vitium	Stroke, TIA
1.	Ffi	66					+	+	
2.	Ffi	62		+		+	+		+
3.	Ffi	74		+				+	
4.	Ffi	59	+	+	+			+	
5.	Ffi	80		+				+	
6.	Nő	60		+	+	+		+	
7.	Nő	66		+		+		+	
8.	Nő	80						+	+
9.	Nő	80						+	
10.	Ffi	53							

TIA: traziens ischaemiás attack

4. táblázat: Etiológia, kimenetel

Beteg	Lokalizáció (territorium)	Etiológia	Recanalisatio	NIHSS			BI	mRS
				felvételkor	24 óra	90. nap	90. nap	90. nap
1.	Bal ACM	Cardiális	0	25	25			exit
2.	Jobb ACM	ACM stenosis	+	17	7	4	95	1
3.	Bal ACM	Cardialis	+	18	10	5	90	1
4.	Jobb ACM	Cardialis	+	11	3			exit
5.	Bal ACM	Cardialis	0	22	26			exit
6.	Jobb ACM	Cardialis	+	14	6	4	90	1
7.	Bal ACM	Cardialis	0	22	21	14	40	4
8.	Jobb ACM	Cardialis	0	22	24	28	10	5
9.	Bal ACM	Cardialis	0	25	30			exit
10.	a. basilaris	Basilaris stenosis	+	30	22	20	30	5

ACM: arteria cerebri media

kezdetétől számított 3 órán belül (21). A vizsgálat két részből állt, melyből az első a rövid távú neurológiai javulást mérte fel. A neurológiai változást szignifikánsnak értékelték, ha a betegek 24 óra elteltével tünetmentesek voltak, vagy az NIHSS-en mért pontszám legalább 4 pontot javult. Ez a rész nem hozott statisztikailag szignifikáns különbséget az rt-PA-val, illetve a placebóval kezelt csoport között, bár az átlagos pontértékek a lysissel kezelt csoportban alacsonyabbak voltak. A második rész a vizsgálat utáni 90. napon mért funkcionális (BI, mRS, Glasgow Outcome Scale) és neurológiai (NIHSS) skálák segítségével a hosszabb távú, elsősorban funkcionális kimenetelt vizsgálta. A thrombolysissel kezelt csoportban a teljes felépülés, illetve a minimális residuummal való gyógyulás 30%-kal gyakoribb volt a placebóval kezelt csoporthoz képest. A symptomás intracerebralis vérzések aránya ugyan szignifikánsan nagyobb volt az rt-PA-val kezelt csoportban (6,4% vs. 0,6%), ez azonban nem járt a korai mortalitás számottevő emelkedésével (17% vs. 21%). A vizsgálat eredményei alapján 1996-ban az AHA részletes ajánlást adott ki az ekkorra az Food and Drug Administration által ischaemiás stroke szisztémás thrombolysisére elfogadott rt-PA-val történő iv. lysisekre vonatkozóan (19). Az ajánlás relatív kontraindikációként magában foglalja két – az elsődleges kimenetel szempontjából eredménytelen – európai rt-PA vizsgálat (ECASS I.-II.) kizárási CT-kritériumait, illetve a súlyos kezdeti klinikai képet (NIHSS > 22), melyet szintén az ECASS vizsgálatokból vettek át az ajánlás szerzői (12,18). A 2000 decemberében megjelent EUSI ajánlás az AHA irányelveihez igazodva javasolja a szisztémás thrombolysis elvégzését, mely ma már Európa számos országában az Egyesült Államokhoz és Kanadához hasonlóan, az akut stroke ellátásában rutin eljárássá vált (13).

A bemutatott 10 eset természetesen kevés ahhoz, hogy statisztikai elemzéseket végezzünk és az eredményekből messzemenő következtetéseket vonjunk le, különösen a beteganyag összetételének minden eddigi publikációtól eltérő meghatározó jellemzői miatt. Célunk elsősorban az, hogy felívjuk a figyelmet arra, hogy az rt-PA ezen indikációban való törzskönyvezésével hazánkban is lehetőség nyílt az akut ischaemiás stroke evidenciákon alapuló, hatékony kezelésére. Fontosnak tartjuk megállapítani, hogy az általunk végzett thrombolysisek hatékonysága a recanalisatio szempontjából nem maradt el nemzetközi átlaghoz képest. Ez különösen jó eredmény, ha figyelembe vesszük, hogy betegeink között a nagy vizsgálatoknál magasabb számban voltak a nagyérelzáródással összefüggő, kezdeti súlyos neurológiai állapotú betegek. Ismert, hogy az irodalmi adatok szerint jobb recanalisatiós ráta érhető el, ha a circulus arteriosus Willisii nagy értörzseinek elzáródása esetén lokális, intraarterialis, vagy kombinált intravénás-intraarteriás lysissel próbálkozunk (6, 9). Az intraartériás lysis feltételeinek hiányában magunk a klinikai képből feltételezhetően vagy TCD-vel igazoltan nagy értörzs elzáródást elszenvedett betegeket is intravénás lysisssel kezeltük. Nem meglepő, hogy az ilyen esetekben látható nagy neurológiai deficit miatt ezekben a betegekben a szöveti perfúzió helyreállításának elmaradása esetén, a klinikai befolyás igen kedvezőtlen. Hasonlóan alakult a lefolyás az arteria basiláris occlusio miatt thrombolysált beteg esetében is, aki a sikeres recanalisatio ellenére súlyos residuális tünetekkel gyógyult.

Betegeink közül négyen haltak meg, 3 betegen az akut történést követő 90. napon kedvező, míg 3 esetben kedvezőtlen funkcionális kimenetelt észleltünk. A recanalisatio és a funkcionális kimenetel a kezdeti neurológiai deficittel és az azt meghatározó nagyérocclusióval mutattak összefüggést. Súlyosabb kezdeti neurológiai állapot rosszabb kimenetelt jelentett. Ez a megfigyelés egybevág a nagy nemzetközi vizsgálatok eredményeivel (11, 12, 21), így feltehető, hogy betegeink kezdeti súlyos neurológiai állapota tehető felelőssé a nagy klinikai vizsgálatokhoz képest magasabb kedvezőtlen kimeneteli arányért. A különbséget jól jellemzi, hogy míg betegeink átlagos NIHSS-pontszáma 20 pont volt, az NINDS és ECASS vizsgálatokba bevont betegek kezdeti NIHSS-pontszámainak átlaga 14 pont körüli volt (11, 12, 21). Az rt-PA-val szerzett kezdeti tapasztalatainknak az eddig publikált adatoktól való eltérését döntően a magyar stroke-ellátás sajátosságai határozzák meg.

A korábban osztályunkon sztreptokinázzal 3 órán belül végzett thrombolysisek esetében is tapasztaltuk, hogy igen alacsony a terápiás időablakon belül

beérkező betegek száma. A fenti tíz beavatkozás során mért 45 perces átlagos, a beérkezéstől a kezelés megkezdéséig eltelt idő („door-to-needle time") nemzetközi összehasonlításban is igen jó. Mivel azonban ez a beteg vizsgálatához, előkészítéséhez feltétlenül szükséges 45 perc a terápiás időablakban bennefoglaltatik, a tünetek kezdetétől a kórházba érkezésig rendelkezésre álló idő alig több mint 2 óra. Hazánkban jellemzően a hirtelen kialakult, riasztó tünetekkel járó stroke-ot elszenvedő betegek kerülnek ilyen rövid időn belül kórházba, mely ischaemiás kórképek esetében szinte mindig nagy értörzs occlusiót jelent. A kevésbé látványos tünetekkel jelentkező betegek általában már érkezésükkor kívül vannak a rövid terápiás ablakon. A thrombolysist rutinszerűen végző központokban az akut strokeban szenvedő betegek 5–6%-a alkalmas a beavatkozásra, mely arány ugyancsak elmarad a kívánatos 25–30%-tól (8, 10, 23). Az akut betegek több mint 70%-ánál a lysis szóba sem kerül a kórházba kerülés késlekedése miatt (4). Központunkban a thrombolysisre alkalmas betegek az összes akut páciens kb. 3%-át teszik ki, de ezek a betegek, szinte kivétel nélkül, súlyos klinikai tünetekkel kerülnek felvételre.

A neuroradiológia elmúlt évtizedben tapasztalt fejlődésével természetesen az akut stroke-diagnosztika lehetőségei is megváltoztak (1, 3, 15). A perfúziós, diffúziós MR-módszerek alkalmazásával ma már jól azonosítható a már véglegesen károsodott ischaemiás core, illetve a még menthető penumbra az ischaemiás agyszöveten belül (3). Ezeknek az MR-szekvenciáknak az alkalmazásával lehetővé válna a trombolysisre alkalmas betegek megbízhatóbb kiválasztása, míg az intraartériás lysis feltételeinek megteremtésével, a szisztémás lysis szempontjából kevésbé kedvező esetekben is hatékony beavatkozásra nyílna lehetőség.

Összegezve, az intravénás rt-PA adásával végzett szisztémás thrombolysis összeszokott terápiás team kezében gyorsan, biztonságosan alkalmazható terápiás beavatkozás. A rövid idő alatt kórházba kerülő betegek számát hatékony oktató munkával és jobb szervezéssel növelve a thrombolysisre alkalmas páciensek száma nőhet, és így az eljárás nagyobb számú betegen szélesebb körben alkalmazva, hazánkban is nagyobb jelentőségre tehet szert az akut ischaemiás strokeban szenvedő betegek terápiájában.

IRODALOM: 1. *Ackerman, R. H.:* Neurovascular non-invasive evaluation In Radiology. Szerk.: Taveras. Lippicott-Raven, Philadelphia 1995. – 2. *Adams, H., Brott, T., Crowell, R., és mtsai.:* Guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke. A statement for healthcare professionals from a special writing group of the stroke council, American Hearth Association. Stroke 1994, *25,* 1901-1914. – 3. *Baird, A. E., Warach, S.:* Magnetic resonance imaging os acute stroke J Cereb Blood Flow Metab 1998, *18,* 583-609. – 4. *Barber, P. A., Zhang, J., Demchuk, A. és mtsai:* Why are stroke patients excluded from TPA therapy? An analysis of patient eligibility. Neurology 2001, *56,* 1015-1020. – 5. *Bonita, R.:* Epidemiology of stroke. Lancet 1992, *339,* 342-344. – 6. *Brandt, T., von Kummer, R., Müller-Küppers, M. és mtsai.:* Thrombolytic therapy of acute basilar artery occlusion: Variables affecting recanalisation and outcome. Stroke 1996, *27,* 875-881. – 7. *Chamorro, A., Vila, N., Asaco, C. és mtsaik:* Heparin in stroke with atrial fibrillation. Arch Neurol 1999, *56,* 1098-1102. – 8. *Evenson, K. R., Rosamond, W. D., Morris, D. L.:* Prehospital and in-hospital delays in acute stroke care. Neuroepidemiology 2001, *20,* 65-76. – 9. *Furlan, A., Highasida, R., Wechler, R. és mtsai:* PROACT-II: Recombinant pro-urokinase (r-ProUK) in acute cerebral thrombolism initial trial results. The PROACT-II Investigators. Stroke, 1999, *30,* 234-235. – 10. *Goldstein, L. B., Edwards, M. G., Wood, D. P.:* Delay between stroke onset and emergency department evaluation. Neuroepidemiology, 2001, *20,* 196-200. – 11. *Hacke, W., Kaste, M., Fieschi, C. és mtsai:* Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). JAMA 1995, *274,* 1017-1025. – 12. *Hacke, W., Kaste, M., Fieschi, C. és mtsai.:* Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II), Lancet, 1998, *352,* 1245-1251. – 13. *Hacke, W., Kaste, M., Olsen, T.S. és mtsai.:* Acute treatment of ischemic stroke. Cerebrovasc. Dis., 2000, *10 (suppl 3),* 22-33. – 14. *Hacke, W., Riegleb, P., Stingele, R.:* Thrombolysis in acute cerebrovascular disease: Indications and limitations. Trombosis and Haemostasis 1999, *82,* 983-986. – 15. *Hunter, G.J., Hamberg, L.M., Ponzo, J.A. és mtsaik:* Assesment of cerebral perfusion and arterial anatomy in hyperacute stroke with three-dimensional functional CT: Early clinical results. Am. J. Neuroradiol., 1998, *19,* 29-37. – 16. *Lyden, D. P.:* Thrombolytic therapy for stroke. Humana Press, Totowa, 2001. – 17. *Nagy Z., Magyar G., Óváry Cs.:* Magyarországi stroke-betegek epidemiológiai vizsgálata. Agyérbetegségek 2000, *6,* 2-10. – 18. *Rieke, K., Schwab, S., Krieger, D. és mtsai.:* Decompressive surgery in space-occupying hemisperic infarction: Result of an open, prospective trial. Crit. Care Med .,1995, *23,* 1576-1587. – 19. *Szegedi N., Kakuk I., Kenéz J. és mtsai:* Akut ischaemiás stroke thrombolythikus kezlése sztreptokinázzal. Orv. Hetil., 2002, *143,* 1415-1421. – 20. *The Multicenter Acute Stroke Trial-European Study Group:* Thrombolytic therapy with streptokinase in acute ischemic stroke. N. Engl. J. Med., 1996 *335,* 145-150. – 21. *The National Institute of Neurological Diseases and Stroke Study Group (NINDS):* Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. N. Eng. J. Med., 1995, *333,* 1580-1587. – 22. *Wardlaw J, Warlow C:* Thrombolytic therapy for acute ischaemic stroke- The updated Cochrane database of systemic reviews metaanalysis. Cerebrovasc. Dis., 1999, *9,* 124-131. – 23. *Wang, M.Y., Lavine, S.D., Soukiasian, H. és mtsai:* Treating stroke as a medical emergency. Neurosurgery, 2001, *48,* 1109-1115.

(May Zsolt dr., *Budapest,* Hűvösvölgyi út 116. 1021)

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

Telefon: 06 (20) 934-9449

A bélhámsejtek osztódásának és apoptózisának változása colitis ulcerosa szöveti aktivitásának függvényében

Sipos Ferenc dr., Zágoni Tamás dr., Molnár Béla dr. és Tulassay Zsolt dr.

Semmelweis Egyetem, Budapest, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, Magyar Tudományos Akadémia – Semmelweis Egyetem Gasztroenterológiai és Endokrinológiai Kutatócsoport (igazgató: Tulassay Zsolt dr.)

Bevezetés: Colitis ulcerosában a bélhámsejtek osztódásának és apoptózisának egyensúlyi zavara fekélyképződéshez és daganat kialakulásához vezethet. A gyulladás okozta hámfelszíni elváltozások részletes és egységes leírásáról nincs aktuális nemzetközi irodalmi adat. *Célkitűzés:* A gyulladás szöveti aktivitásával párhuzamosan jelentkező sejtkinetikai változások megismerése és leírása. *Anyagok és módszerek:* A szerzők enyhe, mérsékelt és súlyos szöveti aktivitású colitis ulcerosából származó, formalinban fixált, paraffinba ágyazott biopsziás mintákban vizsgálták az apoptózis/proliferáció számszerű változását egészséges vastagbél-nyálkahártyához viszonyítva. Esetszám (apoptózis/proliferáció): egészséges: 8/10, enyhe: 8/10, mérsékelt: 8/8, súlyos: 12/8. Az apoptózis kimutatására a TUNEL-peroxidáz-diamino-benzidin, a sejtosztódás vizsgálatára PCNA- (PC-10)-biotin-streptavidin-amino-etil-karbazol technikát alkalmaztak. Hematoxilin festést követően, fénymikroszkóppal axiálisan legalább 500 hámsejtet számoltak meg teljes, jól orientált vastagbélcryptákban. *Eredmények:* Mérsékelt és súlyos gyulladásban a TUNEL-pozitív sejtek száma egymáshoz és az egészséges hámhoz viszonyítva szignifikánsan nagyobb volt ($p < 0,0001$). Az enyhe gyulladás és az ép hám között nem találtak szignifikáns eltérést. A PCNA-pozitív sejtek száma mindhárom gyulladásos csoportban egymáshoz és az egészséges hámhoz viszonyítva szignifikánsan nagyobb volt ($p < 0,001$). *Következtetések:* Szoros kapcsolat áll fent a gyulladás szöveti aktivitása és a fokozott epithelialis turnover között colitis ulcerosában. A sejtosztódás zavara, az apoptózis zavarától eltérően, a gyulladás korábbi fázisában jelentkezik.

Kulcsszavak: colitis ulcerosa, hámsejt, apoptózis, proliferáció, PCNA, TUNEL

Changes of the proliferation and apoptosis of colonic epithelial cells considering of the histological activity of ulcerative colitis. *Background:* The imbalance of epithelial cell kinetics in ulcerative colitis can lead to several gastrointestinal disorders such as ulcers or neoplasias. The changes of epithelial cell kinetics caused by the inflammatory process have not been fully and uniformly described. Aim of the study was to compare the rate of epithelial cell apoptosis and proliferation within colonic crypts considering the histological activity of ulcerative colitis. *Materials and methods:* Formalin fixed paraffin embedded biopsy specimens from mild, moderate, and severe active inflammation of ulcerative colitis and from normal colonic tissue were observed. Number of cases (apoptosis/proliferation): normal: 8/10; mild UC: 8/10; moderate: 8/8; severe: 12/8. For detecting apoptosis the TUNEL-POD-DAB method, and for proliferation the PCNA (PC-10)-Biotin-Streptavidin-AEC method were used, costained with haematoxylin. Using light microscope, at least 500 crypt epithelial cells were encountered axially in whole, well-orientated colonic crypts per each specimen. *Results:* The number of TUNEL positive epitelial cells were significanthly higher in moderate and severe active inflammation compared to each other and to normal ($p < 0.0001$). Between mild inflammation and normal significant alteration was not found. The number of PCNA positive cells were significantly higher in each groups of inflammation compared to normal or each other. *Conclusion:* These results demonstrate that there is a strong correlation between the histological activity of ulcerative colitis and elevated crypt epithelial cell turnover, although the alterations in proliferation develope in the earlier stages of inflammation.

Key words: ulcerative colitis, epithelial cell, apoptosis, proliferation, PCNA, TUNEL

A vastagbél-nyálkahártyában jelentős mértékű a hámsejtek turnovere. A crypta bazális részén elhelyezkedő őssejtek gyors proliferációja, valamint a terminálisan differenciálódott és elöregedett hámsejtek luminalis felszínen történő exfoliációja nélkülözhetetlen folyamat a szöveti integritás megőrzéséhez. A hámfelszín folyamatos megújulása feltételezhetően segít a bakteriális, toxikus és mitogén hatások által indukált ártalmas mutációk felhalmozódásának elkerülésében. A colitis ulcerosa patogenezisében a vastagbél-nyálkahártya epithelialis sejtjeiben jelentkező, a sejtosztódást és az apoptózist érintő zavar kulcsfontosságú esemény, amely szoros összefüggésben van a lamina propriá-

ban jelen lévő immunológiai eltérésekkel (3, 10). A nyálkahártya barrierfunkciója az epithelialis turnover zavara miatt megbomlik, fekélyek keletkeznek, ezáltal a lamina propria immunsejtjei számos immunogén tulajdonságú anyaggal lépnek kapcsolatba, ami tovább fokozza a gyulladásos folyamatokat. Hosszú távon a krónikus gyulladás daganatos elváltozás kialakulásához vezethet. A bélhámsejtek sejtkinetikai zavarának pontos leírása segíthet a gyulladás és a malignus átalakulás közötti finom eltérések megismerésében.

Az apoptózisra jellemző folyamat, az endonukleolízis során feltöredezett DNS-szálak enzimatikus in situ jelölésével információt kaphatunk a sejtpusztulás mértékéről. Tdt (terminális dezoxinukleotidil transzferáz) segítségével biotinilált nukleotidok építhetők be (TUNEL: *T*dt-mediated d*U*TP *n*ick *e*nd *l*abeling) a tört DNS-végekbe. Az enzim használatával magas jelsűrűség érhető el gyors reakciókinetika mellett, továbbá a TUNEL-metodika specifikusabb az apoptotikus sejtekre, mint a nekrotikusakra (5, 6). Fontos azonban különbséget tenni a TUNEL pozitív és apoptotikus sejt elnevezések között, mivel a DNS feltöredezése megelőzi a jellegzetes apoptotikus test kialakulását, és a feltöredezett DNS tovább marad fenn, mint az apoptotikus test (7). A sejtciklussal összefüggő sejtmagfehérje a proliferációs sejtmagantigén (PCNA), a β-típusú DNS-polimeráz kofaktora. Főként a sejtciklus S-fázisában szintetizálódik, a nyugvó sejtekben csak kis mennyiségben található meg. A PCNA pozitív sejtmagok azonban nagyobb arányban fordulnak elő, mint a valóban proliferáló sejtek, mivel a proliferációs sejtmagantigén felezési ideje kb. 20 óra, így tovább perzisztál a már nem osztódó sejtmagokban is (9). A PCNA-expresszióra a gyulladás aktivitása hatással van (9), és a colorectalis daganatok független prognosztikai faktoraként is tekinthető (8). Ez utóbbi megállapítás képezheti alapját annak, hogy a gyulladásos bélbetegségekben is megvizsgáljuk a PCNA prognosztikai szerepét.

Colitis ulcerosában az egészséges bélnyálkahártyához képest gyorsult az epithelialis turnover. A betegségben szenvedők 10 éven túl szignifikánsan nő a malignus átalakulás esélye (11, 12). A betegség lefolyásának megértéséhez a sejtszintű események pontos megismerése nélkülözhetetlen.

A gyulladás szöveti aktivitásával párhuzamosan jelentkező hámsejtkinetikai változások lépésről lépésre történő leírásával foglalkozó tanulmány eddig nem jelent meg a tudományos irodalomban. Ennek oka az lehet, hogy a gyulladásos bélbetegségek aktivitásának szöveti megítéléséhez alkalmazott leíró stílus és a terminológia rendkívül változatos (16). A korábbi vizsgálatokban nem volt egységes álláspont abban sem, hogy mennyi a minimálisan leszámolandó hámsejtszám, ami megfelelően tükrözi az egész szövetre jellemző sejtkinetikai változásokat (9).

Vizsgálatunk célja egészséges mintákhoz viszonyítva enyhe, mérsékelt és súlyos szövettani aktivitású colitis ulcerosából származó biopsziás mintákban a proliferációs és apoptotikus ráta meghatározása.

Anyagok és módszerek

A colitis ulcerosás betegekből származó biopsziás minták hisztológiai elemzése során a gyulladás aktivitásának meghatározásában a legfontosabb szempont a crypták torzultságának mértéke, a mononukleáris sejtes infiltráció foka és a hámdestrukció súlyossága. Enyhe fokúnak mondható a gyulladás, ha a crypták többsége egyenes lefutást mutat, kismértékű a hámban a gyulladásos infiltráció és a hámfelszín integritása megtartott. A súlyos fokú gyulladást súlyos cryptaszerkezeti torzulások, kiterjedt cryptasűrűségcsökkenés, nyílt, villosus felület, a hám diffúz, kiterjedt gyulladásos infiltrációja jellemzi. A kettő közötti állapot a mérsékelt fokú gyulladásnak felel meg (16).

Egészséges (apoptózis/proliferáció) 8/10, valamint enyhe (8/10), mérsékelt (8/8) és súlyos (12/9) szövettani aktivitású colitis ulcerosából származó, formalinban fixált, paraffinba ágyazott biopsziás mintákból 4 μm vastagságú metszeteket készítettünk. Deparaffinálást követően 30 percig 3%-os hidrogén-peroxidban endogén peroxidáz bénítást végeztünk. Antigénfeltáráshoz a citrátpufferbe helyezett metszeteket 3 percig 750 W-on, további 3 percig 370 W-on mikrohullámmal főztük, majd 20 percig szobahőmérsékleten hűtöttük. Ezt követően kétszer 10 percig PBS-ben rehidráltuk őket.

Apoptózis

Nedveskamrában és szobahőmérsékleten 20 μg/ml koncentrációjú proteináz-K-val 20 percig történő inkubálást követően kétszer 10 percig PBS-ben áztattuk a metszeteket. Metszetenként 30 μl TUNEL hígító oldat (TUNEL Dilution Label, Roche) felhelyezése, majd a TUNEL (In Situ Cell Death Detection Kit, POD Roche) reakcióelegy felvitele (5 μl TdT enzim + 45 μl dUTP metszetenként) után sötétített nedveskamrában, 37 °C-on, 120 percig inkubáltuk a mintákat. PBS-sel való öblítést követően 1%-os BSA-val blokkoltuk az aspecifikus kötőhelyeket, majd a Conventer-POD antitestből 50 μl-t vittünk fel metszetenként. Parafilmmel lefedve, 37 °C-on, nedveskamrában 1 órát inkubáltuk. PBS-öblítés után, metszetenként 5 μl diaminobenzidin (Boehringer Mannheim) és 45 μl DAB-szubsztrát (Boehringer Mannheim) keverékével, fénymikroszkópos ellenőrzés mellett történt meg a jelkonverzió. A reakció leállítása után hematoxilinnel festettük a mintákat, és glicerin-PBS 1:1 arányú keverékével fedtük őket.

Proliferáció

Gyárilag optimálisan előhígított PCNA- (PC-10, DAKO) antitesttel 15 percig szobahőmérsékleten történő inkubálást és PBS-öblítést követően LSAB2 kittel (DAKO, LSAB2 System, AEC) végeztük a jelkonverziót: nedveskamrában, 37 °C-on, 30 percig biotinilált egér elleni antitesttel, ezután PBS-sel való mosást követően sztreptavidinnel 25 percig, végül újabb PBS-sel való mosás után amino-etilkarbazollal (AEC) inkubáltuk a metszeteket. A reakció leállítása után hematoxilinnel festettük a mintákat, és glicerin-PBS 1:1 arányú keverékével fedtük őket.

Fénymikroszkóp alatt a megfelelően orientált, teljes cryptákban, axiálisan, a cryptafal mentén megszámoltuk a TUNEL ill. PCNA pozitív sejtmagokat az összeshez képest. Csak azokat a sejtmagokat tekintettük pozitívnak, amelyek a mikrométercsavar folyamatos, finom állítása mellett teljes szélességükben barnának látszottak. Minimálisan 500 sejtet számoltunk le, átlagosan 850-et mintánként.

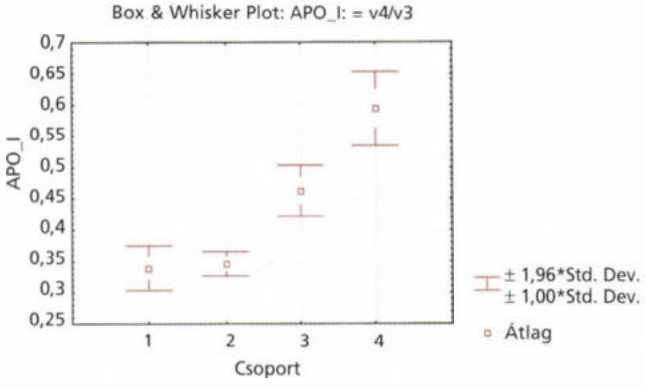
Az adatok statisztikai elemzése korrelációanalízis, ANOVA- és LSD-teszt segítségével történt Statistica for Windows (4.3 verzió) programcsomag segítségével.

Eredmények

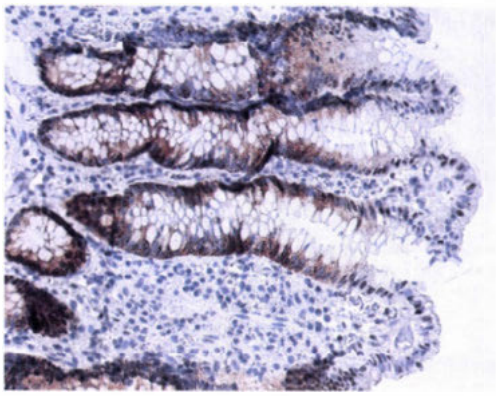
Az egészséges vastagbél-nyálkahártyában a TUNEL-pozitív sejtek aránya 33,93% ± 1,82% volt. A TUNEL-pozitív sejtek elsősorban a crypták luminális felszín felé eső harmadában helyezkedtek el *(1. ábra)*. Az enyhe aktivitású colitis ulcerosás mintákban 34,63% ± 1,02%-ban, a mérsékeltekben 46,22% ± 2,09%-ban, a súlyos aktivitású gyulladásban pedig 59,36% ± 3,02%-ban találtunk TUNEL-pozitív sejtmagokat *(1. táblázat, 2. ábra)*. A gyulladás súlyosbodásával párhuzamosan a pozitív sejtmagok elhelyezkedése is közeledett az egyre rövidebb és deformáltabb crypták bazális területeihez.

Az egészséges vastagbél-nyálkahártyában a PCNA-pozitív sejtek aránya 27,92% ± 3,63% volt. A proliferáló sejtek elhelyezkedése főleg a crypták bazális részére korlátozódott. Az enyhe aktivitású colitis ulcerosás mintákban 36,8% ± 6,25%-ban, a mérsékeltekben *(3. ábra)* 43,79% ± 2,68%-ban, míg a súlyos aktivitású gyulladásban 52,92% ± 3,93%-ban találtunk PCNA-pozitív sejtmagokat *(1. táblázat, 4. ábra)*. A gyulladás súlyosbodásával párhuzamosan a proliferáló sejtmagok is a felszín felé tolódtak, de azt nem érték el.

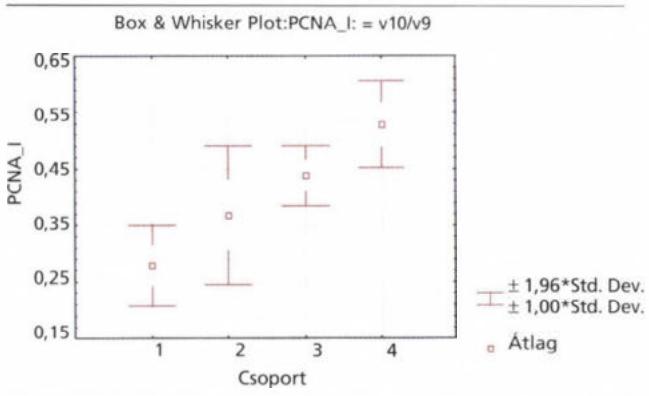
1. ábra: TUNEL-pozitív sejtmagok (sötétbarna) egészséges vastagbél-nyálkahártyában (TUNEL-POD-DAB, hematoxilin)



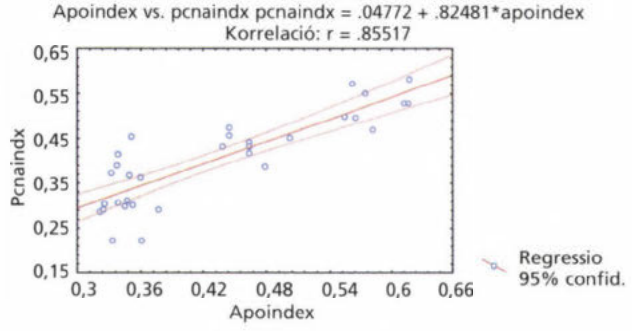
2. ábra: Az apoptózisráta alakulása különböző szöveti aktivitású colitis ulcerosás mintákban egészséges vastagbél-nyálkahártyához viszonyítva (Box & Whisker Plot); ép hám (1), enyhe colitis ulcerosa (2), mérsékelt colitis ulcerosa (3), súlyos colitis ulcerosa (4). A „box" a középértéket jelöli, a „whisker" szélei a szélsőértékeket ábrázolják



3. ábra: PCNA-pozitív hámsejtek (barna) mérsékelt colitis ulcerosában (PCNA-biotin-sreptavidin-AEC, hematoxilin)



4. ábra: A proliferációs ráta alakulása különböző aktivitású colitis ulcerosás mintákban egészséges vastagbél-nyálkahártyához viszonyítva (Box & Whisker Plot); ép hám (1), enyhe colitis ulcerosa (2), mérsékelt colitis ulcerosa (3), súlyos colitis ulcerosa (4)



5. ábra: Az apoptózisindex és a proliferációs index korrelációja egymáshoz képest az egyes csoportokban; a vízszintes (Apoindex) tengelyen balról jobbra haladva az egyes csoportok: ép hám és enyhe colitis ulcerosa, mérséklet colitis ulcerosa, súlyos colitis ulcerosa

1. táblázat: Apoptózis- és proliferációs ráták meghatározása colitis ulcerosás mintákban TUNEL- és PCNA-módszerekkel

Paraméterek	Ép vastagbél nyálkahártya	Enyhe colitis ulcerosa (EUC)	Mérsékelt colitis ulcerosa (MUC)	Súlyos colitis ulcerosa (AUC)
Esetszám (apoptózis)	8	8	8	12
Esetszám (proliferáció)	10	10	8	8
Apoptózisindex*, *	33,93 ± 1,82%	34,63 ± 1,02%	46,22 ± 2,09%	59,63 ± 3,02%
Proliferációs index**	27,92 ± 3,63%	36,81 ± 6,26%	43,8 ± 2,68%	52,93 ± 3,93%

+ szignifikáns különbség az ép/EUC, ép/AUC és MUC/AUC csoportok között ($p < 0,001$)
++ szignifikáns különbség az ép/EUC, ép/MUC, ép/AUC, EUC/MUC, EUC/AUC és MUC/AUC csoportok között ($p < 0,001$)
* nincs szignifikáns különbség az ép/EUC csoportok között

Az apoptózis- és proliferációs indexek szignifikáns korrelációt mutattak a gyulladás súlyossági fokával ($r_{apo} = 0,9395$ és $r_{prolif} = 0,9081$, $p < 0,05$). A két index együttes korrelációja is szignifikáns ($r_{apo\text{-}prolif} = 0,8552$, $p < 0,05$) *(5. ábra)*.

Megbeszélés

Vizsgálatunkban egészséges, valamint enyhe, mérsékelt és súlyos aktivitású colitis ulcerosás betegekből származó biopsziás mintákban hasonlítottuk össze a cryptaepithelsejtek proliferációjában és apoptózisában bekövetkező változásokat.

Eredményeink alátámasztják a korábbi megfigyeléseket (7, 10, 14, 15), amelyek szerint aktív colitis ulcerosában növekedett a TUNEL-pozitív sejtek száma. *Iwamoto és mtsai* aktív gyulladásban 9 ± 0,9%-ban találtak TUNEL-pozitív cryptahámsejteket, míg a gyulladás által nem érintett területeken ez az arány 6,2 ± 0,7%-nak adódott. Újszerű megfigyelés azonban, hogy enyhe gyulladásban nem található szignifikáns különbség a pusztuló hámsejtek számában az egészséges nyálkahártyához viszonyítva. Ennek oka részben az lehet, hogy valójában „egészséges" vastagbél-nyálkahártya nem létezik, mivel a fokozott antigénterhelés enyhe, de folyamatos mononukleáris sejtes infiltrációt eredményez. Részben pedig, bár a colitis ulcerosa patogenezisében korai eseménynek tartják az apoptózis folyamatában kialakuló zavart (7), enyhe gyulladásban a lamina propriában jelentkező mononukleáris infiltráció kialakulása megelőzi az apoptózist indukáló immunológiai történéseket (pl. CD95L-expresszió) (2, 14), és így idő kell ahhoz, hogy a lamina propria kóros eseményei a nyálkahártya felszínén is megjelenjenek.

Az aktív gyulladásban meglévő fokozott epithelialis proliferáció ismert jelenség (1, 4, 9, 13). *Kullmann és mtsai* a felszíni/bazális PCNA-indexet 58,5 ± 14,2%/73,7 ± 7%-ban határozták meg aktív colitis ulcerosában. Az enyhe és mérsékelt gyulladásban jelentkező fokozott proliferációs aktivitás, valamit az enyhe gyulladás és az egészséges nyálkahártya közötti szignifikáns eltérés a programozott sejthalál mértékének tükrében azonban azt jelzi, hogy a proliferációban jelentkező zavar egy lépéssel megelőzi az apoptózis zavarát. Figyelembe véve, hogy colitis ulcerosában a hám dysplasticus elváltozásai fokozott eséllyel alakulnak ki, a fenti megfigyelés illeszkedik ebbe a képbe.

A hámfelszíni változások további megismerése, más sejtkinetikai markerek expresszióváltozásának vizsgálata (pl. epithelialis növekedési faktor receptor sűrűség, p53-expresszió, hámsejt-extracelluláris mátrix kapcsolat változásai) gyulladásos bélbetegségekben (pl. Crohn-betegség) segíthet a gyulladás talaján kialakuló dysplasticus elváltozások korábbi felismerésében, a köztes esetek szövettani alapokon nyugvó differenciáldiagnózisának felállításában, valamint az apoptózist és proliferációt befolyásoló anyagok hatásának elemzésében, ezáltal egy hatásos terápia kialakításában.

A dolgozat az OTKA (T-034471/01) támogatásával készült.

IRODALOM: 1. *Arato, A., Savilahti, E., Paszti, I.:* Crypt hyperplasia related to increased lymphocyte activation in the rectal mucosa of children with ulcerative colitis. Z. Gastroenterol., 1994, *32*, 483-487. – 2. *De Maria, R., Boirivant, M., Cifone, M. G. és mtsai:* Functional expression of Fas and Fas ligand on human gut lamina propria T lymphocytes. J. Clin. Invest., 1996, *97*, 1-9. – 3. *Dignass, A. U.:* Mechanisms and modulation of intestinal epithelial repair. Infl. Bow. Dis., 2001, *7*, 68-77. – 4. *Di Sabatino, A., Corozza, G. R.:* Surviving too long in Crohn's disease. Gut 2001, *49*, 6-8. – 5. *Gold, R., Schmied, M, Giegerich, G. és mtsai:* Differentiation between cellular apoptosis and necrosis by the combined use of in situ tailing and nick translation techniques. Lab. Invest, 1994, *71*, 219-225. – 6. *Gorczyca, W., Gong, J., Darzynkiewicz, Z.:* Detection of DNA strand breaks in individual apoptotic cells by the in situ terminal deoxynucleotidyl transferase and nick translation assays. Cancer Res., 1993, *53*, 1945-1957. – 7. *Iwamoto, M., Koji, T., Makiyama, N. és mtsai:* Apoptosis of crypt epithelial cells in ulcerative colitis. J. Pathol., 1996, *180*, 152-159. – 8. *Kovac, D., Rubinic, M., Krasevic, M. és mtsai:* Proliferating cell nuclear antigen (PCNA) as a prognostic factor for colorectal cancer. Anticancer Res, 1995, *15*, 2301-2302. – 9 *Kullmann, F., Fadaie, M., Gross, V. és mtsai:* Expression of proliferating cell nuclear antigen (PCNA) and Ki-67 in dysplasia in inflammatory bowel disease. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol., 1996, *8*, 371-379. – 10. *Levine, A. D.:* Apoptosis: implications for inflammatory bowel disease. Infl. Bow. Dis., 2000, *6*, 191-205. – 11. *Lindberg, B. U., Broome, U., Persson, B.:* Proximal colorectal dysplasia or cancer in ulcerative colitis. The impact of primary sclerosing cholangitis and sulfasalazine: results from a 20-year surveillance study. Dis. Colon Rectum, 2001, *44*, 77-85. – 12. *Sato, A., Machinami, R.:* p53 immunohistochemistry of ulcerative colitis-associated with dysplasia and carcinoma. Path. Int., 1999, *49*, 858-868. – 13. *Serafini, E. P., Kirk, A. P., Chambers, T. J.:* Rate and pattern of epithelial cell proliferation in ulcerative colitis. Gut, 1981, *22*, 648-652. – 14. *Sträter, J., Wellisch, I., Riedl, S. és mtsai:* CD95 (APO-1/Fas)-mediated apoptosis in colon epithelial cells: a possible role in ulcerative colitis. Gastroenterology, 1997, *113*, 160-167. – 15. *Ueyama, H., Kiyohara, T., Sawada, N. és mtsai:* High Fas ligand expression on lymphocytes in lesions of ulcerative colitis. Gut, 1998, *43*, 48-55. – 16. *Jenkins D.:* Vezérfonal a gyulladásos vastagbélbetegségek hisztopatológiai megítéléséhez. Szerk.: Újszászy László. Magyar Gasztroenterológiai Társaság és Medicom Glaxo Welcome, Budapest-Miskolc, 1999.

(Sipos Ferenc dr., *Budapest*, Szentkirályi u. 46. 1088)

A gyermekkori diabetes mellitus klinikai heterogenitása Baranya megyében

Makovi Helga dr.[1], Soltész Gyula dr.[2] és Hermann Róbert dr.[2]

Petz Aladár Megyei Kórház, Győr, Csecsemő- és Gyermekosztály (osztályvezető főorvos: Horváth Imre dr.)[1]
Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudomány Kar, Gyermekklinika (igazgató: Soltész Gyula dr.)[2]

Bevezetés: Gyermekkorban leggyakrabban az immunmediált 1-es típusú diabetes mellitus fordul elő , a 2-es típusú vagy egyéb ritka diabetesformák jóval ritkábbak a kaukázusi populációban. Az egyes típusok elkülönítése a választandó terápia és a prognózis szempontjából lényeges. *Célkitűzés:* A szerzők vizsgálataikban a gyermekkori diabetes fenotípus szerinti klasszifikációjának lehetőségeit elemezték a klinikai tünetek és a kórlefolyás alapján. *Módszer:* A pécsi Gyermekklinika diabetesgondozó centruma által gondozott, 1978 és 2000 között diagnosztizált diabeteses gyermekeket vizsgálták (n = 228, 128 lány, 100 fiú) az alábbi paraméterek alapján: glikált hemoglobin átlaga, inzulinigény, a diagnóziskor észlelt testsúly és a diabeteshez társuló egyéb kórképek. *Eredmények:* Tartósan alacsony glikált hemoglobin érték (< 8%) 31 gyermeknél (13,6%) volt észlelhető . Az alacsony glikált hemoglobin érték és alacsony inzulinigény (< 0,5 E/kg/nap) együttesen a diagnózistól számított első 4 évben 3 (1,4%) a teljes betegségtartam alatt 2 esetben (0,9%) fordult elő. Ezek a gyermekek a nem klasszikus manifesztációjú 1-es típusú diabetes csoportba tartoznak. Obesitas és legalább két évig tartó alacsony inzulinigény együttesen 2 betegben (0.9%) volt kimutatható, akik elsősorban a 2-es típusú diabetes kategóriájába sorolhatók. Down szindróma két gyermekben, „maturity onset diabetes in the youth" és tranziens neonatalis diabetes, társuló betegségként thymoma, Duchenne-féle muscularis dystrophia, polyglandularis autoimmun szindróma 2. típusa, illetve T-sejtes lymphoma egy-egy esetben volt észlelhető. *Konklúzió:* A gyermekkori diabetes mellitus a fenotípus alapján több alcsoportba sorolható. A nem klasszikus 1-es típusú, valamint a gyermekkori 2-es típusú diabetes gyakorisága a magyar gyermekpopulációban valószínűleg legfeljebb néhány százalékra tehető . A klinikai paraméterek átfedései miatt a pontos, etiológiai klasszifikációhoz javasolható a β-sejt-specifikus autoantitestek és a C-peptid vizsgálata.

Kulcsszavak: gyermekkori diabetes mellitus, klinikai heterogenitás

Clinical heterogeneity of childhood diabetes in Baranya county, Hungary. *Introduction:* Immune mediated type 1 diabetes is the most frequent form of childhood diabetes while type 2 and other forms are more rare in childhood in the Caucasian population. Differentiation of various diabetes subtypes has importance in the choice of treatment and prognosis. *Aims:* The aim of the study was to describe clinical heterogeneity of childhood diabetes and to evaluate possibilities of phenotypical classification. *Methods:* Two hundred twenty eight children (128 girls and 100 boys) with diabetes diagnosed at the Department of Pediatrics, University of Pécs, in the period of 1978-2000 were examined. Glycated hemoglobine levels, insulin requirement, body weight at diagnosis and association of type 1 diabetes with other disorders were analysed. *Results:* Thirty one patients (13.6%) had permanently low (< 8%) glycated hemoglobine levels. Low glycated hemoglobine level associated with low insulin requirement (< 0,5 U/kg/day) was observed in three patients (1,4%) with 4 years of disease duration and in 2 patients (0.9%) during the whole disease course. These patients can be classified as non-classical type 1 diabetes cases. Obesity associated with less than 0,5 U/kg/day insulin requirement observed at least for two years from diagnosis was found in 2 cases (0.9%). These cases may be diagnosed as having childhood type 2 diabetes. The authors identified two diabetes patients with Down syndrome while MODY and transient neonatal diabetes were observed in one cases each. Diabetes associated conditions diagnosed in single cases each were as follows: thymus tumor, Duchenne muscular dystrophy, autoimmune polyglandular syndrome type 2, and T-cell lymphoma. *Conclusions:* Childhood diabetes cases can be classified into several subgroups on clinical grounds, insulin requirement, and glycemic control. The data suggest that the prevalence of type 2 and non-classical type 1 diabetes is probably only a few percent among children with diabetes in Hungary. Due to phenotypic overlap between different forms of diabetes, measurement of β-cell specific autoantibodies and C peptide levels can be recommended for etiologic classification.

Key words: type 1 diabetes, clinical heterogeneity, autoimmune disease

Rövidítések: MODY = maturity onset diabetes in the youth; IPF-1 = insulin promoter factor-1; HbA_{1c} = glikált hemoglobin; HNF-1β = hepatic nuclear factor-1-béta; HNF-4 α = Hepatic nuclear factor-4-alfa

A gyermekkori diabetes mellitus klinikai manifesztációja és lefolyása változatos. Gyermekkorban leggyakrabban az immunmediált 1-es típusú diabetes

fordul elő, és csak ritkábban találkozunk a 2-es típusú, vagy egyéb, ritka diabetes formával (7, 9, 16). A klinikai és etiológiai klasszifikáció sokszor nem fedi át egymást. A gyermekkori 2-es típusú diabetes diagnosztikai kritériumait illetően jelenleg nincs konszenzus a diabetológusok körében, kevés irodalmi ajánlás áll rendelkezésre, ezért e betegek azonosítása nem egyszerű feladat. Az említett ajánlások szerint a legjellemzőbb tünetek a diagnóziskor elő forduló túlsúly vagy kövérség, glycosuria nélküli ketonuria, pozitív családi anamnézis és a pubertáskori kezdet (16). A 2-es típusú diabetes gyakran társul acanthosis nigricans-szal, polycystás ovarium szindrómával, a lipidanyagcsere zavaraival és magas vérnyomással míg a polydipsia nem fordul elő , vagy csak enyhe mértékű (9).

A 2-es típusú diabetes a gyermekkorban a nem kaukázusi populációkban fordul elő leggyakrabban (afrikai amerikaiak, hispánok, ázsiaiak, amerikai indiánok), egyes népcsoportokban a gyermekkorban diagnosztizált diabetesek 8–45%-át is kiteheti (1).

Gyermekkorban előfordulnak egyéb ritka diabetesformák is, melyek felismerése a klinikai gyakorlatban speciális laboratóriumi vizsgálatok nélkül sokszor nem lehetséges. Ebbe a csoportba tartoznak a bétasejt genetikailag determinált diszfunkciói, például a MODY-(maturity onset diabetes in the youth) csoport, a gyermekkori diabetes autoszomális dominánsan öröklődő típusa, melynek eddig 5 genetikai altípusa ismert (5, 10, 12, 15, 17). A ritka diabetesformák közé tartoznak továbbá az inzulinhatás genetikai zavarai, a szekunder diabetesek, különböző szindrómákhoz társuló diabetesek (például Down-szindróma, Wolfram-szindróma stb.) és a mitochondrialis diabetes (11). A mitochondrialis diabetes anyai ágon öröklő dik. A leggyakrabban az A3243G pontmutációt írták le a leucin (UUR) mt-RNS-ben, ami a diabeteses populációban 0,5–1,5% gyakoriságú. Ehhez gyakran társul siketség, myopathia vagy cardiomyopathia (3, 11). Az utóbbi kórképek közül néhány esetben a klinikai tünetek segíthetnek a diagnózisban.

Jelen vizsgálat célkitűzése az volt, hogy a tünetek és a kórlefolyás alapján – retrospektív módon – megkíséreljük a Baranya megyében az elmúlt 22 évben diagnosztizált és gondozott diabeteses gyermekekben a klinikai heterogenitás feltárását.

Betegek, módszerek

Betegeink a Pécsi Tudományegyetem Gyermekklinikáján 1978 és 2000 között diagnosztizált és gondozott diabeteses gyermekek voltak (n=228). A diabetes diagnózisa a WHO-kritériumok alapján történt.

Vizsgált paraméterek: HbA_{1c}, inzulinigény, a klinikai felvételkor észlelt testsúly korspecifikus SD-score-értéke, diabetesszel társuló kórképek, szindrómák (Down-szindróma, thymoma mellett kialakult diabetes, Duchenne-féle muscularis dystrophia, 2-es típusú autoimmun polyglandularis szindróma).

A HbA_{1c} értékek átlagát három idő intervallumban vizsgáltuk: a diagnózistól számított 2 éven belül, a diagnózistól 4 évig, valamint a teljes betegségtartam alatt. A HbA_{1c} meghatározása HPLC-vel történt (normális érték < 5,5%).

Elhízottnak azokat a gyermekeket tekintettük, akikben a felvételkori testsúly SDS ≥ 2,0 volt. A korspecifikus SD-score értékeit az alábbi képlet alapján számoltuk: SDS = (egyéni adat – populációs átlag)/populációs szórás (2).

Eredmények

A tartósan jó glycaemiás helyzetű gyermekek (HbA_{1c} < 8%) prevalenciáját a diagnózistól számított 2, illetve 4 éven belül, valamint a teljes betegségtartamra vonatkozóan az *1. táblázat* ismerteti. Az utóbbi periódus a diagnózis és a vizsgálat (2000) között eltelt időt jelentette (átlagosan 7,5 3,4 év). A betegek 13,6%-ának volt legalább 2 éven át 8% alatti $HgbA_{1c}$ átlaga. Ez az arány a diagnózist követő 4 év átlagára illetve a teljes betegségtartamra vonatkozóan 7,9 illetve 7,0% volt.

1. táblázat: Az alacsony (< 8%) és magas (> 8%) glikált hemoglobin átlagú páciensek megoszlása a gondozott populációban

	Glikált hemoglobin			
	< 8%		≥ 8%	
	diagnózistól legalább 2 évig	diagnózistól 4 évig	teljes betegségtartam során	
Esetszám	31	18	16	197
%-os	13,6	7,9	7,0	86,4
Átlagos életkor a diagnóziskor (év)		9,6 ± 4,5	8,2 ± 4,6	

Az alacsony inzulinigény (< 0,5 E/kg/nap) és az alacsony HbA_{1c}-(< 8%) értékek prevalenciáját a fent definiált három idő intervallumban a *2. táblázat* mutatja be. Betegeink 11,8, 4,4 és 2,2 %-ban fordult elő a diagnózist követő 2, 4 évben illetve a teljes betegségtartam során alacsony inzulinigény. A diabeteses gyermekek 4.4, 1,3 és 0,9 %-ánál a kisebb inzulinigény alacsony (< 8%) átlagos glikált hemoglobin értékkel társult. A követési idő a legutóbbi csoportban 6,3, illetve 8,6 év volt. Az obesitas (korspecifikus testsúly SD-score > 2,0), az alacsony inzulinigény (< 0,5 E/kg/nap) és a HbA_{1c} (< 8%) összefüggésének vizsgálata során a 228 betegből 14 (6,1%) esetben észleltünk elhízást a diagnózis idején (átlagéletkoruk 8,2 ± 3,2 év). Az obesitas és alacsony HbA_{1c} érték együtt 1 betegben, az obesitas és a diabetes diagnózisát követően legalább két évig tartó alacsony inzulinigény 2 gyermek esetében for-

2. táblázat: Az anyagcserehelyzet jellemzése a glikált hemoglobin értéke és az inzulinigény alapján

	Diagnózistól 2 évig	Diagnózistól 4 évig	Teljes betegségtartam során
Alacsony inzulinigény (< 0,5 E/kg/die)	27 (11,8%)	10 (4,4%)	5 (2,2%)
Alacsony HbA_{1c} és alacsony inzulinigény	10 (4,4%)	3 (1,3%)	2 (0,9%)

dult elő. Két éves diabetestartam után obesitas nem fordult elő együtt alacsony inzulinigénnyel vagy alacsony $HgbA_{1c}$-értékkel.

A ritka diabetesformák közül a MODY egy esetben (0,4%), a társuló szindrómák közül a Down-szindróma 2 esetben (0,9%), Duchenne-féle muscularis dystrophia, T-sejtes lymphoma és thymoma mellett kialakult diabetes egy-egy esetben (0,4–0,4%) fordult elő, illetve egy esetben igazoltunk tranziens neonatalis diabetest (0,4%). Autoimmun polyglandularis szindróma további egy esetben fordult elő (*3. táblázat*).

3. táblázat: A gyermekkori diabetes eseteink fenotípus szerinti megoszlása

A diabetes típusa	Előfordulási gyakoriság %
1-es típusú diabetes	
klasszikus	216/228 (94,7)
nem klasszikus	2/228 (0,9)
Egyéb diabetes formák	
MODY	1/228 (0,4)
tranziens neonatalis diabetes	1/228 (0,4)
Down-szindróma	2/228 (0,9)
Duchenne-féle dystrophia	1/228 (0,4)
T-sejtes lymphoma	1/228 (0,4)
thymomához társuló diabetes	1/228 (0,4)
2-es típusú polyglandularis szindróma	1/228 (0,4)
2-es típusú diabetes	2/228 (0,9)

Megbeszélés

A klinikán gondozott diabeteses gyermekek között a tartósan viszonylag jó glykaemiás helyzet (diagnózistól számított 4 éven belül $HbA_{1c} < 8\%$) a páciensek 7,9%-ában fordult elő. A 4 évnél régebb óta fennálló diabetes esetében jó glykaemiás helyzetet a betegeink 7,0%-ában észleltünk (*1. táblázat*). Alacsony inzulinigény a diagnózistól számított 4 éven át 10 beteg (4,4%), a teljes betegségtartam alatt pedig 5 beteg (2,2%) esetében fordult elő .

Alacsony HbA_{1c}-érték és alacsony inzulinigény együttesen a teljes diabetestartam alatt 2 esetben (0,9%) fordult elő beteganyagunkban. Ezekben a páciensekben a jó anyagcserehelyzet már nem magyarázható a remisszióval, azt gondoljuk, hogy e betegek a nem klasszikus 1-es típusú diabetes csoportjába tartoznak. Felvethető az is, hogy e páciensek a MODY valamelyik (a klinikum alapján elsősorban a 2-es) csoportjába tartozhatnak. A MODY a monogénes béta-sejt-funkciózavarok csoportját alkotja, melyekben a diabetes patomechanizmusa az 5 fő molekuláris altípusban különböző. A MODY1 esetén a HNF-4α gén defektusa figyelhető meg (20q12-q13.1), mely az összes MODY eset 5–10%-ában fordul elő (17). A MODY2 a glukokináz gén mutációja (7p15-p13) következtében jön létre, jellemző rá a kisfokú hyperglykaemia és enyhe lefolyás (relatív gyakorisága 5%) (5). A leggyakoribb forma a MODY3 (12q24,2), mely az összes MODY eset 85%-ában fordul elő, a HNF-1α gén defektusa következtében alakul ki (12). A MODY4 és 5 altípusokat eddig csak néhány esetben írták le, ezek az IPF-1 (13q12,1), illetve a HNF-1β (17cen-q21.3) gének mutációja következtében alakulnak ki (8, 15). A MODY klinikai manifesztációja változatos, lehet tünetszegény, mint például a glukokináz gén mutációjával járó MODY2, de akár súlyos tünetekkel is jelentkezhet, mint a MODY1-es vagy 3-as típusa. A MODY-t a legtöbb etnikumban leírták (1).

Az obesitas és az alacsony inzulinigény összefüggését vizsgálva azt találtuk, hogy a betegek 6,1%-a kövér volt a diagnózis idején, az obesitas és legalább két évig tartó alacsony inzulinigény együttesen a betegek 0,9%-ában fordul elő. Ezek az adatok arra utalnak, hogy az utóbbi csoportba a klinikai klasszifikáció során a 2-es típusú diabeteses gyermekek kerülhetnek. Az 1-es és 2-es típusú diabetes elkülönítését nehezíti az 1-es típusú diabetesesek között is egyre gyakoribbá váló obesitas, valamint az a tény, hogy mind az 1-es típusú diabetes remissziós szakaszára, mind a 2-es típusú diabetesre egyaránt jellemző a kedvező anyagcserehelyzet. A klasszifikációt tovább bonyolítja, hogy nincs egységes konszenzus a remisszió definíciójára vonatkozóan. Emiatt e betegcsoport pontos klasszifikációjához szükséges a C-peptid vizsgálata a diagnózis idején. Az obesitas becsült előfordulása a különböző populációkban nagyon eltérő, átlagos prevalenciája kb. 15–20%, mely az utóbbi idő ben azonban jelentő sen emelkedő tendenciát mutatott (4, 13). Chicagoban az afrikai amerikai és hispán gyermekekben vizsgálva az 1-es és 2-es típusú diabetes elő fordulási gyakoriságát azt találták, hogy az 1-es típusú diabetes prevalenciája 10,3/100 000, a gyermekkori 2-es típusú diabetes prevalenciája pedig 3,2/100 000. Az utóbbi 10 évben a gyermekkori 2-es típusú diabetes incidenciája 9%-ra emelkedett (10). Feltételezések szerint ez az emelkedés az obesitas gyakoribbá válásával és a fizikai aktivitás csökkenésével magyarázható.

Vizsgálataink alapján a gyermekkori diabetes esetek mintegy 95%-a tartozik a klasszikus 1-es típusú diabetesek csoportjába, kb. 1% alkotja a nem klasszikus 1-es típusú diabetesesek csoportját. Ez utóbbi csoportba olyan gyermekek tartoznak, akiknek tartósan alacsony az inzulinigényük és a HbA_{1c}-értékük. Ebből a csoportból kerülhetnek ki az enyhébb kezdetű és lefolyású monogénes diabetesek is, mint például a MODY2. A gyermekkori 2-es típusú diabetes gyakorisága a magyar gyermekpopulációban vizsgálataink szerint valószínűleg legfeljebb néhány százalék. Nagy valószínűséggel azok a gyermekek tartoznak ebbe a csoportba, akik kövérek voltak a diagnózis idején, és legalább két éven keresztül alacsony volt az inzulinigényük.

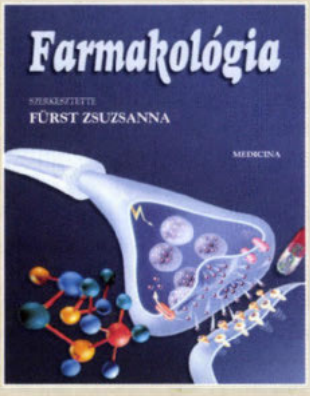
Az egyéb diabetestípusok közül a MODY, a tranziens neonatalis diabetes, a Duchenne-féle dystrophiához és thymomához, illetve T-sejtes lymphomához társuló diabetes 1–1 esetben, a Down-szindrómához társuló diabetes 2 esetben, összességében a vizsgált diabeteses populáció 3%-ában fordultak elő. A neonatalis diabetes ritka önálló kórkép, incidenciáját egyes szerzők 1/400 000 élveszületés/évre becsülik, azonban pontos regiszter egy országban, így hazánkban sem áll rendelkezésre (6, 7, 14).

Az általunk bemutatott klinikai klasszifikáció további pontosításhoz a kérdéses esetekben javasolható a diabetes diagnózisakor történő C-peptid-meghatározás és a pancreas szigetsejt-elleni antitest(ek) meghatározása, Monogénes (MODY) vagy mitochondrialis diabetes gyanúja esetén molekuláris genetikai vizsgálatok végzése és genetikai tanácsadás is szükséges.

IRODALOM: *1. American Diabetes Association:* Type 2 Diabetes in children and adolescents. Pediatrics., 2000, *105,* 671-680. – 2. *Blatniczky, L.:* Auxológia. In Gyermek-endokrinológia algoritmusokkal. Szerk.: Péter Ferenc, Springer Hungarica Kiadó Budapest, 1995, *16.* old. – 3. *Chinnery, P. F., Turnbull, D. M.:* Mitochondrial DNA and diseases. Lancet, 1999, *354,* 17-21. – 4. *de Onis, M. Blossner, M.:* Prevalence and trends of overweight among preschool children in developing countries. Am. J. Clin. Nutr., 2000, *72,* 1032-1039. – 5. *Froguel, P. Vaxillaire, M. Sun, F. és mtsai:* Close linkage of glukokinase locus on chromosome 7p to early onset non-insulin dependent diabetes mellitus. Nature, 1992, *356,* 162-164. – 6. *Hermann, R, Laine, A. P., Johansson, C. és mtsai:* Transient but not permanent neonatal diabetes mellitus is associated with paternal uniparental isodisomy of chromosome 6. Pediatrics 2000, *105,* 49-52. – 7. *Hermann R., Soltész Gy.:* A neonatalis diabetes formái és pathogenesise. Orv. Hetil., 2000, *141,* 1855-1858. – 8. *Horikawa, Y., Iwasaki, N., Hara, M. és mtsai:* Mutation in hepatocyte nuclear factor-1-beta gene (TCF2) associated with MODY (Letter). Nat. Genet., 1997, *17,* 384-385. – 9. *ISPAD: Consensus Guidlines for the Management of Type 1 Diabetes Mellitus in Children and Adolescents.* 2000, 12. (www.ispad.org) – 10. *Keenan, H., el Deirawi, K., Walsh, M. és mtsai:* Are trends in diabetes incidence changing for minority children? Ann. Epidemiol., 2000, *10,* 459. – 11. *Marjamaa, K. Moilanen, J. S. Uimonen, S. és mtsai:* Epidemiology of A3243G, the mutation for mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and strokelike episodes: prevalence of the mutation in an adult population. Am J. Hum. Genet., 1998, *63,* 447-454. – 12. *Menzel, S. Yamagata, K. Trabb, J. B. és mtsai:* Localisation of MODY3 to 5-cM region of human chromosome 12. Diabetes, 1995, *44,* 1408-1413. – 13. *Rosenbloom, A. L., Young, R. S., Joe, J. R. és mtsa:* Emerging epidemic of type 2 diabetes in youth. Diabetes Care, 1999, *22,* 345-354. – 14. *Shield, J. P. H., Gardner, R. J., Wadsworth, E. J. K. és mtsai:* Aetiopathology and genetic basis of neonatal diabetes. Arch. Dis. Child., 1997, *76,* F39-F42. – 15. *Stoffers, D. A., Ferrer, J., Clarke, W. L. és mtsai:* Early onset type-II diabetes mellitus (MODY4) linked to IPF-1 (Letter). Nat. Genet., 1997, *17,* 138-141. – 16. *The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus:* Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care, 1997, *20,* 1183-1197. – 17. *Yomogata, K., Furuta, H., Oda, N. és mtsai:* Mutations in the hepatocyte nuclear factor –4-alfa gene in maturity onset diabetes of young (MODY1). Nature, 1992, *384,* 458-460.

(Hermann Róbert dr., Department of Virology University of Turku, Kiinamyllynkatu 13. 20520-FIN, Turku Finland
E-mail: robert.hermann@utu.fi)

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata



Farmakológia
Szerkesztette: Fürst Zsuzsanna

1998-ban jelent meg a Gyógyszertan című könyv új kiadása, amely már a korszerű egyetemi tankönyvekkel szemben támasztott igényeknek kívánt megfelelni. A mostani könyv nem egyszerűen átdolgozott változat, ezt a cím megváltoztatásával is jelezni kívántuk. Mint ismeretes, a gyógyszertan az orvosi curriculum preklinikai alapozó tárgyai közül az egyik legátfogóbb, a leginkább interdiszciplináris jellegű. Megfelelő kémiai, biokémiai, élettani, patológiai, valamint alapvető klinikai ismeretek szükségesek a gyógyszerek hatásmechanizmusának megértéséhez. Ennek a komplex tantárgynak folyamatosan lépést kell tartania a társtudományok rendkívül gyors fejlődésével, integrálnia és rendszereznie kell az új molekuláris, celluláris szintű ismeretanyagot, hogy az orvosi (fogorvosi, gyógyszerészi) diploma értéke megmaradjon, a kompetenciaszint folyamatosan növekedjen. Ehhez nyújt segítséget a könyv.

Formátum: 202 × 253 mm *Terjedelem:* 1248 oldal *Bolti ár:* 7600 Ft

Albrecht Mária
Fog- és szájbetegségek diabetes mellitusban

A szerző húszéves gondozási tapasztalatait adja közre. A tankönyvi adatokon túl átfogó képet nyújt minden, a cukorbetegek korszerű fogászati gondozásához, ellátásához nélkülözhetetlen ismeretről. A kóros állapotok bemutatásán kívül a megelőzés lehetőségeire is felhívja a figyelmet. A színes ábrákkal gazdagon illusztrált könyv nemcsak a diabeteses betegeket gondozó fogorvosok számára ajánlható, de a diabetológia iránt érdeklődők és a diabetológus szakorvosok figyelméről is számot tarthat.

MEDICINA

Formátum: 168 × 238 mm *Terjedelem:* 100 oldal *Bolti ár:* 1980 Ft

A császármetszés története Magyarországon a XIX. század végéig

A császármetszés egyike a legrégebben ismert orvosi beavatkozásoknak szerte a világon. Hosszú, számtalan tragédiával szegélyezett volt fejlődésének útja, ameddig végül a mai, profilaktikus rutinműtétté vált.

A hagyományok szerint a mitikus ősidőkben félistenek és istenek jöttek a világra ilyen rendkívüli születéssel. Ilyenek voltak például Buddha, Dionüszosz, Aszklépiosz, Rusztem (22). A kiemelkedő hősökhöz nem illett a közönséges halandókhoz hasonló hagyományos születés: inter faecem et urinam (16). Akik ilyen rendkívüli módon jöttek a világra, a szó szoros értelmében véve, tulajdonképpen „nem születtek" meg.

Halotton történt műtétekről már az ókorból vannak feljegyzések, például így született Kr. e. 236-ban Cornelius Scipio Africanus. Julius Caesar viszont, akinek a nevéhez köti a közhiedelem ezt a műtétet, bizonyosan nem sectio caesareával született. Több középkori krónika is említett a gyermek szempontjából sikeres beavatkozásokat post mortem matris. Élő terhesen az első orvosilag hiteles sectio caesarea, az ún. wittembergi eset, 1610. április 21-én történt meg. Ezután is még sokáig ez az eljárás csak ultimum refugium lehetett. A műtét indikációja lényegében az anya halálos ítéletét jelentette, ami nagy valószínűséggel azonban a műtét nélkül is bekövetkezett volna.

A magyarországi helyzet is tükrözi a császármetszésnek ezt a nehéz és kacskaringós fejlődését.

A XVII. század derekáig nincsen semmiféle hazai adatunk a császármetszésről.

A legrégebbi magyar orvosi könyv, a XVI. századi kéziratos Ars medica sem említi a császármetszést. Szülészeti komplikáció esetén ezt ajánlja: *„Ha mely asszonyallat ez orvossagokkal az megh holt gyermeket ky nem szülhetne, nem lehet oszton abban egyeb, hanem ahoz valo eöregh fogowal, awagy horgas vassal, megh kel fogny az megh holt gyermekeoth, és ky kel onneth az Annyanak Mehebeol huzny es vonny"(27).*

E műtét halott anyán történő végrehajtása a középkor derekán nálunk is előfordulhatott – a középkori teológiai és jogi törvényeknek megfelelően – , de sem sikeres, sem sikertelen ilyen korai esetről nincsen adatunk.

A post mortem matris történő császármetszést ugyanis már az ókorban törvény írta elő. Kr.e. 715-ben Róma második királya, Numa Pompilius, rendelte el: *„halott terhes anyát ne temessék el, mielőtt magzatát ki nem vágják, aki másként cselekszik, az vádlott legyen, az élő magzatnak a terhes anyával együtt megölt reménysége miatt."* Ez az ún. Lex regia. Ez belekerült Justinianus bizánci császár 533-ban kihirdetett joggyűjteményébe, a Corpus Juris Civilisbe. Ez a hatalmas jogi kódex meghatározó volt egész Európa joggyakorlatára, még az újkorban is. A keresztény egyház is átvette a Lex regiát, nemcsak a magzat életének, hanem keresztelése által lelki üdvének megmentése szempontjából is. Már a X. századtól fogva vannak adatok ilyen egyházi rendeletekről (22), melyeket ismételten megerősítettek, jelezve, hogy ezeket nemigen tartották be (talán nem is nagyon tarthatták be az adott körülmények között). A Rituale romanum, melyet a tridenti zsinat határozatai alapján először VI. Pál pápa adott ki 1614-ben, ismét hangsúlyozottan írta elő, hogy a püspökök rendeljék el császármetszést a megfelelő esetekben. *„Si mater praegnans mortua fuerit, foetus quamprimum caute extrahatur, ac, si vivus fuerit, baptizetur"* (23, 19).

Magyarországon a halotton történő sectio caesarea elrendelésének legkorábbi adata 1656-ból való (17, 30). A III. Ferdinánd császár és király által aláírt Praxis criminalis így fogalmaz: *„Gravidae mulieris suicidae uterus, quamprimum fieri potest, aperiatur ut proles si possibile conservetur."* Azaz magyarul: *Az öngyilkos terhes anyák méhét, amilyen gyorsan csak lehet, nyissák meg, hogy a magzatot, amennyiben lehetséges, mentsék meg.* Az első magyar vonatkozású, halott anyán történő császármetszés III. Ferdinánd feleségéhez, Mária Anna császárnőhöz és magyar királynőhöz fűződik (22). A 40 éves, hat gyermeket szült királynő 1646. május 13-án, Linzben hunyt el toxaemiában, és Mária nevű gyermekét még élve operálták ki testéből. Sajnos a gyermek sem maradt életben.

A másik XVII. századi magyar vonatkozású post mortem sectio caesarea esete 1669. január 22-én történt (14). Nádasdy Ferencné Eszterhas (Eszterházy) Anna Júlia 39. évében, alsó-ausztriai birtokukon, Pottendorfban *„nagy véletlenöl meghalt"*, és az ő *„meghidegült testéből metszettek ki egy kis fiat, kit Nádasdi Györgynek körösztöltek, de az is az körösztség után megholt."* Két évre rá férje élete is tragikusan végződött. Nádasdy Ferenc országbírót a Wesselényi-összeesküvésben való részvételéért 1671. április 30-án Bécsben lefejezték.

A következő évszázadban sem vált általánossá a császármetszés hazánkban. A XVIII. század első feléből eddig nem került elő adat a műtét konkrét elvégzésére vonatkozóan.

Az 1700-as évek elején készült az Ofnerische Hebammen-Ordnung, mely a budai bábák kötelessége-

it foglalja össze. Az 5. pont tartalmazza azt az utasítást, hogy nehéz szülés esetén orvost hívjon, mivel a bábának tilos a sebészi beavatkozás, az „Incision". Ez valószínűen a császármetszést jelentette (14).

Torkos Justus János 1745-ben jelentette meg Taxa Pharmaceutica Posoniensis című művét, ebben a sebészi díjszabásokról szóló részben olvasható a következő tétel: *„Pro exemptione foetus vel secundinarum ... aliisque heroicis operationibus".* Torkos nem részletezte a fenti beavatkozást, mindenesetre javasolt ára alapján az olcsóbb beavatkozások közé tartozott...

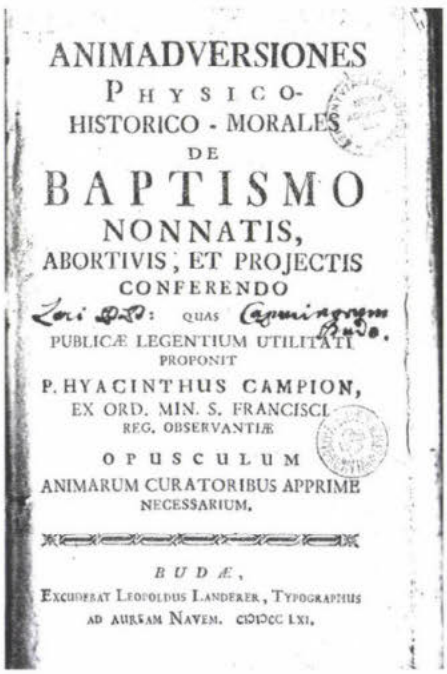
Ebben a korban a katolikus egyház, mint már fentebb említettem, jobban propagálta a császármetszés végzését, mint a kor orvostudománya. Ennek magyarázata az lehetett, hogy a lelkek üdvösségét inkább meg lehetett menteni, mint a medicina korabeli szintjén a vajúdó anya és magzata életét.

A XVIII. század hazai orvosi, illetve orvostörténeti irodalmából talán a legérdekesebb egy szinte ismeretlen budai ferences szerzetes, P. Hyacinthus Campion, 1761-ben Budán megjelent latin nyelvű fordítása. Címe: *Animadversiones physico-historico-morales de baptismo nonnatis, abortivis et projectis.* (Magyarul: Orvosi-történeti-erkölcsi észrevételek a meg nem születettek, idő előtt születettek és eldobottak kereszteléséről) (*1. ábra*). Szerzője Budán született 1725-ben, s itt is tanult és tanított bölcseletet valamint hittant minorita rendtársainak. Orvosi tanulmányairól nincsen tudomásunk. Fenti művén kívül két teológiai témájú műve jelent még meg, szintén Budán. 1767-ben Eszéken halt meg hivatalos küldetése során (24).

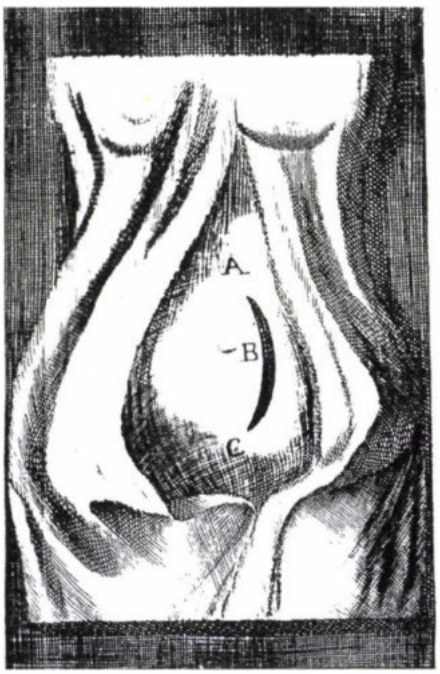
E könyvének forrása – előszava szerint – P. Deodatus a Cuneo nevű obszerváns rendtársának Velencében, 1760-ban, olasz nyelven megírt műve volt. (Sajnos az eredeti könyvet Magyarországon nem sikerült fellelnem.) A fordító szerzetest erősen foglalkoztatta a keresztelés nélkül meghalt, s így elkárhozott gyermekek lelki üdve. Ezért a kezébe került kis könyvet nyomban a „lehetséges gondossággal" latinra fordította és „hazai viszonyainkhoz" alkalmazta.

Öt fő részből áll ez az orvostörténeti szempontból még nem ismertetett, 280 oldalas könyv. Az első címe: *De Hominis generatione* (1–69 o.), a másodiké: *De Abortu in Genere* (70–107. o.), a harmadiké: *De Diversitate Partuum* (108–150. o.), a negyediké: *De Baptismo* (151–243. o.), az utolsóé: *De Parvulis sine Baptismo descendentibus* (244–280. o.). Orvostörténetileg az első három rész a legérdekesebb. Az első részben a magzat kialakulásáról, az emberi test felépítéséről ír, rézmetszetekkel is illusztrálva. A második részben az abortus okairól értekezik – említi és elítéli a művi abortust. Ír emellett a sterilitásról és az antikoncepcióról is – mely utóbbit is bűnnek tartja, szigorú szerzetesi felfogásának megfelelően. A harmadik részben a természetes, valamint a nehéz szülésekről értekezik. Itt tárgyalja az asphyxiát, különösképpen a magzati álhalált. Ismerteti ezzel kapcsolatban a resuscitatiót is! A könyvben ezt követi a császármetszésről írott fejezet a 130–139. oldalakon. Itt részletesen tárgyalja a halott anyán történő sectio caesarea javallatát, véghezvitelét. A császármetszés leírását metszettel is illusztrálja a szerző (*2. ábra*). Barokkosan cikornyás szövegét magyarul mellékelem.

„És ez az az eljárás, melyet azoknak kell tanulmányozni, jártas chirurgus hiányában, akiket ezen dologban kötelez maga a charitas, vagy az igazságosság, akik halott terhesen műtétet készülnek tenni, és megmenteni kívánják a méhbe zárt magzatot. Nyújtsák ki a testet a jobb oldalára,- de előbb meg kell tapintani a has oldalát s ha a magzat a jobb oldalon találtatik, akkor a bal oldalára helyezendő ugyanis a halott asszony -, és az illendően levetkőztetett has azon részén, ahogy a mellékelt ábrán látható,


ANIMADVERSIONES
PHYSICO-
HISTORICO - MORALES
DE
BAPTISMO
NONNATIS,
ABORTIVIS, ET PROJECTIS
CONFERENDO
QUAS
PUBLICÆ LEGENTIUM UTILITATI
PROPONIT
P. HYACINTHUS CAMPION,
EX ORD. MIN. S. FRANCISCI
REG. OBSERVANTIÆ
OPUSCULUM
ANIMARUM CURATORIBUS APPRIME
NECESSARIUM.
BUDÆ,
EXCUDEBAT LEOPOLDUS LANDERER, TYPOGRAPHUS
AD AURAM NAVEM. CIↃIↃCC LXI.

1. ábra: P. Hyacinthus Campion ferences szerzetes latin nyelvű, Budán 1761-ben megjelent művének címlapja



2. ábra: Metszet az 1. ábrán látható műből, mely a császármetszés leírását illusztrálja. A betűjelek magyarázata a szövegben

történjen a metszés borotvával vagy más sebészi eszközzel az utolsó borda alatt, az Ensiphoideus / kardnyúlvány / felől, ami a gyomor csontja, s A betűvel van jelölve, és vezettessék a metszés hosszan félhold alakú vonalban – a köldököt B betűvel jelölve – az alba lineától eltávolodva, és folytattassék a C betűvel ábrázolt regio pubisig. A sebbe helyezett vaseszköz vezettessék mindig a bal kéz mutatóujjával, jól felemelve a bőrt és az izmokat, hogy megóvjuk a méhet, nehogy a kés előbb megsértse. Szükséges tehát a test meghatározott helyzete, hogy a megnyitandó peritoneumban felcsavarodva, a hasüreg szemben lévő falán függve található belek ne károsodjanak a méh későbbi bemetszésekor. Utóbbit hosszában kell felhasítani a bal szarvától orificiumáig a magzat könnyű kivételéhez, és még nagyobb figyelemmel vezessük a fém műszert a bal kéz ujjával, nehogy megsértsük a magzatburkokba zárt magzatot.

A méh megnyitásakor találjuk meg a burkaival betakart magzatot, melyeket inkább körömmel, mint késsel téppjünk fel, és az abban lévő folyadékot öntsük ki – mely Amniosnak is neveztetik – , de mielőtt a köldökzsinórt elválasztjuk a placentától, függesszük fel kissé az operációt és kereszteljük meg gyorsan a magzatot, mert ahogy M. Dionysius megfigyelte, a köldökzsinór elszakításánál a gyenge magzat görcsös fájdalmat érezhet, s így egy pillanat alatt meghalhat.

Mindez megtörténhet összesen 4 vagy 5 perc alatt, egy közepes Phlebotomista iparkodásával is, miképpen ezen 4 perces műtét egy fiatal borbély által a plébános jelenlétében egy bizonyos helyen 1757-ben, és 1758-ban egy tapasztalt asszony által végrehajtatott. "

A leírás annyira életszerű, hogy felmerül a szerző (fordító?) személyes tapasztalata a műtét elvégzésében. Több konkrétum azonban, mely ezt megerősíthetné, nem áll rendelkezésünkre.

A XVIII. század második feléből viszont már egyre több írott anyag foglalkozik a hazai császármetszésekkel. Főleg egyházi oldalról ösztönözték a post mortem sectio caesareát. Valójában ez volt az egyetlen, egyházi közreműködéssel történő műtétel, amely nem hogy tiltott nem volt, hanem még szorgalmazták is. Orvosaink a gyakorlatilag 100%-os halálozás miatt érthető módon csak végső esetben javallhatták ekkortájt ezt a műtétet. Feltehető, ez nem túlságosan gyakran történt meg.

A legelső magyarországi, halott anyán történt császármetszés, adataink alapján, 1785. július 31-én, Szegeden történt! A műtétet Knie Márton, Szeged városának orvosa végezte el. Knie József Márton 1758-ban Pesten született. 1781-ben Budán fejezte be orvosi tanulmányait, 1782–1788. között Szegeden volt a város főorvosa (8). Knie a városi közigazgatósághoz felterjesztett jelentésében, az 1785. évről szóló beszámolójában, a ritka esetek (casus rariores) között az alábbiakat írta, magyar fordításban: *„N. N. 38. éves, öt gyermeket szült magyar asszonynál, jelen terhességének 8. hónapjában, nehéz munka végzésétől, 1785. július 22-én, méhvérzés kezdődött. Mivel ezt mérsékeltnek tartotta, nem törődött vele. Ez egészen július utolsó napjáig folytatódott, amely napon heveny méhvérzése lépett fel, s délután két óra körül meghalt. Mikor nekem ezt jelentették, a holttesten a császármetszést nem mulasztottam el elvégezni, s fiú ikrek kerültek elő, akik érthetően halottak voltak az előrehaladott vérzés következtében" (4).*

Mindenképpen nagy ritkaság a fenti eset, nemcsak a műtét megtörténte, hanem annak leírása, és az adatok fennmaradása miatt is!

E korszak hazai orvosi irodalma általában csak röviden említi meg a császármetszést és annak javallatait.

A budai egyetemen a sebészet és szülészet tanára Joseph Jacob Plenck (1739–1807) volt. *Anfangsgründe der Geburtshilfe* című tankönyvének 3. kiadását Budán 1781-ben nyomtatták. Ebben – hazai adatot nem említve – néhány oldalon írja le a császármetszés javallatát és kivitelezését. Másik példánk lehet erre az egyik legkorábbi, sebészettel foglalkozó könyvünk, Ludovicus Haidenreich 1785-ben Pesten, a falusi sebészek számára kiadott *Instructio medico-chyrurgica* című műve. Ebben utasítja a helyi chyrurgusokat, hogy *„az előforduló esetekben haladéktalanul segítsenek, és halott terhesből a magzat kimetszését súlyos felelősségre vonás terhe mellett ne hagyják el" (7. oldal).*

Hatósági orvostannal foglalkozó könyveink sem mulasztják el a post mortem sectio caesarea szükségességét deklarálni. Huszti Zakariás pozsonyi főorvos 1786-ban, Pozsonyban megjelent *Diskurs über die medizinische Polizei* című könyvében a következőket írja a hazai gyakorlatról: *„miközben ez a törvény napjainkban csaknem mindenhol gyakorlaton kívül lett helyezve, s talán még kevésbé történne meg, ha a katolikus egyház tanítása a méh gyümölcsének megmentése érdekében indítékot nem adott volna" (2. kötet, 34. oldal).* A halott anyán történő császármetszés elméletét, javallatát Schraud Ferenc 1795-ben Pesten, hallgatói számára kiadott (Johann Peter Franknak ajánlott!) *Aphorismi de politia medica* című könyve is ismerteti. Pontokba szedve leírja a teendőket, s amennyiben kézzel vagy fogóval nem sikerült a magzatot gyorsan kihúzni, minél gyorsabban történjen meg a műtét (18–21. oldal). Lényegében ezeket az utasításokat ismétli meg Bene Ferenc 1807-ben, Budán megjelent *Elementa politiae* medicinae című műve (32–33. oldal).

Mivel a gyakorlatban az előírások ellenére sem végezték el halott anyákon a „Kaiserschnittet", a váci címzetes püspök 1787-ben egyenesen a helytartótanácshoz fordult segítségért. Ennek következményeként 1788. február 22-én kiadtak egy rendeletet, melyben lényegében megerősítik a megyei sebészek számára az előző évben kiadott szabályzatot. Itt ismét kihangsúlyozzák, szenteljenek nagyobb figyelmet a szülő asszonyokra, és az előírt esetekben *„sectionem caesaream matre mortua ad salvandum partum instituant"* (18). Az 1787-ben kihirdetett, és Stahly sebész- és szülészprofesszor által 1786-ban összeállított megyei sebészi eszköztár Pro Parturientibus című része mindenesetre tartalmazza a császármetszéshez szükséges és előírt eszközöket (14).

A polgári törvénykezés is kitért arra, nehogy meghalt anyában élő gyermek maradjon. Kolozsvárott 1800-ban jelent meg N. Cserei Farkas tollából *A magyar és székely Asszonyok Törvénye* című jogkönyv. Ebben az öngyilkos anyákról írja: *„valamely terhes Asszony magát meg-öli, leg-első gondgya is a jó Tisztnek a légyen, hogy méhét annak annak felhasitatván a Magzatot vétesse-ki belőlle, hogy ha még- elevenségbe volna, keresztséget érhessen; ha pedig meg-fojlott, ugy-is nem lévén részes Annya gonoszságában; leg-alább azzal együvé ne te-*

mettessék." (Azaz, az akasztófa alá ne temessék el vele!) (14).

Természetesen az egyetemi oktatás során is tanították a *„császári bontást"*. Az 1800. évben id. Stahly György tanította az orvosoknak az elméleti szülészetet. Előadásairól fennmaradt egy kéziratos, latin nyelvű jegyzet: *Praelectiones ex obstetrica.* Ebben, a rendellenes szüléseket részletesen tárgyaló részben négy ízben említi meg a sectio caesareát. A medence hibáiról szóló fejezetben írja, magyar fordításban: *„Amennyiben másfél-két hüvelyknyivel szűkebb a diameter conjugata, s ha a magzat halott, akkor műszer segítségével darabolva távolítjuk el; ha pedig élő, akkor csak császármetszéssel lehet kivenni"* (75–76. oldal). (Egy hüvelyk = 27 mm.) Méhrepedés esetén pedig a tennivaló a következő: *„Ha a magzat egészen a hasüregbe jut, vagy ha elkerülhetetlen akadály van jelen, – akkor azon nyomban császármetszéshez folyamodunk. Felvágjuk a linea albánál, vagy ahol a foetus legjobban elődomborodik, hét hüvelyknyire"* (87–88. oldal). Harmadszor a szülések alatti vérzésekről értekezve írja a következőket: *„...vannak előbbre való, súlyosabb segítő eszközök a vérzés ellenében, mégpedig a magzat kivétele vagy fordítással vagy hasi metszéssel."* Végül a klasszikus indikációt írja le, a halott szülőnő esetén végzendő beavatkozást: *„Ahol a foetus visszamarad, ott azonnali lábrafordítással vagy fogóval húzzuk ki. Ha pedig a méhszáj még zárt vagy nem eléggé tágult, vagy ahol méhruptúra után a magzat a hasüregbe került, ilyenkor azonnal császármetszést kell végezni"* (106. oldal).

Stahly egyetemi előadásai lényegében Plenck tankönyve alapján történtek, csak kissé leegyszerűsítve és rövidítve.

A XIX. század első felében is a fenti tanítások voltak mértékadóak. A bábáknak, sebészeknek írt korabeli tankönyvek nemigen írtak a császármetszésről, legfeljebb megemlítették: amennyiben a szülés elakad, haladéktalanul sebész vagy orvos hívandó, akik szükség esetén elvégzik ezt a műtétet.

Ebben az időszakban jelent meg Csirke Lajos orvosi disszertációja, melyet 1837-ben Budán adott ki. Magyarul írt művének címe: *A szülészi műtéteményekről*, s benne tankönyvi alapossággal ír a császármetszésről (8).

A katolikus egyház fokozott odafigyelése az esendő magzatra, az élve világra hozott gyermekeknek a keresztség szentségében való részesítése, még a XIX. század derekáig is jól követhető.

Pakróczy János magyarításában Pesten, 1821-ben jelent meg *Múnkás lelki pásztor a Betegek, Haldoklók és Rabok mellett* (!) című könyve. Ennek egyik fejezete a *Vajúdó Személyekről* szól. Itt idéz az *Embriologia sacra* híres szerzőjétől, Cangiamilától, aki *„azt kivánná, hogy minden Lelki Pásztor mély ösmeretet szerezne magának a császármetszésről, s mellette elég szeretettel, erővel és lelki bátorsággal bírna, hogy külső szűkségben a Mindenható segítségével azt maga is haszonra fordíthatná."* (!!) Ezzel egyetemben leírja a császármetszés kivitelezését (85–86. oldal), valamint a további egyházi teendőket (*3. ábra*). A műtéthez szokatlan, fordított L alakú metszést ajánl a linea alba mentén. *„Vesz az ember egy tollkést vagy borotvát, mellyel a' viselős személy' köldöke alatt mint egy két ujjnyira kezdvén lefelé, egyenes-*

— 86 —

Ha osztán az illyen szorgalommal megkereszteltetett gyermek meghalna, azt a' Lelki Pásztor bizonyos pompával temesse-el.

tollkést vagy borotvát, mellyel a' viselős személy' köldöke alatt mint egy két ujjnyira kezdvén lefelé, egyenes-perpendiculáris vonást hasit a' bőrlepelen (integumenta) csak nem egészen a' szeméremcsontig. — A' kést nem kell igen leereszteni a' bőrbe, hogy a' méh vágás nélkül maradván, ment legyen legkissebb sértéstől is a' gyermek. Itt jól szemre kell venni a' személy' testi tulajdonságát, kövér-é, vagy sovány. Ha kövér egy ujnyi mélységre ereszthetni a' kést. — Ez után az ember a' tett — metszésnek felső végétől vagy bal oldalról jobra, vagy job'ról balra ismét egy horizontalis vonást húz olly' mélyen, mint az első volt: e' két metszés egy egyenes szeglethez legyen hasonló. Lás'd ábrázolatban.

Ekkor' a' méhig metszett bőrlepleket félreteritvén megláthatni a' méhet; mellyet meg kell visgálni, hol domborubb 's tömöttebb — mert itt' fekszik közönségesen a' gyermek' feje —; e' mellett nagy vigyázattal tesz az ember egy vágást, úgy, hogy egyik újját bele akaszthassa: és ezen újján hordozza a' kést, mig a' gyermek' fejét többi tagjaival együtt a' burokból könnyen ki nem fejtheti. És a' gyermek megszabadittatott.

3. ábra: A császármetszésről szóló részlet a Múnkás lelki pásztor a Betegek, Haldoklók és Rabok mellett című műből

perpendiculáris vonást hasít a' bőrlepelen (integumenta) csak nem egészen a szeméremcsontig. – A' kést nem kell igen leereszteni a' bőrbe, hogy a' méh vágás nélkül maradván, ment legyen legkissebb sértéstől is a' gyermek. Itt jól szemre kell venni a személy' testi tulajdonságát, kövér-é vagy sovány. Ha kövér egy újnyi mélységre ereszthetni a' kést. – Ez után az ember a' tett-metszésnek felső végétől vagy bal oldalról jobbra, vagy job'ról balra ismét egy horizontalis vonádt húz olly' mélyen, mint az első vólt: e' két metszés egy egyenes szeglethez legyen hasonló. Lás'd ábrázolatban. Ekkor a' méhig metszett bőrlepleket félreterítvén megláthatni a' méhet; mellyet meg kell visgálni, hol domborubb 's tömöttebb – mert itt' fekszik közönségesen a' gyermek' feje -; e' mellett nagy vigyázattal tesz az ember egy vágást, úgy, hogy egyik újját bele akaszthassa: és ezen újján hordozza a' kést, míg a' gyermek' fejét többi tagjaival együtt a' burokból könnyen ki nem fejtheti. És a' gyermek megszabadíttatott."

Ez a gondolat ismétlődik Grünwald Pál Vering nyomán készült fordításában, melynek címe: *A lelkipásztorsági gyógytan kézikönyve*, Pest, 1844. A 123–125. oldalon a *„veszedelmes szülésekről"* ír, s benne az elhunyt *„terhes anyák fölbontásának szükségéről, ha ezek a szülés előtt haltanak meg."* Fő cél itt is a gyermek lehetőség szerinti megmentése. Kritikus esetekben mielőbb *„sebészt vagy szülészt kell hívni, hogy halála után a gyermek üdőnek előtte kivetethessék a méhanyából."* Ennél is tovább megy, mikor azt írja: *„megtörténhet, hogy vajuldó a lelkész jelenlétében szülés nélkül meghal, szaktudós nincs jelen, ..ezen esetnél igen nagy nyereség lenne, ha*

a lelkiatya ösmerné azon bánást, melly meghalt terhesek fölbontásánál alkalmaztathatik, és így a gyermek megmentésére a műtételt maga véghez vihetné, ez, ha a szükséges ösméretekkel ellenne látva, a szerző véleménye szerint kötelessége is lenne, ezen olly szükséges dolgot véghez vinni." Ezért *„a szerző nemcsak hasznosnak, hanem szükségesnek is tartja, hogy a lelkész a császármetszés műtételét tanulja be, hogy így a föntebb említett szükség esetben tulajdon kézzel menthessen meg emberi lényt a bizonyos haláltól, s ezt már több érdemes főpapok javaslák, sőt példák sem hibáznak hogy ezen műtétel érdemes lelkipásztoroktól már végbevitetett, a mit a szerző egy általa tapasztalt esettel bizonyít."* Ezután részletesen leírja a császármetszés véghezvitelét: *„A' holt test szabad asztalra tétessék, hogy ahoz mindenünnen hozzá juthatni, tétessék azután toll-, vagy beretváló késsel 6–7 újnyi metszés, elkezdvén két ujnyira a' kődök alatt két egész újnyira a szeméremcsontok fölött a' bőr és hasizmokon keresztül egész a' has belhártyáig, erre ebben késsel kis nyílás tétessék, melly olly nagy legyen, hogy az öszvenyomott kéz' mutató, és közép ujjával a' nyiláson keresztül a has belhártya alá kényelmesen juthasson a' műtevő; hogy ha ezen két újj behozatott, azok fölé a' kés illesztessék, és evvel azok' vezérlete mellett metszessék át a' hasbelhártya azon arányzatban, és messziségben, mint a' külső seb; ekkor egy gömbölyü nagy, kékvörös test (a' méhanya) nyomul a külsebbe, segéd által ezt erősen kell tartatni, most ennek fölső részén a késsel kis nyilás tétetik olly nagyságú, hogy az újj vigyázva beléhozathatik, ezen vezetessék a' hátával az újra támaszkodott kés, és evvel átmetszessék a' méhanya' fala a' külső seb' hosszaságában; erre metszessenek át azon esetben, ha még szét nem repedtek a' gyermeket fődező hártyák, vétessék a' gyermek a' sebbe esett tagjainál, és huzassék vigyázva ki. Ekkor a' kődökzsinór leköttetni parancsoltassék, és a' kötés mögött vágassék le. A' gyermek, ha az élet' jeleit adja, a' milly sietve csak lehet, kereszteltessék meg. Ha a' gyermek minden életjel nélkül lenne, alkalmaztassanak rajta az élesztőkisérletek, mert gyakorta az illy gyermekek gyengeségből tetszhalálba estenek, Erre a' seb, és hasüreg szivaccsal a' mocsoktól kitisztitatik, és a' seb' bevarrása a' hivandó szülész, vagy sebésznek hagyatik által."* Könyvének *„A bábákról szóló tanításról"* szóló fejezetében felhívja a bábák figyelmét, *„ha az asszony a szülésben a nélkül, hogy megszült volna, meghal, azonnal a legközelebbi orvoshoz, vagy sebészhez küldjön, hogy a gyermek a méhanyából kivétessék."*

Az 1855-ben, Komáromban megjelent, *Enchiridon medicinae pastoralis* című, Nagy József által írt egyházi könyv a terhességben meghalt anyák esetében a császármetszést már csak sebész vagy orvos által szorgalmazza.

Jelenleg semmiféle adatunk sincsen arról, hogy hazánkban akár pap, akár más, nem orvosi képzettségű személy végzett volna császármetszést.

Orvos végezte el hazánkban a második dokumentált császármetszést is. Ezt Pongrácz Mihály dr., Nógrád megye főorvosa hajtotta végre 1839. nyárutó 6-án, a pontos helyszín közlése nélkül (20). A műtét 40 éves primiparánál történt, akinél egynapos keserves vajúdást követően határozták el a beavatkozást. Igen szűk medence, nagy magzat, harántfekvés, karelőreesés, tetániás jellegű méhgörcsök képezték az abszolút indikációt. A műtét előtt a magzatot – a nagyfokú medenceszűkület miatt – daraboló műtétel sem sikerült eltávolítani. Ultimum refugiumként próbálták meg végül a császármetszést. Az operáció végén nem befolyásolható, atóniás vérzés támadt, a műtét után fél órával az anya meghalt.

A következő, post mortem elvégzett császármetszés a pesti klinikán történt 1849. január 4-én (14). Ekkor egy 24 éves, kizárt sérvvel haldokló asszonyon történt meg a műtét. A gyermekről nincsen adat – valószínű ő is meghalt.

A klinikán történt a következő, ismét élő anyán végzett sectio caesarea is. Ezt Semmelweis Ignác végezte, 1857. március 19-én. Az esetet Fleischer József, Semmelweis tanársegédje közölte le az Orvosi Hetilapban (10). A rachitises, szűk medencéjű asszony farfekvéses magzatát három napos vajúdás alatt sem tudta megszülni. Az időközben elhalt magzatot kihúzni sem sikerült a szűk medencéből. Orvosi konzílium után döntöttek a műtétről, és azt a legalkalmasabbnak tartott helyen, a sebészek előadótermében végezték el. Chloroformos bódítást alkalmaztak. Az első asszisztens szerepét Balassa János vállalta el. Sajnos a következő napon a beteg meghalt. A halálhoz vezető hashártyalobot az Arányi Lajos által elvégzett boncolás állapította meg.

Semmelweis Ignác ezt megelőzően halotton már több császármetszést is végzett! 1861-ben megjelent főművében írta: *„az első császármetszést in mortua épen egy terhessége alatt gyermekágyi lázban elpusztult nőn végeztem"* (12). Mindez Bécsben történt, de ennél a mondatnál többet nem írt az esetről, így a gyermek további sorsáról sem. Semmelweis bécsi klinikai működése alatt ezen kívül még három alkalommal végzett post mortem sectio caesareát. Bécsi szülész kollégája, Arneth dr. írta erről beszámolójában: *„Az I. klinika korábbi asszisztense, Dr. Semmelweis, oly szerencsés volt, hogy három gyermeket mentett meg császármetszéssel az anya halála után. Az egyik anya tuberculosisban, a másik eclampsiában, a harmadik torok elgennyedésben szenvedett."* (28). Arneth könyvét az 1847. októbere – 1849 októbere közötti időszakról írta, ekkor dolgozott a bécsi II. szülészeti klinikán. Semmelweis az elsőnek említett, gyermekágyi lázban meghalt betegén így korábban, vélhetően 1846-ban végezhette el a császármetszést. Öt császármetszés bizonyított végrehajtása, melyek közül legalább három esetben a gyermek is megmenthető volt, ebben a korban kivételesnek mondható! Ez Semmelweis óriási szülészi praxisára, emellett pedig határozott, gyors és kellően aktív szülésvezetésére enged következtetni.

Semmelweis pesti működése alatt, de nem a klinikáján történt 1864-ben a következő, hazai post mortem sectio caesarea eset. A Gyógyászat közölte az alábbi, eddig még nem ismertetett esetet. Császármetszés során először ekkor jött a napvilágra élő gyermek Magyarországon! Az eset rövid leírása a következő: *„Dr. Riméli S. a budapesti Szt. Rókus kórház szülészi osztályán 1864-ben vesehaj következtében uraemiás görcsök és rángások rohama alatt elhalt nőn végzett császármetszéssel oly magzatot hozott elő, melyet mesterséges légzéssel életre tudott ébreszteni, s a gyermek három teljes hétig élt is"* (5). Dr. Riméli Sándorról mindössze annyit sikerült megtudnom, hogy az 1860–1880-as években pesti orvos-sebész volt.

Nem kellett sokáig várni az újabb magyarországi császármetszésre. Ez dr. Török József nevéhez fűződik, aki Debrecenben, 1865. november 13-án végezte el ezt a műtétet egy magánlakás szűk helyiségében (14). A műtét indikációja szűk medence volt, és a beavatkozás chloroformos altatás segítségével történt meg. Császármetszéssel élő, egészséges gyermeket sikerült a világra hozni. Az anya sajnos ebben az esetben is meghalt – a műtét utáni ötödik napon, hashártyagyulladás tünetei mellett. Ez mai tudásunk mellett nem meglepő, hiszen akkoriban még – több száz éves téves elképzelés alapján – a méhet nem varrták össze, a természetre bízva a méh sebének összeforradását, sőt magát a varrást ellenjavalltnak is tekintették (14, 26). A műtét után 8–10 cm hosszú, tátongó méhseb maradt így vissza, biztos forrásaként a bekövetkező peritonitisnak...

A császármetszésnek ezért is volt hatalmas az anyai halálozása, szerte Európában. A régi műtéti technikával, az egymástól eltérő statisztikák szerint is, a mortalitás 60–80% körüli volt (25).

Következő hazai esetünkben is meghalt az édesanya, de legalább gyermeke itt is életben maradt a műtét után. A Semmelweis Egyetem Anatómiai, Szövet- és Fejlődéstani Intézetének különlegesen gazdag múzeuma megőrizte egyik legelső – kb. az 1880-as években készült – leltárkönyvét. Ebben, a 296. szám alatt, az alábbi bejegyzés olvasható: *„Asszonyi medencze három meggyógyult töréssel és két behajlással. Az orvosi hetilap 1872 évi 7 sz. 108 lapján megjelent leirásból e következő vehető ki: V. J. 32 éves nő három gyermeket szült, minden nehézség nélkül. 1869-ben terhességének mintegy 3-ik hónapjában malomról vízbe esett és három kerék közé sodortatott. Szeméremből titkolván baját orvosi kezelés nélkül felgyógyult. 1871 april 15én Majorossy Géza kassai kórházi orvos rajta császármetszést végezett, mely után 24 óra mulva belső elvérzés következtében meghalt. Az élő gyermek dajkára bízatott és csak a következő évben halt meg. Majorossy Géza, Kassa városa főorvosának ajándéka."* Míg a gyermek további sorsáról csak a múzeumi katalógus adott tájékoztatást, magáról a műtétről az idézett Orvosi Hetilap valamivel többet közölt: *„V. J-né, 1871. april 15-kén, szülési vajudásának 2-dik napján hozatott be kassai közkórházunkba. Délutáni 2 órakor a szülőnőt megvizsgálva, első perczben meggyőződtünk a szenvedett medencze ürfogatának törés következtében létrejött oly nagyfokú szükületéről, mely a rendes útoni szülést még szétdarabolás által sem engedi meg. Minden mozzanatoknak kellő megfontolása után a császármetszés véghezviendőnek határoztatott. A műtét kellő ovatossággal és gyorsasággal történvén, a méhből egy erőteljes, tökéletesen érett fiú gyerek fejtetett ki tetszholt állapotban, melyet azonban hideg vízzeli locsolás, légbefuvás és mesterséges légzés eszközlése által csakhamar sikerült életre hozni. A műtét egyes részleteit, mint ösmereteseket mellőzve, megemlítendő, hogy a szülőnő 24 óra mulva belső elvérzés következtében elhalt, s hullájából a medencze kivétetett és kidolgoztatott."* Az Anatómiai Múzeum gyüjteményében sikerült megtalálni, s a leírt jellegzetes törések alapján egyértelműen azonosítani a szerencsétlen sorsú asszony medencéjét (*4. ábra*)!

A méhűrből jövő fertőzés, illetve egyéb szövődmények elkerülésére állt elő a páviai E. Porro új eljárásával, az uterus supravaginalis csonkolásával a magzat kiemelése után (25). Néhány évtizedig ígéretes, új utat jelentett ez az eljárás a szülészetben, 25% körülire csökkent általa az anyai halálozás. Hátrányai miatt azonban nem lehetett ez az ideális eljárás. A császármetszések gyakorta fatális kimenetelét döntően változtatta meg azonban Kehrer és Sänger korszakalkotó műtéttechnikai újítása, a méh műtéti sebének többrétegű elvarrása. Ez a felfedezésük 1881-ben, illetve 1882-ben történt, s ezzel az új műtéti eljárással 1899-re az anyai halálozás 4% körüli értékre csökkent.

4. ábra: A Semmelweis Egyetem Anatómiai, Szövet- és Fejlődéstani Intézetében őrzött medence

Hazánkban ezt az új műtéti módszert, mint sok más úttörő eljárást is, Tauffer Vilmos vezette be. Ő végezte el az adataink szerinti következő császármetszést. Először 1887-ben sikertelenül, majd 1890-ben teljes sikerrel (9). Ekkor fordult elő első ízben Magyarországon, hogy mind az anya, mind pedig újszülöttje életben maradt, illetve szerencsésen felgyógyult császármetszést követően (14)!

Sajnos erről az orvostörténetileg jelentős műtétről mindössze ennyi utalást találtam; az 1936-ban még meglévő, eredeti szülészeti dokumentumokat már nem tudtam fellelni. Csak egy öt évvel későbbi közleményből sikerült néhány erre vonatkozó adatot találnom. Tauffer akkori tanársegédje, Tóth István dr., egy 1895-ben közölt kazuisztikájában beszámolt a klinika egyik ritka esetéről, melyben minden valószínűség szerint ezt a fenti sikeres műtétet is referálja (25). Nőbetegüket első alkalommal 1889 októberében, 19 éves korában vették fel a klinikára, megindult koraszüléssel. Az *„általánosan szűk-lapos medencze"* miatt a szülés elakadt, a fenyegető méhruptúra miatt végül craniotomiát végeztek. Betegüket hazabocsátásakor figyelmeztették, újabb terhessége esetén idejekorán jelentkezzen, hogy a javallott mesterséges koraszülést meg tudják indítani. Úgy vélték, koraszülött, kissúlyú gyermeket valószínűleg még megszülhet természetes úton. *„Egy év mulva jön ismét a nő a klinikára terhessége végén szülőfájdalmak közepette. A medencze pontos vizsgálata ..kétségtelenné teszik, hogy most érett magzat mellett még fordítás útján sem hozhatjuk át élve a medenczén a magzatot, s így a magzat életének megmentése egyedül a császármetszés útján lehetséges. Az anya minden áron élő magzatot akar, a férj beleegyezik a császármetszés műtétébe. Részint az éjjeli idő mi-*

att, részint az erélyesebb contractiókat bevárandó, nehány órán át reggelig várakozunk, a mikorra a méhszáj 3 ujjnyira tágult volt. Álló burok mellett, jó fájások közepette, végezzük a sectio caesareát. A méh sebét selyemmel varrjuk össze; az első sor varrat a serosa s mucosa kihagyásával tisztán az izomréteget öleli fel, a második sor varrattal pedig a serosát egyesítjük . A műtét tartama 44 percz. A magzat élő, érett, leány, azonnal légzeni kezd. A nő gyógyul. Néhány napon át volt lázas, a mit egy diónyi hasfali abscessus okozott volt, gyermekét maga táplálta első naptól kezdve." A gyermek súlya 2800 g volt. A műtét pontos időpontját azonban nem közölte. Betegüket 2 év múlva észlelték ismét abortus miatt. Következő klinikai felvétele 1893 júniusában történt. Ekkor negyedik terhessége 34. hetében volt. Mesterséges koraszülést indítottak, és sima szüléssel élő, egészséges leányt segítettek a világra. Következő, ötödik terhességének 32. hetében, időben berendelték a klinikára. A tervezett koraszülés helyett azonban spontán szülés zajlott le 1894. december 24-én. Egészséges, koraszülött leány született meg. Láthatjuk, egy betegnél is hányféle szülészeti kimenetel fordulhatott elő!

Tauffer sikeres császármetszését követően új korszak kezdődött a magyar szülészetben. Ezután a sectio caesarea fokozatosan bevett gyakorlattá vált. Mind többen, mind több helyen végezték el hazánkban, egyre jobban kikristályosodott indikációk és műtéti technika mellett.

A század utolsó évtizedében végzett császármetszések közül – a teljesség igénye nélkül – ismertetek néhányat, az általam áttekintett irodalom alapján.

Bäcker József 1891-ben sikertelen, 1894. január 18-án sikeres post mortem sectio caesareát végzett. Utóbbi esetében tüdőödémában elhunyt anyából élő, egészséges leányt sikerült kiemelnie (1). Ugyanő írt kimutatást a Kézmárszky klinika 1894. éves működéséről, benne annyit közölve: „conservativ császármetszés: 2." Szintén ő foglalta össze a klinika 1895-96. évi működését. Mindkét évben 2–2 sikeres esetről számolhatott be (2, 3).

Az 1898. évből való Doktor Sándor ritka esetleírása. Egy 35 éves, hatodszor szülő nőt vettek fel a klinikára, szeptikus állapotban. A szülés elakadását a csípőcsont tájékáról kiindult tumor okozta. Elhalt magzat, fenyegető méhrepedés, szeptikus állapot miatt császármetszést indikáltak. Ennek során tympania uteri, bűzös méhbennék volt észlelhető, ezért a méh kiirtása vált szükségessé. A beavatkozás 1898. szeptember 19-én történt, Porro-féle eljárással. Adataim szerint ez volt az első magyarországi Porro-féle műtét! Az anya többhetes lassú lábadozás után végül gyógyultan térhetett haza (7).

1899-ben Doktor Sándor egy másik ritka esetet észlelt. Méhrepedés során a hasüregbe jutott halott magzatot távolított el császármetszéssel, az anya meggyógyult (6).

1899-ben Walla Béla közölte sikeres esetét, fundalis harántmetszéssel végezve a császármetszést (29).

1899. november 4-én Tauffer professzor végzett sikeres sectio caesareát egy IV. fokú medenceszűkületnél, az esetet Kubinyi Pál referálta (15). Nem csak szülészek, sebészek is végezhettek császármetszést. Győrött a XIX. század utolsó éveiben dr. Petz Lajos végzett császármetszést, abszolút szűkületet okozó, a medence szalagjaiból kiinduló gyermekfejnyi sarcoma miatt (13). Igazi kuriózum Fleischmann Hugó közlése 1899-ből. A császármetszés alternatívájaként halott anyából, fogóval élő gyermeket hozott a világra – forceps in mortua. Leírása szerint a világon ez volt a harmadik ilyen eset (11)! Prokess Antal is egyedi esetről tudósított. 1900. január 7-én nem halotton, hanem még haldoklón végezte el a császármetszést. A sinus cavernosus thrombosis miatt eszméletlen, oedema pulmonum tünetei között haldokló anyából egészséges fiúmagzatot extrahált (21).

A XX. század elejétől fogva a császármetszéseknek kisebb részt a műtéti technikája, főképpen azonban az indikációja változott meg: a prevenció, a profilaxis került az első helyre. Amíg a múlt század elején egy-egy nagy forgalmú klinikán is csak évi 4–6 császármetszést végeztek, napjainkra a szülések mintegy 10%-a történik ennek a műtétnek a segítségével. A császármetszés XX. századi története azonban már egy másik dolgozat tárgya lehetne.

IRODALOM: 1. *Bäcker J.:* Kimutatás a Kézmárszky tnr. igazgatása alatt álló egyetemi I. szülő- és nőbeteg-klinika 1894. évi működéséről. Orv. Hetil., 1896, *29*, 28-29. – 2. *Bäcker J.:* Sectio caesarea post mortem. 1894, *38*, 135-136. – 3. *Bäcker J.:* Az egyetemi I. szülő és nőbeteg klinika 1895-96. évi működése. Orv. Hetil., 1899, *33*, (23. szám külön mell.), 7-8. – 4. *Csajkás B.:* Szeged egészségügyének története a XVIII. században. Szeged, Novák biz., 1944, 44-45. – 5. *Csurgay H. J.:* A haldokló terhes nő magzatának élve megtartásáról. Gyógyászat, 1884, *21*, 17-21. – 6. *Doktor S.:* Méhrepedés a hasüregbe kilépett magzattal. Orv. Hetil., 1899, *33*, 577-579. – 7. *Doktor S.:* Császármetszés septicus nőn. Orv. Hetil., 1899, *33*, 162-164., 176-178. – 8. *Dörnyei S.:* Régi magyar orvosdoktori értekezések 1772-1849. I. k. Budapest, Borda Antikvárium, 1998. *121*, 278-279. – 9. *Fekete S.:* Tauffer Vilmos. Budapest, Medicina, 1971, 54. – 10. *Fleischer J.:* Császármetszés élőnél angolkóros (rachiticus) medenczeszűkület miatt. Orv. Hetil., 1857, *2*, 120-121. – 11. *Fleischmann H.:* Forceps in mortua. Gyógyászat, 1899, *36*, 742. – 12. *Győry T.:* Semmelweis összegyűjtött munkái. Budapest, MOKT, 1906, 350. – 13. *Kézmárszky T.:* A szülészet könyve. Budapest, MOKT, 1904, 660. – 14. *Korbuly Gy.:* A magyar szülészet bölcsőkora. Orvosképzés, 1936, *26*, 164-270. – 15. *Kubinyi P.:* Sectio caesarea gyógyult esete. Orv. Hetil., 1899, *33*, 667. – 16. *Lampé L.:* Szülészeti-nőgyógyászati műtéttan I-II., Budapest, Medicina, 1987, 255. – 17. *Linzbauer X. F.:* Codex sanitario-medicinalis Hungariae. T. I. Buda, Egyetemi Ny., 1852, 264. – 18. *Linzbauer, X. F.:* Codex sanitario-medicinalis Hungariae. T. III. Buda, Egyetemi Ny., 1853, 436-437. – 19. *Pakróczy J.:* Múnkás lelki pásztor a Betegek, Haldoklók és Rabok mellet. Pesten, Trattner, 1821, 82-86. – 20. *Pongrácz M.:* Császármetszés. Orvosi Tár, 1839, III. félév, *14*, 209-212. – 21. *Prokess A.:* Haldoklón végzett császármetszés. Élő gyermek. Orv. Hetil., 1900, *34*, 100-101. – 22. *Szabó A.:* A császármetszés története és ikonográfiája. Folium Könyvkiadó Kft, h.n., é.n. 12-20, 25-33, 66. – 23. *Szigeti H.:* A „lex regia"-ról. Gyógyászat, 1899, *36*, 555-559. – 24. *Szinnyei J.:* Magyar írók élete és munkái. II. k. Budapest, Hornyánszky, 1893, 4-5. hasáb. – 25. *Tóth I.:* Kraniotomia, sectio caesarea, mesterséges koraszülés egy ugyanazon nőnél szűkmedencze mellett. Orv. Hetil., 1895, *39*, 13-15. – 26. *Tóth I.:* A császármetszés a múltban és ma. Orvosképzés, 1926, *16*, 452-462. – 27. *Varjas B.:* XVI. századi magyar orvosi könyv. Kolozsvár, Sárkány ny., 1943, 377-378. – 28. *Varjassy P.:* Franz Hector Arneth (1818-1907) beszámolója 1851-ben Semmelweis bécsi tevékenységéről. Comm. De Hist. Artis Med., 149-157, 1996., 245-249. – 29. *Walla B.:* Császármetszés fundalis harántmetszéssel. Orv. Hetil., 1899, *33*, 381-383. – 30. *Zsoldos J.:* Constituta rei sanitatis. (Győr), Streibig, 1819, 11.

Varjassy Péter dr.

Orvos és a zene

„Az orvosok a zenéhez mindig közel állottak."

Bókay János

A görög mitológia szerint az orvosok és a szépművészetek védnökei az Olimposzon közeli rokonok. *Apollon* az orvos és a Muzsák atyja *Zeusz* főisten volt, *Apollón* anyja *Leto*, a Muzsáké *Mnemosyne*. Az Olimposz csúcsához közel született Muzsák időnként – soha nem hallott dallamokat énekelve – vonultak át a Parnasszusra. Kezdetben az összes szépművészetet képviselték, csak később váltak egy-egy művészeti ág jelképeivé, védnökeivé. Vezetőjük *Apollon* volt, fia *Aszklepiosz* a halandók orvosa, *Euterpe* a zeneművészeté. E mitikus rokonság az orvosok és a zene szorosabb kapcsolatát fejezheti ki. A zene varázsos hatásait példázza a szirének énekének hatását Odüsszeuszra és Orfeusz regéje, aki lantjával kísért énekével nyert bebocsátást az alvilágba, *Hermész* (Zeusz fia) készítette az első lantot teknőc páncéljából és máris jól játszott rajta.

Rhazes a 800-as évek nagy arab orvosa, ki összegyűjtötte korának orvosi ismereteit, zenészként kezdte.

Bókay János nagy gyermekgyógyászunk a Budapesti Orvosok Kamarazene Együttesének alakuló ülésén mondott elnöki megnyitójában ekként méltatta az orvosok szoros kapcsolatát a zenével: „Az orvos nehéz foglalkozásának közepette szomjazik arra, hogy szórakozást leljen, s ezt a legtöbbször meg is találja a művészetek egyik, vagy másik ágának kultuszában. S a szépművészetek közül talán a zene az mely leginkább üdíti a lelkünket nehéz napi foglalkozásunk után." Továbbá: *„orvosok a zenéhez mindig közel állottak"* (2). Példaként említette *Haydn* és *Genziger* hírneves bécsi szülészprofesszor barátságát, kinek házában vasárnaponként együtt muzsikálhatott kora legjobb zeneművészeivel: *Dittersdorff* zeneszerzővel, *Mozarttal* és *Albrechtsbergerrel*, aki később *Beethovent* tanította.

Szólt *Brahms* és *Billroth* egyre mélyülő barátságáról, melynek csak a zeneszerző halála vetett véget (1899. febr. 2.). *Billroth* rajongott a muzsikáért, maga is jó zenész, tanult violajátékos és jeles zongorista. Lakásában hivatásos zenészekkel játszhatta violaszólamát *Beethoven* kvartettjeiben és Brahms szextettjeiben. *Billroth* magyar tanítványa *Janny Gyula* sebésztanár, kiválóan zongorázott, zenét szerzett.

Bókay megemlített még három – orvoscsaládból származó – zeneművészt; *Kreszt, Flescht* és *Geyer Stefit* „a hegedű ezen három, Istentől igazán megáldott mesterét".

Hutÿra Ferenc a magyar állatorvos-tudomány kimagasló egyénisége, a Főiskolának három ízben megválasztott rektora kiválóan orgonált és zongorázott (11). *Magyari-Kossa Gyula*, az Állatorvosi Főiskola gyógyszer- és méregtan tanára hazai orvostörténelmünk egyik vezető egyénisége, állatorvos-történelmet is adott elő, szépen zongorázott. *Varga Ferenc* orvos és állatorvos a Magy. Kir. Állatgyógyintézet sebész professzora, aki ott a korszerű sebészeti eljárásokat bevezette, kitűnően zongorázott.

A Medikus zenekar – teljes nevén Orvostanhallgatók szimfonikus és kamarazene együttese – 1920-ban alakult meg *Vámossy Zoltán* gyógyszertan professzor pártfogásával (11). Medikus koromban mindkét zenekar előadásait élvezettel hallgattam. *Margittay Sándor* középiskolai tanár és gyakorló orvos rendszeresen orgonált a Jézus-szíve templom nyolc órás miséin, fia az orgonaművészi pályán aratott sikereket.

Schweitzer Albert a nagy emberbarát orvos, lelkész és orgonaművész nagysikerű európai hangversenyeinek jövedelmét is afrikai kórházának fenntartására fordította.

Fővárosunk jeles zongoristája volt a múlt században *Milkó Vilmos* kórházi sebészfőorvos, míg jelenlegi szemészprofesszorunk, *Salacz György* mestere a gordonkának.

Az orvos zenei kettős képességről és néhány kettős képességű orvosról *Bókay János* tartott előadást a Kis Akadémiában 1933-ban. Véleménye szerint van ilyen kettős képesség, *ám csak egyik az igazi, veleszületett, a másik csak szerzett*. A két tehetség *csodálatosan összefér*, de még azok az orvosok is mutatnak bizonyos zenei hajlamot, akik nem rendelkeznek a kettős adottsággal. A zenei képességű emberből, akit szülei „reálisabb pályára" tereltek, később mégis kitör az elfojtott zenei tehetség. Ezen orvos muzsikusok között sok sokkal kitűnőbb orvos, mint zenész. „Egy zseniális ember – bármilyen pályára tereli a sors – talán éppen csak a művészi pályát kivéve, kiválót fog alkotni akkor is, ha nem született arra a pályára." A külföldi kettős képességű orvosok közül részletesen foglalkozott *Th. Billroth-tal* és *C. L. Schleich-hel*, kiknek sebészi nagysága közismert, ám az, hogy mindkettő kiváló zeneszerző volt, alig-alig. Az utóbbi mesterien csellózott és énekelt, csak atyja tartotta vissza az operaénekesi pályától. Megemlékezett *A. Borodinról*, aki katonaorvos volt, de *M. Balakirev* ösztönzésére csakhamar a fiatal orosz zenei törekvések csapatának, az „Ötök"-nek legbuzgóbb tagja. Megemlékezett *Josef Hauer* gyakorlóorvosról, kinek zeneszerzői és karnagyi működése jóval meghaladta az átlagot (3).

A XX. században több orvosdoktor magánénekes működött az Operaházban: *Dalnoky Viktor, Győri Pál* és – a kiváló basszista – *Supala Kolos*.

A zeneterápiát pszichés – főleg öreg betegeken – hazánkban *Domonkos Kinga* zenetanár, *Hun Nándor* és *Vértes László* alkalmazták, alkalmazzák sikeresen.

A Medikus Zenekar első tíz évének történetét *Elekes György* (diósadi) örökítette meg. Előszavában *Vámossy Zoltán* tanárelnök így méltatta a zenét: „A ze-

ne mindenki által megérthető nyelv, kifejezései módja a legáltalánosabban élvezhető művészeti ág..". A zenét csak hozzáalakuló lelkiségünk rezonanciája fogja fel és kész az egység zenemű, zenész és hallgató között. A zene titkos varázslata hozta össze ezt a kis zenekart, melynek valóban érdekes alakulását és kiforrását tárgyalja ez a füzet (17).

A Medikus Zenekar 1920-ban alakult meg. Elnöke *Nádor István*, tanárelnöke *Vámossy Zoltán* gyógyszertan professzor. Előzményei azonban már 1919 februárjában kezdődtek. *Nádor István* medikus barátai: *Bézy István, Marcsek János, Gagyi András, Pazár Zoltán, Mayer Kolos Ferenc, Kemény Mihály, Szilágyi Dezső, Melczer Géza* és *Fekete Gyula* kezdtek együtt muzsikálni a Barcsay Gimnázium egyik termében. Nádor vezényletével klaszikus műveket próbáltak: *Beethoven, Erkel, Haydn és Mozart* alkotásait. Szeptemberben a Mensa Medica helységeiben *Toldy László* egy magántanár zeneszerző foglalkozott zenei képzésükkel. Június elején már Musica Medica néven felléptek – a Segítő Egyesülettel – *Madarász Erzsébet* hegedűszámával és a *Melczer-Zsögön-Bézy-Marcsek* kvartettel. Lelkes karnagyuk *Czukrász György* volt. Ám mindig kölcsön hangszereket és kottákat használtak. Vámossy prof. atyailag gondoskodott szeretett zenekaráról, megengedte tantermek és könyvtára használatát próbáikra és zeneestjeikre. Önművelődés, a nemes szórakozás és a nagy zenei alkotások megismerésének útjára terelte őket (5).

1921-től a zenekar neve: Orvostanhallgatók Szimfonikus Zenekara és Kamara Együttese.

1921 májusában Lavotta-estet rendeztek a Pesti Vígadóban kiváló művészek fölléptével: *Hubay Jenő, Jászai Mari, Palló Imre és Dalnoky Viktor dr.*, az Egyetemi Énekkar és a Medikus Zenekar. Az est nagy sikerében jelentős része volt a Medikus Zenekarnak. Dec. 6-án a Nemzeti Színházban hangversenyeztek a diáknyomor enyhítésére *Dohnányi, Mozart* és *Goldmark* művekkel. A díszelőadáson kitűnt *Melczer* művészi hegedülése. Három nap múlva a Timót utcai Rokkant Kórházban vonósnégyesük aratott sikert. A zenekar 1923 márciusában *Czukrász György* vezénylésével érte el eddigi legnagyobb sikerét. A műsor: Händel, Mozart: E-dúr vonósnégyes, *Polányi Magda* orvostanhallgató, opera tanszakos Radnay, Wolf és Grecsaniniov dalok; Schumann Esz-dúr zongorakvintett: *Bálint Rezső, prof. Belohorszky Gábor, Schaefer László, Zsögön Béla* és *Fekete Gyula*. Czukrász György karnagy 1925-ben vidékre távozott, rövidesen Zoltán László ???? majd Klimes Károly vette át a karnagyot aki új korszakot nyitott meg a zenekar életében.

Az 1924 május 13-ai kamaraest vendégszereplői: *Mikeczné Vámossy Judith, Bálint Rezső* és *Manninger Vilmos* sebészfőorvos, „a dilettantizmus felső határán adtak elő" (5).

Elekes három korszakot különböztet meg a Medikus Zenekar történetében. Az első *Nádor, Toldy, Szilágyi Dezső* és *Czukrász György* karnagysága alatt a zenekar megszervezése, megalakítása, összetartása és megtelepítése. Második a vegyes időszak: zenekari és kamarazenével együtt operettek és operarészletek. Szimfóniát és magyar táncdalokat játszanak együtt. A harmadik: *Klimes* több és több szimfóniát és szvitet iktat a műsorba, elválasztja egymástól a zenekari és kamaraestéket. *Klimes* és *Ittzés* diákelnök alatt lép a zenekar a nagy nyilvánosság elé. „Vezetését ettől kezdve kizárólag művészi szempontok vezették" (6).

Az 1925. dec. 14-ei koncerten szereplők: *Polányi Magda* szigorló orvos és operaénekesnő, *dr. Fekete Gyula* csellóművész. Az új kvartett: *Schaeffer L., Sonnauer Péter, Remete Tibor* és *Petrilla Aladár*.

1928. febr. 24-én a Medikus Zenekar az Orvosok Kamarazene Egyesületének meghívására nagysikerű kamarazene estet tartott a Semmelweis teremben.

1928 őszén modern szerzők darabjaival szerepeltek. Klimes a folyton cserélődő zenészekkel is tudta tartani a színvonalat, kiváló művészi képességeivel, tudásával, egyéniségével és lelkes vezénylésével magával ragadta zenekarát.

A Kamaratársaság 1928. nov. 7-én Schubert emlékhangversenyen *Bókay Zoltánné* és *dr. Győry Pál* operaénekes énekeltek.

Hajts Gyulának a „Magyarság" zenekritikusának minősítése a Medikus Zenekarról: „A fegyelmezett, lelkes zenekar Klimes Károly dr. szakavatott, a vérbeli muzsikusra jellemző vezénylésével" adta elő 1929. decemberi hangversenyén Beethoven: Leonora nyitányt, Mozart: Jupiter szimfóniát, Delibes: Sylvia szvitet, Mendelssohn: Guy Blas nyitányát az előkelő, jórészt orvosprofesszorokból álló szépszámú közönség osztatlan tetszése mellett (10). 1930-ban a Medikus Zenekar tízéves fennállásának ünnepén *Elekes dr.* így emlékezik meg: „Jubilál tehát a zenekar, és ez a jubileum kell, hogy ünnep legyen az egész magyar orvosi társadalom számára és büszke, mert ez a tíz év azt mutatja nekünk, hogy a zeneművészet iránti rajongás olthatatlan Aesculap fiaiban, de azt is vallja nekünk ez a dicsőségekben bővelkedő évtized, hogy a magyar ember nagyszerű érzéssel tud elmélyedni egyetemes nagyságok zenei gondolataiban néha súlyos anyagi gondjai és tanulmányi elfoglaltsága közepette" (7).

A következőkben négy olyan kivételes orvosi és zenei tehetséggel megáldott orvostanár működését ismertetem, akik még az elmúlt században éltek és alkottak. Ma már kevesen vagyunk, akik láttuk és hallottuk őket, ezért kedves kötelességemnek érzem emlékük fölidézését.

Bókay János (1858–1938) gyermekgyógyász professzorunk már 26 éves korában a Stefánia gyermekkórház igazgatója, élte fogytáig szoros kapcsolatban volt a zenével. Orvosi feladatain kívül orvos-írói és történészi tevékenysége mellett főleg a zenével való intenzív foglalkozásra szentelt időt (12). Dalokat szerzett, négyszólamú és vegyeskarra írt műveket alkotott. Kompozícióit a Kis Akadémiában mutatták be 1934-ben. Közreműködtek a Palesztrína-kórus, *Némethy Anna* ének-, *Hir Sári* zongora- és *Felvinczi Takács Alice* hegedűművésznő, *Pilinszky Zsigmond* operaénekes, zongorán kísért *Farkas Géza* egyetemi tanár. Felejthetetlen élmény volt hallani Heine verseit, hangulatukat híven tükröző *Bókay* zenével. Nagy sikere volt *Wagner Richárd* és *Wesendonk Matild* (Tristán és Izolda) című előadásának is, melyet hanglemezek játszásával és vetítésekkel egészített ki.

Farkas Géza (1872–1934) a Pázmány Péter Tud. Egyetem élettan professzora volt. Egyetemi tanulmányait Budapesten és Bécsben végezte. Doktorátusa után a Tud. Egyetem élettani intézetben kezdte pályafutását. Tanársegédként ment át az Állatorvosi Főiskola élettani intézetébe. Miután professzorát, *Tangl Ferencet* 1903-ban a Tud. Egyetem Általános Kórtani Tanszékére hívták meg, őt bízták meg a tanszék vezetésével. 1906-ban lett ny. r. tanár. 1923-tól a Pázmány Péter Tud: Egyet. élettan professzora. Kiváló előadó volt. Aratómunkásokon végzett nagyjelentőségű kísérletsorozatával kimutatta, hogy *az aratás az egyik legnehezebb munka*, melynek folyamán átlag 9 kg-ot fogytak, mert napi energiasszükségletüket főleg tésztából és szalonnából álló táplálékuk nem fedezte. Három hét alatt kétszer ettek húst (9)! Zenei tanulmányait korán kezdte, egyik vizsgáján maga Liszt Ferenc dicsérte meg zongorajátékát (8). *Deseő Dezső* tanítványa, majd tanszéki utóda az Állatorvosi Főiskola élettani tanszékén így emlékezik meg róla: „Szenvedélyesen szerette a zenét, a zeneszerzői oklevelet is megszerezte." (4) Barátai tanúsították, milyen kitűnően zongorázott, de épp olyan járatos volt a gitár-, hegedű- és bendzsó-játszásban. (14, 15). Számos idegen nyelv ismerete képesítette arra, hogy idegen népek dalait saját nyelvükön adja elő. Előszeretettel foglalkozott az érzékszervek, főleg a látás és hangképzés élettanával. Megalapította a Magyar Phonetikai Társaságot. Utolsó műve: „A szem optikája" csak halála után jelent meg (11).

Győry Tibor (nádudvari 1869–1938) Budapesten volt orvostanhallgató, ezután Kétly professzor belklinikáján, majd *Székács* főorvos kórházi osztályán képezte magát tovább. Egészségtantanári képesítést is szerzett. Utóbb két betegsegélyező pénztár orvosa lett. Zeneakadémián hegedűművészi oklevelet szerzett. Zongorázni és orgonálni is megtanult, nótákat szerzett. Zenei tehetsége és képzettsége birtokában ragyogó, sikeres művészi pálya állt előtte, mégis az orvosi hivatás mellett döntött. A magyar orvos- és állatorvos-történettudomány pótolhatatlan veszteségе lett volna *Győry* ez irányú tevékenységének hiánya. Fölismerve e tudomány hazai jelentőségét élete munkásságát művelésének és oktatásának szentelte. 1902-ben a Tud. Egyetem Orvosi karán nyert magántanári képesítést. Az Állatorvosi Főiskola önálló történeti tanszékének professzora volt. Negyedszázadon keresztül, 1903–1928-ig adta elő kötelező tárgyként az állatorvostan történetét. (A Tud: Egyetemen nem volt önálló tanszéke, nem volt kötelező tárgy, csak magán- és rendkívüli tanárok adtak elő.) Irodalmilag is jelentős műveket alkotott. Tizenkét, részben német nyelvű – dolgozatán kívül három könyvet is írt. A hézagpótló „Magyar orvosi bibliográfiát", valamint a „Morbus Hungaricus"-ról szólót, melyben kimutatta, hogy az valójában kiütéses typhus. Fő műve: „Az Orvostudományi kar Története 1770–1935 évig." nélkülözhetetlen forrásmunka. Kiemelkedő tudományos és oktatói érdemeit a Tud. Egyet. nyilvános, rendkívüli tanári címmel, az MTA levelező tagsággal tüntette ki. A Népjóléti Minisztérium helyettes államtitkáraként vonult nyugalomba 1934-ben (12).

Farkas Gézára és *Győry Tiborra* joggal büszke lehet a mai Állatorvosi Egyetem (ma Szent István Egyetem), mert mindketten két évtizednél hosszabb ideig: 21, illetőleg 25 éven át oktatták – jogelődjének az Állatorvosi Főiskolának – hallgatóságát egyetemi színvonalon. Hutÿra rektor avatott vezénylésével – ha Főiskola néven is – valójában egyetem volt már akkor. Professzorai tudományos eredményeit és a magyar állatorvosképzés kiválóságát világszerte elismerték.

Lenhossék Mihály (1860–1937) anatómus már 27 évesen rk. tanár lett Tübingenben, később Budapesten ny. r. tanár, egy ideig az antropologiai intézetet is vezette. Elévülhetetlen érdeme volt az idegrendszer finomabb szövetszerkezetének föltárásában (neurontan). Önéletrajzában olvashatjuk, milyen muzikális környezetben nőtt fel. Édesanyja, nővérei jól zongoráztak, féltestvére jeles hegedűs volt, ő maga már tízévesen „violincsellózott". A családi trió gyakran bővült kvartetté, kvintetté; barátok, hivatásos zenészek bevonásával. Családi otthonában mindig intenzíven muzsikáltak. Egész fiatalsága alatt is művelte a kamarazenét: „legnagyobb élvezetem és felüdülésem mindig és főleg a kamarazene volt" (13).

Sajátságos, hogy mind e négy kiváló orvosi és zenei kettős képességű férfiú a XIX. század második felében született; *Bókay János* – a legidősebb – 1859-ben, *Farkas Géza* – a legfiatalabb – 1872-ben.

Eddig múlt századok jelesnél jelesebb orvos-zenészekről szóltam. Napjaink fölgyorsult életvitele véget vetett ugyan a régi kedélyes családi kamarazenéknek, de XXI. századunkban is megmaradt az orvosok szoros kapcsolata a zenével. Bizonyítéka ennek pl. az a jótékonysági koncert, amit az Ars Medica International Orchestra adott az MTA budavári kongresszusi termében 2001. október 25-én. Az Ars Medica Pro Humanitate International Orchestra nemzetközi orvosi társaság zenekara.

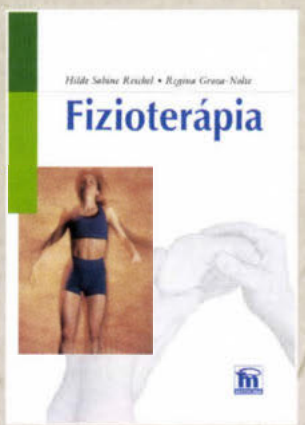
Borvendég János prof., az OGYI főigazgatója, házigazdaként köszöntötte *Bernard de Spiegeleir dr.*-t, a nemzetközi orvostársaság igazgatótanácsának elnökét, a szervezet alapítóját, a zenekart és a szépszámú – elsősorban egészségügyben dolgozó – közönséget. Méltatta a muzsikáló magyar orvosok és Spiegeleir dr. elmélyült barátságát, együttműködését. Válaszában Spiegeleir szólt a zene szerepéről az emberi életben. A színvonalas koncert műsorában zenekari és magánszámok egyaránt szerepeltek. A nemzetközi zenekarban Belgiumból, Franciaországból, Hollandiából és Németországból jött orvosok, egyetemi hallgatók, nővérek, gyógyszerészek muzsikáltak együtt. Vezényelt *David Achenberg dr.* A szólisták: *Borvendég János* orgonán, *Bernard de Spiegeleir* zongorán, *Veronique Letocart dr.* klarinéton. Rossini, Händel, Liszt, Faure és Bizet műveket adtak elő nagy sikerrel (1).

Igaz *Bókay János* megállapítása ma is: „Az orvosok a zenéhez mindig közel állottak!", valamint az is, miszerint „az orvos nehéz foglalkozásának nyomasztó realitásai elől menekülve a zene az, amely nehéz napi foglalkozásunk után leginkább felüdíti lelkünket" (3). Ezt igazolja a zenekedvelő és műkedvelő orvosok sokasága.

IRODALOM. 1. *Abádiné, dr. Erdei I.:* The Ars Medica International Orchestra. Gyógyszereink, 2001, *51,* 226. – 2. *Bókay J.:* Elnöki megnyitó a Budapesti Orvosok Kamarazene Egyesületének alakuló ülésén. Orv. Hetil. 1922 *60,* 481-483. o. – 3 . . .Az orvos-zenei kettős képességről. Kis Akad. Könyvtára Bp. 1933, – 4. *Deseő D.:* Farkas Géza: Szerk.: Bartha, I. és Förster, R. In: A Kis Akad. 42 esztendeje az ezredik előadásig. Kis Akad. Kiad. Bp. 1941, 306. o. – 5. *Elekes Gy.:* A Medikus Zenekar története. 1923-1930. Az Orvostanhallgatók Szimfonikus zenekarának és Kamarakórusának Együttese, Budapest, 1930. 13-15. old. – 6. u. o. 17. old., – 7. u. o. 27. old., – 8. *Farkas E.:* Szóbeli közlés. 1996. – 9. *Gorka T.:* Farkas Géza az élettan professzora. Orv. Hetil. 1988, 138. évf. 1633-34. old., – 10. *Hajts Gy.:* Kritika a Medikus Zenekarról. In: Elekes: A Medikus Zenekar története. 1920-1930. Az Orvostanhallgatók Szimfonikus és Kamarazene Együtt. Kiad. Budapest, 1930, 21-23. old. – 11. *Karaszon D.:* Hutÿra F. Akad. Kiad. Budapest, 1973. 18. old., – 12. *Kovács Gy. és Fehér, Gy.:* szerk.: Győri T. In: Bibliografia, II bővített kiad. Bp. Állatorvosi Egyet. és Mezőgazdasági kiadó Budapest, 1986. 67-68. old. – 13. *Lenhossék M.:* Michael v. Lenhossék in Die Medizin der Gegenwart. Szerk.: Grote I. Verl. Meiner, Leipzig, 1923.– 14. *Pekár D.:* Apró történetek. In Kis Akad. 42 esztendeje. Szerk.: Bartha, I. és Förster R., Kis Akad. Kiad. Budapest, 1941. 563. old. – 15. *Szaszovszky L.:* Aki tud arabusul. Kis Akad. Kiad. Budapest, 1941. 646. old. – 16. *Tüdős E.:* Bókay J. Kis Akad. Kiad. Budapest, 1941. 272. old. – 17. *Vámossy Z.:* Előszó. In. Szerk.: Elekes Gy.: Medikus Zenekar tört. 1920-1930. 3. old.

Gorka Tivadar dr.

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ *ajánlata*

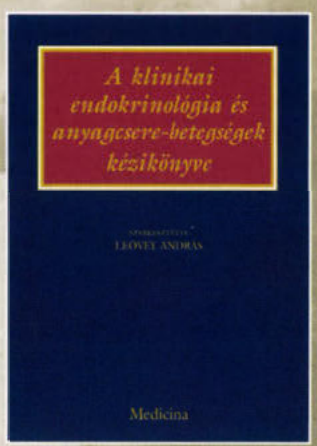


Reichel • Groza-Nolte
Fizioterápia
Fordította: Cholnoky Péter

A könyv első része az elméleti alapokat tárgyalja, részletesen ismerteti a mozgás fizikai alapjait. Külön fejezetet szentelnek a szerzők a fizioterápiás vizsgálatnak, kitérnek az észleltek rendszerezésére, a korszerű mérési eljárásokra, valamint a Janda-féle izomerő-vizsgálat leírására. Minden fejezet végén kérdések, feladatok találhatók, amelyek jól mutatják be a testhelyzetek, a passzív és az aktív mozgás és ,a tartások összes formáját, utalva a járás megtanítására is. A könyv nagy értéke a több száz ábra és fotó szemléleti.

Formátum: 194 × 275 mm *Terjedelem:* 592 oldal *Bolti ár:* 4900 Ft

A klinikai endokrinológia és anyagcsere-betegségek kézikönyve
Szerkesztette: Leövey András

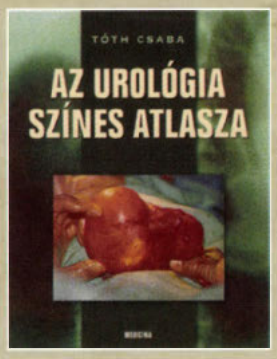


E hiánypótló könyv átfogó képet nyújt mindazon ismeretekről és kórképekről, melyek a korszerű endokrinológia, valamint a legfontosabb anyagcsere-betegségek megértéséhez nélkülözhetetlenek. Az elméleti alapokra építkezve tárgyalja a neuroendokrin szerveződést, az élettani és genetikai tényezők szerepét, valamint az in vitro és a képalkotó diagnosztika újabb, fontos ismérveit követnek. Ez a felépítése követe az endokrinológia 14 részletes, gyakorlati jellegű fejezetének, amelyek ismertetik a gyermek- és időskor, valamint a nőgyógyászati endokrinológia sajátosságait, továbbá a szükséges műtéti megoldásokat is. Mindezeket a ma népbetegségnek számító, legfontosabb anyagcsere-betegségek (elhízás, cukorbetegség, zsír- és csontanyagcsere-zavarok) ismertetése követi. Az áttekinthetőséget és a megértést számos ábra és táblázat segíti.

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

MEDICINA

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ *ajánlata*



Tóth Csaba:
Az urológia színes atlasza

A szerzők mintegy százötven ábrán mutatják be a legfontosabb urológiai elváltozásokat: vese, ureter, húgyhólyag, húgycső, prostata, a nemi szervek fejlődési rendellenességei, daganatai, gyulladásai, sérülései, kövei. Minden esetben ismertetik az elváltozás főbb jellemzőit, diagnosztikáját, differenciáldiagnosztikáját, kezelési lehetőségeit, szövődményeit.

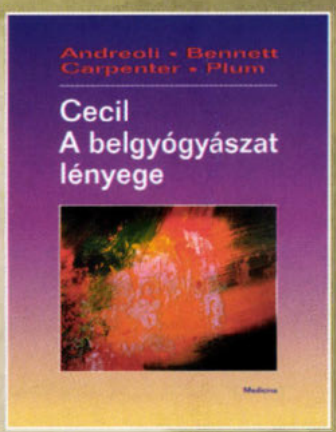
Formátum: 202 x 226 mm
Terjedelem: 104 oldal
Bolti ár: 2700 Ft

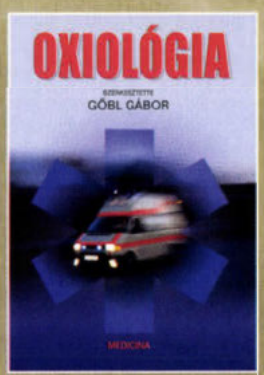
Andreoli, Bennett, Carpenter, Plum
Cecil: A belgyógyászat lényege
A magyar kiadást szerkesztette: Fehér János

Fordította: Aszalós Zsuzsa, Drexler Miklós, Lengyel Gabriella, Rácz Károly, Sipos Gábor, Sréter Lídia, Vereckei András

A „Cecil Essentials of Medicine" tankönyvet a W. B. Saunders Company első ízben 1986-ban adta ki. Az orvostanhallgatóknak szánt, a patinás „Cecil Textbook of Medicine" ismeretanyagán nyugvó, világhírű szakemberek által írt könyv 1997-ben már negyedik kiadásban jelent meg.
Szerkezeti és stiláris szempontból minden fejezet egyforma. A fejezetek elején a szerzők áttekintik a biológiai és patofizikai eredményeket; a diagnosztikai és a terápiás tudnivalókat algoritmusokba foglalták. A könyvet elsősorban orvostanhallgatóknak, családorvosi és belgyógyászati szakvizsgára készülő orvosoknak ajánljuk, de minden praktizáló orvos haszonnal forgathatja, ha szeretné felfrissíteni ismereteit vagy megoldandó diagnosztikai-terápiás problémája van.

Formátum: 214 x 275 mm *Terjedelem:* 1000 oldal *Bolti ár:* 6500 Ft





Oxiológia
Szerkesztette: Göbl Gábor

A teljesen új formában megjelenő Oxiológia az alapvető életműködések akut zavaraival és a legfontosabb komplex életműködések azonnali ellátást igénylő rendellenességeivel foglalkozik, de új szemlélettel: új, korszerű gyógyszerek, eszközök, eljárások ismertetésével egészül ki.

Formátum: 168 x 238 mm *Terjedelem:* 636 oldal *Bolti ár:* 4800 Ft

MEDICINA KÖNYVKIADÓ RT.
1054 Budapest, Zoltán utca 8. Levélcím: 1245 Budapest, 5. Pf. 1012
E-mail: medkiad@axelero.hu Honlap: www/medicina-kiado.hu
Kereskedelmi osztály: 1054 Budapest, Zoltán utca 7. Telefon: 302 6288 Telefon/fax: 302 6293

Diabetológia

Acarbose adása a 2-es típusú diabetes megelőzésére: a STOP-NIDDM randomizált tanulmány. Chiasson, J. L., Josse, R. G., Hanefeld, M. és mtsai (Centre Hospitalier de l'Université de Montreal, Hotel-Dieu 3850 St Urbain Street Room 8-202, Montreal, Quebec H2W 177, Kanada. e-mail: Jean.louis.chiasson@umontresl.ca): Lancet, 2002, *359*, 2072-2077.

Jól ismert, hogy a 2-es típusú diabetesesek száma az elkövetkező 25 évben megduplázódik. E csoportban egy diabetest megelőző állapot (kóros cukortolerancia = IGT) megy át idővel cukorbetegségbe. A kórforma fontos molekulárbiológiai alapja a célsejtek inzulin iránti rezisztenciája (IR). Ezt egy ideig a béta-sejtek kompenzálják inzulin-túltermeléssel (hyperinsulinaemia = HI), majd ennek kimerülésével a cukoranyagcsere romlik, 2-es típusú diabetes jelenik meg. Minden beavatkozás, mely megakadályozza az IGT diabetesbe történő átmenetét, alkalmas lehet a diabetes incidenciájának visszaszorítására. Az acarbose, egy specifikus alfa-glukozidáz enzim gátlószer, a postprandialis vércukor-emelkedést képes csökkenteni, ezáltal gátolja a glukóztoxicitást. Ilyen módon csökken a reaktív inzulin(túl)termelés, a szervezet tovább tartalékolja a saját inzulint, remény van a cukorbetegség manifesztálódásának megakadályozására, vagy jelentős késleltetésére.

A szerzők (két kanadai központ, osztrák, német, izraeli, spanyol és finn klinikusok) placebokontrollált, kettős vak, randomizált tanulmányt kezdtek a fenti országokban. A résztvevőket nagy kockázatú népességből és részben 2-es típusú betegek elsőfokú hozzátartozóiból orális cukorterheléssel válogatták. A WHO-kritériumok alapján IGT-állapotúnak sorolt egyéneket részint placebóval, részint 3 100 mg acarbose-zal kezelték, átlagosan 3,3 éven át. Különböző okú lemorzsolódás (drop out) miatt végül 682 acarbose-t és 686 placebót kapott beteg adatait értékelték. Az eredményeket független statisztikus analizálta. Vizsgálták a testtömegindex, a vérzsírok, endogén inzulinszint változásait, és évente megismételték az orális cukorterhelést 75 g cukorral.

A vizsgálat megkezdése után két évvel a diagnosztikus kritériumok némileg megváltoztak (a javasolt új értékeknek megfelelően), így ahol az éhomi vércukor értéke elérte, ill. meghaladta a 7 mmol/l-t, diabetest kórisméztek. A két egymást követő vizit alapján – az acarbose csoportban 117 beteg vált cukorbeteggé, míg a placebóval kezeltek közül 178 (17 vs. 26%). Az acarbose-zal kezeltek átlagos napi adagja 194 mg volt (SD 87). A tanulmányból történt korai kiválás legfőbb okai a gastrointestinalis mellékhatások voltak (flatulentia, hasmenés, hasi fájdalom).

75 g-os cukorterhelés során nyert kóros vércukorérték alapján a diabetesbe történő átmenet kumulatív incidenciája 32,4% volt az acarbosezal, míg 41,5% a placebóval kezelt csoportban. Az acarbose kezelés nem csak a diabetesbe történő átmenet gyakoriságát csökkentette, de IGT állapotú egyének anyagcseréjének (viszsza) normalizálását is elősegítette. Időegység alatti anyagcsere- „normalizálás" szignifikánsan gyakoribb volt az acarbose csoportban, mint a placeboval kezeltekben ($p < 0,0001$). A tárgyalás során a szerzők hangsúlyozzák, hogy statisztikai értékelés alapján bizonyították, hogy acarbose adása szignifikánsan csökkentette az IGT állapotból cukorbetegségbe történő átmenet gyakoriságát. A diabetesbe való átmenet több mint 3,3 év alatt 25%-kal csökkent a gyógyszeres csoportban. Ha az értékelést az OGTT két órás, megismételten kóros adata alapján végezték el, akkor az acarbose a placebóhoz viszonyítva 36,4%-kal ($p = 0,0003$) csökkentette a cukorbetegség kialakulását. Nagyon valószínű, hogy az acarbose hatásossága alábecsült, mert az eredményeket gyengíti az a tény, hogy az acarbose csoportba randomizált betegek 29,5%-a a vizsgálatot félbeszakította, ezért a vizsgálat idejének nagyobbik hányadában a gyógyszert már nem szedte, de adatuk az „intention to treat" analízis elve szerint szerepelt az értékelésben. Tény, hogy jelentős életmód-változtatás is csökkenti a diabetesbe történő átmenetet, mint azt az USA és a finn prevenciós programok is mutatták. Eredményeik hasonlóak, mint a Da Quing kínai tanulmány eredményei, ill. a metforminnal végzett hasonló célú tanulmány. Figyelemre méltó, hogy a szerzők diabetesbe való átmenetet magasabb %-ban (12,4% évente!) észleltek, mint a finn tanulmányban (6%), de ez alacsonyabb volt, mint a Da Quing vizsgálatban (15,7%). A viszonylag magasabb átmeneti %-ot a szigorúbb diagnosztikus kritériumoknak tulajdonítják, ill. annak, hogy csak egy alkalommal végeztek orális cukorterhelést a diabetes bizonyítására. Bizonyított adatok sora támasztja alá, hogy egy második orális cukorterhelés a cukorbetegség incidenciáját 7,9%-kal csökkentette. A Da Quing tanulmány igen magas konvertáló értékeit vs. etnikai különbségek indokolhatják. Acarbose szignifikánsan csökkentette a postprandialis hyperglykaemiát, ezáltal redukálta a cukor toxikus hatásait, így csökkentve a cukorbetegségbe történő átmenetet. Az első szerző teamje korábban már (1997-ben) kimutatta, hogy acarbose képes csökkenteni az IR-t, ami a 2-es típusú diabetes legfontosabb sajátossága. Ennek a ténynek is szerepe lehet a cukoranyagcsere javulásában. A szer kismértékben csökkentette a testsúlyt is – placebóval szemben – ez a tény is hozzájárulhat a kedvező eredményhez. Igaz, hogy életmód-változtatás is javítja a cukoranyagcserét, de az is tény, hogy acarbose is hatásos a 2-es típusú cukorbaj kialakulásának késleltetésében. *[Ref.: A cukorbetegséggel foglalkozó szakemberek már régóta várták a STOP-NIDDM tanulmány eredményeinek közlését. A 2-es típusú diabetes járványszerű terjedésének csökkentése kiemelt népegészségügyi feladat hazánkban is. A multinacionális szerzőcsoport ismertetett cikke szigorú mértéktartást tanúsít mind a betegek, a módszerek, mind az eredmények értékelését illetően. Eredményeik interpretálásában inkább szerénynek mutatkoztak, mert pl. ha csak azon betegek eredményeit értékelték volna, ahol két egymást követő orális cukorterhelés, vagy két kóros éhomi vércukorérték bizonyította volna a diabetest, eredményeik még jobbak lettek*

volna. Kétségtelen, hogy radikális életmód-változtatás, jelentős fogyás is jó hatású, de kézenfekvő, hogy e két eljárást együtt indokolt kipróbálni. (Sajnálatos tény, hogy az emberek többsége inkább vesz be gyógyszert, semmint hajlandó pl. napi egy órát intenzíven tornázni). Nagy eredmény lenne, ha a 2-es típusú diabetes prognosztizált rohamos terjedését sikerülne ilyen módon mérsékelni. Még sokkal nagyobb eredmény lenne, ha ezzel együtt a cardiovascularis morbiditást, mortalitást is redukálni lehetne. Tény, hogy a szív- és érrendszeri katasztrófaállapotok létrejöttében a hyperglykaemiának, elsősorban a postprandialis vércukoremelkedésnek kiemelt önálló kockázati szerepe van (nem tisztázott, milyen szerepe van ebben az IR-nak és a kompenzáló IH-nak!?). Az acarbose mindenesetre mindezen paramétereket csökkenti, hiszen elsősorban a postprandialis hyperglykaemiát mérsékli. Lényeges, hogy a készítmény lényegében ártalmatlan, a kezdeti kellemetlen gastroenteralis tünetek a fokozatosan növelt gyógyszerdózisra kevésbé kifejezettek, továbbá spontán is gyorsan szűnnek. Természetesen más készítmények feltételezett preventív hatását is érdemes vizsgálni, különös tekintettel az IR-t specifikusan csökkentő, ill. az inzulinszekréció első – hiányzó – fázisának helyreállítását ígérő készítményekét. Tény az is, hogy e szerek közül az acarbose a legkevésbé ártalmas, a mellékhatások inkább csak kellemetlenek. Szemléleti kérdés, hogy a „tényekkel bizonyított orvoslás" alapján a készítményt majd nemcsak a cukorbetegség gyógyításában, hanem annak megelőzésében is indokolt lehet alkalmazni. A gyógyszertámogatás financiális oldalán túl fontos szakmai kérdés, vajon lehet-e, szükséges-e az IGT állapotot kezelni? Ez a kérdés néhány éve még nevetség tárgyát képezte volna, mára realitássá érett. Sartor és mtsai több mint 20 éve végzett svédországi vizsgálatai óta ismerjük az IGT állapot rizikószerepét, ennek ellenére ezen állapot kezelésének lehetősége csak a közelmúltban került a klinikai kutatás gyújtópontjába (1). A svéd tanulmány kimutatta, hogy az IGT állapotúak között 5 év múlva többen haltak meg szívinfarktusban, míg az anyagcsere egészségesek között nem fordult elő szívhalál. Ha az IGT állapotú egyének felének később vércukorcsökkentő készítményt adtak, vagyis a vércukorszinteket normalizálták (elsősorban az étkezés utáni értékeket!), akkor ebben a csoportban sem fordult elő szívinfarktus okozta halál. Bár a UKPD tanulmány eredményei óta tudjuk, hogy a vérnyomás rendezése éppen olyan jótékony hatású e szövődmények megakadályozása, ill. csökkentése szempontjából, mint a normoglykaemia, ez utóbbi tartós biztosítása is elsőrendű érdek (2). A multinacionális szerzőcsoport tanulmánya azért is kiemelten fontos, mert a hatásos megelőzésre összpontosít. Ez a szemlélet jól alkalmazkodik a hazai prevenciós programokhoz, ahol talán a metabolikus szindróma megelőzésében lehetne alkalmazni, megfelelő támogatással. Indokolt lenne jól tervezett hazai vizsgálat indítása, mert a szomorú cardiovascularis mortalitási, morbiditási adatok visszaszorítása érdekében lépni kell!]

IRODALOM: *1. Sartor G., Schersten B., Carlström S et al.: Ten year follow-up subjects with impaired glucose tolerance. Diabetes 1980, 29, 40-49. 2, U.K. Prospective Diabetes Study Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type-2 diabetes. Brit. Med. J. 1998, 317, 703-713.]*

Halmos Tamás dr.

A testmozgás hatása a vércukorkontrollra és a testtömegre 2-es típusú diabetesben. Boulé, N. G. és mtsai (Sigal R. J. Clin. Epidemiol. Unit, Ottawa Health res. Instit., 1053 Carling Ave, Ottawa, Ontario, Kanada K1Y 4E9): JAMA, 2001, *286*, 1218-1227.

[Ref.: Újabban „divatba jött" a metaanalízisek elkészítése. Az ezek alapján készült irodalmi összeállítások mindamellett hasznosak, mert több évre visszamenően kutatják fel egy-egy téma vonatkozó irodalmát és az azokból leszűrhető tanulságokat.

A jelen közlemény is ilyen metaanalízis, melyhez a szerzők számos forrásmunkát használtak fel, közülük a Sport Discuss-ból 1949–2000 közötti adatokat. A feldolgozásban a nem angol nyelvű tanulmányok is benne vannak.]

Korábban elfogadott elv volt, hogy a diabetes terápiájának három sarkköve között a testmozgásnak igen fontos szerepe van. Ma is elfogadott tény, hogy a rendszeres fizikai aktivitás jó hatású mindkét típusú diabetesre, így a 2-es típusúra is, melyben az anyagcsere-kockázati tényezők befolyásolásával a diabeteses szövődmények is elodázhatóak. A 2-es típusú diabetesben két fontos terápiás célt kell megvalósítani, mégpedig a hyperglykaemiát és az esetek többségében meglévő elhízást redukálni. Ez utóbbinak hasi formája egyébként is részjelensége a manapság sűrűn emlegetett metabolikus szindrómának.

Az ottawai szerzőcsoport szigorú kritériumok alapján válogatta össze az általuk áttanulmányozott irodalomból a testmozgásra vonatkozó adatokat. Így tanulmányukba csak azokat a közléseket vették be, amelyek többségükben legalább hetente 3 × 55 perces aerob tréningprogramot tartalmaztak és legalább 10 hétig végezték a páciensek. Ezek a mozgások részben sétából, részben kerékpározásból állottak. Felhasználták a közleményekben említett abdominalis subcutan zsírszövet és a visceralis zsírszövet mérési adatait is. Eredetileg 2700, ezen témákkal foglalkozó munkát találtak, a szerzők által meghatározott kritériumok alapján azonban a használható közlemények száma jelentősen csökkent és tulajdonképpen 14 olyan vizsgálati eredményről (504 beteg) tudnak beszámolni, amelyek megfeleltek a szerzők által megkövetelteknek. Még így is elég nehéz volt a feldolgozás és a konklúziók megállapítása, mert pl. a fizikai aktivitást tekintve olyan csoportokról is szó esett, amelyek az említett mozgásterápiánál lényegesen erősebb voltak.

Az ún. posztintervenciós HbA_{1c} *szintje szignifikánsan csökkent a rendszeres fizikai aktivitást végzők között a kontrollokhoz viszonyítva* (7,65% vs. 8,31%). Ez *a kedvező hatás nem látszott viszont a test tömegének posztintervenciós változását tekintve* (83,02 kg vs. 82,48 kg).

A metaanalízisből tehát az derül ki, hogy a rendszeres fizikai aktivitás a 2-es típusú diabeteses betegek szénhidrát-anyagcseréjét lényegesen javítja és ezzel a diabeteses szövődmények kockázatát is csökkenti, de a test tömegének csökkentésére nincs szignifikáns hatása.

Iványi János dr.

Endokrinológia

Familiaris pajzsmirigyhormon-rezisztencia – struma és hiperaktivitás szindróma, mint vezető tünet. Rohrer, T. és mtsai (Erlangen-Nürnberg, Németország): Dtsch. Med. Wochenschr., 2002, *127*, 1250.

A familiaris pajzsmirigyhormon-rezisztencia autoszomális dominánsan öröklődő kórkép, lényege a 3. kromoszómán elhelyezkedő pajzsmirigyhormon-receptor β-alegységét kódoló gén mutációja, melynek eredményeként a sejtek és szövetek nem megfelelően érzékelik a magas pajzsmirigyhormon-szintet. A hypophysisben is fennálló rezisztencia eredményeként nem megfelelő feedback miatt a TSH-termelés nem szupprimált: szintje normális vagy akár emelkedett is lehet.

A szerzők egy testvérpár (9 éves leány és 6 éves fiú) vizsgálati eredményeit ismertetik. A gyermekek vizsgálata enyhe struma miatt kezdődött. Mindkét gyermek szomatikus fejlettsége megfelelő volt, pszihológiai tesztekkel hiperaktivitás szindrómát iga-

zoltak. Az édesapa hyperthyreosisát éveken át tartó thyreostaticus gyógyszeres kezelést követően terápiarezisztensnek minősítették, és thyreoidectomia történt. A pater esetében ezt követően került sor a pajzsmirigyhormon béta-alegységét kódoló gén (TR-) mutációjának analízisére, ennek eredményeként született meg a végleges diagnózis: pajzsmirigyhormon-rezisztencia.

Mindkét gyermeknél jelentősen emelkedett fT4- és fT3-szitneket, normáltartományban lévő TSH-szintet találtak. MRI-vizsgálattal hypophysisadenoma nem ábrázolódott. A gyermekeknél elvégzett TR- gén mutáció analízis az édesapánál kimutatott mutáció fennállását igazolta. A genetikailag is alátámasztott diagnózis ismeretében az eredetileg tervezett thyreostaticus kezelésre nem került sor.

[Ref.: A pajzsmirigyhormon-rezisztencia gyakorisága 1:50 000; a betegséget Magyarországon ma még igen ritkán ismerik fel. Feltételezhető, hogy a nem megfelelően diagnosztizált betegek egy része inadekvát terápiában részesül.]

Tóth Miklós dr.

Pszichés elváltozások hypo- és hyperthyreosisban. Meier, C. és mtsai (Basel, Svájc): Dtsch. Med. Wochenschr., 2002, *127*, 1145.

A szerzők a pajzsmirigyfunkciós zavarokhoz társuló mentális és pszichiátriai eltérések átfogó irodalmi áttekintését, a diagnosztikus és terápiás vonatkozások részletes ismertetését nyújtják az olvasónak.

A hypothyreosist kísérő pszichés eltérések gyakorisága és csoportosítása: 50–90%-ban kognitív eltérések (koncentrálóképesség-csökkenés, a gondolkodás meglassulása, emlékezetzavar, tompultság, kezdeményezőkészség csökkenése stb.), 40%-bn depresszió, < 5%-ban agitált állapot (nyugtalanság, álmatlanság, ingerlékenység, ritkán hallucinációk), < 5%-ban somnolentia és coma. A frissen hospitalizált pszichiátriai betegek < 1%-ában manifeszt hypothyreosist diagnosztizálnak. Hypothyreosis miatt kialakult pszichiátriai betegség esetén a pajzsmirigyhormon pótlásának elkezdését követően 4–8 hét, kivételesen max. 6 hónap múlva a pszichés elváltozások teljes regressziója következik be. Ennél jóval gyakoribbak (15–25%) az újonnan hospitalizált pszichiátriai betegek körében a nem specifikus és általában reverzíbilis pajzsmirigyhormon-eltérések. Ezek helyes klinikai megítéléséhez néhány hét múlva történő pajzsmirigyhormon-kontroll szükséges. A lithiumkezelés gátolja a pajzsmirigy hormonszekrécióját, a betegek mintegy 50%-ában – rendszerint a kezelés első 2 évében – hypothyreosis alakul ki.

Korábban a szubklinikus hypothyreosist (normális perifériás pajzsmirigyhormonszintek mellett emelkedett TSH-szint) tünetmentes állapotnak tartották. Számos újabb vizsgálat azonban többek között a pszichés elváltozások gyakoribb voltát igazolja. Szubklinikus hypothyreosisban az euthyreotákhoz képest több, mint kétszeres a depresszió gyakorisága. A TSH-szint normalizálását célzó pajzsmirigyhormon-pótlás számos pszichés paraméter javulását, normalizálódását eredményezi. Néhány újabb vizsgálat alapján lehetséges, de bizonyítottnak még nem tekinthető, hogy a hypothyreosis kezelésében ma csaknem kizárólagosan használt l-thyroxinnál (tetrajódthyronin) kedvezőbb az l-thyroxin + trijódthyronin kombinált kezelés. További érdekes terápiás vonatkozás, hogy a súlyos, terápiarefrakter depresszióban szenvedő euthyreota betegek egy részében szuprafiziológiás dózisú (akár 500 µg/nap) l-thyroxin 3 hónapon belül gyakran a depresszió jelentős javulását eredményezi.

A szerzők véleménye szerint a hospitalizált pszichiátriai betegek körében tapasztalt hypothyreosis-gyakoriság nem indokol a pszichiátriai betegek teljes körében TSH-szűrést; indokolt azonban a pajzsmirigyhormon-meghatározás minden bipoláris zavar, terápiarefrakter depresszió és valamennyi 60 év feletti nőbeteg esetében, továbbá lithiumterápia megkezdése előtt és annak során.

Hyperthyreoticus betegeknél a jól ismert szomatikus tünetek mellett igen gyakoriak a pszichés eltérések is: hangulati ingadozás, nyugtalanság, koncentrációzavar, hiperaktivitás, euphoria, félelemérzés stb. A betegek néhány százalékában mániás vagy delirosus állapot, ritkábban somnolentia és coma (thyreotroxicus krízis) jelentkezik. Többnyire idős betegekben a hyperthyreosis atípusos formában jelentkezhet: enyhe, gyakran nem szembetűnő szomatikus tünetek mellett apathia, depresszió, akár dementia alakulhat ki (apathiás hyperthyreosis). A hyperthyreosis elkülönítésének szükségessége gyakran felmerül különféle félelmi állapotokban és pánikbetegség esetén.

[Ref.: A közlemény valamennyi endokrinológus és pszichiáter kolléga figyelmébe ajánlható.]

Tóth Miklós dr.

Endoszkópia

A variálható merevségű videokolonoszkópok kifejlesztése és klinikai alkalmazása. Odori, T., Goto, H., Arisawa, T. és mtsai (Orvosi Egyetem Nagoya, Japán): Endoscopy, 2001, *33*, 65. Sauders, B. P., Williams, C. B. (Szent Márk Kórház, London, Anglia): Endoscopy, 2001, *33*, 70.

A szerzők a változtatható merevségű videokolonoszkópok két prototípusát hasonlították össze a hagyományos kolonoszkóppal. Vizsgálták a coecumig tartó intubatiós időt, a beteg helyzetváltoztatásának gyakoriságát, külső műfogások szükségességét (hasi kompresszió), a betegek tűrőképességét, a fájdalom mértékét.

Miért volt igény ezen variálható merevségű videokolonoszkópok kifejlesztésére? A kolonoszkópia a colon betegségeinek széles körben alkalmazott diagnosztikus eszköze. Akkor ideális egy kolonoszkópos vizsgálat, ha minél gyorsabban és biztonságosabban elvégezhető.

Hátráltató, a vizsgálatot nehezítő körülmények:

– sigmakacsképződés,

– posztoperatív adhesiók, diverticulosis, peridiverticulitises hegesedés következtében *fixált colon* (ezen esetekben extraflexibilis gyermekkolonoszkópok sikeres alkalmazása már ismert),

– a beteg tűrőképessége, praemedicatio szükségessége, a beteg fizikális állapota/mozgáskészsége.

Ezen nehézségek kiküszöbölésére a variálható merevségű videokolonoszkóp kétféle prototípusát fejlesztették ki.

1. Az első prototípusnál a hajlítható vég és a variálható merevségű proximalis szakasz közé 7 cm hosszúságú állandóan flexibilis szakaszt építettek be, tehát a hajlítható végtől 23 cm-nél kezdődik a változtatható merevségű régió.

2. Az új modellnél a változtatható merevségű régió a hajlítható végtől 16 cm-nél kezdődik, tehát az előző prototípusnál 7 cm-rel hosszabb a merev szakasz.

A merevség állítható, 4 fokozata van. A merevítés előnye, hogy a sigmakacsképződés okozta felesleges felhatolási nehézség kiküszöbölhető. Vizsgálati eredmények alapján a kifejlesztett eszközöknél: 1. a beteg pozíciójának változtatási gyakorisága csökkent (különös fontos szedált, mozgásképtelen betegek esetében), 2. az intubatiós idő megrövidült mindkét prototípus esetében (a hosszabb merevségű

kolonoszkópnál a totál kolonoszkópia elvégzéséhez szükséges intubatiós idő a legrövidebb), 3. külső műfogások alkalmazása ritkább volt (ezzel megelőzhető a vagalis reflex fellépése), 4. az invazív-intraoperatív endoszkópos beavatkozások is biztonságosabban végezhetők fixált colon, sigmakacsképződés jelenlétekor is.

Szabó Andrea dr., Kunszt Gábor dr.

Érbetegségek

Arteritis temporalis: köhögés, fogfájás, nyelvinfarktus. Hellman, D. B. Johns Hopkins University School of Medicine, Dept. of Medicine, Johns Hopkins Bayview Medical Center, 4940 Eastern Ave, Baltimore, USA MD, 21224. email: hellmann@jhmi.edu): JAMA, 2002, *287*, 2996-3000.

A közlemény az arteritis temporalis (AT) klinikai tüneteit foglalja össze egy atípusos eset kapcsán. Egy 79 éves nőbeteget ismertetnek, aki megelőzően egészséges volt. Panaszai fáradékonysággal, majd száraz köhögéssel kezdődtek. Ezt követően diffúz fájdalom jelentkezett a szájüregben, fogakban, majd a nyelv bal oldalán. Két hónap múlva hirtelen elvesztette látását a jobb szemén. Ekkor süllyedése 115 mm/h volt és AT lehetősége merült fel, ezért a. temporalis biopszia történt, mely megerősítette a feltevést. Nagy dózisú methylprednisolont kapott, de látása nem javult.

Az AT a leggyakoribb szisztémás vasculitis felnőttekben. Patológiai szempontból panarteritis, mely elsősoban az a. carotis externa ágait érinti. Leggyakrabban az 5–6 évtizedben kezdődik. Pontos patomechanizmusa nem ismert, T-sejt-közvetítette immunológiai folyamatnak tartható. A betegség klasszikus tünetei: fejfájás, rágás claudicatio, polymyalgia rheumatica és vizuális tünetek. A fejfájás általában a halántéktájon jelentkezik, de változatos lehet intenzitásában, lokalizációjában; a betegek több, mint 70%-ában előfordul. A rágás során jelentkező claudicatio a rágóizmok ischaemiájának következménye, elsősorban kemény ételek és hosszan tartó rágás során jelentkezik. A betegek 50%-ában a panaszok nem típusosak, a fájdalom/diszkomfort a rágástól függetlenül is jelentkezhet az állkapocs, a fogak vagy a melléküregek területén. A polymyalgia rheumatica a váll, a nyak és a csípőöv fájdalmas merevségével jellemezhető, mely napközben enyhül. Bursitis és synovitis magyarázhatja. Vizuális tünetek a betegek $^1/_3$-ában jelentkeznek. Vakság a legsúlyosabb megjelenési forma, elülső ischaemiás opticus neuropathia következménye. több hónappal a betegség kezdetét követően jelentkezik, és rendszerint irreverzíbilis. Gyakori még fogyás, láz, ízületi fájdalom. A fizikális vizsgálat során 50%-ban észlelhető az a. temporalis superficialis megnagyobbodása, pulzációjának hiánya. A süllyedés általában jelentősen fokozott.

Fontos megemlíteni, hogy a betegek 40%-a nem a klasszikus tünetekkel jelentkezik. Légúti tünetek gyakoriak: száraz köhögés, rekedtség, fulladásérzés. A nyelv ischaemiás károsodása glossitis, ulceratio, infarktusként jelentkezhet. Ismeretlen eredetű láz gyakori kísérője AT-nak. Differenciáldiagnosztikai szempontból fontos, hogy a betegség kezdetén ez normális fehérvérsejtszámmal jár.

Jellemző a nagy artériák szisztémás érintettsége: megnyilvánulhat alsó, felső végtagi keringészavar vagy cerebrovascuralis esemény formájában. Az aorta érintettsége aneurysmaképződéssel vagy dissectióval járhat a mellkasi szakaszon. AT utánozhat emlő- vagy ovariumtumort, okozhat SIADH-szindrómát, haemolyticus anaemiát, perifériás neuropathiát és központi idegrendszeri tüneteket.

A klinikai diagnózis felállítható, ha a következő tünetekből 3 jelen van: 1. 50 év, vagy annál idősebb életkor, 2. újkeletű fejfájás, 3. az a. temporalis superficialis csökkent pulzációja, 4. 50 mm/h-t meghaladó süllyedés, 5. pozitív a. temporalis superficialis biopszia (mononukleáris infiltráció vagy granulomatosus gyulladás). A kritériumrendszer ellenére a gyakorlatban rendszerint szükséges a biopszia elvégzése. Mivel a gyulladás szakaszosan jelentkezik, ezért ajánlatos nagyobb (> 2 cm) mintát eltávolítani, és több helyről metszeteket készíteni. Két hétnél rövidebb corticosteroid kezelés nem csökkenti a biopszia diagnosztikus értékét. A nagyartériák érintettségének kimutatására DSA vagy MR-angiográfia alkalmas. A kezelést azonnal meg kell kezdeni, ha AT fennállása valószínűsíthető, hogy megelőzzük a vakságot. A prednisolon kezdeti dózisa 60 mg/die, izolált polymyalgia rheumatica esetén 10–20 mg/die is elégséges, a dózis-csökkentést a tünetek függvényében lehet mérlegelni.

Sajnos a betegek közel 60%-ában észlelhető relapsus a dózis csökkentése során, ezeknél a tartós (> 2 év) fenntartó kezelés mérlegelendő. Egy tanulmány szerint methotrexate együtt adása csökkenti a corticosteroid szükségletet, de így is számolni kell mellékhatásokkal.

Pál Endre dr.

Terápiás angiogenesis rekombináns fibroblast növekedési faktor-2-vel alsó végtagi érszűkülettel rendelkező betegeknél (TRAFFIC-randomizált study). Lederman, R. J., Mendelsohn, F. O., Anderson, R. D. és mtsai (National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health, Bethesda, USA): Lancet, 2002, *359*, 2053-2058.

A perifériás artériás megbetegedések az 55 év feletti lakosság több mint 15%-át érintik. A betegek egyharmadának tipikus claudicatiós panaszai vannak, melyek az optimális konzervatív kezelés ellenére is gyakran állandósulnak. A rekonstrukciós érműtétek elsősorban az aortoiliacalis, illetve a rövid szakaszú elzáródásoknál hatékonyak. A szerzők vizsgálatuk során arra a kérdésre keresték a választ, hogy a rekombináns fibroblast növekedési faktor-2 (rFGF-2) intraarterialis alkalmazásával a mérsékelt vagy súlyos fokú alsó végtagi érszűkülettel rendelkező betegek claudicatiós panaszai javíthatók-e?

Vizsgálatuk alapját 190 angiográfiával igazolt, 70%-os vagy azt meghaladó infrainguinalis érszűkülettel rendelkező beteg képezte. Valamennyien idősebbek voltak 40 évnél, a Gardner-féle futószőnyeg-vizsgálatok során a „maximális dysbasiás idejük" 1 és 12 perc közötti volt, Doppler-indexük pedig kisebb volt 0,8-nál. A vizsgálatokban való részvételnél a daganatos megbetegedések, a veseelégtelenség, a proteinuria, a retinopathia, a gyulladásos, valamint a progresszív fibroticus megbetegedések abszolút kontraindikációt képeztek. A betegeket a kettős vak kísérlet során 3, megközelítőleg azonos létszámú csoportba osztották: az 1. csoportba tartozók mindkét alkalommal placebót, a 2. csoport tagjai először 30 ,g/kg rFGF-2-t, a következő alkalommal placebót kaptak, a 3. csoport tagjai pedig mindkét alkalommal 30 µg/kg mennyiségben rFGF-2 kezelésben részesültek. A placebo, illetve a rFGF-2 beadása valamennyi betegnél 2 alkalommal, 30 nap különbséggel, bilateralisan az arteria femoralis communisba történt. A 3 csoport demográfiai adatai, rizikóstátusa, valamint gyógyszerelése alig tért el egymástól.

A szerzők 90, illetve 180 nap elteltével regisztrálták a „maximális dysbasiás időt", az életminőségben, valamint a Doppler-indexben bekövetkező változásokat. Az idős, dohányos és diabeteses rizikóval rendelkező betegeket a későbbiekben külön is vizsgálták. A placebo, valamint az rFGF-2 kezelést követő 90., illetve 180. napon – az életminőségtől eltekintve – vala-

mennyi paraméter esetén javulást észleltek. Szignifikáns különbséget egy esetben találtak: a „maximális dysbasiás időt" tekintve a placebóval kezelt, illetve az egyszeri rFGF-2 terápiában részesült betegek között. Az egyszeri, illetve az ismételt rFGF-2 terápiában részesült betegek között a különbség egyik paraméter esetén sem volt statisztikailag szignifikáns. *A szerzők nyitva hagyták a kérdést, hogy a placebóval kezelt csoportban mi lehetett az oka az egyes paraméterekben megfigyelhető javulásnak.* A 3 rizikócsoport összehasonlítás során a dohányosoknál a „maximális dysbasiás idő" nagyobb mértékű javulást mutatott, mint a nem dohányzóknál, mind a placebo, mind pedig az rFGF-2 terápiában részesült betegeknél. *Ez ugyancsak nehezen magyarázható, különösen annak tükrében, hogy a betegek dohányzási szokásai a vizsgálat alatt alig változtak.*

Annak ellenére, hogy a tanulmány szerint a betegek az rFGF-2 kezelést jól tolerálták (11 esetben átmeneti hypotensiót, 15 esetben átmeneti proteinuriát észleltek; elsősorban a 3. csoportban) a szerzők felhívják a figyelmet arra, hogy az rFGF-2 kezelés terápiás gyakorlatban való alkalmazását egyenlőre korlátozza a kapott eredmények ellentmondásossága, valamint az a nem elhanyagolható tény, hogy az rFGF-2 kezelés a célszerven kívül a szervezetben bárhol érújdonképződést indíthat el, az atherosclerosis folyamatát felgyorsíthatja, illetve szerepet játszhat malignus folyamatok kialakulásában.

Dósa Edit dr.

Képalkotó eljárások

Cardiovasculáris MRI-vizsgálatal kimutatott kóros subendocardialis perfusio cardialis X-szindrómában. Panting, J. R. és mtsai ([Dr. Dudley J. Pennel] Cardiovascular Magnetic Resonance Unit, Royal Brompton Hospital, Sydney Str., London S W 3, 6 N P, Anglia): N. Engl. J. Med., 2002, *346*, 1948-1953.

A cardialis X-szindróma jellemző tünetei: jellegzetes angina, kóros terheléses eredmények, normális coronariaartériák. Azt, hogy a tüneteket myocardialis ischaemia okozza, konvencionális vizsgálatokkal nem sikerült kimutatni. A szerzők szerint jellegzetes mellkasi fájdalom esetén a betegek 10–20%-ában a coronariaangiogram normális. E betegek egy alcsoportja, akiknél terhelés során klasszikus ST-depresszió mutatható ki, X-szindrómában szenved. A jelenség kórélettani háttere nem teljesen tisztázott, a mellkasi fájdalom kialakulását számos mechanizmussal magyarázták. Ilyenek pl. microvascularis működés, anyagcsere-rendellenességek, kóros myocardialis laktátfeldolgozás. Ez utóbbinak azonban újabb vizsgálatok ellentmondanak, kimutatva, hogy az X-szindrómás betegek laktátfeldolgozása normális.

Az ischaemia jelenlétét nem invazív eljárásokkal is próbálták kimutatni. Radionuklid-ventriculographiával, echokardiográfiával nyugalmi állapotban vagy stressz hatása alatt a betegek többségében normális kamraműködést találtak. PET-vizsgálattal egyes betegeknél kóros, másoknál normális perfúziót észleltek. Összehasonlítva a PET- és angiográfiás vizsgálattal, az MRI pontosabban mutatja ki az ischaemiát, ezért feltételezték, hogy a perfúziós cardiovascularis mágneses rezonancia vizsgálat képes az X-szindrómás betegek nem transmuralis ischaemiáját kimutatni.

A szerzők vizsgálataikat 20 X-szindrómás és 10 kontroll személyen végezték, nyugalomban és adenozininfúzió adásával. Az adenozininfúziót (140 mikrogramm/testsúly kilogramm) 6 perc alatt adták be a betegeknek intenzív coronariahyperaemia elérésére. Az értékeléshez a myocardiumot két, egy subendocardialis és egy subpericardialis részre osztották. Megállapították, hogy a kontroll személyeknél a myocardialis perfúziós index mindkét myocardialis részben adenozin hatására emelkedett, a subendocardiumban 0 ± 0,003-ról 0,16 ± 0,03-ra, ($p = 0,02$), a subpericardiumban 0,00 ± 0,02-ről 0,17 ± 0,05-re ($p = 0,002$). X-szindrómás betegeknél a myocardialis perfúziós index a subendocardiumban nem változott szignifikánsan (0,13 ± 0,02 versus 0,14 ± 0,03, $p = 0,11$), de nőtt a subpericardiumban (0,11 ± 0,02-ről 0,20 ± 0,04; ($p = 0,11$). Az X-szindrómás betegek 95%-ában az adenozin mellkasi fájdalmat váltott ki, míg a kontrolloknál csupán 40%-ban. Megállapítják, hogy az X-szindrómás betegekben MRI-vel intravénás adenozin adása után hypoperfusio mutatható ki, melyhez erős mellkasi fájdalom társul. Ez a jelenség azt az elképzelést támasztja alá, hogy a mellkasi fájdalom oka az X-szindrómás betegekben valószínűleg ischaemia.

Gyenes György dr.

Pancreasdaganatok dinamikus UH-vizsgálata: összehasonlítás dinamikus CT-vel. Oshikawa, O., Tanaka, S., Ioka, T., és mtsai (Osaka Onkológiai és Cardiovascularis Orvosi Centrum, Osaka, Japán): AJR, 2002, *178*, 1133-1137.

A kis pancreasdaganatok ultrahang- (UH-) vizsgálata nehéz, a dinamikus (kontrasztanyagadás előtti és utáni) CT-vizsgálat a térfoglaló folyamat érrendszeréből ad információt. A szerzők kontrasztanyagos UH-vizsgálatokat végeztek különböző pancreasdaganatok erezettségének megítélésére, elkülönítés céljából, eredményeiket CT-vizsgálat eredményével hasonlították össze.

A vizsgálatokban 43 beteg vett részt, akikben korábban a pancreas szolid térfoglaló folyamatát észlelték; 19 nő és 24 férfi (24–78 év, átlagkor 59,8 ± 10,9 év). Daganattípusok: 32 adenocarcinoma, 4 gyulladásos szövetszaporulat, 3 szigetsejtes tumor, 2 serosus cystadenoma, 1–1 vegyes (szolid és cysticus) daganat, ill. metastasis. Kilenc esetben történt műtét, ilyenkor szövettani eredmény állt rendelkezésre, további 2 serosus cystadenoma esetén finomtű-biopszia történt. A fennmaradó betegek mindegyike CT-, MR-, ERCP-vizsgálaton esett át, valamint elvégezték a pancreasnedv citológiai vizsgálatát. A szerzők a közleményben részletesen közlik az UH- és CT-vizsgálatok részleteit. A lényeg: a pancreast az UH-kontrasztanyag- (Levovist) adagolásos vizsgálat során az irodalomban ismertetett májprotokoll szerint vizsgálták. A daganat és a környező parenchyma echogenitását vizsgálták, az adatokat számítógéppel rögzítették. 5 mm-es kör alakú területeket (ROI) jelöltek ki, itt a daganat és az ép szövet intenzitását mérték kontrasztanyag adása előtt és után (10–90 másodperc között), idő-intenzitás görbét vettek fel. Ezek alapján ún. kontrasztindexet számítottak (tumor/parenchyma intenzitás növekedés). A betegeket 3 csoportba osztották: enyhén, közepesen, jól halmozó daganatok (kontrasztindex 0,5 alatti, 0,5–1,5 közötti, 1,5 feletti). Az UH-vizsgálat eredményeit spirál-CT-vizsgálat eredményével hasonlították össze.

A kontrasztanyagadást követően mind a tumor, mind az ép parenchyma intenzitása megváltozott. Míg a parenchyma echogenitása mindig növekedett, a tumoré gyakran a környező szövethez képest kevéssé nőtt. A 43-ból 34 tumor (az összes adenocarcinoma) a csekély mértékben halmozó csoportba, 3, a mérsékelten halmozó, 4, a kifejezetten halmozó csoportba tartozott. Több, mint 90%-ban, 40/43 esetben a dinamikus UH-halmozás mértéke szorosan korrelált a CT-vizsgálat halmozás mértékével,

azaz a daganatok hipodenz terimeként ábrázolódtak CT-n, kevéssé halmozó elváltozásként a kontrasztanyagos, dinamikus UH-vizsgálatkor.

A legtöbb pancreasdaganat – legyen primer vagy szekunder carcinoma, benignus vagy malignus endokrin tumor, gyulladás – echoszegény területként ábrázolódik. Amennyiben kicsi a daganat, nincs vascularis invasio, nincs pancreasvezeték-tágulat, a terime jellemzése, elkülönítése bonyolult. A CT-vizsgálat a tumor érellátottsága, erezettsége alapján adhat információt a pancreastumor jellemzésére. bár a színkódolt UH-vizsgálat (színes Doppler-vizsgálat) segíthet a tumor karakterizálásában, de ezzel nem lehet a daganatos és ép erek között különbséget tenni. A legutóbbi időkben kifejlesztett speciális UH képalkotó módok (ún. felharmonikus képalkotás), amelyek kombinálhatók kontrasztanyagadással, a daganatos erezettség jobb megítélését teszik lehetővé. Az irodalomban eredmények ismertek májdaganatok esetén.

A szerzők szerint az általuk alkalmazott módszer növeli a góc kimutathatóságát, jó a megegyezés a dinamikus UH és CT között, valamint az UH-kontrasztanyagok nem okoznak allergiás reakciót vagy vesekárosodást (ellentétben a röntgenkontrasztanyagokkal). Véleményük szerint a dinamikus, kontrasztanyagos UH hasznos módszer a pancreasdaganatok elkülönítő diagnózisában.

Weninger Csaba dr.

Klinikai farmakológia

A béta-agonisták intrinsic hatékonysága. Hanania, N. A. és mtsa (Baylor College of Med. E-mail: Haanania@bcm.tcm.edu): Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2002, *165*, 1358.

A különböző hörgtágító adrenerg szereket a klinikumban receptorszelektivitásuk és hatástartamuk alapján használják, holott a drámai különbség köztük belső hatékonyságukban (efficacy) van. Ez a fogalom azt jelenti, hogy a szer képes-e aktiválni receptorát, függetlenül attól, hogy mekkora koncentrációban van jelen. Nagyobb a hatékonysága egy szernek, ha ugyan kisebb affinitása van a receptorokhoz, de amelyikhez kötődött, azt képes aktiválni, mint a másik szeré, amely ugyan kötődött minden receptorához, de nem aktiválja azokat. Az új-zélandi asthmahalálozási járvány egyik magyarázata, hogy nagy intrinsic hatékonyságú szereket, a 100%-os hatékonyságú isoproterenolt, majd a 42%-os fenoterolt adták nagy adagban. E negatív jelző mellett a nagy hatékonyságú szer a klinikumban is hatékonyabb sürgősségi esetben, mint a gyenge részleges agonista, például az 5%-os hatékonyságú ulbuterol.

A szer és a célreceptor interakcióját az affinitás, a potencia és a hatékonyság (efficacy) írja le. Az affinitás a receptorral létrejövő kötések és oldások száma a szer koncentrációja függvényében: adott gyógyszer-koncentráció mellett mennyire foglaltak a receptorok. A potencia a receptor aktiváltsága a szer koncentrációjának függvényében: mekkora koncentcráció kell, hogy a receptorok fele aktiválva legyen (EC50). Ez persze az affinitás és az efficacy eredménye. Az affinitás fontos a gyógyszerkutatásban, de a betegnek mindegy, hogy 1 vagy 100 mg-ot vesz be, ha a hatás és a mellékhatás azonos mindkét adag esetén.

Teljes agonista a béta-receptor számára az epinefrin. Amely szerek nem teljesen aktiválják az összes receptort, amelyhez kötődtek, azok a részleges agonisták, köztük az alacsony efficacy-vel rendelkezők a „gyenge részleges agonisták", míg nagy efficacy-e az „erős agonistákra" jellemző. A receptoraktiváció mérhető fizikai módszerekkel (intrinsic fluoreszcencia változás a triptofánresiduumok miatt), a bekövetkező biokémiai folyamat észlelésével, pl. a cAMP-szintváltozással vagy a fiziológiai következménnyel, pl. a simaizom ellazulásával. A fizikai módszer azt mutatja, mennyire képes a szer a receptort aktiválni, térbeli szerkezetét megváltoztatni. A többi mérésmód a receptorsűrűségtől és a funkcionális antagonistáktól is függő eredményt ad. Ha sok receptor van egy sejten, akkor azok egy részének aktiválása is teljes választ adhat, míg kis receptorsűrűség és funkcionális antagonisták jelenléte esetében a receptorok többségének aktiválása is csekély válasszal jár. A szövetbeli körülmények az efficacy mérését nagyban befolyásolják a jeltovábbítás és az antagonista utak aktiválása révén is. Ez magyarázza, hogy a farmakológiában nem terjedt el a hatékonyság mérése, noha az a szöveti állapottól független mérőszámot ad. 1966-ban Furchgott fejlesztett ki egy szemiempirikus egyenletet, a mai technikák a cikk appendixében elérhetők.

A deszenzitizáció a szövet válaszra képtelenné tevése. Számos molekuláris mechanizmust ismerünk erre: a receptor elválasztása a G-proteintől a receptorfoszforilációja, ubiquinációja révén, az adaptor fehérje béta-arrestinhez kötés útján, clathrin által vezérelt endocytosissal a receptor befordítása, a receptorszintézis gátlása és bontásának gyorsítása. Nagy receptorsűrűség esetén ezek egy darabig nem zavarják meg az aktiválást. A légút simaizmai magas receptorszámúak, és viszonylag ellenállnak a deszenzitizációnak.

Az intrinsic efficacy (= efficiency, activity) klinikai jelentősége a maximális gyógyító hatás és a minimális mellékhatás megtalálásában van. A 100%-os hatékonyságú izoproterenol és noradrenalinhoz mérten a fenoterol 42, a formoterol 20, az albuterol 5, a dobutamin 2,5, a salmeterol 2 alatti, az efedrin 1%-os efficacy-vel jellemezhető. A nagy receptorsűrűség miatt a légúti simaizom az alacsony efficacy-jú salmeterollal is jól ellazítható. Azonban a kis hatékonyságú albuterollal elért hatás tetőzik, és e felett a nagyobb hatékonyságú hörgtágító hat. Minél súlyosabb az asthma, annál inkább a nagy hatékonyságú hörgőtágítót kell használni. Sürgősségi esetben a részleges agonistáknál hatékonyabb fenoterol, formoterol, izoproterenol lesz hatásos.

Elvárható, hogy a gyógyszergyárak az efficacy-vel is jellemezzék termékeiket.

Apor Péter dr.

Mikrobiológia és fertőző betegségek

Keresztreagáló antitestek indukálása egészséges felnőttek immunizálásával B-csoportú Streptococcus 1a és 1b típusú poliszacharid-tetanusztoxoid konjugált vakcinával. Guttormsen, H. K. és mtsai (Channing Lab., Boston, MA 02115, USA): J. Infect. Dis., 2002, *185*, 1277-1284.

A B-csoportú Streptococcusok *(Streptococcus agalactiae)* vezető okai az újszülöttek és a fiatal csecsemők invazív fertőzéseinek. A hordozó anyák preventív antibiotikum-kezelése előfordulását jelentősen redukálta, 0–7 napos csecsemők esetében gyakorisága 1000 élveszületésre 1,7-ről (1993) 0,6-re (1998) csökkent. Ezzel szemben a 7–89 napos csecsemők esetében nincs változás (0,6/1000 élveszülés).

A *Streptococcus Lancefield* B-csoportot a tokpoliszacharid (PS) alapján 9 típus alkotja, az esetek 40%-áért az 1b és 1a toktípusok a felelősek. Állatkísérletek alapján az 1a és 1b között

keresztvédés alakítható ki. Miután ismert a PS gyenge antigenitása, a szerzők a PS-t tetanusztoxoiddal (TT) konjugálták, és így 1aPS-TT, ill. 1bPS-TT konjugátumokkal immunizáltak önkénteseket.

Az eredmények: magas titerű opszofagocitikus ellenanyagokat értek el a homológ típussal szemben, a heterológgal szemben ugyan volt titeremelkedés, de protektív hatást nem értek el. Így a szerzők a polivalens PS-TT vakcina mellett foglalnak állást.

[Ref.: Az olvasóban felvetődik joggal, hogy alaposabban és hosszabb távon vizsgálni kellene a preventív antibiotikumkezelés hatékonyságát. Úgy tűnik, nem történik az ágens eradikálása a hordozó anyában, újra szaporodásnak indul, és megvan az érettebb csecsemő fertőzésének veszélye.]

Kétyi Iván dr.

A West Nile vírusról. Mackenzie, J. S., Barrett, A. D. T., Deubel: Japanese encephalitis and West Nile Viruses Cur. Top. Microbiol. Immunol., 2002, *267.*

A West Nile vírus (WNV) a flaviridae család flavivírus genusába tartozó pozitív 1-RNS vírus, mely a japán encephalitis és Kunjin vírussal alkot komplexet, bár a genus mintegy 70 speciese között is vannak antigénszerkezeti kapcsolatok.

Maga a WNV is erősen variábilis, jelenleg két filogegenetikai vonalat tartanak nyilván, a Linea I eredeti afrikai, a humán megbetegedések mentesek az encephalitistől. A finomabb eltérések, az RNS-szekvencia epidemiológiai jelentőségű, pl. a New York-i törzs 99%-os homologitást mutat egy recens izraeli izolátummal, vagy az oroszországi (Volgograd) járványtörzs magas homologitású a romániaival.

A WNV vektor révén terjed, s bár a *Culex* szúnyogfajok mellett más szúnyogcsaládokban *(Aedes, Anopheles),* sőt kullancsokban is kimutatták, általánosan elfogadott, hogy a *Culex* a vektor, Európában elsősorban a *Cx. pipiens* és a *Cx. modestus.*

A WNV elsődlegesen madárpatogén, így az elsődleges ciklus a viraemiás madár és a szúnyog (vektor) között zajlik. Ennek fenntartásában természetesen fontos a viraemiás madarak száma, a *Culex* denzitás és a hőmérséklet (hatékonyabb a *Culex* vektor 30 °C-on, mint 26 °C alatt). Számos madárfaj szerepelhet ebben a ciklusban, valószínűleg igen fontos szerepe van a házi verébnek magas és tartós viraemiája révén. Egyes madarakban klinikai tünetek jelennek meg és az elhullás sem ritka. Az még nem tisztázott, hogy milyen szerepe van a vírus behurcolásában a madárvonulásoknak. Rezervoirként az áttelelő szúnyogokat tartják.

A humán WNV-fertőzést és a vírus izolálását már 1937-ben leírták Ugandában. A 50-es években járványos formában jelentkezett Egyiptomban (elsősorban a deltavidéken) és Izraelben. Az első franciaországi járványt a 60-as években észlelték, majd jelentős (és az első urbánus jellegű) járvány volt 1988-ban Romániában, 1999-ben Oroszországban, 2000-ben Olaszországban és 1999-ben megjelent először az amerikai kontinensen (New York). Azóta az USA-ban tovább terjed, 2001 novemberében az USA 26 államából jelentettek eseteket, sőt szórványos előfordulást észleltek Kanada Ontario tartományában is.

A WNV emberi megbetegedések zömükben enyhe lázas megbetegedések, bár az egyes járványok között jelentős különbségek lehetnek, pl. a romániai járvány feltűnően súlyos volt. A hospitalizált betegek 44%-a meningitisre, 12%-a encephalitisre utaló tüneteket mutatott, és 17, 50 év feletti beteget elvesztettek. [A megbetegedettek száma nem ismert, viszont Bukarest lakosságának 4%-ban mutattak ki specifikus (IgG) antitesteket]. A romániai járvány vektora a *Cx. pipiens* volt.

A háziasított madarak közül a fiatal csirkék fogékonyak csak; elég magas és tartós viraemia alakul ki, hogy több szúnyogot fertőzhessenek. Hasonló a helyzet a fiatal libákkal is, köztük elhullást is regisztráltak, elsősorban Izraelben. Az idősebb csirkék, ludak és pulykák meglehetősen refrakterek, klinikai tüneteket nem mutatnak.

A vadon élő emlősök vonatkozásában igen gyér információkkal rendelkezünk, biztos adatok csak a majmok fogékonyságáról állanak rendelkezésre. A háziasított emlősök közül kiemelkedik a lovak fogékonysága; jellemző a bifázisos láz, az encephalomyelitisre utaló bénulások, ataxia. Az 1998-as itáliai járványban 14 ló betegedett meg, kettő elhullott és csak 8 gyógyult meg visszamaradó károsodás nélkül.

Igen fontosnak tűnik a járvány előrejelzése. Ennek egyik, az USA-ban alkalmazott módszere az elhullott madarak begyűjtése és vizsgálata, ti. a madárelhullás mindig megelőzi az emberi és emlős- (lovak) megbetegedést, sőt a vektor tömeges fertőzöttségét. A New York-i járványt messze megelőzték az elhullott hollók.

Ugyancsak az USA-ban alkalmazzák az ún. „őrszem" (sentinel) madarakat. Ezek lehetnek megfigyelés alatt tartott csirkék, de kanárik, fogságban tartott verebek is. Nincs tökéletes sentinel madár. A fontos, hogy fogékony legyen, kellő szintű viraemia és ellenanyagszint alakuljon ki elhullás nélkül.

Az előre jelzett járvány esetén az egyetlen használható eszköz az intenzív szúnyogirtás. Vakcinálás kísérleti stádiumban van. Izraelben sikerrel alkalmaznak egy attenuált WNV törzset ludak vakcinálására. Az USA-ban feltételes engedélye van egy elölt vírust tartalmazó vakcinának lovak védőoltására.

[Ref.: Úgy vélem, fel kell készülnünk a West Nile vírusra, esetleges járványos megjelenésére is, hiszen ennek minden feltétele adott.]

Kétyi Iván dr.

Neonatológia

A neonatalis intenzív ellátás elérhetősége és a neonatalis halálozás közötti kapcsolat. Goodman, D. C. és mtsai (Department of Pediatrics 7251 Strasenburgh Hall, Dartmouth Medical School, Hanover, NH 03755, david.goodman@dartmouth.edu, USA): NEJM, 2002, *346,* 1538-1544.

Az Amerikai Egyesült Államokban az egyes régiók között eltérő a neonatalis intenzív kezelést biztosító centrumok (NICU) elérhetősége és a 10 000 szülésre vonatkoztatott ágyak, valamint a neonatológus szakorvosok aránya. A szerzők azt tanulmányozták, hogy az elérhetőség és a mennyiségi különbségek hogyan befolyásolják az újszülöttek halálozását az élet első 28 napján.

Az 1995-ben született, 500 g feletti súlyú 3 892 208 újszülött neonatalis mortalitása 3,4 ezrelék volt az Amerikai Egyesült Államokban. Ennek az évnek a halálozási adatait vizsgálták 246 regionális NICU-ban. A neonatológusok száma 2,7–11,6/ /10 000, a NICU ágyak aránya 14–59,3/10 000 szülés között változott (adataikat az American Acadamy of Pediatrics Section on Perinatal Pediatrics 1998-as felméréséből merítették). A 3674 regisztrált neonatológus közül csak a betegellátással szoros kapcsolatban levő 2407 orvossal, az ágyak vonatkozásában a 13 105 legmagasabb szintű, valamint a 6905 közepes szintű intenzív ellátás biztosító lehetőséggel számoltak.

Az adatok elemzésénél figyelembe vettek minden olyan anyai és neonatalis rizikófaktort, mely a halálozást

befolyásolhatja. Megállapították, hogy ha az orvosok száma 2,7-ről 4,3-ra emelkedett 10 000 szülésre vonatkoztatva, a halálozás szignifikánsan javult (OR: 0,3; 95% CI: 0,88–0,99). Az orvosok számának emelkedése 11,6-re nem vezetett a halálozás további csökkenéséhez. Az ágyak száma és a mortalitás között nem találtak összefüggést. Az Amerikai Egyesült Államokban csak nagyon kevés helyen nem megfelelő a neonatológiai ellátás, ugyanakkor a sok helyen megfigyelhető „kapacitástöbblet" nem eredményezte a halálozás javulását. Azonban azt is hangsúlyozzák a szerzők, hogy a halálozás csak egy kiragadott mutatója az egészségügyi ellátásnak, a túlélés minőségi szempontjainak vizsgálata legalább olyan fontos szempontként értékelendő.

[Ref.: Mielőtt az olvasó megkísérli az amerikai adatokat interpolálni a hazai 10 000 körüli éves születésszámra, meg kell jegyezni, hogy az ún. „midlevel providers" arány 9,3/10 000 szülésre vonatkozóan. Ezt pedig figyelembe kell venni, mert a „nurse practitioner" széleskörű gyógyítói jogosítvánnyal, alapos elméleti és készség szintű gyakorlati tudással rendelkező személy, Angliában és az USA-ban megjelent közlemények alapján tevékenységük a rezidensek teljesítményét felülmúlja. Az 1000 g alatti súllyal született koraszülöttek halálozása 27,3–31,7% között változott. Hazánkban ez az arány egyes centrumokban hasonló eredményt mutat, az országos átlag azonban 2000-ben lényegesen magasabb, 45,9% volt.]

Ertl Tibor dr.

Neurológia

Egy farmer aphasiája viperamarás után. Polo, J. M. és mtsai (Serv. of Neurol., Univ. Hosp. Marqués de Valdecilla, 39008 Santander, Spanyolország): Lancet, 2002, *359*, 2164.

Egy 42 éves jobbkezes farmer esetének ismertetése kapcsán a szerzők kitérnek a betegség lefolyása során észlelt idegrendszeri szövődmény diagnosztikus nehézségeire. A gazdálkodót kaszálás közben egy vipera marta meg a bal kéz hüvelykujján. Utána a sértett a vipera fejét szétzúzta, a test azonban vizsgálatra alkalmas állapotban megmaradt, és az állat Vipera seoanei-nek bizonyult.

Közvetlenül a marás után a férfi igen erős helyi fájdalmat érzett a hüvelykujj és az egész kéz megduzzadásával. Két órával később került intézeti felvételre, ahol a bal hüvelykujja 2 különálló marási nyomot láttak, és az egész bal kar duzzadtságát és rajta bevérzett hólyagokat találtak. A beteg rendkívül izgatott volt, bár az említett sérülésen és a duzzadtságon kívül egyéb eltérést nem észleltek nála, nem dohányzott, nem volt cukorbetegsége, magas vérnyomása, családi előzménye is negatív volt.

Az ujj marása sérülésének szabályos ellátása után a beteget megfigyelésre őrzőjükbe felvették. Vérnyomása, pulzusa normális volt, hőemelkedése sem volt. A beteg továbbra is rendkívül izgatott volt és nagyon aggódott a fájdalmas marás miatt, és attól tartott, hogy a sérült karját amputálni fogják. A nővér figyelte meg, hogy a beteg fejét állandóan balra fordítva figyelte a sérült bal kezét, 6 órával a viperamarás után hirtelen a nyugtalanság fokozódását és szenzoros aphasiát észleltek. Más egyéb neurológiai károsodást nem találtak. Ekkor polivalens ellenmérget kapott. Hematológiai eltérést ekkor sem észleltek, a thrombocytaszám is normális volt. 2 nappal a marás után végzett agyi CT-vizsgálat a *bal parietalis régióban hypoperfusióra utaló jeleket* mutatott, ezt későbbiekben az MRI-vizsgálat is megerősítette. EKG és echokardiográfia nem mutatott eltérést. Biztonság okáért *arteriográfiát is* végeztek, ez a *bal arteria carotis interna megnyúlását és teljes kunkorképződést* mutatott. A beteget konzervatív módon kezelték, állapota fokozatosan javult, és 10 nap múlva tudták elbocsátani az intézetből, a későbbi ellenőrzések során csak minimális aphasiát találtak.

Kézenfekvő volt az észlelők azon gondolata, hogy a viperamarás vezethetett a beteg aphasiájához, miután a kígyóméreg hatására ilyen elváltozás bekövetkezhet, akár emboliás infarctus, akár toxikus cardiopathia következtében. Az elvégzett és kiegészítő vizsgálatok viszont bebizonyították, hogy az aphasia kialakulásában és az átmeneti cerebralis hypoperfusióban az egyébként tünetmentes vascularis anomalia és a beteg fejének tartós rotációja volt a felelős.

Iványi János dr.

Suicidium

Gyulladásos bélbetegségben szenvedők öngyilkossága. Triantafillidis, J. K. és mtsai (Dept. of Gastroenterol., Saint Panteleimon General Stata Hosp., 8, Kerasountos ST. 12461 Nicea, Görögország): Am. J. Gastroenterol., 2001, *97*, 1066-1068.

Az idült gyulladásos bélbetegségekben szenvedők pszichiátriai zavarai nem túlzottan ritkák, de csak ritkán kerül sor halálhoz vezető öngyilkosságra.

A görög szerzőcsoport előszeretettel foglalkozik ezzel a problémával elsősorban colitis ulcerosában, illetve Crohn-betegségben szenvedők körében. E munkacsoport vezetőjének 2 közleménye is ismeretes a közelmúltból (*J. Clin. Gastroenterol.*, 1998, *27*, 204-210. és *Digestion*, 2000, *61*, 121-128.)

Ebben a közleményben 1980–2002 között a világirodalomból összeszedtek 3385 idült gyulladásos bélbetegségben szenvedő beteget, akik közül 12-en öngyilkosságot követtek el. Az öngyilkosságot elkövetettek aránya 0,12–1,25% között van, átlagosan 0,35%.

Két rövid esetismertetés során a szerzők egy 45 éves férfi rövid kórtörténetét közlik, akinek Crohn-betegsége a vékony- és vastagbélre egyaránt ráterjedt és több fistulaképződéssel is járt. Miután a gyógyhajlam rossz volt, a beteg 1988-ban agyonlőtte magát. A másik beteg 68 éves férfi volt, akinek colitis ulcerosája ugyancsak nem mutatott javulást, és főleg a perinealis fájdalom és a perinealis fissurák keserítették meg életét. Ez a beteg egy éves kínlódás után menekült az öngyilkosságba, felakasztotta magát.

568 görögországi idült gyulladásos bélbetegségben szenvedő közül ez a 2 beteg hajtott végre öngyilkosságot, arányuk 0,35% a többi beteghez viszonyítva, s ez magasnak tekinthető, 10-szerese a vártnak. Mindkét beteg súlyos depressziós is volt, ezért orvosaiknak az idült bélbetegség gyógykezelése során kellett volna egyidejűleg arra is gondolni, hogy a pszichésen érintett betegek „megoldásként" esetleg halálba menekülnek.

Iványi János dr.

Szív- és keringési betegségek

Az idült pangásos szívelégtelenség és a myocardialis urotenzin II expressziója. Douglas, S. A. és mtsai (Montreal General Hospital, McGill University Health Center, Montreal, Quebec H3G 1A4, Kanada [Prof. A. Giaid]): Lancet, 2002, *359*, 1990-1997.

A pangásos szívelégtelenség (CHF) a fejlett országok lakosságának halálozásában vezető helyet foglal el.

A szerzők a CHF kialakulásában hangsúlyozzák a citokinek, a vazoaktív közvetítő anyagok (mediátorok) és a növekedési faktorok szerepét, de az utóbbi időben a myocardialis urotenzin II (UT_{II}) került reflektorfénybe.

A humán myocardialis UT_{II}-t és annak a G-proteinhez kötött receptorát – az urotenzin II-receptort (UT_{II}-R (régebben: GRP)) – a csontoshalakból *[Teleostei; ref.]* állították elő/izolálták.

A humán cardialis UT_{II} a biológiai hatásért felelős ciklikus oktapeptid magrégióhoz diszulfidkötéssel kapcsolódó 11 aminosav-maradékból áll.

Az UT_{II}-nek a simaizomsejtekre irányuló – a biológiai fajoktól és a különböző értípustól függő – kontrahálló hatásai gyakran erősebbek, kifejezettebbek, mint az endothelin-1 effektusai.

Az emberi cardialis UT_{II} az összes főemlős verőereit, a patkány és a kutya aortocoronariás verőérrendszerét, a humán koszorú-mammaria és radialis artériákat, valamint a köldökvénákat egyaránt kontrahálja; mindazonáltal a humán cardialis UT_{II} vazoaktív hatásait emberben nem minden tanulmányban tudták igazolni *[egy nemrégen napvilágot látott közlemény szerint magas plazma-UT_{II}-koncentrációnál sem észleltek lokális vagy általános hemodinamikai effektusokat; (Cardiovasc. Res., 2002, 63, 341-347.), ref.]*.

Altatott majmokon humán UT_{II} adásakor koszorúérischemiára emlékeztető fatális cardiovascularis funkcióromlás okozta keringésösszeomlást tapasztaltak. Emberi UT_{II}-bolus beadását követően azt találták, hogy a teljes perifériás vascularis rezisztencia – szisztémás hypertensio kialakulása nélkül – 300%-kal megnőtt, valamint arteria coronaria constrictióra utaló ST-elváltozással járó 80%.-os dp/dt alakult ki. A humán cardialis UT_{II} vasoconstricor hatásait a polipeptidre igen érzékeny receptorokon (UT_{II}-Rs) keresztül fejti ki, a végső mechanizmus a kalciummobilizáció, a foszfolipázfüggő inozitolfoszfatázok koncentrációjának emelkedése *[a foszfolipáz C intracellularis hírvivő enzim, amely inozitol-trifoszfátot és diacilglicerolt szabadít fel, az inozitol-trifoszfát fokozza az intracellularis kalciumkoncentrációt; ref.]*.

Az eddigi vizsgálatok eredményei arra utalnak, hogy a humán myocardialis UT_{II} főemlősökön myocardialis disfunckciót hoz létre, izolált emberi szíven proarrhythmogen hatású, valamint neonatalis fibroblastokban fokozza a kollagenképzést: mindez azt sugallja, hogy a humán myocardialis UT_{II} és a CHF között ok-okozati összefüggés van.

Jelen *tanulmány célja:* 1. megvizsgálni, hogy CHF-ben kimutatható-e, és ha igen, milyen fokban az UT_{II} és az UT_{II}-R a myocardialis expressziója; 2. van-e összefüggés a CHF és a myocardialis UT_{II} sejtszintű kifejeződésének mértéke között.

A *vizsgálat lefolyása* a következő: 19 súlyos, illetve végstádiumú (NYHA III-V.) CHF-ben szenvedő betegből (12 myocardialis ischaemiás szívbeteg, 7 cardiomyopathia dilatatíva) a szívizom szövetmintát a szívtranszplantációs műtőben nyerték; az enyhe (NYHA I-II.) CHF-es betegektől (n = 5) a CABG-műtőben a bal kamrából 3 mm hosszú szívizombiopsziás mintát vettek; a kontrollnak szolgáló myocardiumszövetet a még fel nem használt donorszívekből (n = 3) vagy az exitus után 10 órán belül autopsziás anyagból (n = 3) nyerték.

A bal és a jobb kamrából, valamint a bal pitvari fülcséből eltávolított transmuralis szívizomszövetet azonnal 4%-os paraformaldehid-oldatban fixálták, vagy folyékony nitrogénben gyorsfagyasztották. Ezt követően szövettani diagnosztika, immunhisztokémiai analízis, in situ hibridizáció (ISH) és UT_{II}-R-vizsgálat történik. [A felsorolt vizsgálatok pontos kivitelezési módját, valamint az azokhoz szükséges vizsgálati anyagok (antiszérumok, antitestek) előállítását a szerzők részletesen ismertetik.]

A CHD etiológiájú súlyos CHF-ben szenvedő (NYHA III-V., ln=12) és a dilatativ cardiomyopathiás eredetű gravis CHF-es (NYHA III-V., n=7), valamint az enyhe fokú CHF-ben szenvedő (NYHA I-II., n=7) betegek *klinikai változói:* cardialis index (CI) (1/min/m2) – 2,1 vs. 2,0 vs, 3,4; cardialis teljesítmény (1/min) – 4,0 vs. 3,6 vs. 6,1; ejekciós frakció (EF) (%) – 17,6 vs. 13,4 vs. 55,23; pulmonalis éknyomás (mm Hg) – 28,0 vs. 26,6 vs. 24,3; bal kamrai végdiastolés volumen (ml) – 67,8 vs. 75,5 vs. 50,0.

A vizsgálatban részt vevő CHF-ben szenvedő betegeknél alkalmazott *gyógyszerek:* diureticumok, digoxin, angiotenzinconvertáló enzimgátlók, nitrátok, kalciumcsatorna-blokkolók, kis dózisú aspirin, antiarrhytmicumok. *Szövődmények* (comorbiditas): hypertensio (n = 10) és diabetes mellitus (n = 1).

A *vizsgálati eredményekből:*

– a súlyos illetőleg a végstádiumú (NYHA III-V.) CHF-nél a myocardialis UT_{II} expressziója a cardiomyocytákban markáns, nagyfokú (ugyanaz a vascularis simaizomsejtekben, az endotheliumban és a gyulladásos sejtekben jelentősen kisebb mértékű);

– enyhe pangásos szívelégtelenségben (NYHA I-II.) az UT_{II} kifejeződése szignifikánsan kisebb, jelentéktelenebb ($p < 0,0001$), mint a NYHA III-V.-ben;

– az egészséges szívű kontrollok szívizomzatában a myocardialis UT_{II} expressziója alig-alig volt detektálható;

– CHF-ban az UT_{II}-expresszió szignifikánsan lineárisan korrelál a bal kamra végdiastolés volumenének nagyságával ($p = 0,0092$);

– CHF-nél a myocardialis UTII-expresszió az ejekciós frakcióval (EF) szignifikánsan fordított összefüggést mutat ($p = 0,0002$);

– az RT-PCR-vizsgálatnál a CHF-betegek szívizomzatában fokozott UT_{II}- és UT_{II}-R-mRNS-koncentráció észlelehető;

– súlyos CHF-nál (NYHA III-V.) a confocalis mikroszkópos vizsgálat a szívizomzatban a myocardialis UT_{II}-receptorhelyek jelentős ($p < 0,0001$) megszaporodását, fokozott denzitását mutatta;

– az egészséges és a CHF-betegek között a priferiás szervekben (tüdők, vesék, mellékvesék) immunfestéskor az UT_{II} expressziót tekintve nem volt szignifikáns eltérés;

– a CHF-betegekben a humán myocardialis UT_{II}-expresszió foka és a klinikai karakterisztikumok (a kor, a nem, az etnikai hovatartozás, a pulmonalis capillaris éknyomás, a cardialis index, a kezelésre használt gyógyszerek és a szövődmények) között nem volt lényeges korreláció;

– ischaemiás szívbetegség okozta CHF-ben a humán myocardialis UT_{II}-R sűrűsége szignifikánsan nagyobb a hegszövetben, illetve a sérült, az infarctust övező ún. „határzónák"-ban ($p < 0,0001$).

A fenti vizsgálati eredményeket a szerzők úgy értelmezik, hogy a CHF keletkezésében, a CHF-es myocardialis diszfunkció és a remodelling létrejöttében a humán myocardialis UT_{II}-expressziónak szerepe lehet, mindazonáltal még nem tudjuk biztosan, hogy a myocardialis UT_{II} fokozott expressziója a CHF oka vagy okozata; a probléma tisztázásához a nempeptid antagonistákkal véghezvitt és/vagy genetikai (transzgén és „knockout") modellvizsgálatok szükségesek *[ez annál is inkább fontos, mert amennyiben a myocardialis UT_{II}-nek oki szerepe van a myocardialis diszfunkció kialakulásában, akkor az UT_{II}anyagcsereciklust befolyásoló gyógyszerek fontos helyet kaphatnak a CHF konzervatív kezelésében; ref.]*.

Fischer Tamás dr.

A krónikus szívelégtelenség-diagnózis. Kindermann, M., Janzen, I., Hennen, B. és mtsai (Innere Medi-

zin III., Universitätskliniken des Saarlandes, Homburg/Saar, Kirrbergerstrasse-66421 Homburg/Saar, E-Mail: Michael.Kindermann@T-Online.de, Németország): Dtsch. Med. Wschr., 2002, *127*, 1083-1088.

A szívelégtelenség azon patofiziológiai állapot, amelynek során a szív képtelen arra, hogy megfelelő töltőnyomás mellett elegendő vérmennyiséget és oxigénellátást biztosítson a periférián. Klinikailag szívelégtelenség áll fenn, ha a típusos klinikai tünetek jelen vannak, fennállását a cardialis funkciókárosodásra utaló objektív vizsgálatok eredményei is alátámasztották. A keringési elégtelenség előfordulása a 65–75 éves életkorban a népesség körében 2–5%-os, míg 80 év felett 10% gyakoriságú. A korai diagnózis felállítása esetén időben elkezdett terápia a betegek életminőségét és a prognózist jelentős mértékben javítani képes.

A diagnózis felállítása. Anamnézis és fizikális vizsgálat. A strukturált anamnézis nemcsak a szívelégtelenség gyanúját erősíti meg, hanem a betegség súlyossági fokát és időbeli lefolyását is képes meghatározni. A cardialis alapbetegség mellett szükséges kideríteni a szívelégtelenséget súlyosbító körülményeket is, amelyek a következők lehetnek:

Hiányos compliance: nem megfelelő gyógyszerszedés; jelentős vagy megterhelő/túlzott folyadék- és sóbevitel; fizikai túlterhelés. *Nem megfelelő gyógyszeres kezelés:* a hypertonia nem megfelelő kezelése és ellátása; nem megfelelő frekvenciakontroll pitvarfibrillációban vagy flutterben; diureticum alul- vagy túldozírozása; ACE-gátló vagy béta-receptor-blokkoló adagjainak túl gyors emelése. *Gyógyszerkölcsönhatások:* szteroidok, NSAID, inzulinszenzibilizáló gyógyszerek (glitazone) adása; folyadékretenció; antiarrhythmicumok alkalmazásakor észlelt negatív inotrop hatás. *Arrhythmiák:* új pitvarfibrilláció/flutter kialakulása, bradycardiával járó ritmuszavarok, kamrai tachycardia rontják a fennálló szívelégtelenséget. Heveny szívizominfarktus, *extracardialis betegségek:* interkurrens fertőzés (pl. pneumonia); folyadékvesztés láz következtében vagy a gastrointestinalis traktuson át; anaemia, hyperthyreosis, tüdőembolia is súlyosbító tényezők lehetnek.

A betegségre a nehézlégzés, a fizikai terhelhetőség jelentős csökkenése és ödémaképződés jellemző, de ezek nem specifikus vezető tünetek szívelégtelenségben. Az orthopnoe már típusosabb, és a hasonló tünet a nitrát adására javuló improduktív köhögés (paroxymalis nocturnalis dyspnoe, „asthma cardiale"). Az ödéma az alsó végtagokon és a mélyen fekvő részeken helyezkedik el, ritkább a teltségérzés, hányinger és a májtáji feszülés. Nycturia (amelynek oka a vese vérátáramlásának megváltozás/javulása és a fizikai aktivitás csökkenése az éjszakai órákban), palpitációérzés, szédülés epizódok, syncope jelentkezése brady- vagy tachycardia fellépésekor.

A szívelégtelenség funkcionális beosztására régóta használatos és bevált NYHA I-IV. klasszifikáció mellett legújabban az amerikai szakmai irányelvek által javasolt stádiumbeosztás: *A stádium:* szívelégtelenség kialakulásához fennáll a rizikótényezők konstellációja [hypertonia, ISZB, diabetes mellitus, reumás láz, toxikus szívizom-károsító hatások és szubsztanciák (rtg-besugárzás tumorkezelés céljából, anthracyclin-, cyclophosphamid- vagy thorotrastkezelés stb.)], vagy például a familiáris CMP miatti genetikai prediszpozició. A myocardium, billentyűk és pericardium strukturális elváltozásai kimutathatók, de a szívelégtelenség tünetei még nem észlelhetők. *B stádium:* strukturális szívelváltozások és a szív pumpafunkciójának zavara ismert, de a szívelégtelenség tünetei még nem észlelhetők (hypertrophia, dilatatio vagy hypocontractilitas, vitium, infarktusheg). *C stádium:* ismert bal kamrai pumpafunkció zavar mellett fennálló vagy bekövetkező szívelégtelenség tünetegyüttese észlelhető (terhelési dyspnoe stb.). *D stádium:* terminális szívelégtelenség (tartós kórházi kezelés, mechanikus szívtámogatás, palliatív kezelés szükségessége, moribund állapot).

A fizikális vizsgálat során a BMI vizsgálata fontos a cardialis cachexia megállapításához (BMI < 22 kg/m^2). A pulzus kvalitásainak értékelése mellett a vérnyomásmérés is fontos diagnosztikus tevékenység (kísérő hypertonia betegség vagy hypotonia a vese vérátáramlása vagy a túlzott terápia következtében). Alacsony perctérfogat (low-output) szindróma esetén (a keringés centralizációja) a végtagok hűvösek, acrocyanosis észlelhető. Folyadékretenció során praetibialis oedema, anasarca, ascites, mellkasi folyadékgyülem jelentkezik. A jobb kamrai töltőnyomás emelkedése esetén telt jugularis vénák észlelhetők, a bal kamrai töltőnyomás emelkedése miatt harmadik (protodiastolés galopp) vagy negyedik (praesystolés galopp) szívhang jeleik meg. Bal szívfél elégtelenség során orthopnoe, a tüdők felett nedves szörtyzörejek és harmadik szívhang megjelenése típusos, jobb szívfél elégtelenség során a májtok feszülése miatti felhasi fájdalom, hepatomegalia, tág jugularis vénák és ascites jelentkezik. A cardialis oedema megjelenése összetett mechanizmus eredménye, amelynek során a vesefunkció romlása, a renin-aldoszteron-ADH rendszer aktiválódása és a hidrosztatikus nyomás emelkedése egyaránt szerepet játszik. Pleuralis folyadékgyülem megjelenése (legtöbbször jobb oldalon) mindkét szívfél elégtelensége esetén felléphet.

Eszközös vizsgálatok. EKG-vizsgálat nem specifikus, de az észlelhető elváltozások gyakoriak. Az esetek 90%-ában az EKG-lelet normális lehet, ischaemiás szívbetegségre Q-hullám- vagy R-hullámredukció utalhat, a bal Tawara-szár-blokk bal kamra hypertophiát jelezhet. Alacsony kilengések (low voltage) esetében pericardialis folyadékgyülem fennállása valószínűsíthető. Kifejezett Q-hullám és negatív T-hullámok fiatal betegeken, koszorúér-betegség rizikófaktorainak hiányában hypertrophiás cardiomyopathia gyanúját vetik fel. Pitvarfibrilláció, pitvari flutter és kamrai arrhythmia gyakori oka a szívelégtelenségnek. Mellkasröntgenvizsgálat a szívnagyságról, vitiumok esetében a jellegzetes konfigurációról, precardialis eltérésekről nyújt hasznos információt. A szívnagyság megítélésére a szív-mellkas arányt (cardiothoracicus index) használják. A pulmonalis pangás változása, a betegek nyomon követése és dokumentálása céljából a mellkas-röntgenvizsgálat fontos módszer.

Laboratóriumi vizsgálatok. A szérumelektrolitok, szérumalbuminszint meghatározása, vesefunkció és májfunkció jellemzésére alkalmas vizsgálatok elvégzése lényeges. Anaemia kizárása fontos dyspnoe és a terhelhetőség csökkenése esetében. A centrális vénás nyomás emelkedése (10 Hgmm fölé) és a szívindex csökkenése (1,5 l/min/m2 alá) a májfunkciós értékek (AP, γ-GT, SGOT, SGPT, LDH és bilirubin) emelkedését eredményezi. A szérumalbumin meghatározása a hypalbuminaemiás, oncoticus oedema (májcirrhosis, nephrosis szindróma, exsudativ enteropathia) kizárására szolgál. Kardiális troponin meghatározása és az enzimvizsgálatok myocardiumtörténés kizárása szempontjából lényegesek, vot.-süllyedés és hemokultúra endocarditis gyanújakor jön szóba, TSH-meghatározás pitvarfibrilláció esetében fontos, a szérumferritin és transzferrinszaturáció haemochromatosis gyanújakor elengedhetetlen laboratóriumi vizsgálat. A vércukor, szérumlipidek

a cardiovascularis rizikófaktorok kiderítése szempontjából fontosak. A natriureticus peptid meghatározása még nem rutin vizsgálat.

Az *echokardiográfia* fontos nem invazív módszer a strukturális szívbetegség felismerésében. Hasznos differenciáldiagnosztikai módszer a szívelégtelenség valvularis, pericardialis etiológiájának kiderítésében, és fontos adatokat nyújt a gyógyszeres kezelés hatásának és a betegség lefolyásának értékelésében a morfológiai és funkcionális jellemzők alapján. A betegek közel 50%-ában normális systolés funkció igazolható, előtérben a diastolés funkciózavar áll, morfológiai (hypertrophia) vagy funkcionális szempontból (kóros diastolés telődési profil) egyaránt. Körülbelül 10%-ban a transthoracalis echokardiográfiás vizsgálat nem ad megfelelő információt. Alternatív módszer ilyen esetekben a radionuklid ventriculographia.

Az *EKG-vezérelt MRI-vizsgálat* teljes morfológiai képet ad a szívről, annak struktúrájáról és az intravasalis terekről. Az MRI a legpontosabb és jól reprodukálható módszer a szívvolumenekről, a falvastagságokról és a bal kamrai izomtömegről. A magas költségek miatt csak akkor ajánlott, ha egyéb módszerek nem adnak megfelelő információt.

A *szívkatéterezés*, noha nem egyedüli és kizárólagos módszer a szívelégtelenség diagnózisában, mégis néhány esetben szükséges elvégezni. Kivételesen akkor indokolt, ha a szívelégtelenség oki kezelése során a myocardium revascularisatiója vagy billentyűbeavatkozások lehetősége merül fel. Különösen fiatal betegekben, súlyos miokardiumdiszfunkció esetében ischaemiás elváltozások kimutatására alkalmazható, és ha a vizsgálat során igazolódik, hogy koszorúérbetegség áll a háttérben, a myocardium revascularisatiója javítja a betegség prognózisát. Szívátültetés indikációja esetében a hemodinamikai vizsgálat a kisvérköri nyomások és vascularis rezisztencia megállapítása céljából fontos. A jobb szívfél katéterezés során a vitiumok preoperatív felmérése lehetséges. A vizsgálat során endomyocardialis biopszia is lehetővé válik, ami ismeretlen etiológiájú cardiomyopathia esetében fontos diagnosztikus tevékenység. A terheléses EKG-vizsgálat, stresschokardiográfia vagy szívizom-szcintigráfia koszorúérbetegség gyanújakor jön szóba. A tüdő funkcionális diagnosztikája a dyspnoe pulmonalis okának tisztázása céljából fontos, bár ki kell emelni, hogy krónikus szívelégtelenségben tüdőbetegség nélkül is bizonyos fokig a tüdő funkcionális paraméterei is károsodnak (VC, FEV_1, compliance, diffúziós kapacitás stb.). A spiroergometria a cardiopulmonalis terhelhetőség változásának követésére alkalmas fontos módszer (Weber-osztályozás), de a prognózis megállapításához is hasznos módszer: ha a maximális oxigénfelvétel (VO_{2max}) ≤ 10 ml/min/kg, akkor a betegség kockázata magas, és ha a VO_{2max} ≥ 18 ml/min/kg, akkor a betegség kórjóslata kedvezőbb.

Orosz István dr.

Pitvarfibrilláció: frekvenciakontroll, kardioverzió és a sinusrhythmus fenntartásának stratégiája. Peters, N. S., Schilling, R. J., Kanagaratnam, P. és mtsa (St Mary's Hospital, South Wharf Road, London, W2 1NY, Imperial College School of Medicine, London, Anglia): Lancet, 2002, 359, 593-603.

Elöljáróban néhány tény: a pitvarfibrilláció (a továbbiakban PF) a klinikai medicina haladása ellenére továbbra is komoly problémát jelent, másrészt diagnózisa a XIX. század óta (EKG) lényegében nem változott. Az EKG-vizsgálat, amely a klinikai gyakorlatban hasznos eszközünk, de a PF patomechanizmusának megértéséhez nem visz közelebb. Az utóbbi években két hipotézis vált hangsúlyosabbá: az egyik szerint a pulmonaris vénák területéről elinduló ectopiás fókusz repetitív pitvari aktivitása indítja el, illetve tartja fenn a ritmuszavart, másrészt a pitvari myocardiumban a PF olyan elektrofiziológiai változásokat eredményez, amelyek fokozzák a PF-ra való hajlamot, legalábbis állatkísérleti adatok szerint, és amely eltérés a sinusrhythmus visszaállítása után reverzíbilis elváltozásnak bizonyul.

Ezzel az elképzeléssel párhuzamosan a szabályos tachyarrhytmiák kezelésében bevezetett percutan rádiófrekvenciás abláció teljes gyógyulást eredményez, és ez a kardiológusokat az arrhythmiák mechanizmusának jobb megértésére és hatékony kezelésére ösztönözte. A szerzők jelen szemináriuma ezen témakörrel foglalkozik, és a PF kontrolljával kapcsolatosan csak utal a *Narayan és mtsai*, valamint a PF kezelésének irányelveiben foglaltakra.

Epidemiológia. A PF a leggyakoribb tartós ritmuszavar, prevalenciája az életkorral nő, 65 év felett 5%-os. A Framingham-tanulmány szerint a férfi nem, hypertonia, diabetes mellitus, szívelégtelenség és billentyűbetegség független kockázati tényező a hosszú távú követés alapján PF kialakulására. A myocardiuminfarctus csak férfiak körében jelent független kockázati tényezőt, amely rizikógyakorisága 40%-os is lehet. Fontos kiemelni, hogy ezen epidemiológiai adatok főleg a fehér népesség köréből és a fejlett országokból erednek, de az egyéb csoportok és régiók adatait nem ismerjük. A PF a stroke rizikóját hatszorosára emeli (zömmel reumás billentyűbetegség eseteiben), és az életkor előrehaladásával is fokozódik a stroke kockázata: 50 éves korban 1,5%-os, míg 80 éves életkorra ez 23,5%-ra nő. Mindkét nemben a halálozást megduplázza, ami másfélszeres marad a komorbiditás szerinti korrekció után is (cerebrovascularis történések, kamrai diszfunkció és koszorúér eredetű halálozás növekedése révén).

Osztályozás. Akut, paroxysmalis, perzisztens és permanens típus mellett krónikus és fokális forma is előfordul. A PF lehet első ízben detektált ritmuszavar vagy visszatérő arrhythmia. Paroxysmalis az epizód, ha spontán szűnik, és perzisztens, ha elektromos vagy gyógyszeres kardioverzió szükséges a sinusrhythmus helyreállításához. Permanens a PF, ha nem áll helyre a sinusrhythmus vagy a PF egy évnél hosszabb ideje tart.

A PF-ós arrhytmiák 35–66%-a paroxysmalis, és az 50–69 életévek között a leggyakoribb, bár ez a gyakoriság alábecsült, mióta a Holter-vizsgálatok révén kiderült, hogy számos PF-ós epizód tünetmentes lehet.

Patofiziológia. Elektrofiziológiai hatások. Az elmúlt 30 év kutatásai igazolták, hogy a PF multiplex excitációs hullámokkal jellemezhető, amely a pitvari myocardiumban terjed, és az arrhythmia fennmaradása kóros pitvari szövetszubsztrátumhoz kötött. Általában a PF a kiváltó trigger + a ritmuszavart fenntartó kóros szöveti szubsztrátum komplex interakciójának eredménye. Fiatalabb korban, ép szíven a triggermechanizmus, míg idősek körében strukturális szívelváltozások esetében a szubsztrátmechanizmus a domináló elváltozás.

Szöveti szubsztrátum képes a PF-t fenntartani. A „re-entrant wavefronts" elmélettel magyarázható pitvari arrhythmiát első ízben *Mines* vetette fel, amelyet *Lewis* 1904 és 1924 között végzett kutatásai is támogatták. Az 1980-as években számos más elméletet is napvilágot látott a PF mechanizmusában, de ezeket *in vivo* nem tudták igazolni.

Remodelling PF-ban. A refrakterperiódus megrövidülése alapvető változás a pitvari myocardium elektrofiziológiájában, amely segít az arrhythmia perpétuálásában, paroxysmalis és perzisztens PF-ban egyaránt, és leginkább szembeötlő a hosszú ideje fennálló PF esetében.

Ez az elektrofiziológiai elváltozás a pitvarban önmagát gerjeszti: ún. „atrial fibrillation begets atrial fibrillation". Az ioncsatornák működésében bekövetkező változás percekkel a PF után létrejön, és a remodelling 24 óra múlva válik teljessé. Állatkísérleti adatok szerint még a sinusrhythmusba való konverzió után két héttel is elektrofiziológiai remodelling reverzíbilisnek bizonyul, és az elektromos remodelling és annak megszűnése emberben is bekövetkezhet. A refrakter periódus diszperziója fokozódik a paroxysmalis PF kialakulásakor a pitvar különböző részei között, és a refrakter periódus megrövidülése is igazolható a kontrollokhoz képest.

A PF fokális iniciátorai. Ektópiás pitvari aktiváció – amely rendszerint egy vagy több fókuszból ered, amelyek a proximalis pulmonalis vénák izomtasakjai közelében helyezkednek el – egyszeri ütéssel vagy „burst" formájában indul be, ami az egyik legfontosabb tényező a PF kiváltásában emberen. Egyéb részek, mint a proximalis vena cava superior vagy a Marshall-ligamentum jelentősége kisebb az ectopia kialakulásában.

A pitvarfibrilláció genetikája. Bár a PF familiáris előfordulása ritka, és csak az utóbbi időben identifikáltak egy családban genetikai kapcsoltságot: az arrhythmia autoszomális domináns öröklődésmenetet mutatott (10q22-q24). *Brugada és mtsai* azóta számos családot identifikáltak, akik körében a PF a szokásosnál gyakoribb volt, és azt találták, hogy eseteikben a 10-es kromoszóma fenti lokusza nem tartalmazta a ritmuszavarért felelős gént. Ezek alapján azt feltételezik, hogy a familiáris PF heterogén etiológiájú, poligénes betegség.

Hemodinamikai és prothromboticus hatások. A PF számos adverz hemodinamikai hatással jár, amely nemcsak a pitvari kontrakció elmaradásához és az atrioventricularis szinkrónia kieséséhez kapcsolódik, hanem a kamrai kontrakció frekvenciájának változásához és irregularitásához is. Ezek a hatások különösen érvényesek a systolés és diastolés kamrafunkció csökkenése esetében, mitralis stenosisban, ahol a szív funkciója nagyban függ a diastole hosszúságától és az aktív kamrai töltőnyomástól.

A pitvar kontrakció kiesése stasishoz vezet, amely a thrombusképződés gyakori helye. A stasis hypercoagulabilitast eredményez (emelkedett fibrinogén- és fibrin D-dimer-szinttel) endothelialis dysfunctióval (amit az emelkedett von Willebrand-faktor-szint jelez). A fenti triád vezet a prothomboticus állapothoz PF-ban.

Hatása az életminőségre. Bár a PF tünetmentes lehet, minden másodikharmadik beteg életvitelének megváltozásáról számol be, főleg a cerebrovascularis szövődmények kialakulása esetén.

Diagnózis. Kórelőzmény és a 12 elvezetéses EKG-vizsgálat alapján lehetséges. A Cardiovascular Health Study kapcsán az évenként elvégzett EKG-vizsgálatok során 12%-ban lehetett felderíteni az új PF-ós eseteket. Visszatérő esetekben paroxysmalis tachycardia érzéséről számolnak be a betegek, amely szabálytalan pulzusban, légszomjban, mellkasi fájdalomban vagy szédülésben nyilvánulhat meg. Könnyebb a helyzet a beteg által aktivált eseménymonitor használatakor, de az újabban implantált pacemakerek, amelyek memóriafunkcióval is rendelkeznek, tárolják az EKG-jeleket az arrhythmiás epizód alatt, ezzel megkönnyítik a PF diagnózist. A minimális diagnosztikus lépések a következők: anamnézis és fizikális vizsgálat, 12 elvezetéses EKG-vizsgálat, Holter-monitorozás, szérumelektrolitek és a pajzsmirigyfunkció vizsgálata és echokardiográfiás vizsgálat (bal pitvar, mitralis billentyű, bal kamrafunkció, vena pulmonalis átmérője).

A PF kezelésének alapelvei a következők:

1. A sinusrhythmus helyreállítása: elektromos cardioversio (külső, belső); gyógyszeres cardioversio révén lehetséges.

2. A sinusrhythmus fenntartása: adott betegek körében, gyógyszeres kezelés; permanens pacemaker beültetés; rádiófrekvenciás abláció (fokális vagy lineáris) és sebészi beavatkozás jön szóba.

3. Kamrafrekvencia kontrollja. Gyógyszeres kezelés (kalcium-csatorna-blokkolók, béta-receptorblokkolók, digoxin); az atrioventricularis csomó modifikációja vagy ablációja, és permanens pacemaker implantáció ajánlott.

4. Thromboemboliás kockázat csökkentése: warfarin vagy aspirin alkalmazásával.

A szerzők által közölt kezelési algoritmus használatát az érvényes és publikált kezelési irányelvekkel együtt célszerű alkalmazni. Az ajánlott kezelési algoritmus jelentős változást mutat a *Narayan és mtsai* által kidolgozottól, bár az anticoagulans kezelés továbbra is kulcsfontosságú a morbiditás és mortalitás minimális szinten tartásához. 48 órán túl fennálló pitvarfibrilláció esetében a cardioversio előtt legalább háromhetes anticoagulans kezelés szükséges (INR 2,0–3,0 között). Alternatív megközelítés ilyen esetekben a TEE után heparinkezelés melletti konverzió. Tekintettel arra, hogy a pitvarfibrilláció a pitvarok hemodinamikai dysfunctióját idézi elő, amely lassan normalizálódik, ezért az anticoagulans kezelést legalább egy hónapig folytatni kell, még akkor is, ha a cardioversio előtti TEE-vizsgálat nem igazolt pitvari thrombus képződést.

Gyógyszeres cardioversio. A gyógyszeres cardioversio hatásos a ritmuszavar fellépte után, de hatékonysága a ritmuszavar tartós fennállása esetén (48 órán túl) csökken. 48 órán belüli esetekben iv. heparin adása mellett a gyógyszeres cardioversio sikertelensége esetén még 48 órás időablak után is lehetséges elektromos cardioversiót végezni.

Számos kisebb tanulmány alapján az iv. adott flecainide 72–95%-ban hatásos volt, de 24 órán belül a konverziós ráta még nagyobb. Az iv. alkalmazott flecainide, propafenon és amiodarone randomizált összehasonlítása alapján a konverziós arány 90%, 72% és 64% a három szernek megfelelően 12 órás gyógyszeradagolás során.

Elektromos cardioversio. 65–90%-ban sikeres, az első szinkronizált shock 200 J, majd 360 J-ig lehet emelni, noha a kumulatív energia nem lépheti túl a kezdeti 360 J-t. Ha sikertelen az elektromos cardioversio, III. csoportú szerekkel (sotalol, amiodarone és ibutilide) történő előkezelés a konverziós küszöböt jelentősen javítja. Az ibutilide jelentős proarrhythmiás hatású, főleg rossz kamrafunkció esetén, ezért beállítása kórházba ajánlott. Az Ic csoportú antiarrhytmiás szerekkel történt előkezelés fokozhatja az elektromos cardioversio sikerességét, de a pitvari defibrillációs küszöbre való hatásuk kellően nem tisztázott. Sikertelen esetekben internalis cardioversio: percutan elektródkatéter felvezetésével a jobb pitvar és sinus coronarius a bal arteria pulmonalis közé, alacsony energiával szedáció mellett sikeres cardioversio végezhető (90%). A tartós, implantálható atrialis defibrillátorok beépítése révén visszatérő PF esetében korai cardioversio lehetséges 3–5 J energiával.

A sinusrhythmus fenntartása. A digoxin nem hat igazából a konverzió sikerességére, és a PF-ós recidívát sem képes kivédeni. A szelektív béta-receptor-blokkolók és a sotalol sem igazán hatásos a sinusrhythmus fenntartására, és a sotalol esetében proarrhythmiás hatással is számolni kell. Placebóval történt összehasonlítás alapján a sotalol, a propafenon és a flecainide hatásosabb a sinusrhythmus fenntartásában, és a két utóbbi szer hatásosabb, mint a kinidin és a dysopiramid, és jól tolerálhatóak.

Pacing. Pitvari pacelés (DDD-mód vagy jobb pitvari dual-site/bilateralis

pacelés vagy az interatrialis septum pacelése 80–90/min frekvenciával) szupprimálja a pitvari arrhythmiát.

A PF-ót kiváltó fókusz rádiófrekvenciás ablációja. Intracardialis mapping után a mappingkatétert felhasználva a vena pulmonalisok körüli arrhythmogen terület ablációja révén egy fókusz esetében 90%-os, míg több fókusz fennállásakor csak 50%-os sikeresség érhető el.

Sebészeti megoldások. A Maze-beavatkozás során a pitvar területét dissectióval szegmensekre osztják, majd varratokkal egyesítik, és ezáltal meggátolják a körkörösen aktiválódó PF-s hullámocskák kialakulását. A módszer bevezetésekor a mortalitási arány magas volt, jelenleg a Maze III. beavatkozás során kevesebb incisiót végeznek, és a halálozás 3% alatt van, a beavatkozás sikeressége a 95%-ot is elérheti. A beavatkozás a jobb pitvar normális funkcióját helyreállítja, de a bal pitvari compliance és bal kamrai töltőnyomás nem normalizálódik teljesen.

A kamrafrekvencia kontrollja. A sokáig kedvenc szernek számító digoxin kevésbé befolyásolja a paroxysmalis PF alatti kamrai frekvenciát, különösen terhelés során vagy súlyos kísérőbetegségben. Kombinációja béta-receptorblokkolóval vagy kalciumcsatorna-blokkolóval (diltiazem vagy verapamil) nemcsak normalizálja a kamrafrekvenciát nyugalomban és terhelés során, de fokozza a beteg terhelési kapacitását még csökkent bal kamra-funkció eseteiben is. Hasonló eredményeket mutat az amiodarone alkalmazása is. *Az atrioventricularis csomó ablációja és permanens pacemaker implantációja* terápiarezisztens esetekben jön szóba. Ennek alternatívája lehet az atrioventricularis csomó modifikációja, amely néha sikeres a tünetek csökkenése és a kamrafrekvencia kontrollja szempontjából.

A thromboemboliás szövődmények prevenciója. A Framingham-tanulmány eredményei szerint reumás billentyűbetegség és PF együttes fennállása esetén a thromboemboliás szövődmények rizikója 18-szorosra nőt. Többváltozós elemzések során stroke kialakulása szempontjából a következő független kockázati tényezőket találták: TIA vagy stroke az anamnézisben, 65 év feletti életkor, hypertonia, diabetes mellitus, szívelégtelenség, reumás vagy egyéb eredetű strukturális szívbetegség és szignifikáns bal kamrai dysfunctio. Öt randomizált klinikai tanulmány eredményei alapján az illesztett dózisú per os warfarinkezelés a stroke rizikóját 68%-kal és a halálozás kockázatát 33%-kal képes csökkenteni. A vérzéses szövődmények miatt a kockázat/haszon arányt minden esetben mérlegelni kell. Az INR ajánlott értéke 2,0–3,0 közötti, 4,0 feletti INR-érték a vérzéses szövődmények kockázatát jelentősen megnöveli. Aspirin kevésbé hatásos a stroke prevenciójára, de placebóval ellenőrzött tanulmányok alapján a kockázat csökkenése 22% versus 68%, de a warfarinnal történt direkt összehasonlítás során a warfarin további 36%-os stroke-kockázat-csökkentést eredményez az aspirinnel szemben. Aspirin olyan esetekben ajánlott, ha járulékos kockázati tényezők PF-ban nem állnak fenn, vagy a warfarin adagolása valamilyen oknál fogva nem biztonságos.

Orosz István dr.

Terápiás kérdések

Kételkedő kutatók. Druker, B. J. (Dregan Health and Science University, 3181 SW Sam Jackson Park Road, L592, Portland, OR 97201, USA): Lancet Supplement, 2001, *358*, S11.

Az STI-571 (Novartis Pharma AG, Svájc) alapvető változást hozott a malignus betegségek kezelésében. A szer a krónikus myeloid leukaemia (CML) kialakulásában döntő molekuláris eltérésekben célzottan fejti ki hatását. A CML-ben található megrövidült kromoszóma volt az első olyan felismert elváltozás a malignus betegségekben, mely abszolút jellemző volt egy betegség fajtájára (1960, *Novell* és *Hungerford*). 1973-ban *Jamel Rowley* által vált ismerté ez az eltérés, mint 9:22-es reciprok transzlokáció, Philadelphia-kromoszómának nevezték el. Még azt követően is, hogy a transzlokáció molekuláris háttere, a Bcr-Abl fehérje ismertté vált, kétséges volt, hogy biztosan egyedül ez az elváltozás felelős-e a CML létrejöttéért, sokan ezt a jelenséget másodlagos eltérésnek tekintették.

1990-ben *G. Daly, O. Witte* és *I. Groffen* közölték, hogy a Bcr-Abl az egyedüli elváltozás, amely állatokban felelős a CML-szerű leukaemia kialakulásáért.

Minthogy a Bcr-Abl a CML-k 95%-ában jelen van, ez a jelenség abszolút jellemzőnek tekinthető a CML-re. Ennek ismeretében vált fontossá szelektív, csak ebben az elváltozásban speciálisan ható terápiás szer kifejlesztése, amely a Bcr-Abl fehérje tirozinkináz működését függeszti fel.

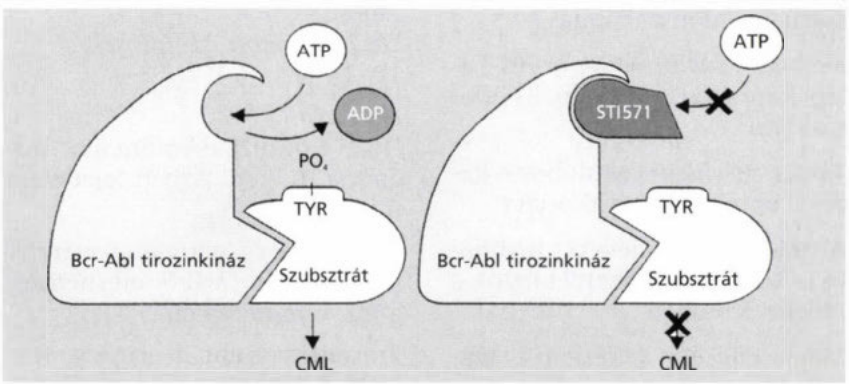
A tirozinkinázok kulcsszerepet játszanak a jelátvitelben a sejtek szaporodása, differenciálódása és élettartama szempontjából.

Működésüket azáltal fejtik ki, hogy katalizálják a foszfát (PO_4) transzportját a tirozinra, megváltoztatva ennek a szubsztrátnak a szerkezetét és működését. Minthogy minden proteinkináz ATP-t használ a foszfát forrásaként, és az ATP-kötőhely minden esetben azonos, az volt gondolható, hogy ennek a kötőhelynek a specifikus gátlása terápiás szempontból fontos lehet. Számos laboratóriumban történtek próbálkozások ilyen hatásmechanizmusú szer kifejlesztésére, közülük az STI-571 az, amely a Bcr-Abl tirozinkináz, a thrombocytákból származó növekedési faktor receptor (platelet derived growth factor: PDGF), stem cell faktor receptor (c-kit) működését gátolja, azonban más tirozinkinázokat nem.

Az STI-571 jelenleg a vezető, specifikus helyen ható szer CML-ben. A betegség minden fázisában igen jók a tapasztalatok az alkalmazásával.

A betegség krónikus fázisában az interferonra nem reagáló esetekben a betegek csaknem 90%-ában 4–6 héten belül rendeződik a perifériás vérkép, a betegek 30%-ában eltűnik a Philadelphia-kromoszóma, a Bcr-Abl pozitivitás legtöbbször megmarad (bár ismeretesek olyan betegek is, akik molekuláris remisszióba jutottak).

A blastos fázisban, amely a szokványos kemoterápiával alig befolyásol-



ható, a betegek 60%-a reagál, azonban sajnos jórészükben ismét fellángol a betegség, még a kezelés ideje alatt. A relapsusok patomechanizmusát vizsgálva úgy tűnik, hogy legtöbbször pontmutáció kialakulásáról van szó.

Az STI-571 igen hatékony a gastrointestinalis stromatumorban (GIST). Ennek a daganatnak a kialakulásban a c-kit gén mutációja játszik szerepet, így fokozott aktivitású c-kit tirozinkináz termelődik. Ez a daganat hagyományos kemoterápiára gyakorlatilag refrakter, STI-571 alkalmazására a betegek 60%-a reagál.

Bár a c-kit és a PDGF-receptor sok más malignus betegségben jelen van, egyértelmű patogenetikai szerepük még pontosan nem ismert.

Azonban a STI-571 alkalmazásával szerzett eredményeket figyelembe véve az egyes malignus betegségek pontos patogenezisének ismerete hatékonyabb és kevésbé toxikus szerek kifejlesztését eredményezheti. A cél tehát pontosan megtudni minden egyes daganattípus kialakulásának patomechanizmusát.

Borbényi Zita dr.

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

Santayana

HÍREK

Meghívó

Az **Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet** (ORFI) és a **Budai Irgalmasrendi Kórház** (BIK) következő közös programját *2002. november 11-én* tartja.

Program:

Muszbek Katalin dr.: Hospice ellátás alapelvei, hospice Magyarországon

Toldy–Schedel Emil dr., Lohinszky Judit dr.: Terminális állapotú betegek palliativ kezelése és a korszerű fájdalomcsillapítás

Muszbek Katalin dr.: Az orvos-beteg kapcsolat a terminális időszakban

Takács Sarolta dr.: Multibone kezelés elmélete és gyakorlata

A tudományos üléseket továbbra is 14^{30} órai kezdettel tartjuk a Lukács Klubban.

Megjelenésére feltétlenül számítunk.

A **Fővárosi Szent János Kórház és Rendelőintézet** a hagyományos *„Fiatal Orvosok Fórumát" 2002. november 14-én csütörtökön és 15-én pénteken,* mindkét nap 14^{00} órai kezdettel rendezi meg.

Helye: A Kórház Auditóriuma
1125 Budapest, Diós árok 1–3.

Meghívó

A **Fresenius Kabi Hungary Kft.** tisztelettel meghívja Önt és munkatársait **„A fájdalomcsillapítás új lehetősége: Neodolpasse® infúzió"** című **szimpóziumára**.

A szimpóziumon külföldi és hazai beszámolók hangzanak el a posztoperatív, a reumatológiai, a neurológiai fájdalomcsillapítás területén szerzett tapasztalatokról.

Időpont:
2002. november 22. (péntek)
10–14 óra

Helyszín:
Hotel Corinthia Aquincum, Budapest III. ker., Árpád fejedelem útja 94.

Kérjük, hogy részvételi szándékát jelezze az alábbi elérhetőségünk valamelyikén.

Fresenius Kabi Hungary Kft.
1036 Budapest, Lajos u. 48–66.
E-mail: info@fresenius-kabi.hu.
Fax: 250-8372, Tel: 250-8371

Tájékoztató

Igen Tisztelt Olvasó!

Örömmel értesítjük, hogy a Clinical Neuroscience/Ideggyógyászati Szemle elnyerte a National Library of Medicine hozzájárulását a nemzetközi citálhatósághoz, így lapunk hozzáférhetővé vált a Med-Line rendszerben.

A jelenlegi scientometriás minősítések alapja az idézettség és az ezen alapuló impakt faktor. Az idegtudományok művelőinek fontos feladata, hogy tevékenységük megfeleljen a nemzetközi értékrendnek. Ezért figyelmükbe ajánljuk lapunkat eredeti tudományos közlemények megjelentetése céljából.

A közös munka örömében bízva, az *Ideggyógyászati Szemle Szerkesztősége*

Gödöllőn eladó egy 1850 fős *háziorvosi praxisjog.*
Érdeklődni lehet:
(06-30) 250-2092

Budapesten, frekventált körzetben lévő, 2100 betegszámú *felnőtt háziorvosi praxis* azonnali megvételére keresek háziorvost.
Tel: (06-20) 344-0027

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

Az **Országos Orvosszakértői Intézet** főigazgatója felvételt hirdet elsősorban *általános*, illetve *ortopéd sebész, traumatológus* vagy *reumatológus* szakvizsgával rendelkező orvos részére, **Nyíregyházára,** orvosi bizottsági munkára.

Feltétel: legalább 10 éves szakmai gyakorlat.
Az állás azonnal betölthető.
Kinevezés és illetmény a Kjt. szerint.

Érdeklődni lehet:
Katona Gábor dr. igazgató főorvosnál, a (06-52) 413-505-ös telefonszámon.

A **Heves Megyei Önkormányzat Markhot Ferenc Kórház Rendelőintézet** pályázatot hirdet *radiológus szakorvos* részére a kórház Radiológiai osztályára.

Pályázati feltétel:
– CT és MRI értékelésben való jártasság,
– hozzájárulás ahhoz, hogy az elbírálásban résztvevők a pályázatot megismerhetik.

Az állást kiemelt bérezéssel és lakbértámogatással hirdetjük.
A meghirdetett álláshellyel, pályázati feltételekkel kapcsolatban részletes információt *dr. Kőszegi Gábor* orvos-igazgatótól lehet kérni, a (06-36) 410-313 telefonszámon.

A pályázatok benyújtását a kórház főigazgatója, *dr. Kovács József* címére (3301 Eger 1 Pf. 15., Széchenyi út 27.) kérjük.

Az **ÁNTSZ Budapest Fővárosi Intézete** *tisztiorvosi feladatok* ellátására keres gyakorlattal és klinikai vagy közegészségtan szakvizsgával rendelkező munkatársakat.

A pályázatot *Tasáry Ilona dr.* fővárosi tisztifőorvosnak címezve, a megjelenéstől számított 15 napon belül az alábbi címre várjuk:
ÁNTSZ Budapest Fővárosi Intézete Humánpolitikai Osztály
(1138 Budapest, Váci út 174.)

A **MÁV Kórház és Központi Rendelőintézet** (1062 Budapest Podmaniczky u. 109–111.) felvételt hirdet *2 fül-orr-gége szakorvos* vagy szakvizsga előtt álló orvos részére.
Bérezés megegyezés szerint. Ingyenes MÁV utazási kedvezmény – családtagoknak is.

Jelentkezni *dr. Paput László* osztályvezető főorvosnál lehet.
Tel.: 475-2626

OH-QUIZ

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

Indoklások:

CXXVII/1. B. Az arteriás hypertonia nem okoz pulmonalis fibrosist.

CXXVII/2. A. Hypertoniás beteg fizikális vizsgálatakor a felsoroltak közül (vérnyomásmérés állva, fekve, alsó és felső végtagon, szívtompulat, szemfenék) a bőr színe a legkevésbé jelentős.

CXXVII/3. D. Az aortadissectionak a hypertonia a legfontosabb kockázati tényezője.

CXXVII/4. D. A leírt esetben nyelőcsőrákról van szó.

CXXVII/5. B. Nem a jobb kamrában, hanem az alsó végtag mély vénáiban keletkező thrombusból származik a leggyakrabban a tüdőembolia.

CXXVII/6. C. Akut pancreatitisre utalnak a tünetek.

CXXVII/7. C. Hasi összenövések okozta mechanikus ileusról van szó.

CXXVII/8. E. Krónikus alkoholfogyasztó betegben a felsoroltak mindegyike lehet oka a haematemesisnek.

CXXVII/9. E. Hypocalcaemia nem következménye a vesecarcinomának.

CXXVII/10. D. Elhízott nő aszimmetrikus, fájdalmas térdduzzanatát osteoarthritis okozza. (Nincs sem Reiter-szindrómára, sem rheumatoid arthritisre, vagy psoriasisra utaló panasza vagy tünete.)

A CXXVIII. sorozat

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

CXXVIII/1. Hypertrophiás gingiva oka:
A. B_{12}-vitamin-hiány
B. tetracyclin szedése
C. diphenylhydantoin szedése
D. veseelégtelenség
E. keringési elégtelenség

CXXVIII/2. Az ajak elszíneződésével jár:
A. congenitalis syphilis
B. polycystás vese
C. Peutz-Jeghers-szindróma
D. familiaris polyposis
E. rheumás láz

CXXVIII/3. Nyaki merevség panasza miatt kerül orvoshoz 6 éves fiú. Vizsgálatakor az látszik, hogy a fejét a bal váll felé hajlítja és enyhén rotálja.
A. akut meningitis
B. thoracalis gerincdeformitás
C. torticollis
D. scoliosis

CXXVIII/4. 4 éves kislány hirtelen fellépett torokfájdalom, rekedtség, nehézlégzés és 38 °C láz miatt kerül orvoshoz. Mi lehet a betegsége?
A. akut epiglottitis
B. pertussis
C. Staphylococcus-pharyngitis
D. bronchiolitis

CXXVIII/5. Pajzsmirigy felett hallható surranás oka
A. ectopiás pajzsmirigy
B. thyroiditis
C. Graves-betegség
D. jódhiányos struma

CXXVIII/6. 24 éves férfi reggeli hátfájás, a sacroiliacalis ízület fájdalmas merevsége miatt kerül orvoshoz, csökkent mellkasi kitérések észlelhetők. Diagnózis:
A. rheumatoid arthritis
B. Bechterew-kór
C. spondylosis lumbalis
D. osteoporosis

CXXVIII/7. 30 éves nő arról panaszkodik, hogy étel rágásakor kifárad, időnként kettős látása van. Mire lehet gondolni?
A. izomdystrophia
B. polymyositis
C. thyreotoxicosis
D. myasthenia gravis
E. hyperaldosteronismus

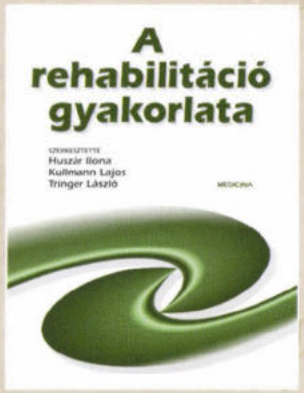
CXXVIII/8. Colitis ulcerosa kezelésében alkalmazott terápia, kivéve:
A. corticosteroid
B. azathioprin
C. probiotikumok
D. salazopyrin
E. neomycin

CXXVIII/9. Primer sclerotizáló cholangitisre érvényes állítás, kivéve:
A. elősorban menopausa körüli nők betegsége
B. gyakran colitis ulcerosával társul
C. májtranszplantáció válhat szükségessé
D. immunológiai markere a neutrophil cytoplasma elleni antitest

CXXVIII/10. Krónikus B-hepatitis kezelésére alkalmazható
A. lamivudin
B. corticosteroid tartós adása
C. azathioprin
D. cyclophosphamid
E. egyik sem

A megfejtések beküldési határideje: *2002. november 15.*
A megfejtések levelezőlapon küldhetők be a Hetilap szerkesztőségébe (1245 Budapest 5., Pf. 1012).
A helyes választ beküldők között a Medicina Könyvkiadó Rt. 5000 Ft értékű könyvutalványát sorsoljuk ki.
A helyes megoldást (némi indoklással) a következő havi feladvánnyal együtt, a nyertes nevét a következő havi második számunkban közöljük.

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ *ajánlata*

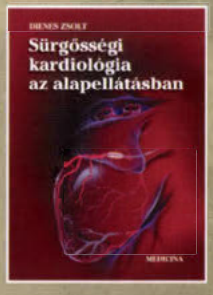


A rehabilitáció gyakorlata
Szerkesztette: Huszár Ilona, Kullman Lajos, Tringer László

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

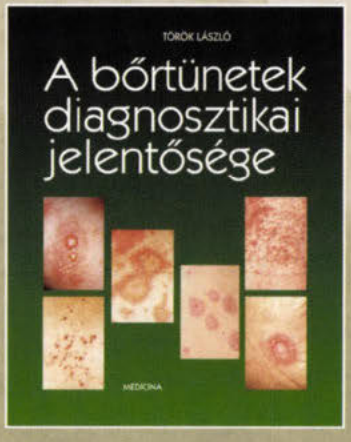
Formátum: 195 x 255 mm *Terjedelem:* 372 oldal *Bolti ár:* 3200 Ft

Dienes Zsolt:
Sürgősségi kardiológia az alapellátásban



A szerző belgyógyász-oxiológus, több évtizedes mentőorvosi és mentőkórházi gyakorlattal. Könyvében a sürgősségi kardiológiai diagnosztikát és ellátást a helyszíntől a sürgősségi osztályos kezelés végéig követi, felhívja a figyelmet a gyakori hibákra, tévedésekre. Tanácsokat ad a beteg elhelyezésére, illetve a vizsgálatok helyes és célszerű megtervezésére-szervezésére.

Formátum: 142 x 197 mm *Terjedelem:* 240 oldal *Bolti ár:* 2400 Ft



Török László:
A bőrtünetek diagnosztikai jelentősége
Második, átdolgozott és bővített kiadás

A szerző a könyv megírásánál felhasználta 30 éves klinikai, dignosztikai, gyakorlati megfigyeléseit. A könyv a gyakorló orvos szempontjából kiindulva jól körülhatárolható bőrtünetminták segítségével mutatja be azokat a jelenségeket és összefüggéseket, amelyek még a mai modern diagnosztikus lehetőségek mellett is fontosak vagy mással nem pótólhatók.
Hangsúlyt kap az a szemlélet, hogy az a klinikus jár helyes úton, ill. szolgálja legjobban betegei érdekeit, aki ötvözni tudja a bőrtünetekben rejlő nem invazív diagnosztikus lehetőségeket a legújabb eszközös vizsgálatokkal.

Formátum: 225 x 280 mm *Terjedelem:* 304 oldal *Bolti ár:* 6300 Ft

MEDICINA KÖNYVKIADÓ RT.
1054 Budapest, Zoltán utca 8. Levélcím: 1245 Budapest, 5. Pf. 1012
E-mail: medkiad@axelero.hu Honlap: www/medicina-kiado.hu
Kereskedelmi osztály: 1054 Budapest, Zoltán utca 7. Telefon: 302 6288 Telefon/fax: 302 6293

Herceptin®

Trastuzumab

anti-HER2 monoclonal antibody

Roche

Célzott kezelés emlőrákban

Életet ad[1]

A túlélés növelésére HER2 pozitív emlőrákban[1].

Figyelmébe ajánljuk a mellékelt rövid alkalmazási előiratot. Kérjük, tanulmányozza a részletes alkalmazási előiratot a gyógyszer alkalmazása előtt, mely a Roche (Magyarország) Kft.-től beszerezhető! Cím: 2040 Budaörs, Edison utca 1., tel.: 23-446-800

További információért keresse fel a www.her2status. com valamint a www.roche.hu weboldalakat!

1., N Engl J Med 2001; 344:783-92.

A Herceptin rövidített alkalmazási előirata.

Hatóanyag: trastuzumab
Javallatok: olyan metasztatikus emlőrákban szenvedő betegek kezelésére, akiknek daganata HER2 túlexpressziót mutat, monoterápiaként adva olyan betegeknek, akik metasztatikus betegségük kezelésére már legalább két kemoterápiás kúrában részesültek, vagy kombinálva paclitaxellel olyan betegek kezelésére, akik nem kaptak kemoterápiát metasztatikus betegségük kezelésére és nem kezelhetők anthracyclinnel. A Herceptin csak olyan betegeknek adható, akik tumora 3+ szintű HER2 túlexpressziót mutat, immunhisztokémiai módszerrel meghatározva.
Adagolás és beadás módja: A kezdő, telítő dózis 4mg/testsúlykilogram 90 perc alatt, ezután hetente 2 mg/ tskg 30 perc alatt, iv infúzióban adva. Nem adható mint intravénás bolus. A betegeket meg kell figyelni, az első infúzió után 6 óra hosszat, a további infúziók után 2 óra hosszat, hogy fellép-e láz, hidegrázás, vagy más, az infúzióval kapcsolatos tünet. Az infúzió megszakításával ezek a tünetek csökkennek. A tünetek csökkenése után az infúzió tovább folytatható. A Herceptin addig adandó, amíg a betegség nem progrediál.
Ellenjavallatok: a trastuzumab vagy a készítmény más összetevői iránti túlérzékenység.
Mellékhatások (monoterápiaként): az infúzióval kapcsolatos tünetek, elsősorban láz és hidegrázás, főleg az első infúzió során. Izolált esetekben anafilaxiás reakció. Szívelégtelenség (NYHA osztály II-IV.). A hematológiai toxicitás nem gyakori.
Mellékhatások (paclitaxellel kombinálva): az infúzióval kapcsolatos tünetek, elsősorban láz és hidegrázás, főleg az első infúzió során. A hasmenés előfordulási gyakorisága nőtt. A hematológiai toxicitás növekedett a Herceptin és paclitaxel kombinációt adva, a paclitaxelt önmagában kapó betegekhez viszonyítva. Súlyos máj- és vesekárosodás ritka. Szívelégtelenség (NYHA osztály II-IV.)
Figyelmeztetés: a Herceptin kezelést csak olyan orvos kezdheti meg, aki járatos a citotoxikus kemoterápia alkalmazásában! Súlyos mellékhatásokat, mint pl. dyspnoe, hipotenzió, nehézlégzés, bronchospasmus, tachycardia, csökkent oxigén szaturáció és respirációs distress, a Herceptin infúzió ritkán váltott ki. Ritkán ezen reakciók klinikai lefolyása fatális kimenetelhez vezetett. Azon betegek, akiken előrehaladott rosszindulatú folyamatuk vagy kísérőbetegségük komplikációjaként nyugalmi dyspnoet észlelnek, a fatális kimenetű infúziós reakció veszélye nagyobb. Súlyos szívelégtelenség (NYHA osztály IV.) is előfordult, mely néhány esetben halállal végződött. A Herceptin-nel kezelni szándékozott betegeket, különösen az előzőleg anthracyclinnel és cyclophosphamiddal (AC) kezelt betegeket a kezelés megkezdése előtt kardiálisan értékelni kell, anamnézist kell felvenni, fizikális vizsgálatot, elektrokardiogrammot, echokardiogrammot és/vagy MUGA-scan-t kell végezni. Gondos előny-hátrány elemzést kell végezni, mielőtt a Herceptin terápia megkezdése mellett döntenek. A szívműködést tovább kell ellenőrizni a kezelés folyamán (pl. 3 havonta).
Terhesség: A Herceptint nem szabad terhességben adni, csak ha az anyára vonatkozó előny nagyobb, mint a magzatra vonatkozó kockázat.
Szoptatás: nem lehetséges a kezelés folyamán és még 6 hónapig az utolsó dózis Herceptin után.
Csomagolás: egy 150 mg trastuzumab-ot tartalmazó üvegcse.
Kiadhatóság: vényre kiadható, fekvőbeteg-gyógyintézeti háttérrel rendelkező szakambulancián alkalmazható gyógyszer.

Kérjük, tanulmányozza a részletes alkalmazási előiratot a gyógyszer alkalmazása előtt, mely a Roche (Magyarország) Kft.-től beszerezhető!T További információért forduljon a Roche (Magyarország) Kft.-hez!

Cím: 2040 Budaörs, Edison u. 1. Tel: 23/446-800, Fax: 23/446-860
Herceptin 12/08/2002.

ORVOSI HETILAP

A l a p í t v a 1 8 5 7 - b e n

143. évfolyam, 45. szám 2002. november 10.

490 Ft

Szemléletváltás a daganatterápiában: a percutan és vascularis tumorablatiók helye az előrehaladott primer és szekunder májrákok kezelésében 2523

AKTUÁLIS KÉRDÉSEK

A diabetes szindróma új diagnosztikai és klasszifikációs rendszere 2533

KLINIKAI TANULMÁNYOK

Túlélés kevert kötőszöveti betegségben (MCTD) 2543

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

Az arteria mammaria interna bypass graft endotheliuma által termelt nitrogén-monoxid stabil metabolitjának mérése a recipiens coronariaág gyűjtőeres rendszerében. Morfológiai vonatkozások és következmények 2549

KAZUISZTIKA

Polymyositis/scleroderma autoantitest pozitív scleroderma dermatomyositissel (scleromyositis) 2553

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 2557

KÖNYVISMERTETÉSEK 2565

HÍREK 2567

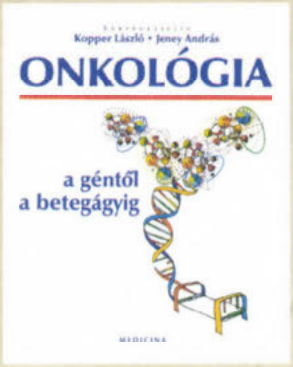
ELMÉLETI TOMB KÖZÖS KÖNYVTÁRA

A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

MEDICINA

ORV.HETIL. ISSN 0030-6002 143 (2002) 45 • 2521–2568 • Printed on acid free paper Indexed in Index Medicus, Medline, Excerpta Medica, Index Copernicus

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ *ajánlata*



Onkológia – a géntől a betegágyig

Szerkesztette: Kopper László, Jeney András

A daganatos betegségek ellen akkor vehetjük fel az eddigieknél sikeresebben a küzdelmet, ha minél jobban megismerjük létrejöttük okait, kialakulásuk körülményeit, növekedésük és terjedésük jellegzetességeit. Ezekre a bővülő ismeretekre és változó szemléletmódra alapozódhat a korszerű megelőzés, a diagnosztika és a terápia stratégiája.

A könyv az onkológia elméleti és gyakorlati kérdéseinek fontos és új adatait foglalja össze, valóban a géntől a betegágyig, a molekuláris szintű szabályozási zavaroktól a daganat és a szervezet kapcsolatán keresztül a rehabilitáció lehetőségéig. Foglalkozik a diagnosztika és a terápia kulcskérdéseivel, nem titkolva a még megválaszolandó problémákat, a gyakorló orvosra váró kihívásokat.

Elsősorban orvostanhallgatóknak és rezidenseknek ajánljuk, hogy eligazodjanak e szerteágazó multidiszciplináris területen, de minden, az onkológia iránt érdeklődő szakember haszonnal forgathatja.

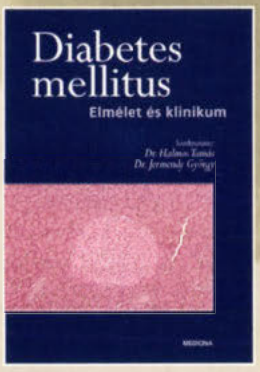
Formátum: 200 × 253 mm *Terjedelem:* 432 oldal *Bolti ár:* 4650 Ft

Diabetes mellitus

Elmélet és klinikum

Szerkesztette: Halmos Tamás, Jermendy György

Harmadik, bővített, átdolgozott kiadás



A könyv első kiadása 1997-ben jelent meg. Sikerét bizonyította, hogy hamarosan változatlan utánnyomás követte. Az ezredfordulóra felhalmozódott új ismeretek szükségessé tették a könyv harmadik, bővített és átdolgozott kiadásának megjelentetését.

A kézikönyv szerkesztői új szerzőket is felkértek, és jelentősen bővítették az elméleti vonatkozások tárgyalását. A klinikai rész elsősorban az elmúlt öt év új terápiás lehetőségeinek ismertetésével bővült, de több új fejezet is számot tarthat a klinikusok érdeklődésére. Az új kiadásban fellelhető változásokat a kézikönyv alcíme is tükrözi.

A diabetes mellitus a medicina számos szakterületét érinti, így a kézikönyv nem csak a diabetológia iránt érdeklődő belgyógyászok számára ajánlható; az egyes fejezetek szemészek, neurológusok, nefrológusok, bőrgyógyászok, sürgősségi betegellátással foglalkozó orvosok, endokrinológusok és háziorvosok érdeklődésére is számot tarthatnak.

Formátum: 168 × 238 mm *Terjedelem:* 848 oldal *Bolti ár:* 6400 Ft

MEDICINA KÖNYVKIADÓ RT.
1054 Budapest, Zoltán utca 8. Levélcím: 1245 Budapest, 5. Pf. 1012
E-mail: medkiad@axelero.hu Honlap: www/medicina-kiado.hu
Kereskedelmi osztály: 1054 Budapest, Zoltán utca 7. Telefon: 302 6288 Telefon/fax: 302 6293

ORVOSI HETILAP

143. évfolyam 45. szám – 2002. november 10.

A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

Alapította • Established by
MARKUSOVSZKY LAJOS (1857)

Főszerkesztő • Editor in Chief
FEHÉR JÁNOS DR.

Főszerkesztő-helyettes • Deputy Editor
KELLER LÁSZLÓ DR.

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

Szerkesztőségi főmunkatársak • Senior editors
Rácz Károly dr. és Regöly-Mérei János dr.

Szerkesztők • Editors
Betkó János dr., Blázovics Anna dr., Bodánszky Hedvig dr., Dinya Elek dr., Gerencsér Ferenc dr., Hagymási Krisztina dr., Hardy Gézáné dr., Incze Ferenc dr., Lengyel Gabriella dr., Pár Alajos dr., Tolnay Edina dr. és Vértes László dr.

Rovatgondozó munkatársak • Column care coworkers
Gulácsi László dr., Jermendy György dr., Magyar Anna dr. és Simon Kornél dr.

Nemzetközi Tanácsadó Testület • International Advisory Board
Elnök • President
G. CSOMÓS DR. (Hamburg)
G. Ács dr. (New York), M. Classen dr. (München), H. Falk dr. (Freiburg), P. Ferenci dr. (Wien), P. G. Forbath dr. (Torontó), M. R. Graczynski dr. (Warsaw), M. Hahn dr. (Erlangen), L. Iffy dr. (New Jersey), N. J. Lygidakis dr. (Athen), N. McIntyre dr. (London), K. Meyer zum Büschenfelde dr. (Mainz), G. Nagy dr. (Sydney), L. Okolicsanyi dr. (Padova), M. Palkovits dr. (New York-Budapest), S. Pena dr. (Amsterdam), P. Petrusz dr. (Chapel Hill), G. Ramadori dr. (Goettingen), J. Reichen dr. (Bern), H. Thaler dr. (Wien), T. Tsuji dr. (Okayama), G. Weber dr. (Indianapolis), E. Zsigmond dr. (Chicago)

Kiadja a Medicina Könyvkiadó Rt.,
1054 Budapest, V., Zoltán utca 8.
A kiadásért felel a Medicina Könyvkiadó Rt. igazgatója
Szerkesztőség: 1054 Budapest, V., Zoltán utca 8.
Levélcím: 1245 Budapest 5., Pf.: 1012
Telefon: (361) 354 1890, (361) 354 1170 Telefax: (361) 269 0100
E-mail: orvosi.hetilap@axelero.hu
Honlap: www.medicina-kiado.hu
A laptervet készítette: Varsányi György
Tördelőszerkesztő: Fenyő Zsuzsanna
Nyomdai előkészítés: Trajan Könyvesműhely
Nyomás és kötés: Széchenyi Nyomda Kft., Győr, 2002
Felelős nyomdavezetők: Nagy Iván és Nemere Zsolt ügyvezetők

Terjeszti a Magyar Posta Rt. ÜLK és a Medicina Könyvkiadó Rt.
Előfizethető a kiadónál 1054 Budapest, Zoltán utca 8., telefon: (361) 331 0781, fax: (361) 312-2450, postautalványon vagy átutalással a kiadó 10200940-21511787 számú ABN-AMRO Banknál vezetett számlájára.
Előfizetési díj egy évre 16 000,- Ft, fél évre 9000,- Ft, negyedévre 5000,- Ft.
Egyes szám ára 490,- Ft.

Subscription with postage and handling:
EUR 199 per vol.
INDEX: 25674 - ISSN 0030-6002

ELMÉLETI TOMB KÖZÖS
KÖNYVTÁRA
1089 Budapest, Nagyvárad tér 4.

ORVOSI HETILAP

143. évfolyam 45. szám – 2002. november 10.

A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

HUNGARIAN MEDICAL JOURNAL

November 10., 2002. Volume 143. No. 45.

OFFICIAL JOURNAL OF MARKUSOVSZKY LAJOS' FOUNDATION

Szemléletváltás a daganatterápiában: a percutan és vascularis tumorablatiók helye az előrehaladott primer és szekunder májrákok kezelésében
Engloner László dr. 2523

AKTUÁLIS KÉRDÉSEK

A diabetes szindróma új diagnosztikai és klasszifikációs rendszere
Halmos Tamás dr. 2533

KLINIKAI TANULMÁNYOK

Túlélés kevert kötőszöveti betegségben (MCTD)
Bodolay Edit dr., Gaál János dr., Végh Judit dr., Soltész Pál dr., Szodoray Péter dr., Lakos Gabriella dr., Nemes Zoltán dr., Dezső Balázs dr., Szegedi Gyula dr. 2543

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

Az arteria mammaria interna bypass graft endotheliuma által termelt nitrogén-monoxid stabil metabolitjának mérése a recipiens coronariaág gyűjtőeres rendszerében. Morfológiai vonatkozások és következmények
Tarr Ferenc dr., Dudás Gábor dr., Tarr Márton drd., Rácz Rozália dr., Sasvári Mária dr., Tomcsányi István dr. 2549

KAZUISZTIKA

Polymyositis/scleroderma autoantitest pozitív scleroderma dermatomyositissel (scleromyositis)
Török László dr., Dankó Katalin dr., Cserni Gábor dr., Szűcs Gabriella dr. 2553

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 2557

KÖNYVISMERTETÉSEK 2565

GYÓGYSZERHÍRADÓ 2566

HÍREK 2567

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK 2568

Change of approach in tumor therapy: role of percutaneous and vascular tumor ablation in the treatment of advanced primary and secondary hepatic carcinoma
Engloner, L. 2523

ACTUAL QUESTIONS

New diagnostic and classification system in diabetes syndrome
Halmos, T. 2533

CLINICAL STUDIES

Evaluation of survival rates in mixed connective tissue disease (MCTD)
Bodolay, E., Gaál, J., Végh, J., Soltész, P., Szodoray, P., Lakos, G., Nemes, Z., Dezső, B., Szegedi, Gy. 2543

ORIGINAL ARTICLES

Quantitative measurement of internal mammary artery bypass graft produced endothelium derived nitric oxide's stable metabolite at the venous drainage site of the recipient coronary artery. Morphological implications and consequences
Tarr, F., Dudás, G., Tarr, M., Rácz, R., Sasvári, M., Tomcsányi, I. 2549

CASE REPORTS

PM-Scl autoantibody positive sleroderma with dermatomyositis (scleromyositis)
Török, L., Dankó, K., Cserni, G., Szűcs, G. 2553

FROM THE LITERATURE 2557

BOOK REVIEWS 2565

DRUG NEWS 2566

NEWS 2567

Szemléletváltás a daganatterápiában: a percutan és vascularis tumorablatiók helye az előrehaladott primer és szekunder májrákok kezelésében

Engloner László dr.

Semmelweis Egyetem, Budapest, Általános Orvostudományi Kar, II. sz. Belklinika (igazgató: Tulassay Zsolt dr.)

Az elsődleges és másodlagos májrákok palliatív kezelése indokolt, ha sebészi ablatióra nincs lehetőség. A gyakorlat azt mutatja, hogy a szűrési és gondozási tevékenység még a veszélyeztetett páciensek körében is elégtelen. Ez a magyarázata annak, hogy többnyire előrehaladott állapotban kerülnek felismerése, így a sebészi kezelések csak korlátozott számban jönnek szóba. Ezért is fontos a palliatív kezelési lehetőségek sokkal jobb kiaknázása. Az intervenciós radiológiai módszerek a percutan és vascularis tumorablatiók erre eredményesen alkalmazhatók. Ha a daganatok átmérője 4–5 cm alatt van, számuk az ötöt nem haladja meg, a percutan ablatio elvégezhető. Ezek közül a radiofrekvenciás ablatióval igen jó tapasztalatok vannak. Ennél előrehaladottabb állapotban a lokális intraarterialis kemoterápia, chemoembolisatio és a tumort tápláló arteria embolisatiója jöhet szóba. Emellett a betegeket szisztémás kemoterápiában is kell részesíteni. A szerző ismerteti a kezelési módszereket, azok indikációit, a kombinációs lehetőségeket és a várható eredményeket. A legújabb irodalmi adatokra hivatkozva hívja fel a figyelmet arra, hogy az ismertetett módszerek eredményesek, a komplex onkológiai ellátás részei, alkalmazásuk nem fakultatív, hiszen kezelés nélkül a betegek életkilátásai és életminőségük lényegesen rosszabb.

Kulcsszavak: alkoholos roncsolás, rádiofrekvenciás kezelés, lézerablatio, intraarterialis kemoterápia, chemoembolisatio, kombinált kezelések

Change of approach in tumor therapy: role of percutaneous and vascular tumor ablation in the treatment of advanced primary and secondary hepatic carcinoma. The palliative treatment of primary and secondary hepatic carcinomas is required if surgical ablation is not possible. In practice, screeninig and follow up of even the endangered population are insufficient. This is why, in most cases, the hepatic carcinomas are diagnosed only at an advanced stage when surgical therapy is hardly possible. The interventional radiological methods, percutaneous and vascular ablations are frequently used for palliative treatment. In that case if the diameters of the tumors are less than 4-5 cm and the number of the lesions is less than 5, radiofrequency ablation is the best choice. At a more advanced stage, local intraarterial chemotherapy chemoembolization and occlusion of the feeding artery combined with systemic chemotherapy can be performed. The author reveals the therapeutic methods, indications, possible combinations and the prospective results. According to the latest literature, it is pointed out that the described therapeutic methods are effective and parts of the complex oncology treatment. These applications are not optional since long and quality of life of the patients are much worse without complex treatment.

Key words: percutaneous ethanol injection, radiofrequency ablation, laser ablation, local intraarterial chemotherapy, chemoembolization, combinations of treatment of liver tumors

Az idejében felismert malignus májdaganatok leghatékonyabb kezelése a sebészi resectio, esetenként a májátültetés. Ide sorolható az intraoperatív krioterápia is. A kezelés szempontjából kedvezőbb, ha korán felismerjük a betegséget, hogy minél több esetben lehessen a kuratív kezeléseket alkalmazni.

A veszélyeztetett betegek rendszeres vizsgálata lehetőséget kínál a primer rákok és a metasztasisok korai felismerésére. A gyakorlat azonban azt mutatja, hogy a daganatokat többnyire előrehaladott állapotban diagnosztizáljuk, így azok sikeres műtéti eltávolítása az eseteknek csak kisebb részében valósulhat meg, a betegek mintegy 20 százalékában (36, 66). A sebészi resectio lehetőségét az előrehaladott folyamat mellett a megmaradt májszövet nem kielégítő funkciója is korlátozhatja (45).

Ez a magyarázata annak, hogy a jórészt inoperábilis rákok kezelésére újabb és újabb módszerek, köztük radiológiai invazív technikák kerülnek alkalmazásra. Ezek olyan eljárások, amelyek invazív radiológiai diagnosztikai metodikákra épülnek, és az intervenciós radiológia részeként egyre szélesebb körben és egyre eredményesebben alkalmazhatók a daganatterápiában is.

A májdaganatok kezelésére alapvetően két ilyen radiológiai módszer kínálkozik. Az egyik a percutan ablatio, a másik a vascularis ablatio.

Az első esetben a daganatba vezetett eszközök segítségével hő- vagy kémiai hatáson alapuló roncsolást, tumorablatiót végzünk. Az eszközöket leggyakrabban ultrahang-, CT- esetleg MR-vezérléssel per-

A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

cutan juttatjuk be a tumorba. A másik lehetséges módszer a daganatot tápláló érbe közvetlenül beadott citosztatikum és/vagy a daganatos erek elzárását okozó embolisatiós anyag révén létrehozott tumorszövet pusztítás – ez a vascularis ablatio.

Ezeket a módszereket rendszerint nem önmagukban, hanem más terápiás eljárásokkal együtt, vagy egymással kombinálva alkalmazzuk. Nem hagyható el az egyidejű szisztémás kemoterápia, vagy a staging kedvezőbb alakulásával a sebészi resectio végrehajtása. Az intervenciós radiológia ily módon beépült a komplex daganatterápia eszköztárába (*1. táblázat*).

1. táblázat: A májtumorok kezelési lehetőségei

I. Sebészi
– resectio
– krioterápia
– transzplantáció
II. Percutan ablatio
– radiofrekvencia
– lézer
– alkoholos roncsolás
III. Vascularis ablatio
– lokiális intraarterialis kemoterápia
– chemoembolisatio
– tumort tápláló fő arteria embolisatiója
IV. Kombinációk
– szisztémás kemoterápia – minden esetben
– sebészi és lokális intraarterialis kemoterápia
– percutan és vascularis ablatio

A dolgozat célja az, hogy ezeket a lehetőségeket összefoglalóan ismertesse, hivatkozva a legújabb irodalmi adatokra. Mivel az elmúlt évtizedben nemcsak az eszközök fejlődtek, hanem az indikációk is egységesebbek lettek, kiterjedtebben és eredményesebben alkalmazzák világszerte, így hazánkban is. Kimondhatjuk, az intervenciós radiológia szemléletváltást hozott a daganatterápiában is.

Intervenciós radiológiai eljárások a daganatterápiában

Percutan ablatiók

Ha a betegek nem részesülhetnek a jelenleg leghatékonyabbnak tartott sebészi kezelésben, eredményesen alkalmazható a percutan ablatio. Ez keresztülvihető *abszolút alkohol befecskendezésével* a tumorszövetbe (47, 48) vagy *hőkoagulációval*, melyet radiofrekvenciás vagy lézerenergiával állítunk elő. (53, 67, 68). Alkalmasnak látszanak a krioterápiás és mikrohullámú technikák is, bár ezekkel még nincs kellő tapasztalat (4).

A percutan ablatiók alkalmazhatósága függ a stagingtől: általában a 4–5 cm-nél nem nagyobb és 4–5 daganatnál nem több elváltozás esetén valósítható meg a teljes daganatnekrózis (41, 46, 62). A technikai feltételek javulásával ennél nagyobb átmérőjű daganatok kezelése is eredményes lehet (40). Kombinált kezelésekkel jobb eredmény érhető el az ennél nagyobb tumorok esetében is (58, 60).

Radiofrekvenciás abláció

Lényege a daganatban hőkoagulációs necrosis létrehozása, melyet radiofrekvenciás energiával hozunk létre. A tumor tömegébe vezetett elektróda környezetében lévő szövetekben az ionok mozgásba jönnek a nagy frekvenciájú váltóáram hatására, és a mozgási súrlódás révén keletkezett hő necrosist idéz elő. Az elmúlt évtizedben ez a leggyakrabban alkalmazott kezelési mód. A tapasztalatok azt mutatják, hogy hatékony eljárás gondosan szelektált esetekben.

Egy munkacsoport – a téma nemzetközileg elismert szakértői – öt különböző centrumban szerzett tapasztalatukat gyűjtötték egybe összefoglaló tanulmányukban. Értékelték a módszer eddig ismert előnyeit, nehézségeit, technikai feltételeit, s ajánlásokat tesznek a választható megoldásokra (59). Ez a munka jelentős mértékben segíti a módszer további, széleskörű alkalmazását, ezért több helyen is hivatkozunk rá.

A szerzők megállapítják, fontos szempont, hogy a hőhatásnak kitett tumorszövetet ép májszövet határolja. A tumor szélétől 1 cm-es ép szövetzóna szükséges, így a daganat átmérőjéhez további 2 cm-es átmérőtöbblet számítandó. Erre azért van szükség, hogy a mikroszkopikus daganatinvázió is elpusztuljon (11, 20, 55, 59).

Ez nem mindig teljesíthető könnyen, hiszen a subcapsularisan vagy a májkapuban elhelyezkedő daganatok kezelése során más és más szempontokat kell figyelembe venni. A subcapsularisan elhelyezkedő daganatok hőkezelése során sérülhet a máj tokja, esetleg a környező képletek, míg a centrális daganatokat rendszerint öblös erek veszik körül, melyek jelentős szerepet játszanak a keletkezett hő elvezetésében, rontva a kezelés eredményességét. A kezelés szempontjából lényeges az is, hogy a daganat gömb vagy ovális alakú. Ezért fontosnak tartják, hogy a megfelelő eszközt – elektródát – válasszuk. Megfelelően változtatni kell az expozíciós időt, s ha lehetséges, a májon átáramló vér mennyiségét is csökkenteni kell (59).

A tumorban 50–100 °C közötti hőmérséklet mellett jön létre irreverzibilis szövetkárosodás. A hőhatás függ az elektróda feszültségétől és a hőhatás időtartamától. További fontos megfigyelés, hogy 42–45 °C között a daganatszövet érzékenysége kemoterápia és sugárterápia szempontjából jobb (59). Ebből egyenesen következhet, hogy a kemoterápiával kombinált kezelésekkel javítható a lokális ablatio eredményessége olyan esetekben is, ahol a daganat nagysága nem teszi lehetővé a teljes hőkoagulációt. Ezt erősíti meg *Goldberg*, aki patkánykísérletekben emlő adenocarcinoma kezelését végezte el radiofrekvenciás ablatiót és intratumoralisan befecskendezett doxorubicint együttesen alkalmazva (24).

A hőkoaguláció létrejöttét gátló tényezők: az elektródától távolodva a hőmérséklet fokozatosan csökken, ezért a tumorszövet átmérőjének növekedésével a necrosis nem lesz teljes. Az elektróda hegyénél keletkező elszenesedés miatt is csökkenhet a hatékonyság,

de a hőhatás során képződött párolgás okozta gázbuborék-képződés is „hőszigetelőként" hat. A hővesztést fokozzák a tumor környezetében lévő vérerek is, ahogy azt a fentiekben említettük (59).

A hőhatás eredményességét fokozó technikai megoldások: A tumorablatio eredményességét korlátozó tényezők közül az elektróda túlmelegedése és a kedvezőtlen gázképződés kiküszöbölése érdekében az elektródák belső hűtése célravezetőnek látszik (25, 26). A „befogható" daganat volumenét oly módon is fokozni lehet, hogy a bevezetett elektródák számát növelik így több pontról nagyobb térfogatot lehet kellő hőmérsékleten elpusztítani (23).

A radiofrekvenciás hőkezelés eredményessége nagymértékben függ a szövetek elektromos vezetőképességétől is (23, 52). Ez fokozható, ha a tumorszövetbe fiziológiás konyhasóoldatot fecskendezünk, így növelhető a hőkoaguláció mértéke.

Mivel a keletkezett hőveszteségért a tumor környezetében futó erek – így a vena portae ágak – is felelősek, a portalis keringés farmakodinámiás csökkentésével – kísérletes körülmények között – a radiofrekvenciás koagulációs hatás fokozható (61). Jó eredményekről számol be *Rossi* a tumort tápláló arteria elzárásával kombinált radiofrekvenciás ablatioval (61). Ezek a technikai megoldások várhatóan tovább finomodnak, s nagyobb átmérőjű daganatok is kezelhetők lesznek ily módon. Jelenleg az 5 cm-es maximális átmérő tekinthető a felső határnak (23, 24, 59).

A radiofrekvenciás ablatio egyik legfontosabb feltétele az elektróda pontos bevezetése a daganatba. Mivel az elektróda hegye a hőhatás fókusza, minden, az előbbiekben felsorolt szempont akkor érvényesülhet, ha a célzás megfelelő. Erre számos lehetőség ismeretes, így UH, CT, MR által vezérelt, intraoperatív, laparoszkópiás célzás. A mai álláspont szerint az ultrahangvezérlés látszik a legmegfelelőbbnek (23, 51, 59).

Solbiati anyagában a májmetastasisok legnagyobb átmérője ugyan meghaladta az 5 cm-t, de teljes necrosist csak a betegek 77%-ánál ért el, ott, ahol az elváltozás nem haladta meg a 3 cm-t! (64). Hasonló megállapításra jutnak más szerzők is (43). *Jiao* e módszert kombináltan alkalmazta: resectióra nem alkalmas primer és metastaticus májdaganatok eseteiben vagy a műtét során, vagy a műtét után, a reziduális daganatok ablatiójára (31). *Rossi* kombinálta a hőkoagulációt a tápláló arteria embolisatiójával. Ily módon a nagyobb átmérőjű daganatokat is sikerült elpusztítani, ami 3,5–8 cm-t jelentett anyagában (61). A radiofrekvenciás tumorablatiót nemcsak a máj, hanem más szervek daganatainak kezelésére is alkalmasnak találják *Gazelle és munkatársai* (23).

Lézerablatio

Hasonlóan a radiofrekvenciás módszerhez, a percutan lézerablatio (laser-induced thermotherapy: LITT) esetében is hőterápiáról van szó. A koaguláció létrejöttét befolyásoló tényezők itt is érvényesülnek, ezért csak utalunk a radiofrekvenciás ablatio fejezetben tárgyaltakra. A tumorszövetbe MR-vezérléssel bevezetett kvarc száloptika diffúz fény emissziójával (neodímium-ittrium –alumínium-gránit: Nd-YAG, hullámhossz: 1064 nm) érjük el a hőhatást.

A kezelés során a daganatszövet hőmérsékletét folyamatosan monitorozzák. Ez meglehetősen bonyolult, mágneses rezonanciás szekvencia segítségével lehetséges (66, 67, 68). Így lehetővé válik a hőkoaguláció kialakulása, az ép szövetek esetleges károsodása könnyebben megelőzhető.

A kezelést 24 órás megfigyelés követi. A beavatkozást a betegek jól tolerálják, az idézett szerzők minimálisan invazív beavatkozásnak tartják

Alkoholos roncsolás

Az abszolút alkoholt a májdaganatok kezelése során közvetlenül a daganatba fecskendezzük, lehetőség szerint a daganatot egyenletesen infiltrálva (percutan ethanol injection – PEI). Az alkohol koagulációt, steril gyulladást, nekrózist idéz elő (5, 42, 47, 48).

Ideális kezelési módszer lehetne, mert UH-vezérlés mellett elvileg bárhol alkalmazható, ahol a célzott biopszia feltételei adottak, de csak az esetek töredékében: a 90-es években nagy elvárásokkal kísért módszerről ma ugyanis megállapítható, hogy legfeljebb 3 cm-nél nem nagyobb átmérőjű daganatok kezelésében eredményes önmagában. HCC-ban ennél kisebb daganatok kezelésében a sebészi ablatio alternatívájának tartják (5, 66). Ma többnyire a vascularis ablatiókkal együtt alkalmazzuk.

A daganat átmérője itt azért különösen fontos szempont, mert a daganatok a felszínük mentén növekednek, itt erezettek. A felszín területe pedig a gömb sugarának négyzetével arányos, így infiltrációval lehetetlen minden egyes pontot elpusztítani, ha a daganat bizonyos nagyságot elér. Ha a daganatokon belül shuntök vannak, a necrosis azért nem lesz homogén, mert az alkoholt „elviszi" a shunt, s a mögöttes területen nem jöhet létre a necrosis. Az a helyes gyakorlat tehát, ha a PEI-t terápiás kombinációban és nem monoterápiában alkalmazzuk (41, 42).

Vascularis tumorablatio

A leggyakrabban lokoregionális vagy intraarterialis kemoterápiának, kemoembolisatiónak ismert kezelési módok ismertetése előtt szükségesnek látszik a máj vérellátásának és a májdaganatok vérellátásának áttekintése. Így kapunk világos magyarázatot a „mit miért" – re.

A máj keringése

A lokoregionális kemoterápia szempontjából fontos, hogy a máj kettős vérellátású: egyrészt a véna portae, másrészt az arteria hepatica „halad" a máj felé. A vénás elvezetés közös, négy vena hepatica ömlik a vena cava inferiorba. A májdaganatokat bizonyos nagyság elérése után – rendszerint amikor már felismerhetőek képalkotó vizsgálatokkal – főleg az arteria táplálja. Ez az anatómiai adottság egyrészt *hátrányos* mivel a szisztémás kezelés során adott gyógyszerek koncentrációja a kívánt helyen – jelen esetben a daganatban – kedvezőtlenebbül alakul. A májon átáramló vérmennyiség nagyobb volumenét ugyanis a véna portae szállítja, mintegy 70–90%-ban, míg az arteria hepatica propria, mely a daganatot táplálja 10–30%-ot szállít a máj felé.

Másrészt *előnyös*, mert a daganatot tápláló artériát viszonylag könnyen lehet szelektíven katéterezni, ágait akár le is lehet zárni (embolisatió, chemoembolisatio), amivel a

lokális kemoterápia hatékonyságát fokozni lehet. Ez természetesen csak akkor végezhető el, ha a portalis keringés ép. Erről legegyszerűbben a keringés UH-vizsgálatával (Doppler) győződhetünk meg.

A kezelés szempontjából fontos felidézni az artériás ellátás anatómiai viszonyait is.

Az esetek nagy többségében az arteria hepatica communis az arteria coeliacaból ered. Az arteria gastroduodenalis „leadása" után az arteria hepatica propria szakaszt különítjük el, mely az arteria hepatica sinistra és dextra ágakra oszlik, melyek a máj bal, illetve jobb lebenyét látják el artériás vérrel.

Fontos tudni, hogy *számos variáció létezik*, melyek a lokoregionális terápia szempontjából komoly jelentőséggel bírnak. Így pl.: az arteria gastrica sinistra részt vehet a máj bal lebenyének ellátásában (kb. 12% gyakorisággal), vagy teljes egészében ellátja azt (kb. 3%). Az arteria hepatica dextra az arteria mesenterica superiorból eredhet (kb. 10%) (63).

Az éranatómiai viszonyok tisztázására ezért az angiográfiás vizsgálatot tanácsos elvégezni intraarterialis kemoterápia előtt. Érvényes ez a sebészi kanül beültetések eseteire is. E nélkül ugyanis nem garantált a máj egészének perfúziója.

Az *epehólyag artériás ellátása* is az arteria hepaticából történik, a communis vagy a propria szakaszból, de eredhetnek az arteria hepatica dextrából is. Ennek a chemoembolisatió esetén van jelentősége: ha ugyanis nincs megfelelő biztonságos szelektív katéterezés, az embolisatiós anyag a cholecysta piciny, nehezen látható artériáiba áramlik, így epehólyag-gyulladást vagy -elhalást idézhetnek elő. E szövődmények általában megelőzhetők a fentiek ismeretében.

A májdaganatok vérellátása

A daganatok vérellátása és biológiai-patológiai jellemzői között szoros az összefüggés, amelyek a korszerű képalkotó módszerekkel jól vizsgálhatók. A vizsgálati eredmények befolyásolhatják a kezelési stratégiát (39). A primer tumor vascularizáltsága is fontos, mivel szerepet játszik a májmetastasisok kialakulásában (50).

Említettük, a daganatok vérellátása döntően artériás oldalról történik, akár primer, akár szekunder daganatról van szó. Ugyan a colorectális rákok májmetasztázisainak kialakulásáért a véna portae felelős a daganatsejtek megtapadása, majd növekedése során, azonban amint a 2–3 mm-es nagyságot elérik, a továbbiakban az arteria hepatica felől kapják a vérellátásukat. (1).

Kommunikáció alakulhat ki az arteria hepatica ágak és a portarendszer között, vagy shuntök keletkeznek a két afferens ér és a véna hepatica között. Ritkán előfordulhat egyéb kommunikáció, például a paraumbilicalis és parabiliaris vénás hálózat között (27).

A *vascularisatio* változó egyes daganatokban. Általában elmondható, hogy a primer daganatok jó része fokozottan erezett, míg a metastaticus daganatok általában hypovascularizáltak. Kivételt képezhetnek a hormontermelő daganatok májáttétei, melyek bőségesen erezettek lehetnek. A ma rendelkezésre álló technikák közül a kontrasztanyaggal kombinált ultrahangvizsgálatok alkalmasnak látszanak a májdaganatok keringésvizsgálatára (8, 10). Esetenként a tumor erezettségének, esetleges collateralisok kialakulásának kimutatására speciális technikák is rendelkezésre állnak, mint az ún. késleltetett dinamikus CT-vizsgálatok (33). Előfordulhat, hogy a daganat olyan ágakból is táplálkozik, amely ágak nem vesznek részt a máj ellátásában. A vascularis ablatio eredményei ilyen esetben is romlanak. Ezek felismerése angiográfiával lehetséges, a felismert tápláló artériákat embolizálni kell (34).

A vérellátás és a kezelések közötti összefüggés.

Említettük, hogy a daganatokat döntően az *arteria hepatica* táplálja, és ez csak a daganatok bizonyos növekedési fázisában igaz: eleinte a vena portae felől kapják vérellátásukat. Többek között ezért is fontos, hogy a lokális kezelés vagy sebészi, illetve percutan tumorablatiók mellett szisztémás kemoterápiában részesüljön a beteg, hiszen így a még ki nem mutatható piciny daganatok is részesülnek a kemoterápiás kezelésben.

Említettük, hogy a daganatok növekedése a felszíni részek felől történik, ahol a vascularisatio a legkifejezettebb. A daganat felszíne, a gömbfelszínhez hasonlóan, a sugár négyzetével arányosan növekszik. Részben ez is magyarázza azt a körülményt, hogy a kezelés esélyei jelentősen romlanak, ha a daganat bizonyos nagyságot elér.

A daganat belső területein kezelés nélkül, spontán is kialakulhatnak necrosisok. Ezek jól ábrázolódnak UH vagy CT vizsgálat során. Ezért az eredményes kezelés szempontjából nem csak a necrosis kiterjedése a döntő. A daganatfelszín a lényeges: itt kell a vascularizált daganatszövetet teljesen elpusztítani. Ez nem könnyű feladat, ha a daganat átmérője a 3–5 cm-t meghaladja.

A *vena portae* keringés megtartottsága nagyon fontos szerepet játszik az egyes kezelési eljárások során is. Az intraarterialis kezelések ugyanis csak akkor végezhetők el, ha az áramlás megfelelő a vena portaeban. A katéteres manipuláció során sérülhet az arteria vagy az akár el is záródhat. Ilyenkor a máj keringését kizárólag a vena portae biztosítja. Ha a vena portae-t a daganat jelentősen komprimálta vagy trombotizált, a máj keringése már nem biztosított a vena portae felől. Ilyenkor az intrarterialis kezeléssel összefüggésben lévő arteriasérülés akár letális is lehet. Ezért a chemoembolisatio vagy a tápláló ér katéteres embolisatiója szigorúan ép portakeringés mellett végezhető csak el. Ha elzáródott, a vena portae thrombus sebészi eltávolítása is indokolt a lokális kemoterápia folytatása érdekében (19, 21).

A percutan radiofrekvenciás és lézerablatiók hatékonysága kevésbé függ a daganat vascularizáltságától. A nagyság viszont e módszerek hatékonyságát is kedvezőtlenül befolyásolja, mivel a hőkoaguláció nem lesz teljes a hőforrástól távolabb eső részeken a hővesztés miatt. A hővesztés fokozottabb akkor is, ha a tumor mellett nagyobb ér helyezkedik el (59). A percutan alkoholos roncsolás 3 cm-es átmérő felett nem effektív, mivel nem lehet biztosítani a daganatfelszín teljes elpusztítását, így önmagában nem alkalmazható. Ha shuntök alakulnak ki a daganaton belül, a kezelés hatékonysága tovább csökken, mert az alkohol a véna felé távozik, mielőtt az kifejthetné hatását.

Lokális intraarterialis infúzió

A citosztatikumok célba juttatása általában szisztémás kezelés révén történik. Ilyenkor a beadott gyógyszer a vér teljes volumenében hígul. Az átlagosan 5 liter vérben a hígulás mértéke igen tekintélyes, így a rendeltetési helyen, a tumor tömegében megjelenő gyógyszer csekély mennyisége a kezelés szempontjából kedvezőtlen. Lokálisan a koncentrá-

ció fokozása szisztémás kezeléssel számottevően nem növelhető az összdózis emelésével, mivel a mellékhatások és a szövődmények dózisfüggőek is. Kézenfekvő, hogy a gyógyszer célba juttatása a tumort tápláló artérián keresztül történjék, amennyiben ehhez adottak a feltételek.

Minden olyan szerv daganatos betegségeiben, ahol az anatómiai viszonyok lehetővé teszik a tápláló arteria szelektív katéterezését, lehetséges a lokális intraarterialis kemoterápia. Így a medencei szervek, például a húgyhólyag inoperábilis daganatai, veserákok, fej-nyak tumorok, végtagok csont- és lágyrészdaganatai, májdaganatok esetében. A pancreas daganatai nem sorolhatók ide, hiszen vérellátásuk több helyről eredő, nehezen katéterezhető ereken át történik.

A lokális kemoterápia elvégezhető úgy, hogy a kanült sebészi úton helyezik be az arteria gastroduodenalisba, vagy radiológiai módszerrel az arteria hepatica szelektív katéterezésével.

A percutan katéterezés minimálisan invazív beavatkozás, ha megfelelő eszközök állnak rendelkezésre. Ez a kezelés akár ambulanter is elvégezhető. Előnye, hogy a vascularis ablatiók mindegyike keresztülvihető ily módon, míg a sebészileg beültetett kanülön csak infúziós kezelés lehetséges.

A sebészi úton beültetett kanülök előnye viszont, hogy a behelyezés egyidőben történhet a sebészi tumorablatióval (29, 35, 65). A kanül kimozdulása azonban előfordulhat, emiatt elégtelen lehet a májba jutott kemoterapeutikum, így az más szervek artériájába jut és azok sérülése következhet be. *Bloom* tízéves anyagában ez 16 estben fordult elő. A kanülbe fecskendezett patent blue jelezte a perfúzió helyes vagy hiányos voltát, ezt laparoszkopiás beavatkozással a szem ellenőrzése mellett figyelte meg. Kimozdulás eseteiben Bloom katéteres embolisatiót alkalmazott (6).

Chemoembolisatio

Célja a kemoterapeutikum „kötése" olyan anyaggal, amely a daganat ereiben elzáródást idéz elő, ezáltal szöveti ischaemiát okoz, egyúttal a gyógyszert tartósan a daganatszövetben tartja azáltal, hogy a keringése jelentősen lelassul (32).

Az embolisatiós anyagot úgy kell megválasztani, hogy az az ép szövetekben minél kisebb károsodást okozzon. Májdaganatok esetében erre a legáltalánosabban használt anyag a Lipiodol Ultrafluid. Ez olajos kontrasztanyag, melyet korábban a nyirokerek és nyirokcsomók röntgenvizsgálatára használtunk. A vízben oldódó kemoterápeutikummal elegyítjük, s meghatározott mennyiséget, 5–20 ml-t használunk fel, függően attól, mennyit képes a daganat „felvenni". A primer májdaganatok vagy a hormontermelő daganatok áttétei általában jól felveszik és halmozzák a Lipiodolt (9, 41, 49, 56). Mivel sugárfogó anyag, beadásakor jól szemmel követhető a monitoron s a későbbiekben jól vizsgálható eloszlása a hagyományos röntgenfelvételen is. A kezelés szempontjából figyelemre méltó szelektivitás az, hogy az ép májszövetben meglévő Kupfersejtek képesek a Lipiodolt lebontani, akár órák alatt, míg e sejtek a daganatszövetből hiányoznak, ezért akár hónapokig kimutathatók. Nemkívánt helyre sodródva a Lipiodol ép szöveteket is károsíthat, ezáltal szövődményeket okoz. Így az arteria hepatica communisból vagy propriából eredő vékony cholecystaarteriákba jutva gyulladást, ritkán necrosist idéz elő.

A májparenchyma sérülésével is számolni kell. *Chan és munkatársai* prospektív vizsgálatokat végeztek cirrhosis talaján kifejlődött HCC-s betegek kezelése során annak megítélésére, okozhat-e májkárosodást az olajos kontrasztanyag a nem daganatos szövetben. Azt találták, hogy a májműködés átmenetileg romolhat, de az irreverzíbilis károsodás ritka (7). A Lipiodol alkalmazhatóságának korlátairól itt nem szólunk.

Chemoembolisatióra alkalmas anyag a sebészi szivacs is (Spongostan, Gelaspon). A táblában forgalmazott anyagból készült apró darabkák, reszelékek bejuttatása az érbe szintén alkalmas chemoembolisatióra. Újabban a mesterséges anyagok közül a polivinil-alkoholból (PVA)-ból készült finom por bejuttatása eredményesebb, mivel ezek nem szívódnak fel, mint a sebészi szivacs.

A tumort tápláló fő arteria elzárása

A daganatban szöveti ischaemiát idézhetünk elő azáltal, hogy a tápláló artériát embolizáljuk. Ez alkalmazható önmagában, de eredményesebb, ha kombináljuk chemoembolisatióval. Erre a célra embolisatiós spirált vagy sebészi szivacsot használhatunk. Újabban radiofrekvenciás kezeléssel is kombinálják: a tápláló arteria időleges ballonkatéteres lezárásával nagyobb átmérőjű HCC is eredményesebben kezelhető (40).

Kombinációk

A radiofrekvenciás ablatio és a sebészi resectio kombinálásáról a fentiekben már esett szó. A lokális vascularis ablatiók (intraarterialis chemoterápia, chemoembolisatio, tumort tápláló arteria embolisatiója) javíthatják a percutan ablatiók eredményeit is, ha azokkal kombinációban alkalmazzuk.

A szisztémás kezelést korábban a nem kielégítő eredményekre hivatkozva gyakran mellőzték, kivéve, ha a vena portae keringése gátolt volt. A szisztémás kezelés minden esetben indokolt. Az eredmények ugyanis jobbak, ha a percutan és vascularis ablatiók mellet a betegek szisztémás kemoterápiában is részesülnek (36,44).

A várható eredmények

Nagyon nehéz az egyes szerzők eredményeinek összehasonlítása, mivel a kezelt betegek stádiumbeosztása rendszerint nem szerepel a kiértékelt anyagban, vagy nem egységes. A kezelések különböző kombinációkban történnek és így általában megfelelő összehasonlítási alap sincs. Elvétve található olyan közlemény, ahol randomizált vizsgálatok eredményeit ismerhetjük meg (36).

A metastaticus rákok kezelése során elért eredmények változóak. *Radiofrekvenciás ablatióval* a májmetastasisok kezelésében a legjobb eredményekről *Solbiati* számolt be: betegeinek mindegyike élt a keze-

lést követő 6. hónapban, 94%-a a 12. hónapban és 89%-a a 18. hónapban (64). *Rossi* anyagában átlagosan 11 hónap a túlélési idő (61).

Lézerablatióval colorectalis tumorból eredő májmetastasisokban elérhető átlagos túlélési idő *Vogl* anyagában 36 hónap (67, 68). Említésre méltó, hogy az elváltozások maximális átmérője 4 cm, számuk legfeljebb öt volt.

Chemoembolisatióval a colorectalis eredetű metastaticus rákok kezelésével 10 hónap, a hormontermelő daganatok áttéteinél 33 hónap az átlagos túlélés (66).

A lokális intraarteriális chemoterápia hasznát *Kemeny és munkatársai* anyagában igen meggyőzőnek találjuk. Tapasztalatuk szerint a colorectalis daganat miatt operált betegekben a májmetastasis 2 éven belül az esetek 70%-ában megjelent. Prospektív randomizált vizsgálataik szerint ez a szám 10%-ra csökkenthető volt, ha a műtét után szisztémás és lokális kemoterápiában egyaránt részesültek a betegek (36). *Kónya* retroperitonealis lokalizációjú anaplasticus carcinoma többgócú májáttéteit kezelte intraarterialis kemoterápiával és chemoembolisatióval. Páciense a közlemény megjelenésekor, tünet- és recidívamentesen 8 és $^1/_2$ éve élt (38).

A *hepatocellularis carcinomák és a hormontermelő tumorok májáttéteinek* kezelési eredményei jobbak. A cirrhosis talaján kifejlődött HCC kezelésében befolyásoló tényező Child–Pugh-stádium. A chemoembolisatiós kezelésre adott válasz az A csoportban a legjobb. *Herszényi* anyagában az egyéves túlélés 91%, a kétéves 74%, míg a C csoportban nem volt egyéves túlélés (28). Fan anyagában chemoembolisatióval és a tápláló arteria egyidejű embolisatiójával HCC-ban az átlagos túlélés alakulása: 6 hónap – 97,4 %; 12 hónap – 86,8%; 24 hónap – 46,1%; 36 hónap – 27,6% volt (19). *Gasztonyi és munkatársai* 8 éve tünetmentes esetükről számolnak be, hepatitis C fertőzés talaján kifejlődött, a diagnosztizálás idején 7 × 4 cm-es nagyságú szoliter tumor chemoembolisatiós kezelésének eredményeként (22).

A gondozás kérdései

A családorvosi feladatoktól kezdve a szakintézeti ellátási kötelezettségig számos teendő van még. A beteg ellátása ugyanis nem fejeződik be a daganat sikeres sebészi eltávolításával. A metastaticus májrákok nagyobbik része nem operálható, mert előrehaladott stádiumban kerülnek szakintézetbe. Érvényes ez a percutan ablatiók alkalmazásának korlátozott voltára is. A daganatterápiában szükséges paradigmaváltás időszerűségét hangsúlyozza *Jeney*. E mellett az onkológiai ellátás hazai vonatkozásait is boncolgatja (30). A gondozás nem kielégítő hatékonyságával kapcsolatos megállapításaival egyet kell érteni.

Kemeny és 19 szerzőtársa 20 intézményre kiterjedő multicentrikus tanulmányukban nagy betegszámra vonatkozó vizsgálataikkal bizonyítják, hogy a colorectalis carcinoma sikeres eltávolítása után 10-ből 7 betegben megjelenik a májmetastasis két éven belül, ha a beteg nem részesül megfelelő adjuváns kemoterápiában, beleértve a lokális kemoterápiát is (36).

A későn felismert esetek nagy száma a szűrővizsgálatok elégtelenségét, míg a megfelelő kiegészítő kezelés hiánya a gondozási rendszer fogyatékosságait bizonyítja.

Nem ritka, hogy a betegek a sikeres – vagy sikeresnek vélt – műtét után nem részesülnek szisztémás kemoterápiában vagy az előrehaladott esetekben csak szisztémás kezelést kapnak. A csak sebészi resectio és a csak szisztémás kemoterápia önmagában nem meríti ki azokat a lehetőségeket, amelyek ma már adottak, széles körben eredménnyel alkalmazhatóak. Ezek a lehetőségek – az intervenciós radiológia eszközei is – eredményesen alkalmazhatók a májrákok meghatározott stádiumában. További lehetőséget nyújt a betegek életkilátásainak és életminőségének javításában az egyes gyógyító módok kombinációja.

Nem kerülhető meg a betegek önmenedzselésének kérdése sem. Feltételezhető, hogy részben az onkológiai gondozás hiányosságait pótolják a betegek, amikor önmenedzselésük az elvárhatónál jobban érvényesül. Olykor a médiumok egy-egy megnyilatkozása nyomán keresik a legújabbnak vélt, reményt keltő megoldásokat. Szerencsés esetben megtalálják a megfelelő szakmai ellátást nyújtó intézetet. Más részük kikerül a szakma látóköréből és a legkülönbözőbb, szakmailag nem elfogadható vagy éppen ellenzett – esetenként igen költséges – megoldásokat választják. Ezért legkevésbé az a beteg okolható, aki tudja, nincs sok ideje tétlenül várni arra, hogy megadatik számára az a lehetőség, hogy az ellátó rendszeren belül kapja meg az indokolt és leghatékonyabb kezelést.

Fontos, hogy a betegek szakmai irányítását intenzívebben vegyék és tartsák kézben az onkológusok, családorvosok és mindenki, aki a daganatos betegekkel szakmai kapcsolatba kerül. Ez csak akkor lehet hatékony, ha tudatosul, a nihilizmus és a tudatlanság ikertestvérek.

Megbeszélés

A máj primer és szekunder daganatainak felismerése olykor véletlenszerű, máskor célzott tevékenység eredménye: a hasi áttekintő ultrahangvizsgálattal fedezzük fel leggyakrabban a máj gócos betegségeit. Ezek természetének megállapítása további radiológiai vizsgálatokkal és célzott biopsziával, szövettani vizsgálattal lehetséges.

A panaszos betegeknél vagy a májparenchyma krónikus betegségben szenvedőkön, daganatos betegségek műtéti megoldása után – elsősorban colorectalis tumorok resectiója után – időszakos ultrahang-szűrővizsgálatok elvégzése indokolt. Más fontos elvégzendő vizsgálatokkal együtt csak így remélhető, hogy a májrákok felismerése időben történik.

A korai felismerés eldöntheti a beteg sorsát. Mint azt a fentiekben többször hangsúlyoztuk, a legered-

ményesebb gyógyítás a sebészi resectio. Hogy mégsem ez történik leggyakrabban, annak oka az előrehaladott folyamat, a kései diagnózis. Ez felveti a gondozási munka hiányosságait. Mégis, a resectióra nem alkalmas esetek magas aránya arra készteti a témával foglalkozó szakembereket, hogy a lehetséges eszközökkel próbáljanak meg a kezelés nélkül nagyon rossz prognózisú betegségben szenvedőkön segíteni.

Az előrehaladott májrákok palliatív kezelése az intervenciós radiológia módszereivel sikerrel alkalmazható. A percutan ablatiók közül a radiofrekvenciás eljárás erőteljesen terjed, mert hatékony, a betegek a kezeléseket jól tolerálják és a szükséges eszközök elérhető áron beszerezhetők. Alkalmazható olyan centrumokban, ahol a személyi feltételek is adottak, továbbá más intervenciós modalitások is rendelkezésre állnak. A lényegében hőkoagulációs kezelés lehetőségei szintén stagingfüggőek: a daganatok száma, nagysága befolyásolja az eredményeket. A 4–5 cm-nél nagyobb átmérőjű daganatokban nem hozható létre teljes necrosis. A gócok száma és elhelyezkedése is fontos, ahogy azt a fentiekben kifejtettük. A lézerablatio szintén hővel létrehozott daganatszöveti necrosist idéz elő. Alkalmazása MR-vezérléssel és MR-monitorozással lehetséges, ezért csak megfelelő intézetekben érhető el. A daganat közvetlen roncsolása kémiai úton is létrejöhet, ha abszolút alkoholt vagy citosztatikumot a tumorszövetbe közvetlenül fecskendezünk. Alkalmazása bizonyos korlátok között, elsősorban lokális kemoterápiával kombinálva lehetséges.

A legsúlyosabb esetekben, ha műtéttel vagy percutan ablatióval nem érhetünk célt, a daganatot tápláló érbe juttatott citosztatikum, embolisatiós anyag a betegek életkilátásait és életminőségét javíthatja. A vascularis ablatiók fejezetben részletezett eljárások, mint a lokális intraarterialis kemoterápia, chemoembolisatio, a tumort tápláló arteria embolisatiója indokolt minden olyan esetben, ahol a folyamat előrehaladottsága nem teszi lehetővé más kezelési módok alkalmazását. A gyakorlat azt mutatja, hogy ma ez a leggyakrabban alkalmazott kezelés. Kívánatos lenne, ha megfordulna a sorrend, de ehhez a sokat emlegetett gondozási munka elengedhetetlen.

Az egyes kezelések kombinációkban eredményesebben alkalmazhatók. Miként jét csakis konkrét esetekben kellő mérlegelés és a feltételek megléte ismeretében lehet eldönteni. Ami biztos, hogy a szisztémás kezelés egyetlen módszer esetében sem nélkülözhető. Az is biztos, hogy önmagában a szisztémás kezelés nem effektív, nem helyettesíti a tárgyalt kezelési módokat.

Az egyes kezelési módok hatékonysága a folyamat előrehaladottságával arányosan csökken. Kezdetben kizárólag a lokális intraarteriális kemoterápia, chemoembolisatio volt a legáltalánosabban alkalmazott mód.

Magyar szerzők e témakörben publikáltak: az Orvosi Hetilapban (2, 28, 37, 54), a Magyar Radiológiában (17, 38, 55, 57), a Magyar Belorvosi Archivumban (13), a Magyar Onkológiában (3), a Folia Hepatologicában (14), a Lege Artis Medicinae-ben (15), továbbá rangos külföldi lapokban (22), valamint könyvfejezetek formájában is (12, 16).

A sor valószínűleg nem teljes és a felsorolásból hiányoznak a témával kapcsolatos hazai és nemzetközi fórumokon elhangzott magyar előadások, valamint a kandidátusi, illetve Ph. D. értekezésekben értékelt hazai tapasztalatok. A felsorolásnak nem is a teljesség a célja, csupán annak hangsúlyozása, hogy a témával kapcsolatos hazai szakmai érdeklődés sem maradt el a világban tapasztalhatótól. Sőt, az eddig magyar szerzők tollából megjelent munkák jól illeszkednek ahhoz a szemléletváltáshoz, amelynek szükségessége megfogalmazódik a mai irodalomban.

A percutan ablatiók közül kezdetben az alkoholos roncsolás, majd az eszközigényesebb rádiofrekvenciás és lézerablatiók terjedtek el főleg a hatékonyság növelése okán.

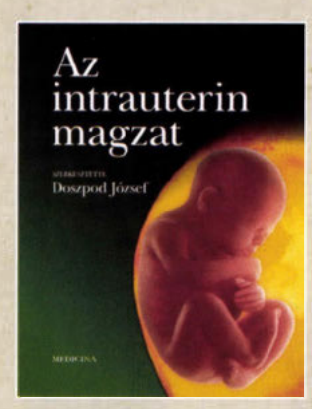
A folyamat nyilván nem fejeződött be. Sok lehetőség rejlik még a meglévő módszerek szélesebb körű alkalmazásában, a kombinációkban, az egyes modalitások technikai fejlődése által nyújtott jobb eredményekben és a hatékonyabb gondozásban, a betegség korai felderítésében is.

IRODALOM: 1. *Ackerman, N. B.:* The blood supply of experimental liver metastases. IV. Changes in vascularity with increasing tumor growth. Surgery, 1974, *75*, 589-596. – 2. *András C., Szűcs Farkas Z., Csiki Z. és mtsai:* Primer és szekunder májdaganatos betegek lipiodolos kemoembolisatiojával végzett helyi kezelések klinikai értékelése. Orv. Hetil. 2000, *141*, 32, 1773-1777. – 3. *Bánsághi Z., Engloner L.,:* A color duplex ultrahang szerepe a májdaganatok diagnosztikájában és terápiájában, Magyar Onkológia, 1998, *42*, 95-100. – 4. *Barnett, C. C. Jr., Curley, S. A.:* Ablative techniques for hepatocellular carcinoma. Semin Oncol, 2001, *28*, 487-496. – 5. *Bartolozzi, C., Lencioni, R.:* Ethanol injection for the treatment of hepatic tumours. Eur. Radiol, 1996, *6*, 682-696. – 6. *Bloom, A. I., Gordon, R. L., Ahl, K. H. és mtsai:* Transcatheter embolization for the treatment of implantation. Ann. Surg. Oncol., 1999, 6, 350-358. – 7. *Chan, A. O., Yuen, M. F., Hui, C. K., és mtsai:* A prospective study regarding the complications of transcatheter intraarterial lipiodol chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. Cancer, 2002, *94*, 1747-1752. – 8. *Chen, R. C., Chen, W. T., Tu, H. Y. és mtsai:* Assessment of vascularity in hepatic tumors: comparison of power Doppler sonography and intraarterial CO (2)-enhanced sonography. Am. J. Roentgenol, 2002, *178*, 67-73. – 9. *Cioni, D., Lencioni, R., Bartolozzi, C.:* Therapeutic effect of transcatheter arterial chemoembolization on hepatocellular carcinoma: evaluation with contrast-enhanced harmonic power Doppler ultrasound. Eur. Radiol., 2000, *10*, 1570-1575. – 10. *Ding, H., Kudo, M., Onda, H. és mtsai:* Evaluation of posttreatment response of hepatocellular carcinoma with contrast-enhanced coded phase-inversion harmonic US: comparison with dynamic CT. Radiology, 2001, *221*, 721-730. – 11. *Dodd, G. D., Soulen, M., Kane, R. és mtsai:* Minimale invazive treatment of malignant hepatic tumors: at the threshold of major breakthrough RadioGraphics, 2000, *20*, 9-27. – 12. *Eckhardt S.,:* Májrák in A felnőttkori daganatos betegségek gyógyszeres kezelése Szerk.: Eckhardt S. Medicina, Budapest, 1998, 213-215. old. – 13. *Engloner L., Bánsághi Z., Molnár J. és mtsai:* Kiterjedt, rosszindulatú májtumorok lokális kezelése intervenciós radiológiai módszerekkel. Magyar Belorvosi Archivum, 1997, *50*, 213-216. – 14. *Engloner L., Bánsághi Z.,:* Intervenciós radiológiai módszerek alkalmazása a malignus májdaganatok kezelésében. Folia Hepatologica, 1998, *3*, 36-41. – 15. *Engloner L.,:* Daganatos betegségek kezelése az intervenciós radiológia eszközeivel. LAM, 2002, *12*, 88-93. – 16. *Engloner L.:* Terápiás célú invazív radiológiai beavatkozások. In Hepatológia. Szerk.: Fehér J., Lengyel, G., Medicina Kiadó Budapest, 2000, 315-327. old. – 17. *Engloner L.:* A primer és szekunder májdaganatok nem sebészi kezelése. Magyar Radiológia, 2001, *75*, 7-15. – 18. *Fan, J., Ten, G. J., He, S. C. és mtsai:* Arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. World J. Gastroenterol.,

1998, *4*, 33-37. – 19. *Fan, J., Wu, Z. Q., Tang, Z. Y. és mtsai:* Multimodality treatment in hepatocellular carcinoma patients with tumor thrombi in portal vein. World J. Gastroenterol., 2001, *7*, 28-32. – 20. *Frank, M. S., Dodd, G. D. Chintapalli, K. N. és mtsai:* Frequent local tumor recurrence after radiofrequency thermal ablation of hepatic tumors: a computer-generated 3-D model for ensuring adequat ablation. Radiology, 1999, *213*, 509. – 21. *Fukuda, S., Okuda, K., Imamura, M. és mtsai:* Surgical resection combined with chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with tumor thrombus: report of 19 cases. Surgery, 2002, *131*, 300-310. – 22. *Gasztonyi, B., Pár, A., Battyány, I. és mtsai:* Multimodality treatment resulting in long-term survival in hepatocellular carcinoma. Physiol, 2001, *95*, 413-416. – 23. *Gazelle, G. S., Goldberg, S. N., Solbiati, L. és mtsai:* Tumor ablation with radiofrequency energy. Radiology, 2000, *217*, 633-646. – 24. *Goldberg, S. N., Gazelle, S. G., Muller, P. R.:* Thermal ablation therapy for focal malignancy: an unified approach to underlying principles, techniques, and diagnostic imaging guidance. Am. J. Roentgenol, 2000, *174*, 323-331. – 25. *Goldberg, S. N., Solbiati, L., Hahn, P. F. és mtsai:* Large volume tissue ablation with radiofrequency by using a clustered, internally cooled electrode technique: laboratory and clinical experience in liver metastases. Radiology, 1998, *209*, 371-379. – 26. *Goldberg, S. N., Stein, M. C., Gazelle, G. S. és mtsai:* Percutaneous radiofrequency tissue ablation: optimization of pulzed-radiofrequency technique to increase coagulation necrosis. J. Vasc. Interv. Radiol., 1999, *10*, 907-916. – 27. *Hashimoto, M., Tate, E., Izumi, J. és mtsai:* Direct communication between the parabiliary and paraumbilical venous network: a case report. Eur. Radiol., 2001, *11*, 2521-2523. – 28. *Herszényi L., Farinati F., De Maria N. és mtsai:* Transzkatéteres helyi arteriális kemoembolizáció az inoperábilis hepatocellularis carcinomás betegek palliatív kezelésében. Orv. Hetil., 1995, *136*, 643-647. – 29. *Irie, T.:* Intraarterial chemotherapy of liver metastases: implantation of a microcatheter-port system with use of modified fixed catheter tip technique. J. Vasc. Interv. Radiol., 2001, *12*, 1215-1218. – 30. *Jeney A.:* A daganatos betegek gyógyszeres terápiájának irányelvei. In Mediparma 2002, MOTESZ Magazin, 2002, *2*, 9-11. – 31. *Jiao, L. R., Hansen, P. D., Havlik, R. és mtsai:* Clinical short-term results of radiofrequency ablation in primary and secondary liver tumors. Am. J. Surg., 1999, *177*, 303-306. – 32. *Kan, Z., Wallace, S.:* Transcatheter liver lobar ablation: an experimental trial in an animal model. Eur. Radiol., 1997, *7*, 1071-1075. – 33. *Katoh, T., Mitani, M., Noma, K. és mtsai:* Delayed enhancement of hepatocellular carcinoma on dynamic CT: sign of extrahepatic collaterals after transcatheter arterial chemoembolization or transcatheter arterial chemoinfusion. Abdom. Imaging, 2002, *27*, 34-39. – 34. *Kawai, K., Nishijima, H.:* Hepatocellular carcinoma with blood supply from omental branches: treatment with transcatheter arterial embolization. J. Vasc .Interv. Radiol., 2001, *12*, 1285-1290. – 35. *Kemeny, M. M.:* The surgical aspects of the totally implantable hepatic artery infusion pump. Arch. Surg. 2001, *136*, 348-352. – 36. *Kemeny, N., Huang, Y. Ph. D., Alfred, M. és mtsai:* Hepatic arterial infusion of chemotherapy after resection of hepatic metastases from colorectal cancer. N. Engl. J. Med., 1999, *341*, 2039-2048. – 37. *Kónya A., Vigváry Z.:* Olajos kontrasztanyaggal végzett kemoembolizáció nagykiterjedésű inoperabilis primer hepatocellularis carcinomák palliatív kezelésében Orv. Hetil., 1994, *135*, 227-234. – 38. *Kónya A., Vígváry Z.:* Retroperitonealis lokalizációjú anaplasticus carcinoma májáttéteinek sikeres kezelése locoregionális kemoterápiával. Magyar Radiológia, 1995, *69*, 108-111. – 39. *Kudo, M.:* Imaging blood flow characteristics of hepatocellular carcinoma. Oncology, 2002, *62*, (Suppl 1), 48-56. – 40. *Lencioni, R., Cioni, D., Donati, F. és mtsai:* Combination of interventional therapies in hepatocellular carcinoma. Hepatogastroenterology, 2001, *48*, 8-14. – 41. *Lencioni, R., Paolicchi, A., Moretti, M. és mtsai:* Combined transcatheter arterial chemoembolization and percutaneous ethanol injection for the treatment of large hepatocellular carcinoma: local therapeutic effect and long-term survival rate. Eur. Radiol., 1998, *8*, 439-444. – 42. *Lencioni, R., Pinto, F., Armillotta, N. és mtsai:* Long – term results of percutaneous ethanol injection therapy for hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a European experience. Eur. Radiol., 1997, *7*, 514-519. – 43. *Lencioni, R., Goletti, O., Armilotta, N. és mtsai:* Radio-frequency thermal ablation of liver metastases with cooled tip electrode needle: results of a pilot clinical trial. Eur. Radiolo., 1998, *8*, 1205-1211. – 44. *Leung, T. W., Johnson, P. J.:* Systemic therapy for hepatocellular carcinoma. Semin. Oncol. 2001, *28*, 514-520. – 45. *Little, S. A., Fong, Y.:* Hepatocellular carcinoma: current surgical management. Semin. Oncol., 2001, *28*, 474-86. – 46. *Livraghi, T., Meloni, F.:* Treatment of hepatocellular carcinoma by percutaneous interventional methods. Hepatogastroenterology., 2002, *49*, 62-71. – 47. *Livraghi, T., Bolandi, L., Lazzaroni, S. és mtsai:* Percutaneous ethanol injection in the treatment of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: study of 207 patients. Cancer, 1992, *69*, 925-929. – 48. *Livraghi, T.:* Liver metastases: result of percutaneous ethanol injection in 14 patients. Radiology., 1991, *179*, 709-712. – 49. *Martin, M., Tarara, D., Wu, Y. M. és mtsai:* Intrahepatic arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma and metastatic neuroendocrine tumors in the era of liver transplantation. Am. Surg., 1996, *62*, 724-732. – 50. *Mathur, P., Wharton, R. Q., Jonas, S. K. és mtsai:* Relationship between tumour vascularity and circulating cancer cells in patients with colorectal carcinoma. Eur. J. Surg. Oncol., 2001, *27*, 354-358. – 51. *McGhana, J. P., Dodd, G. D.:* Radiofrequency ablation of the liver: current status. Am. J. Roentgenol., 2001, *176*, 3-16. – 52. *Miao, Y., Yicheng, N., Stefaan, M. és mtsai:* Ex vivo experiment on radiofrequency liver ablation with saline infusion through a screw-tip cannulated electrode. J. Surg. Res., 1997, *71*, 19-24. – 53. *Pacella, C. M., Bizzarri, G., Magnolfi, F. és mtsai:* Laser thermal ablation in the treatment of small hepatocellular carcinoma: results in 74 patients. Radiology., 2001, *221*, 712-720. – 54. *Pajkos G., Szentpétery L., Kristo K. és mtsai:* Colorectalis carcinomák májmetastasisainak kombinált kezelése: intrahepaticus chemoembolisatio és szisztémás chemotherapia Orv. Hetil. 1998, *139*, 1013-1017. – 55. *Patterson, E. J., Scudamore, C. H., Owen, D. A. és mtsai:* Radiofrequency ablation of porcine liver in vivo: effects of blood flow and treatment time on lesion size. Ann. Surg. 1998, *227*, 559-565. – 56. *Péter M., Szűcs F. Zs., Tóth J. és mtsai:* Májtumoros betegek transarteriális kemoembolizációjával szerzett tapasztalataink. Magyar Radiológia, 1999, *73*, 35-40. – 57. *Pikó B., Pokorny L., Petrovics H. és mtsai:* Májmetastasisok intraarterialis chemoterápiája. Magyar Radiológia, 1993, *67*, 157-160. – 58. *Poon, R. T., Fan, S. T., Tsang, F. H. és mtsai:* Locoregional Therapies for Hepatocellular Carcinoma: A Critical Review From the Surgeon's. Perspective. Ann. Surg., 2002, *235*, 466-486. – 59. *Rhim, H., Goldberg, N., Dodd, III. G. D. és mtsai:* Essential Techniques for Successful Radiofrequency Thermal Ablation of Malignant Hepatic Tumors. RadioGraphics., 2001, *21*, (Special Issue) S17-S35. – 60. *Roayaie, S., Frischer, J. S., Emre, S. H. és mtsai:* Long-term results with multimodal adjuvant therapy and liver transplantation for the treatment of hepatocellular carcinomas larger than 5 centimeters. Ann. Surg. 2002, *235*, 533-539. – 61. *Rossi, S., Garbagnati, F., Lencioni, R. és mtsai:* Percutaneous radio-frequency thermal ablation of nonresectable hepatolelllulare carcinoma after occlusion of tumor blood supply. Radiology,. 2000, *217*, 119-126.v62. *Rossi, S., Stasi, M., Carini, E. és mtsai:* Percutaneous RF interstitial thermal ablation in the treatment of hepatic cancer. AJR., 1996, *167*, 759-768. – 63. *Sobotta:* Az ember anatomiájának atlasza. 2. kötet. Szerk.: Putz, R., Pabst, R., Semmelweis Kiadó, Budapest, 1994. – 64. *Solbiati, L., Goldberg, S. H., Ierace, T. és mtsai:* Hepatic metastases:percutaneous radio-frequency ablation with cooled-tip electrodes. Radiology., 1997, *205*, 367-373. – 65. *Tanaka, N., Yamakado, K., Nakatsuka, A. és mtsai:* Arterial chemoinfusion therapy through an implanted port system for patients with unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma–initial experience. Eur. J. Radiol., 2002, *41*, 42-48. – 66. *Vogl, T. J., Müller, P. K., Mack, M. G. és mtsai:* interventional therapeutic techniques and results,state of art. Eur. Radiol., 1999, *9*, 675-684. – 67. *Vogl, T. J., Mack, M. G., Straub, R. és mtsai:* Magnetic resonance imaging–guided abdominal interventional radiology: laser-induced thermotherapy of liver metastases: laser-induced thermotherapy of liver metastases. Endoscopy., 1997, *29*, 577-783. – 68. *Vogl, T. J., Mack, M. G. és mtsai:* Percutaneous MRI-guided laser-inducated thermotherapy for hepatic metastases for colorectal cancer. Lancet., 1997, *350*, 29.

(Engloner László dr., *Budapest*, Szentkirályi utca 46. 1088)

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ *ajánlata*



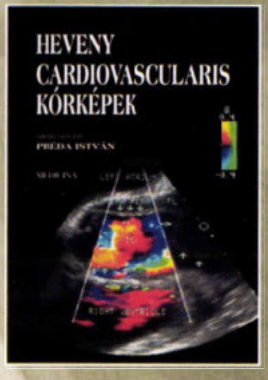
Az intrauterin magzat
Szerkesztette: Doszpod József

A könyv állat-experimentális vizsgálatokkal kezdődik – az intrauterin hypoxia mechanizmusának tisztázása céljából –, ezt a magzat fiziológiás fejlődésével foglalkozó fejezetek követik. A szerzők bemutatják a modern intrauterin magzati diagnosztikát, tárgyalják a fejlődő magzat organogenezisével összefüggő kérdéseket, foglalkoznak a mola hydatidosával, az ikerterhességgel, a mesterséges megtermékenyítésből származó magzatokkal. Olvashatunk a terhest érő gyógyszer, vegyszer okozta ártalmakról, illetve ezek hatásáról az intrauterin magzatra.

Formátum: 193 x 250 mm
Terjedelem: 396 oldal
Bolti ár: 2800 Ft

Heveny cardiovascularis kórképek
Szerkesztette: Préda István

A heveny kardiológiai katasztrófák patogenezisének rövid tárgyalása mellett kiemelten foglalkoznak a szerzők az egyes betegségcsoportok intenzív terápiás, rendelőintézeti vagy eseti szintű ellátásának terápiás kérdéseivel, illetve az ambuláns fázis lezajlása után az egyes kórképek további ellátási szintjének meghatározásával. A fejezetek felölelik a leglényegesebb területeket: a heveny ischaemiás coronaria szindrómák, illetve szívizominfarktus témakörét, a hypertoniás krízisállapotokat, a masszív pulmonális embólia, a szívelégtelenség heveny formáinak ellátását, a cardiogen shock kezelésének legmodernebb elveit.



Formátum: 168 x 238 mm *Terjedelem:* 432 oldal *Bolti ár:* 3600 Ft

A pszichiátria magyar kézikönyve
Szerkesztette: Füredi János, Németh Attila, Tariska Péter
Második, átdolgozott és bővített kiadás

A könyvet a szakterület rohamos fejlődése és az ugyancsak fejlődő magyar pszichiátria növekvő információszükséglete tette szükségessé. A könyv második, átdolgozott kiadása nemcsak a klasszikus pszichiátria ismereteit foglalja össze (pszichopatológia, szemléleti modellek, vizsgálómódszerek, betegségmódszerek, terápiák), hanem áttekintést ad a korszerű neurobiológiai, pszichofarmakológia és társadalomtudományi kutatásokról és fejleményekről is. A kötet a korszerű nozológiai rendszerekre (DSM-IV, BNO-10) támaszkodik. Az egyes fejezeteket a legjobb magyar szakemberek írták. Elsősorban szakorvosoknak és szakvizsgára készülőknek ajánljuk, de a kézikönyv jellege miatt hasznosítani tudja minden gyakorló orvos és az elmeegészségügy, a mentálhigiéné területén dolgozó szakember is.

Formátum: 200 x 282 mm *Terjedelem:* 974 oldal *Bolti ár:* 6300 Ft

MEDICINA KÖNYVKIADÓ RT.
1054 Budapest, Zoltán utca 8. Levélcím: 1245 Budapest, 5. Pf. 1012
E-mail: medkiad@axelero.hu Honlap: www/medicina-kiado.hu
Kereskedelmi osztály: 1054 Budapest, Zoltán utca 7. Telefon: 302 6288 Telefon/fax: 302 6293

Egyben a kettő

Aventis

- FIZIOLÓGIÁS INZULINSZEKRÉCIÓ[1]
- CSÖKKENT INZULINREZISZTENCIA[2]

glimepirid

Amaryl®

NAPONTA 1X

1. Sonnenberg GE, Garg DC, Weidler DJ, Dixon RM, Jaber LA, Bowen AJ, DeChemey GS, Mullican WS, Stonesifer LD. Short-term comparison of once- versus twice-daily administration of glimepiride in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Pharmacother.* 1997 Jun;31(6):671-6. **2.** Volk A, Maerker E, Rett K, Haring HU, Overkamp D. Glimepiride – effects on peripheral insulin sensitivity. 36th Ann Mtg EUR Assoc Study Diabetes (EASD), Jerusalem (Sept 2000) *Diabetologia* 2000;43(suppl 1): A39, abs 154.

Kérjük olvassa el az alkalmazási előírást. (3178/41/2000)

Aventis Pharma Kft. • 1036 Budapest, Lajos u. 48-66. • Tel: 4545 400 • Fax: 4545 401
E-mail: hungary@aventis.com • Web: www.aventis.hu

A diabetes szindróma új diagnosztikai és klasszifikációs rendszere

Halmos Tamás dr.

Országos Korányi Tbc- és Pulmonológiai Intézet, Budapest (főigazgató: Ajkay Zoltán dr.)
Metabolikus és Diabetes Ambulancia (vezető: Halmos Tamás dr.)

A diabetes mellitus nem egységes kórkép. A heterogenitás alapja az endogén inzulin hiánya vagy jelenléte a diagnózis időpontjában. A zömmel gyermek-, serdülő- vagy fiatal felnőttkorban klasszikus tünetekkel jelentkező betegek nem rendelkeznek endogén inzulinnal, míg a túlnyomórészt középkorú, túlsúlyos betegek vérében a kórisme időpontjában gyakran jelentősen magasabb inzulinkoncentrációt találunk. (Inzulinhiányos, illetve inzulinrezisztens diabetes). Számos felosztás terjedt el azóta, hogy megbízható eljárással tudunk a szérumból inzulint meghatározni az eltelt több mint 4 évtizedben. Eddig inkább a kezelés módja volt az osztályozás alapja. A legújabb felosztásra az etiológiai szempontok figyelembevételére irányuló törekvés volt jellemző, de megállapítható, hogy ez a célkitűzés most sem valósult meg teljesen. A legutóbbi felosztáshoz képest bizonyos változások történtek, így az eddigi betűjelzést mindenütt elhagyták, helyette 1-es és 2-es arab számmal jelzik a két alapvető diabetes kórformát. A harmadik fő csoportba az „egyéb" cukorbeteg kórképek tartoznak, ez az a csoport, ahol az etiológia tisztázottnak tekinthető. Továbbra is önálló IV. csoport maradt a gesztációs diabetes. A cukorbetegség diagnózisában a küszöbérték – az epidemiológiai megfigyeléseknek köszönhetően – alacsonyabb szintre került. Az új diagnosztikai elvek abból a felismerésből fakadnak, hogy a 2-es típusú cukorbetegek halálát több mint 50%-ban cardio-cerebrovascularis okok magyarázzák, s ebben a hyperglykaemiának (lehetséges, hogy elsősorban a postprandialis magas vércukorértéknek!) jelentős szerepe van. Megmaradt a „kóros cukortolerancia (IGT) fogalma, de új elemként bekerült a diagnózisba az „emelkedett éhomi vércukor" (IFG) (6,1–7,0 mmol/l) kategória. IGT + IFG együttes előfordulása: „károsodott glukoreguláció." E két populáció nem teljesen azonos! Úgy tűnik, az orális cukorterhelés kivitelezése legtöbb vitatott esetben továbbra is indokolt! Fontos gyakorlati kérdés bizonyos 1-es, ill. 2-es típusú diabetesformák közötti differenciálás, elsősorban a sovány testalkatú 2-es típusú betegségben a fokozatosan kifejlődő 1-es típusú cukorbetegségben szenvedők között (LADA), az azonnali helyes kezelés bevezetése érdekében. Fontos új elem a postprandialis hyperglykaemia feltételezett önálló cardiovascularis kockázati szerepe. Új szemléletet nyújt a metabolikus szindróma fogalmának bevezetése, amely a túlsúlyos 2-es típusú betegek jelentős részét érinti. Ennek megfelelően ezek a betegek – már az IGT-állapotban is – egy szélesebb tünetegyüttes hordozói, s holisztikus betegvezetést igényelnek.

Kulcsszavak: diabetes mellitus, klasszifikáció, differenciáldiagnózis, metabolikus szindróma, LADA

New diagnostic and classification system diabetes syndrome. Diabetes mellitus is a heterogeneous disorder. Evidence for heterogeneity is based on measuring endogenous insulin level since some forty years ago. Insulin is lacking at the time of diagnosis in most patients, whose disease started rapidly, with classical symptoms, and who are mainly children, adolescents or young adults. In the majority of middle-aged, obese diabetics, insulin levels are frequently high at diagnosis. Since insulin measuring from sera became a routin laboratory test these two main types were nominated as insulin-dependent, and insulin non-dependent types (IDDM and NIDDM). The aim of the recent classification was, that different diabetic subgroups should be based on etiologic evidence. (Previous classification was based mainly due to the current therapy!). To avoid confusing nominations, the recent classification recommended to abandone the acronyms, IDDM and NIDDM, and only type-1 and type-2 should be used In the third subgroup-other diabetic groups-there are selected many disorders, whose etiology is mostly clear. As fourth subgroup gestational diabetes preserved its previous place. There are some differential-diagnostic problems in between type-1 and type-2 subgroups, especially between lean body weight type-2 and-the newly discovered latent-onset diabetes in adults (LADA). Diagnostic criteria of diabetes and praediabetic states are being changed according to epidemiological data, because type-2 patients die frequently from cardio-cerebrovascular fatal disorders, and elevated blood sugar values-especially postprandially-contribute to it. Thresholds of blood sugar values for diagnosing diabetes are therefore decreasing, and a new category: impaired fasting glucose (IFG, blood sugar: 6,1–7,0 mmol/l) was introduced. Impaired glucose tolerance (IGT) remained as praediabetic state. IGT + IFG are nominated as impaired glucoregulation. These two categories cover different populations. Oral glucose loading test in most problematic cases should be carried out. The clinical importance of postprandial hyperglycaemia (postprandial state) is discussed. As a new clinical concept, the Metabolic Syndrome seems to replace type-2 diabetes in the majority of these patients, even in the impaired glucose tolerance (IGT) state. Diabetics, carrying the features of this syndrome need holistic care.

Key words: diabetes mellitus, classification, differential-diagnosis, metabolic syndrome, LADA

A diabetes mellitus olyan anyagcsere-elváltozások összessége, amelyet hyperglykaemia jellemez. A tartósan magas vércukor számos szerv károsodását okozza. A cukorbaj kialakulásában több kóros tényező szerepel, ezek a béta-sejtek autoimmun (vagy exogén gyulladás okozta) pusztulásától az inzulinhatékonyság zavaráig terjednek. A betegek túlnyomó részében (2-es típusban!) mindkét kóros folyamat jelen van.

A diabetes az egyik legelterjedtebb népbetegség. Prevalenciája rohamosan növekszik, becslések szerint 2035-re meghaladhatja a 300 000 000-t a földön. Érdekes, hogy robbanásszerű szaporodása elsősorban a délkelet-ázsiai szubkontinensen várható, aminek feltehetően genetikai okai lehetnek.

Az előrehaladó életkorral is jelentősen növekszik a cukorbetegség előfordulási gyakorisága, ezt amerikai fehérek között néhány éve bizonyították. 65 éves életkor felett a diabetes prevalenciája közöttük eléri a 10%-ot (20)! Ezen adatok elsősorban az ún. 2-es típusú cukorbajra vonatkoznak, de növekszik az 1-es típusú diabetes előfordulási gyakorisága is, ha nem is ilyen mértékben.

Bár jószemű klinikusok már jóval az inzulin felfedezése előtt különbséget tettek a zömmel fiatalkorban fellépő, sovány testalkatú egyének között észlelt cukorbaj és a túlnyomóan közép-, ill. idősebb életkorban megjelenő diabetes között, a kórképet mégis sokáig egységesnek tartották (unitárius elmélet). Jóllehet a fiatalok között kialakuló cukorbaj rövid időn belül súlyos leromláshoz, majd kómaállapothoz, végül halálhoz vezetett, míg az utóbb említett cukorbetegek viszonylag sokáig életben maradtak, mégis úgy képzelték, hogy csak az a különbség köztük, hogy a betegség milyen életkorban manifesztálódik. Az unitárius elméletet támogatta az a tény is, hogy a cukorbetegség szövődményei – az inzulin felfedezése utáni időszakban regisztrálva – a retino- és nephropathia, valamint a neuropathia – valamennyi cukorbetegben hasonlóan alakultak ki.

Korszerű felosztásra akkor kerülhetett sor, amikor a vérben előbb biológiai, majd izotópkémiai módszerrel megbízható pontossággal endogén inzulint tudtak meghatározni. Ezen eljárásokat az 50-es évek végén, a hatvanas évek legelején vezették be a klinikai gyakorlatba. Azóta is valamennyi későbbi felosztásnak az az alapja, hogy a betegek vérében van-e saját inzulin a kórisme időpontja körüli időben, ill. hogy étkezés, cukoroldat képes-e jelentősen növelni az endogén inzulin mennyiségét? Kiderült, hogy a túlnyomóan gyermekek, fiatal felnőttek körében kialakult cukorbajban a betegnek nincs számottevő saját inzulinja, míg a zömmel közép-, vagy idősebb korban kórismézett, általában túlsúlyos betegek vérében jelentős mennyiségű inzulin található. Régebbi nomenklatúra szerint az első formát inzulinhiányos, míg a másodikat inzulinrezisztens diabetesnek nevezték el.

1965 óta számos felosztás terjedt el. Ezek elsősorban a kórforma kórélettana, ill. a kezelés milyensége (inzulin versus orális készítmények) alapján osztályozták a cukorbetegséget. A legutóbbi felosztást az Amerikai Diabetes Társaság (ADA) javaslatára 1999-ben – némi módosítással – az Egészségügyi Világszervezet (WHO) is elfogadta (33, 41). Ezen legújabb felosztás célja az etiológiai pontosságra irányuló törekvés volt, amely sajnos ezúttal is csak részben valósult meg. A Magyar Diabetes Társaság is elfogadta ezt a klasszifikációt.

A diabetes szindróma legújabb felosztása

I. *1-es típusú diabetes.* A jövőben az eddigi betűjelzés (IDDM) elmarad. Ennek oka, hogy sok orvos az inzulinkezelés tényét tipológiai megjelölésként értékelte! E kórformának 2 alcsoportja van: a) autoimmun forma, b) idiopathiás forma.

Míg az előző, sokkal gyakoribb csoportban az ezen típusra jellemző autoimmun „markerek" egyike-másika (szigetsejtellenes ellenanyag = ICA, glutaminsav-dekarboxiláz = antiGAD, inzulin-autoantitest stb.) megfelelő titerben kimutatható, addig a másik, sokkal kisebb alcsoportban ezen markereket nem lehet kimutatni, de az inzulinhiány és ketoacidosisra való hajlam itt is jellemző. Ez utóbbi alcsoport elsősorban Japánban, Ázsiában fordul elő.

II. *2-es típusú diabetes.* Feltehetően heterogén csoport, ahol autoimmun markereket biztosan nem lehet kimutatni. A betegek mintegy 80%-a kisebb-nagyobb mértékben elhízott, az obesitas jellegzetesen a hasra lokalizálódik (visceralis, abdominalis). A betegek vérében gyakran igen jelentős mennyiségű endogén inzulin található, mely tesztétkezésre, cukor fogyasztására tovább növekszik. Az ilyen egyénekben a meghatározó molekulárbiológiai sajátosság a célsejtek inzulin iránti érzéketlensége, az inzulinrezisztencia, jóllehet inzulinszekréciós zavar is mindig jelen van.

Az ide tartozó betegek kisebb csoportja – mintegy 20%-a – normális testalkatú, körükben inkább az inzulinszekréció zavara mutatható ki, míg az inzulinrezisztencia enyhébb.

III. *Egyéb speciális diabetestípusok.* Ide tartoznak a béta-sejt-funkció genetikus zavarai, endokrinopathiák, a pancreas betegségei következtében kialakuló másodlagos cukorbetegség, bizonyos heredodegeneratív szindrómák, ahol a hyperglykaemia a tünetegyüttes egyik tényezője. Az új felosztás ide sorolja a régebben a 2-es típusú diabeteshez tartozó, fiatalok között megjelenő, de „érettkori" jellegű diabetest, a MODY-t is (maturity onset type diabetes in the young).

IV. *Gesztációs diabetes.* A cukorbetegséggel szövődött terhesség e legutóbbi felosztásban is önálló kategóriát képez. Ezen állapot részletesebb elemzése során úgy tűnik, hogy a gesztációs diabetes során megtalálhatók a metabolikus szindróma jellegzetességei, mint visceralis obesitas, dyslipidaemia, magas vérnyomás, IR/HI.

A felosztást vázlatosan szemlélteti az *1. táblázat.*

Az új felosztás célja az etiológiai szempontok figyelembevételére irányuló törekvés pontosabb meg-

A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

Rövidítések: IGT = kóros cukortolerancia; IFG = (kóros) emelkedett éhomi vércukor; LADA = lappangva kialakuló diabetes felnőttkorban; GAD = glutaminsav-dekarboxiláz; MODY = „érettkori" jellegű diabetes fiatalokban; IR = inzulinrezisztencia; HI = hyperinsulinaemia

1. táblázat: A diabetes szindróma vázlatos felosztása

I. 1-es típusú diabetes
   A. immun eredetű
   B. idiopathiás (autoimmun marker nem mutatható ki)

II. 2-es típusú diabetes (amely kórforma a dominálóan inzulinrezisztens és mérsékelt inzulinszekréciós zavarral járó formáktól a dominálóan inzulinszekréciós zavart mutató, és csak mérsékelt inzulinrezisztenciával járó formákig tart)

III. Egyéb speciális diabetestípusok
   – a béta-sejt-funkció genetikus defektusa
   – az inzulin hatékonyságának genetikus defektusa
   – az exocrin pancreas betegsége
   – endocrinopathiák
   – gyógyszerek vagy kémiai anyagok által indukált
   – fertőzéses eredetű
   – az immunmediált diabetes ritka formái
   – egyéb, diabetesszel járó genetikus szindrómák

IV. Gesztációs diabetes

testesítése volt. Kétségtelen, hogy az exogén inzulinra – a túlélés végett – kizárólag az 1-es típusú cukorbetegeknek van szüksége. Más kategóriákban is szükség lehet inzulinkezelésre, de ilyenkor az nem az életben maradás, hanem a vércukorszint normalizálása céljából indokolt.

1-es típusú diabetes mellitus

Két alcsoportját különböztetik meg: autoimmun és idiopathiás forma. Mindkét csoportra jellemző, hogy túlnyomórészt gyermekekben, serdülőkben vagy fiatal felnőttekben fordul elő, bár kivételesen bármely életkorban felléphet (19). Jellemző rá a hirtelen kezdet, az ún. klasszikus tünetek, mint nagyfokú szomjazás, sok vizelés, szájszárazság, gyors testi leromlás. A kórkép típusos esetben néhány hét vagy hónap alatt manifesztálódik, nemritkán a beteget súlyos ketoacidosis, coma állapotában szállítják kórházba.

Kialakulásában *genetikai hajlam* talaján meginduló autoimmun folyamat játszik meghatározó szerepet. A genetikai hajlam ebben a csoportban a humán leukocyta antigen (HLA) géneken nyugszik. Ezen gének a 6-os kromoszóma rövid karján elhelyezkedő MHC (major histocompatibility complex) géncsoport részét képezik.

Míg néhány évtizede az első osztályba (class I) tartozó HLA-A-B-C gének és a diabetes előfordulási gyakorisága között észleltek összefüggést, jelenleg a második osztály (class-II) génjei (HLA-DP-DQ-DR) és az 1-es típusú cukorbaj közötti kapcsolatot szorosabbnak vélik. Kiderült, hogy a kaukázusi eredetű népességben (így hazánkban is) elsősorban a DR3 és/vagy DR4 allélek és az 1-es típusú diabetes között áll fenn pozitív szignifikáns kapcsolat. Kiderült az is, hogy a DR2-t hordozó egyének védettek e betegségtől. A további genetikai irányú kutatások – elsősorban a DQ allélek vizsgálata – mélyebb betekintést nyújtott e kórforma megismerésébe, ebben a hazai diabetológia is jelentős szerepet játszik (3, 29).

Ugyanakkor nyilvánvalóvá vált, hogy önmagában a genetikai hajlam még nem jelent feltétlenül későbbi diabetest. Kimutatták, hogy a magyar lakosság jelentős része hordoz diabetogen alléleket, de ezen egyének közül csak nagyon kevesen válnak cukorbeteggé!

A genetikai hajlam mellett bizonyos környezeti tényezők indíthatják meg az autoimmun folyamatot, melyben celluláris és humorális tényezők egyaránt szerepet játszanak. Ezen környezeti tényezők között régebben elsőként egyes vírusok, mint parotitis epidemica, encephalomyocarditis, influenzavírusok stb. patogenitását tételezték fel. Bizonyos epidemiológiai megfigyelések is alátámasztani látszottak a vírusok kóroki szerepét, például megfigyelték, hogy influenzajárványok után bizonyos idővel az 1-es típusú cukorbetegség incidenciája emelkedett (1, 22, 37, 38).

Manapság a vírusteória némileg háttérbe szorult, egyéb környezeti tényezők szerepe került előtérbe, mint a szabad gyökök patogén hatása, ill. az anyatejes táplálás hiánya az első hónapokban. Utóbbi elképzelést sokan támadják, e teória hívei epidemiológiai megfigyelések eredményeire támaszkodnak. Az észak-európai országokban a II. világháborút követő időszakban a nők esztétikai okokból tápszerrel etették kicsinyeiket. Ezen országokban a legmagasabb ma az 1-es típusú diabetes prevalenciája! Feltételezik, hogy a tehéntej alapú tápszerben olyan antigénstruktúra van, melyet a szervezet „hibás felismerés" miatt a béta-sejt membránjának szerkezetével azonosít, s „ellenségként" elpusztítja azt (1).

Az 1-es típusú cukorbaj előfordulási gyakorisága alacsony, hazánkban gyermekdiabetológusok felmérése alapján a prevalencia 14 éves életkorig 16/100 000 lakosra (38).

A prevalencia Európában észak-déli irányú csökkenő tendenciát mutat, legmagasabb a skandináv államokban és Finnországban, legalacsonyabb Dél-Európában (22). Az új felosztás megkülönbözteti az „autoimmun" formát, ahol a folyamatra jellemző említett markerek egyike-másika kórjelző titerben, ismételten kimutatható, míg a lényegesen kisebb csoportban ilyen markereket nem lehet kimutatni.

Természetesen ezen betegek egyedüli helyes kezelése a minél előbb bevezetett inzulinterápia, mely gyakorlatilag egyet jelent az intenzív krónikus inzulinkezeléssel (ICT).

Az utóbbi évtized klinikai kutatásainak eredménye, hogy körvonalaztak egy újabb alcsoportot ezen kórformán belül. Ezek a betegek általában kissé idősebbek mint a klasszikus 1-es típusú betegek, de fiatalabbak mint a 2-es típusú betegek. Ugyanakkor általában sovány testalkatúak, betegségük gyakran véletlenül kerül felismerésre, ami miatt általában 2-es típusú cukorbetegségnek kórismézik, s aszerint is kezelik őket, vagyis ezek a betegek a 2-es típusú diabetes „álarcában" jelennek meg az orvos előtt. Közöttük gyakran pozitívak bizonyos autoimmun markerek, elsősorban az anti-GAD pozitivitását találták ebben a kategóriában kórjelzőnek. E kórformát LADA névvel illetik (latent autoimmun diabetes in adults = lappangva kialakuló cukorbetegség felnőttekben).

Nemrégiben morfológiai bizonyítékot találtak e kórforma autoimmun eredete mellett. Japánban epekő-eltávolítást végeztek egy LADA-ban szenvedő betegben, akinek

előzetes beleegyezése után hasnyálmirigy-biopsziát végeztek a műtét során. A biopsziás mintában típusos inzulinitist észleltek. Ezzel bizonyítást nyert ezen kórforma autoimmun patomechanizmusa (36).

Megfigyeléseink szerint ez a diabetesforma egyáltalán nem ritka, 1-es típusú betegeink mintegy 6–8%-át teszi ki. Differenciáldiagnózisa gyakran problematikus, elsősorban a fiatalkori 2-es típusú cukorbetegségtől kell elkülöníteni (MODY kórformák!). Nehézséget jelenthet a 2-es típusú diabetes azon kisebb csoportjától történő differenciálás is, ahol a betegek sovány testalkatúak, domináló molekulárbiológiai sajátosságuk az inzulinszekréció zavara (11, 14, 18). Olyan nézet is ismert, hogy a sovány testalkatú, látszólag 2-es típusú cukorbetegségben szenvedők kivétel nélkül a LADA kórformába tartoznak. Ez minden bizonnyal túlzó elképzelés, de kétségtelen, hogy bizonyos esetekben nagyon nehéz az elkülönítés e két kórforma között! Amennyiben egy vagy több autoimmun marker pozitív, ez megerősíti az 1-es típusú diabetes jelenlétét, ezek hiányában gyakran bizonytalan a kórisme. Kivételes esetekben a lassú autoimmun folyamat meg is állhat, további diagnosztikus nehézségeket okozva (28). Megfigyeléseink szerint a LADA betegek genetikailag a klasszikus 1-es típusúakhoz állnak közel, szövődményeik közül is inkább a microvascularis, kevésbé a macrovascularis károsodások dominálnak (29). Lehetséges azonban, hogy nincs mindig éles határ e két alcsoport között, s bizonyos esetekben a pontos tipológiai diagnózis nem állapítható meg. Előfordulhat, hogy fiatal cukorbeteg diabetesét hasnyálmirigygyulladás okozta, de a beteg – alkoholizmusát tagadva – erről nem tájékoztatja az orvost (44):

A pontos diagnózisnak fontos gyakorlati jelentősége van, mert a LADA betegeket első pillanattól kezdve inzulinkezelésben kell részesíteni csakúgy, mint azokat a pancreatogen cukorbetegeket, akik kizárólag diétával nem tarthatók anyagcsere-egyensúlyban. A hibás kórisme és a helytelen – orális – kezelés következtében a betegek szénhidrát anyagcseréje labilisabbá válik, és szövődményeik hamarabb és súlyosabb formában alakulnak ki. Bizonytalan tipológiájú esetekben mindenképpen az inzulinkezelést kell bevezetni, ez nem árthat a betegnek, s a visszatáplálás törvénye értelmében a beteg sokáig megőrzi inzulintermelő képességét. Ez rövid távon a betegség stabilitását segíti elő, hosszú távon pedig a specifikus szövődmények kialakulását késlelteti.

Fontos az 1-es típusú betegek *„remissziós fázis"*-ának ismerete. Ez az állapot minden jól kezelt betegben kialakul. Nemritkán olyan mértékű lehet, hogy a beteg – látszólag – inzulinkezelés nélkül is egyensúlyban marad. Fontos, hogy az inzulin adagját annyira csökkentsük, hogy hypoglykaemiák ne forduljanak elő, de az inzulin teljes elhagyása hiba. Akár nevetségesen kis adagú exogén inzulinkezelést tartsunk fenn, mert a „visszatáplálás" (feed back) törvénye alapján az endogén inzulintermelés megtartása csak így biztosítható (13).

A pontos kórisme gyakran nem dönthető el az alapellátás szintjén, ezért bizonytalan esetekben helyes a betegeket olyan központokba irányítani, ahol az endogén inzulin, ill. autoimmun markerek meghatározását el tudják végezni. Fontos, hogy a „fiatal középkorú", normális testalkatú betegek között, akiknek betegsége gyakran véletlenül, tünetmentesen derült ki, keressük a LADA kórformát.

A 2-es típusú diabetes

Ezen alcsoport is heterogén kórforma. Általában 35–40 éves kor felett alakul ki, de újabban serdülőkorban is egyre gyakrabban látjuk, igaz, hogy ebben az életkorban elsősorban a cukorbaj előállapotát (IGT) kórismézhetjük (24). Típusos esetben az ide tartozó betegek túlsúlyosak, az obesitas döntően hasi elhelyezkedésű. Ezen betegek meghatározó molekulárbiológiai sajátossága az inzulinrezisztencia (IR) és a – feltehetően – kompenzatorikus hyperinsulinaemia (HI). Ameddig a hasnyálmirigy képes inzulin-túltermeléssel kompenzálni az IR-t, addig cukorbetegség nem alakul ki. Ha az inzulintermelés kimerül, vagyis a megnövekedett igénynek már nem tud megfelelni, akkor kialakul a 2-es típusú cukorbetegség. Hangsúlyozni kell azonban, hogy nem csak az IR, hanem az inzulintermelés zavara is kimutatható a 2-es típusú cukorbajban. Kétségtelen, hogy az elhízott, típusosnak mondott diabeteses betegekben jelentősebb az inzulin hatékonyságának zavara mint a szekréció csökkent volta, de a diabetest minden esetben a két molekulárbiológiai „hiba" közösen idézi elő.

A 2-es típusú diabetesnek hosszú élettörténete van. Nagyon kifejezett a genetikai hajlam, sokkal erősebb, mint 1-es típusban, de sajnos még nem ismerjük a diabetogén gén(eke)t.

Az kétségtelen, hogy genetikai összefüggései szorosabbak, mint az 1-es típusú diabetesben. Kimutatták, hogy ha egypetéjű ikerpárok egyik tagjának cukorbaja 25 éves kora előtt manifesztálódott, akkor a még egészséges iker esélye a cukorbetegségre 50%-os. Ha azonban a cukorbeteg iker betegsége 50 éves kora után kezdődött, akkor a még egészséges iker 100% valószínűséggel diabeteses lesz. Ha mindkét szülő 2-es típusú cukorbeteg, utódaik diabeteskockázata elérheti az 50%-ot (30). Európai eredetű népességben nem találtak összefüggést a 2-es típusú diabetes megjelenése és a HLA-rendszer között. Biztosnak látszik az a megfigyelés, hogy az egyes rasszokban eltérő genetikával kell számolni, ezért lenne fontos, hogy a hazai 2-es típusú diabeteses családok vérmintáit összegyűjtsük, hogy ezekből később fontos eredményeket tudjunk megállapítani (8, 23, 25)!

A jelentős, de sajnos még nem eléggé ismert genetikai hajlamosító kórokok mellett meghatározó szerep jut a környezeti tényezőknek is. Az egészségtelen táplálkozás, az ülő életmód elhízást okoz. Az Egyesült Államokban „elhízási járvány"-ról beszélnek, s tény, hogy a testtömegindex (BMI) és a diabetes, valamint a szív- és érrendszeri betegségek között szoros korreláció van. Például 30 feletti BMI esetén a cukorbetegség előfordulása 8-szoros gyakoriságú. A kalória-zsírdús, sok cukrot tartalmazó étrend kevés mozgással, a legfontosabb cukorbetegséghez vezető környezeti tényező. Újabb megfigyelések ehhez egyéb ártalmas szokásokat, így a dohányzást is hozzáadják. Kimutatták, hogy a rendszeres cigarettázás inzulinrezisztenciát okoz (42). Hasonlóan káros a nagymennyiségű rendszeres alkoholfogyasztás is.

Az ártó genetikus és környezeti tényezők hatására tehát elsősorban inzulinrezisztencia alakul ki, melynek létrejöttében számos ok szerepel. Az örökletes és a környezeti tényezők sajátos kölcsönhatását tételezi fel a 2-es típusú diabetes ún. *„takarékos gén"* (thrifty genotype) elmélete.

Eszerint a vadász-gyűjtögető életmódot folytató társadalmak idején (korai kőkorszak) azon egyedek maradtak fenn, akik anyagcseréje alkalmazkodni tudott az éhezés (gyakori) és a bőség (ritka) periódusainak változásaihoz. Nagyobb állat elejtése során a jól alkalmazkodók az állat húsát saját szervezetükben tárolták, s azt az éhezés időszakában felhasználták. A tárolást ezen elképzelés szerint a „takarékos gének" az inzulin mobilizálásán keresztül szabályozták. Vagyis az inzulin ezen egyének és egyúttal a fajta túlélését biztosították (26). (Megjegyezzük, hogy legújabban kísérlet történik, hogy az inzulin ezen szerepét a nemrégen felfedezett hormon, a leptin venné át. Ez a fehérje szabályozza a táplálékfelvételt, hatására csökken az étvágy. IR helyett egyesek leptinrezisztenciáról beszélnek, s a 2-es típusú diabetes lényegét a leptinrezisztenciában vélik megtalálni. Ezen elképzelések egyelőre még nincsenek kellően bizonyítva) (4).

A modern korban azok a népcsoportok, melyek évszázadokig primitív körülmények között éltek, hirtelen radikálisan megváltozott életviszonyok és táplálkozási körülmények közé kerültek. Ez a „coca kolonizáció" néven is ismert folyamat azt eredményezte, hogy az eddig a tárolás és túlélés céljait szolgáló génrendszer és végrehajtója, az inzulin (leptin?) mára jelentős elhízást, zsír- és cukoranyagcsere-károsodást, magas vérnyomást, gyorsult véralvadást idézett elő. Tény, hogy a legmagasabb diabetesprevalencia éppen a zárt etnikai csoportokban észlelhető, mint az észak-amerikai pima indiánokban, ausztráliai bennszülöttekben, csendes-óceániai szigetlakókban stb. (7, 49).

A 2-es típusú diabetes kialakulásában tehát meghatározó szerepe van az IR-nak.

Korábban arra gondoltak, hogy ennek biokémiai alapja a célsejteken (például vázizomzat) elhelyezkedő specifikus receptorok számának csökkenése (27). Ma már tudjuk, hogy a kétségtelenül kimutatott receptorszám-csökkenés maga is következmény, a hyperglykaemia, hyperinsulinismus eredménye (down reguláció). Jobban megismerve az inzulinreceptor szerkezetét kiderült, hogy az inzulinhatékonyság csökkenésében ún. sejten belüli mechanizmusok zavara játszik döntő szerepet. Ebben sok tényező vesz részt, így bizonyos – a cukor sejten belüli metabolizálódásában aktív – enzimek feltehetően genetikus eredetű hibáin kívül a glukóztranszporterek zavara, vagyis az inzulin jelátvivő működésének hibái („signal mechanizmus zavara") egyaránt nagy jelentőségűek (21).

A vázolt folyamatok következtében is károsodik a béta-sejtek inzulinelválasztása. A béta-sejt szekréciós zavarát már az IGT-állapot előtt, ún. borderline diabetoid cukorterhelési görbét produkáló egyénekben is megfigyelték. Az IR miatt a szervezet egyre nagyobb mennyiségű inzulin kibocsátásával igyekszik a cukorháztartást egyensúlyban tartani. Úgy tűnik azonban, hogy ezt a funkciót a genetikailag érintett, 2-es típusú diabetesre hajlamos egyén csak idéig-óráig tudja teljesíteni. Az inzulinszekréció kimerül, kialakul a tartós éhomi hyperglykaemia, a diabetes. A folyamatos magas vércukorszint valamennyi későbbi szövődmény kialakulásában meghatározó szerepet játszik. Ez a „glukóztoxicitás" érvényesül például amikor sulfanylurea típusú készítmények hatástalanságát észleljük 14 mmol/l feletti vércukorérték állandósulása esetén.

Bizonyosnak látszik, hogy a 2-es típusú cukorbaj kialakulásában már kezdettől jelen van az inzulintermelés – genetikusan determinált – zavara is. Régi megfigyelés, hogy visceralis elhízásban szenvedő egyénekben jelentős HI van. Ugyanakkor közülük csak bizonyos hányad válik cukorbeteggé! A cukorbetegség megjelenésében tehát az IR/HI nem elegendő, az inzulintermelés hibája is szükséges! Genetikailag intakt kövér egyének tartós HI-val uralni tudják a szénhidrát-anyagcserét!

A 2-es típusú cukorbetegség korai metabolikus zavara az inzulinszekréció első, gyors fázisának elvesztése. Mint ismeretes, a béta-sejtek megfelelő stimulusra 3–5 percen belül gyors inzulinelválasztással reagálnak. Ez az inzulinkiáramlás a diabetes korai periódusában megszűnik, majd helyet ad a késői, elhúzódó, túlzott inzulintermelésnek. E kóros folyamat eredményeképpen az ilyen egyének vércukorszintje táplálkozást követően először hyperglykaemiát mutat, majd elhúzódó HI jellemzi a képet. Ezen patofiziológiai eltérést a klinikai gyakorlatban elsősorban intravénás glukóz adása kapcsán regisztrált vércukor- és egyidejű széruminzulinszint-mérésekkel tudjuk igazolni.

A 2-es típusú cukorbetegség további fontos kórélettani jellemzője a túlzott glikogenolízis. A máj nagy mennyiségű keményítőt bont le cukorrá, és ezt a keringésbe dobja, jelentős hyperglykaemiát eredményezve. Ennek oka is az IR. Ez ugyanis nemcsak a vázizomzatra, hanem a májra, sőt a zsírszövetre is kiterjed. Egészséges viszonyok mellett az inzulin gátolja a cukor szabaddá válását a májból, de IR esetén ez a hatása csökken vagy elvész. Az IR tehát komplex módon – korai szekréciós zavarral együtt – vezet a 2-es típusú diabeteshez. (Ide kívánkozik *Randle* majd 4 évtizede publikált elképzelése, melyben a zsíranyagcsere zavarát tartotta elsődlegesnek a 2-es típusú cukorbetegség kialakulásában (31). Kétségtelen, hogy a szabad zsírsav szint emelkedése akadályozza a sejtek cukorfelvételét, azaz IR-t okoz).

1988 óta a túlsúllyal járó 2-es típusú diabetest – és előállapotát, az IGT-t – egy szélesebb tünetegyüttesbe sorolják. A *metabolikus szindróma* koncepciója klinikai megfigyelések, állatkísérletes vizsgálatok eredményei és epidemiológiai közlések alapján látott napvilágot. *Reaven* eredeti feltételezése értelmében számos anyagcsere- és vascularis, ill. hemorheológiai eltérés között ok-okozati összefüggés van, melyekért az IR/HI lenne a felelős (32). A tünetegyüttes kialakulásának mechanizmusát illetően nincs konszenzus, de tény, hogy e szindróma jegyeit számosan hordozzák a fejlett országokban (8). Az is tény, hogy e szindróma halmozott cardiovascularis kockázatot jelent szívinfarktus, stroke és perifériás érbetegség irányába. Hasznos gyakorlati eredmény, hogy az ide tartozó betegeket nem szabad kizárólag cukorbeteg-

ként kezelni (15). A holisztikus betegvezetés és terápia lehetővé teszi, hogy elkerüljük a súlyos katasztrófaállapotokat! A helyes szemlélethez nagy segítség texasi szerzők „közös termőtalaj" (common soil) hasonlata. Ők hangsúlyozzák, hogy e tünetcsoport számos kóros elváltozása közül (szénhidrát-, zsíranyagcsere-zavar, hypertonia, gyorsult véralvadás stb.) egyik sincs privilegizált helyzetben, azaz mindegyik egyforma fontosságú, bármilyen sorrendben kialakulhatnak (6). Ez a szemlélet lehetővé teszi ezen állapot korai felismerését, a célzott szűrést, s így a korai korszerű beavatkozást. (Más kérdés, hogy a kiemelt egyének egy része gyorsan lemorzsolódik, nem tekinti magát betegnek, s elvész az egészségügyi hálózat szeme elől!) (16). Éppen a metabolikus szindróma koncepciójának elterjedése eredményezte a 2-es típusú diabetes újszerű meghatározását: eszerint a (2-es típusú) cukorbetegség olyan idült cardiovascularis kóros állapot, melyhez hyperglykaemia társul.

A szindróma molekulárbiológiai alapja *Reaven* szerint az IR/HI. Az IR meghatározó szerepét általában nem vitatják, de a HI szerepe kétséges. *Zimmet* felveti, vajon bűnös-e az inzulin, avagy csak bűnsegédi bűnrészes, esetleg ártatlan kívülálló (50)? Néhány éve előtérbe került a postprandialis hyperglykaemia önálló kockázati jelentősége. Számos epidemiológiai vizsgálat eredménye arra utal, hogy nem az éhomi, hanem inkább az étkezést követő vércukoremelkedés atherogen (12, 43). Ez a feltételezés részint parancsolóan előírja a mindennapi gyakorlatban a betegek rendszeres étkezés utáni vércukorvizsgálatát, részint még inkább felértékeli az IGT-állapotot, vagyis az étkezés utáni mérsékelt hyperglykaemiát. Ismeretessé vált, hogy étkezést követően tartósan magas lehet a triglyceridszint, gyorsul a véralvadás, növekszik a reaktív endogén inzulin kiáramlás is (ha még van!), vagyis helyesebb postprandialis állapotról beszélni. Lehetséges, hogy az eredeti koncepcióban a HI helyét a mérsékelt postprandialis hyperglykaemia, ill. ezen állapot veszi át.

Bár klinikai szempontból kevésbé jelentős, de tudnunk kell, hogy a diabetes érinti a hasnyálmirigyben termelődő egyéb hormonok működését is. Közülük legfontosabb a glukagon szerepe. Ez a fehérjetermészetű hormon sok tekintetben ellentétes hatású az inzulinnal, növeli a vércukorszintet, intakt működés esetén kivédi a kóros vércukorcsökkenést. Hyperglykaemia csökkenti a glukagontermelést, de diabetesben ez a szupprimáló hatás károsodhat. Hasonlóan csökken a szomatosztatinszekréció is hyperglykaemia esetén, ill. cukorterhelésre. A diabetes kialakulásában tehát szerepük lehet az egyéb pancreashormonoknak is. Unger, amerikai kutató néhány évtizede még „bihormonális" betegségről írt (inzulin + glukagon).

Néhány szót kell ejtenünk a 2-es típusú diabetes morfológiai következményeiről. Ezek szemben az 1-es típusú cukorbajjal, nagyon szegényesek. Hiányzik az autoimmun folyamatra utaló insulinitis jellegzetes szövettani képe. A Langerhans-szigetek száma általában csökken, ezen belül csökken a béta-sejtek tömege is. Megnő az alfa-sejtek aránya, sőt egyesek szerint számuk abszolút értelemben is megszaporodik.

Pár éve nagy visszhangot keltett az a morfológiai felfedezés, hogy 2-es típusú cukorbetegségben meghaltak Langerhans-szigeteiben, a sejtek alaphártyája és a capillárisok között elhelyezkedve, régiónként eltérő mértékben felhalmozódva hialinra emlékeztető lerakódások találhatók. E fehérje tartalmú képződményeket amiloid polipeptidnek, vagy amilinnek nevezték el.

Eleinte úgy tűnt, hogy az amilin a 2-es típusú diabetes specificus jelzője, markere. Ez az álláspont később megváltozott, mai ismereteink alapján az amilin hormon, a béta-sejtek által termelt inzulinnal együtt elválasztódó, de attól eltérő szekréciós ingerekre képződő 37 aminosavból álló peptid. Számos tanulmány után sincs tisztázva élettani, még kevésbé patológiai szerepe. Elsődleges hatásának a gyomorürülés lassítását tartják, de szerepe lehet a máj- és izomszövet glukóz- és glikogén-anyagcseréjében is. Lehetséges, hogy alaposabb megismerése a „bihormonális" mechanizmust „trihormonális"-ra fogja módosítani. Inzulinnal együtt adva a cukoranyagcserét kívánták stabilizálni, a klinikai megfigyelések eredményei ezen hatást eddig kevéssé támasztották alá (47, 48).

Amerikai reprezentatív felmérések óta tudjuk, hogy a 2-es típusú cukorbetegség diagnózisakor a szövődmények már gyakorta megtalálhatók. Így például retinopathia minden ötödik betegben, vesekárosodás minden 10. betegben jelen van (45). Nem ritka, hogy a beteg látásromlás miatt a szemészt keresi fel, aki a jellegzetes diabeteses elváltozásokat fedezi fel a szemfenéken, s ő irányítja a beteget belgyógyászhoz (5). Úgy gondoljuk, hogy a diabetes kórismézésekor a betegség már átlagosan 5–6 éve fennáll, de tünetszegénysége miatt sokáig nem kerül felismerésre! Tapasztalataink szerint, ha ilyen beteg – ritkán – klasszikus diabeteses tünetek miatt keresi fel az orvost, akkor a betegség akár már több évtizede is jelen lehet. Vagyis „friss" 2-es típusú cukorbetegség nem létezik! Ennek a ténynek az ismerete az orvosban fokozott felelősséget kell ébresszen, mert a beteget azonnal vizsgálnia kell a szövődmények irányába!

Fentiek alapján nyilvánvaló, hogy az ide sorolható betegek jelentős részének sokáig semmilyen panasza nincs, s betegségük rendszerint véletlenül, egyéb vizsgálatok során derül ki. Gyakran a mérsékelten emelkedett vércukorértéknek nem tulajdonítanak jelentőséget, ami további időveszteséget jelent.

A 2-es típusú betegek kisebb csoportja normális testalkatú, bennük elsősorban az inzulintermelés zavara dominál, az IR alárendelt jelentőségű.

A 2-es típusú cukorbetegség két formájában a terápiás elvek eltérnek. A túlsúlyos kategóriában ma diéta és rendszeres testmozgás mellett elsőként acarbose-t, ill. metformint alkalmazzunk. Ezen készítmények ugyanis nem okoznak HI-t, további testsúlygyarapodást. A későbbiekben más, újonnan bevezetett szerek adása is szóba jöhet elsőként választandó szerként, melyek az inzulin perifériás hatékonyságát javítják, „inzulinszenzitizer"-ek (thiazolidinedionok).

A sovány testalkatú 2-es típusú betegek első választott készítménye lehet valamilyen sulfanilurea, esetleg glinidek. Javasolt az egyenletesebb hatású mikronizált formák adása a sulfanilurea készítmények közül.

A kísérő lipid elváltozások eredményes kezelése gyakran a cukorháztartást is tartósan javítja.

Régebben ebbe a (2-es típusú) csoportba tartozott a halmozott familiáris előfordulású, fiatalokban jelentkező, de inzulinkezelésre sokáig nem szoruló állapot a MODY (maturity onset diabetes in the young = érettkori típusú cukorbaj fiatalokban) (10, 17). Az utóbbi évek genetikai kutatásának érdeme, hogy ezen betegek nagy részében

tisztázta a genetikai kiváltó okokat, valamelyik, a cukor metabolizálásában szerepet játszó enzim genetikus defektusát. Az egyes enzimzavarok szerint a MODY több alcsoportra oszlik, melyek egyúttal a klinikai kép súlyosságát is meghatározzák. Leggyakoribb MODY-kórforma a 12. kromoszóma mutációja, a hepatocyta nuclearis factor 1-alfa génjének hibájával. Ugyancsak gyakori a glukokináz gén mutációja, amely a glukokináz enzim kóros működését eredményezi. Ezáltal a glukóz intracelluláris metabolizmusa károsodik. Egyéb ritkább genetikus hibák is a MODY klinikai képét eredményezi (35).

Nem familiáris megjelenési alakja a NIDDY (non-insulin-dependent diabetes in the young), melyről újabban nem lehet olvasni! Kérdés, hogy önálló alcsoport volt-e?

Számos heredodegeneratív tünetegyüttes egyik tünete az emelkedett vércukorszint, a gyermekgyógyászati irodalom eddig mintegy 50 ilyen szindrómát tart számon.

Ezen kórformákat a legújabb felosztás az *egyéb speciális diabeteses kórformák* között tárgyalja, mert ezen alcsoportok nagy részének genetikus háttere tisztázott.

Hasonlóan genetikailag determinált enzimzavarra vezethető vissza egy érdekes familiáris anomália. Ezekben a családokban a proinzulin-inzulin átalakulás a megfelelő enzim működészavara miatt hiányosan történik. Ilyen betegekben a szérum proinzulinszintje magas, inzulinszintje alacsony. Tekintettel arra, hogy a proinzulin vércukorcsökkentő hatása az inzulinnak mintegy 1/6-a, ezek a betegek klinikailag enyhe diabetesben szenvednek.

Néhány szót kell ejteni az egyéb diabeteses kórformák között a pancreatitis következtében kialakult cukorbetegségről. Ez a kórforma sajnos hazánkban is rohamosan szaporodik, elsősorban az elterjedt alkoholizmus miatt. Itt a külső szekréciós mirigyállomány gyulladása ráterjed a belső szekréciós struktúrákra, s előbb utóbb – a folyamat kiterjedésétől függően – inzulinhiányos diabetes alakul ki. Itt azonban, eltérően az autoimmun diabetestől, nemcsak az inzulintermelő sejtek, hanem minden endokrin sejtcsoport, így a glukagontermelő alfasejtek is elpusztulhatnak. Ezt a kórformát tehát – ha a diéta önmagában már nem elegendő – inzulinnal kell kezelni. A hypoglykaemiák itt elhúzódóbbak, mint 1-es típusú cukorbajban, éppen a glukagon kompenzáló hatásának elmaradása miatt! További sajátossága e kórformának, hogy a külső szekréciós rendszer is károsodik, ezért a betegek komoly emésztési zavarokban is szenvednek, gyakori a hasmenés, a felszívódási zavar, mely a cukorháztartás dekompenzációjához is vezet. További sajátosság, hogy az ide tartozó betegek éppen alkoholizmusuk következtében fokozottan hajlamosak a neuropathiás szövődményekre.

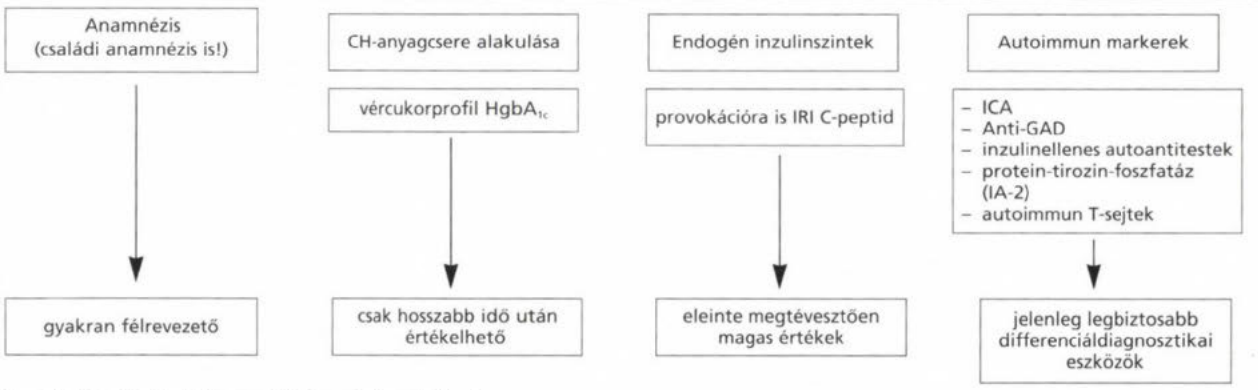
Tekintettel arra, hogy a pancreatitishez vezető folyamatok sokfélék lehetnek, a pancreas diabetes is heterogén kórforma. Hazánkban leggyakoribb kórok sajnos az alkoholizmus, mely típusosan recidiváló hasnyálmirigy-gyulladások után okozza a pancreas állományának jelentős pusztulását. Természetesen egyéb okok is vezethetnek pancreatitishez, és így pancreas diabeteshez. Leggyakoribb kórok az epeútrendszer betegsége, melyet kő, gyulladás másodlagos szűkület, ritkábban daganat, esetleg bélféreg okozhat. A pancreas daganata szintén okozhat másodlagos cukorbetegséget, de a folyamat rendszerint gyorsan progrediál, s az általános és lokális tumoros tünetek uralják a klinikai képet. Kivételesen magas trigliceridszint is okozhat heveny hasnyálmirigy-gyulladást, mely a mirigyállomány és környékének súlyos önemésztődését, pancreasnecrosist okozhat (46).

Érdemes megjegyezni, hogy mai szemmel nézve ez az egyetlen diabeteses kórforma, mely közel 100%-ban megelőzhető lenne...

Gyakorlati szempontból fontos ismeret, hogy egyes gyógyszercsoportok diabetogen hatásúak lehetnek. Régebben például „szteroid diabetes"-ről beszéltek, ugyancsak diabetogen lehet thiazid szerek folyamatos adása is. Mai nézet szerint ezen készítmények vércukoremelő hatása csak olyanokban érvényesül, akiknek 2-es típusú diabetesre genetikailag hajlamuk van. E szerek tehát csak „aktiválják" a lappangó cukorbetegséget.

A diabetes szindróma differenciáldiagnózisa elsősorban a nem jellegzetes tünetekkel, esetleg panaszmentesen kezdődő cukorbetegség esetében okozhat problémát. Olyanokról van általában szó, akiknek betegsége véletlenül derült ki, akik normális testsúlyúak, életkoruk 30 és 50 év között van. A differenciálás eszközeit az *1. ábra* illusztrálja.

IGT-állapot. A diabetes és a normális anyagcsereállapot között helyezkedik el. Kizárólag 75 g cukorral történő orális terhelés során lehet kórismézni. A vércukorértékek 7 és 11 mmol/l között helyezkednek el. Jelentősége elsősorban epidemiológiai, mert *Sartor* vizsgálatai óta ismerjük ezen állapot atherogen rizikó voltát (34).



1. ábra: A tipológiai differenciáldiagnózis eszközei
CH = szénhidrát; IRI = immunoreaktív inzulin; ICA = szigetsejt-ellenes antitest; GAD = glutaminsav-dekarboxiláz; IA = inzulin autoantitest

Új fogalom az emelkedett éhomi vércukorszint (IFG = impaired fasting glucose) A betegek kímélése, talán költségkímélés miatt vezették be a diagnosztikába. Az IFG és IGT csak részben fordul elő ugyanazon betegcsoportban, gyakran más-más populációt takarnak. Amióta a postprandialis hyperglykaemia nagy valószínűséggel független kockázati atherogen tényező, az IGT diagnózisa, vagyis az OGTT elvégzése még inkább javasolt (33, 40, 41).

A diabetes mellitus kórismézése

Az 1-es típusú diabetes mellitus általában viharos tünetekkel kezdődik, nagyfokú szomjúzás, szájszárazság, polyuria, adynamia, leromlás kíséretében. Nemritkán azonban a tünetek kevéssé jellemzőek, sőt a LADA csoportba sorolható betegek diabetesét gyakran véletlenül ismerik fel, tünetmentesen. Éppen ez a kezdet okoz diagnosztikus nehézségeket, vezet téves tipológiai és terápiás következtetéshez.

Elsősorban gyermekkorban nem ritka, hogy a beteget ketoacidosis tünetei között mentő szállítja kórházba. Az sem ismeretlen, hogy a beteget heveny hasi tünetekkel sebészeti osztályra szállítják, sőt kivételesen arra is volt példa, hogy az ilyen beteget megoperálták, akut has diagnózisával, s csak elkésve derült ki, hogy a panaszokat az extrém hyperglykaemia, ketoacidosis okozta („pseudoperitonitis").

A 2-es típusú cukorbetegek diabetesének kórtörténete általában a felfedezés előtt hosszú évekkel kezdődik. Egy nemrégi amerikai felmérés szerint 65 éves életkor felett a fel nem ismert cukorbetegség ugyanolyan gyakori, mint a felismert diabetes. Ez az adat is arra utal, hogy a 2-es típusú cukorbaj alattomos kezdetű.

Férfiaknál eléggé gyakori, hogy makacs balanitis, balanoposthitis hívja fel a figyelmet a cukorbetegségre. Nőknél elhúzódó gombás colpitis lehet a betegség első tünete. Máskor furunculosis, talpi fekély vagy jellegzetes bőrelváltozások, necrobiosis lipoidica, diabeteses bullák stb. keltik fel a figyelmet. Ritkán spontán hypoglykaemiás epizódok (inadekvát, irreguláris inzulintermelés!) irányíthatják figyelmünket diabetes felé.

A cukorbetegség diagnózisát bizonyos familiáris anamnesztikus adatok is elősegíthetik például halmozott családi diabetes-előfordulás, 4000 g feletti magzat(ok) világrahozatala, jellegzetes abdominalis elhízás, dislipidaemia sőt újabban a hypertonia fennállása is indokolja diabetes irányába történő vizsgálatainkat! Hasonlóan gyanús jel lehet a magas triglicerid-, kevésbé a koleszterinszint is. Ugyancsak gyanús lehet az alacsony HDL-koleszterin-érték is.

A diabetes számszerű diagnosztikus értékei epidemiológiai tanulmányok eredményei alapján (a szérumkoleszterin-szintekhez és a vérnyomásértékekhez hasonlóan!) az Amerikai Diabetes Társaság 1997-es ajánlásai értelmében csökkentek. Kiderült, hogy már mérsékelten emelkedett vércukorértékek is fokozott cardiovascularis rizikót jelentenek. Ezért a 7 mmol/l feletti éhomi érték – ismételt meghatározás alapján – bizonyítja a diabetes diagnózisát. 6–7 mmol/l közötti éhomi érték az új nomenklatúra szerint „emelkedett éhomi vércukorszintet" (impaired fasting glucose = IFG) jelent, ami maga után kell, hogy vonja az orális cukorterhelés elvégzését. Ha ezt követően egy érték 7,8 és 11 mmol/l között van, akkor továbbra is „kóros cukortoleranciáról (IGT-ről) beszélünk *(2. táblázat)*.

2. táblázat: A diabetes mellitus kórismézése

Gyanújelek:
1. Klasszikus tünetek (polydipsia, polyuria stb.)
2. Rizikópáciens (családban cukorbeteg, elhízott, hypertoniás, hyperlipoproteinaemiás egyén): évente vércukorellenőrzés
3. Bármely időpontban mért vércukor emelkedett (éhomra 6 mmol/l felett, étkezés után 11 mmol/l felett)

Bizonyítás:
A) A klasszikus tünetek fennállásakor
   1. legalább két alkalommal az éhomi vércukor 7 mmol/l felett, vagy
   2. legalább egy alkalommal az étkezés utáni vércukor 11 mmol/l feletti
B) Klasszikus tünetek nincsenek orális glukózterhelés
   1. éhomi vércukor 7 mmol/l felett van, vagy
   2. Kétórás érték 11 mmol/l felett van.

Emelkedett éhomi vércukorérték (IFG)
6,1–7,0 mmol/l között

Csökkent glukóztolerancia (IGT)
1. Klasszikus tünetek nincsenek
2. Orális glukózterhelés szerint
   a) Éhomi vércukor 6–7 mmol/l között
   b) Kétórás vércukor 7,8–11 mmol/l között

Diabetes fennállása kizárható
1. Éhomi vércukor ismételten 6 mmol/l alatt
2. Evés után kétórával a vércukor 7 mmol/l alatt

Az IGT-állapot szerepét sokáig alábecsülték. Csak a 80-as évek elején vált köztudottá – svéd epidemiológiai tanulmány alapján – hogy IGT-állapotú egyének között 5 év múlva szignifikánsan magasabb a szívinfarktus-prevalencia. Az IGT-állapot atherogen kockázati szerepét illetően változott a felfogás, mert míg régebben a HI-t, addig ma inkább a mérsékelt postprandialis hyperglykaemiát tartják meghatározónak. Ez az állapot becslések szerint $^1/_3$ részben változatlan marad, $^1/_3$ részben normális anyagcsereállapotba megy vissza, míg $^1/_3$ részben 2-es típusú diabeteshez vezet egy élet során.

Legújabban – ugyancsak epidemiológiai megfigyelések alapján – már az 5 és 6 mmol/l közötti éhomi vércukorértékeket is „gyanúsnak" gondolják, ezért tanácsos az ilyen egyéneket bizonyos időszakonként ellenőrizni.

Az új felosztást ért kritikák leginkább az IFG diagnosztikus értékét támadják. Érdekes, hogy a világ leggazdagabb országában ezt az új kategóriát részben takarékossági okok miatt vezette be, hogy egy vizsgálattal (4 helyett!) el lehessen dönteni a pontos kórismét. Ugyanakkor kétségtelen, hogy a legtöbb esetben ma sem nélkülözhető az orális cukorterhe-

lés elvégzése, különösen amióta megismertük a postprandialis hyperglykaemia fokozott atherogen jelentőségét (33, 40, 41)!

A diabetes szindróma klasszifikációjának és kórismézésének elvei és gyakorlata állandóan változik. A kívánatos etiológiai megközelítés a kauzális gyógyítás – és megelőzés – miatt kívánatos, sajnos ez ma még csak részben sikeres. A diagnózis új lehetőségei, a metabolikus szindróma koncepciójának gyakorlati elterjedése azonban már most is bíztató utat nyitott meg.

IRODALOM: 1. *Albert, L. J., Inman, R. D.:* Mechanism of disease: molecular mimicry and autoimmunity. N. Eng. J. Med., 1999, *341,* 2068-2074. – 2. *Atkinson, M. A., Eisenbarth, G. S.:* Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. Lancet, 2001, *358,* 221-229. – 3. *Atkinson, M. A., Maclaren, N. K.:* The pathogenesis of insulin dependent diabetes. N. Engl. J. Med., 1994, *331,* 1428-1436. – 4. *Cohen, S. E., Christos, S., M., Biddinger, S. C. és mtsa:* Dysregulation of leptin receptor in mice with hepatic insulin resistance Diabetes (Abstract Book) 2002, A298. old. – 5. *Deák Gy., Halmos T.:* Súlyos retinopathiát előidéző enyhe cukorbetegség. Szemészet, 1983, *120,* 88-90. – 6. *DeFronzo, R. A., Ferrannini, E.:* Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. Diabetes Care, 1991, *14,* 173-194. – 7. *Dowse, G. K., Hodge, A. M., Zimmet, P.:* Paradise lost: obesity and diabetes in Pacific and Indian Ocean populations. In. Progress in obesity research. Szerk.: Angel, A. John Libbey & Co. London, 1999, 227-238. old. – 8. *Eriksson, J., Korányi, L., Bourey, L. és mtsai:* Insulin resistance in type2 (non insulin-dependent) diabetic patients and their relatives is not associated with a defect in the expression of the insulin-responsive glucose transporter (GLUT-4) gene in human sceletal muscle. Diabetologia, 1992, *35,* 143-147. – 9. *Eriksson, J., Taimela, S., Koivisto, V. A.:* Exercise and the metabolic syndrome. Diabetolgoia, 1997, *40,* 125-135. – 10. *Fajans, S. S.:* Scope and heterogenous nature of MODY. Diabetes Care, 1990, *13,* 49-64. – 11. *Grósz A., Halmos T., Pánczél P. és mtsai:* A lassan kialakuló inzulindependens diabetes mellitus („1,1/2") klinikuma Orv. Hetil., 1993, *134,* 1631-1635. – 12. *Haller, H.:* The clinical importance of postprandial glucose. Diab. Res. Clin. Practice, 1998, *40* (suppl), S43-49. – 13. *Halmos T., Grósz, A., Kautzky L. és mtsai:* Tartós remisszió fiatal korban felismert cukorbetegségben. Orv. Hetil., 1990, *131,* 1628-1634. – 14. *Halmos T., Grósz A., Pánczél P. és mtsai:* Early correct classification in the Diabetes Syndrome-better long-term results. Diabetologia, 2001, *Suppl. 1,* A104. – 15. *Halmos, T., Jermendy, Gy.:* Metabolikus x-szindróma az ezredfordulón (elméleti vonatkozások és gyakorlati teendők). Orv. Hetil., 2000, *141,* 2701-2710. – 16. *Halmos T., Suba I., Kautzky L.:* Follow-up results in an outpatient clinic according to the patient's compliance in the Metabolic Syndrome (success and fiasco). Diabetes Res. and Clin. Practice (Abstract Book), 2000, *50, Suppl. 1* S111. – 17. *Halmos T., Suba I., Kautzky L.:* Klinikai megfigyelések ifjúkori non-inzulin dependens diabeteses betegeken Orv. Hetil., 1982, *36,* 223-230. – 18. *Halmos, T.:* Néhány szempont a 2-típusú (NIDDM) diabetes állandóan változó szemléletéhez. Diabetol. Hung., 1998, *5, Suppl. 3,* 1-6. – 19. *Halmos T., Suba I., Kautzky L.:* Inzulin-dependens (1-es típusú) diabetes mellitus időskorban. Orv. Hetil. 1998, *139,* 2829-2831. – 20. *Harris, M. I.:* Undiagnosed NIDDM-Clinical and public health issues. Diabetes Care, 1993, *16,* 642-652. – 21. *Kahn, R.:* Insulin receptors and insulin signaling in normal and disease states In International Textbook of Diabetes Mellitus Szerk.: Alberti K. G. M., Zimmet, P., DeFronzo R. A. és mtsai John Wiley and sons Ltd., Chicester-New York-Weinheim-Brisbane–Singapore-Toronto., 1997, 437-467. old. – 22. *Karvonen, M., Tuomilehto, J., Libman, I. és mtsa:* for the World Health Organization DiaMond Project Group. A review of the recent epidemiological data on the worldwide incidence of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. Diabetologia, 1993, *36,* 883-892. – 23. *Korányi, L., Tanizawa, Y., Welling, C. és mtsai:* Human islet glucokinase gene. Isolation and sequence analysis of full length cDNA. Diabetes, 1992, *41,* 807-811. – 24. *Körner, A., Madácsy, L., Tulassay, T.:* Increasing prevalence of Type-2 diabetes mellitus in children and adolescents in Hungary. Diabetes Res. and Clin. Practice, Abstract Book, 2000, S206. – 25. *Matsutani, A., Korányi, L., Cox, N. és mtsai:* Polymorphism of GLUT-2 and GLUT-4 genes. Use in evaluation of gentic susceptibility to NIDDM in blacks. Diabetes, 1990, *39,* 1534-1542. – 26. *Neel, V.:* Diabetes mellitus a „thrifty" genotype rendered detrimental by progress? Am. J. Hum. Genet., 1962, *14,* 353-362. – 27. *Olefsky, J. M.:* The insulin receptor: its role in insulin resistance of obesity and diabetes. Diabetes, 1976, *25,* 1154-1162. – 28. *Pánczél P., Halmos T.:* Az 1-es típusú diabetes mellitus spectruma. Orv. Hetil., 1988, *129,* 439-445. – 29. *Pánczél P., Hosszúfalusi N., Bornemissza B. és mtsai:* A lassan kialakuló felnőttkori autoimmun diabetes (LADA): az autoimmun eredetű 1-es típusú cukorbetegség klinikai spektrumnak része. Orv. Hetil., 2001, *142,* 2571-2578. – 30. *Pyke, D. A.:* Diabetes: the genetic connections Diabetologia, 1979, *17,* 333-343. – 31. *Randle, P. J., Garland, P. S., Hales, C. H. és mtsai:* The glucose fatty acid cycle: its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. Lancet, 1963, *1,* 785-792. – 32. *Reaven, G. M.:* Role of insulin resistance in human disease. Diabetes, 1988, *37,* 1595-1607. – 33. Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care, *25,* 2002, *Suppl. 1,* S5-S20. – 34. *Sartor, G., Schersten, B., Carlström, S. és mtsai:* ten year follow-up subjects with impaired glucose tolerance. Diabetes, 1980, *29,* 41-49. – 35. *Shepherd, M., Sparkers, A. C., Hattersley, A. T.:* Genetic testing in maturity onset diabetes of the young (MODY): a new challenge for diabetic clinic. Practical Diabetes Int., 2001, *18,* 16-21. – 36. *Shimada, A., Imazu, Y., Morinaga, Sh.:* T-cell insulitis found in an anti-GAD 65+diabetes with residual beta-cell function: a case report. Diabetes Care, 1999, *22,* 615-622. – 37. *Soltész, Gy., Jeges, D., Dahlquist, G. és mtsai:* Non-genetic risk determinants for type-1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in childhood. Acta Paediatr., 1994, *83,* 730-735. – 38. *Soltész Gy., Madácsy L., Békefi D. és mtsai:* A gyermekkori diabetes mellitus incidenciája Magyarországon. Orv. Hetil., 1989, *130,* 2775-2778. – 39. *Soltész Gy.:* Az 1-es típusú diabetes etiopatogenezise. Diabetes Mellitus. Szerk.: Halmos T., Jermendy Gy. Medicina, Budapest, 2002, 227-237. old. – 40. The American Diabetes Association and the World Health Organization Classifications for Diabetes. Diabetes Care, 2002, *25,* 951-960. – 41. The Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care, 1997, *20,* 1183-1197. – 42. *The Pooling Project Research Group:* Relationship of blood pressure, serum cholesterol, smoking habit, relative weight and ECG abnormality to incidence of major coronary events. Final report of the Pooling Project. J. Chronic Dis., 1978, *31,* 202-306. – 43. *Tominaga, M., Eguchi, H., Manaka, H. és mtsai:* Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose: the Funagata Diabetes Study. Diabetes Care, 1999, *22,* 920-924. – 44. *Tornóczky, J., Simon, L.:* Problems in the clinical therapeutical management of patients with diabetes mellitus developing on the ground of chronic recurrent pancreatitis. Gastroenterology, 1993, *104,* A193. – 45. *U. K. Prospective Diabetes Study Group:* Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes UKPDS 38. Br. Med., J., 1998, *317,* 703-713. – 46. *Vinik, A. I.:* Insulin secretion in chronic pancreatitis. In. Diabetes secondary to pancreopathy. Szerk.: Tiengo A., Alberti K. g. M. M., Del Prato, S. és mtsa. 4xcerpta Medica Amsterdam, 1988, 203-207. old. – 47. *Westermark, P., Wernstedt, C., Wilander, E. és mtsai:* A novel peptide in the calcitonin generated family as an amyloid fibril protein in the endocrine pancreas Biochem. Biophys. Res. Commun., 1986, *140,* 827-831. – 48. *Westermark, P., Wilander, E., Westermark, G. T. és mtsai:* Islet amyloid polypeptide-like immunoreactivity in the islet beta-cells of type 2 (non insulin-dependent) diabetic and non diabetic individuals. Diabetologia, 1987, *30,* 887-892. – 49. *Zimmet, P., Kelly West lecture 1990:* Challenges in diabetes epidemiology-from West to the rest. Diabetes Care, 1991, *15,* 232-252. – 50. *Zimmet, P.:* Hyperinsulinemia-how innocent a bystander? Diabetes Care, 1993, *16 (suppl. 3.)* 56-71.

(Halmos Tamás dr., *Budapest,* Pf 1. 1529
e-mail: fishwash@axelero.hu)

Érdemes megállni egy pillanatra!

A Glucobay igazoltan csökkentette a diabetes kialakulásának veszélyét a STOP NIDDM vizsgálatban[1]

- **36,4%**-kal csökkenti a diabetes kialakulásának gyakoriságát csökkent glükóztoleranciájú betegek esetén[1]
- Jelentősen csökkenti a postprandialis hyperglycaemia cardiovascularis szövődményeit[1]

Glucobay®

A ma terápiája a jövő záloga

* Study TO Prevent NIDDM

Irodalom: 1. Chiasson JL et al. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 2002;359:2072-77.

Az alkalmazási előírás összefoglalása: Hatóanyag: 50 mg acarbosum, ill. 100 mg acarbosum tablettánként. Javallat: Diabetes mellitusban a betegek diétás kezelését kiegészítő terápia Ellenjavallatok: Acarbose-zal szembeni túlérzékenység; Mivel gyermekek és fiatalok esetében a hatás és a tolerabilitás tekintetében eddig nem áll rendelkezésre kellő tapasztalat, 18 éve aluli betegeknek alkalmazása kerülendő; Krónikus bélbetegségek, melyek kifejezett emésztési és reszorpciós zavarokkal járnak; Olyan állapotok, melyek a fokozott bélgáz képződé folytán rosszabodhatnak (Pl. Roemheld szimptóma-komplex, nagyobb sérvek, bélszűkületek és bélfekélyek). Glucobay nem adható terhességben és szoptatós anyáknak, mivel kellő tapasz talat nem áll rendelkezésre. Adagolás: A hatékonyság és a tolerabilitás egyénenként változik. A tablettát közvetlenül az étkezés előtt, szétrágás nélkül, kevés folyadékkal kell bevenni Kezdő adagja általában naponta 3-szor 50 mg (3-szor 1 tabletta Glucobay 50 vagy 3-szor 1/2 tabl. Glucobay 100); A továbbiakban naponta 3-szor 100 mg (3-szor 2 tabl. Glucobay 50 vagy 3-szor 1 tabl. Glucobay 100); A dózisnövelést 1-2 hét múlva, esetleg a kezelés későbbi periódusában is végre lehet hajtani. Mellékhatások: Gyakran felfúvódás és bélhangok esetenként hasmenés és hasfájás. Háztartási cukor (nádcukor, répacukor), vagy ilyen tartalmú élelmiszer a kezelés alatt könnyen erős bélbántalmakat, ill. hasmenést okozhat. A cukor betegek részére előírt diéta be nem tartása esetén ezek a mellékhatások fokozott mértékben léphetnek fel. Gyógyszerkölcsönhatások: Ha a Glucobay-t orális antidiabetikum (szulfoni urea ill. biguanid), vagy inzulin-kezelés mellé írják fel, a vércukorszint túlzott csökkenése esetén megfelelő mértékben csökkenteni kell a tabletta, ill. inzulin adagját. Hipoglikémia fe lépésekor tekintetbe kell venni, hogy a háztartási cukor (nádcukor, répacukor) a Glucobay-kezelés alatt lassabban emésztődik és szívódik fel, így alkalmatlan a hipoglikémia tüneteine gyors megszüntetésére. Ezért a háztartási cukor helyett ilyenkor célszerű szőlőcukrot alkalmazni. Az acarbose-hatás esetleges gyengítése miatt kerülendő gyomorégés ellenes szere (antacida), koleszterinszint-csökkentő szerek (pl. cholestyramin), aktív szén-készítmények (béladszorbensek és emésztést segítő szerek (emésztőenzim készítmények egyidejű adása). Megjegyzés+, Csomagolás: 30 tabl. á 50 mg; 120 tabl. á 50 mg, 30 tabl. á 100 mg; 120 tabl. á 100 mg, OGYI eng. Száma 2381/40/91, További információkat a részletes alkalmazási előirat tartalmaz. **A Glucobay az IGT-ben még nem regisztrált**

Bayer

Bayer Hungária Kft. 1012 Budapest, Pálya u. 4-6. Tel: 487-4169 Fax: 212-1537 www.bayer-healthvillage.com

Túlélés kevert kötőszöveti betegségben (MCTD)

Bodolay Edit dr.[1], Gaál János dr.[2], Végh Judit dr.[1], Soltész Pál dr.[1], Szodoray Péter dr.[1], Lakos Gabriella dr.[1], Nemes Zoltán dr.[3], Dezső Balázs dr.[3] és Szegedi Gyula dr.[1]

Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum Általános Orvostudományi Kar, Országos Immunológiai Koordinációs Intézet (tanszékvezető: Szegedi Gyula dr.)[1]
Hajdú-Bihar Megyei Kenézy Gyula Kórház, Reumatológiai Osztály, Debrecen (osztályvezető: Surányi Péter dr.)[2]
Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum Általános Orvostudományi Kar, Pathológiai Intézet (tanszékvezető: Nemes Zoltán dr.)[3]

Bevezetés: A szerzők 179 kevert kötőszöveti betegségben (mixed connective tissue disease-MCTD) szenvedő beteget követtek 1979 és 2000 között, és elemezték a halált kiváltó tényezőket a 12 meghalt betegben. *Betegek és módszerek:* 179 MCTD-s beteg (164 nő és 15 férfi) túlélési adatait Kaplan–Meier-módszerrel értékelték. Vizsgálták a betegek klinikai és immunszerológiai eltéréseit 1 és 25 év közötti követési szakban (átlagosan 13,1 ± 5,5 év). *Eredmények:* A 179 MCTD-s beteg 5 éves túlélése 96,4%, tízéves túlélés: 93,9%, 15 éves túlélése 89,6% volt. A 12 meghalt betegből 5 esetben pulmonalis hypertensio, 3 betegben thromboticus thrombocytopeniás purpura, illetve haemolyticus uraemiás szindróma, 2 esetben hepatitis C-vírus-fertőzést követő hepaticus coma, egy betegben Staphylococcus-sepsis, és egy betegben myocarditis okozta a halált. MCTD-ben a pulmonalis hypertensio jelentette a legrosszabb prognózist. *Következtetések:* MCTD-s betegekben az endothel-sejtproliferációval járó pulmonalis hypertensio és a microangiopathia rendkívül gyorsan kialakuló, progresszív, kezelésre nem vagy alig reagáló állapot volt. Másodlagos vírus- és bakteriális fertőzések kialakulásával a hosszú ideje fennálló autoimmun betegségben szenvedő betegekben gyakran kell számolni. Az általuk gondozott MCTD-s betegek túlélése jobb volt, mint az irodalomban eddig közölt eredmények. Ebben a genetikai-demográfiai faktorokon túl szerepe lehetett a betegek rendszeres ellenőrzésének is.

Kulcsszavak: kevert kötőszöveti betegség (mixed connective tissue disease – MCTD), túlélés, pulmonalis hypertensio, thromboticus thrombocytopeniás purpura (TTP)

Evaluation of survival rates in mixed connective tissue disease (MCTD). *Introduction:* 179 patients with mixed connective tissue disease (MCTD) were follow-up, and the cause of death was analyzed in 12 died patients. *Patients and methods:* The survival of 179 patients with MCTD was evaluated by using Kaplan-Meier's method. Clinically and immunological data of the patients were analyzed between 1 and 25 years follow-up period (mean: 13.1 ± 5.5 years). *Results:* The five-year survival rate was 96.4%, 10-year survival rate was 93.9 %, and the 15-year survival rate was 89.6%. The cause of death was pulmonary hypertension in 5 patients, thrombotic thrombocytopenic purpura/ hemolytic uremic syndrome in 3 cases, infection in 3 cases (hepatitis C virus induced hepatic coma in 2 patients, Staphylococcus sepsis in one patient), and on one patient myocarditis. The pulmonary hypertension was the most serious prognostic factor. *Conclusion:* In patients with MCTD the pulmonary hypertension with endothelial cells proliferation and microangiopathy developed very quickly, and there was progressive and therapy resistant statement. The secondary virus and bacterial infections may develop in the patients who were followed-up the long-term period. Their survival rate was better than the data in the literature. This fact may cause genetic- demographic factors, and the sequential follow-up of the patients.

Key words: mixed connective tissue disease (MCTD), survival, pulmonary hypertension, thrombotic thrombocytopenic purpura, hemolytic uremic syndrome

A kevert kötőszöveti betegség (mixed connective tissue disease – MCTD) több szervet egyidejűleg károsító autoimmun kórkép (3, 4, 22, 40, 41). Az MCTD sajátos tünettársulása az arthritis/arthralgia, Raynaud-jelenség, puffadt, duzzadt kéz és ujjak, a nyelőcső-motilitás zavara, myositis, légzőszervi eltérések (interstitialis pulmonalis elváltozás, obliterativ vasculopathia). A kórlefolyás során megjelenhetnek bőrtünetek (erythema, teleangiectasia, az alkar bőrének feszessége, hypo-hyperpigmentatio), serositisek, központi vagy perifériás idegrendszeri zavarok (1, 12, 24, 26, 27, 46). A vesék károsodása glomerulonephritis formájában jelentkezik, és a betegek 10–15%-ában alakul ki (23). Az MCTD-s betegek szérumában igen magas szérumhigításban mutatha-

Rövidítések: EMG = elektromiográfia; ENA = extrahálható nukleáris antigén; MCTD = mixed connective tissue disease – kevert kötőszöveti betegség; NDC = nem differenciált collagenosis; PH = pulmonalis hypertensio; RNP = ribonukleoprotein; HRCT = high resolution computer tomography – magas felbontóképességű komputer tomográfia; TTP = thromboticus thrombocytopeniás purpura

tók ki a nukleáris RNP ellen termelődött autoantitestek (16).

Az 1980-as évek második felétől a nagyobb számú MCTD-s betegcsoportban végzett hosszú távú követések egyértelműen bizonyították, hogy a kórlefolyás nem olyan enyhe, mint az első 25 MCTD-s beteg néhány éves megfigyelései alapján vélték (1, 32).

Az MCTD mortalitása az egyes immunológiai centrumok anyagában 4 és 26% között van 6 és 15 éves követési időszakban *(1. táblázat)* (42). *Sharp* 1976-ban több immunológiai centrum 100 MCTD-s betegéből 4 halált észlelt hatéves megfigyelés alatt. *Burdt és mtsai* 15 éven keresztül követtek 47 beteget, közülük 11 halt meg (8). *Miyawaki és mtsai* 45 MCTD-s betegében az ötéves túlélés 90,5%, a tízéves túlélés 82,1% volt (30). Az MCTD-vel összefüggő halálok között a pulmonalis hypertensio (PH) áll az első helyen, de pericardialis tamponáddal, hepaticus comával, cerebralis vérzéssel, sepsissel szövődött esetet is közöltek (20). *Singsen és mtsai* 1978-ban, *Sullivan és mtsai* 1984-ben az MCTD-ben meghalt betegek szerveinek kórszövettani feldolgozásakor észlelték az MCTD patomorfológiai sajátosságát, a vascularis endothelsejt proliferációját (6, 47). Az intima megvastagodása az érlumen szűkületével a tüdőben pulmonalis hypertensióhoz vezetett, és okozta a betegek váratlan halálát.

1. táblázat: Kevert kötőszöveti betegségben (MCTD) meghalt betegek száma az immunológiai centrumokban

MCTD-s betegek száma	Meghalt betegek száma és szám-aránya (%)	Betegség átlagos fenn-állása (évek)	Irodalom
100	4 (4)	6	Sharp és mtsai (1976) (39)
15	4 (26)	6,8	Singsen és mtsai (1977, 1980) (6, 45)
22	8 (36)*	12	Nimelstein és mtsai (1980) (32)
23	5 (21)	11	Grant és mtsai (1981) (14)
47	11 (23)	15	Burdt és mtsai (1999) (8)

* A 8 halálból 3 függött össze az MCTD-vel

Munkánkban a DEOEC III. sz. Belgyógyászati Klinikán kezelt 179 MCTD-s beteg jellemzőit, a 12 MCTD-ben meghalt beteg kórlefolyását, a halált kiváló tényezőket és a patomorfológiai eltéréseket mutatjuk be.

Betegek és módszerek

A DEOEC III. sz. Belgyógyászati Klinikán 1979 és 2000 között 179 MCTD-s beteget kezeltünk és gondozunk jelenleg is.

Az MCTD-t *Alarcon-Segovia* és *Villareal* kritériumtünetei alapján diagnosztizáltuk (2). A kritériumtünetek a következők: polyarthritis/polyarthralgia, Raynaud-jelenség, kézhátduzzanat az ujjak orsószerű megvastagodásával, sclerodactylia, EMG-vel vagy izombiopsziával igazolt myositis és a nukleáris RNP ellen termelődött autoantitestek jelenléte a betegek szérumában. Négy klinikai tünet, valamint az anti-RNP autoantitest kimutatása szükséges az MCTD diagnosztizálásához.

A betegekben meghatároztuk a „nem differenciált collagenosis" (NDC) stádiumát, amikor a betegekben már megjelentek az autoimmun betegséggel összefüggő tünetek és immunszerológiai eltérések, azonban hiányzott az MCTD diagnosztizálásához szükséges kritériumtünet (5).

Autoantitestek. A szérumokban az autoantitestek (anti-ENA, anti-RNP, anti-Sm, anti-DNS, anti-SSA, anti-SSB, anti-Jo1, anti-Scl-70, anti-PM-1) meghatározása ELISA-val történt (Cogent Diagnostics, Penicuik, UK). Az IgG, IgA és IgM típusú anticardiolipin (anti-CL) antitest mérését anti-cardiolipin enzim immunoassay-vel végeztük (Cogent Diagnostics, Penicuik, UK). Az endothel sejt elleni antitestek kimutatására köldökzsinórvénából nyert endothel sejtkultúrán történő sejtes ELISA eljárást alkalmaztunk (7).

Eredmények

A 179 MCTD-s beteg (164 nő és 15 férfi) életkora az MCTD diagnosztizálásakor 18 és 65 év között volt (átlagosan 39,2 ± 10,2 év) *(2. táblázat)*. Az MCTD-t megelőző NDC fázis 1–11 éven keresztül tartott (3,4 ± 2,3 év). Az MCTD diagnózis felállítása után a betegeket 1–25 éven át követtük (13,1 ± 5,5 év).

2. táblázat: A 179 kevert kötőszöveti betegségben (MCTD) szenvedő beteg általános jellemzői

MCTD diagnosztizálását megelőző fázis – az NDC* szak tartama (évek)	3,4 ± 2,3 (1–11 év)
Nő/férfi arány	164/15
Kor az MCTD diagnosztizálásakor (évek)	39,2 ± 10,2 (18-65 év)
Betegség fennállásának ideje (évek)	13,1 ± 5,6 (1-25 év)

* NDC- nem differenciált collagenosis

A 179 beteg tüneteit és immunszerológiai eltéréseit az NDC fázisban, az MCTD diagnosztizálásakor, és a követés átlagosan 13. évében a *3. táblázat* tartalmazza.

A 179 MCTD-s betegből 12 beteg (6,7%) halt meg (9 nő, 3 férfi). A betegek 5 éves túlélése 96,4%, a tízéves túlélés: 93,9%, 15 éves túlélése 89,6% *(1. ábra)*.

A 167 élő MCTD-s beteg és a 12 meghalt beteg átlagos életkora azonos volt az MCTD diagnosztizálásakor *(4. táblázat)*. A 12 meghalt betegben az NDC fázis rövidebb ideig tartott, mint a jelenleg is élő betegekben (NDC tartama: élő betegek: 3,3 ± 2,3 meghalt betegek: 2,0 ± 1,0 $p < 0,04$).

A 12 meghalt betegből 5 esetben PH okozta a halált, 3 betegben TTP/HUS, 3 betegben infekció (2 be-

3. táblázat: Klinikai tünetek és immunszerológiai eltérések kevert kötőszöveti betegségben a követés során

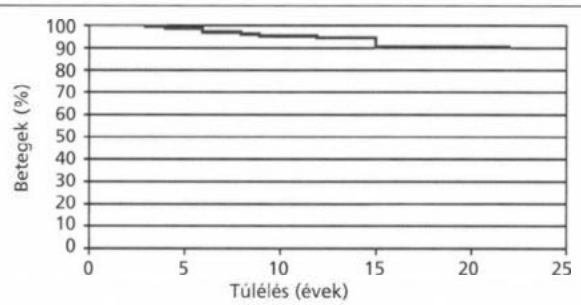
Tünetek	NDC szakában n = 179 (%)	MCTD diagnosztizálásakor n = 179 (%)	MCTD-s betegek követésekor n = 179 (%)
Arthritis/arthralgia	95 (53)	179 (100)	179 (100)
Raynaud-jelenség	116 (65)	161 (89)	168 (94)
Kézduzzanat	162 (90)	108 (60)	120 (67)
Nyelőcsőmotilitás-zavar	18 (10)	53 (30)	105 (59)
Myositis	2 (1)	63 (35)	79 (44)
Interstitialis tüdőbetegség	3 (2)	24 (13)	96 (54)
Pulmonalis hypertensio	0	0	25 (13)
Bőrérintettség (erythema, fotoszenzitivitás, teleangiectasia, hypo-hyperpigmentatio)	33 (18)	38 (21)	63 (35)
Pleuritis/pericarditis	9 (5)	15 (8)	31 (17)
Sclerodactylia	26 (15)	32 (18)	45 (25)
Veseérintettség (GN)	0	0	7 (4)
Laboratóriumi és immunszerológiai eltérések			
Leukopenia (< 4 g/l)	16 (9)	21 (12)	29 (16)
Anti-RNP antitest	128 (72)	179 (100)	179 (100)
Anti-Sm antitest	26 (15)	13 (7)	16 (9)
Anti-DNS antitest	3 (2,2)	7 (4)	9 (5)

GN = glomerulonephritis

tegben hepatitis C-vírus okozta hepaticus coma, egy betegben Staphylococcus-sepsis), egy beteget myocarditis és következményes ritmuszavar miatt veszítettünk el *(5. táblázat)*.

A PH lázzal kezdődött, a dyspnoe, tachycardia fokozatosan súlyosbodott, és magas volt a pulmonalis artériás nyomás (45–75 Hgmm). Az 5 PH-s betegből 4 tartósan aktív szakban volt (arthritis, myositis, lymphocytás vasculitis, fotoszenszitív bőrtünet), és napi 20 mg feletti dózisban kellett corticosteroid készítményt adni. Az 5 PH-ban meghalt betegből 3 kórelőzményében előzetesen interstitialis pulmonalis gyulladások is zajlottak, amire több hónapon át kaptak 30–40 mg corticosteroidot és napi 100 mg cyclophosphamidot. Az interstitialis gyulladás lezajlását követően magas felbontóképességű komputertomográfiával (HRCT) pulmonalis fibrosis egy betegben sem volt kimutatható.

Két betegben TTP, 1 betegben haemolyticus uraemiás szindróma (HUS) tüneteit észleltük. Láz, oliguria-anuria, anaemia, haemolysis, thrombocytopenia, mélyülő tudatzavar jellemezte a microangiopathiát, és a betegek állapota napról napra súlyosbodott. Vírusinfekciót, gastrointestinalis fertőzést nem sikerült kimutatnunk. Mindhárom beteg napi 500 és 1000 mg közötti corticosteroidot, friss fagyasztott plazmát, citosztatikumot (200 mg/nap cyclophosphamid) kapott, amit plazmacserével, intravénás immunglobulin adásával egészítettünk ki. A kezelés ellenére anaemiájuk súlyosbodott, a thrombocytaszám folyamatosan csökkent, a folyamat terápia refrakter volt, és a betegeket 4 és 7 napon belül elveszítettük. A kórszövettani feldolgozáskor valamennyi szerv (tüdő, agy, pancreas, vese) kisartériáit thrombusok töltötték ki *(2., 3., 4. ábra)*. A betegek szérumában endothelsejt elleni antitesteket tudtunk kimutatni, ami a provokáló faktorok egyike lehetett a TTP/HUS elindításában.



1. ábra: Kevert kötőszöveti betegségben szenvedő 179 beteg túlélési görbéje

4. táblázat: A 167 élő és a 12 MCTD-ben meghalt beteg adatai

MCTD-s betegek	Élő MCTD-s betegek n = 167	MCTD-ben meghalt betegek n = 12	Szignifikancia
Kor az MCTD diagnosztizálásakor	38,9 ± 10,7 (16–65)	38,3 ± 11,4 (19–65)	n. s.
NDC tartama (évek)	3,3 ± 2,3 (1–11)	2,08 ± 1,08 (1–4)	$p < 0,04$
Betegség fennállásának ideje (évek)	13,4 ± 5,4 (3–22)	8,1 ± 5,0 (1–15)	$p < 0,001$

n. s. = nem szignifikáns

Három beteg halálát infekció okozta. Két betegben röviddel az MCTD diagnosztizálását megelőzően hepatitis C-vírus-fertőzés zajlott le, ami 12, illetve 15 évvel később hepaticus comához vezetett. A 9. sz. beteg Staphylococcus-sepsisben halt meg. Neki aktív arthritise volt, emiatt tartósan szedett napi 10 mg prednisolont. A bal alkar hajlító oldalán fluktuáló terime jelent meg, amiből a punkciókor genny ürült. Sebészeti feltárás, széles spektrumú antibiotikum adása ellenére sepsis alakult ki.

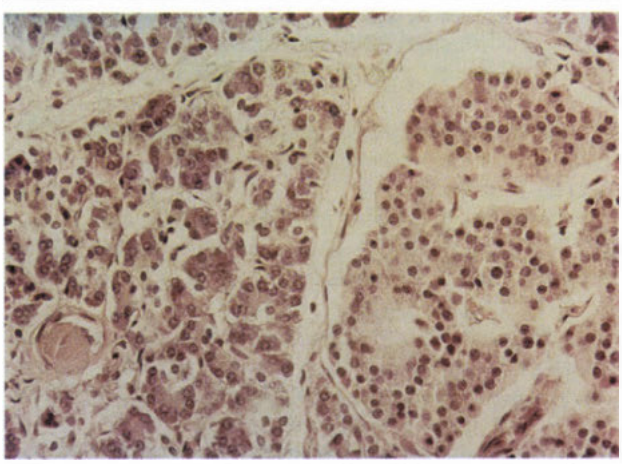
A 12. sz. beteg önkényesen elhagyta a corticosteroidot, myocarditis és malignus ritmuszavar okozta halálát.

5. táblázat: A 12 MCTD-ben meghalt beteg adatai

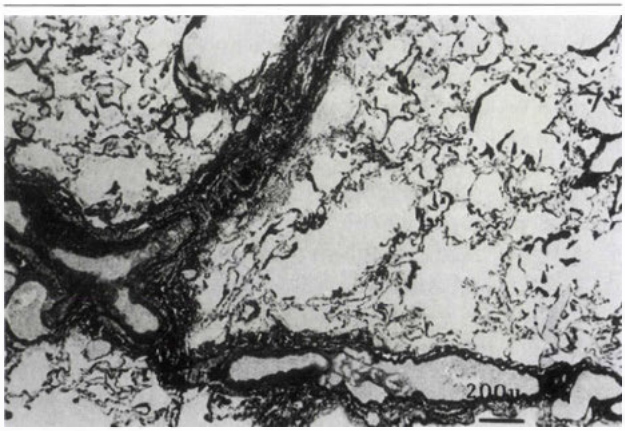
Betegek	Nem	Kora diagnóziskor (évek)	Követési idő (évek)	Halálok	Anti-cardiolipin antitest	Endothel sejt elleni antitest
1.	N	41	19	PH, ischaemiás szívbetegség	IgG	–
2.	N	31	5	PH, bronchitis, cardialis decompensatio	IgG, IgM	–
3.	N	37	6	PH, cardiomyopathia, neoplasma pancreatis	IgG	+
4.	F	32	15	PH, kardialis dekompenzáció	IgG	+
5.	N	32	6	PH, dilatativ cardiomyopathia	IgG	–
6.	N	33	3	HUS	IgM	+
7.	N	49	4	TTP	–	+
8.	N	19	1	TTP	–	+
9.	F	65	8	Sepsis	–	–
10.	N	41	12	Hepaticus coma	–	–
11.	F	35	15	Hepaticus coma	–	–
12.	N	45	4	Myocarditis	nt	nt

N = nő; F = férfi; PH = pulmonalis hypertensio; HUS = haemolyticus uraemias szindróma; TTP = thromboticus thrombocytopeniás purpura; nt = nem történt

2. ábra: Agy makroszkópos képe. Az agyállományban a kisartériák lumene thrombussal kitöltött, a bal oldali occipitalis lebenyben vérzéses lágyulás. Dg.: thromboticus thrombocytopeniás purpura



3. ábra: Pancreas, HE festéssel. Jobb oldalon egy Langerhans-sziget. Baloldalon az exocrin részben egy microangiopathiás eret apró thrombus csaknem teljesen kitölt. Dg.: thromboticus thrombocytopeniás purpura



4. ábra: Az arteria pulmonalis intima megvastagodott, az érlumen beszűkült. Dg.: pulmonalis hypertensio

Megbeszélés

Az irodalmi adatok alapján az MCTD-vel összefüggő halálozások felét PH okozza (8, 21, 47). Az 1980-as évek első felében *Ueda és mtsai, Germain és mtsai* észlelték, hogy MCTD-ben gyakori a váratlan halál, aminek hátterében PH állt (13, 49). Nagy MCTD-s betegcsoportban végzett hosszú távú követéses vizsgálatok alátámasztották ezt a megfigyelést. *Sullivan és mtsai* 1984-ben 194 MCTD-s beteg adatait elemezték, akik közül 25 (13%) halt meg átlagosan 6 és 11 éves követés során, közülük 9 PH-ban (21). PH a gyerekkori MCTD-ben is kialakulhat. *Michels* 224 gyerekkori MCTD-s betegéből 17 beteget veszített el, és 2 esetben PH okozta a halált (28).

A PH-ban meghalt MCTD-s betegek szerveinek szövettani feldolgozásakor a tüdő artériáinak lumenét endothelsejt-proliferáció szűkítette, a media megvastagodott. A vasculopathiát valamennyi szerv artériáiban észlelték, klinikailag azonban a tüdő ar-

tériáiban észlelt elváltozások határozták meg a betegek életkilátásait (36, 37, 43). *Hosoda* 1987-ben 11 MCTD-ben meghalt beteg pulmonalis artériáiban és arterioláiban intima megvastagodást talált, a media hypertrophisált, és a 11-ből 7 esetben a primer pulmonalis artériás hypertensióra jellemző destruktív elváltozást, plexiform laesiót és lokálisan képződött microthrombusokat észlelt (17). 1999-ben *Burdt* számolt be 47 MCTD-s betegről, akiket 3–29 éven keresztül követett (8). A 47 betegből 11 (23%) beteget veszítettek el, közülük hatot PH-ban.

Nishimaki megfigyelési szerint a PH-val társult MCTD-s betegek túlélése a betegség kezdetétől számítva nem érte el az 5 évet (33).

A PH életveszélyes állapot, ami súlyos hemodinamikai károsodással, tachycardiával, ingerképzési és ingervezetési zavarral jár (19). Mindössze néhány közlés ismert, amikor corticosteroid, citosztatikum és prosztaciklinkészítmények kombinációjával sikerült a beteg állapotát átmenetileg remisszióba hozni, vagy a relapsust kivédeni (8, 10, 11, 25).

Adataink is azt bizonyítják, hogy MCTD-s betegeinkben a PH volt a halál leggyakoribb oka. A 12 meghalt betegből ötöt PH-ban veszítettünk el. A PH kialakulásának mechanizmusa pontosan nem ismert. Artériás vasospazmus, endothel sejt-proliferáció, és lokálisan képződött thrombusok patogén szerepét tételezik fel. Az 5 PH-ban meghalt betegünkből 4 esetben történt kórszövettani feldolgozás, ahol az intima megvastagodása és a lumenszűkülettel járó folyamat bizonyítható volt.

Az irodalomban MCTD és TTP társulásáról eddig 3 közlés ismert. 1984-ben *Paice és mtsai*, 1988-ban ter *Borg és mtsai*, 1999-ben *Poullin és mtsai* észleltek MCTD-ben thromboticus microangiopathiát (34, 35, 48). Az irodalomban leírtakhoz hasonlóan a mi eseteinkben is a TTP/HUS kórlefolyása rendkívül gyors, progresszív volt, és terápiára nem reagált. A thromboticus microangiopathia kialakulásában *Poullin* munkacsoportjához hasonlóan magunk is az endothelsejt elleni antitestek patogén szerepét vetjük fel (35). Az endothelsejt elleni antitestek mindhárom TTP/HUS-ban meghalt betegünk szérumában jelen voltak.

Két betegünkben az MCTD diagnosztizálását megelőzően hepatitis C-vírus-fertőzés zajlott. Ismert, hogy a herpesvírusoknak, az Epstein–Barr-vírusnak, valamint a cytomegalovírusoknak az autoimmun kórképek kiváltásában patogenetikai szerepe lehet (30, 31, 35). MCTD-ben autoimmun hepatitis társulásáról több szerzőcsoport is beszámolt (29, 38). Hepatitis C-vírus-fertőzés és az MCTD összefüggéséről eddig irodalmi adatot nem találtunk. Nem zárható ki azonban, hogy az előzetesen lezajlott hepatitis C-vírus-fertőzés provokáló faktor lehetett az autoimmun kórfolyamat elindításában.

Baktériumfertőzések, mint a Streptococcus-, Pneumococcus-, Meningococcus-infekciók az immunszupprimált autoimmun betegekben sepsist indukálhatnak (6, 15, 18, 50). A 65 éves betegünkben napi 10 mg prednisolon szedése mellett alakult ki az alkaron phlegmone fulmináns Staphylococcus-sepsissel.

A meghalt betegekben rövidebb volt az NDC fázisa, mint a jelenleg is élő betegekben. Korábban már leírtuk, hogy a rövidebb bevezető fázissal kezdődő MCTD-s betegek kórlefolyása súlyosabb, mint a lassabban, fokozatosan jelentkező MCTD (4).

Az MCTD-s betegek halálának okát elemezve megfigyelésünk, hogy az endothelsejt-proliferációval járó PH és ugyancsak az endothelsejt-károsodást okozó thromboticus microangiopathia volt a leggyakoribb halálhoz vezető tényező MCTD-ben.

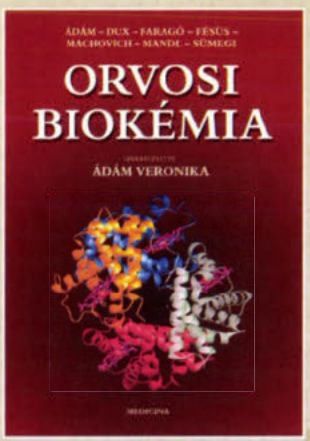
Az MCTD-s betegeink mortalitása alacsonyabb volt, mint az irodalomban eddig közöltek. Ennek lehetnek genetikai-demográfiai okai is, és talán magyarázható azzal, hogy az MCTD-s betegeket rendszeresen és folyamatosan ellenőrizzük.

IRODALOM: 1. *Alarcon-Segovia, D:* Mixed connective tissue disease: appearance of antibodies to ribonucleoprotein following corticosteroid treatment. J. Rheumatol., 1979, *6*, 694-699. – 2. *Alarcon-Segovia, D., Villareal, M.:* Classification and diagnostic criteria for mixed connective tissue disease. In Mixed connective tissue disease and anti-nuclear antibodies. Szerk.: Kasukawa, R. and Sharp, G. C. Elsevier Science Publishers BV, Amsterdam. 1987, 33-40. old. – 3. *Amigues, J. M., Cantagrel, A., Abbal, M. és mtsai:* Comparative study of 4 diagnostic criteria sets for mixed connective tissue disease in patients with anti-RNP antibodies. J. Rheumatol., 1996, *23*, 2055-2062. – 4. *Bodolay E., Szegedi Gy.:* Klinikai megfigyelések kevert kötőszöveti betegségben. Orv. Hetil., 1989, *130*, 557-561. – 5. *Bodolay E., Szegedi Gy.:* Nem differenciált collagenosisban (NDC) szenvedő betegek ötéves követésével nyert megfigyelések: 578 beteg klinikai és immunszerológiai sajátossága, kórlefolyás, terápia. Orv. Hetil., 2002, *143*, 229-233. – 6. *Bodolay E., Diószeghy P., Demeter J. és mtsai:* Meningoencephalitissel szövődött kevert kötőszöveti betegség. Orv. Hetil., 1985, *126*, 3035-3038. – 7. *Bodolay, E., Szegedi, Gy.:* Examination of the endothelial surface molecules by unknown and pre-CD antibodies. Tissue Antigens, 1993, *42*, 347. – 8. *Burdt, M. A., Hoffman, R. W., Deutscher, S. L. és mtsai:* Long-term outcome in mixed connective tissue disease. Arthritis Rheum., 1999, *42*, 899-909. – 9. *Curtis, H. A., Singh, T., Netwirk, M. M.:* Recombinant cytomegalovirus glycoprotein gB (UL55) induces an autoantibody response to the U1-70 kDa small nuclear ribonucleoprotein. Eur. J. Immunol., 1999, *29*, 3643-3653. – 10. *Dahl, M., Chalmers, A., Wade, J. és mtsai:* Ten year survival of a patient with advanced pulmonary hypertension and mixed connective tissue disease treated with immunosuppressive therapy. J. Rheumatol., 1992, *19*, 1807-1809. – 11. *Friedman, D. M., Mitnick, H.J., Danilowicz, D.:* Recovery from pulmonary hypertension in an adolescent with mixed connective tissue disease. Ann. Rheum. Dis., 1992, *51*, 1001-1004. – 12. *Gaál J., Varga J., Bodolay E.:* Nyelőcső szcintigráfia kevert kötőszöveti betegségben. Magy. Reum., 1999, *40*, 10-14. – 13. *Germain, M. J., Davidman, M.:* Pulmonary haemorrhage and acut renal failure in a patient with mixed connective tissue disease. Am. J. Kidney, 1984, *6*, 420-424. – 14. *Grant, K. D., Adams, L. E., Hess, E.V.:* Mixed connective tissue disease- a subset with sequential clinical and laboratory features. J. Rheumatol. 1981, *8*, 587-598. – 15. *Guertler, A. T., Carter, C. T.:* Fatal pneumococcal septicaemia in a patient with a connective tissue disease. J. Emerg. Med., 1996, *14*, 33-38. – 16. *Hoffman, R., Sharp, G. C.:* Is anti-U1-RNP autoantibody positive connective tissue disease genetically distinct? J. Rheumatol. 1995, *22*, 586-589. – 17. *Hosoda, T.:* Review of pathology of mixed connective tissue disease. In: Mixed connective tissue disease and anti-nuclear antibodies. Szerk.: Kasukawa, R., Sharp, G. C. Elsevier Science Publishers B.V., Amsterdam. 1987, 281-290. old. – 18. *Jansen, T. L., Janssen, M., Meijer, J. W. és mtsai:* Opportunistic infections and profound CD8+ T lymphocytopenia in mixed connective tissue disease. J. Infect. Dis. 1993, *168*, 1333-1334. – 19. *Jensen, G. G.:* Reversible pulmonary hypertension in a woman with connective tissue disease. Ugeskr. Laeger. 1992, *154*, 3065-3066. – 20. *Kasukawa, R., Hishimaki, T., Takagi, T. és mtsai:* Pulmonary hypertension in connective tissue disease. Clinical analysis of sixty patients in multi-institutional study. Clin. Rheumatol., 1995, *9*, 56-62. – 21. *Kasukawa, R., Kida, S., Nishimaki, T. és mtsai:* Clinical features and

causes of death in 39 patients with MCTD. Annual report of the research committee for mixed connective tissue disease of the Ministry of Health and Welfare of Japan, 1986, 24-32. old. – 22. *Kasukawa, R., Tojo, T., Miyawaki, S.:* Preliminary diagnostic criteria for classification of mixed connective tissue disease. In Szerk.: Mixed connective tissue diseases and antinuclear antibodies. Kasukawa, R., Sharp, G. C., Elsevier, Amsterdam, 1987, 41-47. old. – 23. *Kitridou, R., Akmal, M., Turkel, S. B.:* Renal involvement in mixed connective tissue disease: a longitudinal clinicopathologic study. Semin. Arthritis Rheum., 1986, *16,* 135-145. – 24. *Kotajima, L., Aotsuka, M., Sumiya, M. és mtsai:* Clinical features of patients with juvenile onset mixed connective tissue disease: analysis of data collected in a nationwide collaborative study in Japan. J. Rheumatol., 1996, *23,* 1088-1094. – 25. *Lahaye, I. E. E., Rigiers, P. E. M., és mtsa:* Vanishing pulmonary hypertension in mixed connective tissue disease. Clin. Rheumatol., 1999, *18,* 45-47. – 26. *Leibfarth, J. H., Persellin, R. H.:* Characteristics of patients with serum antibodies to extractable nuclear antigens. Arthritis. Rheum., 1976, *19,* 851-856. – 27. *Lundberg, I., Hedfors, E.:* Clinical course of patients with anti-RNP antibodies: a prospective study of 32 patients. J. Rheumatol., 1991, *18,* 1511-1519. – 28. *Michels, H.:* Course of mixed connective tissue disease in children. Ann. Med., 1997, *29,* 359-364. – 29. *Min, J. K., Han, N. I., Kim, J. A. és mtsai:* A case of cholestatic autoimmune hepatitis and acute liver failure: an unusual hepatic manifestation of mixed connective tissue disease and Sjogren's syndrome. J. Korean Med. Sci., 2001, *16,* 512-515. – 30. *Miyawaki, S., Onodera, H.:* Clinical course and prognosis of patients with mixed connective tissue disease. In Mixed connective tissue diseases and antinuclear antibodies. Szerk.: Kasukawa, R., Sharp, G. C., Elsevier, Amsterdam, 1987, 331-336. old. – 31. *Netwirk, M. M., van Venrooij, W. J., Marshall, G. S.:* Autoimmune response to U1 small nuclear ribonucleoprotein (U1 snRNP) associated with cytomegalovirus infection. Arthritis Res., 2001, *3,* 253-258. – 32. *Nimelstein, S. H., Brody, S., McShane, D. és mtsa:* Mixed connective tissue disease: subsequent evaluation of the 25 original patients. Medicine, 1980, *59,* 239-248. – 33. *Nishimaki, T., Aotsuka, S., Kondo, H. és mtsai:* Immunological analysis of pulmonary hypertension in connective tissue diseases. J. Rheumatol., 1999, *26,* 2357-2362. – 34. *Paice, E. W., Snaith, M. L.:* Thrombotic thrombocytopenic purpura occuring in a patient with mixed connective tissue disease. Rheumatol. Int., 1984, *4,* 141-142. – 35. *Poullin, P., Lefevre, P., Durant, J. M.:* Mixed connective tissue disease with hemolytic anaemia and severe thrombocytopenia due to thrombotic thrombocytopenic purpura. Am. J. Hematol., 1999, *61,* 275. – 36. *Prakash, E. B. S., Luthra, H. S., Divertie, M. B.:* Intrathoracic manifestations in mixed connective tissue disease. Mayo Clin. Proc., 1985, *60,* 813-821. – 37. *Prakash, U.B.:* Respiratory complications in mixed connective tissue disease. Clin. Chest. Med., 1998, *19,* 733-746. – 38. *Rolny, P., Goodbar, J., Zettergren, L.:* HBs Ag-negative chronic active hepatitis and mixed connective tissue disease syndrome. Acta Med. Scand., 1984, *215,* 391-395. – 39. *Sharp, G. C., Irvin, W. S., May, C. M. és mtsai:* Association of antibodies to ribonucleoprotein and Sm antigens with mixed connective tissue disease, systemic lupus erythematosus and other rheumatic diseases. N. Engl. J. Med., 1976, *295,* 1149-1154. – 40. *Sharp, G. C., Irvin, W. S., Tan, E. M. és mtsai:* Mixed connective tissue disease- an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA). Am. J. Med., 1972, *52,* 148-159. – 41. *Sharp, G. C.:* Diagnostic criteria for classification of MCTD. In Mixed connective tissue disease and anti-nuclear antibodies. Szerk.: Kasukawa, R., Sharp, G. C. Elsevier Science Publishers BV, Amsterdam, 1987, 23-33. old. – 42. *Sharp, G. C.:* Mixed connective tissue disease. Bulletin of the Rheumatic Diseases, 1979, *25,* 43-45. – 43. *Shinohara, S., Murata, I., Yamada, H. és mtsa:* Combined effect of Diltiazem and oxygen in pulmonary hypertension of MCTD. J. Rheumatol., 1994, *21,* 1763-1765. – 44. *Singsen, B. H., Bernstein, B. H., Kornreich, H. K.:* Mixed connective tissue disease in childhood. J. Pediatr., 1977, *90,* 893. – 45. *Singsen, B. H., Swanson, V. L., Bernstein, B. H. és mtsai:* A histological evaluation of mixed connective tissue disease in childhood. Am J. Med., 1980, *68,* 710-717. – 46. *Smolen, J. S., Steiner, G.:* Mixed connective tissue disease. To be or not to be? Arth. Rheum., 1998, *41,* 768-777. – 47. *Sullivan, W. D., Hurst, D. J., Harmon, C. E.:* A prospective evaluation emphasizing pulmonary involvement in patients with mixed connective tissue disease. Medicine, 1984, *63,* 92-107. – 48. *ter Borg, E. J., Houtman, P. M., Kallenberg, C. G. és mtsai:* Thrombocytopenia and hemolytic anaemia in a patient with mixed connective tissue disease due to thrombotic thrombocytopenic purpura. J. Rheumatol., 1988, *15,* 1174-1177. – 49. *Ueda, N., Mimura, K., Sugiyama, T. és mtsai:* Mixed connective tissue disease with fatal pulmonary hypertension and a review of literature. Virchows Arc. h. (Pathol. Anat.), 1984, *404,* 335-340. – 50. *Yuhara, T., Takemura, H., Akama, T. és mtsai:* Necrotizing fasciitis caused by Streptococcus pneumoniae in mixed connective tissue disease. Mod. Rheumatol., 2000, 10, 180-182.

(Bodolay Edit dr. *Debrecen,* Móricz Zs. krt. 22. 4004
email: bodolai@iiibel.dote.hu)

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ *ajánlata*



Orvosi biokémia
Szerkesztette: Ádám Veronika

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

Formátum: 202 × 285 mm *Terjedelem:* 600 oldal *Bolti ár:* 6980 Ft

MEDICINA

Az arteria mammaria interna bypass graft endotheliuma által termelt nitrogén-monoxid stabil metabolitjának mérése a recipiens coronariaág gyűjtőeres rendszerében. Morfológiai vonatkozások és következmények

Tarr Ferenc dr.[1], Dudás Gábor dr.[1],Tarr Márton drd.[1], Rácz Rozália dr.[1], Sasvári Mária dr.[2] és Tomcsányi István dr.[1]

Országos Gyógyintézeti Központ, Szív- és Érsebészeti Osztály, Budapest
(mb. osztályvezető főorvos: Tomcsányi István dr.)[1]
Kísérleti Kutatólaboratórium (igazgató: Nyakas Csaba dr.)[2]

Bevezetés: Az arteria mamaria interna endotheliuma kitüntetett mennyiségben, folyamatosan termel nitrogén-monoxidot, amely lokálisan és az eláramlási szakaszon is tartós vasodilatatiót, thrombocytaaggregáció gátlást és a tunica mediában simaizomsejtproliferáció gátlást tart fenn. *Célkitűzés:* A vizsgálat célja az arteria mammaria interna bypass graft endotheliuma által kiválasztott nitrogén-monoxid stabil metabolitjának (nitrit) mérése a recipiens coronariaág gyűjtőeres rendszerében, valamint a biokémiai miliőváltozás hosszú távú morfológiai következményeinek bizonyítása a befogadó koszorúérben recoronarographiák alapján. *Módszer:* A szerzők intraoperatív viszonyok között vizsgálták az arteria mammaria interna endotheliumából származó nitrogén-monoxid koncentrációját az ér szabad vég áramlásában (81,2 ± 12,1 μmol/l), a befogadó coronariaág (ramus descendens anterior) gyűjtőeres hálózatában (vena cordis magna) a bypass graft felvarrása előtt és után, a szisztémás vérben (42,9 ± 7,1 μmol/l), 50 heparinizált betegben, extracorporalis keringés nélkül végzett műtétek során. A stabil metabolit mérése módosított Takafumi Ohta módszerrel történt fluoroszkópos eljárással. *Eredmények:* A 200 mintavétel közül értékelhető 164 minta adatai alapján a vena cordis magnában nitrogén-monoxid-szint szignifikáns emelkedése mutatható ki: az arteria mammaria interna-ramus descendens anterior bypass felhelyezése előtti szint 46, 7 ± 11,4 μmol/l, a graftáramlás indítása után 71,12 ± 13,1 μmol/l ($p < 0,05$). *Következtetések:* A jelentős koncentrációemelkedés nyomán a recipiens coronariaág az arteria mammaria interna bypass graft endotheliumából származó nitrogén-monoxid folyamatos hatása révén protektív miliőt nyer, amely tartós vasodilatatióban, atherogen folyamatok elleni védelemben nyilvánul meg. Ezt 103 tünetessé vált arteria mammaria bypass grafttal is, 5–12 év távlatában coronaria revascularisatión átesett beteg recoronarographiás leletének tanulmányozása igazolta. A 87 működő artériás bypass graft közül 85 esetben a ramus

Quantitative measurement of internal mammary artery bypass graft produced endothelium derived nitric oxide's stable metabolite at the venous drainage site of the recipient coronary artery. Morphological implications and consequences. *Introduction:* The internal mammary artery`s endothelium continuously produces nitric oxide in a large quantity resulting in local and downstream vasodilatation, inhibition of platelet aggregation and in the tunica media prevents smooth muscle cell proliferation. *Objective:* The aim of this study was to measure the concentration of the internal mammary artery bypass graft's endothelium derived nitric oxide's stable metabolite, (nitrite) at the venous drainage site (great cardiac vein) of the recipient coronary artery (left anterior descending), and to prove that the change of the biochemical milieu provides morphological stability (vasodilation and lack of atherosclerosis) in the recipient coronary artery based on recoronarographies. *Method:* Authors investigated the levels of endothelium derived nitric oxide in intraoperative settings of 50 off pump, partly heparinized coronary bypass surgery cases sampling from the internal mammary free cut end flow (81,2 ± 12,1 μmol/l), the great cardiac vein (anterior interventricular vein) prior and after arterial bypass graft completion and in the systemic circulation (42,9 ± 7,1 μmol/l), The stable metabolite concentration measurement was carried out with the modified Takafumi Ohta method utilizing fluoroscopy. Out of the 200 samples 164 were feasable to analyze. *Results:* A significant increase was found in the great cardiac vein, comparing concentrations measured prior and after IMA anastomosis completion: 46,7 ± 11,4 μmol/l, and 71,12 ± 13,1 μmol/l, respectively ($p < 0,05$). *Conclusion:* Based on these findings, due to the continuous protective (vasodilatative and antiatherogen) effect of the IMA provided EDNO, the recipient artery shows no pathological changes in time. This was proved by studying recoronarographies of 103 patients – with prior coronary bypass surgery in 5–12

descendens anterior graft recipiens része nem mutatott atheromás elváltozást, míg ugyanazon betegek egyéb coronariarendszereiben (jobb és körbefutó ág) a tünetességet megmagyarázó, újdonképződött, szignifikáns szűkületek alakultak ki ($p < 0,05$).

Kulcsszavak: artériás myocardium-revascularisatio, endotheliumból származó nitrogén-monoxid, nitrogén-monoxid-donor bypass graft

years using the IMA, and with new symptomatology. Out of 87 functioning IMA to LAD grafts, 85 LAD showed no atherosclerotic changes, while in the same patients' other coronary systems significant, de novo stenotic lesions had developed.

Key words: myocardial revascularization with artery, endothelium derived nitric oxide, nitric oxide donor bypass graft

A hosszú időtávot (15–25 év) átölelő, az arteria mammaria interna (IMA) bypass graft működőképességét igazoló tanulmányokban szinte egyöntetű vélemény kristályosodott ki: az IMA ellenáll az arterioscleroticus folyamatoknak (1, 8, 11, 13). Ennek morfológiai alapja az intima és lamina elastica interna sajátos szerkezete, továbbá az elasztikus jelleg, valamint az intakt vasoregulatio és az ér élettani adaptabilitása (5, 6, 12). A 80-as évek elejéről származnak összehasonlító adatok arról, hogy az IMA bypass graft a recipiens coronariaágban lassítja az atherosclerotic elváltozásokat a saphena magnával készítettekkel összehasonlításban (3).

Ugyancsak a 80-as évek elejéről valók azok a kísérleti munkák az IMA endotheliumfunkciójának részleteiről, amelyek megmagyarázzák a fenti állítást. Kísérleti és klinikai adatok alapján ismert, hogy az a. mammaria interna más ütőerekhez és a venás rendszerhez képest is nagy koncentrációban termel endotheliumból származó nitrogén-monoxidot (EDNO) (2, 7, 9). Az érfal szerkezeti sajátosságainak előnyös mivolta mellett a magas EDNO-szint (15–81 µmol) a biokémiai alapja az arterioscleroticus folyamatok elleni rezisztenciának, hiszen intimasérülés esetén az a lokális thrombocytaaggregációt és adhéziót megakadályozza, a tunica mediában a simaizomsejtek mitogenesisét tartósan gátolja, valamint lokálisan és az eláramlásban is vasodilatatiót tart fenn. Ismert, hogy a vasoregulatio endothelium eredetű egyensúlyában az IMA-ban a vasodilatativ túlsúly dominál (EDNO + prosztaciklin, szemben az endothelin + thromboxán hatással) (4, 10, 14).

Jelen tanulmányunkban egy más munkánkban leírt módszer alkalmazásával arra kerestük a választ, hogy az IMA bypass graft felhelyezése létrehoz-e a recipiens koszorúér-hálózatában EDNO-szint-emelkedést, amely értékében a natív IMA-ban mérthez hasonló (15) .

Feltételeztük, hogy ez a változás mérhető a befogadó koszorúér venás fonatában. A biokémiai miliő változásának antiatherogen jellegét annak makroszkópos következményeiben (az IMA-recipiens koszorúérben az atheromafejlődés hiányának feltételezésével) vizsgáltuk 103, korábban LIMA-RDA grafot is kapott, ismét tünetessé vált beteg recoronarographiás leleteinek feldolgozásával.

Betegek és módszerek

2001. október 1. és 2002. április 30. között egyazon sebész által végzett 50 extracorporalis keringés nélküli myocardiumrevascularisatio során betegenként 4 mintavétel történt.

A vizsgálatba kerülés feltételei

1. A műtét előtti és alatti időszakban a beteg ne szoruljon nitrátkészítményre.

2. Az a. mammaria interna bypass graftként való felhasználásra anatómiai és funkcionális szempontból alkalmas legyen.

3. A vena cordis magna kanülálhatósága.

A betegek adatai: nő: 9, férfi: 41, korcsoportok: 31–40/év 8, 41–50/év 11, 51–60/év 12, 61–70/év, 15, 70 év felett: 4; AP-stádium: I.: 1 beteg: II.: 11, III.: 35, IV.: 3 beteg. Ejekciós frakció: (%): 30–39: 5 beteg, 40–49: 21, 50–59: 16, 60 felett: 8 beteg. Előző myocardialis infarctus: 19/50 beteg, második előző MI: 7/50 beteg.

Műtéti módszer: Median sternotomia. Részleges heparinozás: 2–3 ml (ACT idő: 300–400 s.). Az áthidalások elkészítése extracorporalis keringés nélkül. Első áthidalás: LIMA-RDA, graft/beteg: 3, 2, arteriás graftok száma: 1,66/beteg.

Mintavétel

1. Vena cordis magna punctiója polietilén kanüllel, 4 ml-nyi vérminta (VCM1) nyerése.

2. IMA szabad vég áramlásából vett 4 ml-nyi minta.

3. Vena cordis magnából 4 ml-nyi a LIMA-RDA bypass felhelyezése után (VCM2)

4. A v. subclaviából minta (4 ml) protamin adása előtt.

A vena cordis magna punctiója kezdetben igen vékony acéltűvel történt vákuum alkalmazásával, azonban ezek a minták haemolyzáltak, így feldolgozásra alkalmatlanná váltak (9/50 eset). Ezután polietilén kanült használtuk, passzív vérgyűjtéssel.

A mintákat jeges fürdőben szállítottuk a laboratoriumba, ahol – 20 °C-on tároltuk.

A minták feldolgozása Takafumi Ohta módszerével történt, amely az EDNO stabil metabolitját méri fluoreszcens módszerrel, melynek részletei máshol olvashatók (14).

Recoronarographiás leletek vizsgálata: 103, korábban LIMA-RDA graftot is kapott és ismét tünetessé vált betegek reangiographiás felvételein az RDA-rendszer – az IMA anastomosistól distalis rész állagának összehasonlítását végeztük a beteg saját egyéb ágrendszereivel, 60%-ot meghaladó, luminalis stenosis kialakulása vonatkozásában.

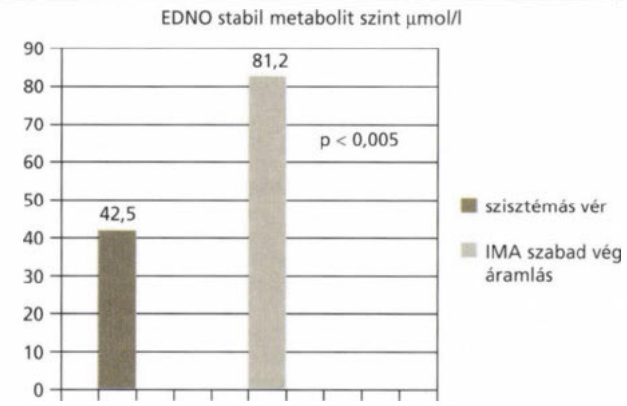
Rövidítések: IMA = internal mammary artery, – arteria mammaria interna; EDNO = endothelium derived nitric oxide, – endotheliumból származó nitrogén-monoxid; LIMA = left internal mammary artery, bal arteria mammaria interna; RDA = ramus descendens anterior; AP = angina pectoris; MI = myocardialis infarctus; ACT = activated clotting time, aktivált alvadási idő; VCM = vena cordis magna (vena interventricularis anterior); NO = nitrogén-monoxid; CD = a. coronaria dextri; Cx = ramus circumflexus; SVBG = saphena vena bypass graft

Statisztikai feldolgozás. Az adatok feldolgozása lognormális transzformációval történt a mértani átlagok kiszámítása után. Közép, felső és alsó kvartilisek megadása, mellett az ANOVA-(Statistical Softstat Inc. Tulsa, OK, USA) módszert használtuk az ismételt méréseknél. A $p < 0,05$ értékeket tekintettük szignifikánsnak. A post hoc többszörös, páros összehasonlítások során a Bonferroni-korrekciót alkalmaztuk.

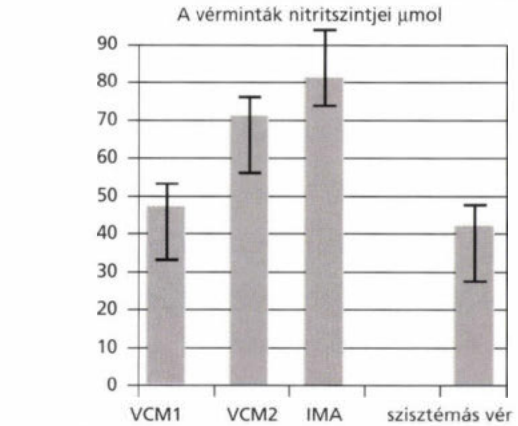
Eredmények

Amint az várható volt – korábbi méréseinkkel összhangban, amelyek adatai ugyan más élettani környezetben: extracorporalis keringésben végzett műtétek során képződtek – az IMA vég áramlási minta EDNO-szintje magasabb a szisztémás vérénél (*1. ábra*).

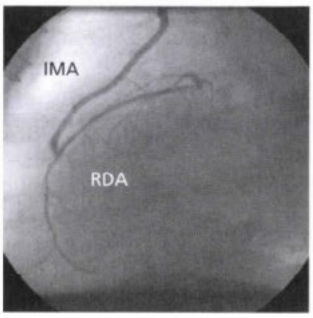
A célartéria (ramus descendens anterior) gyűjtőeres hálózatában szignifikáns koncentrációemelkedési lépcső figyelhető meg a LIMA graft elkészítése előtti (46,7 µmol, alsó kvartilis 32,2 µmol, felső kvartilis 51,0 µmol) és az arteriás graft áramlás indítása utáni mintákban (71,1 µmol, alsó kvartilis: 58,0 mmol, felső kvartilis 76,0 µmol), $p < 0,05$ (*2. ábra*).



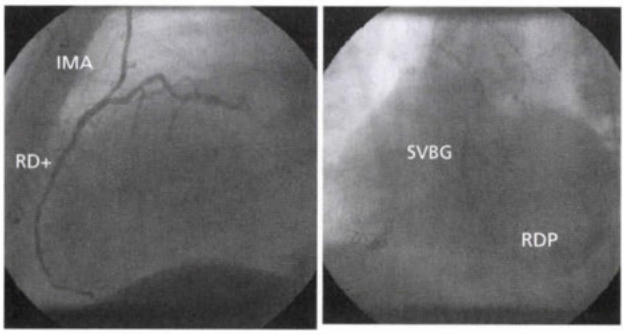
1. ábra: A szisztémás vér és az IMA szabad vég áramlási minta EDNO-metabolit szintjei



2. ábra: A célartéria gyűjtőeres hálózatában mért nitritértékek az IMA szabad vég áramlási érték adataival és a szisztémás vér NO_2 összehasonlításban tartalmával, (magyarázat a szövegben)



3. ábra: Hatéves IMA-RDA bypass graft (67 éves férfi). Figyelemre méltó a teljes lefutásában egyenletesen dilatált RDA
IMA = arteria mammaria interna; RDA = ramus descendens anterior



4. ábra: Nyolcéves IMA-RDA bypass graft, ép viszonyok, SVBG ad CD distalis: tönkrement ér és kiáramlás (75 éves férfi)
IMA = arteria mammaria interna; RDA = ramus descendens anterior; AVBG = saphena vena bypass graft; CD = a. coronaria dextri; RDP = ramus descendens posterior; SVBG = saphena vena bypass graft

A LIMA-RDA áthidalást is kapott 103 beteg recoronarographiás leleteinek feldolgozása során a jobb és bal ágrendszer arteriosclerosis propagatióját 60%-os luminalis stenosis képében minősítettük, összehasonlítva azokat az IMA táplálta RDA ágrendszerrel. Tizenhat esetben a LIMA bypass graft elzáródott. A 87 működő LIMA graftot befogadó RDA közül mindössze 2 esetben találtunk az anastomosistól distalisan atheromatosist, amely azonban a hasznos lument kisebb, mint 30%-ban szűkítette (1,74%, $pp > 0,05$). Jellegzetes a recipiens RDA dilatált, sima falú jellege (*3. ábra*). Az egyéb ágrendszerekben a primer coronarographiás leírásokkal összevetve, de novo arterisocleroticus eltérést találtunk vena bypass-szal áthidalt 65 jobb coronaria rendszerben (ez az összevetésre alkalmas recoronarograhiák – 87 eset – 74,7%-a) és 51 circumflexa rendszerben, amelyek közül 32 kapott korábban saphena bypass graftot (58,6%) (*3. és 4. ábra*).

Megbeszélés

A megfelelő vérszállító képességű (> 80 ml/min) arteria mammaria interna (IMA) bypass graft tartós funkcióképessége öt tényező együttes megléte esetén állhat fenn. Az intakt vasoregulatio humorális

(adenozin, inozin) és vasomotor (centrális afferentatio) komponenseken nyugszik. Sajátos a hisztológiai szerkezet, amely a specialis intima-lamina elastica interna kapcsolatban ölt testet, támogatva az elasztikus elemek nagy számával. A harmadik tényező az ideális geometriai viszony a recipiens coronariaággal. Elengedhetetlen a kifogástalan sebészi technika. Az ötödik az imént bizonyított endotheliumfunkció, amely az eret akkor is jellemzi, ha eredeti helyéről eltávolítottuk és a szívizomzat táplálására fogtuk. Anatómiai adatok már korábban felhívták a figyelmet arra, hogy az IMA bypass graft módosítja (lassítja, avagy megakadályozza) a befogadó ágrendszerben az arterioscleroticus folyamatokat, azt azonban, hogy a befogadó ágrendszer, a tápláló érre jellemző, az arterioscleroticus folyamatokkal szembeni rezisztenciát mutat annak endotheliumfunkciója sajátosságai alapján, eddig nem vizsgálták.

Korábban kialakított műtét alatti mérési technikánk lehetővé tette, hogy a koszorúér keringés venás oldalán (sinus coronarius) észleljük az IMA bypass graft kínálta EDNO vasodilatativ hatását, annak stabil metabolitjaiban mért koncentráció változásával. Az eredmények élettani jelentőségét befolyásolta, hogy extracorporalis keringésben végzett myocardium-revascularisatio során nyertük adatainkat.

Jelen tanulmányunkban az élettani viszonyokat jobban megközelítő állapotokban, a szív saját funkcióját fenntartva végeztünk méréseket úgy, hogy csak *a befogadó ágrendszer* gyűjtőeres hálózatában (vena cordis magna) létrejövő NO_2-szint változásokat vizsgáltuk. Jelentős szintemelkedés mutatható ki, amely önmagában is igazolja a biokémiai környezet megváltozását. Ugyanakkor a mért érték mind a bazális, mind a LIMA-RDA bypass graft működésbe hozása utáni sinus coronariusbeli szinteket is meghaladja.

Ezen klinikai mérések alapján igazolva látjuk, hogy a LIMA-RDA bypass graftok hosszu távú működőképességének legfontosabb biztosítéka – az IMA bypass graft endotheliumfunkció szintjén – hogy az EDNO állandó eláramlási vasodilatatiót tart fenn (*3. ábra*). A recipiens artéria falában kialakuló endotheliumsérülések helyein (nyírási erők okozta intimarombolás: shear stress) meggátolja a thrombocyták aggregációját és adhézióját. Mindezeket a feltevéseket a morfológia szintjén jelentős számú recoronarographia áttanulmányozásával is igazoltuk, hiszen az IMA által táplált RDA-n, *a saját érhálózattal* összehasonlításban statisztikailag elhanyagolható számban (87 esetből 2-ben) képződtek arteriosclerolicus elváltozások, noha a klasszikus kockázati tényezők bizonyára egyformán hatnak az érpálya minden egyes szakaszán.

Kimutattuk, hogy eltérő EDNO-metabolit-szintek alakulnak ki a coronariarendszer ágai között, aszerint, hogy az IMA bypass graft melyik érhálózatot táplálja, ezért bevezethető a *nitrogén-monoxid-(NO-) donor bypass graft fogalma*, amely nemcsak tartós vasodilatatiót, hanem antiatherogen hatást (morfológiai integritást) is biztosít a befogadó coronariaágban.

IRODALOM: 1. *Barner, H. B., Barnett, M. B.:* Fifteen to twenty-one-year angiographic assessment of internal thoracic artery as a bypass conduit. Ann. Thorac. Surg., 1994, *57*, 1526-1528. – 2. *Chaikhouni, A., Crawford, F. A., Kochel, P. J. és mtsai:* Human internal mammary artery produces more prostacyclin than saphenous vein. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 1986, *92*, 88-91. – 3. *Cosgrove, D. M., Loop, F. D., Saunders, C. L. és mtsai:* Should coronary arteries with less than fifty percent stenosis be bypassed? J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 1981, *82*, 520-530. – 4. *Homolay P., Bordánné, Jenes E., Takács E. és mtsai:* Coronaria bypass műtéteknél alkalmazott arteria mammaria interna és vena saphena PGI2 analóg aktivitásának tanulmányozása. Orv. Hetil., 1993, *134*, 733-751. – 5. *Landymore, R. W., Chapman, D. M.:* Anatomical studies to support the expanded use of the inernal mammary artery for myocardial revascularisation. Ann. Thorac. Surg., 1987, *44*, 4-6. – 6. *Lehmann, K. H., von Segesser, L., Müller-Glauser, W. és mtsai:* Internal mammary coronary artery grafts: Is their superiority also due to a basically intact endothelium? J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 1989, *37*, 187-189. – 7. *Lüscher, T. F., Diederich, D., Siebenmann, R. és mtsai:* Difference between endothelium-dependent relaxation in arterial and in venous coronary bypass grafts. N. Eng. l. J. Med., 1988, *319*, 462-467. – 8. *Nemes A., Sótonyi P., Balogh Á. és mtsai:* Adatok az a. mammaria interna felhasználhatóságához a myocardium direct revascularisatiójára. Magy. Seb. 1977, *30*. 27-30. – 9. *Pearson, P. J.,Evora, P. R. B.,Schaff, H. V.:* Bioassay of EDRF from internal mammary arteries: implications for early and late bypass graft patency. Ann.Thorac.Surg., 1992, *54*, 1078-1084. – 10. *Selke, F. W., Boyle, E. M., Verrier, E. D.:* The pathophysiology of vasomotor dysfunction. Ann. Thorac. Surg.,1997, *64*, S9-S15. – 11. *Sims, F. H.:* A comparison of coronary and internal mammary arteries and implications of the results in the etiology of arteriosclerosis. Am. Heart J., 1983, *105*, 560-566. – 12. *Singh, R. N., Beg, R. A., Kay, E. B.:* Phsiological adaptability: the secret of success of the internal mammary artery grafts. Ann. Thorac. Surg., 1986, *41*, 247-250. – 13. *Sisto, T., Isola, J.:* Incidence of atherosclerosis in the internal mammary artery. Ann. Thorac. Surg., 1989, *47*, 884-886. – 14. *Tarr, F. I., Sasvári, M., Dudás, G. és mtsai:* Quantitative measurement of endothelium derived nitric oxide production of the internal mammary artery bypass graft during extracorporeal circulation. Eur. J. Cardiothor. Surg., 2001, *19*, 653-656. – 15. *Tarr F., Sasvári M., Tarr M. és mtsai:* A nitrogen-monoxid (NO) metabolizmusának változása extracorporalis keringésben végzett arteriás myocardium revascularisatio során. Az arteria mammaria interna bypass graft endotheliumából származó anyag (EDNO) kiválasztásának mennyiségi mérése. Orv. Hetil., 2000, *141*, 2653-2657.

(Tarr Ferenc dr. *Budapest*, Szabolcs u. 35. 1135)

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

Telefon: 06 (20) 934-9449

Polymyositis/sclerodema autoantitest pozitív scleroderma dermatomyositissel (scleromyositis)

Török László dr.[1], Dankó Katalin dr.[3], Cserni Gábor dr.[2] és Szücs Gabriella dr.[3]

Bács-Kiskun Megyei Önkormányzat Kórház–Rendelőintézet Kecskemét, Bőrgyógyászata (osztályvezető főorvos: Török László dr.)[1]
Patológiai Osztály (osztályvezető főorvos: Lesznyák József dr.)[2]
Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Általános Orvostudományi Kar, III. Sz. Belgyógyászati Klinika (igazgató: Bakó Gyula dr.)[3]

A szerzők polymyositis/scleroderma autoantitest pozitív scleroderma együttes előfordulását ismertetik dermatomyositisszel, amelyhez interstitialis tüdőfibrózis társult. Az újabban megfigyelt overlap szindrómát a különleges autoantitestek jelenléte, a jellegzetes HLA-társulás és a benignus lefolyás jellemezte. Olyan új bőrtünetre (mechanic's hands) hívják fel a szerzők a figyelmet, amely már előre jelezheti a szindrómát, és annak egyik fontos belső szervi manifesztációját, az intersitialis tüdőbetegséget.

Kulcsszavak: PM-Scl autoantitest pozitív scleroderma, interstitialis tüdőbetegség, dermatomyositis, mechanic's hands

PM-Scl autoantibody positive scleroderma with dermatomyositis (scleromyositis). Polymiositis/scleroderma autoantibody positive scleroderma with dermatomyositis connected to interstitial lung fibrosis is reported. The recently observed overlap syndrome is characterised by the presence of special autoantibodies, HLA-type association and benign course. A new skin symptom (mechanic's hands) is described which may indicate the syndrome and one of its important internal manifestations, the interstitial lung diseae.

Key words: Pm-Scl autoantibody, dermatomyositis, scleroderma, interstitial lung disease, mechanic hands

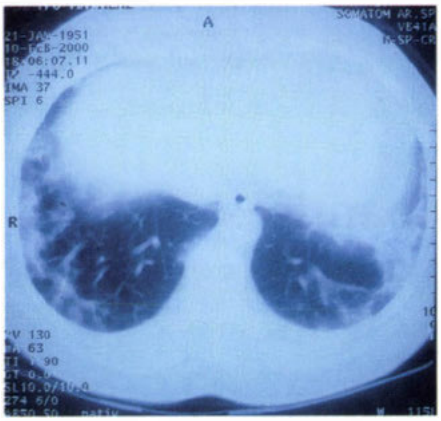
A PM-Scl autoantitest pozitív scleroderma dermatomyositissel vagy polymyositissel olyan nozológiai entitás, amelyet jellegzetes klinikai, immunológiai és immungenetikai paraméterek együttes előfordulása jellemez. Különleges overlap syndromának (PM-Scl autoantitest overlap szindróma) tekinthető, amely elkülöníthető mind a kevert kötőszöveti betegségtől (Sharp-szindróma), mind pedig a szisztémás scleroderma és a dermatomyositis egyidejű együttes előfordulásától (1, 9). Kazuisztikánk –ismereteink szerint – az érdekes szindróma első hazai esetét mutatja be, rámutatva egy újabban leírt jellegzetes bőrtünet, a „mechanic's" hands diagnosztikus szerepére, amely a társulás egyik fontos belső szervi szövődményét, az interstitialis tüdőbetegséget is jelzi.

Rövidítések: ANA = antinukleáris antitestek; Anti-Sm = SLE-re nagyfokban specifikus antitest; Anti-Mi-2: nukleáris protein komplex ellenes antitest; Anti-Jo-1 = hisztidil-tRNS-szintetáz elleni antitest; Anti-Scl-70 = scleroderma elleni antitest; CRP:C reaktív protein; CREST = calcinosis, Raynaud-jelenség, nyelőcső- (esophageal) motilitászavar, sclerodactylia, teleangiectasia; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay, – enzimhez kötött immunoszorbens assay; HEP-2 = human epithelial cell line, – humán epithelialis sejtvonal; PM/Scl = polymyositis/scleroderma; RNP = ribonucleoprotein; U1RNP = U1 small nuclear ribonucleoprotein; VATS = videoasszisztált thoracoscopia

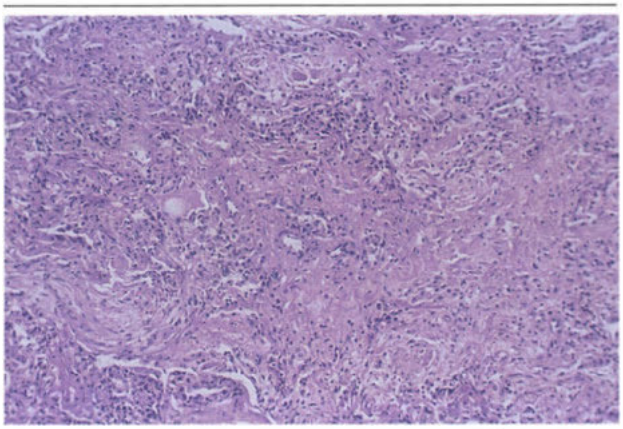
Esetismertetés

Anamnézis: Az 56 éves nőbetegnél 1994-ben emlődaganat miatt műtét, illetve posztoperatív kemoterápia történt. 1999 nyarán mindkét oldalon szem körüli, ödémás, tartós duzzanat alakult ki, amely miatt góckutatás kapcsán gócos mandulákat találtak és tonsillectomiát végeztek. 1999 novemberében improduktív köhögés lépett fel, melyhez időnként subfebrilitas is társult. A natív mellkasi CT-felvételen fibrosis mellett fibrotizáló alveolitises területek voltak megfigyelhetők (*1. ábra*). 2000 februárjában tüdőbiopsziára (VATS) került sor, amely interstitialis tüdőfibrosist és diffúz idült lobsejtes infiltrációt mutatott, helyenként fibrotizáló alveolitises területekkel (*2.* és *3. ábra*). 2000 májusában kétoldali kéz kisízületi fájdalom és duzzanat lépett fel főként a metacarpophalangealis és a proximalis interphalangealis ízületekben, valamint mindkét térdben. Ezzel egyidőben az MCP ízületek felett nem visszkető bőrelváltozások jelentek meg. A terhelést nehezebben bírta, és minimális izomgyengeségről csak rákérdezésre számolt be.

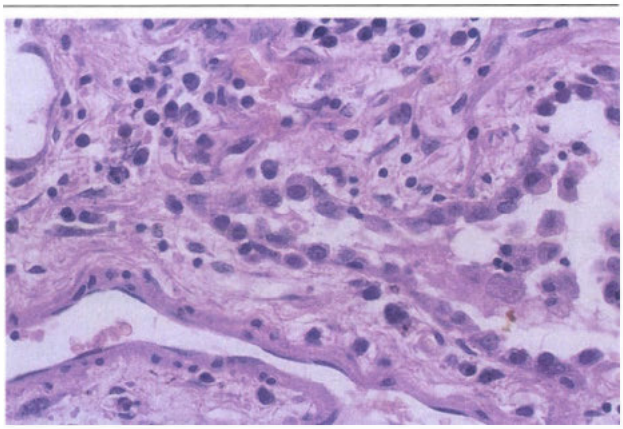
Status: Közepesen táplált nőbeteg, akinek arca mimikaszegény, az orcák bőre enyhén duzzadt és tömöttebb tapintatú, a szemhéjakon mindkét oldalon jól kivehető szemhéjödéma volt. A metacarpopholangeális kézízületek felett elmosódott szélű, livides színű, összefolyó lichenoid



1. ábra: Natív mellkasi CT: főleg a tüdők basalis részein láthatók apró gócos, illetve foltos, részben köteges fibrotizáló területek



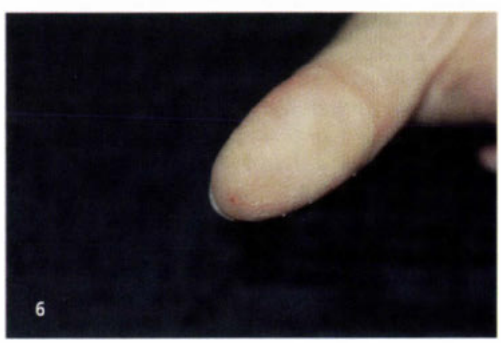
2. ábra: A tüdőfibrosis átnézeti képe a légzőfelület teljes obliterációjával (HE, eredeti nagyítás 32-szoros, objektív 10-szeres)



3. ábra: Tüdőfibrosis részlete megmaradt alveolussal és abban II. típusú pneumocyták hyperplasiájával (HE, eredeti nagyítás 30-szoros objektiv 40-szeres)

papulák voltak (Gottron-jel). A tenyerek bőre száraz, az ujjak hajlító és oldalsó felszínén, főleg a I–II. és a III. ujjaknak megfelelően a bőr halványvörös színű, kissé infiltrált és felszíne hyperkeratoticus – főleg a hüvelykujjakon –, amelyet berepedések tarkítottak (kumulatív subtoxikus kézekzema, degeneratív kézekzema, mechanic's hands)

4. ábra: Gottron-papulák a kézközépcsontok fejecsei felett



5. és 6. ábra: Hyperkeratoticus ekzema és hyperkeratosis a kézujjakon

(*4, 5, 6. ábra*). A lábujjakon és mindkét talpon hasonló bőrtüneteket nem észleltünk. Mindkét kézen az metacarpophalangealis és a proximalis interphalangealis ízületek duzzadtak és fájdalmasak voltak, ami miatt a kéz szorítóereje is csökkent. A belső szervi fizikális statusban kóros eltérést nem észleltünk.

A kivizsgálás során a következő kóros eltéréseket találtuk: enyhén emelkedett CRP (7,3 mg/l), ANF: 1:1280 hígításban pozitív, ANA-minta: nukleoláris homogén és karioplazmatikusan finoman szemcsés, PM-Scl autoantitest: pozitív (immundiffúziós és ELISA-vizsgálatok), izombiopszia: kezdeti myositisre utaló szövettani kép, HLA-tipizálás: DRB1*03, DRB1*07, DQA1*02, DQA1*05, D és DQB1*02.

Normális vagy negatív vizsgálati eredmények: vérsejtsüllyedés, vérkép, vizelet, máj- és vesefunkció és izomenzimek, összfehérje és fehérjefrakciók, immunglobulinok, immunkomplexek, autoantitestek: RMP, SM, Jo-1, SCL 70, anti DNS, cardiolipin-antitestek és paraproteinek.

Kórlefolyás és kezelés: Alacsony dózisú szteroidterápia hatására ízületi panaszai és arcduzzanata visszafejlődött és

közérzete lényegesen javult, de a kisfokú izomgyengeség továbbra is megmaradt (főleg a medenceöv és comb izomzatában). A Gottron-papulák kisfokban továbbra is még láthatók, de a mechanic's hands tünete szteroid tartalmú externákra csaknem teljesen visszafejlődött. Jelenleg a beteg másnaponta 8 mg methylprednisolonnal tartósan remisszióban van.

Megbeszélés

A scleromyositis (scleroderma/polymyositis) olyan overlap szindróma, amelyet klinikailag scleroderma, Raynaud-jelenség, arthralgia/arthritis, myositis vagy myalgia, interstitialis tüdőbetegség, calcinosis és újabb bőrtünetként a kézujjak hyperkeratoticus rhagadiform ekzemája (mechanic's hands) jellemez. Immunológiailag PM-Scl antitest pozitivitás, immungenetikailag pedig HLA DRB1 és DQA1 társulás mutatható ki (1, 5, 8, 9).

Lokalizált scleroderma (scleroderma circumscriptum, morphea) mellett szisztemás sclerosis formájában fellépő típust, valamint pseudoscleredermát lehet elkülöníteni. Leggyakrabban, az esetek mintegy 80%-ában, a tüdő is érintett interstitialis tüdőbetegség formájában (6). Ezzel szemben dermatomyositisben és idiopathiás gyulladásos myopathiákban a tüdő érintettsége lényegesen ritkább, az esetek 5–30%-ában mutatható ki (12, 15). A többi visceralis szerv részvétele csak ritkán fordul elő, és az is rendszerint csak enyhe formában. A betegek mintegy 25%-ában a dermatomyositis bőrtüneteit látjuk (periorbitalis oedema, erythema, Gottron-papulák a kézháton stb.). A Raynaud-tünetegyüttes és az arthralgiák az esetek 80%-ában fordulnak elő. Az izomrészvétel csaknem obligát, de rendszerint enyhe (izomgyengeség, fájdalom), ezért nem ritka, hogy az izomspecifikus enzimek a normális tartományban vannak (11). A calcinosis inkább a gyermekkori formákban fordul elő gyakrabban (1).

Újabban figyelték meg és igen jellegzetes korai tünetnek tartják a kézujjak palmaris és lateralis felszínére kiterjedő hyperkeratotikus, rhagadiform ekzemáját (mechanic's hands, szerelő kéz), amelynek patogenezise nem ismert. (A bőrtünetet ilyen néven elsőször *Stahl és mtsai* írták le 8 olyan kötőszöveti betegségekben szenvedő betegen, akiknél minden esetben gyulladásos myopathia is megfigyelhető volt.) Az új, érdekes bőrtünet előfordulását később *Oddis és mtsai* és *Genth és mások* is kiemelték, rámutatva annak 33%-ot elérő gyakoriságára (4, 7, 11, 13).

A laboratóriumi leletek közül az anti-PM-Scl autoantitest pozitivitás nagyfokban specifikus a polymyositis-scleroderma overlap szindrómára (sclero-myositis), mivel a betegek 70–90%-ában mutatható ki. (Az anti-PM-Scl antitestet elsőször PM-scleroderma overlap syndromás betegben észlelték, ahonnan a neve is származik: „PM-Scl") (14). Az autoantitestek patognomikusnak azonban nem nevezhetők, mivel azok ritkán, más kevert kötőszöveti betegségben is elfordulhatnak (8). Jelentősége hasonló mint az U1RNP autoantitesteké kevert kötőszöveti betegségben, az anti-Scl-70 antitesteké progresszív szisztémás sclerosisban, az anti-Mi-2 antitesteké dermatomyositisben, vagy az anti-Sm antitesteké SLE-ben (16). A PM-Scl antitest 11–16 proteinrészből álló, 20–110 kD nagyságú granuláris intranukleoláris komplex ellen irányul (15, 16). Az autoantitest komplex heterogén jellegű, amelynek kimutatásával nemcsak a PM-Scl-100 és a PM-Scl-75 autoantigének, hanem a Saccharomyces cerevisiae exosomának megfelelő humán exosoma komponensek is azonosíthatók (2). Az anti-Pm-Scl antitest direkt immunfluororeszcens vizsgálattal HEP-2 sejteken erős homogén nukleoláris és gyenge diffúz nukleoplazmatikus fluoreszcencia formájában ismerhető fel. A PM-Scl antitestek igen hosszú ideig perzisztálhatnak, függetlenül a betegség aktivitásától (1).

A fenti tünettársulásra nagyon jellegzetes továbbá bizonyos HLA-tulajdonságok előfordulása. A PM-Scl antitestek nagy valószínűséggel igazolják a HLA DQA1 (100%) és a HLA DRD1 (90%) antigének jelenlétét (4). Ezek az adatok további bizonyítékot szolgáltatnak arra nézve, hogy a PM-Scl antitesttel társult scleromyositist önálló immungenetikai entitásként érdemes felfogni (8).

A PM-Scl antitest pozitív scleroderma polyomyositisszel szindróma, szemben a scleroderma és a dermatomyositis közös előfordulásával, jóindulatú és krónikus lefolyású kórkép. Ezt támasztja alá az is, hogy alacsony vagy közepes dózisú corticosteroid adása általában elegendő a betegség remissziójának elérésére (8, 9). A fenti terápia hatására a tünetek rendszerint visszafejlődnek, jóllehet a szerológiai marker még tünetmentes állapotban is perzisztál (1).

A tünetegyüttes differenciáldiagnosztikájában dermatomyositisre, progresszív szisztémás sclerosisra, CREST-szindrómára, szisztémás lupus erythematosusra és más overlap syndromára érdemes gondolni. A hyperkeratotikus rhagadiform kéztüneteket (mechanic's hand) korábban csak az antiszintetáz-szindrómára tartották jellemzőnek 71%-os gyakorisággal, ahol az anti-Jo-1 antitestekkel együtt, a polymyositis mellett, a betegek 60–70%-ban interstitialis tüdőfibrosist lehet kimutatni („anti-Jo-1-szindróma") (10). Az anti Jo-1 antitestek a hisztidil-tRNS-szintetáz ellen irányulnak, és innen származik a társulás másik elnevezése, az antiszintetáz-szindróma). A szindróma további tünetei: láz, arthritis/arthralgia és Raynaud tünetegyüttes. Az anti-Jo-1 antitestek jelenléte rendszerint HLA-DR3 és vagy HLA-RRW6 pozitivitással társul. A fenti szindróma elkülönítése a rosszabb prognózis és az alkalmazandó agresszívebb terápia miatt jelentős (3, 10).

Esetünkben az interstitialis tüdőbetegséget korábban diagnosztizálták, mint a dermatomyositist, melynél a bőrelváltozások álltak előtérben és a myositisre inkább csak a szubjektív panaszok utaltak. A társuló interstitialis tüdőbetegségre a mechanisch's hand tünet alapján lehetett volna már korábban gondolni az antiszintetáz-szindróma alapján. Tekintettel azonban arra, hogy a Jo-1 autoantitestek negatívak voltak, további ritkább scleroderma és dermatomyositis overlap társulás lehetőségét kerestük, amelyet végül is a PM-Scl autoantitest kimutatásá-

val találtunk meg. A jó prognózisra utalt a többi belső szervi tünet hiánya, továbbá az, hogy az alacsony dózisú szteroidkezelés viszonylag gyorsan tartós tünetmentességet eredményezett.

Összefoglalva, betegünk és az irodalom alapján úgy gondoljuk, hogy a hyperkeratotikus kéz ekzemával társuló scleromyositis felismerése gyakorlati fontosságú, nemcsak a gyakoribb interstitialis tüdőfibrosis, hanem az overlap szindróma kedvezőbb prognózisa miatt is. A különleges társulás diagnózisában klinikai szempontban az ismert bőrtünetek mellett a kézujjak hyperkeratotikus rhagadiform ekzemája (mechanic's hands), a laboratóriumi vizsgálatok közül pedig a PM-Scl autoantitestek kimutatása segít.

Köszönetnyilvánítás: A Pm-Scl autoantitestek meghatározásáért és a HLA-tipizálás elvégzéséért prof. dr. T. Krieg (Köln) és prof. dr. E. Genth (Aachen) professzoroknak tartozunk köszönettel.

IRODALOM: 1. *Blaszcyk, M., Jablonska, S., Szymanska W. és mtsai:* Childhood scleromyositis: An overlap syndrome associated with PM-Scl antibody. Ped. Dermatology.1991, *1,* 1-7. – 2. *Brouwer, R., Vree Egberts. W. T. M., Hengstman, G. J. D. és mtsai:* Autoantibodies directed to novel components of the PM/Scl complex, the human exosome. Arthritis Res. 2002. *4,* 134-138. – 3. *Dankó K., Vereczkei P., Constantin T. és mtsai:* Myositis specifikus autoantitestek. Magyar Reumatologia, 2001, *42,* 134-141. – 4. *Genth, E., Mireau, R.:* Diagnostische Bedeutung Sklerodermie- und Myositis-assoziierter Autoantikörper. Z. Rheumatologie, 1995, *1,* 39-49. – 5. *Genth, E., Mireau, R., Geneczky P. és mtsai:* Immunogenetic associations of scleroderma-related antinuclear antibodies. Arthritis Rheum., 1990, *33,* 657-665. – 6. *Grau, S. M., Miró, O., Pedrol, E. és mtsai:* Interstitial lung disease related to dermatomyositis. Comparative study with patients without lung involvement. J. Rheumatol., 1996, *23,* 1921-1926. – 7. *Haitas-Haase, M.:* PM-SCL-antikörper positive sklerodermie mit polymyositis (skleromyositis). Z. Hautkr. 2000, *12,* 707-708. – 8. *Jablonska, S., Blaszczyk, M.:* Scleromyositis: A scleroderma/polymyositis overlap syndrome. Clin. Rheumatol., 1998, *17,* 465-467. – 9. *Jablonska, S., Blaszczyk, M.:* Scleroderma overlap syndromes. Adv. Exp. Med. Biol., 1999, *45,* 585-592. – 10. *Mitra, D., Lovell,C.L., Macleod, T. I. F. és mtsai:* Clinical and histological features of 'mechanic's hands' in a patient with antibodies to Jo-1-a case report. Clin. Exp. Dermatol. ,1994, *19,* 146-148. – 11. *Oddis, C.V., Okano, Y., Rudert, W.A. és mtsai:* Serum autoantibody to the nucleolar antigen PM-Scl: Clinical and immunogenetic associations. Arthritis Rheum., 1992, *35,* 1211-1217. – 12. *Spiera, R., Kagen L.:* Extramuscular manifestations in idiopahic inflammatory myopathies. Current Opinion in Rheum., 1998, *10,* 556-561. – 13. *Stahl, N. I., Klippel, J. H., Decker, J. L.:* A cutaneous lesion associated with myositis. Ann. Int. Med., 1979, 4, 577-579. – 14. *Schöffel, A., Schöffel, D.:* PmScl-assoziiertes overlap-syndrom (dermatomyositis/sklerodermie). Akt. Dermatol., 2000, 26, 374-377. – 15. *Weinrauch, J., Hunzelmann, N.:* Dermatomyositis: die Bedeutung myositis-assoziierter Autoantikörper für Diagnose, Klinik und Prognose. Z. Hautkr., 2002, *77,* 6-12. – 16. *Wenzel, J., Gerdsen, R., Uerlich, M.:* Antibodies targeting extractable nuclear antigens: historical development and current knowledge. Brit. J. Dermatol., 2001, *145,* 859-867.

(Török László dr., *Kecskemét,* Pf. 109. 6001)

Vivát!

Opel. Jó ötletek – jobb autók.

A klasszikus Opel sikerszéria folytatódik! Opel Viva Család: új választási lehetőség elérhető áron a családok számára!

Agila Viva 1.0 ..... 1 990 000 Ft-tól
Corsa Viva 1.0 (3 ajtós) ..... 1 999 900 Ft-tól
Astra Viva 1.2 (3 ajtós)..... 2 399 000 Ft-tól

Agila Viva 6,5l/100km, CO_2 156 g/km • Corsa Viva 5,6-6,3 l/100km, CO_2 135-151 g/km • Astra Viva 6,2-7,2 l/100km, CO_2 149-173 g/km

Opel Viva Család. Új autót mindenkinek!

Az Ön Opel-partnere:

Opel Danubia

1118 Budapest, Budaörsi út 62.,
Tel.: 310-0010, 310-1099, Fax: 310-2880
www.opeldanubia.hu, info@opeldanubia.hu

Kórházak,
egészségügyi intézmények,
tudományos társaságok

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

15 sor terjedelmig
térítésmentesen közöljük
az Orvosi Hetilap előfizetői részére.

A pályázati hirdetmények
ugyancsak térítésmentesek,
10 sor terjedelemig.

Betegbiztosítási kérdések

A genetika jelentősége a betegbiztosításban. Wiesing, U. (Institut für Ethik und Geschichte der Medizin, Universität Tübingen, Keplerstrasse 15, D-72074 Tübingen, Németország): Dtsch. Med. Wochenschr., 2002, *127*, 1151-1154.

A molekuláris genetikai módszerekkel szerzett ismereteket kiemeli és megkülönbözteti egyrészt prognosztikus értékük – mivel sorsdöntő jelentőségű hajlamosító tényezőket mutathatnak ki –, másrészt az információk rendkívüli gazdagsága miatt. Ennek az egészségügyi gondozásban olyan következményei lehetnek, mint egyes betegségek elkerülése, vagy kifejlődésük korlátozása (azaz gyógyításuk lehetősége). Az is elképzelhető, hogy egy páciens akar jövőbeni sorsáról tájékozódni. A rendkívül nagy prognosztikus érték azonban jól hasznosítható lehet a betegbiztosításban is.

A szerző a németországi betegbiztosítási rendszert vizsgálja. Összehasonlítást tesz a kötelező hivatalos és a privát intézetek között.

A kötelező hivatalos betegbiztosítónak érdeke lehet a genomanalízis elvégeztetése, de csak a minél jobb egészségügyi ellátás érdekében, mert nincs joga senkit sem kizárni, sem emelt tarifát számolni, ha kiderül a biztosított tagról magas genetikai kockázata. Ez a biztosítás egy bizonyos jövedelmi szint alatt ugyanis kötelező .

Ezzel szemben e kereseti szint fölött a magánkasszáknál a tehetősebbek biztosítása önkéntes, és egy lényegesen kisebb csoport közös kockázatvállalását jelenti. Ennek megfelelően a privát betegbiztosító elemi érdeke, hogy biztosítottjait egy megfelelő kockázati csoportba sorolva állapítsa meg a díjat. Ehhez ezek a cégek ma is részletes információt kívánnak meg a szerződés megkötésekor. Ez azt is jelentheti, hogy egyes ügyfelek mint „nem biztosítható" jelennek meg, nevezetesen ha nem a túl távoli jövőben nagy bizonyossággal kell súlyos megbetegedésükkel számolni.

A szerző szerint a privát betegkassza azonban nem helyezkedhet ez utóbbi álláspontra, nem bizonyossági alapon, hanem általános kockázatoknak a bizonytalan jövőben való fedezetével kell kalkuláljon. Ez mindenféle biztosítási rendszer alapfilozófiája. Ha a részletes genetikai diagnózist tenné kötelezővé a jelentkezők számára, akkor sokakról kiderülne, hogy nincs jelentős egészségügyi kockázatuk, ezért ők nem kötnének betegbiztosítást, akiknél pedig magas rizikófaktort találnának, azokkal vagy nem állna szóba a cég, vagy olyan magas díjjal kalkulálna, ami semmivel sem lenne kevesebb a jövőbeni kezelés költségeinél, azaz az ügyfél jobban járna, ha a bankban kamatoztatná a pénzét addig, amíg az említett célra szüksége nem lenne rá. Ugyanezeket a megfontolásokat ki lehet terjeszteni a nyugdíj-, élet-, gondoskodási és néhány egyéb biztosításra is.

Ha egy-egy privát betegbiztosító mégis belesétálna a fent vázolt csapdahelyzetbe, és megkövetelné a génteszt elvégeztetését minden hozzá jelentkező ügyféltől, az olyan konkurenciaharcot idézhetne elő, ami az egész piac összeomlásához vezetne.

Az érem másik oldala: megkívánható-e a szokásos információs kikérdezésben egy jelentkezőtől, hogy megadja géntesztje eredményeit, ha ilyet már elvégeztetett? A szerző szerint igen, ugyanis ha ettől eltekintenénk, a jelentkezők egy igencsak szelektált populációból, a magukat nagy kockázatúaknak tudókból, de az ezt eltagadók közül kerülnének ki. Ez, az egyébként szokásos feltételekkel megkötött biztosítási szerződések révén a cég csődjéhez vezethetne. Az eddig hagyományosan elfogadott alapelvet, miszerint az ügyfél és a biztosító legyen azonos információs helyzetben, a szerző szerint nem szabad feladni.

Németországban jelenleg mind társadalmi körökben, mind a biztosítók között széleskörű vitatéma a helyes megoldások kidolgozása, legyenek azok a cégek önként vállalt korlátozásai, vagy kodifikált jogszabályok.

Schlammadingler József dr.

Diagnosztikai kérdések

Az influenza-gyorsteszt alkalmazásáról az egyedi diagnózisok felállításában. Uphoff, H., Metzger, C. (Német Zöldkereszt, Schuhmartet 4., 35039 Marburg, Németország): DMW, 2002, *127*, 1096.

Az influenza antivirális szerrel történő kezelése, a vírusszaporodás dinamikájának ismeretében csak a korai, a tünetek első 36–48 óráján belüli kezeléssel lehet sikeres. Ez érvényes mind az ioncsatorna-blokkoló (például amantadin), mind a neuroamidázgátló (= zanamivir) kezelésre.

Az amantadin az influenza A ellen használt, de gyakori a rezisztencia kialakulása, a neuroamidázbénító hat az influenza A és B-re is, kevés a mellékhatása és kevés a rezisztencia kifejlődése is. A hatásosság azonban a korai diagnózistól és a kezelés megkezdésétől függ. A diagnózist rendszerint a klinikai tünetek alapján állítják fel, a laboratóriumi diagnózis hosszú időt vesz igénybe – inkább csak epidemiológiai jelentősége van. Újabban gyorsteszteket is forgalomba kerültek, például QuickVue, A–B-re, (orrkenet, orröblítő, orraspirátumból), 10 perc alatt adnak eredményt, AB Flu OiA A + B vírusra, körülbelül 20 perc alatti eredmény, Durectigen Flu A, körülbelül 15 perc, ZstatFlu A + B vírus körülbelül 1 óra, Influenza A/B Rapid Test A + B vírusra, 10 perc. Ezek hatásosságának megítélésére kontrollvizsgálatok szükségesek – egészségesek bevonásával is. A szaporodóképes vírust azonban csak PCR-vizsgálattal lehet igazolni.

A kimutathatóságot sok tényező befolyásolja, például az antigén aktuális állapota, a vírus szervezeten belüli megoszlás, a mintavétel módja. A vizsgálatok szerint a területi érzékenység határozott volt, az orr-garat-törlés volt a legsikeresebb, 50% egy minta, 70% két minta vétele után, a specificitás 98%-os volt. A megfigyelés az egyébként egészséges felnőttek nem komplikált influenzájára vonatkozik. Egy ilyen betegségre fordított kiadás kb. 29 euro, ami abból tevődik össze, hogy a tesztanyag 1,5 euro, a laboratóriumi munkadíj 2,5 euro, az orvosi vizit 17,5 euro, plusz a neuroamidázgátló ára. A gyorsteszteket alapján megállapítható, hogy 100 000 lakosból 100 influenzaszerű betegségből nem volt influenza 40, és 60 volt influenza.

Influenzajárvány esetén több a pozitív esetszám. A gyorsteszt alkalmazása a nem influenzás eredetű megbetegedések elkülönítésében segít,

például leptospirosis, ornithosis, Q-láz, Hanta-vírus-láz stb.

A gyorstesztek alkalmazása azonban mintegy 11,15 euróval megemeli a költségeket. Idősebb embereknél az atípusos influenza gyakoribb, ezért a kezelés szempontjából nagyobb jelentősége van a neuroamidázgátló idejében való bevetésének (ami különben is csak 12 éves kor felett alkalmazható). A helytelen diagnózis megemelkedett költségekhez vezet.

A gyorsteszt alkalmazása különösen járvány kezdetén ajánlott. A PCR-t a biztosítótársaság nem fizeti (HBCS-pontrendszer?), sőt a gyorsteszt sincs benne a biztosító által finanszírozott influenzaszerű megbetegedésekre kalkulált kiadásokban, így ez a pácienst terheli.

Dobi Sándor dr.

Dietétika

Gyümölcs- és zöldségfogyasztás hatásai a plazma antioxidáns koncentrációira és a vérnyomásra: randomizált kontrollált tanulmány. John, J. H., Ziebland, S., Yudkin, P. és mtsai (Division of Public Health and Primary Care; levelezés: dr. H.A.W Neil): Lancet, 2002, *359*, 1969-1974.

Vannak arra adatok, hogy a gyümölcs és zöldség nagyobb mértékű fogyasztása kedvező hatással lehet a rosszindulatú daganatok és a magas vérnyomás előfordulására. Thame nevű városból az általános orvosok betegeiből 25–64 éves kor közötti, különösebb krónikus betegségben nem szenvedő egyéneket válogattak ki, akik nem éltek étkezési kiegészítőkkel. Őket 14 hónapig tartó vizsgálatba vonták be etikai bizottság jóváhagyásával és megfelelő tájékoztatást követő beleegyezés megszerzésével. Levélben történt a toborzás, 2302 személy közül 1045 válaszolt, végül 729 került randomizálásra, 364 jutott az intervenciós csoportba, 365 pedig kontrollként vett részt a vizsgálatban. Az intervenciós csoportban végig kitartottak száma 336, míg a kontrollcsoportban 337 lett.

Az intervenciós csoportba soroltakat azonnal ellátták megfelelő írásos anyaggal, és azonnal arra kérték a résztvevőket, hogy legalább naponta 5 adagnyi (egy adagot 80 grammban határoztak meg) gyümölcsöt és zöldséget fogyasszanak. Több módon igyekeztek a résztvevőket ellenőrizni és rávenni, hogy komolyan vegyék a javasolt étkezési változtatást.

A kontrollcsoportba tartozókkal ugyanez történt, de csak hathónapos előkészítés után. Vagyis az első hat hónapban nem kérték őket arra, hogy változtassanak étkezési szokásaikon.

Értékelés mindkét csoportban a randomizáláskor és az első hat hónap elteltével történt, amikor az intervenciós csoportban hathónapos fokozott gyümölcs- és zöldségfogyasztás hatása már mutatkozott, míg a kontrollcsoportban a kiindulási állapotnak megfelelő maradt az étkezés.

Értékelés végett a résztvevők plazmájából az alábbi meghatározásokat végezték: α-karotén, β-karotén, lutein, likopén, β-kriptoxantin, retinol, aszkorbinsav, α-tokoferol, γ-tokoferol, összkoleszterin. Értékelték a vérnyomásban bekövetkezett változást. Megfelelő statisztikai módszert alkalmaztak. A résztvevőkkel ismételten kérdőíveket töltettek ki.

Az intervenciós és a kontrollcsoportban az egyének a beválasztáskor átlagosan 3,4 adag gyümölcsöt és zöldséget fogyasztottak naponta. 6 hónap után az intervenciós csoportban a fogyasztás 4,9-re emelkedett, míg a kontrollcsoportban csupán 3,5-re. (Érdekes, hogy a férfiak és a dohányosok az intervenciós csoportban nagyobb mértékben növelték az adagszámot.) Csekély mértékben csökkent az intervenciós csoportban a vérnyomás (4/1,5 Hgmm). Az egyedeket „intention to treat" módon értékelték (mindenkit attól függetlenül, hogy végig vitte-e a protokoll szerinti szerepét, a protokoll besorolása szerinti csoportban értékeltek). Szignifikáns emelkedést találtak a mért antioxidáns-koncentrációk közül az α-karoténben (7%), a luteinben (4%), a β-kriptoxantinban (25%) és az aszkorbinsavban (7%).

Végül megállapították, hogy a többi, hasonló vizsgálatnak megfelelően a résztvevők kellő felvilágosítást követően hajlandók megfogadni a diétás tanácsot. Az intervenció által az antioxidáns-koncentrációban előidézett változások klinikai jelentőségét viszont nehéz lenne értékelni. Más vizsgálatok szerint remélhető, hogy bizonyos rákok, a koszorúér-betegségek és a stroke előfordulása ezzel a diétás beavatkozással valamelyest csökkenthető.

Jávor Tibor dr.

Endoszkópia

Endoszkópos vizsgálatok: preparáció, premedikáció és survaillance. Lazzaroni, M., Bianchi, G. (Dept. of Gastroenterology, L. Saceo University Hospital, Milan, Olaszország): Endoscopy, 2001, *33*, 103-108.

A szerzők az endoszkópos beavatkozások során használt eltérő premedikációs és bélelőkészítési módszereket hasonlítják össze az utóbbi évben publikált tanulmányok alapján. A közlemény kiemeli, hogy menyire eltérő a nézet a gasztroenterológusok körében az endoszkópos beavatkozások előtt premedikáció kérdésében.

Az angolszász területeken (Egyesült Államok, Egyesült Királyság) rutinszerűen alkalmaznak premedikációt a kolonoszkópiát megelőzően. Franciaországban körülbelül a betegek 80%-a kap premedikációt, míg ezzel ellentétben Németországban, Svájcban vagy Finnországban csak jelentős diszkomfort esetén adnak szedatívumot. Ez a szám Németországban kb. 5% körüli, és elsősorban midazolamot használnak. Egy 434 betegen alapuló felmérés szerint a betegek 17–23%-a volt hajlandó szedatívum nélküli kolonoszkópiának alávetni magát. Egy másik – 68 beteget értékelő – felmérés szerint, melyben csak a betegek kérésére alkalmaztak szedatívumot az endoszkópia alatt – a betegek 94%-ában sikerült teljes értékű colonoscopiát végrehajtani szedatívum nélkül. A betegek 27%-a hajlandó lenne szedatívum nélkül kolonoszkópiára az USA-ban, ők elsősorban férfiak, diplomások, idősebb korúak és megelőző hasi fájdalommal nem rendelkező betegek körébe tartoztak. Fontosnak tartották még a beavatkozást megelőző, megfelelő betegtájékoztatást, esetleg oktatófilmek vetítését, mely jelentősen csökkenti a kolonoszkópia előtti feszültséget olyan betegekben, akik igénylik a felvilágosítást.

Jelentősen eltérő a gyakorlat a gyógyszerdózisok terén is. Általánosan elfogadott az a vélemény, hogy a szedációnak csak anxiolysist és a kooperációs javulását kell eredményeznie, és óvakodni kell a mélyebb anesztézia kialakításától. Sok tanulmány tárgyalja és hasonlítja össze a különböző gyógyszerszinteket. 0,035 mg/kg medazolam jelentősen kevesebb szedáció utáni diszkomfortérzést, ritkább deszaturációs epizódokat ($SpO_2 < 90\%$) okozott, és a betegeket jóval hamarabb haza lehetett bocsátani, mint a kétszer ekkora dózisú mindazolam használatakor. A kolonoszkópia alatt a beteg által kontrollált analgesia (alacsony dózisú mindazolam és pethidine után a betegek önmaguk adagolták a további pethidine-t) ugyanolyan hatásosnak bizonyult, mint a standard szedáció. A

benzodiazepinantagonista flumezenil csökkentette ugyan a vizsgálat utáni diszkomfortérzés időtartamát, a kolonoszkópia összköltségét azonban lényegesen nem befolyásolta. Egyértelműen hatásos a flumazenil olyan esetekben, amikor a benzodiazepinek paradox módon excitációt váltanak ki anxiolysis helyett, ilyenkor a vizsgálat legtöbbször csak flumazenil adása után kivitelezhető. Jelentősen javította a betegek komfortérzetét és mélyebb szedációt biztosított a propofol és fentanil kombinációja a mindazolam és meperidine kombinációval szemben. A szerzők figyelmeztetnek azonban arra, hogy a propofol igen ritkán apnoét és hypotensiót okozhat, ezért ajánlatos, hogy a propofolt kizárólag aneszteziológus orvos adja és ne asszisztens.

Azokban a betegekben, akikben valami ok miatt nehezebb megfelelő szedációt elérni (rendszeres alkoholfogyasztás, benzodiazepinek használata stb.) ajánlatos droperidolt is alkalmazni, ismerve ezen gyógyszer antiemetikus, anxiolyticus és enyhe szedatív hatását. Fontos kérdés még a szedáció utáni időszakban az autóvezetés. Entonox-szal létrehozott szedáció (50% NO és 50% oxigén gáz keveréke) nem rontotta a vezetési képességeket a szedatívumot nem kapott betegekhez képest.

A cardiopulmonalis szövődményeket elemezve arra a következtetésre jutottak a szerzők, hogy a midazolam premedikáció jelentősen növelte a hypotensio előfordulási gyakoriságát és a deszaturált epizódok számát, nem befolyásolta ugyanakkor az ST-depressziók és az arrhythmiák gyakoriságát. Idősebb kor, elhízás, májcirrhosis, alacsonyabb nyugalmi SpO_2, sürgősségi endoszkópia, tachycardia, coronariabetegség, III. vagy IV. ASA-score (American College of Anesthesiolgists) mind fokozza a cardiopulmonalis szövődmények valószínűségét; csökkenti a kolonoszkópia alatti O_2-adás, illetve β-receptor-blokkoló adása közvetlenül a vizsgálat előtt (amennyiben a beteg rendszeresen szed β-receptor-blokkolót). Kimutatták, hogy a beavatkozás alatti hypoventilatióból származó hypoxiát a pulzoximéter nem mindig tudja megbízhatóan jelezni. Olyan esetben pedig, amikor a hosszabb beavatkozás alkalmával a beteg oxigént kap, a parciális CO_2 mérése jóval megbízhatóbbnak bizonyul a pO_2 méréséhez képest.

Bélelőkészítés tekintetében az orálisan adott Na-foszfát, vagy bisacodyl és magnézium-citrát előnyösebbnek bizonyult, mint a hypertoniás foszfát beöntések.

Összefoglalva, a szerzők érdekes elemzést nyújtanak az endoszkópos beavatkozások előtti eltérő premedikációs gyakorlatokról és próbálnak egy eddig még hiányzó, egységes álláspontot javasolni.

Romics László jr. dr.

Gasztroenterológia

Tumorkockázat Peutz–Jeghers-szindrómában. Nguyen, Huan, N. (Elisabeth-Krankenhaus Rhydt, Schwerpunkt Gastroenterologie und Stoffwechselkrankheiten, Hubertustraße 100., 41239 Mönchengladbach, Németország): Dtsch. Med. Wschr., 2002, *127*, 1272-1273.

A Peutz–Jeghers-szindróma (PJ-sz) autoszomális dominánsan öröklődő betegség, amire a gyomor-bél traktus hamartomás polypusai, mucocutan hyperpigmentatio jellemzőek. Legelőször *Peutz* ismertette egy német-alföldi, majd később *Jeghers* egy harrisburgi családban. A polypusok főképpen a vékonybélben találhatók, és az esetek többségében hasi kólikát, intestinalis obstrukciót, anaemiát váltanak ki, mivel rendszerint véreznek. A fenotípus a 25. életév körül manifesztálódik; egyes esetekben az első tünetek már a 10. életév körül fellépnek. A betegség incidenciája 1:10 000–30 000. A molekuláris genetikai hátteret az utóbbi időben sikerült pontosabban meghatározni: *a 19-es kromoszóma mutációjáról van szó az LKB1/STK11 génben, ami feltehetően tumorszuppresszor gén.*

Már az eredeti közlemény is utal a nagyfokú morbiditásra és mortalitásra, valamint a polypusok elfajulásának veszélyére: többek között két családtag intestinalis elzáródás miatt halt meg, egy továbbinál az operált polypus malignus elfajulását figyelték meg. Régebben a PJ-sz-ban a malignus elfajulás veszélye kisfokúnak tűnt, de az újabb vizsgálatok, valamint szagittális és longitudinális kohorszvizsgálatok már fokozott carcinomás rizikóra utalnak, ami nemcsak gastrointestinalis, hanem extraintestinalis daganatokra is vonatkozik (Pancreas, tüdők, emlők, nemi szervek, többek közt herék, petefészkek és méhnyak).

A közlemény több szerző megfigyeléseit idézi, melyekben igen nagy számban találtak különböző tumorokat. A teljes carcinomaincidencia 17–53%. A daganatot átlagosan a 40. életév körül ismerik fel. A teljes carcinomás incidencia a normális lakosságénak mintegy 18-szorosa. Nőkben különösen gyakoriak az extraintestinalis tumorok. Az emlő- és nőgyógyászati daganatok rizikója mintegy 20-szoros. A gastrointestinalis szövődmények tovább növelik a morbiditást és a mortalitást, sokan fiatalon halnak meg, vagy többszöri műtétre van szükségük.

A PJ-sz. tulajdonképpen jóindulatú betegség, de a szövődmények következtében lesz malignus. Mivel a folyamat ritka, nincs egységes ellenőrzési és terápiás stratégia. Colorectalis carcinomák szűrési programjába szükség lenne ezeket a betegeket is bevonni. A tünetmentesség periódusában a családtagok vizsgálatát a 2. évtizedben kellene elkezdeni. Remélhetőleg hamarosan lehetőség lesz génteszte.

Mivel a tumoros elfajulás veszélye egyéb hereditaer praecancerosus állapotokkal szemben jóval kisebb [familiáris adenomás polyposis (FAP), Gardner-szindróma, hereditaer nem poliposisos carcinoma], 3–5 évenkénti szűrővizsgálatot javasolnak. A gyomor-bél traktus komplett vizsgálata éppen ezért javasolt. A két cmnél nagyobb átmérőjű polypusokat pedig el kell távolítani.

Bán András dr.

Onkológia

Magas szintű analis neoplázia fokozott rizikója a human papilloma vírus 16 típus E6 sequentia variánsával kapcsolatban. Plafsky, J. M. és mtsai (Dept. Lab. Med., Univ. California, San Francisco CA 94148, USA): J. Infect. Dis., 2002, *185*, 1229-1237.

Ismert, hogy a humán papillomavírus (HPV) egyes (geno)típusai által okozott fertőzések fokozott rizikót jelentenek cervix uteri és anuscarcinoma, ill. előállapotaik (squamosus intraepithelialis laesio) tekintetében. A legnagyobb rizikót a HPV16 és HPV18 jelenti közülük leggyakrabban a HPV16 fordul elő. A transzformálásban alapvető szerepe van az E6 és E7 nem strukturalis virális fehérjéknek. A mechanizmus nem teljesen tisztázott, annyi bizonyos, hogy e proteinek szintje magasabb malignus tumorok, mint praecancerosus elváltozások esetén, továbbá e proteinek magas szintű és folyamatos termelése szükséges a malignitás fenntartásához. Ismert az is, hogy e két típus E6, ill. E7 proteinje a tumorszuppresszív p53, ill. Rbs proteinnel nemcsak

komplexet képez, hanem szelektív módon degradálja is ezeket a celluláris proteineket. Ugyanakkor a nem onkogén, vagy alacsony rizikójú HPV-típusok E6 és E7 proteinjei ilyen hatással nem rendelkeznek. Az E6 és E7 proteinek az azonos HPV-típuson belül is mutatnak aminosav-sorrendbeli eltéréseket, így a HPV16 E6 esetén eddig 25 variánst írtak le, és vannak, bár sokszor ellentmondó adatok a variánsok és a transzformációs képesség összefüggésével kapcsolatban.

A cikk szerzői 628 HPV 16 pozitív mintát elemeztek 252 nő és férfi (főleg homoszexuális) betegből, és klinikai módszerekkel több éven át követték e betegek sorsát. Ezen belül 17 HPV16 E6 variáns összefüggését vizsgálták a klinikai rizikóval. Az eredményekből adódó egyik fontos következtetés, hogy bár több HPV-típus fertőzte a betegeket, mindig egyetlen típus perzisztált. A másik megállapítás, hogy egy G131 jelzésű szekvencia variáns szignifikánsan magasabb transzformációs (> 3-szoros) képességgel rendelkezik. Azt a korábbi adatot is megerősítették, hogy e vonatkozásban a 10., 14., 78/84. pozícióban bekövetkező aminosavcserének van jelentősége.

[Ref.: Meg kell jegyezni, hogy az ún. magas rizikójú HPV-típusok transzformáló, az epithelsejteket immortalizáló hatása elfogadott. A malignus tumor kialakulásához más faktor(ok) is szükségesek.]

Kétyi Iván dr.

Orvostörténelem

John Hutchinson csodálatos készülékének újrafelfedezése. Patty, Th. L. (Univ. of Colorado, e-mail: TLPdoc@aol.com.): Chest, 2002, *121*, 219 S

John Hutchinson sebészként egy kalibrált harangot fordított a víz alá, hogy felfogja a kilégzett levegőt. Vitálkapacitásnak nevezte el ezt a mérőszerszámot, mert az 1846-ban közölt 2130 személyen végzett mérései szerint a szokásosnál kisebb kilélegezhető levegőmennyiség a rosszabb életkilátásokat jelezte.

Személyes élete nem a spirometria sikerének jegyében telt el, Ausztráliába vándorolt, majd Fiji szigetén halt meg ötvenévesen. Azóta sokszor igazolódott a vitálkapacitás jósló ereje, például az 1980-ban közölt Framingham-study kapcsán is. A kisebb vitálkapacitású egyének esélye nagyobb a korai szívhalálra, a tüdőrákra, a bármely okú halálozásra. Tiffenau 1947-ben egészítette ki a spirometriát a FEV_1 mérésével, a mostanában szorgalmazott spirometriás szűrőprogramok pedig a hatmásodperces kilégzésvolumen mérését (FEV_6) javasolják.

Érthetetlen, hogy a spirometria miért nem vált a mindennapos orvosi vizsgálat részévé, ugyanúgy, mint az 1895-ben bevezetett mellkas-röntgenvizsgálat, az 1896-ban feltalált mandzsettás vérnyomásmérés, az 1903-tól használt EKG, a fül- és a gégetükör. Az elterjedés minden technika-anyagi feltétele megvan. „Megtaláltuk az ellenséget: az mi magunk vagyunk."

Apor Péter dr.

A prevenció kérdései

Hormonpótlás a coronariabetegség megelőzésére nők körében. Gohlke-Barworf, C. és mtsai (Herz-Zentrum Bad Krozingen): Z. Kardiol., 2002, *91*, 430.

A klimaktériumot követő gyakoriságnövekedés bátorította az orvosokat a szívbetegség megelőzésére szánt hormonpótló kezelés bevezetésére. Mintegy negyven közlemény szól arról, hogy a primer, illetve szekunder szívmegbetegedések száma akár 50 százalékkal csökkenhet ösztrogénkezelés hatására, köszönhetően az LDL-koleszterint 10–20%-kal csökkentő, a HDL-t ennyivel emelőhatásának és annak, hogy javítja az erek endothelfunkcióját. Potenciálisan kedvezőtlen a véralvadás fokozása a VII. faktor, a fibrinopeptid A és a protrombinfragment 1 és 2 aktiválása révén. A gesztagénnel kombinálás az endometrium védelmét szolgálja, de a HDL-koleszterint csökkenti e kombináció, sőt, dózisfüggően ér- és coronariaszűkülést is válthat ki a gesztagén.

Prospektív, randomizált tanulmány csak a másodlagos prevencióról van, konjugált lóösztrogén és medroxiprogeszteron-acetát kombinációjával. A HERS-Study négy éve alatt nem volt különbség a placebóval kezeltek és a hormonkombinációval kezeltek között az infarktus gyakoriságban, cardialis halálozásban, a revascularisatiók számában, instabil angina pectoris gyakoriságban és az összhalálozásban. A kezelés első évében a hormonkezeltek körében gyakoribb volt a szívesemény. A vénás thrombosisok és emboliák esélye háromszorosra nőtt. Így annak ellenére, hogy az LDL-koleszterin-szint 11%-kal csökkent és a HDL 20%-kal nőtt, nem igazolódott a cardioprotektív hatás. Szekunder profilaxisra az infarktust, vagy szívesemény követő első évben nem ajánlott a hormonkezelés. Primer prevencióra most folynak a vizsgálatok, 2005-re várható a Womens Health Initiative eredménye, egy másiké 2012-re.

Kedvező hatás a klimakteriális panaszok (hőhullámok, urogenitalis panaszok) és az osteoporosis csökkenése. A vastagbélrák esélye 30%-kal csökken. Javulhat a kognitív agyfunkció, és legalább 12 tanulmány szól amellett, hogy az Alzheimer-kór megelőzésére is jó, de randomizált tanulmányt még nem közöltek erről.

Hátrány a fokozott thrombosiskészség és az endometriumrák veszélye, bár ez utóbbi a megfelelő kombináció és adagok révén csökken. A mammacarcinoma esélyéről ellentmondóak az adatok, talán reális a 35%-os növekedés. Az ösztrogénkezelés növeli az epehólyag-betegség esélyét.

Ellenjavallt súlyos májbetegségben, cholestasisos icterusban, májtumorban, hormonfüggő tumorokban, nehezen beállítható magas vérnyomás esetén, fokozott alvadáskészséggel járó thromboemboliás betegségekben, nem ismert eredetű vérvizelés esetén, sarlósejtes anaemiában.

1. Az új hormonkezelés beállítása előtt tanácskozzék a nőgyógyász a kardiológussal. 2. Másodlagos prevenció céljából nem indokolt a hormonkezelés elkezdése. 3. Csak primer prevenció céljából sem indokolt a beállítása. 4. Akik jól tűrték eddig a hormonkezelést, kellő indokkal és mérlegeléssel folytathatják. 5. Agyi inzultus után nem szedhető. 6. Agyi vagy szívtörténést követően – ha szükséges – legalább egy év teljen el a hormonkezelés újra beállításáig. 7. Hysterectomizált nőknek ösztrogént kellene adni. 8. A nem hysterectomizáltaknak ösztrogén-gesztagén kombinációt. 9. Szívbetegségben a lehető legkevesebb gesztagént adjunk. A lóösztrogén és a medroxiprogeszteron-acetát kombináció nem javallt.

[Ref.: A San Franciscoi Egyetemről Hulley és Grady 1998-ban közölte a Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study-t (HERS) a JAMA-ban. A laikus sajtó, például a Spiegel A nagy hormonblamázs címmel kommentálta az információt. Európában nem a lóösztrogén, hanem az ösztradiol az elterjedt hormon, de újabban a neuroprotektív és a csontmegőrző hatást is kérdőjelezik. Az aktuális adatok elérhetők például a www.senologie.org/info/menopause-statement_07-2001.htm-en, vagy a www.menopause-gesellschaft.de.klin-endo.pfd-n.]

Apor Péter dr.

Megelőzés és terápia idős korban. Held, K. (Deutsche Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislauferkrankungen, Koblenz, Friedrich-Ebert-Ring 38 Koblenz, Németország): Dtsch. Med. Wschr., 2002, *127*, 1039-1041.

Az idős betegek ellátása, akik egyidőben gyakran több krónikus betegségben is szenvednek, különleges feladat elé állítja a kezelőorvosokat; minden alkalommal ismételten kell a kezelések indikációit vagy a megfelelő és hatásos gyógyszeres kezelés beállítását eldönteni és elemezni. Emellett szerepet játszanak a döntések során a biológiai életkor mellett a kísérő malignus onkológiai, egyéb cardialis vagy renalis betegségek, amelyek a várható élettartamot csökkentik, és gondolni kell a gyógyszeres kezelés életminőségre való kihatásaira is. Ilymódon a prioritások alapján nemcsak az alkalmazott gyógyszerek számát kell korlátozni, hanem a betegek csökkent kognitív funkcióit, kooperációs képességét és compliancejét is figyelembe kell venni a kezelés megválasztása során. Ezen esetekben a gyógyszerek mellékhatásaira és az interakciókra különösen figyelni kell.

Az idősebb és multimorbid betegek kuratív lehetőségei szűk határok között mozognak. Ezek mellett a prevenciós tevékenységre még kisebb lehetőség van. A mozgásterápiának, az egészséges táplálkozásnak és a dohányzás elhagyásának ebben az életszakaszban is kedvező egészségi hatásai vannak. Helytelen azonban a néha észlelhető, elsősorban a hypertonia és a vérzsíreltérések kezelésében megnyilvánuló szkepticizmus. A Hypertonia Társaság és a Lipid Liga mellett a Sportorvostani Társaság régebbi ajánlásai is hozzájárultak, néha támogatták ezen megközelítési módokat.

A szerzők jelen közleményében a 2002. évi nemzeti szív- és keringési konferencia ajánlásait foglalja össze (Jahresempfehlungen 2002 der Nazionalen Herz-Kreislauf-Konferenz-NHKK). A szakmai irányelvek értékelésében az egyes ajánlások során az eredményesség megítélésében a legújabb evidenciaszinteket használják. Az ajánlási szintek az evidenciákon alapuló irányelvekben a következők (AHCPR, 1994., Canadian Task Force on the Periodic Health Examination, 1979, Helou, A, 1998b.): „A" fokozat (Ia és Ib evidenciaszint): jól megtervezet, randomizált, kontrollált vizsgálatok eredményei. „B" fokozat (Ia, IIb és III. evidenciaszint): jól megtervezett, nem randomizált klinikai vizsgálatok. „C" fokozat (IV. evidenciaszint): szakértő csoportok beszámolói és véleményei és/vagy más szerzők klinikai eredményei.

A szabadidős aktivitás és táplálkozás befolyása a szív- és keringési kockázati tényezőkre idős korban. A Német Sportorvosi és Prevenciós Társaság (DGSP) ajánlásai. Az időskori népesség számára megfogalmazott ajánlások során fontos előfeltétel a zavaró tényezőkkel szemben azon folyamatok kiemelése és hangsúlyozása, amelyek az életkorral bekövetkező testi-szomatikus összetevők („Körperkomposition") változásában észlelhetők. Ezek más antropometriai változásokhoz hasonlóan bár genetikailag meghatározottak, a fizikai aktivitás és táplálkozási szokások révén jelentős mértékben befolyásolhatók. Az életkor előrehaladásával az anyagcserében részt vevő sejtek és szövetek mennyisége jelentősen csökken, amelyet az aktív test- és izomtömegveszteséggel együtt zsírfelszaporodás és zsírraktározódás kompenzál, abból a célból, hogy a testsúly lényegében változatlan maradhasson. A sarcoplasmaticus retikulum mennyiségének csökkenése (sarcopenia) az izomerő és mozgékonyság csökkenésével és kimutathatóan az életminőség bizonyos fokú romlásával jár. Ezen folyamatok a pro- és antiatherogen egyensúlyt, így a gyulladásos folyamatokat indukáló és gátló tényezőket kedvezőtlenül befolyásolják. Ezek révén a típusos metabolikus kockázati tényezők betegség-előidéző hatásai jutnak túlsúlyba: perifériás inzulinrezisztencia, hyperinsulinizmus, az atherogen lipoproteinek emelkedése az antioxidatív reguláció zavara révén.

Epidemiológiai adatok alapján idős korban is az egészséges életmód és a fizikai aktivitás a keringési betegségek morbiditásának és mortalitásának csökkentése szempontjából kedvező hatású. A többletaktivitás preventív hatása mellett – bár a mozgásterápiát a degeneratív ízületi betegségek nehezítik – magasabb életkorban az általános táplálkozási ajánlások a testsúlykontrollt, a komplex szénhidrátfelvétel fokozását és a gyümölcsök és zöldségfélék fogyasztásának előtérbe állítását hangsúlyozzák (antioxidáns hatásuk okán), a dohányzás és alkoholfogyasztás kerülésével.

Egyes adatok szerint a napi fizikai tevékenység (kerti munka, lépcsőzés), szívbetegek számára szervezett tréningprogramokon való részvétel, séta, kerékpározás és szabadidősport kedvező élettani hatásukat az energiaforgalom megváltoztatásával érik el. A heti átlagos fizikai aktivitás (12 óra/hét) energiaszükséglete körülbelül 4000 kcal/hét, amelyből 2000 kcal/hét kalóriaszükséglet jut a szabadidő- és sporttevékenységre. Ez a preventív és epidemiológiai eredmények alapján is csökkenti a koszorúér-betegség incidenciáját és javítja az életkilátásokat. Ezen általános preventív stratégia mellett a hypertonia, obesitas, hyperlipidaemia csökkentése is lényeges, és az így elért eredmények is meggyőzőek (evidencia fokozat: „A").

Hypertonia-diagnózis és -kezelés idős korban. A WHO/ISH ajánlásai szerint a hypertoniának speciális életkori határai és kategóriái nincsenek. A régebben használatos „idősek hypertoniája" vagy „következményhypertonia" elnevezések ma már nem elfogadottak. A 140/90 Hgmm feletti vérnyomásértékeket magasvérnyomás-betegségnek kell tekinteni. Idős korban a systolés vérnyomás értékek emelkedése, vagy a 60 Hgmm feletti pulzusnyomás külön cardiovascularis rizikófaktornak számít (evidencia fok: „A"). A vérnyomás csökkentése 80 éves életkor alatt mérsékli a cerebralis és cardialis szövődmények bekövetkezésének valószínűségét.

A magas vérnyomás kezelésének célja idős korban is a 140/90 Hgmm alatti vérnyomásértékek elérése. Alapelv a „start low, go slow" legyen. A nem gyógyszeres kezelés (evidencia fok: „A") mellett a gyógyszeres kezelést is alkalmazni kell. A gyógyszercsoportok közül a diuretikumok ún. első vonalbeli vérnyomáscsökkentő szerek idős betegek körében (evidencia fok: „A"). A béta-receptor-blokkolók alkalmazása is hatásos, de a tartós hatású kalciumcsatorna-blokkolók alkalmazása esetén sem kell számolni fokozott kockázattal. Centrális hatású antihypertensiv gyógyszerek a kognitív funkciók befolyásolása és az orthostaticus regulációs zavarok miatt csak óvatosan alkalmazhatók. A gyógyszeres kezelés megválasztásánál a költség/hasznos elemzés is szükséges.

A hyperlipidaemia kezelése idős korban (DGFF; a „Lipid Liga" ajánlásai).

Másodlagos megelőzés. Ma már kétségtelen, hogy az LDL-koleszterinszint 100 mg/dl alá csökkentése kedvező cardialis következményekkel jár, ami érvényes a magasabb életkorúak körében is, akár a 75. életévig. Ez azonban nem jelenti azt, hogy a magasabb életkorban nem célszerű manifeszt koszorúér-betegségben gyógyszeres kezelés révén az LDL-koleszterin-szintet 100 mmol/l alá csökkenteni.

Primer prevenció. I. Betegek > 64 életéves korban, kevés rizikófaktorral. A gyógyszeres kezelés célja a < 160 mg/dl LDL-koleszterin-szint elérése, gyógyszeres kezelés 190 mg/dl feletti érték esetében indokolt.

II. Betegek > 65 éves korban kettő vagy több kockázati tényezővel: cardialis történés bekövetkezésének kockázata 10 éven belül < 10%: 75. életévig az LDL-koleszterin-szint > 130 mg/dl értékig kívánatos, ha az életkilátásokat egyéb kísérő betegség nem korlátozza. Ha a cardiális történések 10 éven belüli kockázata 10–20%: az LDL-koleszterin-szint 130 mg/dl érték alá csökkentése szükséges gyógyszeres kezelések, hacsak a beteg életkilátásait egyéb kísérő betegség nem korlátozza. Ha a 10 éves kockázat > 20%, az ajánlott LDL-koleszterin-szint < 130 mg/dl.

Orosz István dr.

Vitaminok a krónikus betegségek megelőzésében felnőttek körében – tudományos áttekintés. Fairfield, K. M., Fletcher, R. H. (Division of General Medicine and Primary Care, Libby 330, Beth Israel Deaconess Medical Center, 330 Lonwood Ave, Boston, MA 02215 USA, e-mail: kfairfield@caregroup.harvard.edu): JAMA, 2002, *287*, 3116-3126.

A szerzők a MEDLINE adatbázisából kigyűjtött, 1966 és 2002 januárja között megjelent 152 angol nyelvű cikk lapján készítették el áttekintésüket a vitaminok és az idült betegségek összefüggéseiről. Nyolc vitaminnal (folát, B_6-, B_{12}-, D-, E-, A-, C- és K-vitamin sorrendben), a provitamin karotinoidokkal és az ugyancsak karotinoid, de nem provitamin likopinnal foglalkoznak. A tiamin és a riboflavin kapcsolatát az idült betegségekkel nem tekintik bizonyítottnak, ezért ezt a két vitamint nem tárgyalják. Az egyes vitaminoknál először röviden áttekintik hiányuk ismert klasszikus jeleit, ideértve a marginális hiányt is, jelzik toxicitásukat és – táblázatosan is összefoglalva – a jelenlegi napi ajánlott bevitelt (Reference Daily Intake, RDI).

A folát a kritikus vitamin a plazma homociszteinszintjének meghatározásában. Megfigyeléses vizsgálatok szerint az emelkedett homocisztein egyértelműen kockázati tényező a cardiovascularis (CVD), illetve a koszorúér-betegségeknél (CHD). A folát kifejezetten, a B_{12}-vitamin kevéssé csökkenti szintjét, míg a B_6-vitamin hozzáadása további mérséklést már nem eredményez, de az utóbbi két vitamin plazmaszintje is fordított összefüggésben van a homociszteinnel, bár kisebb mértékben, mint a folátéé. A 400 mikrogramm/nap RDI értékkel szemben 800 mikrogramm/nap szükséges a homociszteinszint minimalizálásához. A végső következtetések levonásához az eddig még hiányzó random klinikai vizsgálatok szükségesek, a megfigyelésekből származó eredményeket óvatosan kell kezelni.

Nagyobb folátbevitel – úgy tűnik – mérsékelheti a colon és az emlő rákjának kockázatát, főleg mérsékelt alkoholfogyasztókban. Vastagbélrák szempontjából fokozott kockázatúak azok a férfiak, akik rendszeresen isznak alkoholos italt és étrendjükben kevés a folát, valamint a metionin. A folát metabolizmusában közreműködő metilentetrahidrofolát-reduktáz enzim génjének ismert polimorfizmusa; egyes génváltozatok ugyancsak növelik ennek a ráknak a kockázatát, amely több folát bevitelével ellensúlyozható. A bőséges folátbevitel csökkenti az emlőrák kockázatát azoknál a nőknél, akikben a plazmafolátszint alacsony és alkoholt fogyasztanak. A folát védő hatása mindkét lokalizációjú daganatnál mérsékelt, és itt is hiányoznak a randomizált klinikai tanulmányok.

Egyértelmű a folát preventív jelentősége a velőcső záródásának zavaránál, a magzati élet korai szakaszában. Mivel a velőcső a fogamzástól számított 3 héten belül záródik, amikor a terhesség még ki sem derül, indokolt a fogamzóképes korban lévő nők étrendjének kiegészítése foláttal, mintegy 800 mikrogramm/nap mennyiségig.

Az E-vitamin negyvenszeres–hatvanszoros túladagolása – amellyel megelőzési célból történő alkalmazásnál lehet találkozni – vérzéseket, fejfájást, fáradtságérzést, gyengeséget, hányingert, hasmenést, görcsöket, homályos látást okozhat. Bizonyított, hogy az E-vitamin alapvetően nem csökkenti a CVD-mortalitást, ha a nagy kockázatú koszorúérbetegek néhány évig szedik, de alkalmas lehet primer prevencióra, ha tartósan alkalmazzák, megfelelő dózisban. Dializált betegeknél ajánlott az E-vitamin-kiegészítés.

Az eddig megszerzett bizonyítékok azt sugallják, hogy dohányosoknál az alfa-tokoferol-szupplementáció segíthet a prostatarák kockázatának mérséklésében, de általános ajánlása még korai.

A karotenoidok vonatkozásában sajnálatos tény, hogy a béta-karotin-kiegészítés, legalábbis dohányosoknál, fokozza a tüdőrák kockázatát. Azonban a táplálékban található karotinok és karotenoidok mérséklik a kockázatot, bár az összefüggés gyenge. Nem bizonyított a karotinszupplementáció előnyös szerepe a colorectalis rák esetében sem. Rendszeresen alkoholt fogyasztók béta-karotin-szintje alacsony, és talán náluk hasznos lehet a béta-karotin-kiegészítés, de erre sincs erőteljes bizonyíték.

A főként paradicsomban található likopin szerepet játszhat a prostata rákjának megelőzésében, mert likopinban gazdag étrendet fogyasztók között csökkent kockázatot figyeltek meg, de ennek részletes bizonyítása még hiányzik.

Az újabb epidemiológiai megfigyelések biztatóak a béta-karotin és emlőrák kockázatának kapcsolatáról, de az eddigi eredmények nem meggyőzőek.

Hasonló a helyzet a CHD vonatkozásában is. A béta-karotin általában hatástalan a kockázat csökkentésére, bár az eredmények vegyesek, sőt a CVD kockázatának mérséklésére adott béta-karotin esetében is megfigyelték a tüdőrák gyakoriságának növekedését. A kiegészítés hasznossága nem bizonyított, javasolása nem indokolt.

A D-vitamin hiánya gyakoribb, mint előzetesen gondolták, főleg a házhoz kötött vagy idősebb embereknél. Éppen ezért a D-vitamin-kiegészítés, kalciummal együtt hasznos a csontállomány megőrzése, az osteoporosis és a következményes csonttörések megelőzése szempontjából.

A C-vitamin alkalmazása a CHD megelőzésére nem hozott meggyőző eredményeket. Megfigyelések azt támasztják alá, hogy az E- és C-vitamin együtt hatékony preventív szer lehet. Általában azonban nem látszik kapcsolat a C-vitamin és a CVD között. Mérsékelten erős összefüggés látszik a bőséges C-vitamin-bevitel és a szájüreg, a nyelőcső, a gyomor és az emlő rosszindulatú daganat kockázatának mérséklésében. Mivel ez a jelentős gyümölcs- és zöldségfogyasztással jár együtt, nem tisztázott, hogy ebben mi a jelentősége a növényi élelmiszerek más összetevőinek. Nincs olyan tanulmány, amely azt sugallná, hogy a C-vitamin-kiegészítés csökkenti a rák kockázatát.

Az A-vitamin bevitele egyik rák esetében sem mutat kedvező hatást, ugyanígy az A-vitamin-analógok sem mutattak meggyőző következményt az emlőrákműtét utáni túlélésnél, illetve a daganat kiújulásában.

A K-vitamin közreműködhet a csonttörések megelőzésében, de ez még nem eléggé bizonyított.

A kifejezett klinikai tünetekkel járó vitaminhiány szokatlan a fejlett országokban, ezzel szemben a szuboptimális vitaminstátus nem. Mivel ez számos idült betegséggel, mint CVD, osteoporosis kapcsolódhat, a gyakorló orvos számára fontos a nem megfelelő táplálkozás, vagy a megnövekedett vitaminszükséglet felisme-

rése. Az idült betegségek megelőzésére szolgáló vitaminszupplementáció azonban még nem eléggé kialakult.

Biró György dr.

Ritka kórképek

Egyszerű variábilis immunhiányos állapot (CVID) és a tüdőgyógyász. Shure, D. (Pulmonary and Critical Care Division, The University of Mississipi Medical Center Jackson, MS, USA): Pulmonary Perspectives, 2002, *19*, 3-5.

Ismétlődő, illetve szokatlan sinopulmonalis fertőzés esetén nem a CVID az első felmerülő kórisme, de a lehetséges okok között e betegségnek feltétlenül szerepelni kell. A CVID congenitalis rendellenesség, amelyet hypogammaglobulinaemia, valamint a B- és T-sejtek kóros működése jellemez. A ritka immunhiányos betegségek között a leggyakoribb, incidenciája 1:50 000–100 000 között van. Általában középkorúaknál kórismézik, nők esetében gyakoribb, mint férfiakban. Sporadikusan és familiáris halmozódásban is előfordulhat. Hátterében valószínűleg genetikai defektus áll.

A klinikai képet az ismétlődő sinopulmonalis fertőzések jellemzik, melyek hátterében leggyakrabban *Str. pneumoniae* és *H. influenzae, de Sta. aureus, P. aeruginosa*, ritkábban Pneumocystis carinii, gomba, mycobacteriumok, valamint vírusok is előfordulhatnak. Az ismétlődő sinopulmonalis infekciók következtében a CVID-s betegek több, mint egynegyedében krónikus tüdőbetegség (bronchiectasia, obstructio, restrictio) alakul ki. A betegek kb. 20%-ában autoimmun rendellenességek (leggyakrabban idiopathiás thrombocytopeniás purpura, haemolyticus anaemia, rheumatoid arthritis), 30%-ában gastrointestinalis tünetek (ismétlődő fertőzések, Crohn-betegség, gastritis ulcerosa), 5–10%-ában elsajtosodást nem mutató granulomatosus elváltozás van a nyirokszövetekben és egyéb szervekben, az átlagosnál lényegesen magasabb a malignus betegségek incidenciája (non-Hodgkin-lymphoma, gyomorrák).

A diagnózis felállítása az IgG-, IgA- és/vagy az IgM-szint csökkenésének kimutatásán alapszik. A kezelés és a prognózis meghatározásában az autoantitestek kimutatása segíthet. Fontos ismerni a B- és T-sejt-számot, illetve a lymphocyták mutagénekkel szembeni reakcióját.

Az alapkezelés 300–600 mg immunglobulin iv., 3–4 hetenként. Célszerű az 500 mg/dl szintet elérni, mert ez az a szint, amelynél a fertőzések száma jelentősen csökken. Kezelni kell továbbá a különböző fertőzéseket és az autoimmun manifesztációkat kísérő panaszokat. Alkalmanként corticosteroid adására is szükség lehet. A diagnózis felállítása után 20 évvel a CVID betegek kb. kétharmada él.

A szerző fontosnak tartja, hogy a tüdőgyógyászok ismerjék ezt a ritka betegséget, hiszen a gyanú felvetése nélkül a kórisme felállítása nem lehetséges.

Károlyi Alice dr.

Hereditaer periódikus láz. Joost, P. H. és mtsai (Dept. of Medicine, Division of Gastroenterology and Hepatology, University Medical St. Radboud, P. O. Box 9101, 6500 HB Nijmegen, Hollandia [Dr. Drenth]): N. Engl. J. Med., 2001, *345*, 1748-1757.

A periódikus láz néhány napon vagy néhány héten át tartó, visszatérő lázas állapot, melyet különböző hosszúságú tünetmentes periódusok választanak el. Többféle ok miatt alakulhat ki: fertőzések, daganatos betegségek, nem fertőzéses gyulladásos betegségek. A cikk a hereditaer periódikus láz szindrómákat tekinti át. Szól a familiáris mediterrán lázról, a hiper-IgD-szindrómáról és a tumornekrózis faktor (TNF) receptorhoz kötött periódikus szindrómáról.

A *familiáris mediterrán lázat* visszatérő serositisek és lázas állapotok jellemzik. A tünetek a betegek jelentős részénél húszéves kor előtt kezdődnek. Hirtelen kezdet és viszonylag rövid lázas periódusok (6–96 óra) jellemzik. Hasi fájdalom jelentkezhet, mely egyes esetekben akut has képét adhatja (akut peritonitis). Gyakori a nagy ízületeket érintő monarthitis, ritkán idült destruktív arthritis és migráló polyarthritis jelentkezik.

A polyserositis következménye, de az előbbieknél lényegesen ritkább tünet a pleuritis és a pericarditis, orchitis. Viszonylag gyakori az orbánchoz hasonló bőrlaesiók előfordulása. A betegség legfőbb szövődménye az AA amyloidosis, mely főként a vesében rakódik le, de érinti a gyomor-bél rendszert, a lépet és a májat is.

A betegséget a Földközi-tenger medencéjében élő népcsoportokon, de Belgiumban, Kubában is leírták.

A betegségnek a klinikumban felhasználható laboratóriumi paramétere nincs. Egy specifikus proteáz hiányzik a serosalis fluidumokból, mely az IL-8 és a kemotatikus 5a komplementfaktor inaktivátor elbontásáért felelős. Az enzim kimutatására azonban egyenlőre csak kísérletes lehetőségek vannak.

A betegség kezelésére egyenlőre a colchicint alkalmazzák, mely az amyloidosis kialakulását is megakadályozza.

A *hiper-IgD-szindróma* lázas periódusai az első életévben jelentkeznek. Hirtelen kezdődő láz jellemzi, mely négy–hat napig tart. Gyakran vakcináció, trauma, műtéti beavatkozás vagy stressz provokálja. Nyaki lymphadenopathia, hasi fájdalom, hányás, hasmenés, hepatosplenomegalia, fejfájás, arthralgia, erythemák, petechiák jelentkeznek. Autoszomális recesszív öröklődésű betegség, az eddig közölt esetek nagyobb része Nyugat-Európában származik.

A diagnózis alapja a klinikai kép és folyamatosan emelkedett IgD-szint. A magas IgD mellett az IgA-szint is emelkedett lehet.

A betegség kezelése még nem megoldott. Colchicinnel, szteroidokkal történtek próbálkozások.

A *TNF-receptorhoz kötött periódikus szindrómát* a nyolcvanas években egy ír családban írták le. A láz mellett myalgia, fájdalmas erythemák jelentkeztek. Autoszomális domináns módon öröklődő betegség, mely szteroidra jól reagált.

Típusos laboratóriumi jel a szolubilis TNF1-receptor alacsony szérumszintje. Ebben a betegségben is a legfontosabb szövődmény az amyloidosis kialakulása.

Bár a három hereditaer periodikus láz szindróma ritka betegség, de az ismeretlen lázas betegek diagnosztikája során ki kell térni a láz jellegére, az esetleges familiaritásra és a jellegzetes etnikai jellemzőkre.

Móczár Csaba dr.

Sebészet

Ismétlődő alsó gastrointestinalis vérzés egy 38 éves betegben. Wiedmann, M. és mtsai (Med. Klinik und Poliklinik II., Philipp-Rosenthal-Straße 27, 04103 Leipzig, Németország): Dtsch. Med. Wschr., 2002, *127*, 1130-1133.

Az alsó gastrointestinalis vérzések leggyakrabban a nodusokból, analis fissurákból, diverticulosisokból, neoplasmákból, idült gyulladásos bélbetegségekből v. infekciókból és angiodysplasiákból, varixokból, valamint haemangiomákból származnak.

Egy 38 éves férfi 15 éve fennálló ismétlődő bélvérzés és 6 napja tartó haematochesis miatt került kórházba, ahol II. fokú haemorrhoidalis nodusokat találtak. Mérsékelt fokú anaemiája miatt több egység vvs. koncentrátumot kapott, amit vaskészítményekkel, mesalazinnal, 4-aminomethyl-benzoesavval és pantropazollal egészítettek ki. Kolonoszkópiával a distalis sigmában és a rectumban kifejezett teleangiectasiák látszottak.

A sovány beteg bőre és nyálkahártyái halványak, egyébként fizikális statusa negatív. Először a hgb.-szintet kellett stabilizálni, majd az elváltozásokat újabb endoszkopia segítségével pontosítani. A betegnek microcytaer hypochrom anaemiája volt alacsony szérumvas- és ferritintükörrel. Emellett alacsony volt a szérumösszfehérje és a szérumalbumin. A D-dimerek szintje kifejezetten emelkedett, > 774 µg/l volt (norm.: < 192 µg/l).

Kolonoszkópia során az anocutan vonaltól 15 cm-ig egészen a bélszakasz közepéig terjedő varicosus elváltozások látszottak vérzés jelei nélkül. Rectalis ultrahangvizsgálat alkalmával a rectum fala echoszegény, tágult, nagyobb angiomaszerű echoszegény struktúrákkal. Gasztroszkópia a pars descendens duodeniben florid 6 mmes felhányt szélű fekélyt derített ki. Primer dg.: florid nem vérző ulcus duodeni és ismeretlen etiológiája varixok a rectumban. Portalis hypertensiót ki tudták zárni és a hasi ultrahang-, valamint vénás Doppler-vizsgálat enyhe fokú steatosis hepatistól és kissé nagyobb léptől eltekintve nem mutatott kórosat. Ez után került sor az aa. mesenterica sup. et inf. és a két art. iliaca interna digitális szubtrakciós vizsgálatára (DSA), melynek során a rectumban kifejezett vascularisatiót találtak és a kapilláris fázisban polypoid növedéket diszkrét angiomás struktur-árnyékokkal. Emellett a kismedencében számos phlebolit látszott. Végeredményben az angiomás elváltozások az egész kismedencét kitöltötték, összekapaszkodtak az egész rectosigmoid területtel, a medence zsírszövetével és a jobb glutealis izomzattal. Emellett 6 × 3 cm nagyságú T2 hiperintenzív periprostaticus formáció látszott, ami megduzzadt jobb oldali ondóhólyagnak felelt meg.

A háromhetes kórházi tartózkodás alatt vvs.-konzerveket és friss fagyasztott plazmát kapott, valamint Helicobakter pylori eradikációt végeztek. Ezután preoperatív rectummanometriát végeztek, melynek során a sphincterfunkció normálisnak bizonyult.

Műtét során kiterjedt cavernosus haemangioma látszott, ráterjedve az egész rectumra és a sigma distalis részére, infiltrálva a bélfalat és a mesenteriumot. Coloanalis anastomosist készítettek, aminek megóvására kettős járatú ileostomia történt. A szövettani vizsgálat diffúz infiltráló cavernosus haemangiomának felelt meg. Emellett a fibrosus septumokkal elválasztott üregekben a subepithelialis kötőszövetben racialis thrombusok látszottak. Hat héttel a műtét után a sphincterfunkció rendeződött és az ileostomiás nyílást további 6 hét múlva zárták.

Haemangioma cavernosum a rectumban ritka veleszületett rendellenesség. A 10. életévben okoz rendszerint tüneteket fájdalmas perianalis vérzések formájában, és átlagosan 19 év elteltével ismerik fel.

Patogenetikai szempontból dysontogeneticus tumorszerű fejlődési zavarról van szó. A diffúz infiltráló formában az érelváltozások leginkább a rectosigmoid területre és a mesorectumra korlátozódnak. Mivel a bélfal minden rétege érintett, az érconglomeratumok vulnerabilitása a rectumban nagyfokú. Mechanikus laceratio és ruptura csillapíthatatlan vérzések veszélyét rejti magában, és korábban 45%-os mortalitással járt.

A pontos diagnózishoz képalkotó műszeres vizsgálatokra van szükség (hasi rtg., báriumos kontrasztvizsgálat, a medence CT- és MR-vizsgálata, amit mesenterialis angiográfiával lehet kiegészíteni).

Differenciáldiagnosztikai szempontból pangásos haemorrhoidealis plexus, rectumvarixok vetődnek fel, sokszor portalis hypertensio részjelenségeként. Többek közt Klippel–Trenanay-szindrómában lokális lymph- és haemangiomák kombinálódnak a környéki csont- és lágyrészek hyperplasiájával. A Maffucci-szindróma konstitucionális nem hereditaer mesodermalis dysplasia multiplex enchondromákkal és haemangiomákkal. A „blue rubber bleb naevus"-t a bőr, a lágyrészek a csontok és a gyomor-bél traktus cavernosus haemangiomája jellemzi. Ezek közül az ismertetett esetben egyik sem fordult elő.

Végleges megoldás csak sebészi beavatkozással érhető el, jóllehet akadnak alternatív gyógymódok is, melyeknek eredményessége azonban csak átmeneti.

Bán András dr.

Stroke

A stresszhyperglykaemia és a stroke prognózisa nem diabeteses és diabeteses betegekben. Capes, S. E. és mtsai (HHSC-McMaster Site, Room 3V51D, 1200 Main St W, Hamilton, Ontario L8N 3Z5, Kanada): Stroke, 2001, *32*, 2426-2432.

Ismeretes, hogy a stressz okozta hyperglykaemia a stroke és a myocardialis infarctus mortalitásának igen jelentős kockázatát jelenti, sőt már klinikai adatok is vannak arra vonatkozóan, hogy ilyen esetekben inzulin egyidejű adásával az ischaemiás agykárosodást csökkenteni lehet.

A kanadai szerzők metaanalízises tanulmányban próbálták megválaszolni a kérdést, hogy a heveny stroke-ban szenvedők intézeti beszállításakor mért hyperglykaemia mennyiben befolyásolja nem diabeteses és diabeteses betegek között a betegség prognózisát (az intézeten belüli halálozást, illetve az élve maradt betegek funkcionális javulását).

32 tanulmányt néztek át, ezek közül 26 felelt meg a kritériumoknak. A heveny stroke eseteiben – ahol lehetőség volt rá – külön megnézték a bejöveteli magasabb vércukorszint ischaemiás és haemorrhagiás formára gyakorolt hatását. Eléggé egyértelműen azt találták, hogy *a felvételi 6–8 mmol/l közötti vércukorszint nem diabeteses betegek esetében 3,07-szer nagyobb halálozási kockázatot jelent, mint a diabeteses és stroke-ban megbetegedett páciensekben, akikben ez az arány 1,30.*

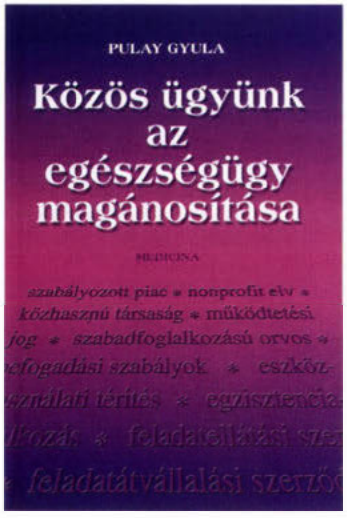
A 6,1–7,0 mmol/l közötti felvételi vércukorszint a kórházi vagy 30 napos mortalitásra csak a nem diabeteses betegekben jelent fokozott kockázatot. Bontva a stroke formáit, haemorrhagiás esetekben ilyen különbség a nem diabetesesek és a diabetesesek mortalitását tekintve nem volt kimutatható.

Ami *a nem diabeteses* és *stroke-ot túlélt betegek* sorsát illeti, a tanulmányokból az volt kimutatható, hogy a *6,7–8,0 mmol/l-es felvételi vércukorszint esetében a nem kielégítő funkcionális javulásnak nagyobb a kockázata.* Ugyanez *nem volt kimutatható a diabeteses, stroke-ot elszenvedett betegek funkciójavulását illetően.*

A szerzők több magyarázatot is feltételeznek arra vonatkozóan, hogy a diabeteses, stroke-ot elszenvedett betegeknek miért jobbak az életkilátásaik (az ismertetett tanulmányokban jóval kevesebb diabeteses beteg szerepel, nem egyöntetűen határozták meg a hyperglykaemia szintjét, hyperglykaemia miatt a diabeteses betegek már eleve részesülnek inzulinterápiában).

Iványi János dr.

Pulay Gyula: Közös ügyünk az egészségügy magánosítása
Medicina Könyvkiadó Rt. Budapest, 2002.



E napjainkban különösképpen aktuális könyv az egészségügy átszervezésével kapcsolatosan a magánosítás lehetőségeinek megismeréséhez, feltárásához kíván segítséget adni. Ismerteti az új törvényi szabályokat és azok végrehajtási rendeleteit, s behelyezi azokat a már meglevő jogszabályi környezetbe.

Pulay Gyula dr. egészségpolitikus szemlélettel készítete el a fenti címen ezt a könyvet, amely valamennyiünk számára szól, azoknak is, akik az egészségügyben dolgoznak és az egészségügyért tenni kívánnak valamit, bármilyen módon is, továbbá betegeknek és egészségeseknek, akik akár a biztosabb és gyorsabb diagnózisért és hatékony terápiáért keresik fel az egészségügyi intézeteket, vagy egészségesként részesei kívánnak lenni azoknak a szolgáltatásoknak, mellyel egészségüket óhajtják biztonságban tartani a preventív szűrő vizsgálatokkal és bizonyos betegségek elleni hathatós védő oltásokkal. E könyv tehát mindenki számára rendkívül sok információt és hasznos tanácsot ad.

Az Előszóban a szerző így fogalmazza meg könyvének ajánlását egészségesek és betegek számára: „Ez a könyv látszólag Önöknek és nem Önökről szól, hanem az egészségügyi rendszer átalakításáról, az egészségügyi intézmények új működési formáiról. Az átalakulás azonban Önökért történik. A célja az, hogy az egészségügy a rendelkezésére álló erő forrásokat, azaz az emberi munkát és tudást, a gyógyítási technológiákat, az orvosi műszereket, a gyógyszereket stb. úgy használja fel, hogy az a betegségek megelőzését, a betegek gyógyulását leginkább szolgálja". Az egészségügyben és az egészségügyért dolgozók vonatkozásában pedig így ír: „Ez a könyv Önöknek és Önökről szól; azokat az új lehetőségeket mutatja be, amelyeket az egészségügyi közszolgáltatások nyújtásáról, valamint az orvosi tevékenység végzésének formáiról szóló *2001. évi CVII. törvény* nyitott meg azáltal hogy részletesen szabályozza az egészségügyi közszolgáltatások nyújtásának a hagyományos költségvetési formától eltérő módozatait."

A könyv hét fejezetre osztott, melyhez Függelék is csatlakozik. Az első fejezet Vadprivatizáció vagy oltott magánosítás címet viseli. A fejezetben szó esik az egészségügyi magánosítás 1990-es években megtörtént szabályozásáról, a magánosítási modellekről, gyógyszertárakról, háziorvosi ellátásról, a 2001. évi CVII. törvény „magánosítási filozófiájáról", valamint az egészségügyi szolgálatatások nyújtásában a magánszektor szerepéről. A második fejezet az egészségügyi ellátás biztonságát javító szabályokkal foglalkozik, így az egészségügyi közszolgálatás kérdéskörével, a privatizált működtetés esetén a garanciális szabályokról, az idevonatkozó szerződések kötelező tartalmi elemeivel, az összeférhetetlenséggel, a nonprofit elv kérdésével a szakellátásban, az egészségügyi célvagyonnal .

A könyv harmadik fejezete a közhasznú társaságok jellemzőit, alapításának módját, tulajdonosi viszonyait és a finanszírozási szerző déseket tárgyalja, valamint mindazon egyéb hivatalos dokumentumokat is bemutatja, melyek szükségesek az egészségügyi szolgálatások közhasznú társaságban való alkalmazásához.

A negyedik fejezetben az egészségügyi vállalkozásokról olvashatunk, beleértve az egyéni és a társas vállalkozásokat is. Hasznos információt találunk az alapellátásban dolgozókra vonatkozóan, de az egészségügyi alvállalkozások tekintetében is. Az ötödik fejezet a szabadfoglalkozású orvosoknak és gyógyszerészeknek tartogat fontos adatokat, valamint azon szakembereknek, akik ilyen módon akarnak a jövő ben az egészségügyben dolgozni. Nagyon lényeges kérdést fejteget a hatodik fejezet, nevezetesen az egészségügyi vállakozások befogadását az egészségügyi finanszírozásba.

A hetedik fejezet összefoglalás helyett a jövő teendőit vetíti fel: Sarkosan megállapítja a szerző, hogy egyfelől folytatni kell az egészségügyi piac szakmai-jogi szabályozását, másfelől javítani kell a piac működésének pénzügyi feltételei is, beleértve az egészségügyi dolgozók keresetének emelését, valamint az eszközhasználat normativ térítési díjainak beépítését az egészségbiztosítás finanszírozásába.

A Függelék tételesen felsorolja és közli a könyv tárgyköréhez tartozó fontosabb jogszabályokat, az idevonatkozó törvényeket, kormány- és miniszteri rendeleteket.

Ajánlom a könyvet mindannyiunknak, akik valamilyen formában az egészségügyben dolgozunk, akár klinikusként vagy kutatóként, akár pedig az egészségügy területén gazdasági vonatkozású kérdésekben akarunk eligazodni, továbbá mindenkinek és nem csak egészségügyben dolgozóknak, azoknak akik jelenleg az egészségügyi szolgáltatásokat igénybe veszik, valamint azoknak is, akik a jövőben erre szorulnak.

A könyv gondos formai kivitele a Medicina Könyvkiadó Rt. munkájának az eredménye.

Fehér János dr.

Az Országos Gyógyszerészeti Intézetben 2002. augusztus 1. és augusztus 31. között törzskönyvezett gyógyszerkészítmények

Készítmény neve	Forg. eng. tul.	Hatóanyag(ok)		Megjegyzés
		neve	tart.	
Tramadolor cseppek	Hexal	tramadol	100 mg/ml	Fájdalomcsillapító
Tramadolor adagolópumpás cseppek 50 ml	Hexal	tramadol	100 mg/ml	Fájdalomcsillapító
Tramadolor adagolópumpás cseppek 100 ml	Hexal	tramadol	100 mg/ml	Fájdalomcsillapító
Tramadolor 50 mg injekció	Hexal	tramadol	50 mg	Fájdalomcsillapító
Tramadolor 100 mg injekció	Hexal	tramadol	100 mg	Fájdalomcsillapító
Sotalol AL 80 tabletta	Aliud	sotalol	80 mg	Béta-rec.-blokkoló
Sotalol AL 160 tabletta	Aliud	sotalol	160 mg	Béta-rec.-blokkoló
Tetanusz toxoid im. injekció	Human	vaccina	–	Vakcina
Aggrastat 0,05 mg/ml konc.infúzióhoz	MSD	tirofiban	0,05 mg/ml	Antithromboticum
Carbosan gél	Rowa Pharm.	carbenoxolone	20,8 mg/g	Peptikus fekélyre ható szer
Rotop MAG-3 készlet	Rotop	mercaptoacetiltriglicin	–	Radiofarmakon
Rotop Neurospect készlet	Rotop	mercaptoacetiltriglicin	–	Radiofarmakon
Neospect készlet	Amersham	depreotidetrifluoro-ac.	–	Radiofarmakon
13-C Urea tabletta	Izinta	urea	–	Radiofarmakon
Visipaque 270 mg I/ml röntgen-kontrasztanyag 50 ml	Amersham Health	iodixanol	270 mg/ml	Kontrasztanyag
Visipaque 320 mg I/ml röntgen-kontrasztanyag 50 ml	Amersham Health AS	iodixanol	320 mg/ml	Kontrasztanyag
Visipaque 270 mg I/ml röntgen-kontrasztanyag 500 ml	Amersham Health AS	iodixanol	270 mg/ml	Kontrasztanyag
Visipaque 320 mg I/ml röntgen-kontrasztanyag 500 ml	Amersham Health AS	iodixanol	320 mg/ml	Kontrasztanyag
Megesin 160 mg tabletta	Sindan SRL	megestrol	160 mg	Endokrin terápia
Corneregel szemgél	Mann	dexpanthenol	50 mg/g	Szemészeti, készítmény
Novo mix 30 Penfill 100 NE/ml injekció patronban	Novo Nordisk	insulin aspart	100 NE/ml	Inzulin készítmény
Sabal Scherer 320 mg tabletta	Scherer	serenoa repens	320 mg^2	Prostatabetegségre ható szer
Fervex granulátum oldathoz	BMS Kft.	paracetamol+	500 mg+	Antihisztamin
Darmol pasztilla	Schmidgal	sodium picosulfate	5 mg	Hashajtó
Xefo 4 mg filmtabletta	Nycomed	lornoxicam	4 mg	Nem szteroid gyulladásgátló
Xefo 8 mg filmtabletta	Nycomed	lornoxicam	8 mg	Nem szteroid gyulladásgátló
Xefo 8 mg injekció	Nycomed	lornoxicam	8 mg	Nem szteroid gyulladásgátló
Ofloxacin-B 200 mg filmtabletta	Biogal Rt.	ofloxacin	200 mg	Antibiotikum
Ofloxacin-B 400 mg filmtabletta	Biogal Rt.	ofloxacin	400 mg	Antibiotikum
Ofloxacin-B-Mono 200 mg filmtabletta	Biogal Rt.	ofloxacin	200 mg	Antibiotikum
Ofloxacin-B-Mono 400 mg filmtabletta	Biogal Rt	ofloxacin	400 mg	Antibiotikum
Infacol szuszpenzió	Forest	simeticonum	40 mg/ml	Peptikus fekélyre
Kamiren 1 mg tabletta	Krka	doxazosin	1 mg	Vérnyomáscsökkentő
Kamiren 2 mg tabletta	Krka	doxazosin	2 mg	Vérnyomáscsökkentő
Kamiren 4 mg tabletta	Krka	doxazosin	4 mg	Vérnyomáscsökkentő
Flutamid-Teva 250 mg tabletta	Biogal-Teva	flutamide	250 mg	Hormonantagonista
Tri-Merci filmtabletta	Organon	desogestrel+	0,05 mg+	Fogamzásgátló szer
Sintopozid 100 mg/5 ml koncentrátum infúzióhoz	Sindan SRL	etoposide	100 mg/5ml	Daganatellenes szer
Disgren 300 mg kapszula	CSC	triflusal	300 mg	Antithromboticum
Rowachol cseppek	Rowa Pharm.	bile therapy	–	Epebetegségre ható szer
Aspirin migrain pezsgőtabletta	Bayer	acetylsalicylic acid	500 mg	Fájdalomcsillapító
Pirabene 3 g injekció	ratiopharm	piracetam	3 g	Nootropikum
Pirabene 6 g infúzió	ratiopharm	piracetam	6 g	Nootropikum
Pirabene 12 g infúzió	ratiopharm	piracetam	12 g	Nootropikum
Alfacalcidol-B 0,5 µg kapszula	Biogal Rt	alfacalcidol	0,5 µg	D vitamin analóg
Duopril 20 tabletta	Pharmavit	fosinopril+	20 mg+	ACE-gátló + diuretikum
Contramal–Grünenthal 100 mg/ml adagolópumpás csepp	Grünenthal	tramadol	100 mg/ml	Fájdalomcsillapító

A + -tel jelölt készítményekben csak a fő hatóanyagot tüntettük fel.

Megjegyezzük, hogy a törzskönyvezett gyógyszerkészítmények csak az Egészségügyi Közlönyben történt kihirdetés után kerülhetnek forgalomba.

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

HÍREK

Meghívó

Az **Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet** (ORFI) és **Budai Irgalmasrendi Kórház** (BIK) következő közös tudományos ülését *2002. november 18-án* tartja.

Program:
Molnár Mária dr. (PhD, OPNI):
Izombetegségek a gyulladásos myopathiák tükrében

Felkért hozzászólók:
Apáthy Ágnes dr., Baraczka Krisztina dr., Kómár József dr., Temesvári I. Péter dr., Tripolszky András dr.
A tudományos üléseket továbbra is 14^{30} órai kezdettel tartjuk a Lukács Klubban.
Megjelenésére feltétlenül számítunk.

Meghívó

A **Fresenius Kabi Hungary Kft.** tisztelettel meghívja Önt és munkatársait **„A fájdalomcsillapítás új lehetősége: Neodolpasse® infúzió"** című **szimpóziumára**.

A szimpóziumon külföldi és hazai beszámolók hangzanak el a posztoperatív, a reumatológiai, a neurológiai fájdalomcsillapítás területén szerzett tapasztalatokról.

Időpont:
2002. november 22. (péntek) 10–14 óra

Helyszín:
Hotel Corinthia Aquincum, Budapest III. ker., Árpád fejedelem útja 94.

Kérjük, hogy részvételi szándékát jelezze az alábbi elérhetőségünk valamelyikén.

Fresenius Kabi Hungary Kft.
1036 Budapest, Lajos u. 48–66.
E-mail: info@fresenius-kabi.hu
Fax: 250-8372, Tel: 250-8371

A **Fővárosi Önkormányzat Uzsoki utcai Kórház Sebészeti és Érsebészeti Osztálya** az International Association of Surgeons & Gastroenterologists, az International Society of Prevention in Clinical Medicine, a Hippokratesz Alapítvány és a Magyar Sebésztársaság Budapesti és Pest Megyei Szakcsoportjának támogatásával **„A máj gócos megbetegedéseinek sebészete"** címmel interaktív továbbképző tréninget rendez – előadások és élő műtői demonstrációk formájában.

A tanfolyam ideje:
2002. november 28–29.
A tanfolyam helye:
Uzsoki u. Kórház (Budapest, XIV., Uzsoki u. 29.) új manuális tömbjének konferencia terme és a Sebészeti és Érsebészeti Osztály műtői

Tanfolyamvezető:
Prof. Dr. Jakab Ferenc
Az Egészségügyi Felsőfokú Szakirányú Szakképzési és Továbbképzési Bizottság (EFSzSzTB) a tanfolyamon való részvételért *20 kreditpontot* ad.

A tanfolyam irodája: Uzsoki utcai Kórház Sebészeti és Érsebészeti Osztály, 1145 Budapest, Uzsoki u. 29.
Telefon: 251-7333/1749
Fax: 220-9950
E-mail: jakab@uzsoki.hu
Tanfolyamtitkár: *Vonsloger Katalin* 467-3794

Program:

2002. november 28.

8^{00} Megnyitó
Prof. Dr. Jakab Ferenc
8^{10}–8^{30} Műtéti indikáció, vérkímélő módszerek a máj sebészetében
Prof. Dr. Jakab Ferenc
8^{30}–9^{00} A máj sebészi anatómiája
Prof. Dr. Jakab Ferenc
9^{00}–9^{30} A vascularis exclusio
Dr. Kádár Elek
9^{30}–10^{00} MGB gyakorisága, hajlamosító tényezők
Dr. Baranyai László
10^{00}–10^{30} Májműtétek anesztéziája, speciális szempontok
Dr. Papp Hajnalka
10^{30}–11^{00} Szünet
11^{00}–11^{30} Nélkülözhető-e az UH a máj sebészetében?
Dr. Kőszegi György
11^{30}–12^{00} A máj jóindulatú gócos betegségeinek sebészete
Dr. Konda Sándor
12^{00}–12^{30} Műtéti előkészítés, postoperatív kezelés, nyomon követés
Dr. Fauszt József
12^{30}–13^{00} Májsebészeti aktivitás a világirodalmi adatokkal és a nemzetközi standardokkal való összehasonlításban
Dr. Láng István
13^{00}–13^{30} Ismételt műtét a máj rosszindulatú daganatainak kezelésében
Prof. Dr. Jakab Ferenc
13^{30}–14^{00} Műszerek, varróanyagok
Bukodi Edit

2002. november 29.

8^{30} Műtéti demonstráció
- a máj mobilizálása
- intraoperatív UH készítése, értékelése
- vascularis exclusio részleges, teljes segmentectomia
- multi-, plurisegmentectomia
- májreszekció
- ultracision használata

A bemutató közben interaktív vita
13^{00}–13^{20} QUIZ vizsga

Az **Experimentális és Klinikai Kutatások Nemzetközi Orvosi Egyesülete,** a **Májkutatási Alapítvány** és a **Danubius Thermal & Sport Hotel Bük** rendezi meg az *„Életöröm és életmód 2002."* konferenciát *Bükfürdőn, 2002. november 29. és 30. között.*

2002. november 28. (csütörtök)

14.00–18.00 Regisztrálás
19.00 Wellcome Party

2002. november 29. (péntek)

8.00 Regisztrálás
9.00–9.10 Megnyitó

I. Szekció

9.10–10.30
Elnök: *Várszegi Asztrik*
Fehér János
Bevezetés: *Fehér János*
A keresztény boldogság és életminőség
Várszegi Asztrik
Életöröm a zsidóság értékrendjében
Schweitzer József
10.30–11.00 Kávészünet

II. Szekció

11.00–13.00
Elnök: *Hajba Ferenc*
Lengyel Gabriella
Az alkotás mint örömforrás
Madarász Iván
A boldogság és a pánik
Gábor S. Pál
A táplálkozás mint örömforrás
Halmy László
Korszerű táplálék-kiegészítők a betegség megelőzésben
Sándor Edit
13.00–15-00 Ebéd

III. Szekció

15.00–16.30
Elnök: *Berkes István*
Hermann György
A mozgáskultúra
Berkes István
Csúcsélmény a mozgásban
Haraszti László
Dopping a XXI. században
Pucsok József
A dohányzás következményei
Veér András
16.30–17.00 Kávészünet

IV. Szekció
17.00–18.30
Elnök: *Alkonyi László*
Pucsok József
Alkohol: méreg vagy orvosság
Fehér János
A bor, mint olyan...
Szollár Lajos
A bor helye korunk örömforrásai között
Alkonyi László
A bor és a bor filozófiája.
Életöröm francia módra, életöröm magyar módra
Kardos Gábor
A játék mint örömforrás
Donáth Tibor
20.00 Gálavacsora

2002. november 30. (szombat)
8.00 Regisztrálás

V. Szekció
9.00–10.30
Elnök: *Gardó Sándor*
Halmy László
A szerelem, szexualitás és életminőség
Lipcsey Attila
A szerelem és a szexualitás a nőorvos oldaláról
Gardó Sándor
10.30–11.00 Kávészünet

VI. Szekció
11.00–13.00
Elnök: *Lipcsey Attila*
Heimann Zoltán
A fürdőkultúra
Gömör Béla
A „szép táj" – önfeledt élvezet...
Drexler Dóra
Az életörömök helye egy magyar manager gondolkodásában
Heimann Zoltán
A bor és irodalom, Hamvas és Márai művei alapján
Farkasvölgyi Borbála
13.00 A konferencia zárása

Kiállítás:
A konferencia képei: *Assay H. Péter*

Társasági programok

2002. november 28. 19 óra
Wellcome party
Az est házigazdája: *Vitray Tamás*
Sztárvendége: *Kállai Bori*

2002. november 29. 20. óra
Gálavacsora
A bor és a zene
Előadó: *Berczelly István* operaénekes
Szervezőbizottság: *Hajba Ferenc*
Hermann György
Lengyel Gabriella
Fehér János (elnök)

Fővédnök: *Kiss Elemér*
kancellária miniszter
Védnökök: *Folláth György*
Szeremley Huba
Sajtóreferens: *Hajba Ferenc*
(hajbaf@elender.hu)

Tudományos információ:
Fehér János dr. (Semmelweis Egyetem, II. Belklinika, 1088 Budapest, Szentkirályi u. 46. Tel/fax: 317-4548)
Jelentkezés és szállásfoglalás:
Schäfer Lászlóné, 1096 Budapest, Haller u. 32–40. Tel/fax: 215-8039 vagy 06-30-9846-954

Gödöllőn eladó egy 1850 fős háziorvosi praxisjog.
Érdeklődni lehet: (06-30) 250-2092

Az **Orvosi Hetilap** 2002, *143*, 2311. oldalán megjelent OH-QUIZ-re (CXXVII. sorozat) 1 helyes megfejtés érkezett, beküldője *dr. Sejben István* (Kiskunhalas). Szívből gratulálunk, nyereményét – a Medicina Könyvkiadó 5000 Ft értékű könyvkutalványát – a kiadó postán küldi el.

„Bizony cseppet sem könnyű a másokon uralkodás tudománya, amikor az önuralom is annyi gondot s bajt okoz"

Montaigne

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

A **Heves Megyei Önkormányzat Markhot Ferenc Kórház Rendelőintézet** pályázatot hirdet *radiológus szakorvos* részére a kórház Radiológiai osztályára.

Pályázati feltétel:
– CT és MR értékelésben való jártasság,
– hozzájárulás ahhoz, hogy az elbírálásban résztvevők a pályázatot megismerhetik.
Az állást kiemelt bérezéssel és lakbértámogatással hirdetjük.

A meghirdetett álláshellyel, pályázati feltételekkel kapcsolatban részletes információt *dr. Kőszegi Gábor* orvosigazgatótól lehet kérni, a (06-36) 410-313 telefonszámon.

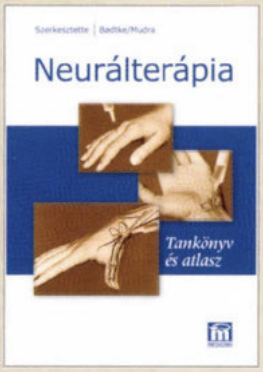
A pályázatok benyújtását a kórház főigazgatója, *dr. Kovács József* címére (3301 Eger, 1 PF. 15., Széchenyi út 27.) kérjük.

A **Fővárosi Önkormányzat Csepeli Weis Manfréd Kórháza** felvételt hirdet a *Laboratóriumi Osztályra* *1 fő* részére, *szakorvosi* munkakör betöltésére.
Feltétel:
– általános orvosi diploma
– klinikai laboratóriumi vizsgálatok szakorvosi szakképesítés
Bérezés: megegyezés szerint.
Jelentkezni lehet: *Szabó Ilona dr.* osztályvezető főorvosnál.
Tel: 276-5511/1187

Az **MH Központi Honvédkórház** parancsnoka munkatársat keres az alábbi munkakörre:
– *Érsebészeti osztály: alorvos*
Szakmai feltétel: általános sebészeti gyakorlat és sebész szakorvosi képesítés.
Jelentkezni az MH Központi Honvédkórház Humán Osztályán lehet.
Cím: 1134 Budapest, Róbert K. krt. 44. Tel: 350-0611

A **MÁV Kórház és Központi Rendelőintézet** (1062 Budapest, Podmaniczky u. 109–111.) felvételt hirdet *kardiológus szakorvos* részére. Jelentkezni *dr. Szabóki Ferenc* osztályvezető főorvosnál lehet. Tel: 475-2600

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ *ajánlata*



Neurálterápia

Tankönyv és atlasz

Szerkesztette: G. Badtke, I. Mudra

Fordította: Hegyi Gabriella

Az orvosok neurálterápia iránti érdeklődése az utóbbi évtizedekben megnőtt, nem utolsósorban azért, mert a funkcionális szemlélet térhódítása, célszerű alkalmazása a medicinában bizonyos jelenségek új alapokon nyugvó magyarázatát tette lehetővé. A hagyományos kezelés mellett a reflexterápiás és természetes gyógymódokat maguk a betegek is egyre inkább ésszerű alternatívának tartják. Lehetőségei – mint minden más orvosi gyakorlatéi – csak akkor használhatók ki teljesen, ha a vele járó terápiás tevékenység elméletileg és gyakorlatilag egyaránt jól megalapozott.

A szerzők az orvostudomány különböző szakterületein évek óta aktív és sikeres neurálterapeuták. Könyvük biztosítja a módszert most megismerőknek a fájdalomterápia szempontjából nélkülözhetetlen ismereteket tevékenységük megkezdéséhez, egyszersmind lehetővé teszi a neurálterápiában már jártas kollégák ismereteinek elmélyítését. A szöveg megértését számos illusztráció segíti.

Az alternatív gyógymódok iránt érdeklődőknek, a módszert tanuló, illetve már alkalmazó orvosoknak egyaránt ajánljuk a könyvet.

Formátum: 168 × 238 mm *Terjedelem:* 200 oldal *Bolti ár:* 3800 Ft

Lencz László

A hagyományos kínai orvoslás

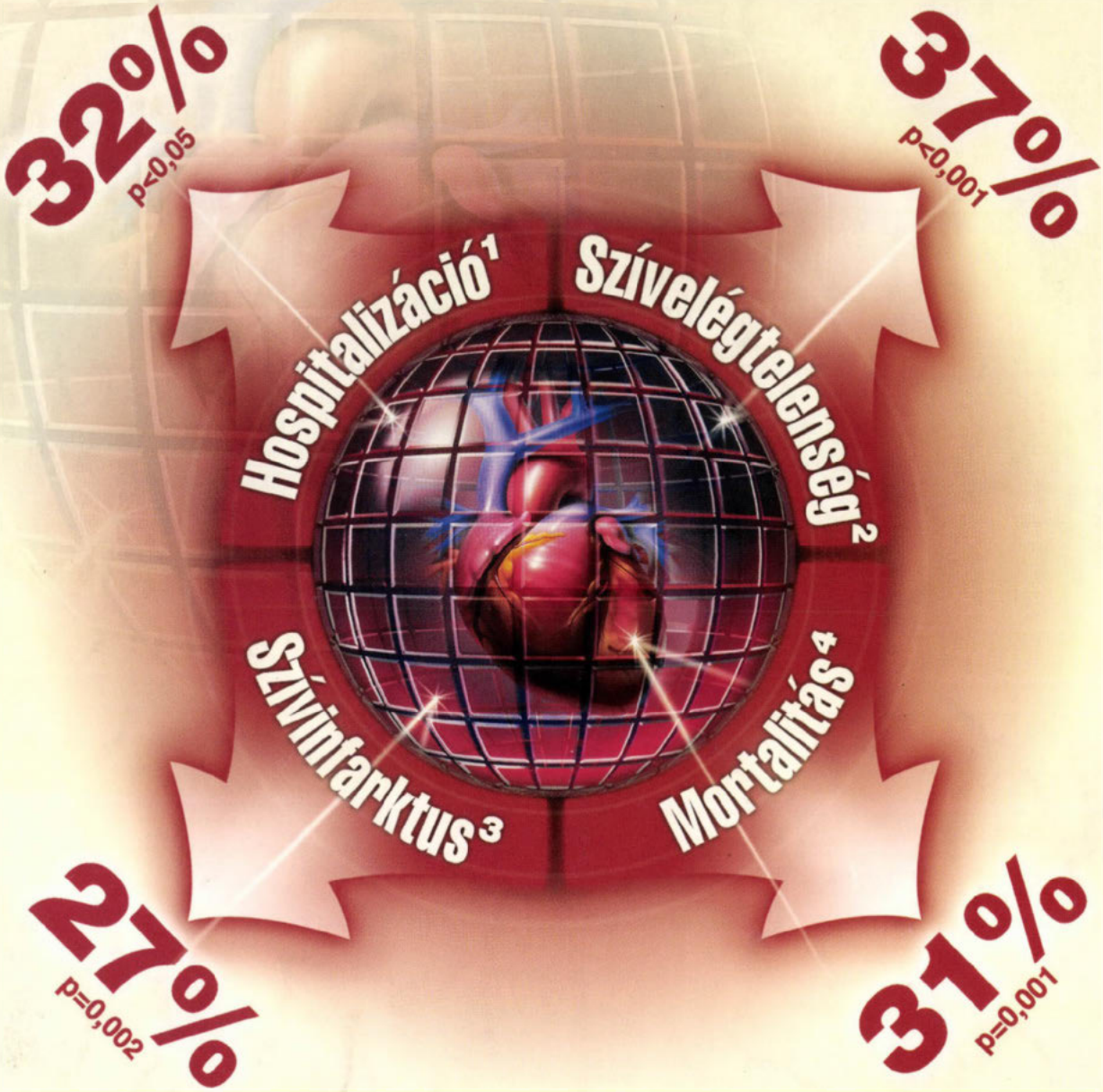
A nem konvencionális orvoslás izgalmas, átfogó rendszere a 4000 éves múltra visszatekintő hagyományos kínai orvoslás. Ez a hiánypótló munka összefoglaló, rendszerező módon dolgozza fel a kínai orvoslás teljes körét, amely – a legismertebb akupunktúra mellett – a dietetikát, a mozgásterápiát és a fitoterápiát is magába foglalja. A téma tudományos áttekintése mellett a könyv értékét növelik a lebilincselően megírt, idézetekkel gazdagított történeti áttekintés és a szerző személyes gondolatai.

Ajánlott a nem konvencionális orvoslásban jártas, vagy azt éppen most elsajátítani kívánó szakembereknek, a hagyományos kínai orvoslás vizsgára készülőknek, a téma iránt érdeklődő orvosoknak és orvostanhallgatóknak, valamint bátran ajándékozható – közérthető stílusa miatt – a laikus olvasónak is.

Formátum: 168 × 238 mm *Terjedelem:* 380 oldal *Bolti ár:* 4900 Ft

MEDICINA KÖNYVKIADÓ RT.
1054 Budapest, Zoltán utca 8. Levélcím: 1245 Budapest, 5. Pf. 1012
E-mail: medkiad@axelero.hu Honlap: www/medicina-kiado.hu
Kereskedelmi osztály: 1054 Budapest, Zoltán utca 7. Telefon: 302 6288 Telefon/fax: 302 6293

Rizikócsökkenés*



Renitec®

(enalapril maleát, MSD)

Bizonyított kardioprotektív hatás[1-6]

* Az eredmények a következő betegpopulációkra vonatkoznak: *hospitalizáció:* hipertóniás, balkamra-diszfunkciós betegek (SOLVD vizsgálat alcsoportja, n=1917)[1]; *szívelégtelenség kialakulása:* balkamra-diszfunkció szívelégtelenség nélkül (SOLVD prevenciós ága, n=4228)[2]; *szívinfarktus:* balkamra-diszfunkció hipertóniás anamnézis nélkül (SOLVD alcsoportja, n=4145)[3]; *mortalitás:* súlyos szívelégtelenség (CONSENSUS vizsgálat, n=253)[4].
A hospitalizációk gyakorisága *legalább* 32%-kal csökkent (az abszolút csökkenés 32 százalékpont volt).[1]

Referenciák:

1. Cook, J.R.: Am J Hypertens 11: 1433-1441, 1998 • **2.** The SOLVD Investigators: N Engl J Med 327: 685-691, 1992 • **3.** Kostis, J.: Am J Hypertens 8(9): 909-914, 1995. **4.** The CONSENSUS Trial Study Group: N Engl J Med 316: 1429-1435, 1987 • **5.** Hansson, L. és mtsai.: Lancet 354: 1751-1756, 1999 • **6.** Estacio, R. O. és mtsai.: N Engl J Med 338(10): 645-652, 1998

A RENITEC a MERCK & CO., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A. bejegyzett védjegye
* MERCK & CO., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A. leányvállalata
Copyright © MERCK & CO., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A., 2002. Minden jog fenntartva.
03-03-RNT-02-H-01-JA

MSD

MSD KFT.*
1126 Budapest,
Tartsay V. u. 14.
Tel.: 224-8200

ORVOSI HETILAP

A l a p í t v a 1 8 5 7 - b e n

143. évfolyam, 46. szám 2002. november 17.

490 Ft

A kórházi betegélelmezés szerepe a kóros tápláltsági állapot kivédésében 2571

ÖSSZEFOGLALÓ REFERÁTUMOK

A diabetes insipidus etiológiája, diagnosztikája és terápiája 2579

Lehetőségek a hazai lakosság n-3 zsírsav-ellátottságának javítására 2587

RITKA KÓRKÉPEK

Az autoszomális recesszív polycystás vesebetegségért felelős gén lokuszának vizsgálata egy congenitalis májfibrosisban és polycystás májbetegségben szenvedő 21 éves nőbetegnél 2593

HORUS

Dél-Dunántúl közegészségügye a dualizmus korában 2597

Orvoslás és történelem 2600

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 2605

KÖNYVISMERTETÉSEK 2614

HÍREK 2616

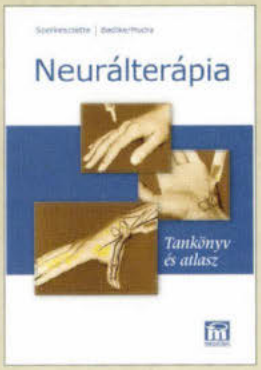
ELMÉLETI TÖMB KÖZÖS KÖNYVTÁRA 1089 Budapest Nagyvárad tér 4.

MEDICINA

A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

ORV.HETIL. ISSN 0030-6002 143 (2002) 46 • 2569–2616 • Printed on acid free paper Indexed in Index Medicus, Medline, Excerpta Medica, Index Copernicus

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ *ajánlata*



Neurálterápia

Tankönyv és atlasz

Szerkesztette: G. Badtke, I. Mudra

Fordította: Hegyi Gabriella

Az orvosok neurálterápia iránti érdeklődése az utóbbi évtizedekben megnőtt, nem utolsósorban azért, mert a funkcionális szemlélet térhódítása, célszerű alkalmazása a medicinában bizonyos jelenségek új alapokon nyugvó magyarázatát tette lehetővé. A hagyományos kezelés mellett a reflexterápiás és természetes gyógymódokat maguk a betegek is egyre inkább ésszerű alternatívának tartják. Lehetőségei – mint minden más orvosi gyakorlatéi – csak akkor használhatók ki teljesen, ha a vele járó terápiás tevékenység elméletileg és gyakorlatilag egyaránt jól megalapozott.

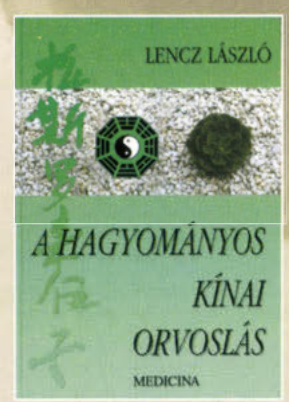
A szerzők az orvostudomány különböző szakterületein évek óta aktív és sikeres neurálterapeuták. Könyvük biztosítja a módszert most megismerőknek a fájdalomterápia szempontjából nélkülözhetetlen ismereteket tevékenységük megkezdéséhez, egyszersmind lehetővé teszi a neurálterápiában már jártas kollégák ismereteinek elmélyítését. A szöveg megértését számos illusztráció segíti.

Az alternatív gyógymódok iránt érdeklődőknek, a módszert tanuló, illetve már alkalmazó orvosoknak egyaránt ajánljuk a könyvet.

Formátum: 168 × 238 mm *Terjedelem:* 200 oldal *Bolti ár:* 3800 Ft

Lencz László

A hagyományos kínai orvoslás



A nem konvencionális orvoslás izgalmas, átfogó rendszere a 4000 éves múltra visszatekintő hagyományos kínai orvoslás. Ez a hiánypótló munka összefoglaló, rendszerező módon dolgozza fel a kínai orvoslás teljes körét, amely – a legismertebb akupunktúra mellett – a dietetikát, a mozgásterápiát és a fitoterápiát is magába foglalja. A téma tudományos áttekintése mellett a könyv értékét növelik a lebilincselően megírt, idézetekkel gazdagított történeti áttekintés és a szerző személyes gondolatai.

Ajánlott a nem konvencionális orvoslásban jártas, vagy azt éppen most elsajátítani kívánó szakembereknek, a hagyományos kínai orvoslás vizsgára készülőknek, a téma iránt érdeklődő orvosoknak és orvostanhallgatóknak, valamint bátran ajándékozható – közérthető stílusa miatt – a laikus olvasónak is.

Formátum: 168 × 238 mm *Terjedelem:* 380 oldal *Bolti ár:* 4900 Ft

MEDICINA KÖNYVKIADÓ RT.
1054 Budapest, Zoltán utca 8. Levélcím: 1245 Budapest, 5. Pf. 1012
E-mail: medkiad@axelero.hu Honlap: www/medicina-kiado.hu
Kereskedelmi osztály: 1054 Budapest, Zoltán utca 7. Telefon: 302 6288 Telefon/fax: 302 6293

ORVOSI HETILAP

143. évfolyam 46. szám – 2002. november 17.

A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

Alapította • Established by
MARKUSOVSZKY LAJOS (1857)

Főszerkesztő • Editor in Chief
FEHÉR JÁNOS DR.

Főszerkesztő-helyettes • Deputy Editor
KELLER LÁSZLÓ DR.

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

Szerkesztőségi főmunkatársak • Senior editors
Rácz Károly dr. és Regöly-Mérei János dr.

Szerkesztők • Editors
Betkó János dr., Blázovics Anna dr., Bodánszky Hedvig dr., Dinya Elek dr., Gerencsér Ferenc dr., Hagymási Krisztina dr., Hardy Gézáné dr., Incze Ferenc dr., Lengyel Gabriella dr., Pár Alajos dr., Tolnay Edina dr. és Vértes László dr.

Rovatgondozó munkatársak • Column care coworkers
Gulácsi László dr., Jermendy György dr., Magyar Anna dr. és Simon Kornél dr.

Nemzetközi Tanácsadó Testület • International Advisory Board
Elnök • President
G. CSOMÓS DR. (Hamburg)

G. Ács dr. (New York), M. Classen dr. (München), H. Falk dr. (Freiburg), P. Ferenci dr. (Wien), P. G. Forbath dr. (Torontó), M. R. Graczynski dr. (Warsaw), M. Hahn dr. (Erlangen), L. Iffy dr. (New Jersey), N. J. Lygidakis dr. (Athen), N. McIntyre dr. (London), K. Meyer zum Büschenfelde dr. (Mainz), G. Nagy dr. (Sydney), L. Okolicsanyi dr. (Padova), M. Palkovits dr. (New York-Budapest), S. Pena dr. (Amsterdam), P. Petrusz dr. (Chapel Hill), G. Ramadori dr. (Goettingen), J. Reichen dr. (Bern), H. Thaler dr. (Wien), T. Tsuji dr. (Okayama), G. Weber dr. (Indianapolis), E. Zsigmond dr. (Chicago)

Kiadja a Medicina Könyvkiadó Rt.,
1054 Budapest, V., Zoltán utca 8.
A kiadásért felel a Medicina Könyvkiadó Rt. igazgatója
Szerkesztőség: 1054 Budapest, V., Zoltán utca 8.
Levélcím: 1245 Budapest 5., Pf.: 1012
Telefon: (361) 354 1890, (361) 354 1170 Telefax: (361) 269 0100
E-mail: orvosi.hetilap@axelero.hu
Honlap: www.medicina-kiado.hu
A laptervet készítette: Varsányi György
Tördelőszerkesztő: Fenyő Zsuzsanna
Nyomdai előkészítés: Trajan Könyvesműhely
Nyomás és kötés: Széchenyi Nyomda Kft., Győr, 2002
Felelős nyomdavezetők: Nagy Iván és Nemere Zsolt ügyvezetők

Terjeszti a Magyar Posta Rt. ÜLK és a Medicina Könyvkiadó Rt.
Előfizethető a kiadónál 1054 Budapest, Zoltán utca 8., telefon: (361) 331 0781, fax: (361) 312-2450, postautalványon vagy átutalással a kiadó 10200940-21511787 számú ABN-AMRO Banknál vezetett számlájára.
Előfizetési díj egy évre 16 000,- Ft, fél évre 9000,- Ft, negyedévre 5000,- Ft.
Egyes szám ára 490,- Ft.

Subscription with postage and handling:
EUR 199 per vol.
INDEX: 25674 - ISSN 0030-6002

ELMÉLETI TOMB KÖZOS
KÖNYVTÁRA
1089 Budapest Nagyvárad tér 4.

ORVOSI HETILAP

143. évfolyam 46. szám – 2002. november 17.

A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

HUNGARIAN MEDICAL JOURNAL

November 17., 2002. Volume 143. No. 46.

OFFICIAL JOURNAL OF MARKUSOVSZKY LAJOS' FOUNDATION

A kórházi betegélelmezés szerepe a kóros táplálтsági állapot kivédésében
Barna Mária dr. 2571

ÖSSZEFOGLALÓ REFERÁTUMOK

A diabetes insipidus etiológiája, diagnosztikája és terápiája
Laczi Ferenc dr. 2579

Lehetőségek a hazai lakosság n-3 zsírsav-ellátottságának javítására
Perédi József dr. 2587

RITKA KÓRKÉPEK

Az autoszomális recesszív polycystás vesebetegségért felelős gén lokuszának vizsgálata egy congenitalis májfibrosisban és polycystás májbetegségben szenvedő 21 éves nőbetegnél
Kosztolányi Szabolcs dr., Gasztonyi Beáta dr., Vincze Áron dr., Batthyány István dr., Hegedűs Géza dr., Czakó Márta, Pár Alajos dr., Mózsik Gyula dr. 2593

HORUS

Dél-Dunántúl közegészségügye a dualizmus korában
Károly László dr. 2597

Orvoslás és történelem
Gábor Zsuzsa dr. 2600

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 2605

KÖNYVISMERTETÉSEK 2614

HÍREK 2616

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK 2616

Role of nutritional care hospitals in the prevention of disease related undernutrition
Barna, M. 2571

REVIEW ARTICLES

Etiology, diagnostics and therapy of diabetes insipidus
Laczi, F. 2579

Possibilities for correction of n-3 fatty acids insufficiency in the national population
Perédi, J. 2587

RARITIES

Examination for the autosomal recessive polycystic kidney disease gene locus in a 21-year-old female patient with congenital hepatic fibrosis and polycystic liver
Kosztolányi, Sz., Gasztonyi, B., Vincze, Á., Batthyány, I., Hegedűs, G., Czakó, M., Pár, A., Mózsik, Gy. 2593

HORUS

The public health of in the southern part of transdanubia in Hungary in the era of dualism
Károly, L. 2597

Medical science and history
Gábor, Zs. 2600

FROM THE LITERATURE 2605

BOOK REVIEWS 2614

NEWS 2616

A kórházi betegélelmezés szerepe a kóros táplálтsági állapot kivédésében

Barna Mária dr.

Semmelweis Egyetem, Budapest, Egészségtudományi Kar, Dietetikai Tanszék
(tanszékvezető: Szabolcs István dr.)

A betegségek következtében kialakuló alultápláltság előfordulása már a kórházi felvételkor eléri a 30%-ot. A táplálkozási kockázatot gyakran nem ismerik fel, és a beteg táplálтsági állapota tovább romlik a kórházi tartózkodás alatt. A betegséghez kapcsolódó alultápláltság gyors további romlása akár csak 2–3 kg-os (kb. 5%-os) testtömegveszteség megnöveli a komplikációk fellépésének kockázatát, csökkenti a fertőzésekkel szembeni ellenállást, rontja a fizikális és mentális funkciókat, késlelteti a gyógyulást stb. Az alultápláltság rontja a beteg gyógyulási esélyét. A legtöbb kórházban nincs táplálkozási kockázatfelmérés, nincs kidolgozott táplálási terv és kórházainkban kevesebb, mint 10 táplálási csoport működik. Nem tudatosult megfelelően a kóros táplálтsági állapot valódi jelentősége. Az alultápláltság megelőzésének és megszüntetésének legegyszerűbb és legbiztonságosabb módja a beteg adekvát orális, ha ez nem elegendő, mesterséges (enteralis és/vagy parenteralis) táplálása. A beteg megfelelő táplálásával lehet legolcsóbban a komplikációk kialakulását megelőzni. A tarthatatlan helyzet javulása akkor várható, ha emelkedik a táplálkozási ismeretek szintje és tudatosul a gyógyító team tagjaiban a táplálтsági állapot jelentősége, javul a kórházi koszt minősége és javulnak a betegélelmezés feltételei.

Kulcsszavak: táplálтsági állapot, alultápláltság, táplálkozási kockázat, kórházi élelmezés

Role of nutritional care in hospitals in the prevention of disease related undernutrition. The prevalence of undernutrition is about 30% at admission to hospitals, and in many cases the nutritional risk is not recognized and significantly increases in patients during hospitalisation in Hungary. Undernutrition and acut rapid weight loss of as little as 2–3 kg (cc. 5%) in combination with disease increases the risk of complications, lowers resistance to infection, impairs physical and mental functioning and delays recovery. Undernourished patients are at greater risk for adverse medical outcomes than well-nourished ones. In most hospitals the nutritional risk of patients is not determined and nutritional treatment plan isn't developed; fewer than 10 Nutritional Support Teams are established in hospitals. Nutritional care of ill patients is considered as a part of clinical treatment in very few hospitals in Hungary. There is no adequate recognition of the problem of undernutrition. The simplest and safest way to provide nutritional support is the adequate energy rich oral nutrition. If the oral nutrition fails or is inappropriate then artificial nutritional support becomes necessary. Nutrition is the most cost effective measure to prevent the complications of diseases. To improve the intolerable situation it would be necessary to increase the nutritional knowledge and the awareness of health care teams of the real importance of nutritional status in illnesses, and improve the quality of hospital food and eating conditions and environment.

Key words: nutritional status, undernutrition, nutritional risk, hospital food

A malnutritio prevalenciája a kórházba felvett betegek körében

Több mint 25 éve, hogy számos szerző felhívta a figyelmet arra, hogy a sebészeti (1, 24) és az általános belgyógyászati (2, 50) osztályokon ápolt betegek közel felénél fehérje-energia malnutritio és jelentős vitaminhiány (elsősorban folsav, B_2-vitamin- és C-vitamin-hiány) mutatható ki már a kórházi felvételkor. *McWhirter* és *Pennington* egy angliai oktatókórház 4 különböző (sebészeti, általános belgyógyászati, légúti és geriatriai) osztályára folyamatosan felvett 500 (osztályonként 100–100) betege közül 200 (40%) alultáplált volt, és a kórházi tartózkodás alatt – más szerzőkhöz hasonlóan – a betegek táplálтsági állapotának további romlását tapasztalták (34, 50). Nemzetközi felmérések szerint (9, 49) a kórházba felvett betegek közel 30%-a alultáplált. *Harsányi* a műtétre kerülő betegek $^2/_3$-ánál talált kóros táplálтsági állapotot, a BMI alapján pedig csaknem azonos arányban talált alultápláltságot, mint túlsúlyt (22). Hazánkban, bár átfogó felmérés – néhány lokális kezdeményezéstől eltekintve – nem történt, feltételezhető, hogy a kóros táplálтsági állapot kialakulása éppoly gyakori a betegek körében, mint a többi európai országban. Az idős korúak különösen veszélyeztetettek, mert gyakrabban betegek, többféle gyógyszert szednek, étvágytalanok lehetnek, szomjúságérzésük csökkent, rágási és nyelési problémák fordulhatnak elő, sokan egyedül, kis jövedelemből élnek, gyakori körükben a depresszió és a szociális izoláció.

Rövidítések: BMI = body mass index (testtömegindex); FENS = Federation of European Nutritional Societies (Európai Táplálkozástudományi Társaságok Szövetsége); SGA = subjective global assessment (szubjektív globális állapotmegítélési index)

Ugyanez mondható el az alkoholistákról is. 1999-ben 47 243 alkoholistát regisztráltak Magyarországon, a tényleges előfordulást azonban 686 000-re becsülik, ez pedig a lakosság több, mint 6%-át jelenti. A veszélyeztetett személyek száma meghaladja a kétmilliót. A dohányosok számát tekintve is előkelő helyet foglalunk el Európában. A koraszülések aránya még mindig magas; az újszülöttek 8,3%-ának születési súlya nem éri el a 2500 g-ot (4, 14).

A különböző betegségben szenvedők között az alultápláltság prevalenciája eltérő, pl. az onkológiai betegekben nagyobb, mint a nőgyógyászati vagy az elektív műtétre kerülő betegekben, nagyobb idős korban (34), valamint nőkben (28) és gyakrabban észlelték oktatókórházakban, mint más területi kórházakban (15).

A malnutritio hatásai

A kóros tápláltsági állapot rontja a beteg gyógyulási esélyét, növeli a szövődmények kialakulásának a kockázatát, a kórházi kezelés időtartamát s ezzel az egészségügyi ellátás költségeit.

Az alultápláltság kóros tápláltsági állapotot jelent, mely a szervezet elégtelen energiaellátásának és egy vagy több tápanyag relatív vagy abszolút hiányának következtében jön létre. Akkor alakul ki, ha a táplálékfogyasztás hosszabb ideig nem fedezi a szükségletet.

Jellegzetes következményei és különböző súlyossági fokozatai vannak. Az alultápláltság következtében csökken a testtömeg, gyengeség, apathia figyelhető meg. Az energiaraktárak kiürülnek, és súlyos esetben egyes szervekben funkcionális károsodások alakulnak ki (22, 48). Csökken az izomerő, a légzőizmok érintettsége miatt romlik a gázcsere, nő a tüdőgyulladás fellépésének veszélye, a szívizomzatban bekövetkező változások a pumpafunkció romlását, bradycardiát, vérnyomáscsökkenést eredményeznek. A vesékben tubularis atrophia alakul ki következményes polyuriával és acidosissal. A bélnyálkahártyán kialakuló boholyatrophia miatt romlik a felszívódás, a hasnyálmirigy funkcióinak zavara miatt pedig az emésztés. A mobilitás csökkenése növeli a thromboembolisatio és a decubitus létrejöttének veszélyét. Csökken az immunvédekezés (mind a celluláris, mind a humorális immunitás károsodik), nagyobb a fertőzések, a szeptikus szövődmények kialakulásának kockázata, elhúzódóbb a törési- és a műtéti sebgyógyulás, gyakoribb a varratelégtelenség, többször lépnek fel különböző műtéti szövődmények, s gyakoribb a fatális kimenetel (29, 39).

A betegségek kapcsán kialakuló kóros tápláltsági állapot számos tényezőre vezethető vissza *(1. táblázat)* (20). A betegségek nagy része *étvágytalansággal* jár, ezzel is magyarázható, hogy a kórházakban a táplálékfogyasztás alacsony (27, 47), elsősorban idős betegekben nem fedezi az energia- fehérje-vitamin- és ásványi anyagszükségletét (12, 23). Az elfogyasztott mennyiség megítélése sem pontos. *Todd* felmérésében az ápolószemélyzet a hiányos fogyasztást a betegek egynegyedénél formális fogyasztásnak tartotta olyankor is, amikor az nem elégítette ki az alapanyagcserét sem (45). A fogászati problémák, a rágási és nyelési zavar, a demencia, az idős kor, a magány, a depresszió (18, 20, 43) mellett az étkezés körülményei is jelentősen befolyásolják a betegek táplálkozását. Különböző (esetleg felesleges) megszorítások szűkíthetik az étrendet, s az is előfordul, hogy a vizsgálat és/vagy a kezelés miatt elmarad a soron következő étkezés, esetleg vizit zavarja meg az étel elfogyasztását (40).

1. táblázat: A kóros tápláltsági állapot kialakulásának okai

Ok	Példa
Anorexia	hányinger, depresszió, gyógyszermellékhatás
Ízérzés és a szaglás megváltozása	gyógyszermellékhatás
Éhezés	vizsgálatok, műtéti előkészítés
Fájdalom	szájnyálkahártya-gyulladás, részleges bélelzáródás
Rágási és nyelési nehézség	dysphagia (stroke vagy dementia következtében), fogászati problémák
Önálló táplálkozásra képtelenség	rossz ált. állapot, arthritis, dementia
Légúti megbetegedés	tüdőbetegségek
Alapanyagcsere-növekedés, fokozott katabolizmus	akut és krónikus fertőzések, hyperthyreosis, trauma, égés, malignus tumorok légúti obstructio, vese-, máj-, tüdőmegbetegedések
Emésztési zavar	pancreasmegbetegedés (cystás fibrosis) emésztőenzim-hiány
Felszívódási zavar	vékonybél-resectio (rövid bél szindróma) nyálkahártya-károsodás
Excesszív tápanyagvesztés	fisztula, fehérjevesztő enteropathia
Hipermetabolizmus, fokozott katabolizmus	malignus betegségek, trauma, szepszis, HIV-fertőzés

Általános gyakorlat, hogy a műtétre kerülő betegek éjféltől nem ehetnek, nem ihatnak, hogy csökkentsék az anaesthesia kapcsán a gyomortartalom aspirációjának veszélyét. Mind a szénhidrátdús italok, mind az ivóvíz fogyasztása után 90 perccel már ismét üres a gyomor (36). A szénhidráttartalmú italok javítják a beteg műtét utáni állapotát (31), ezért hosszú éhezési periódus helyett energiát is tartalmazó italok adását javasolják, s csak 2 órával a műtét előtt állítják le az oralis folyadékbevitelt. Régi sebészeti gyakorlat, hogy a bélcsatorna műtéteit követően a passage megindulásáig nem kap semmit szájon keresztül a beteg, ami hosszabb idő alatt hiányos energia- és tápanyagbevitelt, és testtömegvesztést eredményez (8, 41). A béltraktus előkészítése a vastagbél vizsgálathoz (irrigoscopia, colonoscopia) is gyakran táplálékbevitel megszorításával jár, növelve az alultápláltság kialakulásának a veszélyét (46). Mindezek hozzájárulnak ahhoz, hogy a betegek tápláltsági állapota kórházi tartózkodásuk alatt tovább romlik.

2. táblázat: A táplálkozási kockázat megítélése a laboratóriumi vizsgálatok alapján

Táplálkozási kockázat	Albumin (g/l)	Transzferrin (g/l)	Lymphocytaszám $x10^9$ g/l
Nincs	> 35	> 2	> 2
Enyhe	28–35	1,5–2,0	1,2–2,0
Közepes	21–27	1,0–1,5	0,8–1,2
Súlyos	< 21	< 1,0	< 0,8

A malnutritio felismerése és kezelése

A kóros tápláltsági állapot felismerése és kezelése befolyásolja a betegség kimenetelét.

Az alultáplált, a táplálkozási szempontból veszélyeztetett betegeket a kórházi felvételt követő 24–72 órán belül azonosítani kellene s a kiszűrt, fokozott kockázatú betegek táplálkozását, táplálását a dietetikus, a táplálási csoport „táplálási terv"-ben meghatározott módon irányíthatná, tápláltsági állapotát monitorozhatná, s annak további romlását megakadályozhatná. A *táplálkozási kockázat* megállapítására egyszerű gyorsteszt szolgál, mely figyelembe veszi a beteg korát, magasságát, testtömegindexét (BMI) megszokott és jelenlegi testtömegét, a kettő közötti eltérést, tisztázza hogy fennáll-e étvágytalanság, hányinger, hányás vagy rágási, esetleg nyelési probléma. Egy hónap alatt 5%-nál nagyobb, vagy hat hónapon belül 10%-nál nagyobb nem szándékos testtömegcsökkenés fokozott táplálkozási kockázat gyanúját kelti, s a dietetikusnak meg kell határoznia, hogy elegendő-e a (jelenlegi) táplálékbevitel.

A táplálkozási kockázat négy egyszerű kérdés megválaszolásával is eldönthető:

1. Kisebb-e a BMI mint 20,5 kg/m^2?
2. Csökkent-e az utóbbi hetekben az energiabevitel?
3. Csökkent-e az utóbbi hetekben a testtömeg?
4. Súlyos betegségről van-e szó?

Ha a válasz igen, további vizsgálatok szükségesek, s dietetikussal kell konzultálni.

Az alultápláltság fennállását, ill. mértékét a laboratóriumi vizsgálatok közül a szérumalbumin vagy szérumprealbumin, a szérumtranszferrin és a lymphocytaszám alapján határozzuk meg. A táplálkozási kockázat laboratóriumi vizsgálatok alapján történő megítélése a *2. táblázaton* látható. Sebészeti osztályokon táplálási prognosztikai indexet használnak a posztoperatív szövődmények valószínűségének meghatározására (22).

A tápláltsági állapot rendszeres, hetenkénti (esetenként gyakoribb) ellenőrzése szükséges a kórházban.

McWhirter és *Pennington* 112, különböző kórkép miatt egy hétnél tovább kórházban kezelt beteg 64%-ánál észlelt súlycsökkenést, átlagban 5,4%-ot (34). *Bruun* sebészeti és ortopédiai betegek 50%-ában talált 5%-ot meghaladó, 25%-ában 5–10% közötti, 8%-ában pedig 10–15% közötti súlycsökkenést a kórházi tartózkodás alatt, annak ellenére, hogy a betegek 21%-a felvételkor még ödémás is volt (6). Stroke-os betegek 64%-ában már kéthetes kórházi tartózkodást követően testtömegcsökkenést mutattak ki (18). A sebészeti betegek 89%-a veszített a súlyából a posztoperatív szakban; 33%-uknál a csökkenés 5–10% közötti volt, 55%-nál meghaladta a 10%-ot (47). A túlsúlyos és a kövér betegek 65%-ának, a normális testtömegűek 66%-ának, a sovány ak 43%-ának csökkent a testtömege (10, 11). Mielőtt még a kóros tápláltsági állapot nyilvánvalóvá válna, sok esetben különböző mikrotápanyagok hiányával már számolni kell (43).

Ha felismerjük, hogy a betegségek kapcsán kialakuló alultápláltság megnöveli a morbiditási és a mortalitási arányt, s tudatosítjuk, hogy elhúzódik a kórházi kezelés és tetemesen megnövekszik a kezelési költség, akkor a kóros tápláltsági állapot megelőzése, ill. megszüntetése a klinikai kezelés részévé válhat (26).

Betegélelmezés

A táplálkozási kockázattal rendelkezők azonosítása, állapotuknak és szükségletüknek megfelelő energia- (és fehérje-) bő, megfelelő vitamin- és ásványi anyag tartalmú kórházi diéta adása az alultápláltság kezelésének legolcsóbb és leghatékonyabb eszköze mindazokban az esetekben, ahol az orális táplálkozás lehetséges, és komoly emésztési és/vagy felszívódási zavar fennállásával nem kell számolni. Ha orális táplálkozásra képtelen a beteg, a táplálási tervben meghatározott módon szondatáplálást, teljes vagy kiegészítő enteralis, ill. parenteralis táplálást kell alkalmazni. Erkölcsileg is tarthatatlan a betegek éheztetése (48).

A betegélelmezés komplex folyamat, sajnos csak kevés kórházban tekintik a gyógykezelés szerves részének. Az élelmezési üzemet vagy a kórház maga üzemelteti, vagy közétkeztetéssel foglalkozó külső cég kezelésébe került.

Az egységes diétás rendszernek megfelelően gyógyintézeti alapétrend és ennek különböző változatai adják a diétát. Például változhat az étel konzisztenciája (folyékony, folyékony-pépes), növelhető vagy csökkenthető az energiatartalma (energiabő étrend), megváltoztatható a tápanyagok közötti arány (fehérjebő vagy zsírszegény diéta), specifikus élelmi anyagok eliminálhatók (gluténmentes, tejfehérjementes), de számos különleges étrend is rendelkezésre áll (purinszegény diéta).

Az étlaptervezés csaknem minden kórházban tápanyagtartalom kiszámítására is alkalmas számítógé-

pes program segítségével történik. Kémiai analízisre csak elvétve, ellenőrzés alkalmával, néhány mintából kerül sor. A számított és a mért értékek közötti különbségek mikrotápanyagok vonatkozásában az ételkészítési eljárások során bekövetkező veszteségből adódnak (30, 33). Hosszas kórházi kezelés már önmagában is vitamin- és ásványi anyag szupplementációt indokol.

A megfelelő diétát a kezelőorvos írja elő, a továbbiakban a dietetikus gondoskodik a beteg diétás ellátásáról, ő az összekötő kapocs az orvos (a beteg) és az élelmezési üzem között. Diétás szakács, ill. diétás cukrász csak kivételesen dolgozik kórházi élelmezésben. Az alultápláltság kezelésére és a tápláltsági állapot további romlásának megakadályozására a leghatékonyabb módszer az adekvát energiadús étrend adása lehetne. Munkatársaimmal végzett felmérésünk szerint a vizsgált kórházak $^{2}/_{3}$-ában csak a betegek alig 1–2%-a kapott energiadús étrendet, és ez az arány sehol nem haladta meg a 20%-ot. (Az alultápláltak arányát az összes beteg $^{1}/_{3}$-ára becsülik).

Az étkezések száma általában 3, cukorbetegeknél 5–6. A kisétkezések (tízórai, uzsonna) csaknem mindenütt hiányoznak, pedig nagyobb fogyasztásra csak étvágygerjesztő, gyakori kis étkezéssel bírható rá az étvágytalan beteg, aki egyszerre nem képes nagyobb adag elfogyasztására. Délután és lefekvés előtt kínált sütemény, ill. sajtos szendvics adásával sikerülhet az energiabevitelt növelni. A rászorulóknál a tízórai és uzsonna mellett késő esti kisétkezést is be lehetne iktatni. Angol, svéd és dániai adatok bizonyítják, hogy megfelelő dúsítással a diéta energia- és fehérjetartalma akár 25–30%-kal is növelhető, s akkor is fedezhető a beteg energia- és tápanyagszükséglete, ezzel megakadályozható a tápláltsági állapot további romlása, ha a beteg csak 75%-át fogyasztja el a megszokott mennyiségnek (37). Megfelelő indikáció esetén, nem rutinszerűen, étvágyjavító preparátumok „kortyolgatásával", ill. étvágyjavító falatkák adásával (sip feeding) is javítható az ellátás.

Hazánkban a kórházi alapétrend energiatartalma csak kb. 1500 kcal/nap, számítva arra, hogy az ágyban fekvő betegnél a mozgásra fordított energiaigény kisebb. Ez az elgondolás nem veszi figyelembe, hogy a betegség, a vizsgálatoktól, a műtéttől való félelem, stresszállapot is megnöveli a szükségletet. Kórházainkban nemcsak az önálló táplálkozásra képtelen betegek éheznek, hanem mindazok részére kevés a mennyiség, akik nem számíthatnak a hozzátartozóktól pótlásra. Délután megkapják az általában hideg, felvágottból vagy sajtból és két szelet kenyérből álló vacsorát, amit 5–6 óra körül elfogyasztanak, s a következő étkezésre, a reggelire több mint 12 órát kell várni jó esetben, ha a vizsgálatok nem nyújtják még hosszabbra az éhezési periódust. A kórházi osztályokon általánosan meglévő több mint 30%-os nővérhiány miatt pedig gyakran nincs, aki a rászoruló betegnek étkezésében segítségére legyen. Egy ilyen beteg étkezése min. 25 percet vesz igénybe, s gyakran, egyidőben több beteg is szorulna segítségre.

Ételválasztásra csak ritkán van lehetőség, pedig a beteg egyéni ízlését éppen betegsége idején kellene leginkább figyelembe venni. Ha bevonjuk a beteget az étlaptervezésbe, nő az elfogyasztott táplálék mennyisége is. Vallási és egyéb etnikai speciális táplálkozási elvárásoknak a kórházélelmezés alig képes megfelelni.

Az ételek megjelenése, íze, illata, tálalása, hőmérséklete és az elfogyasztás körülményei (a kórteremben előforduló szagok, bizonyos kezelések) sem étvágynövelő hatásúak a legtöbb osztályon. Az étel gyakran azért hűl ki, mert a beteg csak lassan vagy csak segítséggel lenne képes azt elfogyasztani. Az is előfordul, hogy a kórházi ételeket a betegek már eleve gyenge minőségűnek tartják és elutasítják, azonban kevés beteg van tisztában, azzal, hogy a betegség kapcsán kialakuló súlyvesztés megnöveli a komplikációk fellépésének a veszélyét.

Bár étlaptervezésnél az étrend energia- és tápanyagtartalma kiszámítható, miután a beteg által elfogyasztott táplálékmennyiséget ritka kivételtől eltekintve nem regisztrálják, az energia- és tápanyagbevitelről nincs adat. Csaknem minden osztályon rákérdeznek a beteg székletürítésére, s azt gondosan feljegyzik, a táplálékfogyasztásról, az elfogyasztott étel mennyiségéről azonban a legritkábban tájékozódnak. A táplálkozási kockázat felmérése során kiszűrt betegek szükségletének és táplálékfogyasztásának összehasonlításából pedig megmondható, hogy a tápláltsági állapot javulása vagy további romlása várható-e.

Élelmiszerfogyasztási előírás, tápanyagbevitel és költségkeret

Rendelet szabályozza a felhasználásra kerülő élelmiszerek mennyiségét az étkezések gyakoriságát, valamint hogy fedezni kell a tápanyagszükségletet. A forintnorma azonban igen kicsi, jelenleg a nyersanyagnorma alig éri el a napi 300 Ft-ot. Ez az összeg önmagában is kevés, de ebből kellene kielégíteni az alultáplált betegek megnövekedett szükségletét, esetleg speciális igényeket, s néhány kórházban még ebből kell fedezni az enteralis táplálás tápszereit is. Saját, 16 kórházra kiterjedő vizsgálatunk szerint az enteralis tápszerek költségei 9 kórházban a gyógyszerkeretet, 1-ben az élelmezési keretet terhelik, 3-ban pedig mindkettőt; 3 kórházban egyáltalán nem használnak enteralis tápszereket (nincs rá pénz). Az alacsony ráfordítás azt jelenti, hogy nem tudatosult a tápláltsági állapot jelentősége. *A kórházba kerülő betegeknél nincs táplálkozási kockázatfelmérés, sajnos ez nem képezi a kórházi akkreditáció részét, és táplálási csoport is csak kevesebb mint 10 kórházban működik.*

Nem történt költséghatékonyság-vizsgálat, amely egyértelműen bizonyíthatná, hogy a tápláltsági állapot javulásával a komplikációk számának csökkenése, a rövidebb ápolási idő stb. következtében csökkennek a kórházi költségek is, mint azt számos külföldi vizsgálat igazolta (12, 28, 41, 44). *Green* számításai szerint táplálási intervencióval sebészeti betegeknél esetenként 560 euroval csökkenthető a keze-

3. táblázat: Egy lakosra jutó enteralis tápszer fogyasztás Európában

Ország	Érték (euro)
Németország, Anglia	> 3
Többi nyugat-európai ország	1–3
Kelet-európai országok	< 1
Magyarország	0,3

4. táblázat: Egészségügyi kiadások (1998)

Ország	Egy főre jutó összes egészségügyi kiadás, USD
Ausztria	1968
Csehország	930
Franciaország	2055
Lengyelország	495
Magyarország	705
Németország	2424

lési költség (20). Az alultápláltságot megelőzni és megszüntetni legolcsóbban és leghatékonyabban megfelelő per os táplálással lehet, amikor az megoldható.

A megfelelő táplálás megválasztása a táplálási csoport feladata. Nyilvánvaló, hogy ahol pl. az enteralis táplálás a megfelelő, nemcsak felesleges, de számos szempontból káros is a sokkal drágább parenteralis táplálási módot választani (5, 25). Magától értetődik viszont, hogy a feleslegesen alkalmazott mesterséges táplálás megemeli a költséget.

A Magyar Enteralis és Parenteralis Táplálási Társaság adatai szerint a kórházi betegek kb. 15–20%-a szorulna mesterséges táplálásra, kb. 2% teljes vagy részleges parenteralis-, 15% pedig teljes vagy kiegészítő enteralis táplálásra. A tényleges felhasználás a becsült szükséglet %-ában kifejezve 1998-ban teljes enteralis táplálásnál (1500 kcal/nap) 2,2%, kiegészítő enteralis táplálásnál (1000 kcal/nap) 3,3%, illetve (500 kcal/nap) 6,6% volt. Parenteralis táplálásnál a tápoldatok felhasználásából számítva kimutatták, hogy a betegek aminosavoldatból csak a szükséges mennyiség 41%-át, glukózoldatból a szükséglet 82%-át, zsíremulzióból pedig csak 12%-át kapták meg. Mivel a kóros tápláltsági állapot kockázatot és költségeket növelő tényező, mind szakmailag, mind erkölcsileg elfogadhatatlan nem élni a mesterséges táplálás adta lehetőségekkel, mely egyúttal a leggazdaságosabb működést eredményezi (22, 48, 49).

Az enteralis tápszerek egy lakosra jutó fogyasztása Európa szerencsésebb országaiban, ahol szintén kevésnek tartják a felhasználást, tízszerese a magyarországi fogyasztásnak *(3. táblázat)*.

Közismert, hogy a magyar egészségügyi ellátás alulfinanszírozott *(4. táblázat)*. Ausztriában, Franciaországban és Németországban csaknem háromszor annyit fordítanak az egészségügyre, Csehországban és lényegesen többet, igaz viszont, hogy Lengyelországban még nálunk is kevesebbet (14). Ha az egészségügyi kiadásokat a GDP %-ában fejezzük ki, akkor ez Ausztriában 8,2%-ot, Csehországban 7,2%-ot, Franciaországban 9,5%-ot, Lengyelországban 6,4%-ot, Magyarországon 6,8%-ot, Németországban pedig 10,6%-ot tesz ki (14).

A magyarországi egészségbiztosítási finanszírozás adatait az *5. táblázat* mutatja be.

5. táblázat: Fekvőbeteg-gyógyintézetek egészségbiztosítási finanszírozása 2000-ben (38)

Finanszírozás összege (millió Ft)	219 239,1
Egy ápolási esetre jutó összeg (ezer Ft)	81,3
Egy osztályos ápolási napra jutó összeg (ezer Ft)	9,1

A táplálkozási ismeretek szintje és a tápláltsági állapot megítélése

Butterworth-nak az 1970-es évek elején közzétett írása: „The sceleton in the hospital closet" („Csontváz a kórházi mosdóban") felhívta a figyelmet arra, hogy a kórházi személyzet táplálkozási ismeretei mennyire hiányosak (7). A tápláltsági állapot és a betegség kimenetele közötti összefüggésre azóta számos szerző rávilágított (12, 19). Így aztán joggal vetődik fel a kérdés, hogy miért nem foglalkozunk jelentőségének megfelelő hangsúllyal a kóros tápláltsági állapot megszüntetésével, mi az oka annak, hogy még ma is ilyen gyakori az alultápláltság (3). *Az egyik legfontosabb ok a kórházi személyzet táplálkozási ismereteinek alacsony szintje.*

A magyar orvosképzés az egész világon elismert. Az orvos észleli a kóros tápláltsági állapot, az egyes tápanyagok elégtelen beviteléből származó, fizikális vizsgálattal felismerhető (bőrön, nyálkahártyán, szemen, hajon, mozgásszerveken stb. látható) tüneteket. Ezeknek a tüneteknek a felismeréséhez és értékeléséhez alapos felkészültségre van szükség. Az orvos értékeli a tápláltsági állapot megítélésére, a tápanyag-ellátottság becslésére szolgáló biomarkereket (szérumalbumin, szérumtranszferrin, lymphocytaszám stb.). A táplálkozási és dietetikai ismeretek oktatására azonban csak érintőlegesen kerül sor. Az orvostanhallgatók az alapozó tárgyak keretében szereznek ismereteket a fiziológiás és patológiás anyagcsere-folyamatokról, a különböző tápanyagok szerkezetéről és a szervezetben betöltött funkciójáról, de magáról a kornak, nemnek, tápláltsági állapotnak, fizikai aktivitásnak stb. megfelelő, egészséges táplálkozásról alig esik szó. A dietetika oktatása a különböző klinikai tárgyak keretében történik, s a belgyógyász, a sebész, a gyermekgyógyász professzorra van bízva; sajnos az alacsony óraszám és a hatalmas anyag miatt esetenként éppen a dietoterápia megbeszélése marad el. Ennek következtében az orvosok táplálkozási ismereteinek szintje nem kielégítő. Ez nem speciális magyar jelenség, hanem egész Európában közös probléma. A vizsgálatok szerte a világon ugyanerre a következtetésre vezettek. Angliában egy, a kóros tápláltsági állapotra vonatkozó ismerteket felmérő tesztre a dietetikusok adták a legtöbb korrekt választ, őket követték

jó válasz tekintetében az orvostanhallgatók majd a nővérek, míg az orvosok voltak a legkevésbé eredményesek (35). A FENS (az Európai Táplálkozástudományi Társaságok Szövetsége) a tagországokra kiterjedő, a táplálkozástudomány oktatására vonatkozó felmérés alapján javaslatot tett arra nézve, hogy minden orvosegyetemen vezessék be a táplálkozási ismeretek oktatását mind a graduális, mind a posztgraduális képzésbe, és felkérték az egyes táplálkozástudományi társaságokat arra, hogy járjanak el ennek érdekében a döntéshozóknál (16, 17).

Az Egyesült Államok orvosegyetemein, felismerve a kérdés súlyát, bevezették a táplálkozástudomány és dietetika oktatását (21, 32).

A legtöbb kórházban a dietetikus veszi fel a táplálkozási anamnézist, ha van rá igény. Mivel táplálkozási kockázatfelérés nem történik, a rászoruló betegek gyakran nem is kerülnek a dietetikus látókörébe. További gondot jelent, hogy egy dietetikushoz 80–250 beteg tartozik, a táplálkozási anamnézis felvétele és a táplálkozási intervenció időigényes feladat, ezért a dietetikusi munka racionalizálására van szükség. Számos európai országban szétválasztották a dietetikusi munkakört terápiás és adminisztratív részre s így elérhető, hogy a terápiás dietetikus a betegágynál végezze a munkáját, és ne vesszen el az élelmezési üzemben. A dietetikus a betegélelmezés kulcsembere (összekötő az osztály és az élelmezési üzem között); jól képzett szakember, aki a felsőoktatásban 8 félév alatt szerzi meg diplomáját. A Magyar Akkreditációs Bizottság már két ízben értékelte a képzést, s mindkét alkalommal kitűnőnek, nemzetközi szinten akkreditálhatónak tartotta. 1993-tól a mesterséges táplálás fokozott hangsúlyt kapott az oktatásban és a továbbképzésben. 1994-től a Mesterséges Táplálási Társaságnak 40–45 tagból álló Dietetikus Szekciója van. Amelyik kórházban megalakult a táplálási csoport, ott orvos, dietetikus, gyógyszerész, ápolónő dolgozik együtt; elsősorban a mesterséges táplálással foglalkoznak (indikáció, menedzsment, kontroll stb.).

A diplomás ápolók képzése tartalmaz ugyan elégséges táplálkozási ismeretet, de képzésüknek nem ez a fő iránya. Nem meglepő, ha a táplálási terv készítését és a táplálásterápia hatásának lemérését nehéznek tartják (42); hazai viszonyok közötti 30%-os nővérhiány mellett ezzel nem is terhelhetők.

Súlyos gond, hogy néhány kivételtől eltekintve, ahol vagy saját kidolgozású kérdőív, vagy a SGA (Subjective Global Assessment; Szubjektív Globális Állapotmegítélési Index) segítségével dolgoznak (13), nincs táplálkozási kockázatfelmérés sem, s nem kerül sor a kóros tápláltsági állapot korrigálására. A probléma jelentőségét felismerve 2001 novemberében az Európa Tanács fórumot hívott össze a kérdés megvitatására és a teendők meghatározására. A tanácskozás résztvevői az EU-tagországok szakemberei voltak. Ajánlásaikat az EU-országok kormányaihoz eljuttatják.

A tarthatatlan helyzet megszüntetése csak akkor lehetséges, ha

– az egészségügy irányítói megértik, hogy meg kell változtatni a betegélelmezés finanszírozásának feltételeit,

– a táplálkozási ismeretek oktatása bekerül az orvosképzésbe és a posztgraduális képzésbe,

– az orvosok megtanulják könnyen felismerni a táplálkozási hiányt,

– a nővéroktatásban is nagyobb hangsúllyal szerepel a táplálkozástudomány és a dietetika,

– a kórházak a dietetikus tudását adekvát módon hasznosítják,

– a gyógyító csoport tagjaiban tudatosul a betegség következtében kialakuló kóros tápláltsági állapot valódi fontossága,

– a táplálkozási kockázatfelérés és a működő táplálási csoport a kórházi akkreditáció része lesz,

– javul az élelmezési ellátás, a kórházi koszt minősége és az étkezés körülményei,

– csökken az inadekvát energiatartalmú diéták száma.

Köszönetnyilvánítás: A szerző köszönetét fejezi ki Lichthammer Adriennek, Mák Erzsébetnek és Pálfi Erzsébetnek a kórházi felmérésekben nyújtott segítségükért.

IRODALOM: 1. *Bistrian, B. R., Blackburn, G. L., Hallowel, E. és mtsai:* Protein status of general surgical patients. JAMA, 1974, *230,* 858-860. – 2. *Bistrian, B. R., Blackburn, G. L., Vitale, J. és mtsai:* Prevalence of malnutrition in general medical patients. JAMA, 1976, *235,* 1567-1670. – 3. *Blackbum, G. L., Ahmad, A.:* Sceleton on the hospital closet- Then and now. Nutrition, 1995, *11,* 193-194. 4. *Bodrogi A.:* Alkoholbetegek gyógykezelése. Családorvosi Fórum, 2001, *12,* 32-42. – 5. *Braga, M., Bozzetti, F., Dionigi, P. és mtsai:* Parenteral and enteral feeding in hospitals in Italy: a national survey. Clin. Nutr., 1994, *13,* 153-160. – 6. *Bruun, L. I., Bosaeus, I., Bergstad, I. és mtsai:* Prevalence of malnutrition in surgical patients: evaluation of nutritional support and documentation. Clin. Nutr., 1999, *18,* 141-147. – 7. *Butterworth, C. E.:* The skeleton in the hospital closet. Nutr. Today, 1974, *9,* 4-8. – 8. *Carr, C. S., Ling, E., Boulos, P. és mtsai:* Randomised trial of safety and efficacy of immediate postoperative enteral feeding in patiets undergoing gastrointestinal resection. Br. Med. J., 1996, *312,* 869-871. – 9. *Coats, K. G., Morgan, S. L., Bartolucci, A. A. és mtsai:* Hospital associated malnutrition: a reevaluation 12 years later. J. Am. Diet. Assoc., 1993, *1,* 27-33. – 10. *Corish, C. A., Kenedy, N. P.:* Protein-energy undernutrition in hospital inpatients. Br. J. Nutr., 2000, *83,* 575-591. – 11. *Corish, C. A., Flod, P. Mulligan, S. és mtsai:* Apparent low frequency of undernutrition in Dublin inpatients: should we review the anthropometric thresholds for clinical practice? Br. J. Nutr., 2000, *84,* 325-335. – 12. *Delmi, M., Rapin, C. H., Bengoa, J. M. és mtsai:* Ditary supplementation in elderly patients with fractured neck of the femur. Lancet, 1990, *335,* 1013-1016. – 13. *Detsky, A. S. Mclaughlin, J. R. Baker, J. P. és mtsai:* What is subjective global assessment on nutritional status? J. Parenteral. Nutr., 1987, *11,* 8-13. – 14. Egészségügyi statisztikai évkönyv 2000. Központi Statisztikai Hivatal, Budapest, 2001, 422. old. – 15. *Elia, M., Straton, R. J.:* How much undernutrition is there in hospitals? Br. J. Nutr., 2000, *84,* 257-259. – 16. FENS Report. Medical education in nutrition in Europe. Ann. Nutr. Metab., 1997, *41,* 66-68. – 17. FENS Report. FENS program for nutrition education in medical schools. Ann. Nutr. Metab, 1999, *43,* 66-68. – 18. *Gariballa, S. E., Parker, S. G. Taub, N. és mtsai:* Nutritional status of hospitalized acute stroke patients. Br. J. Nutr., 1998, *79,* 481-487. – 19. *Giner, M., Lyino, A., Meguid, M. és mtsai:* In 1995 a correlation between malnutrition and poor outcome in critically ill patients still exists. Nutrition, 1996, *12,* 23-29. – 20. *Green, C. J.:* Existence, causes and consequences of disease-related unernutrition in the hospital and the community, and clinical and financial benefits of nutritional intervention. Clin. Nutr., 1999, *18, (suppl. 2.),* 3-28. – 21. *Hark, L. A., Morrison, G.:* Development of a case-based integrated nutrition curriculum for medical students. Am. J. Clin. Nutr., 2000, *72, (suppl),* 890S-897S. – 22. *Harsányi I., Bukovácz R., Molnár Zs. és mtsai:* A tápláltsági állapot jelentősége a sebészetben. Magyar Sebészet, 1998, *51,* 357-360. – 23. *Hartgrink, H. H., Wille, J., König, P.*

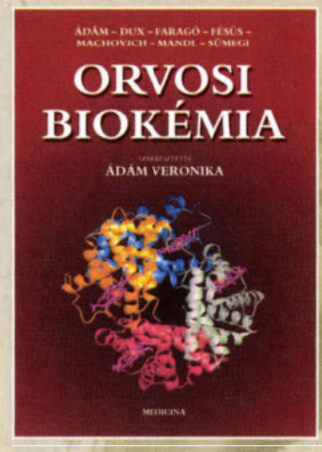
és mtsai: Pressure sores and tube feeding in patients with a fracture of hip: a randomised clinical trial. Clin. Nutr., 1998, *17,* 287-292. – 24. *Hill, G. L., Blacket, R. L., Pickford, I. és mtsai:* Malnutrition in surgical patients an unrecognised problem. Lancet, 1977, *I,* 6899-692. – 25. *Johansson, C., Backman, L., Jakosson, J.:* Is enteral nutrition optimally used in hospitalised patients? A study of the practice of nutrition in a Swedish hospital. Clin. Nutr., 1996, *15,* 171-174. – 26. *Klein, S., Kinney, J., Jeejeebhoy, K. és mtsai:* Nutrition support in clinical practice: Review of published data and recommendations for future research directions. J. Parent. Nutr., 1997, *21,* 133-156. – 27. *Klipstein-Grobusch, K., Reilly, J. J., Potter, J. és mtsai:* Energy intake and expenditure in elderly patients admitted to hospital with acute illness. Br. J. Nutr., 1995, *73,* 323-334. – 28. *Larsson, J., Unosson, M. EK A-C, és mtsai:* Effect of dietary supplement on nutritional status and clinical outcome in 501 geriatric patients – a randomized study. Clin. Nutr. 1990, *9,* 179-184. – 29. *Larsson, J., Akerlind, I., Permerth, J. és mtsai:* The relation between nutritional state and quality of life in surgical patients. Eur. J. Surg., 1994, *160,* 329-334. – 30. *Lassen, K. O.:* Nutritional value of a hospital diet. J. Dan. Med. Assoc., 1994, *156,* 2245-2247. – 31. *Ljungqvist, O., Nygren, J., Hausel, J. és mtsai:* Pre-operative nutrition therapy – novel developments. Scand. J. Nutr., 2000, *44,* 3-7. – 32. *Lo, C.:* Integrating nutrition as a theme throughout the medical school curriculum. Am. J. Clin. Nutr., 2000, *72, (suppl),* 882S-889S. – 33. *Lovik, A., Jackson, M. B., Rossing, O. és mtsai:* Content s of minerals, electrolytes, trace elements and vitamins in hospital diet. Skand. J. Nutr., 1993, *37,* 84-86. – 34. *McWhirter, J. P., Pennington, C. R.:* Incidence and recognition of malnutrition in hospitals. Br. Med., J., 1994, *308,* 945-948. – 35. *Nightingale, J. M. D., Revees, J.:* Knowledge about the assessment and management of undernutrition: a pilot questionaire in a UK teaching hospital. Clin. Nutr., 1999, *18,* 23-27. – 36. *Nygren, J., Thorell, A., Jacobsen, H. és mtsai:* Pre-operative gastric eptying ann. Surg., 1995, *222,* 728-734. – 37. *Olin, A. O., Österberg, P., Hädell, K. és mtsai:* Energy-enriched hospital food to improve energy intake in elderly patients. J. Parent. Ent. Nutr., 1996, *20,* 93-96. – 38. Országos Egészségbiztosítási Pénztár Statisztikai Évkönyv 2000. OEP Budapest, 2001. 159. old. – 39. *Ovesen, L., Hannibal, J., Mortensen, E. L.:* The interrelationship of life in ambulantory patients with cancer of lung, brest and ovary. Nutr. Cancer, 1993, *19,* 156-167. – 40. *Pennington, C. R.:* Disease-associated malnutrition in the year 2000. Postgrad. Med. J., 1998, *74,* 65-71. – 41. *Rana, S. K., Bay, J., Menzies-Gow, N. és mtsai:* Short-term benrfits of postoperative oral dietary supplements in surgical patients. Clin. Nutr., 1992, *11,* 337-344. – 42. *Rasmussen, H. H., Kondrup, J., Ladefoged, K. és mtsai:* Clinical nutrition in Danish hospitals. A questionnaire-based investigation among physicians and nurses. Clin. Nutr., 1999, *18,* 153-158. – 43. *Seiler, W. O., Stähelin, H. B.:* Malnutrition in the elderly Steinkopff: Darmstag. Springer, Berlin, 1999, 59-68. old. – 44. *Shulkin, D. J., Kinosian, B.,, Glick, H. és mtsai:* The economic impact of infections. Arch. Surg., 1993, *128,* 449-452. – 45. *Todd, E. A., Hunt, P., Crowe, P. J. és mtsa:* What do patients eat in hospital? Hum. Nutr. Appl. Nutr., 1984, *38A,* 294-297. – 46. *Tjon, A., Tham, R. T. O., Corte, J. H. és mtsai:* Preparation of the colon for single and double-contrast barium enema examination: A simplified method. Radiology, 1993, *188,* 578-580. – 47. *Ulander, K., Jeppsson, B., Grahn, G.:* Postoperative energy intake in patients after colorectal-cancer surgery. Scand. J. Caring Sci., 1998, *12,* 131-138. – 48. *Varga P.:* Éheznek-e az aktív táplálkzásra képtelen betegek kórházainkban? Táplálkozás, Anyagcsere, Diéta, 1995, *1,* 5-13. – 49. *Varga P.:* Mesterséges – engerális és parenterális – táplálás. Táplálkozás, Diéta Szerk.: Barna M. Medicina, Budapest, 1996, 337-346. old. – 50. *Weinsler, R. L., Hunker, E. M., Krumdieck, C. L. és mtsai:* Hospital malnutrition a prospective evaluation of general medical patients during the course of hospitalization. Am. J. Clin. Nutr., 1979, *32,* 418-426.

(Barna Mária dr., *Budapest,* Szentkirályi u. 14. 1088)

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ
ajánlata

Orvosi biokémia
Szerkesztette: Ádám Veronika

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



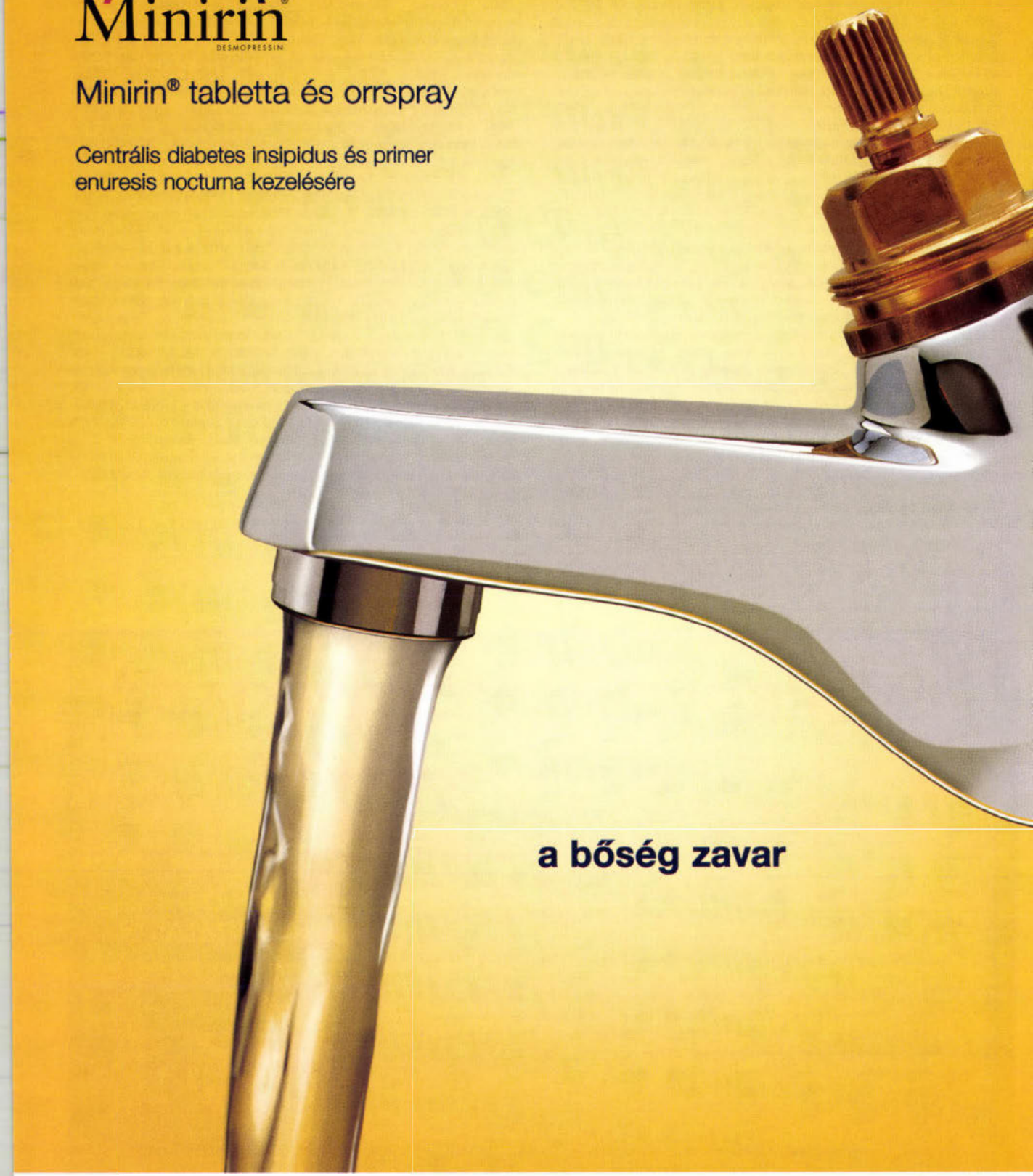
Formátum: 202 × 285 mm *Terjedelem:* 600 oldal *Bolti ár:* 8400 Ft

MEDICINA

Minirin®
DESMOPRESSIN

Minirin® tabletta és orrspray

Centrális diabetes insipidus és primer enuresis nocturna kezelésére



a bőség zavar

100%-os támogatással rendelhető

A Minirin® tabletta centrális diabetes insipidusban a Kormányrendeletnek (109/2001/12b) megfelelően 100%-os támogatással rendelhető.

FERRING

A diabetes insipidus etiológiája, diagnosztikája és terápiája

Laczi Ferenc dr.

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szent-Györgyi Albert Orvos- és Gyógyszerésztudományi Centrum, Endokrinológiai Önálló Osztály és Kutató Laboratórium (vezető: Julesz János dr.)

A diabetes insipidus a szervezet vízmegőrző képességének rendellenessége. Polyuriával és polydipsiával járó kórkép, amit a vazopresszin relatív vagy abszolút hiánya (centrális diabetes insipidus) vagy a vesetubulus vazopresszin iránti érzéketlensége (nephrogen diabetes insipidus) vagy a szomjúságközpont fokozott érzékenysége miatt megnövekedett vízfelvétel (dipsogen diabetes insipidus = primer polydipsia) okoz. A diabetes insipidust kiváltó okok érinthetik az ozmoreceptorokat, a hypothalamus vazopresszint termelő magcsoporjait, az eminentia medianát, a hypophysisnyélt, a neurohypophysisből folyó vazopresszinelválasztást, a vazopresszint inaktiváló mechanizmusokat és a vesében a vazopresszin antidiuretikus hatását közvetítő strukturákat. A diagnosztikus eljárások értékelésében figyelembe kell venni, hogy bármilyen eredetű tartós túlhidrálás csökkenti a vazopresszin elválasztását, másrészt a tartós vízdiuresis „kimosó" hatására a vesevelő koncentrációgrádiense is mérséklődik, ezért a vazopresszin kevésbé hatásos. Emiatt sokszor diagnosztikus problémát jelent a centrális, a nephrogen és a dipsogen diabetes insipidus elkülönítése. Csak a plazmaozmolalitással arányosan emelkedő plazmavazopresszin-szint zárja ki a centrális diabetes insipidust, illetve a plazma vazopresszinszintjével arányosan emelkedő vizeletozmolalitás a nephrogen diabetes insipidust. Kétes esetekben segíthet a pontos diagnózis megállapításában a T1 súlyozott MRI-vizsgálat. Lehetőség szerint törekedni kell a kiváltó alapbetegség kezelésére. Centrális diabetes insipidusban a diuresis vazopresszin-szubsztitúcióval mérsékelhető. Elsőként választandó hatóanyag az 1-dezamino-8-D-arginin-vazopresszin. A nem vazopresszin tartalmú, ún. orális antidiuretikumokat ma már alig alkalmazzuk a centrális diabetes insipidus kezelésében. A nephrogen és dipsogen diabetes insipidusnak nincs specifikus terápiája. Nephrogen diabetes insipidust nem szteroid gyulladáscsökkentőkkel és diuretikumokkal kezeljük. Kombinált adásukkal e gyógyszerek hatékonysága fokozódik, azonban még így is csak szerény (50%-os diuresiscsökkenés) eredmény érhető el.

Kulcsszavak: diabetes insipidus, vazopresszin

Etiology, diagnostics and therapy of diabetes insipidus. Diabetes insipidus is a disorder of the water retaining ability of the organism. It is a polydipsic-polyuric syndrome caused by partial or complete vasopressin deficiency (central diabetes insipidus) or vasopressin resistence of the kidney tubules (nephrogenic diabetes insipidus) or increased water intake due to oversensitivity of the thirst centre (dipsogenic diabetes insipidus = primary polydipsia). The pathogenetic factors may affect the osmoreceptors, the vasopressinergic magnocellular nuclei of the hypothalamus, the median eminence, the pituitary stalk, the vasopressin release from the neurohypophysis, the vasopressin inactivating mechanisms and the renal structures mediating the antidiuretic effect of vasopressin. In the evaluation of the results of the diagnostic procedures, it is to be considered that long-term overhydration of any origin suppresses the vasopressin secretion and the "washout" effect of the long-term water-diuresis decreases the concentration gradient of the renal medulla leading to blunted sensitivity towards vasopressin. This is, why the differential diagnostics of central, nephrogenic and dipsogenic diabetes insipidus seems sometimes to be enigmatic. Central diabetes insipidus can be excluded only on the basis of proportional parallel increase of plasma osmolality and plasma vasopressin level. Similarly, nephrogenic diabetes insipidus will be excluded when plasma vasopressin increases proportionatelly with the increase of urinary osmolality. In equivocal cases T1-weighted MRI of the pituitary may be of help in the establishment of an exact diagnosis. As far as possible, the therapy is to be focused on the diabetes insipidus evoking basal diseases. In central diabetes insipidus, diuresis can be decreased by vasopressin substitution. The first choice compound for this purpose is 1-desamino-8-D-arginine-vasopressin. The non-vasopressin containing oral antidiuretics have become outdated in the treatment of central diabetes insipidus. There is no specific treatment for nephrogenic and dipsogenic diabetes insipidus, so far. Nephrogenic diabetes insipidus can be influenced by non-steroidal antiinflammatory agents or diuretics. Their combined administration is even more effective, however, still does not exceed a 50-percent mitigation in diuresis.

Key words: diabetes insipidus, vasopressin

A diabetes insipidus (DI) már régóta ismert; elsőként *Johann Frank* írta le a megbetegedés lényegét 1794-ben (13). A DI a szervezet vízmegőrző képességének rendellenessége. Polyuriával és polydipsiával járó kórkép, amit a vazopresszin (VP) relatív vagy abszolút hiánya (*centrális diabetes insipidus = CDI)* vagy a vesetubulus VP iránti érzéketlensége *(nephrogen diabetes insipidus = NDI)* vagy a szomjúságközpont fokozott érzékenysége miatt megnövekedett vízfelvétel *(dipsogen diabetes insipidus = DDI = primer polydipsia = PP)* okoz. A zavart CDI-ben és NDI-ben az ép szomjazási központ, míg DDI-ben az ép veseműködés kompenzálja.

A diabetes insipidus

A diabetes insipidust okozó betegségeket az *1. táblázatban* foglaltuk össsze.

Centrális diabetes insipidus

Az ozmoreguláló rendszer összetettsége alapján feltételezni lehet, hogy a CDI-t a funkcionális rendellenességek sokasága okozza (3). A CDI-t kiváltó patológiai elváltozások érinthetik az ozmoreceptorokat, a hypothalamus arginin-vazopresszint (AVP) termelő magcsoportjait, az eminentia medianát, a hypophysisnyélt vagy a neurohypophysisből folyó AVP-szekréciót, de érinthetik az AVP-t inaktiváló mechanizmusokat is (4, 12). A következmény az AVP szintézisének vagy elválasztásának részleges, illetve teljes hiánya. A CDI krónikus betegség, amely hirtelen kezdődhet, és hirtelen meg is szűnhet. Nem gyakori betegség: feltételezzük, hogy 25 000 ember közül évente 1 betegszik meg (3). Nőknél és féfiaknál egyforma gyakorisággal jelenik meg (3, 26).

A *familiáris* CDI-t először *Lacombe* írta le (20). Ritka, az összes kiváltó okok kevesebb, mint 10%-át adja (5). Autoszomális, domináns módon öröklődő formája férfiakban és nőkben is előfordul (39). A betegség expresszivitása az érintett egyénekben különböző (39). A polyuria-polydipsia a születés utáni 6. hónap és 6. életév között jelentkezhet (25, 39). Az AVP elválasztása az élet első néhány évében normális lehet, majd fokozatosan csökken éveken át, ami a tünetek súlyosbodásához vezet (25, 39).

Tisztázódott, hogy a betegséget az AVP-neurofizin (NP) II gén (20. kromoszómán) különböző mutációi okozzák (16, 39). A mutációk típusukat és helyüket tekintve változatosak: leggyakoribb a pontmutáció, ritkább a deléció; megtalálhatók az exon A-n (2 különböző helyen) az exon B-n (12 különbőző helyen), és az exon C-n (3 különböző helyen) (16, 39). Jellemző, hogy a mutációk teljesen penetrálódnak, a kódoló rész egyikére lokalizálódnak és az AVP prekurzor fehérjében egy vagy több aminosav cseréjét vagy delécióját idézik elő (4, 16, 39). Érdekes, hogy nem találhatók mutációk a gén AVP-t kódoló részén (16, 39). Mai ismereteink szerint a mutáns AVP-NP II gén terméke, a mutáns AVP-NP II prekurzor citotoxikus hatású, intracelluláris felhalmozódása a magnocelluláris neuronok fokozatos degenerációját idézi elő (39).

Az örökletes CDI másik formája diabetes mellitusszal, nervus opticus atrophiával és süketséggel társulhat (DIDMOAD = Wolfram-szindróma). Autoszomális recesszív módon öröklődik. Genetikai alapja még nem tisztázott (4).

Szekunder CDI esetén ismert betegség (4, 17, 18, 26, 41) károsítja a hypothalamust vagy a neurohypophysist. A szervi okok között fejsérülés, idegsebészeti beavatkozás, primer intracranialis tumorok, metasztatikus daganatok, a hypothalamus és a neurohypophysis gyulladásos megbetegedései, infiltrátumai, vérkeringési zavarai, lymphocytás infundibuloneurohypophysitis és terhesség szerepelnek.

A hypophysisnyél sérülését néha jellegzetes három fázisú vizeletürítési zavar kíséri (3). A 4–5 napig tartó polyuriás-polydipsiás szakaszt egy kb. 5–7 napos antidiuretikus periódus követi. A harmadik fázist a permanens polyuria-polydipsia kifejlődése jellemzi. Szerencsés esetben a permanens polyuria nem alakul ki, illetve később rendeződik a vizeletürítés.

A primer intracranialis tumorok közül leggyakoribb a craniopharyngeoma és a germinoma, míg a metasztatikus tumorok közül leginkább a tüdő-, mell- és a prostatarák áttétei okoznak CDI-t. A craniopharyngeoma és germinoma következtében kialakuló CDI-re jellemző, hogy az rendszerint gyermekkorban vagy fiatal felnőttekben fordul elő, és gyakran társul az elülső lebeny hormonok hiányával is (41). Mivel a germinoma a hypophysisnyél, a hátsó lebeny és a hypothalamus bazális részének infiltratív jellegű megvastagodását okozza, nehéz az elkülönítése az e tájékot érő egyéb infiltratív kórfolyamatoktól (histiocytosis X, sarcoidosis, tuberculosis). Segít a kórképek elkülönítésében a β-chorionalis gonadotropin és az α-foetoprotein mérése; csírasejtes tumorra tereli a gyanút, ha vér- és liquorszintjük emelkedett (41). Kétes esetekben döntő lehet a nehezen kivitelezhető biopszia utáni szövettani vizsgálat (3, 37, 41).

Terhesség alatt a plazma ozmolalitásának 8–12 mosmol/kg-os csökkenését figyelték meg. A változásért az ozmoreceptorok ozmotikus küszöbének csökkenését teszik felelőssé (9). A terhesség idején a vesében enyhe VP-rezisztencia is kialakul (2). Ezek a változások súlyosbíthatják a CDI-s polyuriát, az addig rejtett CDI-t manifesztté tehetik (19). Mindehhez az AVP fokozott inaktiválódása is hozzájárulhat (12). A terhesség III. trimesterében a placentaris vazopresszináz fokozott aktivitása miatt az AVP turnovere megnő, s ha az AVP elválasztása nem tud ezzel lépést tartani, polyuria jelentkezhet, amely a szülés után idővel akár meg is szűnhet (12, 19, 22) *(1. ábra)*.

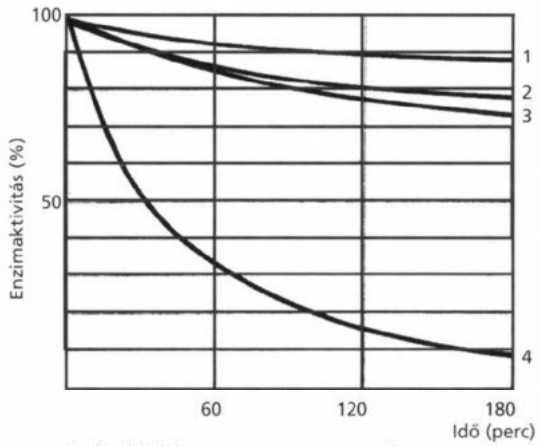
A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

Rövidítések: AQP2 gén = AVP-dependens vízcsatornát kódoló gén; AVP = arginin-vazopresszin; CDI = centrális diabetes insipidus; DDI = dipsogen diabetes insipidus; DDAVP = 1-dezamino-8-D-arginin-vazopresszin; DI = diabetes insipidus; DIDMOAD = Wolfram-szindróma; LVP = lizin-vazopresszin; NDI = nephrogen diabetes insipidus; NP = neurofizin; PP = primer polydipsia; VP = vazopresszin

1. táblázat: A diabetes insipidus kiváltó okai

CDI	NDI	DDI (PP)
1. Familiáris CDI	*1. Familiáris NDI*	*1. Psychosis*
autoszomális, dominánsan öröklődő	AVPR2 génhiba	*2. Sarcoidosis*
Wolfram-szindróma (DIDMOAD)	AQP2 génhiba	*3. Autoimmun*
2. Szekunder CDI	*2. Szekunder NDI*	sclerosis multiplex
fejsérülés	krónikus vesebetegség	*4. Gyógyszerek*
idegsebészeti beavatkozás	amyloidosis,	lítium
primer intracranialis tumorok	polycystás vese	triciklikus anti-depresszánsok
craniopharyngeoma	obstruktív uropathia,	
germinoma	medullaris szivacsvese	*5. Idiopathiás*
pinealoma	elektrolitrendellenességek	
glioma	hypokalaemia	
metasztatikus tumorok	hypercalcaemia	
infekciók (meningitis, encephalitis)	gyógyszerek	
granulomás kórképek	lítium	
tuberculosis	demeclocyclin	
sarcoidosis	methoxifluran	
histiocytosis X	terhesség	
lymphocytás infundibuloneuro-hypophysitis	ozmotikus diuretikumok	
vérkeringési zavarok	mannitol	
intracranialis bevérzés	glukóz	
Sheehan-szindróma		
aneurisma		
agyhalál		
3. Idiopathiás CDI		

A vascularis kórképek közül az arteria communicans anterior aneurysmája mindkét ozmoreceptor működését megzavarhatja, ami az AVP-elválasztás és a szomjúságérzet csökkenésével súlyos dehidrációhoz vezet (4).



Enzimaktivitás:	nmol ml/óra
1. Egészséges	8,0
2. Beteg szülés után	13,6
3. Egészséges terhes	15,5
4. Beteg szülés előtt	48,3

1. ábra: A vérplazma AVP-t inaktiváló képessége. Kismértékben az egészséges női plazma is bontja az AVP-t (8 nmol/óra/ml). A 38. hetében levő egészséges terhes plazmájának AVP-t bontó képessége ezt az értéket kétszeresen meghaladja (15,5 nmol/óra/ml). A megegyező gesztációs idejű terhességi, tranzitorikus CDI-ben szenvedő beteg plazmájában az AVP-bontás mértéke lényegesen nagyobb (48,3 nmol/ml/óra), amely a szülés utáni 6. héten jelentősen csökkent (13,6 nmol/ml/óra) (22)

Imura és mtsai (17) az *idiopathiás* CDI-ben szenvedő betegek felében a polyuria-polydipsia jelentkezését követő 2 éven belül elvégzett MRI-vizsgálattal a hypophysis hátsó lebenyének tumorszerű megnagyobbodását és a hypophysisnyél megvastagodását észlelték. Az elváltozás az infundibulumon is megfigyelhető volt. Biopsziával a neurohypophysisben lymphocytás és plazmasejtes infiltrációt találtak, és az elváltozást lymphocytás infundibulo-neurohypophysitisnek nevezték el. Bár a radiológiai eltérések idővel regrediálnak, a betegséghez társuló CDI továbbra is megmarad (17).

Nephrogen diabetes insipidus

NDI-ben az AVP termelése és elválasztása érintetlen, a célszerv, a nephron distalis kanyarulatos csatornái és gyűjtőcsatornái AVP-hatással szemben érzéketlenek.

A betegség lehet veleszületett vagy szerzett *(1. táblázat)*. A *veleszületett* forma ritka (prevalenciája 4:1 millió) (6). Az X-kromoszómához kötötten öröklődik, csak férfiaknál fordul elő. A rendellenesség oka az VP2-receptort (VPR2) kódoló gén mutációja (6, 7, 35). Az X-kromoszóma hosszú karján (Xq28) elhelyezkedő AVPR2 gén nukleotidszekvenciájának 1992-ben történt felderítését (21) követően 84 különböző AVPR2 mutációt azonosítottak (6, 7, 34). Az AVPR2 gén mutációk a receptorfehérje sorsát és működését többféle módon befolyásolhatják (5, 7). A legtöbb mutáció következménye, hogy a mutáns receptorfehérje intracelluláris feldolgozása, vándorlása és sejtfelszínre jutása zavart szenved. Ezek a sejten belül megrekedt fehérjék bontó enzimeknek esnek áldozatul. A mutáns receptorfehérje ritkán eléri a

sejt felszínét, de csökkent vagy teljesen hiányzik a hormonkötő képessége. Más mutációk következménye az, hogy a mutáns receptorfehérje és az AVP kötődése után az adenilát-cikláz enzim nem aktiválódik, és emiatt elmaradnak a rákövetkező intracelluláris biokémiai folymatok (5, 6, 7, 34). A receptorhiba generalizált, az extrarenalis VP2-receptorok is érintettek. A VP1-receptor által közvetített AVP-hatások (pl. az érrendszeri) érintetlenek (7). Újabban a familiáris NDI-nek olyan változatát is leírták, melyet az AVP-dependens vízcsatornát kódoló gén (AQP2 gén) mutációja okoz (10). Az utóbbi autoszomális recesszív módon öröklődik (7, 10). A veleszületett NDI-ben a polyuria rendszerint már csecsemő- vagy korai gyermekkorban manifesztálódik (4, 7). Néha súlyos dehidrációt, hypernatraemiát, hyperthermiát és mentális retardációt okoz.

Az *NDI szerzett* formája gyakoribb. Krónikus vesebetegségek, anyagcsere-rendellenességek (hypercalcaemia, hypokalaemia, köszvény, cystinosis), ozmotikus diuretikumok (mannitol, glukóz), szisztémás betegségek (amyloidosis, myelomatosis, Sjögren-szindróma), gyógyszerek (lítium, demeclocyclin, methoxifluran anaesthesia), terhesség okozhatják (4, 7, 26). Az NDI szerzett formája rendszerint enyhe polyuriát okoz. Az AVP-rezisztenciát kiváltó tényező az AVP intracelluláris hatását közvetítő biokémiai folyamatok egy vagy több pontján gátolja meg az antidiuretikus hatás kifejlődését (pl. a hypokalaemia serkenti a prosztaglandin E2 képződését, a hypercalcaemia, a demeclocyclin és a lítium gátolja a cAMP szintézisét, a demeclocyclin csökkenti a cAMP-dependens proteinkináz aktivitását is (3, 26, 29).

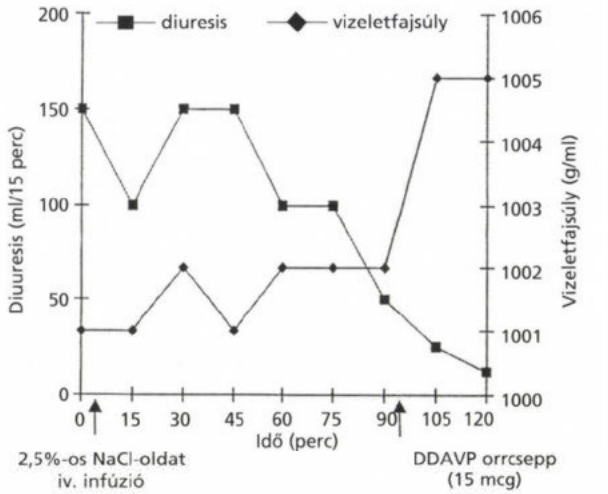
Dipsogen diabetes insipidus

Primer polydipsiának (PP) vagy habituális vízivásnak és nevezik (4, 36). Elsődleges a fokozott szomjúságérzet és a bővebb folyadékfelvétel, mely megnövekedett diuresishez vezet. Gyakran pszichés eredetű. Psychoticus betegekben kifejlődő DDI(PP)-re a polydipsia és polyuria mértékének fluktuálása jellemző (4, 11). A DDI(PP)-t ritkábban a hypothalamus organikus eltérései (például sclerosis multiplex, sarcoidosis) vagy gyógyszerek (lítium, triciklikus antidepresszánsok) szedése is kiválthatják (4). Az organikus kórokú DDI(PP)-k esetében a polydipsia-polyuria mértéke állandó.

A diabetes insipidus diagnózisa

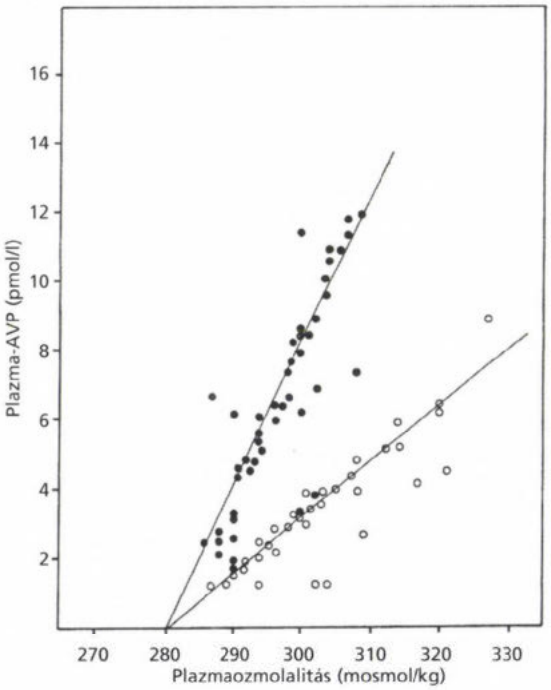
A DI kórismézését segítő vizsgálóeljárások kivitelezésének és értékelésének részletes leírása a Magyar Endokrinológiai és Anyagcsere Társaság szerkesztésében megjelenő kiadványban található meg (27).

DI-ra akkor gondolunk, ha a vizelet mennyisége napi három liternél több, és a vizelet fajsúlya 1010



2. ábra: VP-érzékenység vizsgálatával összekapcsolt Carter–Robbins-próba (27). 25 éves nő. Dg.: Centrális diabetes insipidus (parcialis)

g/ml alatt van (26). A gyakorlatban első lépésként célszerű azokat a kórképeket (diabetes mellitus, krónikus vesebetegségek kompenzáló polyuriája, primer hyperaldosteronismus, hyperparathyreosis) elkülöníteni, amelyek polyuriát okozhatnak (26). Ezt követheti a CDI, a NDI és a DDI (PP) egymástól történő elkülönítése. A vizsgálóeljárások értékelésében figyelembe kell venni, hogy bármilyen eredetű tartós túlhidrálás csökkenti az endogén AVP elválasztását (4, 33), másrészt a tartós vízdiuresis „kimosó" hatására a vesevelő koncentrációgrádiense is mérséklődik, ezért a vazopresszin kevésbé hatásos (4, 36, 37). Emiatt



3. ábra: A plazmaozmolalitás és AVP szintjének változása 2,5%-os NaCl-oldat iv. infúziója alatt. CDI-ben (○——○) a plazmaozmolalitáshoz viszonyított plazma-AVP-szint emelkedésének mértéke kisebb, mint egészségesekben (•——•) (24)

2. táblázat: A diabetes insipidus felismerését segítő vizsgálóeljárások

Alapvizsgálatok	AVP-elválasztás mértékét jelző		Egyéb vizsgálatok
	indirekt próbák	direkt próbák	
Napi vizeletürítés Napi folyadékfelvétel Vizelet- és plazmaozmolalitás Vércukor Szérum-Na^+, -K^+, -Ca^{2+}, -P^-, alkalikus foszfatáz-, UN-, kreatinin Általános vizeletvizsgálat	orális víz- és sóterhelés próba VP-érzékenység vizsgálatával összekapcsolt Carter–Robbins-próba VP-érzékenység vizsgálatával összekapcsolt szomjazási próba	hiperozmózis próba szomjazási próba	DDAVP-terápiás próba Radiológiai képalkotó vizsgálatok: MRI

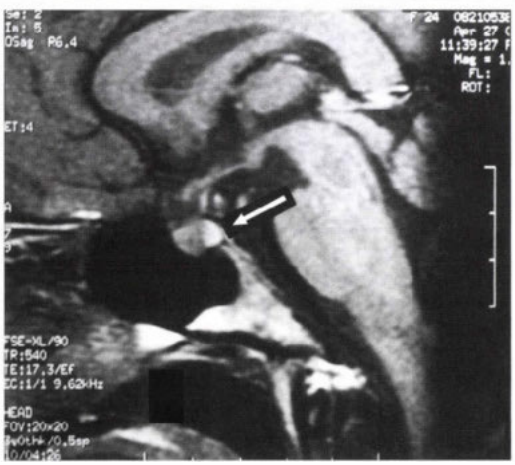
sokszor diagnosztikus problémát jelent a CDI, az NDI és DDI (PP) elkülönítése (4, 36, 42).

Szerencsés esetben a kórképek elkülönítése az *AVP-elválasztás mértékét jelző indirekt próbákkal* is sikerrel járhat *(2. ábra)*. Jelentősen növelik a vízanyagcsere-zavarok diagnosztikájának megbízhatóságát az *AVP-elválasztás mértékét jelző direkt próbák (2. táblázat)*. Egészséges egyénben a RIA-val mért bazális plazma-AVP-szint fizológiás körülmények között 2,0–5,0 pmol/l (26). Az AVP-alapérték önmagában nem elegendő a kórisme pontos felállításához; az AVP elválasztását serkentő dinamikus vizsgálatokkal (hiperozmózis vagy szomjazási próba) azonban a kórismézés biztonságossá tehető (4, 24, 30, 37, 42). Egészséges egyénekben a plazmaozmolalitás 1%-os emelkedése a plazma AVP-szintjét kb. 1 pmol/l-rel növeli *(3. ábra)*, ami a vizelet ozmolalitásának 200 mosmol/kg-os emelkedéséhez vezet (36). CDI-ben a plazma ozmolalitásához viszonyított plazma-AVP-szint emelkedésének mértéke kisebb, mint egészségesekben *(3. ábra)* (4, 24). NDI-ben a plazma AVP-szintje a plazma ozmolalitásának megfelelően alakul mindkét direkt próbában, de szomjaztatás során a vizelet ozmolalitása a plazma AVP-szintjéhez viszonyítva aránytalanul alacsony marad (4). Összefoglalva elmondható, hogy csak a plazmaozmolalitással arányosan emelkedő plazma AVP-szint zárja ki a CDI-t *(3. ábra)*, illetve a plazma AVP-szintjével arányosan emelkedő vizeletozmolalitás az NDI-t (4, 33). Az előzőekben említett okok miatt azonban ritkán a CDI-t, az NDI-t és a DDI (PP)-t még direkt próbák segítségével sem sikerül egyértelműen elkülöníteni egymástól. Ilyenkor segíthet a pontos diagnózis megállapításában a T1 súlyozott *MRI-vizsgálat:* DDI (PP)-ben és NDI-ben a neurohypophysis „hyperintens" jele megtartott, míg CDI-ben hiányzik *(4. A és B ábra)* (14, 26, 32).

3. táblázat: A centrális, a nephrogen és dipsogen diabetes insipidus elkülönítése

	CDI	NDI	DDI (PP)
AVP-rezerv (plazma AVP versus plazmaozmolalitás)	CS	N	N/CS
AVP-érzékenység (plazma AVP versus vizeletozmolalitás)	N/CS	H/CS	N/CS
DDAVP-terápiás próba	+	–	+ hyponatraemia veszélye!
MRI: HIS	H	N	N

CDI = centrális diabetes insipidus; NDI = nephrogen diabetes insipidus; DDI = dipsogen diabetes insipidus; PP = primer polydipsia; N = normális; CS = csökkent; H = hiányzik; + = polyuria megszűnik; – = polyuria változatlan marad; HIS = „hyperintens signal"; DDAVP = 1-deamino-8-D-arginin-vazopresszin



4. ábra A: T1-súlyozott sagittalis MRI-felvétel. 41 éves egészséges férfi. A neurohypophysisben "hyperintens" jel látható (nyíl)

4. ábra B: T1 súlyozott sagittalis MRI–felvétel. 25 éves nő. Dg.: Centrális diabetes insipidus (parciális). A neurohypophysis „hyperintens" jele hiányzik (egyes nyíl). A corpus pinealéban 10 × 12 mm-es cysta (kettős nyíl)

4. táblázat: A diabetes insipidus gyógyszeres kezelése

Hatóanyag	Napi adag	Hatáskezdet (óra)	Hatástartam (óra)
CDI kezelése			
VP-készítmények			
DDAVP			
- orrcsepp (1 ml = 0,1 mcg, 1 csepp = 5 mcg)	2–3 × 1–2 csepp	1–2	8–12
– injekció (1 ml = 4 mcg) i.v., sc. és im.	2 × 4 mcg	1–2	8–12
– tabletta (1 tabl. = 100, ill. 200 mcg) szájon át	3 × 100–200 mcg	1–2	8–12
vizes VP-injekció (1 ml = 20 NE AVP) sc. és im.	3–4 × 5–10 NE	1–2	2–6
lizin-VP orrspray (1 ml = 50 NE LVP 1 spricc közel 2,7 NE)	3–6 × 1 orrspricc	< 0,5	3–8
Egyéb készítmények			
chlorpropamid tabletta szájon át	1–2 × 50–250 mg	> 24	24–48
hydrochlorothiazid tabletta szájon át	1–2 × 25–50 mg	2–4	24–48
carbamazepin tabletta szájon át	1–2 × 200 mg	?	12–24
NDI kezelése			
Nem szteroid gyulladáscsökkentők			
indomethacin kapszula szájon át	2–3 × 50 mg	2–4	6–8
Diuretikumok			
hydrochlorothiazid tabletta szájon át	1–2 × 25–50 mg	2–4	24–48
amilorid hydrochlorid tabletta szájon át	1–2 × 5–10 mg	2	24
Szokásos kombináció			
indomethacin + hydrochlorothiazid			
amilorid + hydrochlorothiazid			

CDI = centrális diabetes insipidus; NDI = nephrogen diabetes insipidus; VP = vazopresszin; DDAVP = 1-deamino-8-D-arginin-vazopresszin; AVP = arginin-vazopresszin; NE = nemzetközi egység

Ha nincs lehetőség plazma-AVP-mérésére és MRI-vizsgálatra, átmeneti megoldásként használható a gondosan kivitelezett *DDAVP-terápiás próba a* CDI, a DDI (PP) és a NDI elkülönítésére (4,27). Gondot jelenthet azonban az, hogy a DDAVP-vel hatékonyan kezelt CDI-s betegek nem mindig csökkentik kellően a folyadékfelvételüket, így a kifejlődő hyponatraemia diagnosztikus tévedéshez vezethet (4).

Diabetes insipidus kezelése

Lehetőség szerint törekednünk kell az oki terápiára, a kórképet kiváltó alapbetegség kezelésére. Ha nem található olyan betegség, amely a DI-t előidézhette, a kezelés célja csak a diuresis mérséklése lehet. A napi 2–3 literes polyuriát még nem feltétlenül szükséges kezelni, de a megfelelő hidrálásról ilyenkor is gondoskodni kell (26, 40).

A DI részletes gyógyszeres kezelését a *4. táblázat* tartalmazza. A CDI specifikus kezelését a VP-szubsztitúció jelenti (40). A nyugodt alvás biztosítása céljából célszerű a kezelést este kezdeni, néhány nap után szükség esetén reggel is adható; máskor naponta háromszori adás normalizálja a vizeletmennyiségét. Elsőként választandó hatóanyag a DDAVP. A DDAVP hosszú hatástartamú, mintegy húsz szor hatékonyabb antidiuretikum, mint az AVP, és gyakorlatilag nincs presszor hatása (8, 40). További előnye az egyéb VP-készítményekkel szemben, hogy szájon át tablettában is hatékony (15, 23). Túladagolása vízmérgezéshez vezet, amit a szérum alacsony Na-szintje jelez. A szer adásának szüneteltetésével és a vízbevitel átmeneti korlátozásával a vízmérgezés tünetei 24–48 óra alatt megszüntethetők. A másodsorban választandó VP-készítmények (a vizes VP injekció és a szintetikus LVP orrspray) hátránya a rövid hatástartam, emiatt ezeket naponta többször kell alkalmazni (40). Közülük tartós pótlásra csak az LVP orrspray alkalmazható (40). A nem VP tartalmú, ún orális antidiuretikumokat ma már alig alkalmazzuk a CDI kezelésére. Előnyük az orális alkalmazhatóság, hatásuk azonban nem éri el a VP-ét, ráadásul számos kellemetlen mellékhatást okozhatnak (26, 40).

Az NDI és DDI(= PP) kezelésének nincs specifikus terápiája (3, 4, 26, 28, 40). Mivel az NDI kezelésében alkalmazott készítmények sódepletáló hatásuk révén csökkentik a polyuriát, javasolt a sóbevitel enyhe megszorítása is (26, 40). A nem szteroid gyulladáscsökkentők mérséklik a vizelet mennyiségét és enyhén emelik a vizelet ozmolalitását (28, 31). Közülük a leghatékonyabb és elsőként választandó szer NDI terápiájában az indomethacin (40). Antiduretikus hatása a bevétel után 2–4 óra múlva kezdődik, és 6–8 órán át tart (27, 40). Hátránya: gyomornyálkahártyát irritáló hatása, ami a gyomorsav szekrécióját csökkentő készítmény adásával mérsékelhető. Az NDI-s polyuria enyhe volumendepletióval hatékonyan befolyásolható; erre leggyakrabban a diuretikumokat alkalmazzák (1, 40). A hydrochlorothiazid és a K-kimélő diuretikum, az amilorid kombinált adása kedvezőbb, mint monoterápiában való alkalmazásuk, mert így alig okoznak K-veszteséget (1). Az amilorid különösen hatékonyan mérsékli a litium által kiváltott polyuriát (40). Hydrochlorothiazid indomethacinnal való együtt adása is fokozhatja az antidiuretikus hatást NDI-ben (31). A kombinációs terápiában a gyógyszerek szokásos napi adagja megegyezik a monoterápiában javasolttal (40). Az elérhető eredmény azonban még kombinációs kezeléssel is szerény (kb. 50%-os diuresiscsökkenés) (26, 28, 40).

Köszönetnyilvánítás: Köszönetemet fejezem ki. Kardos Lilla dr.-nak (Nemzetközi Egészségügyi Központ, Szeged) az MRI-képek értékelésében és elkészítésében nyújtott segítségéért.

IRODALOM: 1. *Alon, U., Chan, J. C. M.:* Hydrochlorothiazide-amiloride in the treatment of congenital nephrogenic diabetes insipidus. Am. J. Nephrol., 1985, *5*, 9-13. – 2. *Barron, W. M., Cohen, L. H., Ulland, L. A. és mtsai*: Transient vasopressin-resistant diabetes insipidus of pregnancy. N. Engl. J. Med., 1984, *310*, 442-445. – 3. *Baylis, P. H.:* Vasopressin and its neurophysin. In Endocrinology. Szerk.: L. J. De Groot. W. B. Saunders, Philadelphia, 1995, 406-420. old. – 4. *Baylis, P. H., Thompson, C. J.*: Diabetes insipidus and hyperosmolar syndromes. In Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism. Szerk.: K. L. Becker. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2001, 285-293. old. – 5. *Bichet, D. G., Lonergan, M., Arthus, M. F. és mtsai:* Nephrogenic diabetes insipidus due to mutations in AVPR2 and AQP2. In Neurohypophysis: Recent Progress of Vasopressin and Oxytocin Research. Szerk.: Saito, T., Kurokawa, K., Yoshida, Elsevier, S. Amsterdam, 1995, 605-613. old. – 6. *Bichet, D. G.:* Vasopressin receptors in health and disease. Kidney Int., 1996, 49, 1706-1711. – 7. *Bichet, D. G.:* Nephrogenic diabetes insipidus. Am. J. Med., 1998, 105, 431-442. – 8. *Cobb, W. E., Spare, S., Reichlin, S.:* Diabetes insipidus: management with DDAVP (1-desamino-8-D-arginine vasopressin). Ann. Intern. Med., 1978, 88, 183-188. – 9. *Davison, J. M., Gilmore, E. A., Dürr, J. és mtsai:* Altered osmotic thresholds for vasopressin secretion and thirst in human pregnancy. Am. J. Physiol., 1984, 246, F105-F109. – 10. *Deen, P. M. T., Croes, H., van Aubel, R. A. M. H. és mtsai:* Water channels encoded by mutant aquaporin-2 genes in nephrogenic diabetes insipidus are impaired in their cellular routing. J. Clin. Invest., 1995, *95*, 2291-2296. – 11. *Delva, N. J., Crammer, J. L., Lawson, J. S. és mtsai:* Vasopressin in chronic psychiatric patients with primary polydipsia. Br. J. Psych., 1990, *157*, 703-712. – 12. *Durr, J. A., Hoggard, J. G., Hunt, J. M. és mstsa:* Diabetes insipidus in pregnancy associated with abnormally high circulating vasopressinase activity. N. Engl. J. Med., 1987, *316*, 1070-1074. 13. Fink, E. B.: Diabetes insipidus. Arch. Pathol. Lab. Med., 1928, *6*, 102-120. – 14. *Gudinchet, F., Brunelle, F., Barth, M. O. és mtsai:* MR imaging of the posterior hypophysis in children. Am. J. Roentgenol., 1989, *153*, 351-354. – 15. *Hammer, M., Vilhardt, H.:* Peroral treatment of diabetes insipidus with a polypeptide hormone analog, desmopressin. J. Pharm. Exp. Ther., 1985, *234*, 754-760. – 16. *Heppner, C., Kotzka, J., Bullmann, C. és mtsai:* Identification of mutations of the arginine vasopressin-neurophysin II gene in two kindreds with familial central diabetes insipidus. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1998, *83*, 693-698. – 17. *Imura, H., Nakao, K., Shimatsu, A. és mtsai:* Lymphocytic infundibuloneurohypophysitis as a cause of central diabetes insipidus. N. Engl. J. Med., 1993, *329*, 683-689. – 18. *Katzman, G. L., Langford, C. A., Sneller, M. C. és mtsai:* Pituitary involvement by Wegener's granulomatosis: a report of two cases. Am. J. Neuroradiol., 1999, *20*, 519-523. – 19. *Krege, J., Kata, V. L., Browes, W. A. Jr.:* Transient diabetes insipidus of pregnancy. Obstet. Gynecol. Surv., 1989, 44, 789-795. – *20. Lacombe, U. L.:* De la polydipsie (Thesis of Medicine, no. 99). Imprimerie et Fonderic de Rignoux; 1841. – 21. *Lolait, S. J., O'Caroll, A. M., Mc Bride, O. W. és mtsai:* Cloning and characterization of vasopressin V2 receptor and possible link to nephrogenic diabetes insipidus. Nature, 1992, *357*, 336-339. – 22. *Laczi F., Janáky T., Iványi T. és mtsa:* Terhességi diabetes insipidus. Orv. Hetil., 1981, *122*, 1079-1080. – 23. *Laczi, F., Mezei, G., Julesz J. és mtsa:* Effects of vasopressin analogues (DDAVP, DVDAVP) in the form of sublingual tablets in central diabetes insipidus. Int. J. Clin. Pharmacol. 1980, *18*, 63-68. – 24. *Laczi, F, Iványi, T., Julesz, J. és mtsai*: Plasma arginine-8-vasopressin responses to osmotic or histamine stimulation contribute to the differential diagnosis of central diabetes insipidus. Acta Endocrinol. (Copenh.), 1986, *113*, 168-174. – 25. *Laczi, F., Julesz, J., Vecsernyés, M. és mtsai:* Two families with hereditary diabetes insipidus not due to osmoreceptor failure. Horm. Metab. Res., 1992, *24*, 70-72. – 26. *Laczi F.:* Neurohypophysis. Vasopressin és Oxytocin. In A klinkai endokrinológia és anyagcsere-betegségek kézikönyve. Szerk.: Lcövey, A. Medicina, Budapest. 2001, 207-215. old. – 27. *Laczi F.:* Diabetes insipidus. In Endokrinológiai betegségek - diagnosztikus és terápiás ajánlás. Szerk.: Magyar Endokrinológiai és Anyagcsere Társaság. Medition, Budapest., 2002, 57-64. old. – 28. *Lewis, D. J. M., Thomas, J. P.:* Treatment of nephrogenic diabetes insipidus. N. Engl. Med., 1986, *315*, 1292-1293. – 29. *Marples, D., Christensen, S., Christensen, E. J. és mtsai:* Lithium-induced downregulation of aquaporin-2 water channel expression in rat kidney medulla. J. Clin. Invest., 1995, *95*, 1838-1845. – 30. *Mohn, A., Acerin, C. L., Cheetham, T. D. és mtsai:* Hypertonic saline test for the investigation of posterior pituitary function. Arch. Dis. Child., 1998, *79*, 431-434. – 31. *Monnens, L., Jonkman, A., Thomas, C.:* Response to indomethacin and hydrochlorothiazide in nephrogenic diabetes insipidus. Clin. Sci., 1984, *66*, 709-715. – *32. Moses, A. M., Clayton, B., Hochhauser, L.:* The use of T1 weighted magnetic resonance imaging to differentiate between primary polydipsia and central diabetes insipidus. Am. J. Neuroradiol., 1992, *13*, 1273-1277. – *33. Moses, A. M., Clayton, B.:* Impairment of osmotically stimulated AVP release in patients with primary polydipsia. Am. J. Physiol. (Regulatory Integrive Comp. Physiol. 34), 1993, *265*, R1247-R1252. – *34. Oksche, A., Rosenthal, W.:* The molecular basis of nephrogenic diabetes insipidus. J. Mol. Med., 1998, *76*, 326-337. – 35. *Pan, Y., Matzenberg, A., Das, S. és mtsai:* Mutations in the V2 vasopressin receptor gene are associated with X - linked nephrogenic diabetes insipidus. Nat. Genet, 1992, *2*, 103-106. – 36. *Robertson, G. L., Berl, T.:* Water metabolism. In The kidney. Szerk.: Brenner, B. M., Rector, F. C., Saunders, W. B. Philadelphia. 1986, 385-432. old. – 37. *Robertson, G. L.:* Differential diagnosis of polyuria. Ann. Rev. Med., 1988, *39*, 425-442. – 38. *Robertson, G. L.:* The use of vasopressin assays in physiology and pathophysiology. Seminars in Nephrology, 1994, *14*, 368-383. – 39. *Robertson, G. L., Ritting, S., Gu W-X. és mtsai:* Pathogenesis and pathophysiology of familial neurohypophyseal diabetes insipidus. In Neurohypophysis: Recent Progress of Vasopressin and Oxytocin Research. Szerk.: Saito, T., Kurokawa, K., Yoshida, S. Elsevier, Amsterdam. 1995, 593-603. old. – 40. *Singer, I., Oster, J. R., Fishman, L. M.:* The management of diabetes insipidus in adults. Arch. Int. Med., 1997, *157*, 1293-1301. – 41. *Tarng, D. C., Huang, T. P.:* Diabetes insipidus as an early sign of pineal tumor. Am. J. Nephrol., 1995, *15*, 161-164. – 42. *Zerbe, R. L., Robertson, G. L.:* A comparasion of plasma vasopressin measurements with a standard indirect test in the differential diagnosis of polyuria. N. Engl. J. Med., 1981, *305*, 1539-1546.

(Laczi Ferenc dr., *Szeged*, Pf. 427. 6701)

A szimpózium szervezője:
Dr. Blázovics Anna (Klinikai orvostudományok 2/1 program)
munkatársak: *Bárkovits Sarolta, Pintér Edina*

Meghívó

Tisztelettel és szeretettel meghívjuk Önt
Fehér János professzor 70. születésnapja alkalmából
rendezendő szimpóziumra, melynek címe:

A hepatológia szabadgyökös és immunológiai vonatkozásai

Helye és ideje:
Semmelweis Egyetem MSD Centrum,
1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.

2002. november 25. délelőtt 9^{00}-délután 16^{00}-ig

9^{00}–9^{20} Köszöntők:
Prof. Dr. Sótonyi Péter
a Semmelweis Egyetem rektora
Prof. Dr. Szollár Lajos
az Általános Orvostudományi Kar dékánja
Prof. Dr. Tulassay Zsolt
a II. Belgyógyászati Klinika igazgatója
Dr. Blázovics Anna
tudományos főmunkatárs

Elnök:
Dr. Blázovics Anna, Dr. Somogyi Anikó

9^{20}–9^{35} *Dr. Andréka Péter*
The role of c-jun N-terminal kinase in nitric oxide-induced cardiac myocyte apoptosis

9^{40}–9^{55} *Dr. Szaleczky Erika*
Szabadgyök-reakciók és az antioxidáns rendszer gasztroenterológiai betegségekben és diabetes mellitusban

10^{00}–10^{15} *Dr. Sármán Beatrix*
A plazma endothelin-1 szerepe diabetes mellitusban

10^{20}–10^{35} *Dr. Werling Klára*
Sejtproliferáció és DNS-tartalom változása krónikus hepatitisekben, különös tekintettel a krónikus C vírus hepatitisre

10^{40}–10^{55} *Dr. Abonyi Margit*
A krónikus hepatitis C korai diagnosztikája, terápiája és potenciális szerepe a hepatocelluláris carcinoma kialakulásában

11^{00}–11^{40} Szünet

Elnök:
Dr. Lengyel Gabriella, Dr. Prónai László

11^{40}–11^{55} *Dr. Szilvás Ágnes*
Gasztrointesztinális daganatok összehasonlító tumor marker – szabad gyök és 3 dimenziós ultrahangvizsgálata

12^{00}–12^{15} *Dr. Sárváry Enikő*
Szabadgyök-reakciók jelentősége a máj és vese transzplantációban

12^{20}–12^{35} *Dr. Lugasi Andrea*
Élelmiszer eredetű antioxidánsok hatása primer és szekunder prevencióban: állatkísérletes és humán tanulmányok

12^{40}–12^{55} *Dr. Hagymási Krisztina*
A máj redox homeosztázisának tanulmányozása kísérletes és humán vizsgálatokban. Antioxidáns kezelés, antioxidáns betegség

13^{00}–14^{00} Szünet

Elnök:
Prof. Dr. Sréter Lídia, Prof. Dr. Fehér Erzsébet

14^{00}–14^{15} *Dr. Sipos Péter*
Az epe szabadgyökös változásai epekövességben és hatása a bélnyálkahártyára

14^{20}–14^{35} *Dr. Bogye Gábor*
Szelénhiány Magyarországon – táplálkozástani és klinikai vonatkozások

14^{40}–14^{55} *Dr. Telek Géza*
Oxidative stress and cellular adhesion molecules in acut pancreatitis

15^{00}–15^{15} *Dr. Ember Zsolt*
NO szabad gyök kimutatása és szerepe a pancreas exokrin részében

15^{20}–15^{35} *Dr. Altdorfer Károly*
NO szerepe az emésztőrendszer betegségeiben, NO tartalmú idegelemek a bélcsatornában (normál bél és colitis ulcerosa)

15^{40}–15^{55} *Dr. Kriska Tamás*
Fotodinamikus terápia szabadgyökös folyamatainak mechanizmusa

16^{00} *Prof. Dr. Fehér János*

Zárszó

A rendezvény szponzorai:
MSD Kft., MEDICONS Kft.

Lehetőségek a hazai lakosság n-3 zsírsav-ellátottságának javítására

Perédi József dr.

Szent István Egyetem, Budapest, Élelmiszertudományi Kar, Gabona- és Iparinövény Technológiai Tanszék (vezető: Szalai Lajos dr.)

Már régi és számos tapasztalattal igazolt megállapítás az, hogy a különböző zsírsavak jelentősen eltérő hatásúak az emberi szervezetben. E hatáskülönbségeket az okozza, hogy sok eltérő szerkezetű zsírsav van, s az eltérő szerkezet miatt fizikai, kémiai, valamint biológiai sajátságaik jelentős mértékben különböznek. Közöttük igen fontosak az n-6 és az n-3 esszenciális zsírsavak. Minthogy ezek a növekedés, a fejlődés és a testfunkciók szempontjából életfontosságúak, a lakosság tápláléka mindkét zsírsavféleséget kielégítő mennyiségben kell tartalmazza. A hazai tapasztalatok alapján a lakosság n-6 zsírsavellátottsága megfelelő, sőt egyes esetekben túlzott mértékű, de az n-3 zsírsavellátottság nem kielégítő (hiányos), s az egészség fenntartása érdekében ezen változtatni kellene. A szerző ismerteti e hiányosság feltehető okait és a hiánycsökkentés érdekében n-3 zsírsavakkal dúsított, vagy azokban a jelenlegieknél dúsabb ún. funkcionális élelmiszerek fogyasztásával várhatóan elérhető eredményeket. Az ún. funkcionális élelmiszerekkel a napi α-linolénsav-szükséglet vagy annak jelentékeny része a megszokott és elterjedten alkalmazott étkezési- konyhatechnikai módszerekkel teljesen azonos módon biztosítható.

Kulcsszavak: többszörösen telítetlen zsírsavak (PUFA), n-3- és n-6-zsírsavak, funkcionális élelmiszerek

Possibilities for correction of n-3 fatty acids insufficiency with national population. Long since several experiences have proved that the diverse fatty acids significantly differ in their effects on the human organism. These differences originate in the variety of the structure of the fatty acids, and the diverse structures are reflected in significantly diverse physical, chemical and biological characteristics. Among different fatty acids, n-6 and n-3 essential fatty acids are very important. Since they have had a vital importance in respect of growth, development and body functions, the population's food has to contain both fatty acids in a satisfactory amount. According to a general opinion, our national diet contains n-6 fatty acids in a proper amount: however, it is largely insufficient in n-3 fatty acids. Therefore, this unfavourable situation should be improved by a considerable increase of our consumption of n-3 fatty acids. The author has presented presumable reasons of this deficiency, and has highlighted that production, marketing and consumption of special 'functional foods', rich in n-3 fatty acids may considerably improve this unfavourable situation.

Key words: polyunsaturated fatty acids, n-3 and n-6 fatty acids, functional foods'

Már régi és számos tapasztalattal igazolt megállapítás az, hogy az emberi szervezetben a különböző zsírsavak jelentősen eltérő hatásúak.

A hatáskülönbséget az okozza, hogy sok, eltérő szerkezetű zsírsav van, s az eltérő szerkezet miatt fizikai, kémiai, valamint biológiai sajátságaik jelentős mértékben különböznek. Jelenleg több száz féle zsírsav ismeretes, s ez nem meglepő, hiszen valamennyi élő – több százezer – szervezet tartalmaz zsírsavakat, illetve az azokból kialakított zsiradékokat.

A zsiradékok zsírsavösszetétele

A zsiradékok gliceridek, azaz glicerinészterek. A glicerinváz valamennyinél hasonló, az egyes szervezetek eltérő szükségleteinek megfelelő szerkezetet tehát csak az ehhez kapcsolódó zsírsavak különbözősége biztosítja. Ebben különböznek pl. a fehérjéktől, melyek különbözőségeit a viszonylag csekély számú aminosav rendkívül változatos szekvenciája okozza.

Emiatt valamennyi zsiradék általános jellegzetessége az, hogy funkcióiknak megfelelő típusú és többféle, 2%-nál nagyobb mennyiségben általában 5–6 féle, 2%-nál kisebb mennyiségben pedig még ennél többféle zsírsavat tartalmaznak.

Az említett több százféle zsírsav közül tehát a világszerte hasznosított étkezési zsiradékok is sokféle zsírsavat tartalmaznak. A sertészsír zsírsavösszetétele például a World Health Organization Codex Alimentarius on Fats and Oils szerint, az *1. táblázat* adataival jellemezhető (11).

Ezek szerint a sertészsír 2%-nál nagyobb mennyiségben hatféle, ennél kisebb mennyiségben pedig még 13 féle zsírsavat tartalmaz. Ez utóbbiak mennyisége az adatok szerint maximum 7,6%, s ezért a zsír felhasználási sajátságait döntő módon a nagyobb mennyiségben jelen lévő mintegy hatféle zsírsav szabja meg.

Emiatt a zsiradékok „közhasznú zsírsavösszetételének" közlésekor általában csak az utóbbiak mennyiségeinek ismertetése szokásos.

A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

Rövidítések: PGE_2 = prosztaglandin E_2; PGE_3 = prosztaglandin E_3; PGI_2 = prosztaglandin I_2; PGI_3 = prosztaglandin I_3; TXA_2 = tromboxán A_2; TXA_3 = tromboxán A_3; EPA = eikozapentaénsav; DHA = dokozahexaénsav

1. táblázat: A sertészsír átlagos zsírsavösszetétele (1)

Megnevezés	Jelzés*	Súly %
Kis szénatom számú zsírsavak	< 14:0	< 0,5
Mirisztinsav	14:0	0,5–2,5
Mirisztolajsav	14:1	< 0,2
Pentadekánsav	15:0	< 0,1
Pentadekánsav-izo	15:0 izo	< 0,1
Palmitinsav	16:0	20–32
Palmitolajsav	16:1	1,7–5
Palmitinsav-izo	16:0 izo	< 0,1
Heptadekánsav	17:0	< 0,5
Heptadecénsav	17:1	< 0,5
Sztearinsav	18:0	5,0–24
Olajsav	18:1	35–62
Linolsav	18:2	3,0–16
Linolénsav (α)	18:3	< 1,5
Arachinsav	20:0	< 1,0
Eikozénsav	20:1	< 1,0
Eikozadiénsav	20:2	< 1,0
Arachidonsav	20:4	< 1,0
Behénsav	22:0	< 0,1

* Az első szám a zsírsavban lévő szénatomok számát, a kettőspont utáni szám pedig a zsírsav kettőskötéseinek számát jelzi

A zsírsavak szerkezete

A különböző zsírsavak eltérő szerkezetűek, de néhány szerkezeti sajátosság azonossága alapján mégis csoportokba sorolhatók. Ily módon az étkezési zsiradékokat alkotó csaknem valamennyi zsírsavat kettőskötés tartalmuk alapján

– telített
– monoén (egyszeresen telítetlen) és
– polién (többszörösen telítetlen)

csoportokba szokásos sorolni.

A telítetlen zsírsavak sajátságaira azonban nemcsak a telítetlen kötések száma, hanem azoknak a zsírsavak alkilláncain elfoglalt *helyzete*, valamint *térbeli szerkezete* (térszerkezete) is hatással van.

Emiatt a telítetlen kötések *helyzete alapján* úgyszólván valamennyi polién (többszörösen telítetlen) zsírsav még két alcsoportba

n-6 (ill. ω-6) valamint
n-3 (ill. ω-3)

alcsoportba sorolható.

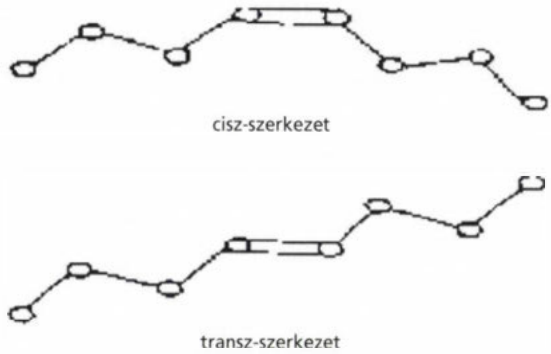
Az n-6-nak nevezetteknél az alkillánc végétől számítva a hatodik szénatomnál, az n-3-nak nevezetteknél pedig a harmadik szénatomnál kezdődik az első kettőskötés. (Hasonló módon számítva csekély számban n-5, n-7 és n-9 polién zsírsavak is ismeretesek. A jelentős monoén zsírsavak kettőskötése n-9 helyzetű, s ezért ezeknél szokásosan nem különböztetnek meg csoportokat.)

A telítetlen kötések *térbeli szerkezete* kétféle:

– cisz vagy
– transz

lehet, azaz valamennyi telítetlen zsírsav e kétféle formában létezhet.

Közöttük az a különbség, hogy a cisz-formánál a kettős kötés után az alkillánc hajlik, a transz-formánál pedig nem hajlik, hanem egyenes irányban folytatódik (*1. ábra*).



1. ábra: A cisz- és a transz-szerkezet vázlata
o = szénatomok; – egyeskötés; = kettőskötés

A tapasztalatok szerint a *természetes étkezési zsiradékokban* transz-zsírsavak csak igen kis számban és mennyiségben fordulnak elő, mert az azokat alkotó zsírsavak *csaknem kizárólagosan cisz-szerkezetűek*.

Az említett csoportok, valamint az alcsoportok tagjainak szerkezete között jelentős a különbség.

A *telített zsírsavak* alkilláncai szobahőmérsékleten csaknem teljes mértékben „cikk-cakk" formájúak és egyenesek.

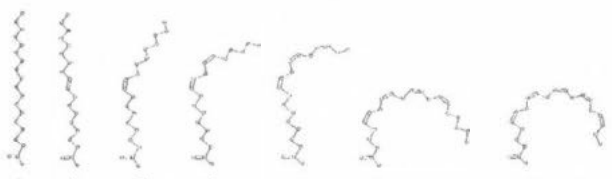
Az általánosan elterjedt *cisz-szerkezetű telítetlen zsírsavak* a kettős kötéseknél „merevek" és hajlottak.

Egy kettős kötés kb. 40°-os hajlást okoz, s ezért minél több a kettős kötés, annál hajlottabb a zsírsav alkillánca. Például a négy kettős kötést tartalmazó arachinsavnál a görbülés kb. 165°-os (*2. ábra*) (2.)

Ha a *telítetlen kötés transz-szerkezetű*, az alkillánc nem görbült, hanem alakja a telített zsírsavak lineáris szerkezetéhez hasonló (*1 és 2. ábra*) s számos sajátsága, például olvadáspontja is közelíti azokéit.

Mindezek alapján érthető, hogy *az eltérő szerkezet a kémiai, fizikai valamint a táplálkozásbiológiai sajátságokat illetően is jelentős eltéréseket okoz*. Például:

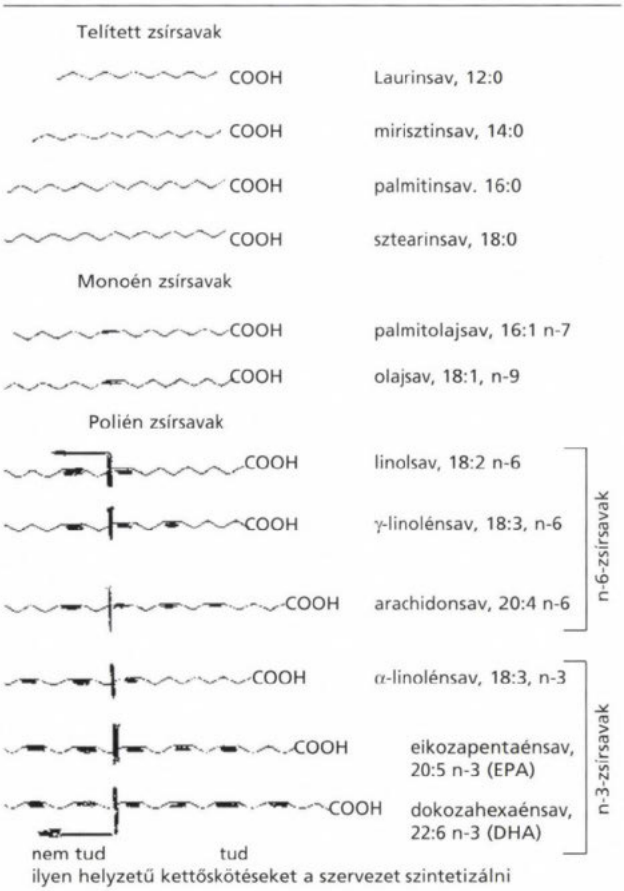
– minél több a telítetlen kötések száma, annál reakcióképesebb és kisebb olvadáspontú a zsírsav,
– a transz-zsírsavak olvadáspontja a hasonló cisz-szerkezetűekénél nagyobb,
– a kettőskötések helyzete speciális reakciókészséget okozhat,
– a telített és a többszörösen telítetlen zsírsavak a vér koleszterinszintjére vonatkozóan ellentétes (növelő, ill. csökkentő) hatásúak (8).



2. ábra: Néhány fontosabb zsírsav vázlatos szerkezete és olvadáspontja
1 = szterarinsav (69,6 °C); 2 = transz-olajsav (46,0 °C); 3 = olajsav* (13,4 °C); 4 = linolsav (–5,0 °C)*; 5 = α-linolénsav* (–11,0 °C); 6 = arachidonsav* (–49,5 °C); 7 = eikoza-pentaénsav* (< –50 °C);
* cisz-szerkezet

Az n-3- és az n-6-zsírsavak bioszintézise

Az emberi szervezet számos zsírsav szintetizálására képes. A tapasztalatok szerint két szénatommal történő lánchosszabbítással különböző hosszúságú (szénatomszámú) telített zsírsavakat állít elő, majd azokból deszaturálással (két egymás melletti szénatomról két hidrogénatom eltávolítása által) telítetlen zsírsavakat képez. Azonban n-3 és n-6 többszörösen telítetlen zsírsavakat – megfelelő hatású, az alkillánc végéhez közeli szénatomoknál deszaturálni képes enzimek hiánya miatt – nem tud előállítani. Ezért ezek a zsírsavak esszenciálisak: és a táplálékkal kell a szervezetbe jutniuk (*3. ábra*).



3. ábra: A fontosabb zsírsavak egyszerűsített vázlata
(az ábra a térszerkezet görbületeit az áttekinthetőség miatt nem tünteti fel)

Viszont, ha már ilyen, de viszonylag közepes láncú hosszúságú, például 18 szénatom számú zsírsavak a táplálékkal a szervezet rendelkezésére állanak, az clőzőekben említett mechanizmussal (két-két szénatomos lánchosszabbítás és a láncvégtől távolabbi helyeken történő deszaturálás által) azokból – bár kis hatásfokkal – ki tudja alakítani a csoportok hosszabb láncú és több kettőskötést tartalmazó, egyébként szintén esszenciális tagjait: a 18 szénatomszámú α-linolénsavból az n-3 csoport, az ugyancsak 18 szénatomszámú linolsavból pedig az n-6-csoport hosszabb láncú egyedeit (*4. ábra*).

Az n-3- és az n-6 zsírsavak eltérő sajátságai

A zsírsavak az energiaforrásként történő felhasználástól eltekintve a szervezetben kétféle módon fejtik ki hatásukat:

– szerkezeti változás nélkül „önmagukban" beépülve, valamint

– átalakulva, különböző vegyületek alapanyagaiként.

Eltérő szerkezetük miatt az n-3- és az n-6 zsírsavak mindkét funkcióban egymástól eltérő sajátságúak. Például eltérő mértékben alakítják ki a „raktározott zsiradékok" jellegét, olvadáspontját, valamint a sejtmembránok sajátságait.

Kiemelkedően fontos reakcióik közül az eikozanoidszintézisnél – melynek alapanyagai – az n-6 zsírsavakból az ún. „kettes" sorozat tagjai (két kettőskötést tartalmaznak), a PGE_2, a PGI_2 és a TXA_2, az n-3 zsírsavakból pedig a „hármas" sorozat tagjai (három kettőskötést tartalmaznak), a PGE_3, a PGI_3 és a TXA_3 képződnek. Ugyancsak az n-6 zsírsavak az alapanyagai a „négyes" (négy kettőskötést tartalmazó) leukotrién sorozat tagjainak, például a leukotrién B_4-nek, míg az n-3-zsírsavakból képződnek az „ötös" (öt kettőskötést tartalmazó) leukotrién sorozathoz tartozó szöveti hormonok, például a leukotrién B_5.

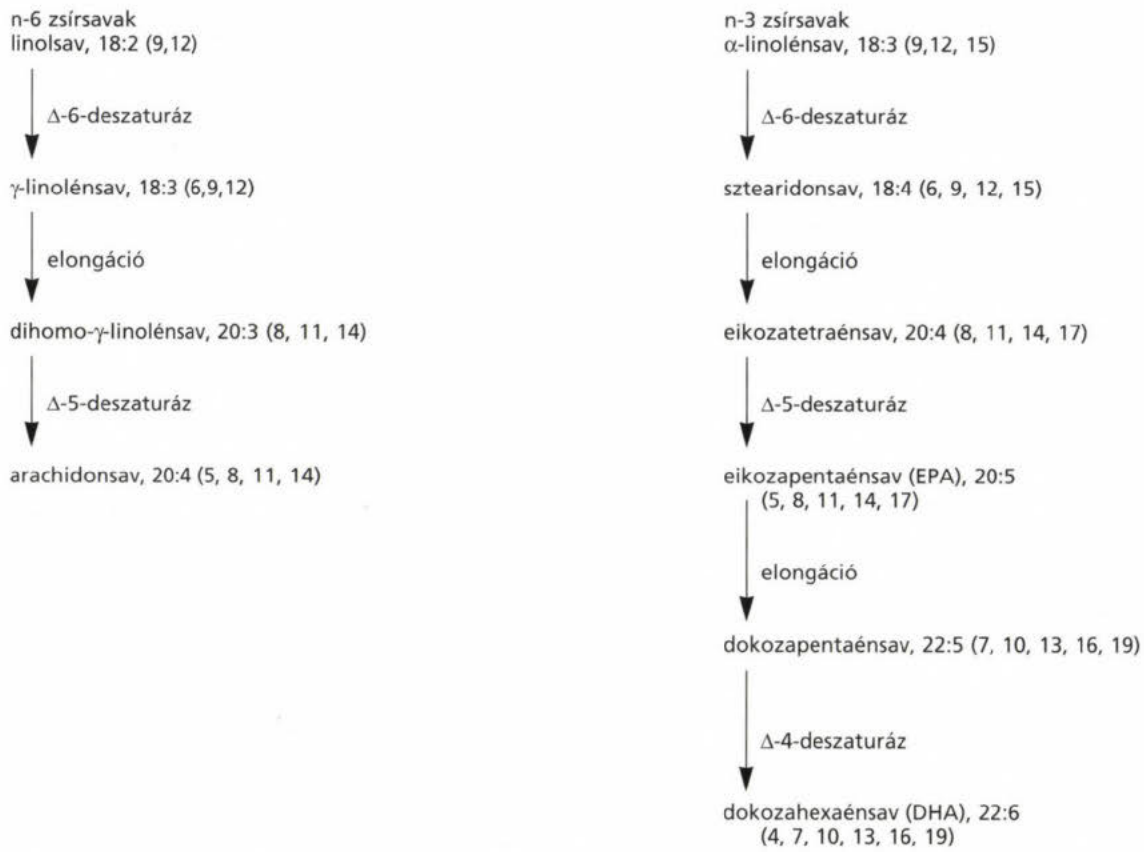
E sokféle különböző folyamat miatt a két zsírsavcsoport egyedeinek fiziológiai hatásai érthető módon jelentősen eltérőek (*2. táblázat*) (5), s az egészség megőrzése érdekében ezért megfelelő mennyiségű n-6 és n-3 zsírsavat kell fogyasztani.

2. táblázat: Fiziológiai hatások

n-6 zsírsavak	n-3 zsírsavak
Thromboticus	Antithromboticus
Aggregációt növelő	Aggregációt csökkentő
Gyulladást fokozó	Gyulladást gátló
Vérviszkozitást növelő	Vérviszkozitást csökkentő
Vasospasmicus	Arrhythmiát csökkentő
Hiperlipidaemiás	Hypolipidaemiás
Érszűkítő	Értágító
Véralvadást elősegítő	Véralvadást gátló

Fogyasztási ajánlások

A fogyasztás kellő mennyiségére világszerte ajánlások készültek. Ezek szerint mindkettőjükből összesen 6 – max. 8 – energia % (5), az n-3 zsírsavak közül az α-linolénsavból min. 0,2 energia% (3), optimálisan naponta 0,9–1,0 g (9), a hosszabb láncú n-3



4. ábra: A hosszabb láncú többszörösen telítetlen zsírsavak bioszintézise linolsavból (n-6) és α-linolénsavból (n-3)
A jelzések értelmezése: a zsírsavak megnevezése utáni első szám a szénatomok száma, a második szám a kettőskötések száma. A zárójelen belüli számok a kettőskötések helyei a karboxil csoporttól számítva.
Deszaturáz: kettőskötést létrehozó enzim. Az előtte lévő szám az általa létrehozott kettőskötés helyét jelöli. Pl. Δ-6 a karboxil csoporttól számítva a 6. és a 7. szénatom között képez kettőskötést.
Elongáció: az alkillánc két szénatommal történő hosszabbítása speciális enzimek által

zsírsavakból (EPA, DHA) pedig még naponta 0,3–0,4 g szükséges (9).

Ismereteink szerint a hazai lakosság nincsen ilyen mértékben α-linolénsavval ellátva, n-6 zsírsavakból viszont az ellátottság megfelelő, sőt túlzottnak mondható (1).

A két zsírsavcsoport „forrásai"

Az n-3- zsírsavak közül az α-linolénsavat zöldségfélék, gyümölcsök, nagyobb mennyiségben halak, csemegemagvak, de főként egyes olajmagvak, ill. az azokból előállított étolajok tartalmazzák. A szárazföldi állatok zsiradékainak α-linolénsav tartalma, de egyéb n-3, valamint n-6 zsírsavtartalma is igen csekély (*3. táblázat*) (4, 6, 7, 10, 11).

A hosszabb láncú n-3 zsírsavakat (EPA, DHA) nagyobb mennyiségben egyes tengeri halak zsiradékai tartalmazzák.

Az n-6 zsírsavak közül a linolsavból csaknem valamennyi növényolaj, elsősorban a napraforgóolaj tartalmaz nagy mennyiséget. A növényolajok közül a hazai lakosság főleg a napraforgóolajat részesíti előnyben és emellett főként sertészsírt fogyaszt. Ezek fedezik az n-6 zsírsav (linolsav) – szükségletet, de gyakorlatilag nem, vagy csak igen kis mértékben tartalmaznak n-3 zsírsavakat. Ugyanakkor a hal, a zöldség és a gyümölcs, valamint a csemegemagvak fogyasztása viszonylag kevés, a „fogyasztói kosár" tartalma tehát hiányos n-3 zsírsavakban. Feltehetően ez az oka annak, hogy a lakosság n-3 zsírsav ellátottsága elégtelen, s ennek hátrányos következményei széleskörűek lehetnek.

3. táblázat: A jelentősebb étkezési zsiradékok n-6 és n-3 zsírsav-tartalma

	n-6 zsírsav-tartalom (%)	n-3 zsírsav-tartalom (%)
Napraforgóolaj* (8)	48,3–74,0	max. 0,2
Nagy olajsavtartalmú napraforgóolaj (9)	átlagosan 4,0	max. 0,2
Repceolaj (8)	16,4–24,8	6,4–14,1
Szójaolaj (8)	49,8–57,1	5,5–9,5
Tejzsír (10)	2,4–3,5	0,6–1,0
Sertészsír (1)	3,0–16,0	< 1,5
Baromfizsír (11)	9,5–21,5	1,5–2,0

*Szokásos zsírsav-összetételű napraforgóolaj

Az n-3 zsírsav-ellátottsági hiány csökkentésének lehetőségei

A hiányt többféle módon, de legeredményesebben ún. *funkcionális élelmiszerek előállításával és forgalmazásával lehet csökkenteni.* Ezek olyan termékek, melyek összetételét a korszerű táplálkozástudományi ismeretek alapján alakítják ki, egészségmegőrző és egyészségjavító célzattal:

– megjelenési formáik a szokásos élelmiszerekéhez hasonlóak,
– felhasználásuk módszerei nem térnek el azokétól,
– előnyös fiziológiai hatásaik kimutathatóak és
– nutritív funkcióik csökkentik bizonyos betegségek kialakulásának kockázatát.

Ma már világszerte foglalkoznak ilyen élelmiszerek előállításával, ui. a táplálkozástudományi ismeretek egyre inkább bővülnek, s általuk sokféle lehetőség nyílik újabb, célszerűen hatásos „egészségvédő" élelmiszerek kialakítására (5).

Az n-3 zsírsavhiány csökkentésére szolgáló funkcionális élelmiszerek előállítása – az alapanyagok génmódosításától eltekintve – kétféle módon:

– n-3 zsírsavban dús zsiradékokkal készített termékekkel
(I. módszer), valamint
– speciális takarmányozási módszerek által növelt n-3-zsírsav tartalmú állati termékek előállításával
lehetséges. (II. módszer).

Az első esetben legmegfelelőbben ilyen zsírsavakban gazdag és alkalmas módon összeállított növényolajelegyek (blendek) használatával kell különböző élelmiszereket előállítani. Kialakításuknál fontos szempont, hogy szükséges mennyiségben tartalmazzanak n-3 zsírsavakat, de ugyanakkor

– organoleptikus,
– felhasználási (például konyhatechnikai), és
– tárolhatósági

sajátságaik is megfelelőek legyenek.

Felhasználásukkal a közvetlen fogyasztás mellett jelentősen növelni lehet sokféle sütő-, édes- és tejipari készítmény, valamint házilag készített étel n-3 zsírsav-tartalmát (*4. táblázat*).

A második esetben megfelelő takarmányozással el lehet érni azt, hogy pl. a sertészsír, szalonnák, különböző húsok, tej és tejtermékek n-3 zsírsav-tartalma az eredeti igen kis mennyiségnél jóval nagyobb legyen (*4. táblázat*).

A táblázat adatai szerint ilyen termékek fogyasztása által a javasolt napi α-linolsav-mennyiség nagy része a szervezetbe juttatható, s ezáltal jelentős mértékben csökkenthetők a lakosság hiányos n-3 zsírsav-ellátottságából adódó veszélyek.

Természetesen az új termékek előállítása, engedélyeztetése, forgalmazása, hatósági ellenőrzése sok feladat megoldását kívánja, s ezért megvalósításuk az orvosok, táplálkozásbiológusok, állattenyésztők, élelmiszergyártók és forgalmazók széleskörű összefogását, együttműködését igényli.

Feltehető viszont, hogy az összefogás eredménye jelentékenyen hozzájárul az n-3 zsírsav-hiány csökkentéséhez, és ezáltal a lakosság egészségi állapotának javulásához.

4. táblázat: Néhány növelt α-linolénsavtartalmú funkcionális élelmiszerrel fogyasztható α-linolénsavmennyiség

I. módszer	
Kalács	
Zsiradéktartalom	6,0%
A zsíradék α-linolénsav tartalma	5,0%
100 g kaláccsal fogyasztott α-linolénsav mennyiség	0,30 g
Ez a napi szükséglet	30%-a*
Sültburgonya	
Zsiradéktartalom	8,0%
A zsiradék α-linolénsav tartalma	5,0%
50 g sültburgonyával fogyasztott α-linolénsav mennyiség	0,20 g
Ez a napi szükséglet	20%-a*
II. módszer	
Sajt	
Zsiradéktartalom	28,0%
A zsiradék α-linolénsav tartalma	0,8%
50 g sajttal fogyasztott α-linolénsav mennyiség	0,10 g
Ez a napi szükséglet	10%-a*
Tojás	
Zsiradéktartalom	10,0%
A zsiradék α-linolénsav tartalma	4,0%
1 db tojással fogyasztott α-linolénsav mennyiség	0,20 g
Ez a napi szükséglet	20%-a*

*napi 1,0 g α-linolénsav szükséglettel számolva

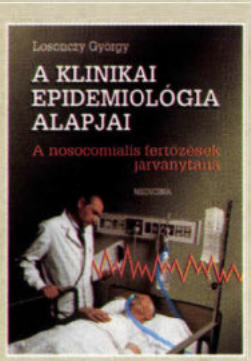
IRODALOM: 1. *Antal M., Gaál Ö.:* Többszörösen telítetlen zsírsavak jelentősége a táplálkozásban, Orv. Hetil., 1998, *139,* 1153-1158, – 2. *Belitz, H. D., Grosch, W.:* Food chemistry, Springer, Berlin, 1999, *159,* old. – 3. *Biró Gy., Lindner K.:* Tápanyagtáblázat, Medicina, Budapest, 1995, *38,* old. – 4. Codex Alimentarius Hungaricus, 2-4211 sz., Budapest, 1997. – 5. Cooperative: Functional oils and fats and their derivatives, Univ. of Ghent, Ghent, 2001, 1-36 old. – 6. *Pardun, H.:* Analyse der Nahrungsfette, Paul Parey, Berlin, 1976, 332-333 old. – 7. *Perédi J., Szollár L., Rischák K. és mtsai:* A zsírsavösszetétel-változás hatása a napraforgóolaj trigliceridösszetételére, Olaj Szappan Kozmetika, 2000, *49,* 1-5, – 8. *Singer, P.:* Was sind, wie wirken Omega-3- Fettsäuren?, Umschau Zeitschriftverlag, Frankfurt, 1995, 22. old. – 9. *Singer, P.:* Was sind, wie wirken Omega-3- Fettsäuren?, Umschau Zeitschriftverlag, Frankfurt, 1995, *31,* old. – 10. *Souci, S. W., Fachmann, W., Krant, H.:* Food composition and nutrition tables, Wissenschaftliche Verlag, Stuttgart, 1989, *15,* old. – 11. *Swern, D.:* Baileys industrial oil and fat products, John Wiley, New York, 1979, *337,* old.

(Perédi József dr. *Budapest,* Somlói út 14–16. 1118)

„A legjobb orvos gyakran a legrosszabb beteg."

Plinius

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ *ajánlata*



A klinikai epidemiológia alapjai

Szerkesztette: Losonczy György

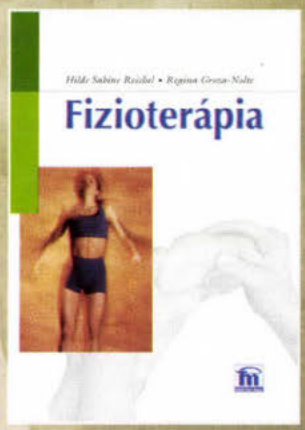
A nosocomialis fertőzés valamennyi kórház valamennyi osztályán gondot jelent (morbiditás, letalitás, kórházi és orvosi presztízsvesztés). Éppen ezért e monográfia nélkülözhetetlen segítőtársa minden betegellátó és közegészségügyi intézmény vezetőjének, orvosának és egészségügyi szakdolgozójának. A képzés és a továbbképzés során egyaránt jól hasznosítható.

Formátum: 168 × 238 mm *Terjedelem:* 1028 oldal *Bolti ár:* 5200 Ft

Reichel • Groza-Nolte

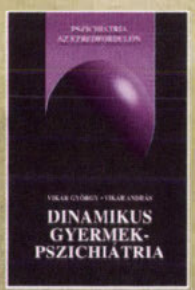
Fizioterápia

Fordította: Cholnoky Péter



A könyv első része az elméleti alapokat tárgyalja, részletesen ismerteti a mozgás fizikai alapjait. Külön fejezetet szentelnek a szerzők a fizioterápiás vizsgálatnak, kitérnek az észleltek rendszerezésére, a korszerű mérési eljárásokra, valamint a Janda-féle izomerő-vizsgálat leírására. Minden fejezet végén kérdések, feladatok találhatók, amelyek jól mutatják be a testhelyzetek, a passzív és az aktív mozgás és ,a tartások összes formáját, utalva a járás megtanítására is. A könyv nagy értéke a több száz ábra és fotó szemléleti.

Formátum: 194 × 275 mm *Terjedelem:* 592 oldal *Bolti ár:* 4700 Ft



Dinamikus gyermekpszichiátria

Szerkesztette: Vikár György • Vikár András

A tanulmánykötetben olyan témák is szerepelnek, amelyek a hazai szakirodalomban alig hozzáférhetőek. Ilyen például a csecsemőkor pszichológiája vagy a gyermekpszichiátria jogi vonatkozásai. Olvashatunk többek között a drogfogyasztásról, illetve az ahhoz vezető útról, a családterápiáról, az autisztikus kórképek diagnosztikájáról és terápiájáról. A szerzők felhívják a figyelmet a mindenkor fontos organikus tényezők jelentőségére, átfogó képet adnak a gyermekkori epilepsziáról, amely idejekorán történő diagnosztizálásának fontosságát nem lehet eléggé hangsúlyozni.
A könyvet elsősorban gyermekpszichiátereknek ajánljuk.

Formátum: 124 × 183 mm *Terjedelem:* 380 oldal *Bolti ár:* 2400 Ft

MEDICINA KÖNYVKIADÓ RT.
1054 Budapest, Zoltán utca 8. Levélcím: 1245 Budapest, 5. Pf. 1012
E-mail: medkiad@axelero.hu Honlap: www/medicina-kiado.hu
Kereskedelmi osztály: 1054 Budapest, Zoltán utca 7. Telefon: 302 6288 Telefon/fax: 302 6293

Az autoszomális recesszív polycystás vesebetegségért felelős gén lokuszának vizsgálata egy congenitalis májfibrosisban és polycystás májbetegségben szenvedő 21 éves nőbetegnél

Kosztolányi Szabolcs dr.[1], Gasztonyi Beáta dr.[1], Vincze Áron dr.[1], Battyány István dr.[2], Hegedűs Géza dr.[3], Czakó Márta[4], Pár Alajos dr.[1] és Mózsik Gyula dr.[1]

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Sz. Belgyógyászati Klinika (igazgató: Mózsik Gyula dr.)[1]
Radiológiai Klinika (igazgató: Horváth László dr.)[2]
Baranya Megyei Kórház, Patológia osztály, Pécs (osztályvezető főorvos: Hegedűs Géza dr.)[3]
Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Orvosi Genetikai és Gyermekfejlődéstani Intézet (igazgató: Kosztolányi György dr.)[4]

Bevezetés: A congenitalis májfibrosis a gyermekkori portalis hypertensio igen ritka oka. Gyakran nyelőcsővarix rupturájából eredő vérzés lehet az első tünete. A hepatomegalia és a máj súlyos fibroticus átépülése ellenére a májfunkciós értékek normálisak vagy alig kórosak. Gyakran társul cysticus vesebetegségekkel. Autoszomális recesszív polycystás vesebetegség egyik velejárója a congenitalis májfibrosis. *Esetbemutatás:* A szerzők csecsemőkorban diagnosztizált infantilis típusú polycystás vesebetegségben és kisgyermekkorban felismert polycystás májbetegségben szenvedő betegénél a portalis hypertensio klinikai tünetei 20 éves korban jelentkeztek. Májbiopszia szövettani vizsgálata congenitalis májfibrosist igazolt. *Célkitűzés:* A szerzők vizsgálni kívánták, hogy esetükben a felnőttkorban diagnosztizált congenitalis májfibrosis és a polycystás máj-, illetve vesebetegség ritka társulása hátterében igazolható-e genetikai eltérés, mely etiológiai faktorként szerepelhet. A klinikai kép autoszomális recesszív polycystás vesebetegség lehetőségét vetette fel. Az érintett családban e kórkép kialakulásáért felelősnek tartott, 6p21.1-p12 régióra lokalizált gén lehetséges szerepét mikroszatellita markerek szegregációjával vizsgálták. *Eredmények: A* betegekben a vizsgált 6 polimorf marker közül 4 bizonyult informatívnak. Vizsgálataik alapján a máj és a vesék ritka eltéréseinek hátterében az autoszomális recesszív polycystás vesebetegségért felelősnek tartott gén szóba jön kóroki tényezőként.

Kulcsszavak: congenitalis májfibrosis, autoszomális recesszív polycystás vesebetegség, mikroszatellita marker

Examination for the autosomal recessive polycystic kidney disease gene locus in a 21-year-old female patient with congenital hepatic fibrosis and polycystic liver. *Background:* Congenital hepatic fibrosis is an uncommon cause of portal hypertension in childhood or the early adolescence, usually presented with hepatomegaly and bleeding from esophageal varices. Despite the hepatomegaly and the fibrotic reconstruction of the liver the liver function tests are usually normal. In most cases it is associated with cystic disease of the kidneys. Congenital hepatic fibrosis is a constant feature of autosomal recessive polycystic kidney disease. *Case:* The authors report on the case of a female patient with polycystic kidneys and polycystic liver. The symptoms of portal hypertension presented in the age of 20, on the basis of liver biopsy congenital hepatic fibrosis was diagnosed. *Aims:* The authors intended to investigate whether there is genetic alteration as common etiology behind the rare association of congenital hepatic fibrosis confirmed in the adolescence and the polycystic disease of the liver and the kidneys. The clinical manifestation raised the possibility of autosomal recessive polycystic kidney disease. Segregation of microsatellite markers for autosomal recessive polycystic kidney disease gene locus 6p21.1-p12 was examined in the affected family to assess the possible role of theis gene. *Results:* Four out of the 6 polymorphic microsatellite markers were informative, indicating that the autosomal recessive polycystic kidney disease may be responsible for the development of the rare association of the lesions of the liver and the kidneys in authors' patient.

Key words: congenital hepatic fibrosis; autosomal recessive polycystic kidney disease; microsatellite marker

A congenitalis májfibrosis (congenital hepatic fibrosis, CHF) a máj periportalis fibroticus átépülésével jellemezhető igen ritka kórkép, melyet 1961-ben *Kerr* írt le először (8). Fő komplikációja a gyermekkori portalis hypertensio, melyre a legtöbb esetben 10 éves kor alatt felismert jelentős fokú hepatomegalia vagy nyelőcsővarixokból eredő vérzés hívja fel a figyelmet. Jellemzően a májfunkciós laboratóriumi paraméterek normálisak. A diagnózis felállításához a májbiopszia szövettani vizsgálata elengedhetetlen: a normális parenchymát kiszélesedett fibroticus kötegek tagolják szabálytalan alakú szigetekre; a periportalis fibrosus területekben nagy számban találhatók aberráns, helyenként cystosusan dilatált epeútszerű struktúrák. A congenitalis májfibrosis az esetek többségében a vesék cysticus elváltozásával társultan figyelhető meg (1, 3, 8, 10, 11). Autoszomális recesszív polycystás vesebetegséggel (autosomal recessive polycystic kidney disease, ARPKD) való asszociációja a leggyakoribb (12).

Egy polycystás máj- és vesebetegségben szenvedő fiatal nő esetét mutatjuk be, akinél 20 éves korban diagnosztizáltuk a congenitalis májfibrosist. Genetikai kapcsolatot kerestünk e három igen ritka kórkép között, azonos etiológiai eredet után kutatva. A klinikai kép polycystás májbetegséggel társult ARPKD-t valószínűsített, melynek igazolására mikroszatellita markerek linkage vizsgálatát végeztük el az érintett családban.

Esetbemutatás

A beteget egyhónapos korban sepsis, haskörfogat-növekedés, hepatosplenomegalia miatt vizsgálták. A tünetek hátterében vena portae thrombosist feltételeztek, melyet azonban egyértelműen igazolni nem tudtak. Ismeretlen etiológia miatt májbiopszia történt, minimális mértékű fibrosis jelei voltak észlelhetők. Hasi ultrahangvizsgálat a vesék polycystás elváltozását igazolta, mivel azonban a szülőknél hasonló elváltozást nem találtak, infantilis típusú polycystás vesebetegséget véleményeztek.

Hat évvel később végzett hasi ultrahangvizsgálaton a máj jobb lebenyében számos cystosus képlet került felismerésre, a legnagyobbak átmérője elérte a 3 cm-t.

20 éves korban néhány napja tartó melaena és egy alkalommal nagyobb mennyiségű friss vér hányása miatt shockos állapot alakult ki. Az elvégzett akut gasztroszkópia során nyelőcsővarix rupturából eredő vérzés volt észlelhető, sclerotherapia történt. További vizsgálatok céljából került klinikánk Gasztroenterológiai Osztályának Szubintenzív Egységébe. Fizikális vizsgálattal jobb bordaívet 3 cm-rel meghaladó hepatomegalia és mérsékelt splenomegalia volt észlelhető. Laboratóriumi eredményeiben thrombocytopenián (92,6 G/l), anaemián (Htc: 18,9%) kívül egyéb kóros érték nem volt. Májfunkciós paraméterei normális tartományban voltak (GOT: 19 U/l; GPT: 20 U/l; alkalikus foszfatáz: 109 U/l; γGT: 19 U/l; kolinészteráz: 5,68 kU/l, se-bilirubin: 15,2 μmol/l). Gasztroszkópia során a nyelőcső középső harmadától kiindulóan Paquet III-IV. stádiumú varicositas volt látható, aktív vérzést nem találtunk. Hasi ultrahangvizsgálaton a vesék normális parenchymájának jelentős csökkenését eredményező korábbról ismert polycystás betegség volt látható. A megnagyobbodott májban a jobb lebeny cystái mellett a parenchyma cirrhosisra jellemző képe volt észlelhető. A varixok ligációs kezelését végeztük, és H_2-receptor-blokkoló és béta-receptor-blokkoló szerek adását kezdtük.

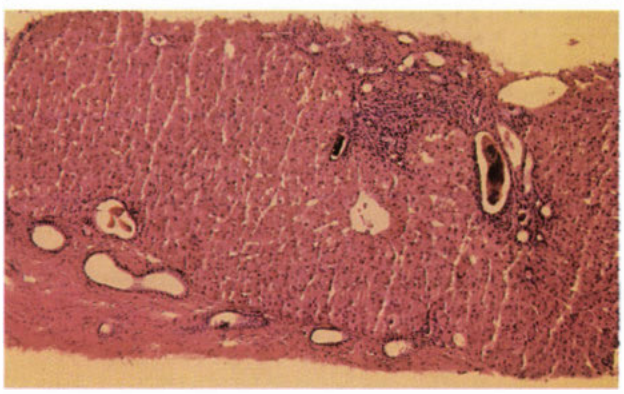
1. táblázat: Vírusszerológiai és immunszerológiai vizsgálatok eredményei

Vírusszerológiai vizsgálatok	Eredmény
HBs-antigén	negatív
Anti-HCV antitest	negatív
Immunszerológiai vizsgálatok	
ANA (antinukleáris antitest)	negatív
ANCA (neutrofil-citoplazma elleni antitest)	negatív
AMA (antimitokondrialis antitest)	negatív
Simaizom-ellenes antitest	negatív
Anti-dsDNS antitest	normális
Anti-ssDNS antitest	normális
Anti-SSA, -SSB antitest	negatív
Anti-Sm (Smith-antitest)	negatív

A fiatalkori portalis hypertensio etiológiájának tisztázása érdekében részletes vírusszerológiai, immunszerológiai vizsgálatokat végeztünk (*1. táblázat*), melyek alapján a vírusos hepatitisek, tárolási betegségek, autoimmun hepatitisek, primer biliaris cirrhosis, primer sclerotizáló cholangitis kizárható volt.

Májbiopszia történt, melyen a periportalis terek fibroticus kiszélesedése volt észlelhető. A kötőszöveti szaporulatban nagy számban, helyenként tágult epeútszerű struktúrák voltak epedugók nélkül. A fibroticus sövények az egyébként normális hepatocytákból álló parenchymát irregularis szigetekre osztották, a fibrosis nem terjedt a parenchymába, lobosodás jelei nem voltak láthatóak (*1. ábra*). A szövettani kép az anamnesztikus adatok és klinikai kép ismerete birtokában CHF mellett szólt.

Öt alkalommal végzett elektív varixligációs kezelést követően a beteg panasz- és tünetmentes, a varicositas mértéke jelentősen csökkent, máj- és vesefunkciós laboratóriumi értékei normálisak.



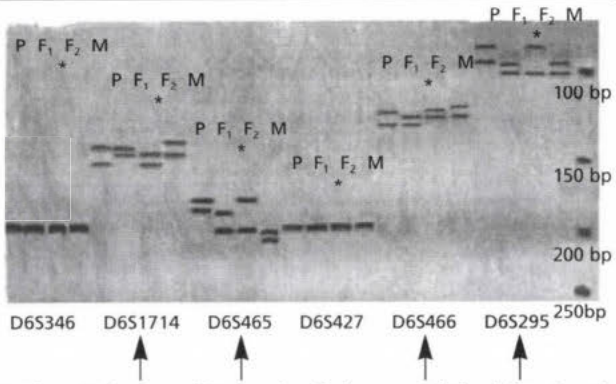
1. ábra: Májbiopszia szövettani képe. A normális hepatocytákból álló parenchymát kiszélesedett fibroticus sövények határolják, melyben nagyszámú, helyenként cysticusan tágult epeútszerű struktúrák láthatók (× 400)

Rövidítések: CHF = congenitalis májfibrosis (congenital hepatic fibrosis); ARPKD = autoszomális recesszív polycystás vesebetegség (autosomal recessive polycystic kidney disease); ADPKD = autoszomális domináns polycystás vesebetegség (autosomal dominant polycystic kidney disease)

Mikroszatellita markerek szegregációjának vizsgálata

Betegünknél, egészséges fiútestvérénél és szüleiknél perifériás vér lymphocytákból DNS-izolálás történt standard protokollok szerint. Az irodalomban az ARPKD gén linkageanalízisére informatívnak talált polimorf mikroszatellita markerek közül 6 marker szegregálódását vizsgáltuk a családban (D6S295, D6S427, D6S436, D6S465, D6S466, D6S1714) (6, 9, 12). A primer párokat a Genome Data Base szekvenciája (http://gdbwww.gdb.org) alapján szintetizáltattuk. PCR-amplifikáció történt (50 µl reakcióelegy: 1 µl templát DNS, 5 µl reakció-puffer, 3 µl 50 mM-os $MgCl_2$, 1 ml 10 mM-os dNTP, 10–10 pM primer, 1,5 U Taq polimeráz, H_2O). 3 min. 95 °C-on történt kezdeti denaturálást követően PCR amplifikációt végeztünk 38 ciklusban (45 sec 94 °C, 30 sec 52 °C, 30 sec 72 °C), melyet 5 min. 72 °C záró fázis követett. A termékeket 8%-os poliakrilamid gélen szeparáltuk (*2. ábra*).

A 6 vizsgált marker közül 4 bizonyult informatívnak (D6S295, D6S465, D6S466, D6S1714). Ezeknél a markereknél a beteg egyén az egészséges fiútestvérében észlelttől eltérő mintázattal rendelkezik.



2. ábra: Mikroszatellita marker linkage analízis elektroforetikus képe. P: apa, F1: egészséges fiútestvér, F2*: beteg, M: anya
A nyilakkal jelölt markerek informatívak, ezeknél a beteg egyénben az egészséges testvérében észlelttől eltérő mintázatot találtunk

Megbeszélés

A fibrocystás májbetegségek heterogén csoportjába számos ritka kórkép sorolható. Legalább 37 olyan sporadikus, ill. örökletes állapot ismert, melyben a máj változó mértékű fibrosisa található meg az intrahepaticus epeutak helyenként cysticus tágulata mellett (polycystás májbetegség, Caroli-szindróma, microhamartoma stb.). Leggyakrabban más szervek – elsősorban a vesék – laesióival együtt fordul elő, melyek bizonyos esetekben szindrómákat is alkotnak (Meckel-, Jeune-szindróma stb.) (3). *Jorgensen* elmélete szerint a hepatobiliaris fibropolycystás elváltozásokat a máj embrionális ductalis lemezének malformatiója és elégtelen resorptiója okozza (7).

A CHF ritka veleszületett fibrocystás májbetegség, mely a gyermekkori portalis hypertensio szokatlan oka lehet. A tünetek jelentkezési idejét, illetve azok súlyosságát tekintve a klinikai kép nagy variabilitást mutat (1, 2, 5, 7, 12). A jellegzetes 5–7 éves kor közötti észlelés mellett praenatalis és ritkán felnőttkori diagnosztizálását is leírták (10, 11). Betegünk azon ritka esetek közé sorolható, melyekben a portalis hypertensio tünetei 20 éves korban megelőző jelek nélkül jelentkeztek.

A hepatobiliaris fibrocystás betegségek kombinálódva is előfordulhatnak egyazon betegben. *Summerfield és mtsai* tanulmányukban 27 CHF-ben szenvedő beteg közül 12-nél Caroli-szindrómát, kettőnél polycystás májbetegséget észleltek egyidőben (10). Esetünkben a CHF mellett juvenilis típusú polycystás májbetegség igazolódott.

Sommerschild és mtsai 200 CHF esetét feldolgozva 56%-ban sporadikus előfordulást, 44%-ban családi halmozódást állapítottak meg. Az örökletes forma családi eloszlása autoszomális recesszív öröklődést feltételez (5). A sporadikus formánál 30%-ban, a familiáris eseteknél 70%-ban találtak társuló veseeltérést. Ismert autoszomális domináns polycystás vesebetegséggel, juvenilis nephronophthisissel, medullaris cystás vesebetegséggel való ritka előfordulása is, a legjellemzőbb azonban ARPKD-vel való asszociációja (3, 11, 12). A kutatók között nincs konszenzus a tekintetben, hogy ARPKD-ben minden esetben bizonyítható CHF jelenléte vajon egyetlen kórfolyamat különböző szervi manifesztációja, avagy különböző kórképek gyakori társulásáról van-e szó. A monogénes betegségeket regiszterbe foglaló *McKusick-katalógusban* e két kórkép egy szám alatt található (MIM: 263200), mely szintén azonos patogenetikai entitást feltételez. *Zerres és mtsai* által ARPKD-re felállított diagnosztikai kritériumok között szerepel a CHF igazolása (12). Ezen kritériumokat figyelembe véve a betegünkben talált eltérések juvenilis típusú polycystás májbetegséggel társult ARPKD lehetőségét vetették fel (a szülőknél és betegünk fiútestvérénél végzett hasi ultrahangvizsgálattal negatív eredménye alapján polycystás vesebetegség és fibrocystás májbetegség kizárható volt). Genetikai vizsgálatunkkal ezt próbáltuk alátámasztani.

Érintett családokban mikroszatellita markerekkel végzett linkage analízis alapján az ARPKD-ért felelősnek tartott gén a 6. kromoszóma rövid karjának p21.1-p12 3,8 cM kiterjedésű szakaszára lokalizálható. Az ARPKD közölt eseteiben talált rendkívül változatos klinikai kép hátterében nem találtak genetikai heterogenitásra, több gén kóroki szerepére utaló bizonyítékokat (6, 7, 9, 12). A vizsgált mikroszatellita markerek közül betegünk esetében 4 mutatott eltérő mintázatot egészséges fiútestvérétől, mely további támogató adatként értékelhető ennek a génnek a betegség kialakulásában játszott szerepére. Mivel az ARPKD gén pontos szekvenciája és lokalizációja még nem ismert, a gén kóroki szerepére vonatkozóan bizonyíték erejű állítás nem vonható le.

Nemzetközi tanulmányokban az ARPKD gyakoriságára vonatkozóan számos eltérő adatot találhatunk (1:6000–1:55 000) (6, 9, 12). Az esetek egy jelentős részében a születéskor észlelt súlyos fokú vesefejlődési zavar pulmonalis hyperplasiával társul és

korai halálhoz vezet, még mielőtt a májfibrosis tüneteket okozhatna. A többi esetben a betegség prognózisát a vesefunkciók romlásának üteme, a portalis hypertensio súlyossága határozza meg (4). A magyar szakirodalomban kevés közleményt találtunk mind a CHF-fel, mind az ARPKD-vel kapcsolatban, mely feltehetőleg a kórkép rendkívül ritka előfordulásával magyarázható, ezekből statisztikai összefüggések nem vonhatók le.

Esetünk a ritka felnőttkori manifesztáció példája, és arra hívja fel a figyelmet, hogy gyerekkorban észlelt polycystás vese esetén normális májfunkciós értékek esetén is gondolnunk kell CHF lehetőségére, mert a portalis hypertensio tüneteinek korai felismerésével súlyos szövődmények előzhetők meg.

IRODALOM: 1. *De Vos, M., Barbier, F., Cuvelier, C.:* Congenital hepatic fibrosis. J. Hepatology, 1988, *6*, 222-228. – 2. *Ernst, O., Gottrand, F., Calvo, M. és mtsai:* Congenital hepatic fibrosis: Findings at MR Cholangiopancreatography. Am. J. Radiol., 1998, *170*, 409-412. – 3. *Esmer, C., Alvarez-Mendoza, A., Lieberman, E. és mtsai:* Liver fibrocystic disease and polydactyly: proposal of a new syndrome. Am. J. Med. Gen, 2001, *101*, 12-16. – 4. *Fonck, C., Chauveau, D., Gagnadoux, M. és mtsai:* Autosomal recessive polycystic kidney disease in adulthood. Nephrol. Dial. Transplant., 2001, *16*, 1648-1652. – 5. *Ghishan, F. K., Younoszai, M., K.:* Congenital hepatic fibrosis. Am. J. Gastroenterol., 1981, *75*, 317-320. – 6. *Guay-Woodford, L. M., Mücher, G., Hopkins, S. D. és mtsai:* The severe perinatal form of autosomal recessive polycystic kidney disease maps to chromosome 6p21.1-p12: implications for genetic counseling. Am. J. Hum. Genet., 1995, *56*, 1101-1107. – 7. *Hallermann, C., Mücher, G., Kohlschmidt, N. és mtsai:* Syndrome of autosomal recessive polycystic kidneys with skeletal and facial anomalies is not linked to the ARPKD gene locus on chromosome 6p. Am. J. Med. Genet., 2000, *90*, 115-119. – 8. *Kerr, D. N. S., Okonkwo, S., Choa, R. G.:* Congenital hepatic fibrosis: The long-term prognosis. Gut, 1978, *19*, 514-520. – 9. *Mücher, G., Wirth, B., Zerres, K.:* Refining the map and defining flanking markers of the gene for autosomal recessive polycystic kidney disease an chromosome 6p21.1-p12. Am. J. Hum. Genet., 1995, *55*, 1281-1284. – 10. *Summerfeld, J. A., Nagafuchi, Y., Sherlock, S. és mtsai:* Hepatobiliary fibropolycystic diseases. A clinical and histological review of 51 patients. J. Hepatol., 1986, *2*, 141-156. – 11. *Tazelaar, H. D., Payne, J. A., Patel, N. S.:* Asymptomatic familial adult-type polycystic kidney disease in a 19-year-old woman. Gastroenterol., 1984, *86*, 757-60. – 12. *Zerres, K., Mücher, G., Becker, J. és mtsai:* Prenatal diagnosis of autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD): Molecular genetics, Clinical experience and fetal morphology. Am. J. Med. Genet., 1998, *76*, 137-144.

(Kosztolányi Szabolcs dr., *Pécs*, Ifjúság út 13. 7624)

KONGRESSZUSI HÍREK

2002. NOVEMBER–DECEMBER*

2002. november 21–23.: A Magyar Belgyógyász Társaság 39. Nagygyűlése, Budapest, Információ: Nemesánszky Elemér dr., Tel: 438-8400

2002. november 20–23.: A Magyar Klinikai Onkológiai Társaság II. Kongresszusa, Budapest, Információ: Szántó János dr., Bodoky György dr., Tel.: 455-8107, e-mail: h9325bod@ella.hu

2002. november 22.: A MIOT és az MPT Igazságügyi Pszichgiátriai és Pszichológiai Szuekciójának Esetbemutató Tudományos Ülése, Budapest, Információ: Kuncz Elemér dr., É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft. e-mail: eplusl@mail. datanet.hu

2002. november 28–30.: ESS 6. Kongresszusa és a Fiatal Sebészek Angol Nyelvű Kazuisztikai Fóruma, Budapest, Információ: Kiss János dr., É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft. e-mail: eplusl@mail. datanet.hu

2002. november 29–30.: A Magyar Onkológusok Társasága Konferenciája, Kecskemét, Információ: Balog Ádám dr., Szűcs Miklós dr., Tel: (06-62) 545-461, e-mail: balogh@surg.szote.hu-szeged.hu

2002. november 29–30.: Életöröm és életmód 2002. Szimpózium, Bükfürdő, Információ: Fehér János dr., Semmelweis Egyetem, Budapest, ÁOK, II. Belgyógyászati Klinika, Tel: 266-0926/5593

2002. november 29–30.: III. Budapesti Fájdalomcsillapítási Konferencia és Vásár, Budapest, Információ: É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft. e-mail: eplusl@mail. datanet.hu

2002. december 5–7.: A Magyar Hypertonia Társaság X. Kongresszusa, Budapest, Információ: Farsang Csaba dr., Kiss István dr., É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft. e-mail: eplusl@mail. datanet.hu

2002. december 6.: „Ahogy én csinálom ...A resecabilitás határai a perioperatív mortalitás és morbiditás tükrében" Videokonferencia, Budapest, Információ: Keleti György dr., É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft. e-mail: eplusl@mail. datanet.hu

2002. december 12–14.: A Magyar Dermatológiai Társaság Nagygyűlése, Budapest, Információ: Horváth Attila dr., É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft. e-mail: eplusl@mail. datanet.hu

* Kongresszusi híreinket a MOTESZ Kongresszusi Naptára, az É+L Kongresszus- és Kiállításszervező Kft. elektronikus hírlevele, valamint az Orvosi Hetilap Hírek rovata alapján állítottuk össze.

Dél-Dunántúl közegészségügye a dualizmus korában

Dél-Dunántúlon, a hitbizományi birtokok világában a kezdődő kapitalizmus jellemző kóros egészségügyi eltérései ebben az időszakban, a féktelen kizsákmányolás idején születtek („vadkapitalizmus").

1870-ben a 10 000 főt foglalkoztató Dombóvár–Zárkányi vasútépítés közben 2 munkás éhenhalt, amit boncolással is megerősítettek. A vonalat építő osztrák cég az épülő vasút pályája mentén 8 telephelyet létesített, amelyek semmiféle higiénés felszereléssel nem voltak ellátva. A munkások az akkor nagyobb értéket képviselő pénz megtartásáról úgy kívántak gondoskodni, hogy a drágább élelmiszerekből kevesebbet szereztek be, inkább a helyben lévő italboltot látogatták. Egyébként az építő cég a betegek mintaszerű kórházi ellátásáról gondoskodott (1)

Az 1900-ban alapított, állami tulajdonú *Tolnai Selyemgyár* a gubó feldolgozására kezdetben, hosszú munkaidőben 12 éves lányokat is alkalmazott (6).

A mezőgazdasági nagyüzemekben a pusztákon nemcsak állandó cselédeket, hanem igénymunkásokat is alkalmaztak. Egyik csoport elhelyezéséről sem gondoskodtak megfelelően. A lakáshelyzet Somogyban volt a legrosszabb. Tolnában és Baranyában valamivel jobb volt az elhelyezésük. A *cselédlakások* ügyében egyedül Tolna megyében történt intézkedés. 1895-ben Dombóvár környékén egy 120 szobában végzett felmérés szerint 67,7%-ban 2–4 család lakott egy szobában. Bár csak 29 új szobát létesítettek, a közreműködő orvos véleményét nem nagyon vették figyelembe (8). A birtokosok szószólójaként a kassai püspök felháborodottan fogadta a felmérést, és azt javasolta, hogy a megye inkább az egészségtelen parasztlakásokkal foglalkozzon.

A rossz falusi lakáskörülményeket illetően a püspöknek teljesen igaza volt, bár náluk kisebbek voltak a hiányosságok. Egy 1892-es baranyai jelentés szerint a kis ablakú, túlzsúfolt, alig szellőztetett falusi építmények magyarázzák a fertőző betegségek járványos terjedését.

A szegényebb néprétegek sok esetben *pincelakásokban* telepedtek le. Dunaföldváron ezek az ablaktalan, vizes épületek még a század végén is megtalálhatók, szerepet játszottak a tbc terjedésében. 1893-ban Szekszárdon a filoxéra pusztításakor sok volt szőlőmunkás a kiürült pincékbe költözött (10).

Az egészségügyi kultúra alakításában fontos szerepet játszó *vízvezeték* csak lassan vált általánossá. Pécsett az 1890–1891-es tífuszjárvány után, a következő évben és 1901-ben a vezetékeket meghosszabbították. Két balatoni helység ellátását követően a kaposvári vezetéket 1906-ban létesítették.

1883–1884-ben a tó látogatottsága ugrásszerűen megnőtt. Fonyódon és Lellén hamarosan rendszeres orvosi rendelést biztosítottak. Általában az egész part mentén az orvosoknak a külközségeket gyakrabban kellett meglátogatni. Rendezték a parti nádasokat, 1897-ben elkezdték a Sió szabályozását. A tó partján a malária megszűnt, szemben a Dráva-menti és a szomszédos megyékben a Duna-parti falvakkal (9).

Az ország csecsemőhalálozása 1883-ban 187‰ volt. A 3 dél-dunántúli megye számai ezt az értéket meghaladták (Baranya 291,1, Somogy 211,2, Tolna 209,9‰). A gyermekhalálozások arányának országos adatához képest a 3 megye adatai változóak voltak. Negyed század múlva a csecsemőhalálozás számai csökkentek, az országos átlagot (191,8‰) csak Tolnában (194,2‰) és Baranyában (204,7‰) haladták meg. A gyermekhalálozás aránya a fertőző betegségek ritkább előfordulása következtében országosan csökkent, a 3 megyében az átlag alatt maradt. Ezekben az adatokban szerepet játszott az *egyke* elterjedés, amire a közvélemény a 80-as évek végén figyelt föl. Ormánsági, sárközi és 2 kisebb somogyi területen a református magyarok közt a születésszabályozás módszerként a terhességmegszakítás általános lett. Kezdetben ezt a bábák és a kenőasszonyok bűnös üzelmeinek tulajdonították és ennek megfelelően, büntetéssel kívánták megszüntetni. 1906-ra már rájöttek arra, hogy a jelenségnek társadalmi okai vannak. . . A bábák csupán az igények végrehajtói. Ekkor kezdtek a meglévő gyerekek védelmében hathatósabb állami intézkedéseket keresni. Ez idő tájt (1913) Németországban már csak 131‰ volt a csecsemőhalandóság.

Az új módszert a *Stefánia Szövetség* megalakulása jelentette. Az állami segítséggel létrehozott társadalmi szervezet 1917 elején kezdett a térségben működni. A hatásosnak tűnő intézmény tevékenységéből azonban semmi sem lett. Legfőbb helyi támogatója, a pécsi szülésznőképző vezetőjének, Doktor Sándornak, akinek az intézményében a védőnői tanfolyamokat tartották, más irányú elfoglaltsága miatt – ő lett a szerb megszállás idején a Baranyai Köztársaság elnöke – a védőnői rendszer nem fejlődött (7).

1872–1873-ban zajlott le a század legnagyobb *kolerajárványa*, országosan 446 648 megbetegedéssel, 42%-os halálozással. Dél-Dunántúlon a legtöbb beteg Baranyában (2272) és Tolnában (1075) volt, lényegesen alacsonyabb számban Somogyban (243). A gyakoriságot a lassabb folyású Duna megnövelte. Nagyobb helyeken járványügyi bizottságokat hoztak

létre. Ezzel természetesen nem tudták meggátolni, hogy Tolna megyében kétszer, Baranyában egyszer a járvány ki ne újuljon (5, 6). Markusovszky megfogalmazása szerint a magas halálozással járó járvány segítette a közegészségügy kifejlődését.

A későbbi, az 1892. és 1893. évi enyhe epidémiák terjedésének megállítására már időben megfelelő intézkedéseket tettek: ellenőrizték a tisztaságot, a fertőtlenítő szerek meglétét; nagyobb helyeken járványkórházakat állítottak fel és itt helyezték el a megbetegedetteket. Ekkor már bakteorológiai vizsgálatokkal erősítették meg a diagnózist. Még a járvány alatt is csak bakteorológiai pozitivitás esetén állították fel a kolera kórismérjét. Negatív esetben a vizsgálatot nem ismételték, de ennek nem is volt értelme, mert a vizsgálat hosszú átfutási ideje miatt addigra esetleg a beteg már rég meghalt. A megtett intézkedések végül elégnek bizonyultak: a magas halálozással járó néhány megbetegedéstől eltekintve a kolera nem terjedt tovább. Ez annak ellenére történt, hogy – a közegészségügyi helyzetre jellemzően – Dombóváron 1893-ban csak módosabb helyeken voltak árnyékszékek, „a köznép szükségleteit kivájt gödrökbe végzi".

1910-ben Mohácson és környékén 98 esetben volt kolera. Alig fejeződött be a járvány, Bátán robbanásszerűen jelentkeztek megbetegedések. A járvány kiterjedésétől félve 50 főnyi csendőrrel és 40 főnyi katonasággal kordont létesítettek, 2 járványorvost rendeltek ki. Végül 33 megbetegedéssel, 11 halálozással zárult le a 20 napig tartó járvány (12). A háború alatt egy bonyhádi epidémia 1915-ben 30 megbetegedéssel, 5 áldozattal járt.

A század végén a *gümőkórban* megbetegedettek számának növekedése gyors volt. Magyarország hamarosan az 1950. évi 3,8‰es halálozásával a világ legfertőzöttebb országává vált. Ez a Dél-Dunántúlon Tolna megyében volt a legalacsonyabb, a pécsi, szilikózissal szövődött mortalitás elérte az országos átlagot. A háború küszöbén az új „morbus hungaricus" 2,9‰évvel az angol 2,6, a svájci 1,8‰es halálozás állítható szembe. A háborús megpróbáltatások is növelték az áldozatok számát. Pécsett és 1908-ban Somogyban társadalmi szervezet, a Tüdővész Elleni Védekező Egyesület nyitotta meg a járási tüdőgondozókat. Tolna megyében még 1919-ben is csak a szerveződés szakaszába jutottak.

A *trachoma* 1884 után terjedt át a Muraközből Somogyba, sok megbetegedést okozva. A baranyai betegek száma kevesebben voltak (32–37 személy), bár később megnőtt. Somogyban a további években a gyógyítás ellenére a Dráva mentén és Szigetvár környékén állandóan voltak új trachomások (700–8000 között), ami a minisztériumot intézkedésre késztette. A lakócsai körorvost a betegek kezelése miatt külön díjazásban részesítették, a kaposvári kórházban később Baranyában is szemészorvost alkalmaztak. A világháború alatt a kezelést orvostanhallgatók végezték folyamatosan, de a szembetegek száma nem változott. A fertőzöttség miatt egyesek a katonai szolgálat kikerülésére alkalmasnak találták a trachomát, és ezért megfertőzték magukat. Emiatt a Honvédelmi Minisztérium hozott egy rendelkezést, mely szerint a fertőzötteknek is be kell vonulniuk, és kezelés után katonai szolgálatra alkalmassá válnak.

A *himlő* még a 70-es és 80-as években is okozott helyi járványokat. Az 1887-ben bevezetett újraoltás hatására a 20. század elejére a halálozás megszűnt, de a háború idején elszórva ismét előfordult. 1916-ban, a szekszárdi kórházban a főorvos és az ápolók is megbetegedtek (6, 10).

A *tífusz* elszórtan az egész időszakban előfordult, de csak Pécsett okozott járványt 1890–1891-ben 1228 személy megbetegedésével, 93 halálozással. A 4 hónapig tartó járvány 2 hullámban okozott nagyszámú megbetegedést: 1890. decemberében és 1891. márciusában. Fodor József a helyzet elemzése és a víz bakteorológiai vizsgálata alapján bebizonyította, hogy a járványt nem a talaj, hanem a vízvezeték fertőzése okozta. A régi vezeték kicserélése után újabb járvány nem volt (3). 1909-ben a kortársak szerint a fertőzött talajvíz miatt jött létre a kaposvári 13 fertőzés. Sokkal valószínűbb azonban a bacilusgazdák szerepe bár erről csak 1915-ben tettek említést, amikor a gyógyultnak nyilvánításhoz 2 negatív székletet követeltek meg. A háború alatt a tífusz esetek megszaporodtak, de járványszerű előfordulásukat – bár 1918-ban Tolna megyében 70 esetet regisztráltak – továbbra sem tapasztalták.

Az 1892. évi *diftériajárvány* egész Tolna megyére kiterjedt. A toxin különböző erőssége a következőkben már alkalmazott, Behring által felfedezett diftériaszérum hatásosságát bizonytalanná tette. Az emiatt országszerte, Nyíregyházától Szegedig és Kaposvárig elvégzett utánvizsgálatok kétségtelenné tették az oltás eredményességét. Minthogy az esetek nagy részében a gyógyító hatás csak rövid időre biztosított védetteséget, a megbetegedések száma változatlan maradt, csak a halálozás csökkent. Ezt az anyakönyv alapján igazolni lehet. A szérumot hamarosan Magyarországon is kezdték gyártani.

Az 1918. januárban kezdődött *influenza*-(„spanyolnátha") járvány mindhárom megyében októberben kezdődött. A jelentések mindenhonnan enyhe epidémiáról számolnak be, de számszerű adatokkal csak Pécsről rendelkezünk, ahol a „náthaláz" akkori bejelentését kötelezővé tették. Az októberi 1484 influenzás közül 120 személy halt meg (7%), ami jóval alatta maradt a nemzetközi 16–20%-os halálozásnak Orvoshiány miatt számos tolnai és baranyai településen a lakosság nem részesült kezelésben.

A *közegészségügyi törvényt* (1876: XIV. tc.) négyéves szakmai és képviselőházi vita előzte meg. Az egészségügy javítása érdekében a megyének megküldött torontáli és bács-bodrog-i átiratra a címzettek különféleképpen reagáltak. Tolna megye várakozó álláspontra helyezkedett (6), a somogyiak a képviselőház elnökének írt levelükben élesen fogalmaztak: „Pont az adózókról nem gondoskodik az állam." Zemplén megye reális belátással volt: A megye szegénysége miatt állami segítség nélkül ezt a programot nem tudja megvalósítani.

A törvény részben járványügyi előírásokat, a közösség működésének egészségügyi feltételeit tartalmazta, részben a körorvosi állások létesítésével a gyógyítás területi ellátását kívánta továbbfejleszteni.

Ez utóbbi nem volt új, hisz azzal már a Kommunalarzt-rendszer is megpróbálkozott (6). Azonban e kísérlet megszűnése után másfél évtizeddel sem nőttek az igények annyira, mint ahogy elképzelték. Ezért nem folyósították rendszeresen az orvos fizetését, amit hosszas huzavona után a belügyminisztérium közadók formájában hajtott be a községektől.

A Kommunalarzt idején létesített állásokhoz képest a körzetek száma emelkedett. Tolnában 26, Somogyban 41, Baranyában 37 kört alakítottak ki. Az egészségügyi körök ellátási területe, különösen Baranyában, sok esetben változott, gyakran más és más falvakat kapcsoltak össze. Ez nyilván a legfelsőbb szervek diplomáciai tevékenységével függött össze, akik el akarták érni, hogy a körorvosok alkalmazásának alapfeltételeként a körorvos megfelelő fizetést kapjon. A községek viszont a javadalmat olyan alacsony szinten kívánták megállapítani, hogy az általuk feleslegesnek ítélt állásra senki ne jelentkezzen. Megegyezés nem mindig sikerült, így a körök harmada egy évtizedre is betöltetlen maradt. Egyébként az aprófalvas baranyai körzetek jellegzetes képviselője volt, Abaliget, amelyhez 20 falu ellátása tartozott.

Így nem csoda, hogy a tolnai képviselő-újságíró, Boda Vilmos és az egészségügyi szakember, Chyzer Kornél, az akkori zempléni tisztiorvos egyaránt borúlátóan nyilatkozott a Fodor József alkotta szabályozásról. Chyzer szerint: „A mi közegészségügyi törvényünk, melynek német és francia fordításával port szeretnénk hinteni a művelt nyugat szemébe, csak írott malaszt, melyet majd dédunokáink is, bármennyire is fejlődjenek szelemileg és anyagilag, nem lesznek képesek foganatosítani" (2).

A mai megítélés szerint ekkora pesszimizmusra nem volt ok. Az egészségügy egésze és benne különösen a területi gyógyítás, ténylegesen lassan fejlődött. (Ez csak a világháború után változott.) A kezdeti nehézségek után a járványügyi szabályok alkalmazása megfelelően alakult, lassú fejlődést mutatott a közegészségügy egyéb ága is. A mai értékelés szerint az volt a törvény legnagyobb érdeme, hogy még az alsó, körorvosi szinten is biztosította a megfelelő szemléletű szakembereket (1).

Az 1908. évi XXXVIII. tc. alapján 1912-ben kisfokú területi fejlesztésre került sor. A körzetek száma Somogyban és Tolnában kissé nőtt (8, ill. 6 körrel), Baranyában változatlan maradt. A körorvos tevékenységét kezdték mindjobban körülhatárolni. A minisztérium már 1909-ben meghatározta, hogy a külközségeket havonta kétszer kötelesek meglátogatni. 1914-től a körorvosok nyugdíjjogosultak lettek.

Már a háború elején Somogyban és Tolnában sok orvost behívtak katonának, Baranyában az amúgy is hiányos területei ellátás miatt kevés körorvos teljesített hadi szolgálatot. 1915-ben, amikor a megyei 64 orvosból 20 katona volt, a Tolna megyei főorvos joggal félt a fertőző járványbetegségek terjedésétől. Amikor ez 1918-ban Pakson egy 348 személyt érintő dysenteria formájában bekövetkezett, erre és a 70 megyei tífuszosra hivatkozva kérte a székesfehérvári honvédségnél szolgálatot teljesítő orvos elengedését.

A századforduló idején, főképp megyeszékhelyen kívüli *kórházak* létesültek, bár a pécsi csapatkórház is ekkor kezdett el működni (1888). A siklósi kórházat 1894-ben, a mohácsi és a közadakozásból létesült szigetvári kórházat 1896-ban nyitották meg. A marcali ispotályt 1890-ben alakították át közkórházzá. 1901-től Kéthelyen is volt egy magánkórház (9, 11). Tolna megyében csekély fekvőbeteg-ellátás mellett csak a szándékok megfogalmazásáig jutottak el.

A háború előtt már felmérték a hadikórházi férőhelyeket. A harcok idején a sebesült és beteg katonákat elsősorban a közkórházakban helyezték el. A háború kiterjedésével Kaposváron járvány- és egy 2000 főt befogadó barakk-kórházat létesítettek. Emellett vidéken, szerte a megyékben vöröskeresztes kórházak is működtek, melyeket többnyire körorvosok vezettek.

A kórházak növekedésével az orvosi állások száma nem nőtt jelentősen, hisz ezekben az intézményekben csak 1-2 szakembert alkalmaztak. Az igazgatásban dolgozó néhány személyen kívül fizetett állásban a legtöbb orvos körorvosként tevékenykedett. A magánorvosok a nagyobb mezővárosokban gyógyítottak.

A *gyógyszertárak* eloszlása a háború küszöbén már megfelelő lett. Az újak létesítésének elutasítása a megyei szervek részéről mégis jelzi, hogy a végzett patikusok száma is túl magas volt. Ekkor alakult ki a hálózat jelentékeny része, az 1949-ben működő gyógyszertárak 27–40%-a. A falvakban a munkát a gyógyszerészek egyedül végezték, legfeljebb néha asszisztenst is alkalmaztak. Segédet csak városokban tartottak (4). Ellátási nehézségek csak a háború idején voltak. A gyógyszerészet szakmai megújítását az 1873-ban kiadott I. Magyar Gyógyszerkönyv jelzi.

A *szülésznőképzés* a megyei főorvos előtt letett vizsgával, amelyet már minden bába letett, nem oldódott meg. Ez az illetékeseket alaposabb képzésre késztette. Hogy ezt mennyire indokoltnak tartották, mutatja, hogy a megyékben e célra rendszeresen ösztöndíjat biztosítottak. A kaposvári szülésznőképzőben, az 1890-es években már rendszeresen végezték a bábák oktatását. A hathetes tanfolyamokon 1891–1897 között 262 személy vett részt. Tolna megyében, 1896-ban indult meg a bábaképzés. Eleinte a szekszárdi szülészeti osztályon 3 hónapos tanfolyamokat tartottak. 1901-től, miután a környező megyék nem fogadták el az itt végzettek okleveles szülésznői minősítését, már 5 hónap lett a tanulmányi idő. 1905-ig 85 oklevelet adtak ki. A baranyai bábaképzőt Pécsen 1901-ben alakították ki. A képzés hatékonyságát a ritkán halálozással is járó gyermekágyi láz előfordulásával lehet lemérni. Halmozott eseteiben a bábák működési engedélyét visszavonták.

Az ország egyenlőtlen fejlődése következtében a 3 dél dunántúli mezőgazdasági jellegű megyében kevés *betegségbiztosított* volt. Az 1893-ban megalakított Kerületi Betegségbiztosító Pénztáraknak megyénként közel azonos számú biztosítottja volt, az üzemeket nem számítva (5461–6507 személy). A pénztár az ellátásban részt vevő minden orvossal és gyógyszerésszel szerződést kötött.

A dualizmus kora az egészségügyben bekövetkezett változások időszakának kezdete. A kolera okozta magas halálozás következtében meggyőzték a

döntéshozókat és a lakosságot, hogy új, hatékonyabb módszerrel, a közegészségügy alkalmazásával sikerül csak a járványokat megelőzni. A tudomány fejlődése következtében elterjedtebb lett a gyógyítás mind kórházi, mind területi vonatkozásban. Dél-Dunántúlon a közegészségügy fejlődését gátolták a rossz lakáskörülmények, és a folyóvíz okozta ártalmak, pozitív hatásúak voltak a Balatonnál bekövetkezett változások.

IRODALOM: 1. *Bodosi M.:* Somogy megye egészségügyének történeti adattára 1715-1945. Kaposvári Kórház könyvtárának Levéltára, kéziratok és értékelésük. – 2. *Chyze K.:* A magyar orvosok és természetvizsgálók vándorgyűléseinek története 1840-1890, Zemplén Nyomda, Sátoraljaújhely 1890, *168.* old. – 3. *Fodor J.:* Az 1890/91-ediki hagymázjárvány Pécsett., Orv. Hetil., *35,* 1891, K. 35. – 4. *Gábor J.:* Tolna megye gyógyszertári hálózatának fejlődése. Kézirat a Tolna megyei Levéltár. – 5. *Grósz L.:* Az 1872-73. évben uralgott kolerajárvány. Belügyminisztérium, 1874. – 6. *Károly L.:* Bábák, borbélyok, sebészek, orvosok Tolnán.Med. Univ. 1998, *31,* 27. – 7. Károly L.: A védőnői szervezet Tolna megyében. Orv. Hetil., 2000, *141,* 1361. – 8. *K. Balogh J. (szerk.):* Évszázadokon át 2. Tolna megyei Levéltár, 1985, *338.* old. – 9. *Szaplonczai M.:* Közegészségügyi viszonyok. In Magyarország vármegyéi és városai, Somogy vármegye. (Szerk. Csánki Dezső), Országos Monográfia társaság, Budapest, 19146, *21,* 229. old. – 10. *Tóth Z.:* A dualizmus kora in Szekszárd városi Történeti monográfiája II. (szerk. Dobor Gyula), Szekszárd megyei város Polgármesteri Hivatala, 1996, 272. old. – 11. *Váradi F.:* Baranya múltja és jelene. Pécsi Irodalmi és Könyvnyomdai Rt., 1897, *304,* 473. old. – 12. V. Kápolnás M. (szerk.): Báta évszázadai. Hírlapkiadó, 1993, 258. old.

Károly László dr.

Orvoslás és történelem

Mottó: „...ha a történeti kritika nem végzi el a tisztítás szellemi, érzelmi és lelkiismereti művét, a pernye, mely Auschwitz kéményeiből felszállt, s beterítette az egész földet, beleég a bőrünkbe."

(Komoróczy Géza: Beszélő, 1994. ápr. 14.)

Ez az írás kétféle indíttatásból született. Inspirálta egyfelől a szerző személyes érdeklődése a közelmúltunk történelme és annak súlyos tanulságokat hordozó tudománytörténeti – még közelebbről az orvostudományt érintő – vonatkozásai iránt. A másik, a legfőbb ihlető a döbbenet volt. Az elcsodálkozás afelett, hogy miközben a téma – a fasiszta diktatúra orvosi bűnei – világszerte, évtizedek óta nem lankadó, ha szabad ezt a kifejezést használni, óriási népszerűségnek örvend, a hazai orvosi, orvostörténeti szakirodalomban ez sehogyan sem tükröződik, eredeti munka pedig alig található. Mintha a *kritikus évtizedeket* a magyar orvostársadalom más planétán élte volna meg, mifelénk sem nyomok, sem elszámolnivalók nem maradtak volna. Hiánypótlásra mindemellett egyetlen írás nem vállalkozhat, legfeljebb néhány, a ma számára is fontos üzenetet hordozó momentum felelevenítésére.

Biopolitika, biokrácia

Kritikus évtizedek alatt az első világháború végétől a második világégés befejezéséig terjedő időszakot értem. Azt, amelyben addig és azóta is példátlan mélységekig hatotta át a politikát a biologizmus, és viszont, az élettudományokat a politika.

A hitleri harmadik birodalomban a fajelmélet, már a kezdetektől, állami ideológiává emelkedett, embertelen törvények alapjául szolgált. Az állami intézmények között az erőszakszervezetek és a bürokratikus apparátus mellett ezért tekintélyes helyet foglaltak el az elméleti muníciót szolgáltató, fajbiológiai kutatásokra szakosodott intézetek, és kutatói műhelyek. A sokmilliós genocídiumba torkolló biokrácia mindvégig komoly végrehajtói és közreműködői szerepet juttatott az orvostudománynak a gyilkos módszerek kifejlesztésében éppúgy, mint a kísérleti médiumként korlátlanul rendelkezésre álló, kiszolgáltatott „emberanyag" felhasználásában (18). Ennek a rendszernek a biológiai megalapozottságú politikája és a tevőlegesen közreműködő, a hippokratészi ethosztól eltévelyedett, rendszerhű orvosi kara tette szalonképessé, szakmailag megalapozottá és elfogadottá az életre alkalmatlan (érdemtelen? méltatlan? – lebensunwert) emberi lények fogalmát. Ez már a világháborút, és jóval a megsemmisítő táborok létesítését megelőzően (a fajnemesítés jegyében) tömeges kényszersterilizálásokhoz, fogyatékos gyermekek tízezreinek – az eufemisztikusan eutanázia programnak nevezett – alig valamivel később pedig százezernél több elmebeteg, epilepsziás, örökletes, vagy annak vélt betegségben szenvedő felnőttnek – az ún. T4 program keretében – a módszeres, szervezett, folyamatos, szakszerűen kivitelezett elpusztításához vezetett (9).

A tudomány megbecstelenítése

A totális biokratikus állam nem egyszerűen szabad utat engedett az élettudományok, elsősorban a genetika, az antropológia elfajzásainak. A rendszer szerves részévé, törvényi kötelezettséggé tette, egész-

ségügyi szolgálat rangjára emelte a közreműködést a népirtásban tetőző fajvédő célkitűzések megvalósításában.

Többről volt szó, mint néhány hatalomhoz jutott, torzult szellem bűnös tombolásáról. A náci fajvédő célok szolgálatára szegődött gyilkos, vagy a gyilkosok kezére játszó orvosi gyakorlat – a halálra szántak: a születési hibák, a fogyatékosok bejelentése, az elmebetegek állapotának jelentése, az elkülönítésük, a likvidáltakról a hozzátartozók számára tömegével készített fiktív orvosi értesítések stb. révén – végső soron a német orvostársadalom jelentős hányadát bűnrészessé tette (12). A háború után pedig az élet folyt tovább. A náci érában tevékeny, és annak szellemében nevelkedett orvosgenerációk fejébe plántált mentalitás – amelyik semmibe vette, áthágta a humanitárius hippokratészi elveket, élet és élet között képes volt különbséget tenni, emberi életeket leértékelni, a tudományban életellenes módszereket tudomásul venni, vagy elfogadni és alkalmazni – a háborús bűnösök pereiben nem került a vádlottak padjára.

A tisztulási folyamat nem is a megmételyezett német részről, hanem kívülről, az emigránsok és a szembesüléstől elborzadt és megrettent nyugati orvostársadalom felől indult meg, és az elszámolás máig nem fejeződött be. (Az Internet orvosi keresői a „náci medicina" kérdésre közel 320 közleményt adtak meg, többségük a legutóbbi másfél évtized termése. Dominálnak az angolszász világ orvosi lapjai. Egyetlen magyarként az Orvosi Hetilapban a nürnbergi perek kapcsán megjelent emlékezés képviseleti magát. Az Orvostörténeti Közlemények bibliográfiájában egyetlen témába vágó közlésre, egy könyvismertetésre sikerült rábukkannom. A problémakörrel foglalkozó orvosi, bioetikai kiadványok: könyvek, könyvfejezetek, monográfiák száma meghaladja a félszázat. Ezek jelentős része orvosegyetemi etikai tankönyvek számára készült. A magyar bioetika tankönyvek a kérdést egy-egy rövid bekezdéssel, néhány mondatos történelmi utalással intézik el.) A tanulságok levonásának első következménye az orvosi-tudományos tevékenység, az embereken végzett kísérletek nemzetközi szabályozása, 1946-ban a Nürnbergi Kódex, majd az 1964-es Helsinki Deklaráció megalkotása volt, amelynek azóta – válaszul az újabb és újabb kihívásokra – több módosított, továbbfejlesztett változata készült (5, 17).

A történések elemzését és a megfelelő következtetések levonását egyrészt az öntisztulás igénye motiválja. Lemosni (ha ez egyáltalán lehetséges) a pszichiátrián, a gyermekgyógyászaton, a nőgyógyászaton vagy a sugárbiológián, a genetikán, az antropológián, az élettanon és a farmakológián esett gyalázatot, ami legalább annyira szaktudományos, orvostörténeti, mint általános orvosi, kutatás- és gyógyításetikai kérdés. Ami a személyes felelősséget illeti: túl a kriminalitáson vagy a kollaboráció önmagukban sem egyszerű problémáin, olyan térben és időben messze ható fertőzésről van szó, amelyet nem egyszer kiváló koponyák, értékes tudományos eredményeket (is) felmutató, jól képzett tudós elmék fémjeleznek. (A faji higiéne, az értéktelen életek elvét megfogalmazó tételek többek között Konrad Lorenz munkásságára is hivatkozhattak. Annak idején, a tiltakozások ellenére ez nem volt elegendő a Nobel-díj-jelöltek sorából való törléséhez. Ernst Rüdin, Kraepelin mellett dolgozva a skizofrénia örökletes vonatkozásainak kutatásával lett a német pszichiátria vezető tekintélye. Oroszlánrészt vállalt az elpusztításra kiszemelt elmebetegek orvosi kritériumainak kidolgozásában. A nyugati világban, a kilencvenes évek második felében kirobbant botrány dacára mindmáig a legnépszerűbb kézikönyvek közé számít a bécsi náci anatómusprofesszor, Pernkopf tájanatómiája. Több mint alapos a gyanú, hogy kiváló ábráinak jelentős része a fasiszta terror áldozatairól készült. A strassburgi egyetem anatómiai intézetének igazgatója, August Hirt heidelbergi veseinnervációs kutatásaival, majd az intravitális fluoreszcens mikroszkóp egyik konstruktőreként tette ismertté a nevét a 30-as években. Utóbb a közeli (Natzweiler) koncentrációs táborban őrzött hadifoglyok koponyáiból készített ún. antropológiai gyűjteménye révén híresült el. És lehetne folytatni a sort.)

Hová tűntek az orvosok?

A témától való ódzkodás, de még a kívülálló tartózkodás is annál kevésbé tartható, mert a tragikus történések már a kezdetektől fogva – noha a fokozatosan, kevésbé brutálisan bontakozó biokrácia viszonyai közepette más módon – nem hagyták érintetlenül a magyar orvostársadalmat sem.

A hazai orvoslétszám alakulását kutató statisztikák (4) nem tükrözik azt a nehezen megbecsülhető emberi, szakmai és erkölcsi veszteséget, amely ezen, Horthy nevével fémjelzett korszak bűnéül róható fel. Az 1920-ban – a huszadik századi Európában első fajvédő jellegű diszkriminációs törvényként – elfogadott numerus clausus a magyar orvostársadalom 25 éven át tartó és egyre gyorsuló, gyökeres átstrukturálódását indította el. A rendelkezés az egyetemre felvehető nemzetiségi hallgatók számát a lakossági részarányukra korlátozta. Az ekkortól nemzetiségnek minősülő zsidó hallgatókét 6%-ban, a praktizáló orvosokét 10 éven belül 20%-ban megszabó törvény életbe lépésekor a háború utáni Magyarország orvosainak majd a fele volt zsidó származású (7). (A lakossági számarányukhoz képest szembetűnő felülreprezentáltságuk a másfélszáz évvel korábbi első nagyobb szabású bevándorlási hullám idején talált sajátos viszonyokra vezethető vissza. Az akkori nagybirtokos és céhes szervezettség erősen korlátozta az újonnan betelepültek számára a megélhetést a mezőgazdaságban és a kézműves iparban, a közigazgatási, közszolgálati pályákat a diszkriminációs rendelkezések tették számukra hozzáférhetetlenné. A kereskedelmi és a pénzügyi tevékenység mellett a polgári, alkalmazotti, a szabadfoglalkozású értelmiségi pályák felé nyílt szabad út. Az orvosképzésre és az orvosi tevékenységre ráadásul, tekintettel a megszaporodott közegészség- és járványügyi fel-

adatokra, nem vonatkozott a közszolgálatban egyébként érvényes diszkrimináció. A kiegyezéssel szinte egy időben megalkotott, az állampolgári jogegyenlőségről szóló törvény tette teljessé a folyamatot, melynek nemcsak a zsidó származású értelmiségiek magas számaránya tulajdonítható, de az is, hogy a többi közép- és kelet-európai államhoz képest jelentősen előrehaladt a zsidóság asszimilációja.)

A vesztes háború, a Trianon utáni politika és sanyarú gazdasági állapotok, a hamarosan beköszöntő világgazdasági válság közepette ez a történelmi háttér mit sem nyomott a latban. Törvényes támogatást kapott viszont az antiszemita eszmeiséggel felvértezett kíméletlen kenyérharc (6). A lakosság számához mérten ugyanis ekkor – részben az elcsatolt területekről történt tömeges áttelepülésnek is köszönhetően – különösen a fővárosban és a nagyobb városokban aránytalanul magas volt az orvosok száma (4). Az egyetemeken mindennapossá váló atrocitások a zárt számok által megengedett kisszámú zsidó hallgatóság sorait is megritkították. Hogy az országot emiatt – orvosnak készülők és diplomás orvosok – hányan hagyták el, hogy külhonban keressenek boldogulást, szakmai karrier lehetőséget, nem tudható. Mindenesetre, a „keresztény kurzus" alaposan átpolitizálódott orvosszakmai közössége, egzisztenciális érdekeit követve, nagy buzgalmat tanúsított a törvény következetes végrehajtásában. Az 1936-ban kormányzati kezdeményezésre létrehozott Orvosi Kamara, és a benne hamarosan hangadó szerephez jutott Magyar Orvosok Nemzeti Egyesülete (MONE) élen járt az 1938-as és 39-es, majd a harmadik, 1941-es, leplezetlenül fajvédő zsidótörvényeknek már az indítványozásában, az előkészítésükben is. Az Orvosi Kamara indítványozására a zsidónak minősülők számaránya (miközben ezek köre az egymás után következő törvényi meghatározások szerint egyre bővült) a szakmai szervezetekben sem haladhatta meg a 20%-ot. A MONE javaslatát, hogy ti. zsidó orvos keresztényt ne gyógyíthasson, ill. hogy köteles legyen a származását feltüntetni, végül is ekkor nem, csak 1944-ben, a Sztójay-kormány idején iktatták törvénybe. A szegedi Orvosi Kamara viszont már 1941. dec. 14-iki ülésén csatlakozott a hódmezővásárhelyi MONE-fiók elnökségének átiratához a zsidó orvosok gyakorlatának megszigorítása ügyében, és országos csatlakozást sürgetett (11). 1944 tavaszától a német megszállás és a zsidók gettóba zárása után pedig tömegével futottak be az igénylések a „felszabadult" orvosi rendelőkre is.

A kérdéses időszaknak már a származási arányokban is (1) tükröződő óriási orvosveszteségének tetemes része a Kamara több mint készséges törvénykövető tevékenységének tulajdonítható. Az 1941-ben megkezdődött munkaszolgálatra a behívás egy foglalkozási ágban sem működött gördülékenyebben. A Kamara tálcán kínálta a készenlétben tartott listákat. A fizikai megsemmisítés piszkos munkájának javát a deportálások során már a németek végezték el. (Kivételt képeznek ez alól a munkaszolgálat során, és a gettósítás, bevagonírozás közben, magyar fennhatóság alatt és közreműködéssel elpusztultak. A legsúlyosabb eset az ún. diplomás század, 216 diplomás, többségében orvos és gyógyszerész munkaszolgálatosának lemészárlása volt a nyilas hatalomátvétel első napján Pusztavám mellett.) A tragikus végkimenet késleltetése a Magyar Orvosi Kamara törekvéseivel szembehelyezkedő Keresztes-Fischer Ferenc belügyminiszter ellenállásának, majd a megszállás utáni letartóztatását követően Johann Béla államtitkár ellentmondásoktól nem mentes, de a szakmai munkaszolgálatot illetően következetes tevékenységének köszönhető. Az időközben visszacsatolt Felvidékkel és Észak-Erdéllyel is megnövekedett lakosság egészségügyi ellátásáért érzett felelősségtől vezérelve (és a nagyszámú orvos frontra vezénylése nyomán kialakult orvoshiány miatt) a miniszter szembeszállt a törvényi előírásokat is keveslő Kamarával. Igyekezett megakadályozni a zsidó orvosok fizikai (nem kevesek számára egyúttal a fizikai megsemmisítést jelentő) munkaszolgálatát, s ebben az 1942-ben kinevezet Nagybaczoni-Nagy Vilmos honvédelmi miniszter személyében támogatóra talált. A törvény kijátszásával a HM a munkaszolgálatot kötelező szakmai szolgálatra változtatta, miközben a belügy az orvosi állások mind nagyobb részét a hatáskörébe vonta, közegészségügyinek átminősítve őket. Az 1942 őszén elrendelt szakmai munkaszolgálat összességében majd 1500 zsidó orvos számára jelentett haladékot a deportálások megindulásáig; mentesítést a keleti fronton végzett kegyetlen fizikai munkaszolgálat alól; és – ha kényszermunkahelyen és sokszor lehetetlen állapotok között, nagy szükségben, mégis – a visszatérést a gyógyításba. (Az 1938-as statisztika szerint mindösszesen 10 590 volt az orvosok száma Magyarországon.) A háború utáni első összeírás végül a 2000 hadbavonult orvos mellett 2000 zsidó deportált, és 900 munkaszolgálatos orvost könyvelhetett el veszteségként (1).

Történelmi lecke

Súlyos mulasztása a mai, egészen más módon, lényegében civil kezdeményezésre szerveződött, de azonos néven működő Magyar Orvosi Kamarának, hogy csatlakozva az általános elhallgatáshoz, mindeddig meg sem kísérelte a szembenézést múltjának ezzel a dicstelen fejezetével.

Az üldöztetések elszenvedői ugyan nem tagadták meg a tanúskodást (3, 8, 10, 14), ám tartózkodtak attól, hogy ítéletet mondjanak az orvosi etika ellen vétő magatartás felett. A népbírósági perekben és a háború utáni igazolási eljárások során mindössze néhány, kirívóan militáns vezető személyiség elmarasztalására került sor. Gyanítható az is, hogy az igazolások során nemegyszer személyükben vétleneket is érhetett igazságtalan hátrány, miközben közel járunk hozzá, hogy a valódi bűnösöket mára, mint a kommunizmus áldozatait mártírglória övezze. A vádlottak padja és a szakmai ítélethozatal helyett pedig a feledés homályába került – s a könyvpiacon dúló kritikátlan „nosztalgiahullám" láttán nem elképzelhetetlen az sem, hogy valahol már újrakiadás-

ra vár – a korszaknak a magyar szerzők által jegyzett, fajvédő orvosi szakirodalma. (A kézirat lezárása óta eltelt időben megjelent Bosnyák Zoltánnak, az egykori Zsidókérdést Kutató Magyar Intézet vezetőjének több műve. Egyelőre nyugvópontra jutott a korabeli parlament szélső jobboldalán politizáló, a fajelméletet támogató tudományos megnyilatkozásairól hírhedt, akadémiai tagságától a háború után megfosztott Orsós professzor rehabilitásának ügye.)

Epilógus

Felmerülhet a kérdés, érdemes-e előcitálni történelemkönyvekbe illő fejezeteket, kell-e a régi sebeket megbolygatni? Ám a kérdés meg is fordítható: begyógyulhatnak-e a sebek, megbékélhetünk-e a múlttal addig, amíg a kollektív amnézia folytán ott éktelenkedik benne a hatalmas fekete lyuk? Az „ordas eszme", és ilyen-olyan álorcát öltött mutánsai ráadásul itt lappanganak közöttünk. A gyűlölködés szelleme – amelyet kibeszéletlenül hagyva se lenyelni, se kiköpni nem leszünk képesek – időről időre kiszabadul a palackból.

Az egyetemes tudomány problémái iránti fogékonyság és felelősségérzet, a hivatás tekintélyén esett csorba önmagában is indokolja a kérdéssel való foglalkozást. Nevezetesen azzal, hogy miféle veszélyeket hordoz, ha az orvostudomány a gyógyítás érdekeinek az elsődlegessége helyett a hatalmi politika eszközéül szegődik. De ezt kívánja a kegyelet érzése is. Az áldozatok, az elűzöttek emléke, a német szövetséges oldalán háborúzó magyar hadsereg frontra vezényelt, és így áldozattá vált orvosainak, ápolóinak járó végtisztesség, és azoknak, a többségükben máig névteleneknek a példája, akik a nehéz időkben a lelkiismeretükre, az emberségükre hallgattak. Egzisztenciájukat, nemegyszer az életüket kockára téve szembeszegültek a korszellemmel, nem álltak be a sorba. Nem sereglettek a „zsidótlanított" állásokon, praxisokon osztozni, de klinikáikon, kórházi osztályaikon védelmet nyújtottak, foglalkoztatták jogfosztott orvostársaikat, betegeik között bújtattak üldözötteket. (Néhány epizód a mindeddig csupán részlegesen feltárt és vizsgált történésekből: A német megszállás után győri kórház felszerelésének egy részét titokban a pannonhalmi apátságba menekítették, ahol az ott megbúvó üldözöttek számára kórházat rendeztek be. A Budapesti Önkéntes Mentőegylet a tilalom ellenére foglalkoztatott zsidó szakembereket; és igyekezett segíteni a gettó betegein. A református egyház égisze alatt működő, Jó Pásztor Misszió búvóhelyein, a Vöröskereszt ideiglenes kórházaiban is besegítettek orvosok, ápolók, számíthattak némi külső segítségre. A szentgotthárdi gettóba bejáratos volt, és tőle telhetően gyógyított egy helyi orvos. Menedéket nyújtott a budai Irgalmasrendi és a Maros utcai kórház. Az utóbbi személyzetét végül a nyilasok betegeikkel együtt gyilkolták halomra. A szegedi professzori kar is támogatta Rusznyák, Riesz és Purjesz professzorok mentesítési kérelmét, akiket végül az utolsó pillanatban, Ausztriában sikerült leszedni az Auschwitzba tartó szerelvényről. A kolozsvári egyetem dékánja 1944-ben körlevélben utasította a klinikákat, hogy minden üldözöttet és szökevényt, nemzetiségétől és vallásától függetlenül vegyenek fel, ha védelemért jelentkezik (1, 2, 13, 15, 16).

Nem voltak elegen hozzá, hogy gátat vessenek a gyilkos áradatnak, de példát mutattak emberségből, helytállásból a nehéz időkben.

IRODALOM: 1. *Braham, R. L.:* A népirtás politikája. – 2. Helytállás. Embermentő orvosok és egészségügyiek 1944-45. MEASZ, Budapest, 1996. – 3. *Julesz M.:* Kirándulás a pokolba. Szépirodalmi Kiadó, Budapest, 1971. – 4. *Kapronczay K.:* Az orvos létszám alakulása 1841-1989 között. Orv. Hetil., 1996, *137,* 422-424. – 5. *Katz, J.:* The Nurenberg code and the Nurenberg trial. A reappraisal. JAMA, 1996, *276,* 1662-1666. – 6. *Kovács M. M.:* Aesculapius militans. Valóság, 1986, *8,* 69-82. old. – 7. *Kovács M. M.:* Ügyvédi és orvosi politika a zsidótörvények idején. Mozgó Világ, 1999, *11,* 107-115. old. – *Levendel L.:* A túlélő. Magánkiadás, Budapest, 1993. – 9. *Lifton, R. L.:* Náci orvosok. Alexandra Kiadó, Pécs, 1998. – 10. *Magyar I.:* Tanulságos utazás. Magvető Könyvkiadó, Budapest, 1969. – 11. Magyar Orvoskamarai Közlöny. 1941. 31. old. – 12. *Maretzki T. W.:* The documentaion of Nazi medicine by german medical sociologisits: a review article. Soc. Sci. Med., 1989, *29,* 1316-1330. – 13. Mementó. Magyarország, 1944. Kossuth Könyvkiadó, 1974. – 14. *Nyiszli M.:* Mengele boncoló orvosa voltam az auschwitzi krematóriumban. Magánkiadás, Budapest, 1946. – 15. *Szállási Á.:* A kolozsvári egyetem elfelejtett évei. Orv. Hetil., 1997, *138,* 2809-2811. – 16. *Szenes S.:* Befejezetlen múlt. Magánkiadás, Budapest, 1986. – 17. *Vollmann, J., Winau, R.:* Informed consent in human experimenation before the Nurenberg code. Brit. Med. J., 1996, *313,* 1445-1447. – 18. *Weyers, W.:* The death of medicine is Nazi Germany. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia PA 1998.

Gábor Zsuzsa dr.

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

Telefon: 06 (20) 934-9449

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ *ajánlata*

Tóth Csaba:
Az urológia színes atlasza

A szerzők mintegy százötven ábrán mutatják be a legfontosabb urológiai elváltozásokat: vese, ureter, húgyhólyag, húgycső, prostata, a nemi szervek fejlődési rendellenességei, daganatai, gyulladásai, sérülései, kövei. Minden esetben ismertetik az elváltozás főbb jellemzőit, diagnosztikáját, differenciáldiagnosztikáját, kezelési lehetőségeit, szövődményeit.

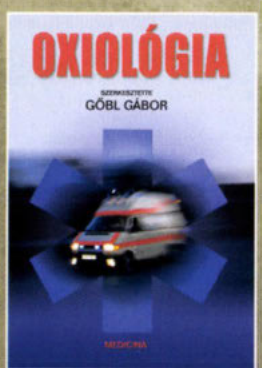
Formátum: 202 x 226 mm *Terjedelem:* 104 oldal *Bolti ár:* 2700 Ft

Andreoli, Bennett, Carpenter, Plum
Cecil: A belgyógyászat lényege
A magyar kiadást szerkesztette: Fehér János

Fordította: Aszalós Zsuzsa, Drexler Miklós, Lengyel Gabriella, Rácz Károly, Sipos Gábor, Sréter Lídia, Vereckei András

A „Cecil Essentials of Medicine" tankönyvet a W. B. Saunders Company első ízben 1986-ban adta ki. Az orvostanhallgatóknak szánt, a patinás „Cecil Textbook of Medicine" ismeretanyagán nyugvó, világhírű szakemberek által írt könyv 1997-ben már negyedik kiadásban jelent meg.
Szerkezeti és stiláris szempontból minden fejezet egyforma. A fejezetek elején a szerzők áttekintik a biológiai és patofizikai eredményeket; a diagnosztikai és a terápiás tudnivalókat algoritmusokba foglalták. A könyvet elsősorban orvostanhallgatóknak, családorvosi és belgyógyászati szakvizsgára készülő orvosoknak ajánljuk, de minden praktizáló orvos haszonnal forgathatja, ha szeretné felfrissíteni ismereteit vagy megoldandó diagnosztikai-terápiás problémája van.

Formátum: 214 x 275 mm *Terjedelem:* 1000 oldal *Bolti ár:* 7200 Ft



Oxiológia
Szerkesztette: Göbl Gábor

A teljesen új formában megjelenő Oxiológia az alapvető életműködések akut zavaraival és a legfontosabb komplex életműködések azonnali ellátást igénylő rendellenességeivel foglalkozik, de új szemlélettel: új, korszerű gyógyszerek, eszközök, eljárások ismertetésével egészül ki.

Formátum: 168 x 238 mm *Terjedelem:* 636 oldal *Bolti ár:* 4800 Ft

MEDICINA KÖNYVKIADÓ RT.
1054 Budapest, Zoltán utca 8. Levélcím: 1245 Budapest, 5. Pf. 1012
E-mail: medkiad@axelero.hu Honlap: www/medicina-kiado.hu
Kereskedelmi osztály: 1054 Budapest, Zoltán utca 7. Telefon: 302 6288 Telefon/fax: 302 6293

Alkohológia

A mérsékelt alkoholfogyasztás hatásai az éhomi inzulin- és glukóz-koncentrációra, valamint inzulin-érzékenységre klimaxon túli nőkben. Davies, M. J. és mtsai (David J. Baer, PhO, US Dep. of Agriculture, Agricultural Reaserch Service, Belts-ville Human Nutrition Research Center, BARC-E, Bldg 308, Room 218, Beltsville, MD 20705): JAMA, 2002, *287*, 2559-2562.

Azon korábbi vizsgálati eredményekre alapozva, hogy *1.* a hyperinsulinaemia és csökkent inzulin-érzékenység mind a cardiovascularis betegségek, mind a 2-es típusú diabetes mellitus kockázati tényezői, *2.* napi 1–2 italnyi alkoholfogyasztás – csökkentve az éhomi inzulin-koncentrációt és/vagy javítva az inzulinérzékenységet – a 2-es típusú diabetes mellitus kockázatát csökkenti, *3.* a menopauza mind a cardiovascularis megbetegedések kockázatának fokozódásával, mind a hyperinsulinaemia, ill. csökkent inzulin-érzékenység prevalenciájának növekedésével együtt járó állapot, randomizált–kontrollált vizsgálatukkal – a szerzők tudomása szerint elsőként – arra keresték a választ, hogy vajon a naponkénti kismértékű/mérsékelt alkoholfogyasztás milyen hatást gyakorol a menopauzában lévő, cukorbajtól mentes, diétás előírásokat szigorúan betartó nők éhomi inzulin- és glukóz-koncentrációjára, valamint inzulin-érzékenységére.

A kiválasztás szempontjainak (50 év fölötti életkor, hormonpótló kezeléstől mentesség, bizonyos határokon belüli testsúly, „egészségesség" stb.) és egyéb módszerbeli követelményeknek (diéta tartása stb.) megfelelés figyelembevételével a teljes körű adatgyűjtés félszázat alig meghaladó számú nő köréből történt; őket fejenként 3000 USD-vel honorálták.

A nyolchetes periódusokban lefolytatott vizsgálat főbb eredményei: napi 30 g/die alkoholfogyasztás – viszonyítva a 0 g/die alkoholfogyasztáshoz – az éhomi inzulinkoncentrációt 19,2%-kal csökkenti, az inzulinérzékenységet 7,2%-kal növeli (míg a plazma glukózkoncentrációjára értékelhető befolyásolással nincs). 15 g/die alkoholfogyasztás a fenti paraméterek egyikében sem eredményez szignifikáns változást. Míg az előbbi alkoholdózis 10,3, az utóbbi 7,8%-kal csökkentette az éhomi triglicerid koncentrációt. A normális súlyú, súlytöbblettel rendelkező és obes nőkre nézve az eredmények értékelhető eltérést nem mutattak. A hatás a tiszta szesznek, és nem valamely alkoholféleségnek (például vörösbornak) volt tulajdonítható.

Az egyébiránt általuk is hangsúlyozottan „túl kis létszámú" populáción lefolytatott vizsgálat eredményeiből levonható következtetésüket akként megfogalmazva, hogy a 30 g/die (naponként 2 italnyi) alkoholfogyasztás kedvező hatást gyakorol a menopauzában lévő, nem diabeteses, azon túl is egészséges nők inzulin- és triglicerid koncentrációjára, valamint inzulin-érzékenységére (ami által csökkentheti mind a 2-es típusú diabetes, mind a cardiovascularis megbetegedések kockázatát), mások vizsgálati eredményeire apellálva egyúttal figyelmeztetnek: mivel a napi 1–2 italnyi alkoholbevitel a dehidroepiandroszteron és ösztron-szulfát szérumszintjét (következésképp: az emlőrák kockázatát) is növeli, a mérsékelt alkoholfogyasztásnak a fenti összefüggésben általuk is észlelt „potenciális" jótékony hatását az utóbbi körülmény egyidejű hangsúlyozásával „propagáljuk".

Péter Árpád dr.

Diabetológia

Glargin inzulin használata 1-es típusú diabetika terhessége során. Devlin J. T., Hothersall, L., Wilkis, J. L. (Maine Center for Diabetes, 100 U. S. Rt. 1, Unit 116, Scarborough, ME 04074, USA): Diabetes Care, 2002, *25*, 1095-1096.

Egy 37 éves ápolónő második terhességének eseményei írják le a szerzők. A betegnek 9 éves kora óta ismert 1-es típusú diabetese, első terhessége során kettős ikreket észleltek a 10. gestatiós hétben. Az addigi többszörös humán reguláris és NPH inzulinterápiát lispro inzulinra (Humalog) váltották, s ezzel jó szénhidrátanyagcserét biztosítottak. Bár már a terhesség 13. hetében kimutatták ultrahanggal, hogy az egyik ikermagzat elhalt, gondos további észlelés mellett a 36. héten egészséges leánygyermeket szült. Átmeneti újszülöttkori hypoglykaemiától és icterustól eltekintve semmi egyéb probléma nem volt, az anyának sem voltak microangiopathiás szövődményei.

3 évvel később jelentkezett 9 hetes újbóli terhességgel, ekkor humán reguláris, valamint lispro insulint (este) és NPH insulint kapott lefekvéskor. A HbA_{1c}–szintje a normális tartományban mozgott, de a terhesség hányingerrel szövődött, és éjszaka hypoglykaemiás epizódok jelentkeztek, több alkalommal glucagon adására is sor került. Ezen epizódok egyike során a férj már nem tudta felébreszteni feleségét, aki így került intézetbe. Vérnyomása és szívműködése, valamint az elektrolitek egyensúlyban voltak, de a szérumcortisol értéke a késő éjszakai órákban igen alacsony volt. A főleg éjszaka jelentkező hypoglykaemiás epizódok miatt NPH inzulin helyett glargin inzulinra váltottak a terhesség 14. hetétől, s ezzel kifogástalan szénhidrát-anyagcserét tudtak biztosítani olyannyira, hogy a terhesség hátralévő részében hypoglykaemiás epizódok már nem jelentkeztek. Az asszony a 37. terhességi hétben egészséges fiúgyermeket szült. Átmeneti neonatalis hypoglykaemiától eltekintve a postpartalis szak teljesen eseménytelenül zajlott.

A szerzők saját esetük ismertetése alapján is úgy vélik, hogy a lefekvéskor adott NPH inzulint célszerű terhesség során kicserélni a biztosabb hatású glargin inzulinra akkor is, ha ezen inzulin adása során a retinopathia súlyosbodását figyelték meg (nem a szerzők esetében és nem terhességben, *Bolli G. b., Owens D. R.:* Lancet, 2000, *356*, 443-445.).

Iványi János dr.

Az orlistat-terápia hatásossága túlsúlyos és elhízott, inzulinnal kezelt 2-es típusú diabeteseseken. egyéves randomizált vizsgálat. Kelley, D. E. és mtsai (3459 Fifth Ave., Univ of Pittsburgh Montefiore Hosp., N809 Pittsburgh, PA 15213, USA): Diabetes Care, 2002, *25*, 1033-1041.

Az orlistat, ez a gastrointestinalis lipáz inhibitor jól bevált elhízott betegek kezelésében, így a 2-es típusú diabetesesekben is. Mivel egyre több 2-es típusú diabeteses beteg kap inzulint, melynek viszont súlyt növelő hatása ismeretes, indokoltnak látszott olyan betegcsoportban kipróbálni az orlistatot, amelyben a 2-es típusú betegek már döntő többségben vagy inzulint, vagy inzulint és egyéb per os antidiabetikumot kaptak. A vizsgálatban, amelyik kettős vak, randomizált és placeboval kontrollált kezelés formájában zajlott 1 éven át, az USA 43 centruma vett részt pittsburghi irányítással.

A betegek naponta 3 × 120 mg orlistatot vagy placebót kaptak addigi kezelésük mellé. Testtömegindexük 28–43 kg/m² között volt induláskor, a placebót kapó csoportba került betegek napi inzulinadagja 84 E, az orlistatos csoportba lévőké 71,3 E volt. Az inzulin mellé adott sulfonylurea, illetve metformin adagja azonos volt mindkét csoportban. Kizárólag inzulinnal a placeboval kezelt csoport 69,9%-át, az orlistatosok 72,9%-át kezelték. Az alkalmazott terápia ellenére a kísérlet indulásakor a szénhidrát-anyagcserét reprezentáló HbA_{1C} értéke mindkét csoportban 9%-os volt. Ennek ismerete azért volt fontos, mert az egyéves vizsgálat során a megítélés szempontjából 10% alatti és feletti HbA_{1C}-értékeket vettek figyelembe. Természetesen az orlistatterápia eredményességét illetően gondosan ellenőrizték a betegek testsúlyát, vérnyomását, a szérumlipideket és a vércukorszint alakulását.

Az eredmények eléggé meggyőzőek voltak az orlistat hatását tekintve. A testsúlycsökkenés a kiinduláshoz viszonyítva szignifikánsan jelentősebb volt, mint a placebót kapottak között (3,89% vs. 1,27%). A szénhidrát-anyagcsere is jelentősen javult az orlistattal kezeltek között (HbA_{1C}-csökkenés 0,62% vs. 0,27%, éhomi vércukor 1,63 mmol/l vs. 1,08 mmol/l). Az inzulin napi adagja az orlistatos csoportban 8,1 E-gel volt csökkenthető, a placebós csoport 1,6 E-ével szemben. Az egyéb paraméterek közül a szisztémás vérnyomás viselkedése nem mutatott különbséget, a lipidek közül azonban az összkoleszterin és az LDL-koleszterin szintje, valamit az LDL/HDL arány jelentősebben csökkent az orlistattal kezeltek között, a triglicerid szintjében nem volt különbség.

Az eredmények egyértelműek voltak arra vonatkozóan, hogy az elhízott és már inzulinra szorult 2-es típusú diabetesesek anyagcseréjét, testsúlyát, cardiovascularis rizikóját a terápiához adott orlistat – legalábbis egyéves terápia során – kedvezően befolyásolja.

Iványi János dr.

Endokrinológia

Glucocorticoidpótlás a hypophysis-sebészetében: irányelvek a perioperatív megítélésre és a kezelésre. Inder, W. J. és Hunt, P. J. (Dept. of Med., St. Vincent's Hosp. and Univ. of Melbourne, Melbourne Ausztrália 3065): J. Clin. Endocrinol. Metab., 2002, *87*, 2745–2750.

A hypophysisben lévő adenomák sebészi eltávolítása előtt feltétlen tájékozódni kell a hypothalamus-hypophysis–mellékvese rendszer működéséről és ennek ismeretében a perioperatív és a műtét utáni glucocorticoidpótlás szükségességéről. Ez a kérdés egyértelműen még nem teljesen tisztázott, és az ausztráliai-újzélandi szerzőpáros ezért próbált meg irodalmi áttekintésében olyan irányelveket adni, melyek segítségével biztonsággal lehet tájékozódni a glucocorticoidterápia szükségességéről.

Ha már a műtét előtt tisztázott, hogy ACTH-elégtelenség áll fenn (Synacthen próbával igazolva), akkor 48 órán keresztül nagyobb adagú és folyamatosan csökkenő mennyiségű hydrocortison adása indokolt. Amennyiben a hypothalamus-hypophysis–adrenalis rendszer *(HPA)* funkciója érintetlennek látszik műtét előtt, és a szelektív tumoreltávolítás biztosan lehetséges, akkor perioperatív glucocorticoidokra nincs szükség.

A következő kérdés az, hogy a posztoperatív szakban szükséges-e glucocorticoidkiegészítés. Ennek megítélésére a plazma cortisolszintjének meghatározását tartják szükségesnek különböző időpontokban. Teljesen ép HPA–funkció esetén az inzulinpróba számít az „arany standard vizsgálatnak", de a ritkán fellépő esetleges mellékhatások miatt vannak, akik az éjszakai metyrapon tesztet szívesebben használják *[Ref.: nálunk metopiron teszt)*. Alternatívaként szóba jöhet még a glucagonstimulatiós próba, valamint corticotropin-releasing hormon stimulációs teszt (CRH).

Ha ezek segítségével (s e próbák után) a reggel 8 órakor mért cortisolszint 3,6 μg/dl-nél kevesebb, akkor fenntartó adagú, 15–30 μg/nap glucocorticoidpótlás szükséges. Ha a cortisolérték 3,6–9 μg/dl érték között mozog, akkor is feltételezhető ACTH-elégtelenség, s ekkor reggelente 10–20 mg pótlásra van szükség átmenetileg és a próba megismétléséig. Amennyiben a cortisolszint 9–16 μg/dl érték között van, akkor az ACTH-hiány vitatható, de pl. stresszállapotokban szóba jöhet az újabb próba elvégzéséig (7 nap múlva) glucocorticoidpótlás, esetleg várakozás az újabb tesztvizsgálat eredményéig. Egyértelmű a pótlás szükségtelensége akkor, ha a cortisolszint meghaladja a 16 *m*g/dl értéket, ez a HPA-tengely normális funkciója mellett szól, ez esetben nincs szükség pótlásra. A műtét utáni cortisolmeghatározás időpontját illetően nincs teljes egyetértés, a műtétet végzők megítélése alapján azonban leginkább 1 hét múlva, illetve a fenti értékek figyelembevételével 4–6 hét múlva szükséges a tesztvizsgálat elvégzése.

Közleményük végén a szerzők áttekinthető algoritmust mutatnak be, melynek segítségével eléggé könnyen lehet tájékozódni arról, hogyan és mikor kell elhárítani a műtét után észlelhető ACTH-hiányt.

Iványi János dr.

Élettan

A testösszetétel mérése kettős energiájú rtg-abszorpciometriával, illetve ágy mellett kalipermetriával és bioelektromos impedanciával COPD-s betegségeken. Steiner, M. C és mtsai (Glenfield Hosp., Gleichester. Anglia. e-mail: michael. steiner@uhl-tr.nhs.uk): Eur. Respir. J., 2002, *19*, 629.

A tápláltsági hiányosság megítélése csupán a testsúly méréséből nem lehetséges, a testzsír és a zsírmentes testtömeg ismerete fontos. *[Ref.: Standard módszer a hidrostatikus mérés, ez azonban betegeknél nehézkesen lenne alkalmazható.]* Leginkább a csontállomány megítélésére használatos dual energy X-ray absorptiometry-t (DEXA) tartják referenciaértékűnek a testösszetétel vizsgálatára, így a szerzők 53 férfi és 35 COPD-s nőbetegen a fekvő testhelyzetben Lunar Expert-XL csontdenzitométerrel meghatározott lágyrésztömeg, csonttömeg, zsírmentes testtömeg és zsírtömeg érzékéhez hasonlította a Bodystat 1500 bioelektromos impedancia mérővel, valamint az antropometriai módon, 4 kaliperérték és a Durnin-Wormesley-táblázat felhasználásával számított testösszetétel-értékeket.

A mérések reprodukálhatósága 7 hét elmúltával mindhárom módon

kiváló – a 43 dekás súlygyarapodást is tekintve. A zsírmentes testtömeg, illetve az annak a testmagasság négyzetére vonatkoztatott „index"-értéke a DEXA méréshez képest impedanciával alacsonyabb (átlagban 0,72 kg-mal), kalipermetriával átlagban 1,7 kg-mal magasabb.

Az alultápláltság kritériumának a 21 alatti testtömegindexet (BMI: kg/magasságméterben a négyzeten), illetve a nőkön 15, férfiakon 16 alatti zsírmentes testtömegindexet (zsírmentes testtömeg kg/magasság négyzete) véve, DEXA-val a betegek 49, impedanciával mérve 48, kalipermetriával mérve 38%-uk bizonyult hiányosan tápláltnak. Az impedancia érzékenysége 86%, specificitása 88%, a kalipermetriáé 74% és 98% a DEXA-hoz képest, a hiányos tápláltság kimutatására.

A költséges és nehezebben elérhető DEXA helyett a bioelektromos impedancia mérését javasolják ágy melletti módszerként, és a zsírmentes testtömegindex, mint mérőszám használatát.

Apor Péter dr.

Gyógyszertan

Az újabb generációs fluorokinolonok közötti választásról. Nightingale, C. H. (Institute International Health Care Studies, Hartford Hospital, University of Connecticut, School of Pharmacy, Hartford, USA): Antibiotics Chemotherapy, 2002, *6*, 10-11.

Az átlagos életkor és a krónikus betegek élettartamának növekedése új feladatokkal szembesíti a kezelőorvost. Állandó probléma az antimikrobás szerek jótékony és esetleges káros hatásainak mérlegelése. A bakteriális fertőzések kezelésére hatásos, alacsony toxicitású szert célszerű alkalmazni. Olyan gyógyszerre van szükség, amelynek nemcsak megfelelő farmakokinetikája, illetve farmakodinamikája és jó interakciós profilja van, hanem a kezelés során nincs szükség a dózis módosítására, valamint monitorozásra.

Az első fluorokinolon (ciprofloxacin) megjelenése óta számos újabb generációs készítmény (moxifloxacin, gatifloxacin és levofloxacin) került a piacra. E szereket gyakran használják területen szerzett légúti fertőzések kezelésére. Hatásosak ugyanis a leggyakoribb kórokozók ellen, farmakokinetikus profiljuk lehetővé teszi a napi egyszeri adagolást, kevés mellékhatásuk van. Sok hasonlóságuk mellett feltétlenül ismerni kell azonban különbözőségeiket is.

Az első generációs készítménnyel szemben mindhárom szernek nagyobb mértékű *S. pneumoniaevel* szembeni aktivitása, hatásosak továbbá Grampozitív coccusok, intracelluláris baktériumok és az atípusos kórokozók ellen. Közülük *in vitro* a moxifloxacin a leghatékonyabb a *S. pneumoniaeval* (penicillinérzékeny, mérsékelten érzékeny, rezisztens) szemben, továbbá több anaerobra is hatásos.

A moxifloxacin, a levofloxacin és a gatifloxacin egyaránt adható intravénásan és orálisan, ez pedig jelentősen megkönnyíti a kezelést. Mindhárom szer biológiai hasznosulása, valamint szövetekben és testnedvekben való megoszlása jó, a szöveti koncentráció eléri, vagy meghaladja a plazmakoncentrációt.

A fluorokinolonok felszívódását csökkentik a multivalens kationok, a vaskészítmények és a sucralfate. A gatifloxacin és a levofloxacin mintegy 70%-a, a moxifloxacin 20%-a változatlan formában a vizelettel ürül, ezért az előbbiek esetében vesekárosodottaknál a gyógyszer-akkumuláció elkerülésére dózisredukcióra van szükség.

A fluorokinolonok interakciói különbözőek. A gatifloxacin növeli a digoxin szérumkoncentrációját (digoxintoxicitás), a levofloxacin fokozza a warfarin hatását (vérzésveszély nő), a gatifloxacin és a levofloxacin óvatosan alkalmazható cukorbetegek esetében (hypo/hyperglykaemia lehetősége). A fluorokinolonok közül az interakciók ismeretében kell választani, illetőleg ezek ismeretében kell a beteget ellenőrizni.

A fluorokinolonok általában jól tolerálhatók, ritkán gastrointestinalis vagy központi idegrendszeri mellékhatások fordulnak elő. Ezek azonban általában enyhék, és a kezelés megszakítását nem teszik szükségessé. Mindhárom fluorokinolon esetében ritkán észlelték a QTc-távolság általában tünetmentes megnyúlását, de ezzel kapcsolatos arrhythmia csak kivételesen volt észlelhető. Mégis célszerű a fluorokinolonok adását kerülni nem rendezett hypokalaemiás betegek, illetve olyanok esetében, akik a QTc–távolságot megnyújtó antiarrhytmiás kezelést kapnak.

Mindhárom fluorokinolon alkalmas a krónikus bronchitis akut exacerbatiójának, akut sinusitis és a területen szerzett pneumonia kezelésére. A konkrét terápia megválasztásánál és a kezelés követelésénél figyelembe kell venni a választott szer kiürülését és lehetséges interakcióit.

Károlyi Alice dr.

Iatrogén ártalmak

Fekélyes vastagbélgyulladás statinkezelés után. Rea, W. E. és mtsai (Department of Respiratory Medicine, Pilgrim Hospital, Boston, Anglia, levélcím: Dr. D. A. L. Boldy, Sibsey Road, Lincs PE21 9QS): Postgrad. Med. J., 2002, *78*, 286.

Egyre nő a lipidszintcsökkentő kezelés jelentősége azokban a betegekben, kiket jobban fenyeget a coronariaerek megbetegedése és összkoleszterinszintjük 5 mmol/l feletti. A lipidcsökkentők okozta komolyabb mellékhatás ritka: leginkább izomtoxicitás fordul elő, beleértve a rhabdomyolysist, mely szokványosan reverzibilis, ha a kezelés nem folytatódik. A szerzők betegében simvastatin adása során kiterjedt fekélyes vastagbélgyulladás alakult ki.

A 65 éves férfi 1 hónapja fennálló, naponta 5–10-szer jelentkező híg diarrhoeáról panaszkodik, melyhez görcs, puffadás és súlyvesztés nem társult. Távolabbi kórelőzményében ischaemiás szívbetegség szerepel, majd 1996-ban szívinfarktus, hypercholesterinaemiával. Felvétele előtt 1 évvel körzeti orvosa ismét észlelt coronariás attackot, mely miatt – miután e panaszok azonos időben keletkeztek a pravastatin kezelés kezdetével – e készítmény adását megszüntette. Ezután a beteg panaszmentessé vált; ekkor koleszterinszintje 6,4 mmol/l volt. Intézeti felvételekor viszont az alábbi gyógyszereket szedte: napi 75 mg aspirin, 50 mg atenolol, 2 5 mg enalapril, melyhez felvétele előtt félévvel napi 10 mg Zocort társítottak (= simvastatin, MSD), melyet 5 hónap múlva 20 mg-ra emeltek a beteg 5,6 mg-os koleszterinszintje miatt. Ezután nem sokkal az addig panaszmentes betegen az alábbi tünetek léptek fel: 38,1 °C láz, exsiccosis, bár érverése 70/min szaporaságú és szabályos volt. Has: normális bélhangok, enyhe puffadás. Rectalisan kifejezett érzékenység, kevés friss vérrel. Laboratórium: emelkedett ureaszint (9,5 mmol/l), 119 g/l-es haemoglobinérték, 24 g/l-es szérumalbuminszint. Fehérvérsejtek: mennyiségi és minőségi eltérés nélkül. Radiológia: tágult bélkacsok. Kezelés: a simvastatin adásának megszüntetése. Ekkor a flexibilis sigmoidoscopia fulminans proctitis és colitis képét mutatta, melyet a biopszia is alátámasztott. Kezelés: napi 4 × 100 mg hydrocortison iv. és a belek „nyugalomba helyezése", mely után a beteg állapota szépen javult, azonban, az 5. napon hasi fáj-

dalma erősödött és normális hőmérséklet mellett érverése 84/min-ra nőtt, majd izomvédekezést is észleltek, bélhangok nélkül. Radiológia: toxicus megacolon, elhalással a flexura lienalisban és multiplex, kis kiterjedésű perforatióval. Ezért panproctocolectomiát végeznek ileostomiával. Szövettan: súlyos ulcerativ colitis, polypusképződéssel; malignitas kizárható. Az intenzív osztályon 5 nap múlva kisfokú javulást észleltek, bár a vérnyomás állandóan alacsony volt a pressorkezelés ellenére. Stomaprobléma miatt újabb laparotomia: az ileostoma necroticus; szabad genny a hashártyán s a belkacsok között multiplex tályog. Kezelés: peritoneális mosás a használhatóvá tett ileostomán át. Ezután többszervi elégtelenség alakult ki, a felvételének 12. napján a beteg meghalt.

A simvastatinnak a reverzibilis myositis mellett az alábbi mellékhatásai vannak: fejfájás, kóros májfunkciós értékek (ritkán hepatitis) és emésztőszervi hatások: fájdalom, flatulentia, diarrhoea, nausea, vomitus. Ritkán bőrkiütés, hypersensitiv reakciók alopecia, anaemia, szédülés, paraesthesia, környéki neuropathia, sárgaság, hasnyálmirigy-gyulladás. 2001 májusáig ezenkívül az MSD központ 6 vastagbélgyulladásról tudott (4 ulcerativ, 1 kollagén és 1 egyéb), valamint 2 esetben a régebbi colitis fellobbanásáról. Diarrhoea 114, myasitis 96 esetben fordult elő. Természetesen a pravastatin, az atorvastin és a fluvastatin is okozott mellékhatásokat, melyek a hasban a lipidcsökkentéssel függnek össze: a nitrogén-oxid csökkenti a bélmotilitást, valamint serkenti a kininek produkcióját, melyek fokozzák a colitis aktivitását. Végül: 2001-es adatok szerint a benzafibrat megszünteti a vegyszercolitist.

Major László dr.

Fiatal betegen előzetes vesekárosodás nélkül kialakult acyclovir coma. Delerme, S. és mtsai (De Jonghe, B. = Serv. de Reanimation Medicale, Centre Hospitalier de Poissy-Saint-Germain, 10 rue du Champ-Gaillard, 78300 Poissy, Franciaország): Intensive Care Med., 2002, *28*, 661-662.

A széles körben elterjedt herpesellenes szer, az acyclovir toxikus hatásai elsősorban azokon az egyéneken fordulnak elő, akiknek valamilyen okból előzetes vesekárosodásuk volt, mivel az acyclovir túlnyomóan a veséken keresztül választódik ki.

A francia szerzők olyan fiatal férfi beteg kórtörténetét ismertetik részletesen, akin egyértelműen acyclovir okozta súlyos idegrendszeri károsodás alakult ki teljesen normális veseműködés mellett. A 37 éves fiatalember hevenyen kialakult görcsökkel, lázzal, fejfájással, jobb oldali hemiparesissel és mérsékelt aphasiával került intézetbe. A feltételezett vírus okozta meningoencephalitist a gerincfolyadékban észlelt lymphocytosis is alátámasztotta. A képalkotó módszerek eltérést nem mutattak, felvételekor a veseműködés teljesen normális volt. Bár a gerincfolyadékból a herpesvírust kimutatni nem tudták, vírusos eredet alapos gyanúja miatt 8 óránként 1000 mg intravénás acyclovir adását kezdték izotóniás sóoldatban, és ezt a kezelést 15 napon keresztül folytatták a beteg klinikai javulása mellett. Megfelelő folyadékmennyiség mellett naponta még 4 g NaCl-ot és 1 g KCl-ot kapott literenként, valamint szájon át 1000 mg valproatot.

A beteg állapota a 12. napra jelentősen javult, segítséggel már sétálni is tudott, és aphasiája is oldódott valamelyest. Teljesen váratlanul lépett fel a következő napon jobb karjában myoclonusos görcs, és elég gyorsan comatosus állapot alakult ki. Ekkor került az intézet intenzív részlegére, a szerzők osztályára. A myoclonus 1500 mg intravénás phenytoin (20 perc alatt beadva) hatására gyorsan oldódott, de a comaállapot nem változott, ezért endotrachealis intubatióra került sor. Ekkor a vesefunkciós vizsgálatok már jelentős károsodásra utaltak, ultrahangvizsgálattal a vesékben eltérés nem látszott (itt jegyzik meg a szerzők, hogy a beteg kórelőzményében sem diabetes, sem nephrotoxicus szerek szedése nem szerepelt).

Az acyclovir oki szerepét bizonyították a plazmában különböző időpontokban mért acyclovirkoncentráció értékei is, így az intenzív osztályra kerüléskor az érték 80 µmol/l volt, hemodializis hatására az érték igen gyorsan csökkent, és a dialízis befejeztével, 24 óra múlva már csak 5 µmol/l volt. Az intenzív osztályra szállításkor a gerincfolyadékban is megnézték az acyclovir koncentrációját, ezt 36 µmol/l-nek találták. Miután a hemodialízis hatására 24 óra alatt drámai javulás következett a beteg öntudatában is, a tubust eltávolították. A beszűkült vesefunkciók is fokozatos javulást mutattak, és 7 nappal a dialysis befejeztével normálissá váltak.

A teljesen normális veseműködés romlásának hátterében a szerzők azt tételezik fel, hogy a kezdeti acyclovirinfúzió a szokásosnál nagyobb menynyiséggel és gyorsabban indult, s így az fordulhatott elő, hogy a vesetubulusokban az acyclovir kristályos alakzatot vett fel, és így lett felelős a súlyos vesekárosodásért.

Iványi János dr.

Intenzív betegellátás

Életet veszélyeztető kétoldali empyema és mediastinitis, mononucleosis infectiosa szövődményeként. Andrianakis, I. A. és mtsai (Kotanidou, A. N. = Dept. of Critical Care and Pulmonary Serv., Univ. of Athens, Evagelismos Hosp., 45-47 Ipsilantou Str., Athens, 10675, Görögország): Intensive Care Med., 2002, *28*, 663-664.

Az athéni szerzők a mononucleosis infectiosa rendkívül súlyos, csaknem halálhoz vezető szövődményét írják le esetismertetésükben.

Egy 17 éves leány jelentkezett 3 napja fennálló láz és torokfájás miatt háziorvosánál, aki az egyidejűleg észlelt nyaki érzékeny nyirokcsomók és a lépmegnagyobbodás figyelembevételével mononucleosis infectiosára gondolt, ezt a szerológiai vizsgáltok alá is támasztották. Nyolcnapos megfigyelés végén a beteg állapota roszszabbodott, légzése rövidült és dysphagiás is lett. Ekkor szállították be a szerzők intenzív osztályára, ahol a mononucleosis infectiosa megerősítésén kívül a fájdalmas nyaki nyirokcsomók mellett bal oldalon subcutan emphysemát is észleltek, CT-vizsgálattal nagy pharyngealis terimét kétoldali pleuralis effusiót, a jobb oldali mediastinumban levegőgyülemet és a hasban is megnagyobbodott nyirokcsomókat találtak. A tüdő eltérés nélkülinek bizonyult. Jobb oldali mellkasi punctio során, majd ezt megismételve bal oldalon is undorító szagú gennyes folyadékot észleltek, amelyből *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis* és *Fusobacterium necrophorum* tenyészett ki. Mindkét oldalra drént helyeztek be. A bakteriológiai leletnek megfelelően azonnal intravénás clindamycin, metronidazol és imipenem adását kezdték. Javulás azonban nem következett be, sőt a következő napra a beteg állapota annyira romlott, hogy műtéti megoldás mellett döntöttek. Sternotomia és kétoldali decorticatio történt, és az összes elhalt szövetrészt eltávolították. Mechanikus ventilatiót 25 napon át folytattak, és az intravénás antibiotikumkezelést is még 5 héten keresztül végezték. Jó 3 hét után lett a beteg láztalan, és az alkalmazott kezelés hatására teljes gyógyulás következett.

A csaknem halálos szövődménnyel járó mononucleosis infectiosa az Epstein-Barr-vírus immunszuppreszsziós hatására vezethető vissza, amelyik megteremtheti a lehetőséget a bakteriális szuperinfekcióra. A szerzők esetéhez hasonló kórlefolyást *Irwin, R., Mello, C., Umali, C.* közöltek 1997-ben *(Chest,* 1997, *112,* 833-835).

Iványi János dr.

Klinikailag dokumentált pleuralis folyadékgyülem intenzív osztályos (ICU) beteganyagban. Hasznos-e a rutin mellkascsapolás? Fartoukh, M. és mtsai (különlenyomat: Azoulay, E., Medical ICU, Saint Louis Teaching Hospital, 1 avenua Claude Vellefaux, 75010 Paris, Franciaország): Chest, 2002, *121,* 178-184.

Intenzív osztályra való felvétel gyakori oka parenchymás tüdőbetegség egyéb szervi betegséggel, vagy e nélkül. A mellkasi folyadékgyülem oka csak ritkán primer pleuralis folyamat, gyakrabban a tüdő, vagy egyéb szerv betegségének következménye. A pleuralis folyadék transsudátum és exsudatum egyaránt lehet. Exsudatum észlelésekor a mellkasi folyadék okát kell megkeresni. Bár az UH és a CT egyaránt alkalmas kis mennyiségű mellkasi folyadék kimutatására, nem tisztázott, hogy a *csak* ilyen módszerekkel detektálható kevés folyadéknak van-e egyáltalán klinikai jelentősége. Kérdés, hogy a klinikai és radiológiai módszerekkel egyértelműen dokumentálható – tehát nagyobb mennyiségű – mellkasi folyadékgyülem esetén a mellkascsapolás előnyt jelent-e a betegnek.

A szerzők a klinikai és radiológiai módszerrel kimutatható mellkasi folyadék vizsgálatának jelentőségét vizsgálták egyéves multicentrikus tanulmányban. Ez idő alatt 1351 intenzív osztálya felvett beteg közül 113-nak (8,4%) volt mellkasi folyadékja. Kontraindikációk (hemodinamikai instabilitás, légzési elégtelenség, súlyos véralvadási zavar, igen kis mennyiségű folyadék) miatt csak 82 betegnél történt mellkascsapolás. A folyadékgyülem a vizsgáltak egynegyedében transudatum, 42,7%-ában fertőzéses eredetű (14 empyema, 21 parapneumoniás), 32,9%-ukban nem fertőzéses eredetű volt. A laboratóriumi leletek (fehérvérsejtszám, neutrophil leukocyták aránya, folyadék– és szérumfehérje/LDH arány) szignifikánsan eltérő volt a 3 csoportban. A mellkaspunctatum laboratóriumi vizsgálata az esetek felében elősegítette a diagnózis felállítását és/vagy a beteg állapotának javulását. A mellkascsapolás után az addig feltételezett kórisme 37 alkalommal módosult, és közülük 27 beteg esetében a kezelés az új diagnózis alapján változott. A punctiók 7%-ában szövődményként légmell alakult ki, ami tartós szívókezelés hatására minden esetben gyógyult.

Megállapítják, hogy viszonylag kevés beteg kerül mellkasi folyadék miatt intenzív osztályra. A klinikai és radiológiai módszerekkel kimutatható és megcsapolt mellkasi folyadék vizsgálati eredménye sok beteg állapotán javított és rövidítette az intenzív osztályon való ápolás idejét. Nem vizsgálták, hogy a csak ultrahanggal, illetve a CT-vel kimutatható mellkasi folyadékok csapolási eredményének alapján milyen eredményt kaptak volna, de feltételezik, hogy a punctatum vizsgálata során nyerhető új információk előnyösen befolyásolnák a beteg sorsát. Azt tapasztalták, hogy a cardialis eredetű mellkasi folyadék csapolásának szabályai szerint (csak akkor javasolt, ha egyoldali, láz kíséri és/vagy mellkasi fájdalommal jár) lényegesen több cardialis eredetű mellkasi folyadékot kórismézünk a ténylegesnél, és így egyéb etiológia megállapítására nem kerülhetett sor. A fertőzéses eredetű mellkasi folyadékok vonatkozásában is a diagnózis és a kezelés javulását tapasztalták, ami arra utal, hogy a szokásosan figyelembe vett paraméterek (láz, fehérvérsejtszám emelkedés) nem mindig vetik fel a fertőzéses eredet – különösen az empyema – lehetőségét.

Azt javasolják, hogy minden intenzív osztályra felvett mellkasi folyadékos beteg esetében rutinszerűen el kell végezni a mellkascsapolást. Az eljárás biztonságos, olcsó, és a diagnózis, a kezelés valamint a prognózis vonatkozásban értékes információkat ad.

Károlyi Alice dr.

A vénás légembolia. Campbell, P. A. és mtsa (Cardiovascular Reasearch Departments of Medicine, Anesthesia, and Physiology. Cardiovascular Research Institute of California San Francisco, San Francisco, CA, USA): Pulmonary Perspectives, 2002, *19,* 1-3.

Csaknem valamennyi orvosi beavatkozás esetében fennáll a vénás légembolia (VAE) lehetősége, és ez kiemelten vonatkozik a centrális vénás katéter behelyezésére, illetve eltávolítására. A VAE tünetei a tünetmentes állapottól a keringés összeomlása miatt bekövetkező halálig terjedhetnek. A szerzők egy esetismertetés kapcsán áttekintik a VAE patofiziologiáját, diagnózisát és kezelését.

Esetismertetés: 58 éves, krónikus veseelégtelenségben szenvedő férfi akut mellső fali myocardialis infarctus és váltakozó, nagyfrekvenciájú kamrai tachycardia, valamint pitvarfibrilláció miatt került kórházba. Állapotának stabilizálása után szívkatéterezést végeztek, a beavatkozás után akut légzési és keringési elégtelenség alakult ki. Gépi lélegeztetés mellett az ideiglenesen jobb jugularis internába helyezett 11,5 F, 13,5 cm dialíziskatéteren keresztül hemodialízis történt. A beteg állapota javult, majd ápolásának 2. hetében diarrhoe lépett fel, ezért konzílium alapján a dialíziskatéter cseréje mellett döntöttek, amit – a beteg együttműködésének hiánya miatt – külső helyzetben végeztek el. A beteg azonnal collabált, kontaktusképtelen, hypoxiás, hypertoniás és bradycardiás lett. Lefektetés és O_2 adása után a hemodinamikai állapot rendeződött. Differenciáldiagnosztikus szempontból VAE, agyi vascularis történés és szívritmuszavar merült fel. A neurológiai vizsgálat átmeneti tudatzavart és komplett jobb oldali hemiparesist állapított meg. A koponya-CT-angiogram stroke-ot nem mutatott, a carotisban eltérés nem volt. A másnap készült MRI a jobb arteria cerebri media területén ischaemiás elváltozást írt le. A transthoracalis echocardiogram enyhe fokú bal kamra hypertrophiát, hypokineticus septumot és tricuspidalis regurgitatiót mutatott, thrombus és nyitott foramen ovale nem volt. Két hét alatt a mentális állapot rendeződött, csak rövid távú memóriazavar maradt vissza.

Patofiziológia: A levegő a nyitott érbe szubatmoszférás vénás nyomás esetén jut be. A VAE leggyakrabban katétercserénél, ideg- és fej-nyaksebészeti, illetve szülészeti beavatkozás esetén alakul ki. Incidenciája 1:3000, rizikótényezők a negatív intrathoracalis nyomás, a tachypnoe és az obstruktív légzészavar. A néhány másodperc alatt bejutó alig 200 ml levegő már súlyos keringési elégtelenséget okozhat. Hyperkapnia és hypoxia, valamint intrapulmonalis shunt alakul ki. Az ismertetett esetben a VAE a hypovolaemiás állapotban, ülő helyzetben történt katétercserekor következett be.

Klinikum: A VAE megjelenése a tünetmentes állapottól a hirtelen halálig terjed. A tünetek nem jellemzőek (nehézlégzés, mellkasi fájdalom, köhögés, szívritmuszavar, idegrendszeri tünetek).

Diagnózis: A VAE kialakulásának lehetőségére bármely szakmában dolgozó orvosnak gondolni kell. A kórisme felállítását könnyíti, hogy a kamrába került embolus jellegzetes zörejt okoz, jellemző vérgázeltérés alakul ki,

a monitoron a centrális vénás, valamint az arteria pulmonális nyomásnövekedésének jelei észlelhetők. Az EKG ritmuszavart és jobb szívfél terhelést mutat. Rtg-átvilágítással a szívárnyékban, illetve a proximalis pulmonalis artériákban esetleg levegő látható. A légembolia intraoperatív transoesophagealis echokardiográfia alkalmával is vizualizálható.

Kezelés: a legfontosabb a megelőzés (megfelelő testhelyzet, Valsalva-manőver, lehetőség szerint euvolaemiás beteg. Doppler-UH alatt végzett katéterbehelyezés) és a centrális vénás katétert behelyező munkacsoport prevenció irányában történő rendszeres továbbképzése. VAE kialakulása esetén a kezelés tüneti. Újabban a beteg hanyatt fekvő helyzetét ajánlják (és már nem a Trendelenburg-helyzetet), mert az echokardiogram azt mutatja, hogy így rövidebb ideig marad a levegő a jobb kamrában. Javasolt a levegő bejutásának területére bőven salinát önteni, O_2-t adni, és keringési elégtelenség esetén volument pótolni.

Károlyi Alice dr.

Kórélettan

A szív bal kamrájában kialakuló elváltozások monitorozása és kezelése diabetes mellitusban szenvedő betegekben: újabb irányvonal a szívbetegség okozta halálozási kockázat csökkentésére. Struthers, A. D., Morris, A. D. (Ninewells Hospital and Medical School, Dundee, DD1 9SY, Anglia, Prof. A. D. Struthers e-mail címe: a.d.struthers@dundee.ac.uk): Lancet, 2002, *359*, 1430-1432.

Diabetes mellitusban szenvedő betegeknél nagymértékben emelkedik a cardiovascularis morbiditás és mortalitás, mely háromszoros, függetlenül egyéb hagyományos cardiovascularis rizikófaktoroktól. Diabetes mellitusban a coronariabetegség súlyosabb, több eret érintő formája már fiatalabb korban kifejlődik, közel négyszeres a myocardialis infarctust követő szívelégtelenség kialakulásának kockázata, emellett a diabeteshez gyakrabban társul bal kamrai hypertrophia és diszfunkció. Jóllehet a coronaria- és bal kamrai abnormalitások nagyobb mértékben emelik a közvetlen cardialis rizikót, a diabetesben szenvedő betegek esetében elsősorban a konvencionális rizikófaktorok, hypertonia, dyslipidaemia, dohányzás és nem megfelelő vércukorszint–monitorozás játszanak elsődleges szerepet. Ennek oka, hogy a coronaria- és szívfunkció noninvazív vizsgálata alacsony szenzitivitású és specificitású, az invazív technikáknak – angiográfia – túl nagy a rizikója, továbbá az újabb vizsgálati technikák – funkcionális radionuklid vagy echokardiográfia – költségesek.

A szerzők ugyanakkor hangsúlyozzák, hogy mivel a bal kamrai hypertrophia és diszfunkció a cardialis események és halálozás közvetlen rizikótényezői, az abnormalitások echokardiografiás, noninvazív monitorozásával és megfelelő terápiájával (β-receptor-blokkoló, ACE-inhibitor, ATII-receptor-blokkoló) nagymértékben csökkenteni lehetne a diabetes mellitus okozta cardialis rizikófokozódást. Jóllehet sok érv szól a diabeteses betegek rutinszerű echokardiográfiás vizsgálata mellett, e módszer szűrővizsgálati alkalmazását még mindig korlátozza annak hozzáférhetősége. Ezért a szerzők véleménye szerint szükség van egy könnyen hozzáférhető szűrővizsgálatra, mely segítségével diabeteses betegek szelektált, fokozott rizikójú csoportjában lehetne indikálni az echokardiográfiás vizsgálatot. Ilyen újabb, bal kamrai elváltozásokkal azonnali információval szolgáló módszer a plazma–BNP (B-típusú atrialis natriuretikus peptid) rutinszerű mérése egyszerű stix teszttel (Biosite Diagnostics, San Diego, CA, USA). Habár diabeteses betegeknél még nem végeztek széleskörű vizsgálatokat a bal kamrai hypertrophia, diszfunkció és a plazma-BNP-szint kapcsolatáról, hypertoniás betegeknél azt találták, hogy a plazma-BNP szoros korrelációt mutat a bal kamrai tömeg indexszel (r = 0,85) és a 7,5 pg/ml-nél magasabb BNP–értékeknek 94%-os a specificitása és a szenzitivitása a bal kamrai hypertrophia kimutatásában.

Továbbá, szívelégtelenségben a magas BNP-szint 98%-os negatív és 70%-os pozitív prediktivitást mutatott. Ezen eredmények ismeretében a szerzők feltételezik, hogy diabeteses betegeknél a BNP-szint hasonlóan korrelál a bal kamrai abnormalitásokkal, és rutinszerű mérésével megtörténhetne a diabeteses betegek szelektív echokardiográfiás vizsgálata.

Összefoglalva, a szerzők szerint diabetesben szenvedő betegeknél a bal kamrai abnormalitások monitorozhatóak a plazma-BNP mérésével, ami alapján a fokozott rizikójú csoportok szelektív echokardiográfiás vizsgálata és megfelelő terápiája történhet meg a cardialis szempontból gyakran még tünetmentes diabeteses betegeknél. Ezen újabb stratégia jelentősen csökkentené a diabetes mellitusban megfigyelhető fokozott cardialis rizikót, azonban ennek költséghatékonysága és a cardialis rizikó csökkentésére gyakorolt pontos hatása még további vizsgálatokat igényel.

Bagi Zsolt dr.

Sportorvostan

Fatmax: a zsírégetés optimalizálása a fizikai terhelés során. Jeukendrup, A. és Achten, J. Eur. J. Sport Sci. 2001, *1*, No5.

A kizárólag interneten elérhető újság e cikke azt az ötletet veti fel: érdemes lenne ismerni, hogy melyik fajta és intenzitású terhelés váltja ki a legnagyobb mértékű zsírégetést. Ennek ismerete nemcsak a fogyást segítené, hanem feltehetően az atherosclerosis, a diabetes, a hypertonia megelőzésében és gyógyításában is tudatosabb edzés alkalmazást tenne lehetővé. A sportolók állóképességi edzés során kialakuló alkalmazkodásának egyik fő tényezője az, hogy nagyobb terhelésintenzitást képesek teljesíteni szénhidrátraktáraik kímélésével, a zsírégetéssel. Feltehetően a zsírégetés maximuma, a Fatmax (a szerzők ezt a fogalmat vetették be) a laktátemelkedés, a laktátküszöb táján van, de eddig nem foglalkoztak e kérdéssel. A jövő feladata, hogy a Fatmax megállapítására terheléses vizsgálatot dolgozzanak ki.

[Ref.: Ugyanezen szerzők sokkal részletesebben tárgyalják a kérdést a Med. Sci. Sports Exerc. 2002, 34, első számának 92. oldalától. Az elektronikus újságot szeretném bemutatni az olvasóknak.]

Apor Péter dr.

Salmeterol a magaslati tüdőödéma megelőzésére. Sartori, C. és mtsai (Vaudoisi és Berni Egyetem: N. Engl. J. Med., 2002, *346*, 1631.

Az alveolusba került folyadékot a hám közötti réseken át a nyirok vezeti el a Starling-erők hatására, de jelentős szerepe van a Na-visszaszívás okozta ozmotikus gradiensnek is: az apicalis sejtek amiloridra érzékeny kationcsatornáin át a hámsejtbe, majd a ouabainnal blokkolható Na-K-ATP-áz hatására a bazális membránon is átjut a Na, maga után vonzva a vizet. A béta-adrenerg-blokkoló növeli a transzmembrán nátrium-visszaszívást, csökkenti az intraalveolaris folyadékmennyiségét, noha ezt a

hatását kevéssé használják ki a tüdőödéma kezelésében. A kettős vak, randomizált, placebokontrollos vizsgálat arra irányult, hogy a magaslati tüdőödémára hajló személyeken van-e védő hatása a salmeterolnak?

A hegymászók előzetes vizsgálata 580 méter magasban 710 Hgmm-es nyomáson történt, majd kevesebb mint 22 óra alatt 4559 méterre jutottak fel: 3200 méterig kötélvasúttal, majd másfél órás mászással 3610 méterre, ott aludtak, és másnap 4 és fél óra alatt a Capanna Regina Margherita laboratóriumba másztak fel. A hegymászók között 37 olyan személy volt, akinél korábban legalább egyszer magaslati ödémát mutatott a rtg és az echo, hét személynek perinatalis pulmonalis hypertensiója volt és 33 személy ismételten 4000 méter fölément, ödéma jelei nélkül. Az alapvizsgálatkor az orrnyálkahártya–potenciált is mérték, amiloridos öblítést követően is. A magaslaton Dopplerechoval a pulmonalis nyomást mérték, pa mellkas-rtg készült, vérgázanalízist és oximetriát végeztek. A salmeterolt spacerrel szívták be, 12 óránként 125 µg-ot a felszállás megkezdésétől kezdve.

A salmeterollal kezelt csoport 18 tagjából csak 6-nál, míg a placebot szívó 19 személyből 14-nél léptek fel ödéma tünetei és jelei. A salmeterolt szívók magaslaton mért pulzusa 94, a kontrolloké 89, az art. pulm. nyomás 60, illetve 63 Hgmm, artériás szaturáltságuk 73, illetve 67%, pO_2-jük 34, illetve 30 Hgmm, rtg-ödéma scorejuk 2,1, illetve 5,4, a hegyi betegségscore értékük 5,8, illetve 11,5 volt. Az 580 méteres magaslaton mért nasalis potenciálkülönbség érték (17 mV) 32%-kal alacsonyabb volt a magaslati tüdőödémára hajlamos személyeken, mint a kontrollokon (25,4 mV) és mint a 7 pulmonalis hypertensiós anamnézisű személyen (28 mV). Az amiloridos öblítés a hajlamosakon kisebb feszültségkülönbséget okozott (–10 mV), mint a kontroll és a hypertensiós személyeken (–15 mV).

A nátriumvezérelte ödémaeltávolítási mechanizmus sérült lehet a magaslati tüdőödémára hajlamos személyeken, így az ödémakezelés támadáspontja lehet. A salmeterol jelentősen véd a tüdőödéma ellen.

Apor Péter dr.

A sportolás szerepe az osteoporosis megelőzésében és gyógyításában. Platen, P. (Kölni Testnevelési Egyetem) Németország: Eur. J. Sport Sci., 2001, *1*, No 3.

A csak elektronikus lap e cikke 150 idézetre támaszkodik. A hatásos prevencióban a táplálkozás és a testmozgás egyaránt fontos: „Food and exercise-equl attention to both is wise".

A testmozgással kapcsolatos információk a következők: nem a terhelések tartama, hanem gyakorisága és intenzitása a fontosabb a csontanabolizmus szemszögéből. Azon csontrészletekre kell hatnia a terhelésnek, amelyek hajlamosak a törésre: a gerincre, a combcsontra, az alkarra.

A pubertás előtt és alatt végzett sportolás növeli meg a csonttömeget leginkább, a csúcscsonttömeg minél nagyobb legyen. A mindennapi élet testmozgásos feladatainak növelése is számottevő pozitív hatással van a csonttömegre. Mind az általános izomerő, mind az egyes feladatokra specializált erő szerepet visz a csonttömeg fejlesztésében. A sokféle izomfeszülés és köztük maximális feszülések enormis mértékben hatnak a csontra. Az idősek nagy intenzitású rezisztenciaedzés (a súly, a kondigép, a saját testtömeg ellenállásával szemben végzett izomfeszülések) a hagyományos farmakológiai és táplálkozási eljárásoknál nagyobb mértékben hat a csontra. Csak akkor eredményes az edzés, ha az endokrin környezet és a táplálkozás normális, és ha az edzés az egyéni tűrőképességnek megfelelően, szakszerűen van összeállítva. A menopauza környékén az edzés és a hormonpótlás egymást erősíti. A fizikai aktivitás ígéretes a csípőtörések megelőzésében. Az edzés emellett számos kedvező anyagcserehatása és cardiovascularis effektusa révén nagyon hasznos megelőző és gyógyító eljárás. Ne okozzon a túlzott edzés táplálkozási vagy hormondeficitet, például a sportoló nők menstruációs zavarai vagy a minimális testzsírtartalomra törekvés a csontállomány csökkenését okozhatja.

Apor Péter dr.

Toxikológia

A kalciumcsatorna-bénítókkal okozott mérgezés hyperinsulinaemiás/euglykaemiás kezelése. Boyer, E. W., Duic, P. A., Evans, A. (Dept. of Emergency Medicine, Univ. of Massachusetts – Memorial Medical Center, 55 Lake Avenue North, Worcester, MA 01655, USA): Pediat. Emerg. Care, 2002, *18*, 36-37.

A kalciumcsatorna-bénítók túladagolása során létrejött hypoinsulinaemia meggátolja a myocyták glukózfelvételét, inotropiavesztés és a perifériás vascularis rezisztencia csökkenése következik be. Kezelés nélkül (intravénás folyadékpótlás, kalcium, dopamin, dobutamin, norepinephrin, glucagon) a túladagolás halálhoz vezethet. A legutóbbi években 2 közlemény is foglalkozik a kalciumcsatorna-bénítók okozta intoxikáció inzulin, illetve inzulin és glukóze bevitelével történt eredményes kezelésével (*Boyer, E. W., Shannon, M.*: N. Engl. J. Med., 2001, *344*, 1721-1722. és *Yuan, T. H.* és mtsai: J. Toxicol. Clin. Toxicol., 1999, *37*, 463-474.).

Az idézett első szerző és munkacsoportja a jelen közleményben összefoglalja azokat a terápiás irányelveket, amelyeket ők saját intoxikált betegeiken eredményesen alkalmaztak. 5 beteg rövid kórtörténetét közlik (a betegek életkora 5 hónap – 48 év volt). A véletlenül, vagy készakarva túl nagy adagban bevett nifedipin vagy verapamil, illetve amlodipin rövid idővel a bevétel után jelentős vérnyomáscsökkenést, bradycardiát és 2 betegen EKG-val demonstrált harmadfokú blokkot idézett elő. A fentebb már említett szereken kívül a betegek aktivált szenet is kaptak, de általános állapotuk romlott. Ezért a feltételezett hyperglykaemia (1 betegen van erről számszerű adat: 325 mg/dl) leküzdésére inzulininfúziót kezdtek (1 E/kg), s ezt 4 betegben kiegészítették dextrose adásával (6–10 g/óra infúzió formájában). Erre a kezelésre valamennyi beteg rendbejött, a ritmuszavar is megszűnt.

Saját javasolt irányelveik alapján a kalciumcsatorna-blokkolók által okozott mérgezésben az első teendők között a kapilláris-cukorszint és az elektrolitok meghatározása szerepel, s ezek értékeitől függően < 200 mg/dl-es vércukorszint esetén dextrose adását kell kezdeni, < 2,5 mEq/dl-es káliumszint esetében 40 mEq-es káliummal kell kezdeni a pótlást. Ezekkel egyidejűleg bólusban kell intravénásan adni 1 E/kg-nyi inzulint. Ezután gyermektől, illetve felnőttől függően kell fiziológiás sóoldatban folytatni kristályos inzulin adását úgy, hogy a klinikai állapottól függően az inzulin adagját 1 E/kg/óra adagig lehet növelni. Ez a terápia a vérnyomás és a pulzusszám normalizálódásával csökkenthető. Természetesen a kapilláris-cukorszintet 20 percenként, majd később óránként kell meghatározni, ugyanígy a szérumkálium szintjét is.

A szerzők eredményei meggyőzőek abban a tekintetben, hogy a súlyos és az egyéb terápiára nem reagáló kalciumcsatorna-bénítók okozta intoxikációban az egyidejűleg fenn-

álló hyperglykaemia csökkentését a vázolt irányelvek szerint meg kell kezdeni.

Iványi János dr.

Trópusi medicina

A legrégebbi és a legfélelmetesebb betegség. Sarno, E. N. és Pessolani, M. C. V. (Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro, Brazília): Lancet Suppl. 2001, *358*, S39.

A lepra bakteriális eredete jól ismert, de a velejáró súlyos idegkárosodások patomechanizmusa még nem kielégítően tisztázott.

A betegség elsődlegesen neurogen formájánál az idegi kórfolyamat már a baktérium bőrben való megtelepedése előtt megkezdődik. A *M. leprae* perifériás idegekbe történő belépésének módja még nem felderített. Valószínű, hogy a kórokozók az egyén vérkeringéséből a vér-ideggáton át jutnak az idegszövetbe.

Először a velőhüvely nélküli idegrostok Schwann-sejtjeit támadják meg a baktériumok, fiziológiai és anyagcsere-változást okozva, amely eddig ismeretlen mechanizmusú irreverzíbilis, degeneratív elváltozásokhoz vezet. Felborul a sejtszaporodás folyamatának, az extracellularis mátrixproteinek szekréciójának egyensúlya, és a molekuláris adhézio mértéke is zavart szenved. Mindez az idegszövet homeosztázisának károsodását okozza.

Az utóbbi években összefüggést mutattak ki a citokin tumornecrosis faktor és egyes súlyos idegrendszeri betegségek között. A TNF-α előfordulása a lepromatosus ideg- és bőrlaesiókban is bizonyítható volt. A tudósok véleménye szerint úgy tűnik, hogy a TNF-α jelentős szerepet tölt be a demyelinisatiós és a toxikus idegsejtkárosító folyamat kiváltásában.

Humán Schwann-sejtek esetében nem egyértelmű a TNF-α direkt toxikus hatása. Megfelelő receptorok jutnak közvetítő szerephez.

A TNF-α helytelen koncentrációja két úton vezet a baktérium által fertőzött ideg leprához társuló neuropathiájához: a Schwann-sejtre és axonra kifejtett direkt citotoxikus hatással és az effektormolekulákat befolyásolva leukocyták segítségével.

A tudomány feladata érthetővé tenni, hogy a leprafertőzés milyen módon jut az idegsejtek környezetébe, és hogyan okozza a kórokozó az idegstruktúra teljes tönkremenését, regeneratív készségének elvesztését.

Sike Teodóra dr.

Tüdőgyógyászat

Genetikailag önpusztításra programozva. Hillyard, S. (51 Hoo Farm Cottages, Cople, Bedfordshire MK44 3UB, Anglia): Lancet Supplement, 2001, *358*, S20.

Samantha Hillyard 29 éves cisztás fibrosisban (cf) szenvedő fiatal felnőtt, aki a fenti mondattal, szomorú szarkazmussal összegzi azt a lassú, szenvedéssel teli folyamatot, melyet öröklött génsérülése, a F508-as mutáció okoz. Élete első éveiben még szinte büszke is volt betegségére, mely megkülönböztette őt társaitól, és nem vett tudomást a jövő fenyegető realitásairól. Bár kialakult orrpolypusai miatt több műtéten is átesett, szerencsésnek mondhatta magát, hisz légúti tünetei minimálisak voltak, úgy gondolja, hogy ez a korai diagnózisnak köszönhető. Akkoriban inkább az emésztőrendszeri panaszok voltak előtérben, de étkezési rendszabályokkal ezeket jól tudta ellensúlyozni.

Adolescens korba érve azonban már nála is megjelentek a pulmonalis problémák. Tüdeje Pseudomonassal kolonizálódott, hörgőváladéka megszaporodott, köhögése egyre agresszívebbé vált. Mindezek ellenére 17 éves korában már önállóvá vált, teljes idejű munkát vállalt és nagyon élvezte életének ezt az aktív szakaszát.

De sajnos nem sokáig. A következő 5 évben állapota fokozatosan romlani kezdett. A köhögési rohamok gyakoribbá váltak, köpetét mind több és több vér színezte. A betegségi tünetek erősödését így már egyre kevésbé tudta környezete előtt titkolni. Fizikailag is gyengült, lassan kezdte elveszíteni önértékelését és munkáját is kénytelen volt feladni. De nem adta fel az életet. Elhatározta, hogy otthon fog megpróbálni dolgozni, önkéntesként másokért tenni valamit. Csatlakozott a fiatal felnőttek nemzetközi szövetségének vezető testületéhez (IACFA), s az általuk szerkesztett újság európai kiadója lett. Maga is több cikket jelentetett meg.

Testi állapota azonban tovább romlott, a vérzések ismétlődtek és mindehhez még különböző idegrendszeri tünetek is társultak: érzékzavarok, látásromlás, bénulásos tünetek. A kórháza több, mint egy óránnyira volt otthonától, s az is igen bántotta, hogy úgy érezte, orvosai soha nem veszik komolyan panaszait. Az ajánlott gyógyszereket sem érezte hatásosnak.

23 éves korára teljesen elerőtlenedett, elvesztette életkedvét, már nem volt ura testének. Egy napon hirtelen nagy mennyiségű vért köhögött fel, melytől megrémülve eszmélete is elhomályosult, miközben arra vágyott, hogy bár ne is éledne többé fel. Magához térve a rosszullétből mégis segítséget hívott és kórházba került. Bronchoszkópon keresztüli embolisatióval vérzését megszüntették. Az idegrendszeri tünetek hátterében hátsó agyi herniációt állapítottak meg, melyet feltehetően az erős köhögések és az erőltetett fizioterápia okozott. A fizioterápia, melyet szorgalmasan azért végzett, hogy megőrizze egészségi állapotát, most visszaütött: meghosszabbította ugyan életét, de annak minőségét erősen megrontotta. Már nem képes életét önállóan élni csak partnere, családja és barátai támogatásával. Ők segítették hozzá, hogy valamennyire visszanyerje önértékelését. Azóta másik kórházba jár kezelésre, ahol az orvosok az eddigieknél sokkal segítőkészebbnek és megértőbbnek bizonyultak. Az utóbbi időben az idegrendszeri tünetek is csökkentek, az ésszerűbb, testreszabott, kevésbé megerőltető fizioterápiának köszönhetően.

Samantha Hillyard eddigi életének rövid összefoglalóját azzal fejezi be, hogy bár hálás az orvosi kutatásoknak, melyek nélkül ma már bizonyára nem élne, tudomásul kell vennie neki és a többi cf-es betegnek is, hogy az élet meghosszabbodásával számos szövődmény kialakulásával kell számolniuk: osteoporosis, diabetes, száj- és vaginalis szárazság, infertilitás, bélreflexek elvesztése, fájdalom a tüdőben, a hasban és ízületekben stb. Utolsó mondata azonban életigenlését bizonyítja, mert hiába, tudja, hogy genetikailag önpusztításra programozott, feladatának tekinti, hogy genotípusával szemben továbbra is éppen olyan eltökélt lázadással harcoljon, mint ahogyan azt tinédzser korában szüleivel szemben tette.

Holics Klára dr.

Inhalációs (ICS) és rövid per os corticosteroid (OCS) kezelés hatása asthmás betegek csontdenzitására (BMD). Matsumoto, H. és mtsai (Department of Respiratory Medicine, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Sakyoku, Kyoto 606-8507, Japán): Chest, 2001, *120*, 1468-1473.

Asthma fennállása esetén ICS az első választandó kezelés, amelyet nemritkán rövidebb-hosszabb ideig OCS-al kell folytatni/kiegészíteni. Az ICS kezelés és a csont ásványi anyag denzi-

tásának kapcsolatáról ellentmondó közlemények olvashatók. Ezért a szerzők négyéves követéses vizsgálatban tanulmányozták az ICS és az ICS + OCS hatását a csontsűrűségre 35 asthmás beteg esetében.

A megfigyelési idő alatt a betegek átlagosan napi 765 mikrogramm beclamethason dipropriátot (BDP) és évente 1,9 (± 2,7) OCS kúrát kaptak. A lumbalis BMD nem változott, míg a Z–score (a kor és nem által meghatározott csontsűrűség %-a) szignifikánsan nőtt. Az 1000 mikrogramm/nap BDP inhalációs kezelésben részesülők denzitásértékei a kisebb dózissal kezeltekétől lényegesen nem különböztek. Azok esetében azonban, akik évente 2,5 OCS kúránál többet kaptak, a denzitás és a Z-score a többi vizsgált beteghez képest szignifikánsan csökkent.

Megállapítják, hogy az ICS nem csökkenti a csontok ásványianyagtartalmát, de ha ezt a kezelést gyakran kell OCS-dal kiegészíteni, akkor a csontsűrűség csökken. A csak ICS terápiában részesülők esetében a Z-score javulása azt jelenti, hogy az osteopeniás csontok állapota javulhat. Adataik alapján beteg és orvos egyaránt nyugodt lehet az ICS kezelés biztonságosságával kapcsolatban.

Károlyi Alice dr.

A malignus pleuralis mesothelioma (MPM) miatt pleuropneumectomián átesett betegek intraoperatív fotodinámiás kezelése (IPDT). Dózismeghatározás és toxicitás. Schouwink, H. és mtsai (Department of Thoracic Oncology, The Netherlands Cancer Institute, Plesmanlaan 121, 1066 CX Amsterdam, Hollandia): Chest, 2001, *120*, 1167-1174.

Az MPM incidenciája várhatóan 2010-ig emelkedni fog. A betegség sebészi, kemoterápiás, illetve sugárkezelése a túlélést nem növeli szignifikánsan, ezért az irodalomban az új terápiás lehetőségek/kombinációk bevezetését sürgetik. Ilyen új kezelés a második generációs meta-tetrahydroxyphenylchlorin (mTHPC) preoperatív adása, majd közvetlenül az MPM resectiója után IPDT alkalmazása. Így ugyanis a szükséges fénymennyiség jelentősen csökkenthető.

A szerzők ezt a kezelési kombinációt tanulmányozták fázis I-II. vizsgálatban. 28 szövettanilag igazolt, operált, IPDT-vel kezelt MPM-s beteg esetében vizsgálták, hogy mi az ideális m-THPC dózis. A betegek a műtét előtt 4–6 nappal testsúlykilogrammonként 0,075 (4 beteg), 0,1 (19 beteg) és 0,15 (5 beteg) mg m-THPC-t kaptak. A besugárzás idején 4 intrathoracalisan elhelyezett izotropikus detektorral mérték az alkalmazott fénydózist. Azt észlelték, hogy a toxicitás dózisfüggő, mivel a 0,15 mg/kg m-THPC-t kapott csoportból 4 beteg toxikus tünetek miatt meghalt. Az értékelhető 26 besugárzott beteg közül 14-nél a megvilágítás megfelelő volt, 12-nél kiegészítő besugárzásra volt szükség, mert a rekeszprotrusio miatt a sinusokba nem került elég fény. Az átlagos túlélési idő 9 hónap volt, és a betegek felénél lokális progresszió nem alakult ki.

Megállapítják, hogy az m–THPC-előkezelés után végzett műtét és IPDT után az esetek 50%-ában lokális progresszió nem volt észlelhető. A kezelési mód toxicitása miatt feltétlenül szigorítani kell a beválasztási kritériumokat, valamint javítani kell az IPDT-technikát.

Károlyi Alice dr.

Vírus által indukált asthmás roham. Jacoby, D. B. (Johns Hopkins School of Public Health, 615 N Wolfe St, Room W7006, Baltimore, MD 21205, e-mail:djacoby@jhmi.edu, USA): JAMA, 2002, *287*, 755-761.

Az asthma bronchiale olyan betegség, amit rohamok és remissziók sora jellemez. Az asthmás roham leggyakoribb okai az inhalált irritánsok, inhalált allergének és a légutak vírusinfekciói. Számos tanulmány vizsgálta a vírusinfekció és az asthmás roham kapcsolatát. Azon vizsgálatok, amelyekben a vírusok kimutatása reverz transzkripció-polimeráz láncreakcióval történt, azt mutatták, hogy a vírusok a gyermekek asthmás rohamainak 80%-ában kimutathatók, míg felnőtteknél ez az arány 50–55%-nak bizonyult. Az esetek döntő többségében RNS-vírusokat, leggyakrabban rhinovírusokat, valamint influenza-, parainfluenza-, RSV és coronavírusokat mutattak ki. A vírusok több mechanizmussal is kiválthatnak asthmás rohamot.

1. *Légúti gyulladás:* A légúti epithelsejtek, valamint a macrophagok számos gyulladásos mediátort termelnek, ezek potencírozzák az allergénekre adott választ. Emellett a vírusinfekció fokozza az IgE-termelést.

2. *Tachykininek és hisztamin csökkent inaktiválása:* Számos bronchoconstrictor, permeabilitásfokozó, szekréciófokozó és leukocytamigrációt segítő tachykinin lebontása csökkent, mivel a vírusinfekció során csökken a lebontó neutrális endopeptidáz aktivitása. A hisztaminra adott légúti válasz szintén fokozott.

3. *Nitrogén-monoxiD-termelés csökkenése.*

4. *Az idegi szabályozás változása vírusinfekció hatására:* A légutak működésének fő idegi szabályozó mechanizmusa a n. vagus cholinerg rostjain keresztül érvényesül. Az idegvégződésen felszabaduló acetil-kolin (ach) a simaizomrostokon levő M3-receptorokon keresztül bronchoconstrictiót vált ki, negatív feed-back mechanizmussal az idegvégződésen levő M2-receptoron csökkenti az ach felszabadulását. Vírusinfekció alatt az M2-receptorok működése károsodik, a normális negatív feed-back kiesésével fokozódik a vagus által mediált bronchoconstrictio. Ez a funkcióvesztés szteroiddal megfordítható, hatására fokozódik az M2-receptor génjének expressziója és működése. M2-diszfunkció létrejöhet eosinophilfüggő mechanizmussal is. Az eosinophilek felhalmozódnak a légúti idegrostok mentén, fő bázikus proteint termelnek, ez kötődik az M2-receptorhoz, blokkolja annak működését. A vírusinfekció aktiválja az eosinophileket, ezzel is segíti az M2-receptor működésének csökkenését. Az eosinophileknek azonban lehetnek jótékony hatásuk is vírusinfekcióban. Ez az antivirális hatás részben a hipobrómsav-termelésnek, részben a ribonukleáz-termelésnek és ezáltal a virális RNS lebontásának köszönhető.

A fentiek alapján az asthmás roham kezelésében az alábbiaknak van szerepük:

1. *Anticholinerg bronchodilatatorok.* Stabil asthma kezelésében nem játszanak szerepet, viszont asthma akut exacerbatiójában β-receptor-agonistákkal kombináltan igen hatásosnak bizonyultak, különösen súlyosabb rohamoknál. β-receptor-agonistákkal történt kezeléshez képest a kombinált terápia jelentősen csökkentette a hospitalizációk számát és hosszát mind gyerekeknél, mind felnőtteknél.

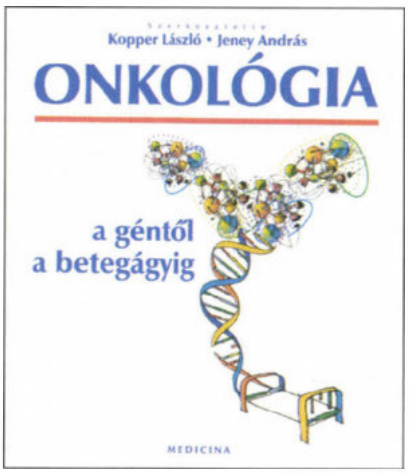
2. *Szteroidok:* az asthmás roham kezelésének standard terápiája. Számos mechanizmuson keresztül hatnak, ezek közül az egyik legjelentősebb hatásuk az M2-receptorok számának növelése (génexpresszió fokozása) és működésének fokozása.

3. *Vírusinfekciók megelőzése és kezelése.* Influenza elleni védőoltás javasolt asthmás betegeknek, bár az influenzavírus csupán a rohamok 10%-ában játszik szerepet. Rhinovírus elleni vakcináció nem jön szóba, mivel a vírusnak több, mint 100 szerotípusa van. Az ICAM-1 szolubilis formája és a pleconaril ígéretesnek tűnik a rhinovírusinfekció kezelésére, mivel akadályozza a vírus kötődését. RSV, parainfluenza- és coronavírus ellen vakcina sem áll rendelkezésre és kezelésük sem megoldott.

Hajdu Krisztina dr.

KÖNYVISMERTETÉSEK

Kopper László, Jeney András (szerk): Onkológia
a géntől a betegágyig
Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2002.



A halálozási statisztikákban a daganatos mortalitás világszerte az előkelő második helyet foglalja el és napjainkban sajnos, Magyarország egyes rákféleségekben listavezető. Így tehát különös jelentősége van annak, hogy az orvosképzésben a daganatos betegségekre vonatkozó ismeretek kiemelten kerüljenek tárgyalásra. Bár az egyes diszciplinák külön-külön is tanították a felnövő medikus nemzedéket az egyes daganatok diagnosztikus és terápiás ellátására és a kórbonctani oktatás során a daganatok patogenezise is ismertetésre került, mégis felmerült az igény, hogy e szerteágazó témák tárgyalását egészítse ki egy összefoglaló és egyúttal azokat megalapozó tantárgy: az onkológia. Az elmúlt években megvalósult onkológiai oktatásnak azután szüksége volt egy minél korszerűbb tankönyvre is. Ennek szerkesztésére vállalkozott Kopper László és Jeney András, akik maguk is több fontos fejezet szerzői.

Az előszóban világosan kifejtik, hogy ez a könyv nemcsak tankönyv, hanem szakkönyv is. Az onkológia multidiszciplinaritása ugyanis megköveteli, hogy minél több szakember vegyen részt a rákos beteg kezelésében s egyúttal e mű megírásában. Fontos tudni, hogy a címlapon ez áll: a géntől a betegágyig. Ezáltal megjelölték az utat és a tartalmat, amelyet a szerzőknek követniük kell. Ez nem lehetett túl sok, de túl kevés sem, hiszen a könyvet nemcsak medikusok, hanem szakemberjelöltek és szakemberek is haszonnal forgathatják.

A két szerkesztő illusztris szerzőgárdát toborzott az Onkológia megírására. Az egyes fejezetek tizenkilenc elismert szakember tudásanyagát, tapasztalatát és véleményét tükrözik, akik valamennyien az onkológia valamilyen speciális területén működnek. A könyv négy nagyobb részre oszlik. Ezek: a daganatok biológiája, epidemiológiája, diagnosztikája és terápiája.

A daganatok biológiája fejezeteit Kopper László írta, aki mesterien oldotta meg azt a kérdést, hogy hogyan lehet 114 oldalban összefoglalni a sejtproliferáció zavarainak megértését és megismerni azt az utat, ami a sejt mutációitól az invazív rákig elvezet. Azt a hibát is el tudta kerülni, hogy a vitatott kérdésekben dogmatikusan állást foglaljon. Helyettük korszerű szemléletet adott, amely lehetővé teszi a könyv többi fejezetének megértését.

A daganatok epidemiológiáját Döbrössy Lajos tollából olvashatjuk. Ezen a területen korszerű, nemzetközileg elismert elvek alapján ismerkedhet meg az olvasó a daganatos betegségek gyakoriságának kockázati tényezőivel és a prevenció kilátásaival. A daganatképződés mindennapi életünket veszélyeztető, környezeti kockázati tényezőit Tompa Anna tekinti át élvezetes olvasmányként. A fejezet is mutatja, hogy a rák minden összefüggésben cselekvési igényt támaszt az orvossal és a társadalommal szemben.

A daganatok diagnosztikáját széleskörűen tárgyalja. A recenzor helyszűke miatt itt csak fejezetcímekre szorítkozhat: a daganat és a szervezet (Udvardy Miklós), aspirációs citológia (Járay Balázs), szövettani diagnosztika (Orosz Zsolt), a hematológiai daganatok diagnosztikája (Matolcsy András), képalkotó eljárások /Gődény Mária, Péter Mózes), tumormarkerek (Kopper László). Összefoglalóan elmondható, hogy a szerzők modern, előremutató módszereket ismertetnek, s ezek elsajátítása elsőrendű követelmény a daganatos betegségekkel foglalkozó orvos számára.

Legnagyobb terjedelmű a terápiás fejezet. Ennek ellenére recenzornak az az érzése, hogy talán még többet lehetett volna szentelni az egyes gyógyító módozatok leírását, hiszen a szerzők így aszketikus rövidségre voltak kényszerítve. Ennek persze ugyanakkor előnye, hogy csak többszörösen jól vizsgázott, bizonyítékokkal rendelkező terápiás eljárások kerülnek ismertetésre. Az egyes fejezetek tehát kitünően összefogottak és rendkívül jó alapot szolgáltatnak az egyes diszciplinák részletes tanító tevékenységéhez. Álljon itt a szerzőlista: sebészi terápia (Balogh Ádám), sugárterápia (Mayer Árpád), gyógyszeres kezelés (Jeney András), a gyermekkori daganatok kezelése (Rényi Imre), immunterápia (Szegedi Gyula), génterápia (Kopper László), szupportív kezelés (Szondy Klára), sürgősségi állapotok (Gyergyay Fruzsina), rehabilitáció (Dank Magda), onkopszichológia (Riskó Ágnes, Várady Erika). Ez a felsorolás is bizonyítja, hogy milyen kiváló szerzők együttműködéséből született meg ez a kötet.

A könyvnek erénye az áttekinthetőség és a sallang nélküli stílus. Az ábraanyag egyszerű, közérthető és szemléletes. Különösen hasznos a daganatellenes gyógyszerek táblázatos felsorolása, valamint a fontosabb géntermékek listája. Gazdag tárgymutató zárja a művet. A gondos technikai szerkesztés külön dicséretet érdemel. A kötet külalakja a Medicina könyvkiadó legjobb hagyományairól tanúskodik.

Csak az kívánható, hogy minél több olvasója legyen az Onkológiának, s abból minél többet tanuljanak a daganatos betegek gyógyulása érdekében.

Eckhardt Sándor dr.

Harkányi Zoltán, Morvay Zita: Ultra-szonográfia
Minerva Kiadó, 2002.

Az ultrahangdiagnosztika az elmúlt években hatalmas fejlődésen ment át, ugyanakkor ezzel a témával átfogóan foglalkozó könyv magyarul nem jelent meg, így e munka hiánypótló. A könyv külső megjelenése ízléses, mérete ideális, a szöveges rész a szerzők alapos szakmai ismeretét jelzi, a képanyag jól válogatott, demonstrálja az írott részben foglaltakat.

A szerzők 375 oldalon, közel 1000 ultrahangkép és számos vázlatrajz segítségével mutatják be az ultrahangvizsgálat széleskörű alkalmazási lehetőségét, részletesen elemzik a színkó-

dolt technika fejlődését és az új módszerek nyújtotta előnyöket (harmonikus ábrázolás, kontrasztanyagos UH-vizsgálat, B-flow-technika stb.).

A könyv hat nagy fejezetet tartalmaz, mely kiegészül az állatorvosi klinikai ultrahang-diagnosztika aktuális kérdéseivel (szono-CD-n). A fejezetek végén bőséges, a témához kapcsolódó ajánlott irodalom és a könyv mellékleteként érdekes és tanulságos UH-felvételek szerepelnek. A könyvhöz mellékelt CD-n a fejezetek mondanivalóját alátámasztó gazdag dia anyag található.

A könyv első fejezete az ultrahang-diagnosztika technikai-metodikai alapjait taglalja. A fizikai-technikai alapok ismétlése és aktualizálására tett kísérletek sohasem elegendőek, mivel ezek pontos, naprakész ismerete nélkül nem lehet tudatos a módszert alkalmazók tevékenysége, nem tudják kihasználni a készülékek nyújtotta lehetőségeket.

Humml Frigyes és Morvay Zita foglalja össze az utóbbi időben bekövetkezett változásokat, elemzik a Doppler-technikát, ismertetik a haemodinamikai UH-vizsgálatok terén bekövetkezett fejlődést. Fontos alfejezet a metodikai alapelvekről szóló, az UH-műtemékeket ismertető. Harkányi doktor részletesen összefoglalja a leletezéssel és dokumentációval kapcsolatos elvárásokat.

A második fejezetben Palkó András vázlatrajzokkal és UH-képekkel alátámasztva szemlélteti a test különböző részeinek UH-metszeti anatómiáját, amelynek ismerete nélkülözhetetlen.

A harmadik fejezet taglalja a hasi és kismedencei UH-vizsgálatokat, ami a leggyakoribb alkalmazási területe e módszernek. Kiváló szakemberek (Harkányi Zoltán, Morvay Zita, Jakab Zsuzsa, Szabó István) ismertetik a gyermek- és felnőttkori kóros hasi elváltozások UH-megjelenését, a parenchimás szervek gócos folyamatainak echoképét, a gastrointestinalis gyulladásos és tumoros folyamatok kimutathatóságát, az akut has diagnosztikus problémáit és lehetőségeit, a nőgyógyászati és terhességi UH-vizsgálatokkal kapcsolatos tudnivalókat. Részletesen foglalkoznak a prostata elváltozásainak UH-diagnosztikájával.

A negyedik fejezetben szerepel a felületes lágyrészek és ízületek ultrahangvizsgálata, amely az utóbbi időben igen elterjedtté vált. E módszer alkalmazásával számos diagnosztikus kérdésben hasznos információhoz juthatunk. Makula Éva, Riedl Erika, Jakab Zsuzsa és Morvay Zita foglalkozik ezzel a rendkívül fontos és szép diagnosztikai területtel.

A könyv egyik látványos és igen fontos része az ötödik fejezet, amely az erek duplex ultrahangvizsgálatát taglalja. A metodikai kérdések, a vizsgálandó helyek megjelölése mellett a szerzők (Morvay Zita, Pánczél Gyula) részletesen foglalkoznak az egyes betegségek megjelenésével, az értékelés szempontjaival és buktatóival. Külön alfejezet foglalkozik a TCD és TCCD indikációjával, technikájával, értékével, a vénás rendszer vizsgálatával, az alsó és felső végtag artériás keringési zavarainak kimutatásával, a veseartéria-szűkület direkt és indirekt jeleivel.

A hatodik fejezetben egyéb ultrahangvizsgálatok szerepelnek, melyek közül kiemelhető a csecsemőagy (Csorba Magdolna és Harkányi Zoltán), a mellkas (Morvay Zita), a szív (Asbót Richárd) ultrahangvizsgálata, valamint az UH-vezérelt intervenciók (Bánsághi Zoltán, Morvay Zita). Az intraoperatív és endoszkópos ultrahangvizsgálatok speciális alkalmazási területét is érintik a szerzők, ismertetve a fő indikációkat. Alfejezetben olvashatjuk az UH-kontrasztanyagok klinikai gyakorlatban történő alkalmazásának lehetőségeit (Harkányi Zoltán), az orbita UH-vizsgálatát (Németh János), vagyis igen széles körű betekintést kaphatunk az UH-technika alkalmazási lehetőségeibe és e nem invaziv módszer értékeibe. Külön kell hangsúlyoznom a mellékletben szereplő színes ultrahangfelvételek és a könyvhöz járó szono-CD kitűnő, informatív, a mondanivalót jól demonstráló képanyagának hasznosságát.

Mindezek alapján jó szívvel tudom ajánlani ezt a kitűnő könyvet a radiológus kollegáknak, a szonográfusoknak, azoknak a klinikus kollégáknak, akik az ultrahangdiagnosztika valamelyik területét művelik. Hasznos lehet azonban azok számára is, akik ezt a módszert a mindennapi gyakorlatban indikálják.

Gratulálok a szerkesztőknek és a szerzőknek a könyv gazdag és naprakész szakmai anyagához, az ízléses és szemet gyönyörködtető kivitelhez.

Baranyai Tibor dr.

Kórházak,
egészségügyi intézmények, tudományos társaságok

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

15 sor terjedelmig térítésmentesen közöljük
az Orvosi Hetilap előfizetői részére.

A pályázati hirdetmények ugyancsak térítésmentesek, 10 sor terjedelemig.

HÍREK

Meghívó

A **Fresenius Kabi Hungary Kft.** tisztelettel meghívja Önt és munkatársait **„A fájdalomcsillapítás új lehetősége: Neodolpasse® infúzió"** című **szimpóziumára**.

A szimpóziumon külföldi és hazai beszámolók hangzanak el a posztoperatív, a reumatológiai, a neurológiai fájdalomcsillapítás területén szerzett tapasztalatokról.

Időpont:
2002. november 22. (péntek) 10–14 óra

Helyszín:
Hotel Corinthia Aquincum, Budapest III. ker., Árpád fejedelem útja 94.

Kérjük, hogy részvételi szándékát jelezze az alábbi elérhetőségünk valamelyikén.

Fresenius Kabi Hungary Kft.
1036 Budapest, Lajos u. 48–66.
E-mail: info@fresenius-kabi.hu
Fax: 250-8372, Tel: 250-8371

Meghívó

Az **Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet** (ORFI) és a **Budai Irgalmasrendi Kórház** (BIK) következő tudományos ülését *2002. november 25-én* tartja.

Program:
Bálint Péter dr.: VI. Pál pápától az ötödik dimenzióig (Skóciai élményeim és eredményeim)
A tudományos üléseket továbbra is 14^{30} órai kezdettel tartjuk a Lukács Klubban.
Megjelenésére feltétlenül számítunk.

Gödöllőn eladó egy 1850 fős háziorvosi praxisjog.
Érdeklődni lehet: (06-30) 250-2092

Meghívó

A **Fővárosi Szent István Kórház és Rendelőintézet Tudományos Bizottsága** *„Új kilátások az onkológiai betegségek kezelésében"* témakörben *tudományos ülést* rendez.

A tudományos ülés időpontja:

2002. november 26. 14 óra

Helye:

Fővárosi Szent István Kórház Kultúrterme

Üléselnök:
Molnár Lajos dr.

Program:

Regöly-Mérei János dr.: Korszerű diagnosztika és terápia a májtumorok kezelésében

Répássy Dénes dr.: A veserák terápiája

Raposa Tibor dr.: Terápiás lehetőségek chronicus myeloid leukaemiában

Kois Róbert dr.: BRCA pozitív lelet gyakorlati jelentősége

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

A **Fővárosi Önkormányzat Csepeli Weiss Manfréd Kórháza** felvételt hirdet a *Laboratóriumi Osztályra* *1 fő* részére, *szakorvosi* munkakör betöltésére.
Feltétel:
– általános orvosi diploma
– klinikai laboratóriumi vizsgálatok szakorvosi szakképesítés
Bérezés: megegyezés szerint.
Jelentkezni lehet: *Szabó Ilona dr.* osztályvezető főorvosnál.
Tel: 276-5511/1187

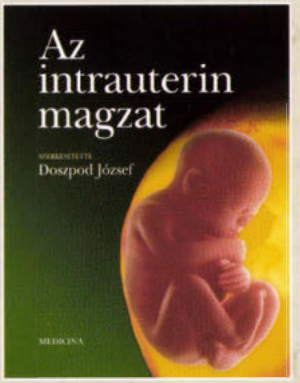
Az **Országos Onkológiai Intézet** (1122 Budapest, Ráth György u. 7–9.) főigazgató főorvosa pályázatot hirdet a *Bőrgyógyászati Osztályra bőrgyógyász orvos* részére.
Feltételek:
– szakirányú képesítés, vagy szakvizsga előtti állapot
– angol és/vagy német nyelvtudás
Bérezés: megegyezés szerint.

A pályázathoz csatolandó: szakmai önéletrajz, végzettséget, képzettséget, nyelvismeretet igazoló iratok másolatai, továbbá hozzájáruláls ahhoz, hogy a pályázati anyagot az eljárásban résztvevők megismerhetik.
A pályázat benyújtásának határideje: az Egészségügyi Közlönyben történő közzétételt követő 15 nap.
A pályázatokat az Országos Onkológiai Intézet *főigazgató főorvosának* kell benyújtani.

A **Városi Önkormányzat Rendelőintézete** (3400 Mezőkövesd, Mátyás király u. 75.) orvos-igazgatója pályázatot hirdet a Rendelőintézetben 1 fő *ideggyógyász szakorvosi* állásra, főfoglalkozásban.
Az állás betöltéséhez Magyarországon szerzett diploma, szakorvosi képesítés, 5 éves szakmai gyakorlat, önéletrajz és erkölcsi bizonyítvány szükséges.
Az állás azonnal betölthető, Miskolcról vagy Egerből történő kijárással is megoldható.
Bérezés a Kjt., illetve megállapodás szerint.
Lakást az Önkormányzat személyes megbeszélés alapján biztosít.
Az állásra a pályázatot *Zelei Borbála dr.* orvos-igazgató részére a fenti címre kell benyújtani.

A **Semmelweis Egyetem Főiskolai Kara** fő- vagy részállású *anatómiai oktató* állást hirdet pályázat útján.
Feltételek:
orvosi diploma, szakterületének megfelelő gyakorlat, jó előadókészség, egy idegen nyelv előadóképes ismerete, tudományos kutatásban szerzett gyakorlat.
Részletes információ kérhető *Polgár Veronika dr.* intézetvezetőtől (Morfológiai és Fiziológiai Intézet) a 486-4870-es telefonszámon.

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ *ajánlata*



Az intrauterin magzat

Szerkesztette: Doszpod József

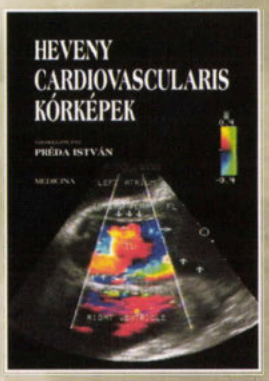
A könyv állat-experimentális vizsgálatokkal kezdődik – az intrauterin hypoxia mechanizmusának tisztázása céljából –, ezt a magzat fiziológiás fejlődésével foglalkozó fejezetek követik. A szerzők bemutatják a modern intrauterin magzati diagnosztikát, tárgyalják a fejlődő magzat organogenezisével összefüggő kérdéseket, foglalkoznak a mola hydatidosával, az ikerterhességgel, a mesterséges megtermékenyítésből származó magzatokkal. Olvashatunk a terhest érő gyógyszer, vegyszer okozta ártalmakról, illetve ezek hatásáról az intrauterin magzatra.

Formátum: 193 x 250 mm *Terjedelem:* 396 oldal *Bolti ár:* 2800 Ft

Heveny cardiovascularis kórképek

Szerkesztette: Préda István

A heveny kardiológiai katasztrófák patogenezisének rövid tárgyalása mellett kiemelten foglalkoznak a szerzők az egyes betegségcsoportok intenzív terápiás, rendelőintézeti vagy eseti szintű ellátásának terápiás kérdéseivel, illetve az ambuláns fázis lezajlása után az egyes kórképek további ellátási szintjének meghatározásával. A fejezetek felölelik a leglényegesebb területeket: a heveny ischaemiás coronaria szindrómák, illetve szívizominfarktus témakörét, a hypertoniás krízisállapotokat, a masszív pulmonális embólia, a szívelégtelenség heveny formáinak ellátását, a cardiogen shock kezelésének legmodernebb elveit.



Formátum: 168 x 238 mm *Terjedelem:* 432 oldal *Bolti ár:* 3600 Ft

A pszichiátria magyar kézikönyve

Szerkesztette: Füredi János, Németh Attila, Tariska Péter0

Második, átdolgozott és bővített kiadás

A könyvet a szakterület rohamos fejlődése és az ugyancsak fejlődő magyar pszichiátria növekvő információszükséglete tette szükségessé. A könyv második, átdolgozott kiadása nemcsak a klasszikus pszichiátria ismereteit foglalja össze (pszichopatológia, szemléleti modellek, vizsgálómódszerek, betegségmódszerek, terápiák), hanem áttekintést ad a korszerű neurobiológiai, pszichofarmakológia és társadalomtudományi kutatásokról és fejleményekről is. A kötet a korszerű nozológiai rendszerekre (DSM-IV, BNO-10) támaszkodik. Az egyes fejezeteket a legjobb magyar szakemberek írták. Elsősorban szakorvosoknak és szakvizsgára készülőknek ajánljuk, de a kézikönyv jellege miatt hasznosítani tudja minden gyakorló orvos és az elmeegészségügy, a mentálhigiéné területén dolgozó szakember is.

Formátum: 200 x 282 mm *Terjedelem:* 974 oldal *Bolti ár:* 7200 Ft

MEDICINA KÖNYVKIADÓ RT.
1054 Budapest, Zoltán utca 8. Levélcím: 1245 Budapest, 5. Pf. 1012
E-mail: medkiad@axelero.hu Honlap: www/medicina-kiado.hu
Kereskedelmi osztály: 1054 Budapest, Zoltán utca 7. Telefon: 302 6288 Telefon/fax: 302 6293

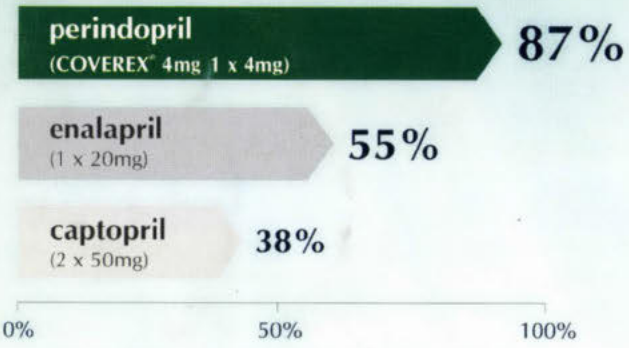
COVEREX® 4mg

PERINDOPRIL

Mindig naponta egyszer

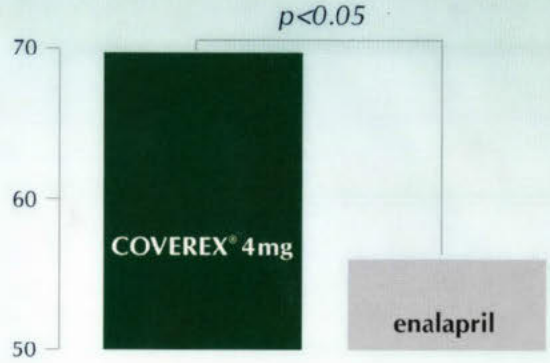
Hatékony vérnyomáscsökkentő:

- *Biztos 24 órás vérnyomáskontroll*[1]



Maradék-csúcshatás hányados (TPR)

- *Az enalaprilét felülmúló hatás*



Reagáló betegek aránya (%)

Visszafordítja a kardiovaszkuláris remodellinget:

- *A Coverex® javítja a nagy artériák rugalmasságát*[3,4]
- *A Coverex® mérsékli a vaszkuláris remodellinget a rezisztencia erekben, állatkísérletben*[5]
- *A Coverex® mérsékli a periarterioláris fibrózist és javítja a koronáriafunkciót*[6]

A COVEREX® 4mg

PERINDOPRIL

Mindig naponta egyszer

optimális kardiovaszkuláris védelmet biztosít

1. Morgan T.,Anderson A. *Hypertension* 1993,21,568 **2.** Yoshinagua K.,Saruta T.,Abe S. et al. *Rinsho Iyaku* 1997, 13, 4259
3. Asmar R., Tapouchian J., Pannier B. et al. *J. Hypertension* 2001,19, 813 **4.** Kool M.J. et al. *J. Hypertension* 1995, 13,839
5. Chillon J.-M., Baumbach G.L.: *Hypertension* 1999,33,856 **6.** Schwartzkopff B.et al.: *Hypertension* 2000, 36, 220

EGIS GYÓGYSZERGYÁR RT.
Termékosztály
1106 Budapest, Hungária krt. 179-187.
Tel.: 469-2222 Fax: 383-9259, E-mail:marketing.opr@egis.hu

EGIS

ORVOSI HETILAP

Alapítva 1857-ben

143. évfolyam, 47. szám 2002. november 24.

490 Ft

Az Epstein–Barr-vírus patogenetikai szerepének tanulmányozása magyarországi B-sejtes non-Hodgkin-lymphomás betegekben 2619

ÖSSZEFOGLALÓ REFERÁTUMOK

A lipoprotein(a) és az ischaemiás szívbetegség kapcsolata 2625

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

[^{11}C]-vinpocetin agyi felvétele és regionális eloszlása egyszeri intravénás adás után emberben: PET-vizsgálatok 2631

A szérum szemikarbazid-szenzitív aminoxidáz enzim aktivitásának vizsgálata 2-es típusú cukorbetegség talaján kialakult diabeteses retinopathiában szenvedőkben 2637

KAZUISZTIKA

Endometriumrák kialakulása fogamzásgátló gyógyszert szedő fiatal nőben 2645

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 2647

LEVELEK A SZERKESZTŐHÖZ 2658

BESZÁMOLÓK 2660

HÍREK 2663

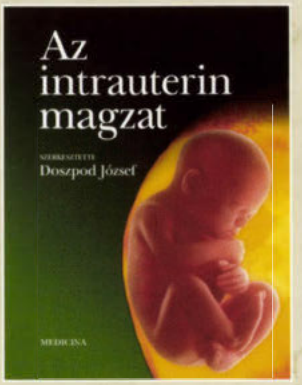
ELMÉLETI TOMB KÖZÖS KÖNYVTÁRA 1089 Budapest Nagyvárad tér 4.

A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

MEDICINA

ORV.HETIL. ISSN 0030-6002 143 (2002) 47 • 2617–2664 • Printed on acid free paper Indexed in Index Medicus, Medline, Excerpta Medica, Index Copernicus

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ *ajánlata*



Az intrauterin magzat

Szerkesztette: Doszpod József

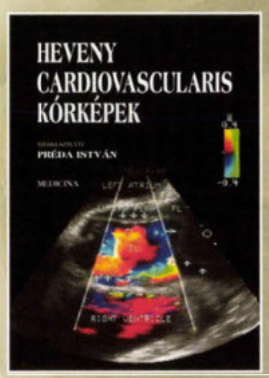
A könyv állat-experimentális vizsgálatokkal kezdődik – az intrauterin hypoxia mechanizmusának tisztázása céljából –, ezt a magzat fiziológiás fejlődésével foglalkozó fejezetek követik. A szerzők bemutatják a modern intrauterin magzati diagnosztikát, tárgyalják a fejlődő magzat organogenezisével összefüggő kérdéseket, foglalkoznak a mola hydatidosával, az ikerterhességgel, a mesterséges megtermékenyítésből származó magzatokkal. Olvashatunk a terhest érő gyógyszer, vegyszer okozta ártalmakról, illetve ezek hatásáról az intrauterin magzatra.

Formátum: 193 x 250 mm *Terjedelem:* 396 oldal *Bolti ár:* 2800 Ft

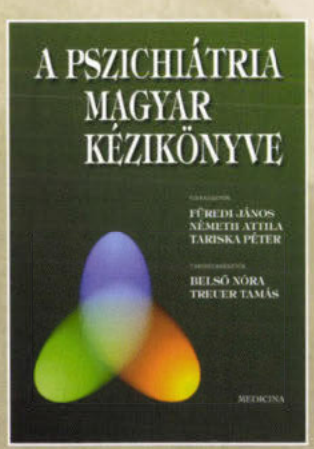
Heveny cardiovascularis kórképek

Szerkesztette: Préda István

A heveny kardiológiai katasztrófák patogenezisének rövid tárgyalása mellett kiemelten foglalkoznak a szerzők az egyes betegségcsoportok intenzív terápiás, rendelőintézeti vagy eseti szintű ellátásának terápiás kérdéseivel, illetve az ambuláns fázis lezajlása után az egyes kórképek további ellátási szintjének meghatározásával. A fejezetek felölelik a leglényegesebb területeket: a heveny ischaemiás coronaria szindrómák, illetve szívizominfarktus témakörét, a hypertoniás krízisállapotokat, a masszív pulmonális embólia, a szívelégtelenség heveny formáinak ellátását, a cardiogen shock kezelésének legmodernebb elveit.



Formátum: 168 x 238 mm *Terjedelem:* 432 oldal *Bolti ár:* 3600 Ft



A pszichiátria magyar kézikönyve

Szerkesztette: Füredi János, Németh Attila, Tariska Péter0

Második, átdolgozott és bővített kiadás

A könyvet a szakterület rohamos fejlődése és az ugyancsak fejlődő magyar pszichiátria növekvő információszükséglete tette szükségessé. A könyv második, átdolgozott kiadása nemcsak a klasszikus pszichiátria ismereteit foglalja össze (pszichopatológia, szemléleti modellek, vizsgálómódszerek, betegségmódszerek, terápiák), hanem áttekintést ad a korszerű neurobiológiai, pszichofarmakológia és társadalomtudományi kutatásokról és fejleményekről is. A kötet a korszerű nozológiai rendszerekre (DSM-IV, BNO-10) támaszkodik. Az egyes fejezeteket a legjobb magyar szakemberek írták. Elsősorban szakorvosoknak és szakvizsgára készülőknek ajánljuk, de a kézikönyv jellege miatt hasznosítani tudja minden gyakorló orvos és az elmeegészségügy, a mentálhigiéné területén dolgozó szakember is.

Formátum: 200 x 282 mm *Terjedelem:* 974 oldal *Bolti ár:* 7200 Ft

MEDICINA KÖNYVKIADÓ RT.
1054 Budapest, Zoltán utca 8. Levélcím: 1245 Budapest, 5. Pf. 1012
E-mail: medkiad@axelero.hu Honlap: www/medicina-kiado.hu
Kereskedelmi osztály: 1054 Budapest, Zoltán utca 7. Telefon: 302 6288 Telefon/fax: 302 6293

ORVOSI HETILAP

143. évfolyam 47. szám – 2002. november 24.

A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

Alapította • Established by
MARKUSOVSZKY LAJOS (1857)

Főszerkesztő • Editor in Chief
FEHÉR JÁNOS DR.

Főszerkesztő-helyettes • Deputy Editor
KELLER LÁSZLÓ DR.

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

Szerkesztőségi főmunkatársak • Senior editors
Rácz Károly dr. és Regöly-Mérei János dr.

Szerkesztők • Editors
Betkó János dr., Blázovics Anna dr., Bodánszky Hedvig dr., Dinya Elek dr., Gerencsér Ferenc dr., Hagymási Krisztina dr., Hardy Gézáné dr., Incze Ferenc dr., Lengyel Gabriella dr., Pár Alajos dr., Tolnay Edina dr. és Vértes László dr.

Rovatgondozó munkatársak • Column care coworkers
Gulácsi László dr., Jermendy György dr., Magyar Anna dr. és Simon Kornél dr.

Nemzetközi Tanácsadó Testület • International Advisory Board
Elnök • President
G. CSOMÓS DR. (Hamburg)

G. Ács dr. (New York), M. Classen dr. (München), H. Falk dr. (Freiburg), P. Ferenci dr. (Wien), P. G. Forbath dr. (Torontó), M. R. Graczynski dr. (Warsaw), M. Hahn dr. (Erlangen), L. Iffy dr. (New Jersey), N. J. Lygidakis dr. (Athen), N. McIntyre dr. (London), K. Meyer zum Büschenfelde dr. (Mainz), G. Nagy dr. (Sydney), L. Okolicsanyi dr. (Padova), M. Palkovits dr. (New York-Budapest), S. Pena dr. (Amsterdam), P. Petrusz dr. (Chapel Hill), G. Ramadori dr. (Goettingen), J. Reichen dr. (Bern), H. Thaler dr. (Wien), T. Tsuji dr. (Okayama), G. Weber dr. (Indianapolis), E. Zsigmond dr. (Chicago)

Kiadja a Medicina Könyvkiadó Rt.,
1054 Budapest, V., Zoltán utca 8.
A kiadásért felel a Medicina Könyvkiadó Rt. igazgatója
Szerkesztőség: 1054 Budapest, V., Zoltán utca 8.
Levélcím: 1245 Budapest 5., Pf.: 1012
Telefon: (361) 354 1890, (361) 354 1170 Telefax: (361) 269 0100
E-mail: orvosi.hetilap@axelero.hu
Honlap: www.medicina-kiado.hu
A laptervet készítette: Varsányi György
Tördelőszerkesztő: Fenyő Zsuzsanna
Nyomdai előkészítés: Trajan Könyvesműhely
Nyomás és kötés: Széchenyi Nyomda Kft., Győr, 2002
Felelős nyomdavezetők: Nagy Iván és Nemere Zsolt ügyvezetők

Terjeszti a Magyar Posta Rt. ÜLK és a Medicina Könyvkiadó Rt.
Előfizethető a kiadónál 1054 Budapest, Zoltán utca 8.,
telefon: (361) 331 0781, fax: (361) 312-2450, postautalványon vagy átutalással a kiadó 10200940-21511787 számú ABN-AMRO Banknál vezetett számlájára.
Előfizetési díj egy évre 16 000,- Ft, fél évre 9000,- Ft, negyedévre 5000,- Ft.
Egyes szám ára 490,- Ft.

Subscription with postage and handling:
EUR 199 per vol.
INDEX: 25674 - ISSN 0030-6002

ELMÉLETI TOMB KÖZÖS
KÖNYVTÁRA
1089 Budapest Nagyvárad tér 4.

ORVOSI HETILAP

143. évfolyam 47. szám – 2002. november 24.

A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

HUNGARIAN MEDICAL JOURNAL

November 24., 2002. Volume 143. No. 47.

OFFICIAL JOURNAL OF MARKUSOVSZKY LAJOS' FOUNDATION

Az Epstein–Barr-vírus patogenetikai szerepének tanulmányozása magyarországi B-sejtes non-Hodgkin-lymphomás betegekben
Germán Péter, Beck Zoltán dr., Semsei Imre dr., Kiss Sándor dr., Görög Balázs dr., Balogh Erzsébet dr., D. Tóth Ferenc dr., Nemes Zoltán dr., Pajor László dr., Oláh Éva dr. 2619

ÖSSZEFOGLALÓ REFERÁTUMOK

A lipoprotein(a) és az ischaemiás szívbetegség kapcsolata
Kalina Ákos dr. 2625

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

[^{11}C]-vinpocetin agyi felvétele és regionális eloszlása egyszeri intravénás adás után emberben: PET-vizsgálatok
Vas Ádám dr., Sóvágó Judit dr., Halldin, Christer, Sandell, Johan, Karlsson, Per dr., Kárpáti Egon dr., Kiss Béla, Cselényi Zsolt dr., Farde, Lars dr., Gulyás Balázs dr. 2631

A szérum szemikarbazid-szenzitív aminoxidáz enzim aktivitásának vizsgálata 2-es típusú cukorbetegség talaján kialakult diabeteses retinopathiában szenvedőkben
Dura Eszter dr., Mészáros Zsuzsa dr., Salacz György dr., Magyar Kálmán dr., Romics László dr., Karádi István dr. 2637

KAZUISZTIKA

Endometriumrák kialakulása fogamzásgátló gyógyszert szedő fiatal nőben
Krascsenits Géza dr., Orosz Zsolt dr., Tóth Erika dr., Hajósi Ferenc dr., Pulay Tamás dr. 2645

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 2647

LEVELEK A SZERKESZTŐHÖZ 2658

BESZÁMOLÓK 2660

GYÓGYSZERHÍRADÓ 2662

HÍREK 2663

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK 2663

Study of pathogenetic role of Epstein-Barr virus in Hungarian patients with B-cell non-Hodgkin lymhomas
Germán, P., Beck, Z., Semsei, I., Kiss, S., Görög, B., Balogh, E., D. Tóth, F., Nemes, Z., Pajor, L., Oláh, É. 2619

REVIEW ARTICLES

The association of plasma lipoprotein (a) concentrations with coronary heart disease
Kalina, Á. 2625

ORIGINAL ARTICLES

[^{11}C]-vinpocetin brain uptake and regional distribution after intravaneous administration to healthy men: a PET study
Vas, Á., Sóvágó, J., Halldin, Ch., Sandell, J., Karlsson, P., Kárpáti, E., Kiss, B., Cselényi, Zs., Farde, L., Gulyás, B. 2631

Determination of serum semicarbazide-sensitive amine oxidase activity in diabetic retinopathy, in Type 2 diabetes
Dura, E., Mészáros, Zs., Salacz, Gy., Magyar, K., Romics, L., Karádi, I. 2637

CASE REPORTS

Endometrial adenocarcinoma in a young woman taking oral contraceptives for a long time
Krascsenits, G., Orosz, Zs., Tóth, E., Hajósi, F., Pulay, T. 2645

FROM THE LITERATURE 2647

LETTERS TO EDITOR 2658

CONGRESS REPORTS 2660

DRUG NEWS 2662

NEWS 2663

Az Epstein-Barr vírus patogenetikai szerepének tanulmányozása magyarországi B-sejtes non-Hodgkin lymphomás betegekben

Germán Péter[1], Beck Zoltán dr.[2], Semsei Imre dr.[3], Kiss Sándor dr.[1], Görög Balázs[1], Balogh Erzsébet dr.[1], D. Tóth Ferenc dr.[2], Nemes Zoltán dr.[4], Pajor László dr.[5] és Oláh Éva dr.[1]

Debreceni Egyetem, Orvos és Egészségtudományi Centrum, Általános Orvostudományi Kar, Gyermekklinika (igazgató: Oláh Éva dr.)[1]
Orvosi Mikrobiológiai Intézet (igazgató: Gergely Lajos dr.)[2]
III. sz. Belgyógyászati Klinika (igazgató: Bakó Gyula dr.)[3]
Pathológiai Intézet (Nemes Zoltán dr.)
Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Patológiai Intézet (igazgató: Pajor Laszló dr.)[5]

Bevezetés: A herpesvírus családba tartozó Epstein–Barr-vírus szerepet játszik a Burkitt-lymphoma, egyéb B-sejtes non-Hodgkin lymphomák, a nasopharyngealis carcinoma, az X-kromoszómához kötött lymphoproliferativ betegség, a Hodgkin-lymphomák és a T-sejtes lymphomák egy részének keletkezésében. Irodalmi adatok igazolják, hogy az eltérő földrajzi területeken a lymphomák Epstein–Barr-vírus asszociációja, azaz a vírus kimutathatósága, és így feltehetően patogenetikai jelentősége is különböző. *Cél:* A szerzők arra kerestek választ, hogy mennyiben játszik szerepet az Epstein–Barr-vírus a Magyarországon diagnosztizált B-sejtes non-Hodgkin-lymphomák kialakulásában: a) milyen gyakorisággal mutatható ki a vírusgenom a betegek szövettani mintáiban? b) milyen latenciatípusok igazolhatók. *Betegek és módszerek:* A vírus jelenlétét B-sejtes non-Hodgkin-lymphomában szenvedő betegek paraffinba ágyazott metszeteiből izolált DNS felhasználásával vizsgálták polimeráz láncreakcióval, valamint a vírus EBER gén RNS-ének in situ hibridizációval való kimutatásával. *Eredmények:* Az említett két módszerrel 36 B-sejtes non-Hodgkin-lymphomás beteg közül 16-ban (45%) igazolták a vírus jelenlétét. A vírus nukleáris antigén-2 és látens membránprotein-1 latencia génjeinek expresszióját immunhisztokémiai módszerrel vizsgálva, a mintákat a II. (37%) és III. (63%) latenciatípusba sorolták. *Következtetések:* Eredményeik arra utalnak, hogy az Epstein–Barr-vírus a magyarországi non-Hodgkin-lymphomás betegek esetében is szerepet játszhat a betegség kialakulásában.

Kulcsszavak: Epstein–Barr-vírus, non-Hodgkin-lymphoma, latencia gének

Study of pathogenetic role of Epstein-Barr virus in Hungarian patients with B-cell non-Hodgkin lymphomas. *Introduction:* The Epstein-Barr virus is a member of herpesvirus family. It plays an important role in the etiopathogenesis of Burkitt lymphoma, other B-cell non-Hodgkin lymphomas, nasopharyngeal carcinoma, X chromosome-linked lymphoproliferative disease, Hodgkin lymphomas and a part of T-cell lymphomas. It has been suggested that association of Epstein-Barr virus with lymphomas and its pathological significance in disease varies in different geographical areas. *The aim* of our study was to reveal the role of Epstein-Barr virus in B-cell non-Hodgkin lymphomas diagnosed in Hungary. The authors asked: A) What is the frequency of the presence of virus genome in the biopsy specimen from B-cell non-Hodgkin patients? B) Which types of virus latency can be observed? *Patients and methods:* Genomic DNA and EBER-specific RNA of Epstein-Barr virus in paraffin-embedded specimens were detected by polimerase chain reaction and in situ hybridisation, respectively. *Results:* Out of 36 B-cell non-Hodgkin lymphoma cases, 16 (45%) were found to be positive for Epstein-Barr virus by the above methods. Expression of latency genes, nuclear antigene-2 and latent membrane protein-1 was studied by immunohistochemical technique. The 16 virus-positive non-Hodgkin lymphoma cases showed Epstein-Barr virus latency types II. (37%) or III. (63%). *Conclusions:* The authors data suggest that Epstein-Barr virus may be associated with the development of B-cell non-Hodgkin lymphomas in Hungarian patients.

Key words: Epstein-Barr virus, non-Hodgkin lymphoma, genes of latency

Számos megfigyelés szól amellett, hogy bizonyos humán vírusok szerepet játszanak egyes rosszindulatú betegségek patogenezisében. Az ok-okozati összefüggést legegyértelműbben az bizonyítja, ha virális biomarkerek, különösen vírusszekvenciák kövekezetesen kimutathatók a daganatsejtekben. A vírusantigénekkel szembeni antitestválasz megváltozása szintén az összefüggésre utal (10).

Klinikai, epidemiológiai és kísérletes adatok bizonyítják, hogy egyes lymphotrop vírusok etiológiai szerepet játszanak az NHL kifejlődésében. A vírusinfekció megnövekedett sejtproliferációt és az immunrendszer funkcionális károsodását okozva biológiai alapot teremt a vírus által indukált tumorkeletkezéshez. Több mechanizmus ismert, amelyek révén

Rövidítések: EBER = Epstein–Barr-vírus korai RNS; EBNA = Epstein–Barr-vírus nukleáris antigén; EBV = Epstein–Barr-vírus; ISH = in situ hibridizáció; LMP = látens membránprotein; NHL = non-Hodgkin-lymphoma; PCR = polimeráz láncreakció

mind az RNS- (retro-) vírusok, mind a DNS-vírusok képesek a normális sejtreguláció megváltoztatására. Ezek közé tartozik a programozott sejthalál, az apoptosis folyamatának megváltoztatása, illetve – malignus lymphoproliferativ folyamatok esetében – a sejtimmortalizáció létrejötte.

A herpesvírusok családjába tartozó EBV szerepet játszik a Burkitt-lymphoma és egyéb NHL, a nasopharyngealis carcinoma, az X-kromoszómához kötött lymphoproliferativ betegség (30, 35), a Hodgkin-lymphomák (3, 17, 36) és a T-sejtes lymphomák (15) egy részének kialakulásában. Ugyancsak szerepe van a vírusnak az immunszupprimált állapotokkal társult daganatok, mint az AIDS-es betegek vagy szerv- és csontvelőtranszplantáción átesettek lymphoproliferativ betegsége (5, 12) létrejöttében.

Az EBV a primer fertőzés során a naso- és oropharyngealis régió és a nyálmirigyek epithelialis sejtjeibe a vírus burkában lévő glikoprotein komplex (gp85-gp25-gp42/38) által mediált direkt fúzió révén jut be (28, 31), majd itt replikálódik. A vírus lítikus fázisban és szubklinikai fertőzés formájában a sejtekben perzisztál. Ezzel egyidejűleg a vírus a nyugvó B-lymphocytákat is fertőzi. A vírusnak a B-lymphocytákhoz történő adszorpcióját a gp350/220 fehérjéknek a sejt CD21 receptorához való kötődése teszi lehetővé. A CD21 valójában a C3d komplementkomponens receptora, amihez a vírusburokban lévő gp350/220 glikoprotein is kapcsolódni tud. Az adszorpciót követően a vírus endocytosis útján jut be a B-lymphocytákba, majd a vírusburok fuzionál az endocytoticus vesiculum membránjával, és így a kapszid a cytoplasmába jut (31). A fertőzés során a B-lymphocyták immortalizálódnak, és kialakul belőlük a lymphoblastoid sejtvonal. A B-lymphoblastoid sejtekben a vírus látens állapotban található. Míg a DNS a vírusparticulumokban lineáris formában van, addig a látensen fertőzött B-sejtekben a vírusgenom extrakromoszomálisan, kovalensen zárt cirkuláris episzóma formájában található. A vírusepiszóma számos kópiában található meg a fertőzött B-sejtekben. Ugyanakkor az EBV-infekció során a vírus-DNS integrálódni is képes a humán genomba (18). Az integrálódás nem random módon történik, hanem leginkább az 1-es, 2-es, 4-es és 5-ös kromoszómákat érinti (26, 39).

Az immortalizált sejtekben csak 11 EBV gén expresszálódik. Ezek az ún. latencia gének hat különböző nukleáris antigént (EBNA1, 2, 3A, 3B, 3C és LP), három látens membránproteint (LMP1, 2A és 2B) és két kisméretű, nem poliadenilált RNS-t (EBER1, EBER2) kódolnak. A vírus 1. és 2. típusa elsődlegesen az EBNA2 magantigén szekvenciájában különbözik, de a többi EBNA gén szekvenciája is divergenciát mutat.

Az EBER-molekulák igen jelentős számban ($\sim 10^7$ kópia/sejt) vannak jelen a látensen fertőzött B-sejtek sejtmagjában. Ismert funkciójuk, hogy képesek blokkolni a gazdasejt kettős szálú RNS-dependens proteinkinázát, ami foszforilálja és így inaktiválja a gazdasejt fehérjeszintetizáló rendszerének egyik fontos fehérjekomponensét, az eIF-2α iniciációs faktort. Az EBER-ek jelenlétében a proteinkináz nem foszforilálja az eIF-2α-t és így nem gátlódik a sejtben a fehérjeszintézis. Az EBER-molekulák mind a gazdasejt túlélésében, mind a vírusreplikációban szerepet játszanak (6, 13).

Az EBNA2 a fertőzött B-sejtekben az egyik legkorábban expresszálódó virális gén. Az általa kódolt fehérje számos virális és celluláris gén specifikus aktivátora. Fokozza az LMP1, LMP2A és LMP2B (1, 48), valamint a CD23, a CD21 és a c-*fgr* gének transzkripcióját (47). Az EBNA2 nélkülözhetetlen a primer B-sejtek immortalizálásához és a B-lymphocyták *in vitro* transzformálásához (7). A legfrissebb kutatások eredményei szerint a c-*myc* onkogén az EBNA2 egyik direkt target génje (20). A c-*myc* fokozott expressziója a fertőzött B-sejtek korlátlan szaporodását, a sejtek immortalizációját eredményezi. Burkitt-lymphomában a c-*myc* központi szerepet játszik, az esetek 85%-ában kimutatható a betegségre jellemző típusos transzlokáció: a t(8;14)(q24;q32), míg 15%-ban ún. variáns transzlokációkat látunk: t(2;8)(p11;q24) és t(8;22)(q24,q11) (23). E transzlokációk mindegyikében a 8-as kromoszóma q24-es régiójában lokalizálódó c-*myc* onkogén egy immunglobulin génnel rekombinálódik. Az eredmény a c-*myc* deregulációja, ami a transzkripció 30–100-szoros fokozódásában nyilvánul meg (25).

Az LMP1 fokozza a *bcl*-2 celluláris onkogén expresszióját (16), és ezáltal gátolja az apoptosist. A *bcl*-2 onkogén és a lymphoma kapcsolatára utal, hogy a follicularis lymphomák 90%-ában kimutatható a t(14;18) transzlokáció, amelyben a 18-as kromoszómán lévő *bcl*-2 gén a 14-es kromoszóma q32 régiójában elhelyezkedő IgH gén JH- vagy D-szegmentjével rekombinálódik. Az LMP1 több celluláris génre is hat: fokozza a vimentin, a sejtfelszíni CD23, CD39, CD40, CD44 fehérjék, az MHC-II és számos sejtadhéziós molekula (LFA-1, ICAM-1, LFA-3) expresszióját. Az LMP1 kötődik a tumornekrózis faktor receptor asszociált TRAF1, TRAF2 és TRAF3 molekulákhoz (8, 35), amely szignalizáció eredménye az NF-κB celluláris transzkripciós faktor aktiválása (41).

A vírus latencia génjeinek expressziója alapján I., II. és III. latenciatípusok különböztethetők meg, amelyek jellemzőek az egyes betegségtípusokra (22, 27, 43). Az EBER1 és 2 a latencia összes formájában megjelenik (34). Az I. latencia típusban egyetlen virális fehérje, az EBNA1 expresszálódik (42). A mintázat Burkitt-lymphomára jellemző. A II. latenciatípusban a következő gének expressziója igazolható: EBNA1, LMP1, LMP2A és LMP2B. Ez a génexpressziós mintázat figyelhető meg nasopharyngealis carcinomában, a Hodgkin-lymphoma Reed–Steinberg-féle óriássejtjeiben, valamint T-sejtes lymphomákban (33, 50). A III. latenciatípusban, amely a lymphoblastoid sejtvonalakra jellemző, valamennyi latencia gén (az EBNA2 is) expresszálódik (22).

Összehasonlító vizsgálatok igazolták, hogy eltérő földrajzi területeken a lymphomák EBV-asszociációja, azaz a vírus kimutathatósága, és így feltehetően patogenetikai jelentősége is különböző (29). Ugyancsak különbség mutatható ki a vírus EBNA1 antigénjének szekvenciájában a sporadikus és az endémiás Burkitt-lymphomákban, ami az egyes földrajzi területeken domináló vírustörzsek eltérő voltát tük-

rözi (14). A Közép-Európában, s ezen belül hazánkban előforduló sporadikus NHL-k vírusasszociációjára és a vírusgenom tulajdonságaira vonatkozóan adatokkal nem rendelkezünk.

Munkánk során az EBV patogenetikai szerepét vizsgáltuk B-sejtes NHL-ban szenvedő hazai betegekben. Retrospektív módon tanulmányoztuk, hogy milyen arányban igazolható az EBV jelenléte a betegek paraffinba ágyazott szövettani mintáiban. Vizsgáltuk, hogy az EBV pozitív esetekben milyen a vírus génexpressziós mintázata, azaz milyen latenciatípusok igazolhatók.

Az EBV jelenlétét polimeráz láncreakcióval (PCR) és az EBER RNS in situ hibridizációval (ISH) való kimutatásával igazoltuk. A latenciatípusok megkülönböztetésére a latenciagének közül az EBNA2, valamint LMP1 expresszióját vizsgáltuk immunhisztokémiai módszerrel.

Vizsgálati anyagok és módszerek

B-sejtes NHL szövetminták

A B-sejtes NHL-s betegek formalinnal fixált és paraffinba ágyazott nyirokcsomó- és tonsillamintái a Pécsi és a Debreceni Egyetem, valamint a Hajdú-Bihar megyei Kenézy Gyula Kórház Patológiai Intézeteiből származtak. A PCR-technikához szükséges DNS-t Eppendorf-csőbe helyezett három-öt 5–10 µm vastag paraffinos metszetből izoláltuk. Az in situ hibridizációhoz és az immunhisztokémiai vizsgálatokhoz szilanizált lemezeken lévő formalinnal-fixált, paraffinba ágyazott szövettani metszeteket használtunk.

DNS-izolálás és PCR

A DNS kinyerése az 5–10 µm vastagságú paraffinos metszetekből DNS-izoláló kit segítségével (Oncor-Appligene) történt. Deparaffinálás után a metszeteket dehidráltuk, majd proteináz K-val (250 µl, 2 mg/ml) 50 °C-on 8–12 óráig emésztettük. A DNS-t fenolos módszerrel választottuk el a fehérjétől, majd etanollal kicsaptuk.

Elsőként a DNS intaktságát ellenőriztük β-globin génszakasz amplifikálásával. A PCR-reakcióhoz 200–400 ng DNS-t használtunk templátként. A DNS-szakaszokat 50 µl végtérfogatban Pwo-polimerázzal sokszoroztuk fel. A további vizsgálatokhoz csak a β-globin-pozitív mintákat használtuk.

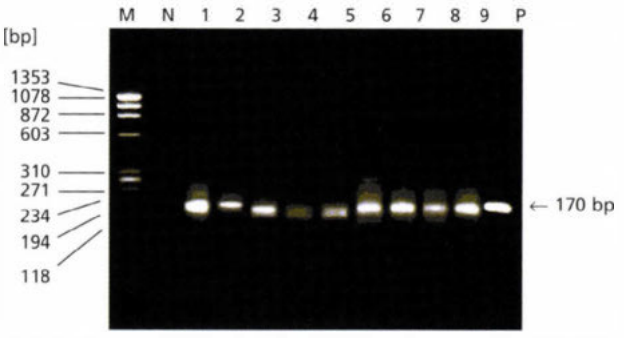
Az EBV amplifikációjához a vírus BamHI-W fragment internal repeat régiójában választottunk primereket: 5'-GAGACCGAAGTGAAGGCCCT, 3'-ACAGCTCCTAAGAAGGCACC, melyekkel egy 170 bp hosszúságú DNS-szakaszt sokszoroztunk fel (*1. ábra*). A β-globinhoz hasonlóan 200–400 ng DNS-ről 50 µl-ben Pwo polimerázzal történt az amplifikáció. A 35 ciklus a következő lépéseket tartalmazta: denaturálás 95 °C-on 1 perc, primer hozzáillesztés 68 °C-on 1 perc, extenzió 72 °C-on 1 perc. Pozitív kontrollként EBV-fertőzött B95-8 lymphoblastoid sejtvonalból izolált DNS-t használtunk.

In situ hibridizáció

A hibridizáció során a nem poliadenilált, kis molekulasúlyú EBER RNS-t EBV oligonukleotid próba kittel (NovoCastra) mutattuk ki. Ez az RNS igen ellenálló, régi szövettani mintákból is detektálható. A metszetek deparaffinálása után a fehérjét proteináz K-val emésztettük (100 µl, 10 µg/l) 37 °C-on 30 percig. A hibridizálást 2 órán keresztül végeztük 37 °C-on, 20 µl FITC-vel jelzett EBV-próbával. A TTBS-mosást követően 100 µl blokkoló oldattal (3% tejpor, 1% BSA, TTBS-pufferben) szobahőn inkubáltuk 10 percig, majd újabb TTBS-pufferrel történő öblítés következett. Ezt követően 100 µl blokkoló oldattal a metszeteket 37 °C-on inkubáltuk 30 percig és TTBS-sel mostuk. Végül a vizualizáláshoz a metszetekre enzimszubsztrátot rétegeztünk alkalikus foszfát pufferben. A metszeteket szobahőn, sötétben, egy éjszakán át inkubáltuk, desztillált vízzel mostuk és metilzöld oldattal festettük.

Immunhisztokémiai vizsgálatok

A vírusgének által kódolt LMP1 és EBNA2 fehérjék kimutatását egérben termelt monoklonális ellenanyagok (Dako) felhasználásával végeztük. A kimutatáshoz biotinált poliklonális anti-egér ellenanyagot és streptavidinhez kötött tormaperoxidázt tartalmazó LSAB + kitet (Dako) használtunk 1/50 hígításban. A szilanizált lemezeken lévő, formalinnal fixált, paraffinba ágyazott metszeteket deparaffináltuk, dehidráltuk, majd 3%-os hidrogén-peroxidba tettük 10 percre és PBS-sel mostuk. Ezután a lemezeket 100 µl primer antitest oldattal fedtük és 15 perces inkubálás után TPBS-ben mostuk. A metszeteket streptavidin-peroxidáz oldattal fedve újabb 15 perces inkubálás és 2 × 5 percig tartó TPBS mosás következett. Végül a metszeteket



1. ábra A: Epstein–Barr-vírus genomiális DNS kimutatása PCR-technikával
M = marker, N = negatív kontroll; 1–9 = pozitív esetek; P = pozitív kontroll (B95–8 sejt DNS)

*GAGACCGAAGTGAAGTCCCT*GGACCAGCCCGGCCCGGGCCCCCCGGTATCGGGCCAGAGGTAAGTGGACTTTAATTTTTTC
TGCTAAGCCCAACACTCCACCACACCCAGGCACACACTACACACACCCACCCGTCTCAGGGTCCCCTCGGACAGCTCCTAAGAAG
GCACC *TGTGGAGGATTCTTC*
CGTGG

1. ábra B: Az amplifikált EBV-pozitív DNS-minta szekvenciája. A dőlt betűs, aláhúzott nukleotidok jelzik a használt primereket

kromogén-szubsztráttal inkubáltuk 5 percig, s desztillált vízben mostuk. A kontrasztfestéshez metilzöld magfestést használtunk.

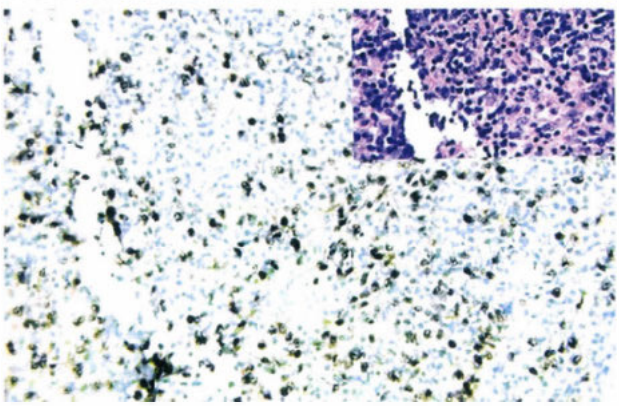
Eredmények

EBV kimutatása PCR-rel

A rendelkezésünkre álló 47 szövettani mintából 36 β-globin pozitív mintát vizsgáltunk arra nézve, hogy az EBV jelen van-e a tumoros szövetekben. Közülük 16 mintában (45%) igazoltuk az EBV genom jelenlétét (*1. ábra A*). Az amplifikált DNS-szakaszokat szekvenálva, azokat a megfelelő EBV-szekvenciákkal azonosnak találtuk (*1. ábra B*).

EBV kimutatása in situ hibridizációval

Az EBER-specifikus oligonukleotiddal végzett ISH során 18 NHL-s beteg szövettani mintáját vizsgáltuk. A vizsgált minták közül 9 bizonyult pozitívnak (*2. ábra*).



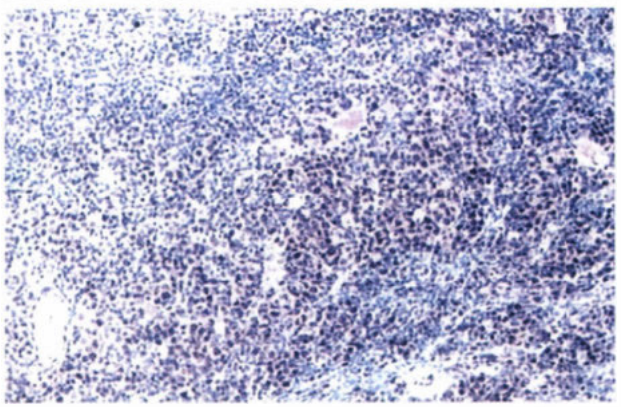
2. ábra: Epstein–Barr-vírus-specifikus EBER RNS kimutatása B-sejtes lymphomában in situ hibridizációval (mintegy 200-szoros nagyítás). A képen az EBER pozitivitást a sejtek sötéten festődő magjai jelzik. A kép jobb felső sarkában látható ugyanez a tumoros terület hematoxilin-eozin festéssel

A PCR és az in situ hibridizáció összevetése az EBV pozitivitás szempontjából

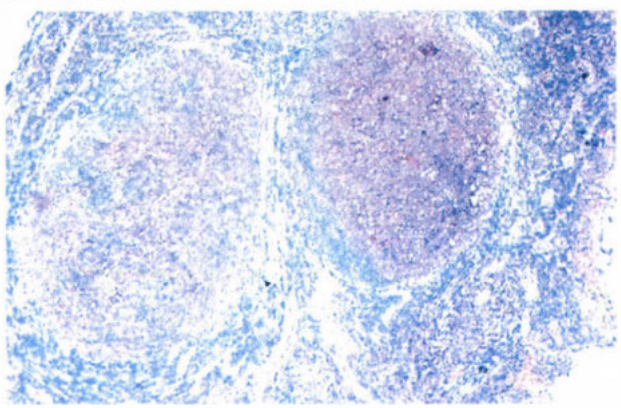
Tizennyolc minta esetében került sor PCR és ISH párhuzamos alkalmazására. Közülük 9 minta mindkét módszerrel pozitívnak, 7 mindkét módszerrel negatívnak bizonyult. Két esetben a PCR pozitív minta ISH-val negatív eredményt adott.

A latenciagének kimutatása immunhisztokémiai módszerrel

Az EBV latenciagénjei közül az LMP1 és EBNA2 gének expresszióját vizsgáltuk a gének által kódolt fehérjék immunhisztokémiai kimutatásával. LMP1 pozitivitást a 16 PCR pozitív minta mindegyikében (100%) (*3. ábra*), EBNA2 pozitivitást a 16 PCR-pozitív minta közül 10-ben (63%) (*4. ábra*) igazoltunk.



3. ábra: Az LMP1 fehérje kimutatása immunhisztokémiai módszereivel (mintegy 200-szoros nagyítás). A B-sejtes lymphoma szövettani képén az LMP1 pozitivitást a vörösen festődő sejtek mutatják



4. ábra: Az EBNA2 fehérje kimutatása immunhisztokémiai módszereivel (mintegy 200-szoros nagyítás). A B-sejtes lymphoma szövettani képén az EBNA2 pozitivitást a vörösen festődő sejtek jelzik

Megbeszélés

Kísérletes munkánk során az EBV patogenetikai szerepét vizsgáltuk B-sejtes NHL-s betegek paraffinba ágyazott szövettani mintáinak retrospektív feldolgozásával. Választ kerestünk arra, hogy milyen arányban igazolható a vírus jelenléte hazai B-sejtes NHL-s betegekben. A vírus kimutathatóságán túl tanulmányoztuk annak patogenetikai szerepét a génexpressziós mintázat, azaz a vírus latenciatípusainak vizsgálatával.

Az EBV jelenléte a különböző daganatos szövetekben, azaz a daganatok vírussal való kapcsolata eltérő gyakoriságot mutat a különböző földrajzi területeken (11, 29). Ismert továbbá, hogy a vírus

EBNA1 nukleáris antigénjének szekvenciája különbözik a sporadikus és endémiás Burkitt-lymphomákban, s ez a különbség jellemző az egyes földrajzi területeken domináló vírustörzsekre.

Ezért tartottuk fontosnak, hogy képet kapjunk a vírus jelenlétének, azaz a vírusasszociáció a gyakoriságáról hazai B-sejtes NHL-s felnőtt és gyermek betegekben. Munkánk során a vírus jelenlétét két módszerrel: a vírusgenom PCR-rel való kimutatásával, és az EBER gén RNS-termékének ISH-val történő igazolásával vizsgáltuk.

Polimeráz láncreakcióval a B-sejtes NHL-s betegek nyirokcsomómintáinak mintegy 45%-a EBV pozitívnak bizonyult. Mivel valamennyi vizsgált és értékelt minta pozitív volt β-globinra, bizonyosra vehetjük, hogy a negativitás nem módszertani hibából származott, hanem azok valódi negatív eseteknek tekinthetők. A pozitív esetek megbízhatóságát igazolja, hogy a kapott PCR-termék szekvenciája teljes egyezést mutatott az EBV génbankból ismert szekvenciájával (*1. ábra B*). A vírus jelenlétét az EBER gén RNS-ének in situ hibridizációval történő kimutatásával is ellenőriztük, mivel az EBER gén a vírus latenciatípusaitól függetlenül expresszálódik. A módszer előnye, hogy nem csupán a vírus jelenlétéről, hanem annak expressziójáról és sejten belüli lokalizációjáról is tájékoztat (34, 38). A pozitív szignálok kimutatták, hogy a vírus a tumoros sejtekben volt jelen (*2. ábra*). A két módszer párhuzamos alkalmazása lehetővé tette a kapott eredmények összevetését. A kétféle módszerrel vizsgált 18 minta közül 9 mindkét módszerrel pozitívnak, hét mindkettővel negatívnak bizonyult. Két esetben eltérő eredményt kaptunk: pozitív PCR-reakció mellett az EBER RNS kimutatására szolgáló ISH negatív eredményt adott. A különbséget a PCR-reakció érzékenyebb volta is magyarázhatja.

A latenciatípusok megkülönböztetésére a minden latenciatípusban expresszálódó EBER kimutatása mellett az EBNA2 nukleáris antigént, valamint az LMP1 membránfehérje expresszióját vizsgáltuk immunhisztokémiai módszerrel. Az EBER gén expressziója a vírus mindhárom latenciatípusában igazolható. A II. típusban az EBNA1, az LMP1, LMP2A és 2B, míg a III. típusban valamennyi latenciagén, köztük az EBNA2 is kifejeződik. Ily módon az általunk vizsgált LMP1 és EBNA2 gének expressziójának kimutatása lehetővé tette a három latenciatípus elkülönítését az alábbiak szerint: I. típus: EBER pozitív, EBNA2 és LMP1 negatív; II. típus: EBER, LMP1 pozitív, EBNA2 negatív; III. típus: mindhárom pozitív. A fentiek alapján a vizsgált 16 PCR pozitív mintából hatot (37%) a II., tízet (63%) a III. latenciatípusba soroltunk.

Az LMP1, amely mind a II., mind a III. latenciatípusban expresszálódik, egyike annak a kevés virális fehérjének, amely Hodgkin-lymphomában és nasopharyngealis carcinomában is kifejeződik. E fehérje jelenlétének tulajdonítható a vírus proliferációt indukáló képessége. *In vitro* az LMP1 fehérje nélkülözhetetlen a B-lymphocyták lymphoblastokká történő EBV által mediált transzformációjához (21), és számos EBV-infekcióval társuló aktivációs változást indukál (44). Az LMP1 fehérje rágcsálók fibroblast sejtvonalában károsítja a sejt-sejt kontaktus proliferációt gátló hatását, s ezáltal stimulálja a sejtproliferációt szubsztráttal való kapcsolódás nélkül, és nude egerekben fokozza a sejtek tumorgenitását. Transzgenikus egerekben az LMP1 fehérje epidermalis hypertrophiát okoz, míg humán epithelialis sejtvonalakban megakadályozza a sejtek differenciálódását és fokozza az epidermális növekedési faktor receptorának expresszióját (49). Az LMP1 fehérje tehát különböző sejttípusok szaporodását stimulálja. Azok a megfigyelések pedig, amelyek az LMP1 fehérje expresszálódását igazolják praemalignus állapotokban (39), azt a terápiás lehetőséget vetítik előre, hogy az LMP1 fehérje hatásának célzott gátlásával talán megakadályozható a betegség manifeszt malignus betegséggé progrediálása.

Esetünkben az LMP1 fehérje 16 PCR pozitív mintában bizonyult kimutathatónak. E betegek egy része, szám szerint hat a II., tíz a III. latenciatípusba tartozott. Utóbbiak az EBNA2 fehérje szempontjából is pozitívnak bizonyultak. Eredményeink arra utalnak, hogy az EBV a hazai betegek esetében is szerepet játszhat a NHL létrejöttében. További részletek tisztázásához a retrospektív vizsgálatok kiterjesztését és prospektív vizsgálatokat tervezünk.

Az EBV patogenetikai szerepének jobb megismerése, a molekuláris történések tisztázása a nagy mortalitással járó kórképek eredményesebb kezelését és megelőzését teheti elérhetővé számunkra.

Köszönetnyilvánítás: A vizsgálatok elvégzését az OTKA (T30484) és az ETT (141/2001) tette lehetővé.

IRODALOM: 1. *Abbot, S. D., Rowe, M., Cadwallader, K. és mtsai:* Epstein-Barr virus nuclear antigen 2 induces expression of the virus-encoded latent membrane protein. J. Virol., 1990, *64*, 2126-2134. – 2. *Altiok, E., Minarovits, J., Hu, L. F. és mtsai:* Host-cell-phenotype-dependent control of the BCR2/BWR1 promoter complex regulates the expression of Epstein-Barr virus nuclear antigens 2-6. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A., 1992, *89*, 905-909. – 3. *Armstrong, A. A., Alexander, F. E., Paes, R. P. és mtsa.:* Association of Epstein-Barr virus with pediatric Hodgkin's disease. Am. J. Pathol., 1993, *142*, 683-688. – 4. *Caux, C., Massacrier, C., Vanbervliet, B. és mtsai:* J. Interleukin 10 inhibits T cell alloreaction induced by human dendritic cells. Int. Immunol., 1994, *6*, 1177-1185. – 5. *Cinque, P., Brytting, M., Vago L. és mtsai:* Epstein-Barr virus DNA in cerebrospinal fluid from patients with AIDS-related primary lymphoma of the central nervous system. Lancet, 1993, *342*, 398-401. – 6. *Clarke, P. A., Sharp, N. A., Clemens, M. J. és mtsai:* Translational control by the Epstein-Barr virus small RNA EBER-1. Reversal of the double-stranded RNA-induced inhibition of protein synthesis in reticulocyte lysates. Eur. J. Biochem., 1990, *193*, 635-641. – 7. *Cohen, J. I., Kieff, E.,:* An Epstein-Barr virus nuclear protein 2 domain essential for transformation is a direct transcriptional activator. J. Virol., 1991, *65*, 5880-5885. – 8. *Devergne, O., Hatzivassiliou, E., Izumi, K. M. és mtsai:* Association of TRAF1, TRAF2, and TRAF3 with an Epstein-Barr virus LMP1 domain important for B-lymphocyte transformation: role in NF-kappaB activation. Mol. Cell. Biol., 1996, *16*, 7098-7108. – 9. *Dreyfus, D. H., Nagasawa, M., Kelleher, C. A. és mtsai:* Stable expression of Epstein-Barr virus BZLF-1-encoded ZEBRA protein activates p53-dependent transcription in human Jurkat T-lymphoblastoid cells. Blood, 2000, *96*, 625-634. – 10. *Evans, A. S., Mueller, N. E.:* Viruses and cancer. Causal associations. Review. Ann. Epidemiol., 1990, *1*, 71-92., – 11. *Fina, F., Romain, S., Ouafik, L. mtsai:* Frequency and genome load of Epstein-Barr virus in 509 breast cancers from different geographical areas. Br. J. Cancer., 2001, *84*, 783-790. – 12. *Gaidano, G., Dalla-Favera, R.:* Molecular pathogenesis of AIDS-related lympho-

mas. Review. Adv. Cancer Res., 1995, *67*, 113-153. – 13. *Glickman, J. N., Howe, J. G., Steitz, J. A.:* Structural analyses of EBER1 and EBER2 ribonucleoprotein particles present in Epstein-Barr virus-infected cells. J. Virol., 1988, *62*, 902-911. – 14. *Habeshaw, G., Yao, Q .Y., Bell, A. I. és mtsai:* Epstein-Barr virus nuclear antigen 1 sequences in endemic and sporadic Burkitt's lymphoma reflect virus strains prevalent in different geographic areas. J. Virol., 1999, *73*, 965-975. – 15. *Harabuchi, Y., Yamanaka, N., Kataura, A. és mtsai:* Epstein-Barr virus in nasal T-cell lymphomas in patients with lethal midline granuloma. Lancet, 1990, *335*, 128-130. – 16. *Henderson, S., Rowe, M., Gregory, C. és mtsai:* Induction of bcl-2 expression by Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 protects infected B cells from programmed cell death. Cell, 1991, *65*, 1107-1115. – 17. *Herbst, H., Dallenbach, F., Hummel, M. és mtsai:* Epstein-Barr virus DNA and latent gene products in Ki-1 (CD30)-positive anaplastic large cell lymphomas. Blood, 1991, *78*, 2666-2673. – 18. *Hurley, E. A., Klaman, L. D., Agger, S. és mtsai:* The prototypical Epstein-Barr virus-transformed lymphoblastoid cell line IB4 is an unusual variant containing integrated but no episomal viral DNA. J. Virol., 1991, *65*, 3958-3963. – 19. *Imai, S., Koizumi, S., Sugiura, M. és mtsai:* Gastric carcinoma: monoclonal epithelial malignant cells expressing Epstein-Barr virus latent infection protein. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A., 1994, *91*, 9131-9135. – 20. *Kaiser, C., Laux, G., Eick, D. és mtsai:* The proto-oncogene c-myc is a direct target gene of Epstein-Barr virus nuclear antigen 2. J. Virol., 1999, *73*, 4481-4484. – 21. *Kaye, K. M., Izumi, K. M., Mosialos, G. és mtsai:* The Epstein-Barr virus LMP1 cytoplasmic carboxy terminus is essential for B-lymphocyte transformation; fibroblast cocultivation complements a critical function within the terminal 155 residues. J. Virol., 1995, *69*, 675-683. – 22. *Kerr, B. M., Lear, A. L., Rowe, M. és mtsai:* Three transcriptionally distinct forms of Epstein-Barr virus latency in somatic cell hybrids: cell phenotype dependence of virus promoter usage.Virology, 1992, *187*, 189-201. – 23. *Kornblau, S. M., Goodacre, A., Cabanillas, F.:* Chromosomal abnormalities in adult non-endemic Burkitt's lymphoma and leukemia: 22 new reports and a review of 148 cases from the literature. Review. Hematol. Oncol., 1991, *9*, 63-78., – 24. *Kumar, A., Kurl, R. N., Kryworuchko, M.:* Differential effect of heat shock on RNA metabolism in human Burkitt's lymphoma B-cell lines. Leuk. Res., 1995, *19*, 831-840. – 25. *Lenoir., G. M., Preud'homme, J. L., Bernheim, A. és mtsai:* Correlation between immunoglobulin light chain expression and variant translocation in Burkitt's lymphoma. Nature, 1982, *298*, 474-476. – 26. *Lestou, V. S., De Braekeleer, M., Strehl, S. és mtsai:* Non-random integration of Epstein-Barr virus in lymphoblastoid cell lines. Genes Chromosomes Cancer, 1993, *8*, 38-48. – 27. *Lin, J. C., Lin, S. C., Luppi, M. és mtsai:* Geographic sequence variation of latent membrane protein 1 gene of Epstein-Barr virus in Hodgkin's lymphomas. J. Med. Virol., 1995, *45*, 183-191 – 28. *Li, Q., Turk, S.M., Hutt-Fletcher, L.M.:* The Epstein-Barr virus (EBV) BZLF2 gene product associates with the gH and gL homologs of EBV and carries an epitope critical to infection of B cells but not of epithelial cells. J. Virol., 1995, *69*, 3987-3994. – 29. *Magrath, I. T.:* Non-Hodgkin's lymphomas: epidemiology and treatment. Ann. N. Y. Acad Sci., 1997, *824*, 91-106. Review. – 30. *Miller, G.:* The switch between latency and replication of Epstein-Barr virus. J. Infect. Dis., 1990, *161*, 833-44. Review. – 31. *Miller, N., Hutt-Fletcher, L. M.:* Epstein-Barr virus enters B cells and epithelial cells by different routes. J. Virol. 1992, *66*, 3409-3414. – 32. *Miller, W. E., Earp, H. S., Raab-Traub, N.:* The Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 induces expression of the epidermal growth factor receptor. J Virol., 1995, 69, 4390-4398. – 33. *Minarovits, J., Hu, L. F., Imai, S.:* Clonality, expression and methylation patterns of the Epstein-Barr virus genomes in lethal midline granulomas classified as peripheral angiocentric T cell lymphomas. J. Gen. Virol., 1994, *75*, 77-84. – 34. *Minarovits, J., Hu, L. F., Marcsek, Z. és mtsai:* RNA polymerase III-transcribed EBER 1 and 2 transcription units are expressed and hypomethylated in the major Epstein-Barr virus-carrying cell types. J. Gen. Virol. 1992, *73*, 1687-1692. – 35. *Mosialos, G., Birkenbach, M., Yalamanchili, R.:* The Epstein-Barr virus transforming protein LMP1 engages signaling proteins for the tumor necrosis factor receptor family. Cell, 1995, *80*, 389-399. – 36. *Pallesen, G., Sandvej, K., Hamilton-Dutoit, S. J. és mtsai:* Activation of Epstein-Barr virus replication in Hodgkin and Reed-Sternberg cells. Blood, 1991, *78*, 1162-1165. – 37. *Pathmanathan, R., Prasad, U., Chandrika, G.:* Undifferentiated, nonkeratinizing, and squamous cell carcinoma of the nasopharynx. Variants of Epstein-Barr virus-infected neoplasia. Am. J. Pathol., 1995, *146*, 1355-1367. – 38. *Peylan-Ramu, N., Diment, J., Krichevsky, S. és mtsai:* Expression of EBV encoded nuclear small non-polyadenylated RNA (EBER) molecules in 32 cases of childhood Burkitt's lymphoma from Israel. Leuk. Lymphoma, 2001, *40*, 405-411. – 39. *Popescu, N. C., Chen, M. C., Simpson, S.:* A Burkitt lymphoma cell line with integrated Epstein-Barr virus at a stable chromosome modification site.Virology, 1993, *195*, 248-51. – 40. *Robertson, E. S., Ooka, T., Kieff, E. D.:* Epstein-Barr virus vectors for gene delivery to B lymphocytes. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A., 1996, *93*, 1134-1140. – 41. *Rothe, M., Wong, S. C., Henzel, W. J. és mtsai:* A novel family of putative signal transducers associated with the cytoplasmic domain of the 75 kDa tumor necrosis factor receptor. Cell, 1994, *78*, 681-692. – 42. *Rowe, D. T., Farrell, P. J., Miller, G.:* Novel nuclear antigens recognized by human sera in lymphocytes latently infected by Epstein-Barr virus.Virology, 1987, *156*, 153-162. – 43. *Rowe, M., Lear, A. L., Croom-Carter, D. és mtsai:* Three pathways of Epstein-Barr virus gene activation from EBNA1-positive latency in B lymphocytes. J Virol., 1992, *66*, 122-131. – 44. *Rowe, M., Peng-Pilon, M., Huen, D. S. és mtsai:* Upregulation of bcl-2 by the Epstein-Barr virus latent membrane protein LMP1: a B-cell-specific response that is delayed relative to NF-kappa B activation and to induction of cell surface markers. J Virol., 1994, 68, 5602-5612. – 45. *Ruf, I. K., Rhyne, P. W., Yang, H. és mtsai:* Epstein-barr virus regulates c-MYC, apoptosis, and tumorigenicity in Burkitt lymphoma. Mol. Cell. Biol., 1999, *19*, 1651-1660. – 46. *Shibata, D., Hansmann, M. L., Weiss, L. M. és mtsai:* Epstein-Barr virus infections and Hodgkin's disease: a study of fixed tissues using the polymerase chain reaction. Hum. Pathol., 1991, *22*, 1262-1267. – 47. *Wang, F., Gregory, C., Sample, C. és mtsai:* Epstein-Barr virus latent membrane protein (LMP1) and nuclear proteins 2 and 3C are effectors of phenotypic changes in B lymphocytes: EBNA-2 and LMP1 cooperatively induce CD23. J. Virol., 1990, *64*, 2309-2318. – 48. *Wang, F., Tsang, S. F., Kurilla, M. G. és mtsai:* Epstein-Barr virus nuclear antigen 2 transactivates latent membrane protein LMP1. J. Virol., 1990, *64*, 3407-3416. – 49. *Wilson, J. B., Weinberg, W., Johnson, R. és mtsai:* Expression of the BNLF-1 oncogene of Epstein-Barr virus in the skin of transgenic mice induces hyperplasia and aberrant expression of keratin 6. Cell, 1990, *61*, 1315-1327. – 50. *Yoshiyama, H., Shimizu, N., Takada, K.:* Persistent Epstein-Barr virus infection in a human T-cell line: unique program of latent virus expression. EMBO J., 1995, *14*, 3706-3711.

(Oláh Éva dr. *Debrecen*, Nagyerdei körút 98. 4032)

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

Telefon: 06 (20) 934-9449

A lipoprotein(a) és az ischaemiás szívbetegség kapcsolata

Kalina Ákos dr.

MÁV Kórház, Budapest, Kardiológiai Osztály (osztályvezető főorvos: Szabóki Ferenc dr.)

Az emelkedett plazmalipoprotein(a)-szint [Lp(a)] független rizikófaktora az ischaemiás szívbetegség kialakulásának (ISZB). A magas Lp(a)-koncentráció különféle mechanizmusokkal fokozza az atherothrombosis veszélyét, gátolja a fibrinolysist és fokozza a koleszterin érfalba történő beépülését. Az Lp(a) a véralvadásban szerepet játszó faktorokkal nagyfokú szerkezeti hasonlóságot mutat, így prothrombogen hatása van. Az Lp(a)-szint genetikailag determinált, és a szokásos rizikófaktoroktól független. Plazmaszintjének megváltoztatására nincs megfelelő lehetőségünk, illetve a rendelkezésre álló gyógyszerek a mindennapi gyakorlatban nem alkalmazhatók. Így az eddigi vizsgálatok alapján a magas Lp(a)-koncentráció esetén a legfontosabb az LDL-koleszterin-szint csökkentése.

Kulcsszavak: atherothrombosis, ischaemiás szívbetegség, lipoprotein(a)

The association of plasma lipoprotein(a) concentrations with coronary heart disease. Increased plasma levels of lipoprotein(a) [Lp(a)] have been considered an independent risk factor for coronary heart disease (CHD). A high concentration of Lp(a) contributes to atherothrombotic risk by multiple mechanisms that include impaired fibrinolysis and increased cholesterol deposition in the arterial wall. Its atherogenicity seems to be related to the similarity in structure with thrombohemostatic factors. The level of Lp(a) in plasma is genetically determined and appears to be unaffected by usual risk factors. There are few medications which have been shown to lower the plasma concentration of Lp(a), however, since these drugs all have multiple other effects their, use is not the choice of the therapy. According to the results of examinations, the best therapeutic option for increased plasma Lp(a) concentration is to lower the plasma level of LDL.

Key words: atherothrombotic risk, coronary heart disease, lipoprotein(a)

A lipoprotein(a) [Lp(a)] molekulát Berg fedezte fel 1963-ban, és az ischaemiás szívbetegséggel (ISZB) való kapcsolata révén került az érdeklődés homlokterébe. Szerkezete jól ismert, funkciójáról még mindig keveset tudunk (29).

Az Lp(a) molekula kétkomponensű, egy alacsony denzitású lipoproteinből (LDL) és egy ehhez kapcsolódó hidrofil glikoproteinből, az apolipoprotein(a)-ból [apo(a)] áll. Az apo(a) egy diszulfid-kötésen keresztül kapcsolódik az LDL-molekula apolipoprotein B100 részéhez. Az apo(a) molekula révén az Lp(a) mintegy négyszer nagyobb szénhidráttartalmú, mint az LDL-koleszterin, ugyanakkor lipidösszetételük nagyon hasonló. Az Lp(a) plazmaszintje nagyon tág határok között mozog, egészséges kaukázusi populációkban a medián Lp(a) értékek 20–25 mg/dl alatt találhatók (59). Hazai vizsgálók egészséges populációban nőkben 13,9 ± 17,7 mg/dl, férfiakban 9,0 ± 10,7 mg/dl Lp(a)-szintet találtak (14), ugyanakkor egy másik vizsgálócsoport előzetesen gesztációs diabetesben szenvedőknél 22,3 ± 32,9 mg/dl szintet mért (26).

Metabolizmus

Az apo(a) szintézise a májban megy végbe. A májsejtből szekretálódott apo(a) a keringésben, feltehetően a hepatocyták sejtmembránjával összeköttetésben maradva, első lépcsőben egy nem kovalens laza kötődést hoz létre az LDL-molekulával. A keringésben a protein diszulfidizomeráz szerepét feltételezve egy második lépcsőben alakul ki a diszulfidhíd az apoBCys4326 és az apo(a)Cys4057 között. Csekély mennyiségű apo(a) található a trigliceridben gazdag partikulomokban is (remnant chylomicron és VLDL), (10, 29).

Az Lp(a) LDL-tartalma révén az LDL-receptoron keresztül elméletileg felvételre kerülhet a különböző sejtekbe. Az *in vitro* vizsgálatok ellentmondó eredményeket mutattak, az *in vivo* vizsgálatok többsége viszont kizárta, hogy az LDL-receptoron keresztül jelentősebb mennyiségű Lp(a) kerüljön felvételre. Így érthető, hogy az LDL-receptor-aktivitást fokozó antilipidaemiás gyógyszerek használata nem befolyásolta az Lp(a) plazmakoncentrációját (29). *In vitro* vizsgálatokban az LDL-receptor related protein szerepét igazolták az Lp(a) felvételében. Az interakcióban az apo(a)

A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

játssza a döntő szerepet (53). A VLDL-receptoron keresztüli transzport is csak az in vitro vizsgálatokban igazolódott; a VLDL apo(a)-tartalma és a máj alacsony receptorszáma miatt gyakorlati jelentősége nincs (3). Az Lp(a) és az apo(a) szekretálódása a vizeletbe ismert jelenség, de ezek a molekulák sosem intaktak. A vizeletben kimutatható apo(a)-fragmentumok keletkezésének mechanizmusa és renalis kiválasztási körülményei sem ismertek. Az ürített mennyiség alapján azonban ez az út sem látszik lényegesnek a katabolizmus szempontjából. Ugyanakkor veseelégtelenségben az Lp(a) plazmakoncentrációja magas (55).

Az Lp(a) szerkezete

Az Lp(a) plazmakoncentrációja jelentős mértékben az apo(a) gén első exonszakaszán lévő repetitív elemek (kringle struktúrák) eltérő számától függ. Az apo(a) gén, a plazminogén gén és az apo(a) pszeudogén között foglal helyet a hatos kromoszóma hosszú karjának terminális részénél. Az apo(a) és a plazminogén gén igen nagyfokú hasonlóságot mutat. A plazminogén gén esetében az 5' végen a szignálfrekvenciát követően öt különböző kringle formát meghatározó génszakasz van. Ebből az ötből az apo(a) esetében csak a negyedik (kringle 4) és az ötödik (kringle 5) elem figyelhető meg. A kringle 4 szakaszon belül 10 újabb alegység található, amelyek közül kiemelkedő jelentőségű a 2-es típus, mely többszörösen ismétlődik egyénenként eltérő módon. A kringle 4/2 (KIV) varianciák alapján kialakult apo(a) izoformák plazmakoncentrációja fordítottan arányos a repetitív elemek számával, azaz a részecske nagyságával (60, 61). A nagyobb molekulatömegű partikulum plazmakoncentrációja kisebb, amit a poszttranszlációs folyamatokkal magyarázhatunk. A különböző nagyságú apo(a) izoformák intracelluláris transzportja eltérő, így a nagyobb molekulatömegű izoformák hosszabb ideig maradnak az endoplazmatikus retikulumban, és így lebontásuk fokozottabb. A kis molekulatömegű izoformák processzálása és transzportja jóval gyorsabb, és így nagyobb mennyiségben kerülnek a keringésbe (32).

Az Lp(a) öröklődése

Egészséges kaukázusi populációban az Lp(a) szintek eltérő koncentrációjáért 40–70%-ban az apo(a) molekula polimorfizmusai a felelősek (5, 7, 30, 31, 35, 51). Ugyanakkor a családvizsgálatok azt mutatják, hogy a plazma-Lp(a)-szint látszólag teljesen örökletes (5, 8) és az apo(a) gén repetitív elemeinek száma is csaknem teljesen azonos (6, 17, 30). Azonban *Scholz és mtsai* szerint az Lp(a)-koncentráció csak 74%-ban genetikailag determinált (54).

Az Lp(a) és az ischaemiás szívbetegség

Retrospektív (4, 15, 21, 28, 31, 41, 52) és prospektív (16) vizsgálatok is bizonyították a kapcsolatot a magas Lp(a) szint és az ISZB között kaukázusi populációban. Azonban három prospektív tanulmányban nem találtak ilyen összefüggést (1, 24, 49). Számos vizsgálat (9, 27, 31, 52, 66) – de nem mindegyik (21) – összefüggést talált az ISZB és az apo(a) izoforma mérete között. Azokban a tanulmányokban, ahol a kis molekulatömegű apo(a) izoforma független rizikófaktora az ISZB-nek, az nem teljesen magyarázható csak az emelkedett Lp(a)-koncentrációval (31, 52, 66).

Több más polimorfizmust is leírtak az apo(a) gén intron és az exon fehérjét nem kódoló régiójában (12, 23, 65), valamint az exon fehérjét kódoló részén (43, 63), amelyek összefüggést mutatnak az Lp(a)-szinttel és az ISZB előfordulásával. A TTTTA ismétlődő pentanukleotid szekvencia az egyik legtöbbet vizsgált ilyen polimorfizmus, mely a promoter régióban helyezkedik el az első exon 5' végétől 1373 bázispárra, és egészséges kaukázusi populációban összefüggést mutat a plazma Lp(a)-szintjével (39, 57, 58, 62), azonban *Puckey és mtsai* nem észlelték a $(TTTTA)_n$ polimorfizmus Lp(a)-szintet befolyásoló hatását (44). *Brazier és mtsai* mind egészségesebben, mind ISZB-ben szenvedőkben a TTTTA pentanukleotid szekvencia szám és az Lp(a)-szint kapcsolatát bizonyították (9). Más vizsgálók alacsonyabb esetszámon határérték-összefüggést találtak az ISZB és a $(TTTTA)_n$ polimorfizmus között (2).

Az Lp(a) atherogenitása és thrombogenitása

Számos vizsgálat kimutatta a magas plazma-Lp(a)-szint és az atherosclerosis közötti összefüggést, bár a hatásmechanizmus pontosan nem ismert. A humán atheroscleroticus laesiókban az Lp(a) jelenlétét igazolták, és az érfalban lévő Lp(a) mennyisége összefüggést mutatott a plazmakoncentrációval (47). A natív Lp(a) nem, de a modifikált Lp(a) a scavenger receptorok révén felvételre kerül a macrophagokba. Az Lp(a) elősegíti az érbeli simaizomsejt proliferációját, az LDL-koleszterin oxidációját valamint könnyen kötődik a proteoglikánokhoz és a fibronectinhez (64). Az Lp(a) a véralvadásban szerepet játszó faktorokkal (plazminogén, szöveti plazminogén aktivátor, urokináz, XII-es faktor, prothrombin) nagyfokú szerkezeti hasonlóságot mutat (ún. molekuláris mimikri), így feltételezhetően prothrombogen hatása is van. Az Lp(a) a csaknem azonos szerkezeti felépítés kapcsán az endothelialis sejtek felszínén lévő plazminogen kötő helyekhez kapcsolódhat. A szöveti plazminogén aktivátorhoz kötődve a plazminogén-plazmin átalakulást gátolni képes, de befolyásolja a plazminogén és a fibrinogén, vagy a fibrin kapcsolódásának menetét is. Miután a plazminogén átalakulását gátolja, nem jön létre a TGF-β (transforming growth factor β) aktivációja sem. Ez a növekedési faktor antimitogén hatású a simaizomsejtekre, és mennyiségének csökkenése a simaizomsejtek proliferációjával jár (11). Miután az Lp(a) gátolja a plazminogénaktivációt, feltételezhető lenne, hogy a thrombolyticus terápia során a magas Lp(a)-szint esetén a hatásosság kisebb fokú, de ezt *in vivo* vizsgálatok nem igazolták egyértelműen (37).

Saját megfigyelések hazai populáción

Saját vizsgálatunkban 263 (életkor: 57,6 ± 8,5 év, 35–78, 205 ffi) coronaria bypass műtéten átesett beteget és 97 egészséges (életkor: 53,6 ± 4,8 év, 44–67, 74 ffi) önkéntest vizsgáltunk. Az Lp(a)-koncentráció a betegeknél (29,2 ± 32,9 mg/dl) szignifikánsan magasabb volt, mint a kontrollcsoportban (19,1 ± 27,5 mg/dl). A kis molekulatömegű apo(a) szignifikánsan gyakoribb volt a beteg csoportban és ez szignifikánsan magasabb Lp(a)-szinttel is járt. A várakozásnak megfelelően mind a beteg- és kontrollcsoportban a kis molekulatömegű apo(a) izoformák magasabb Lp(a)-szinttel jártak, mint a nagy molekulatömegű apo(a) izoformák.

Az apo(a) gén promoter régiójának pentanukleotid polimorfizmusánál a sok TTTTA-ismétlődést mutatók száma szignifikánsan nagyobb volt az ISZB csoportban. Egyik csoportban sem volt különbség az Lp(a)-koncentrációban a kevés, ill. a sok TTTTA-ismétlődést mutató allélt hordozók között.

Az apo(a) izoforma méret és a TTTTA-ismétlődések száma inverz kapcsolatban volt egymással. Azonkívül az ISZB jelenlétét vagy hiányát befolyásoló általunk vizsgált hatások felmérésére multivariációs regressziós analízist készítettünk. Az életkor mellett csak az Lp(a)-koncentráció és a TTTTA-ismétlődések mutattak összefüggést az ISZB előfordulásával, míg az apo(a) izoformáknak nem volt szignifikáns hatásuk erre. Így valószínű, hogy az apo(a) izoformák vizsgálatunkban csak részben járulnak hozzá az Lp(a)-szintek különbségéhez az ISZB- és kontrollcsoportban. A különbség oka nem magyarázható csak a $(TTTTA)_n$ polimorfizmussal sem. Így feltételezzük, hogy más faktorok is felelősek azért, hogy ISZB-ben az Lp(a)-szint magasabb (25).

Az Lp(a)-szintet befolyásoló tényezők és gyógyszerek

Az Lp(a)-koncentráció nem mutat összefüggést a többi lipidfrakcióval. Az Lp(a)-szintet a szokásos tényezők (életkor, nem, testsúly, diéta, testmozgás) jelentős mértékben nem befolyásolják (22). Az étrendet tekintve a telítetlen zsírsavak, különösen a transz-formák emelhetik, ill. a jelentős alkoholfogyasztás és májbetegség csökkenthetik az Lp(a) koncentrációját (22, 40).

Krónikus veseelégtelenség esetén az Lp(a)-koncentráció emelkedik (18). Diabetes mellitusban, mind az 1-es és 2-es típusban szenvedők esetében az Lp(a)-szint nem tér el a kontrollokétól (13). Megfigyelték, hogy az 1-es típusban alkalmazott inzulinkezelés csekély Lp(a)-szint-csökkenést eredményez (45). Egészséges férfiaknál az IGF-I (insulin-like growth factor-I) jelentős plazma Lp(a)-szint csökkenéshez vezetett (42). Acromegalia és humán GH (growth hormone) kezelésnél emelkedett Lp(a)-szinteket találtak és valószínűsítik, hogy a keringő apo(a)-koncentráció szabályozásában van szerepe a GH-nak (33, 38). A pajzsmirigyhormon szintje is befolyásolja az Lp(a)-koncentrációt: thyroxin adása hypothyreosisban csökkenést okoz, míg thyreotoxicosis kezelése során emelkedést figyeltek meg (20). Az Lp(a)-koncentráció a menopausa során változik, az ekkor jelentkező 10–30%-os emelkedés hormonpótló kezeléssel csökkenthető (50). Egy most zárult norvég vizsgálat ösztrogénterápiával az Lp(a)-szint csökkenése mellett az aktív TGF-β1-koncentráció növekedését jelezte, mely szintén coronariaprotektív (19).

Az Lp(a) akut fázis jellegét 1989-ben *Maeda és munkatársai* írták le (34). Myocardialis infarctus után magas Lp(a)-koncentrációt találtak, azonban a CRP-szint-emelkedés jóval hamarabb megjelenik, mint az Lp(a)-koncentráció növekedése (36). Az Lp(a) akut fázis jellegére vonatkozóan további vizsgálatok szükségesek.

A lipidcsökkentők közül sem a statinok, sem az epesavkötő gyanták, sem a probucol nem befolyásolják az Lp(a)-szintet. A fibrátok jótékony hatásáról azonban szórványos eredmények már vannak (46). Mindössze a nikotinsav és az acipimox esetében mutattak ki egyértelmű Lp(a)-szint-csökkenést. Az acipimoxot jobban tolerálták a betegek, de a nikotinsav jobban csökkentette az Lp(a)-koncentrációt. Az Lp(a)-szint mérséklése egyik lipidparaméterrel sem mutatott összefüggést. Valószínűleg a nikotinsav nem az Lp(a) katabolizmusát növeli, hanem a szintézisét mérsékli (56). Jelenlegi tudásunk szerint nem áll rendelkezésünkre olyan mellékhatásmentes vegyület, amely a klinikai gyakorlatban hatékonyan csökkentené az Lp(a)-koncentrációt. További nagy primer és szekunder prevenciós vizsgálatok szükségesek ahhoz, hogy a normális szintű vagy a célértékre csökkentett lipidparaméterek mellett tudjunk az Lp(a)-koncentrációk normál, vagy kóros értékéről beszélni. Addig a terápiás cél az LDL-koleszterin, HDL-koleszterin és trigliceridszintek célértékre történő beállítása, melynek elmulasztása magas Lp(a)-koncentráció esetén fokozottan növeli az ISZB kialakulásának veszélyét.

IRODALOM: 1. *Alfthan, G., Pekkamen, J., Jauhiaimen, M. és mtsai:* Relation of serum homocysteine and lipoprotein(a) concentrations to atherosclerotic disease in a prospective Finnish population based study. Atherosclerosis, 1994, *106*, 9-19. – 2. *Ameniya, H., Arinami, T., Kikuchi, S. és mtsai:* Apolipoprotein(a) size and pentanucleotide repeat polymorphisms are associated with the degree of atherosclerosis in coronary heart disease. Atherosclerosis, 1996, *123*, 181-191. – 3. *Argraves, K. M., Korzarsky, K. F., Fallon, J. T. és mtsai:* The atherogenic lipoprotein(a) is internalized and degraded in a process mediated by the VLDL receptor. J. Clin. Invest., 1997, *100*, 2170-2181. – 4. *Armstrong, V. W., Cremer, P., Eberle, E. és mtsai:* The association between serum Lp(a) concentrations and angiographically assessed coronary atherosclerosis dependence on serum LDL levels. Atherosclerosis, 1986, *62*, 249-257. – 5. *Austin, M. A., Sandholzer, C., Selby, J. V. és mtsai:* Lipoprotein(a) in women twins: heritability and relationship to apolipoprtein(a) phenotypes. Am. J. Hum. Genet., 1992, *51*, 829-840. – 6. *Boerwinkle, E., Leffert, C., Lin, J. és mtsai:* Apolipoprotein(a) gene accounts for greater than 90% of the variation in plasma lipoprotein(a) con-

centrations. J. Clin. Invest., 1992, *90*, 52-60. – 7. *Boerwinkle, E., Menzel, H. J., Kraft, H. G. és mtsa:* Genetics of the quantitative Lp(a) lipoprotein (a) trait III. Contribution of Lp(a) glycoprotein phenotypes to normal lipid variation. Hum. Genet., 1989, *82*, 73-78. – 8. *Boosmsma, D. I., Kaptein, A., Kempen, H. J. M. és mtsai:* Lipoprotein(a) relation to other risk factors and genetic heritability results from a Dutch parent-twin study. Atherosclerosis, 1993, *99*, 23-33. – 9. *Brazier, L., Tiret, L., Luc, G. és mtsai:* Sequence polymorphisms in the apolipoprotein(a) gene and their association with lipoprotein(a) levels and myocardial infarction. The ECTIM Study. Atherosclerosis, 1999, *144*, 323-333. – 10. *Callaghan, D., McCormick, S. P. A.:* Evidence that a protein Disulphide isomerase may play a role in lipoprotein(a) assembly. Atherosclerosis, 2002, *3*, 162. – 11. *Chapman, M. J., Huby, T., Nigon, F. és mtsa:* Lipoprotein(a) : implication in atherothrombosis. Atherosclerosis, 1994, *110*, S69-S75. – 12. *Cohen, J. C., Chiesa, G., Hobbs, H. H.:* Sequence polymorphisms in the apolipoprotein(a) gene – Evidence for dissociation between apolipoprotein(a) size and plasma lipoprotein(a) levels. J. Clin. Invest., 1993, *91*, 1630-1636. – 13. *Császár, A., Dieplinger, H., Sandholzer, C. és mtsai:* Plasma lipoprotein(a) concentration and phenotypes in diabetes mellitus. Diabetologia, 1993, *36*, 47-51. – 14. *Császár A., Romics L., Carolin L. és mtsai:* A lipoprotein(a) plazma koncentrációja és izoformjainak megoszlása egy egészséges hazai populációban. Orv. Hetil., 1990, *131*, 2071-2075. – 15. *Dahlen, G. H., Guyton, J. R., Attar, M. és mtsai:* Association of levels of lipoprotein(a), plasma lipids, and other lipoproteins with coronary artery disease documented by angiography. Circulation, 1986, *74*, 758-765. – 16. *Danesh, J., Collins, R., Peto, R.:* Lipoprotein(a) and coronary heart disease (Meta-analysis of prospective studies). Circulation, 2000, *102*, 1082-1085. – 17. *De Meester, C., Bu, X., Gray, R. és mtsai:* Genetic variation in lipoprotein(a) levels in families enriched for coronary artery disease is determined almost entirely by the apolipoprotein(a) gene locus. Am. J. Hum. Genet., 1995, *56*, 287-293. – 18. *Dieplinger, H., Lackner, C., Kronenberg, F. és mtsai:* Elevated plasma concentrations of lipoprotein(a) in patients with end-stage renal disease are not related to the size polymorphism of apolipoprotein (a). J. Clin. Invest., 1993, *91*, 397-401. – 19. *Djurovic, S., Westheim, A., Berg, K. és mtsa:* EWA study: effects of hormone-replacement therapy on plasma concentrations of Lp(a) lipoprotein and TGF-β1. Atherosclerosis, 2002, *3*, 101. – 20. *Engler, H., Riesen, F. W.:* Effect of thyroid function on concentrations of lipoprotein(a). Clin. Chem., 1993, *39*, 2466-2469. – 21. *Farrer, M., Game, F. L., Albers, C. J. és mtsai:* Coronary artery disease is associated with increased lipoprotein(a) concentrations independent of the size of circulating apolipoprotein (a) isoforms. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 1994, *14*, 1272-1283. – 22. *Holme, I., Urdal, P., Anderssen, S. és mtsa:* Exercise-induced increase in lipoprotein(a). Atherosclerosis, 1996, *122*, 97-104. – 23. *Ichinose, A., Kuriyama, M.:* Detection of polymorphisms in the 5'-flanking region of the gene for apolipoprotein(a). Biochem. Biophys. Res. Commun., 1995, *209*, 372-378. – 24. *Jauhiainen, M., Koskinen, P., Ehnholm, C. és mtsai:* Lipoprotein(a) and coronary heart disease risk: a nested case-control study of the Helsinki heart study participants. Atherosclerosis, 1991, *89*, 59-67. – 25. *Kalina, Á., Császár, A., Füst, Gy. és mtsai:* The association of serum lipoprtein(a) levels, apolipoprotein(a) size and $(TTTTA)_n$ polymorphism with coronary heart disease. Clinica Chimica Acta, 2001, *309*, 45-51. – 26. *Karádi I., Kerényi Zs., Ábel T. és mtsai:* Előzetesen gesztációs diabeteses nők utánvizsgálata: a lipoprotein(a) mint cardiovasculáris rizikófaktor. Magy. Belorv. Arch., 1997, *50*, 649-654. – 27. *Klausen, I. C., Sjol, A., Hansen, P. S. és mtsai:* Apolipoprotein(a) isoforms and coronary heart disease in men. A nested case-control study. Atherosclerosis, 1997, *132*, 77-84. – 28. *Kostner, G. M., Avogaro, G., Cazzolato, G. és mtsai:* Lipoprotein (a) as a risk for myocardial infarction. Atherosclerosis, 1981, *38*, 51-61. – 29. *Kostner, G. M., Wo, X., Frank, S. és mtsai:* Metabolism of Lp(a): assembly and excretion. Clin. Genet., 1997, *52*, 347-354. – 30. *Kraft, H. G., Köchl, S., Menzel, H. és mtsai:* The apolipoprotein(a) gene: a transcribed hypervariable locus controlling plasma lipoprotein(a) concentration. Hum. Genet., 1992, *90*, 220-230. – 31. *Kraft, H. G., Lingenhel, A., Köchl, S. és mtsai:* Apolipoprotein(a) kringle IV repeat number predicts risk for coronary heart disease. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 1996, *16*, 713-719. – 32. *Lackner, C., Cohen, J. C., Hobbs, H. H.:* Molecular definition of the extreme size polymorphism in apolipoprotein(a). Hum. Mol. Genet. 1993, *2*, 933-940. – 33. *Lam, L., Pand, W. C., Janus, D. W. és mtsai:* Serum apolipoprotein(a) correlates with growth hormone levels in Chinese patients with acromegaly. Atherosclerosis, 1993, *104*, 183-188. – 34. *Maeda, S., Abe, A., Seishima, M. és mtsai:* Transient changes of serum lipoprotein(a) as an acute phase protein. Atherosclerosis, 1989, *78*, 145-150. – 35. *Marcovina, S. M., Albers, J. J., Jacobs, D., R. és mtsai:* Lipoprotein(a) concentrations and apolipoprotein(a) phenotypes in Caucasians and African Americans. The CARDIA Study. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 1993, *13*, 1037-1045. – 36. *MBewu, A. D., Durrington, N. P., Bulleid, S. és mtsa:* The immediate effect of streptokinase on serum lipoprotein(a) concentration and the effect of myocardial infarction on serum lipoprotein(a), apolipoproteins A1 and B, lipids and C-reactive protein. Atherosclerosis, 1993, *103*, 65-71. – 37. *MBewu, A. D., Durrington, N. P., Mackness, I. M. és mtsai:* Serum Lp(a) concentration and outcome of thrombolytic treatment for myocardial infarction. Br. Heart J., 1994, *71*, 316-321. – 38. *Mooser, V., Hobbs, H. H.:* Lipoprotein(a) and growth hormone: is the puzzle solved? European J. of Endocrinology, 1997, *137*, 450-452. – 39. *Mooser, V., Mancini, F. P., Bopp, S. és mtsai:* Sequence polymorphisms in the apo(a) gene assiciated with specific levels of Lp(a) in plasma. Hum. Mol. Genet., 1995. *4*. 173-181. – 40. *Nestel, P., Noakes, M., Belling, B. és mtsai:* Plasma lipoprotein lipid and Lp(a) changes with with substitution of oleidic acid for oleic acid in the diet. J. Lipid Research, 1992, *33*, 1029-1036. – 41. *Orth-Gomér, K., Mittleman, M. A., Schenck-Gustafsson, K. és mtsai:* Lipoprotein(a) as a determinant of coronary heart disease in young women. Circulation, 1997, *95*, 329-334. – 42. *Oscarsson, J., Lundstam, U., Gustafsson, B. és mtsai:* Recombinant human insulin-like growth factor-1 decreases serum lipoprotein(a) concentrations in normal adult men. Clinical Endocrinology, 1995, *42*, 673-676. – 43. *Prins, J., Leus, F. R., Hoek, Y. Y. és mtsai:* The identification and significance of a Thr-Pro polymorphism in Kringle IV type 8 of apolipoprotein(A). Thromb. Haemost., 1997, *77*, 949-954. – 44. *Puckey, L. H., Lawn, R. M., Knight, B. L.:* Polymorphisms in the apolipoprotein(a) gene and their relationship to allele size and plasma lipoprotein(a) concentration. Hum. Mol. Genet., 1997, *6*, 1099-1107. – 45. *Purnell, J. Q., Marcovina, S. M., Hokanson, J. E. és mtsai:* Levels of lipoprotein(a), apolipoprotein B, and lipoprotein cholesterol distribution in IDDM. Diabetes, 1995, *44*, 1218. – 46. *Ramires, A. J., Mansur, P. A., Solimene, C. M. és mtsai:* Effect of gemfibrozil versus lovastatin on increased serum lipoprotein(a) levels of patients with hypercholesterolemia. International J. Cardiology, 1995, *48*, 115-120. – 47. *Rath, M., Niendorf, A., Reblin, T. és mtsai:* Detection and quantification of lipoprotein(a) in the arterial wall of 107 coronary bypass patients. Atherosclerosis, 1989, *9*, 579-592. – 48. *Rhoads, G. G., Dahlen, G., Berg, K. és mtsai:* Lp(a) lipoprotein as a risk factor for myocardial infarction. J. Am. Med. Assoc., 1986, *256*, 2540-2544. – 49. *Ridker, P. M., Hennekens, C. H., Stampfer, M. J.:* A prospective study of lipoprotein(a) and the risk of myocardial infarction. J. Am. Med. Assoc., 1993, *270*, 2195-2199. – 50. *Sacks, M. F., McPherson, R., Walsh, W. B.:* Effect of postmenopausal estrogen replacement on plasma Lp(a) lipoprotein concentrations. Arch. Intern. Med., 1994, *154*, 1106-1110. – 51. *Sandholzer, C., Hallman, D. M., Saha, N. és mtsai:* Effects of the apolipoprotein(a) size polymorphism on the lipoprotein(a) concentration in 7 ethnic groups. Hum. Genet., 1991, *86*, 607-614. – 52. *Sandholzer, C., Saha, N., Kark, J. D. és mtsai:* Apo(a) isoforms predict risk for coronary heart disease, a study in six populations. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 1992, *12*, 1214-1226. – 53. *Schlemmer, E., Scharnagl, H., Hoffmann, M. M. és mtsai:* The cellular uptake of lipoprotein(a) is mediated by apolipoprotein(a) and the LDL receptor related protein. Atherosclerosis, 2002, *3*, 201. – 54. *Scholz, M., Kraft, H. G., Lingenhel, A. és mtsai:* Genetics control of lipoprotein(a) concentrations is different in Africans and Caucasians. Eur. J. Hum. Genet., 1999, *7*, 169-178. – 55. *Sechi, L. A., Zingaro, L., DeCarli, S. és mtsai:* Increased serum lipoprotein(a) levels in patients with early renal failure. Ann. Intern. Med., 1998, *129*, 457-461. – 56. *Seed, M., O'Connor, B., Perombelon, N, és mtsai:* The effect of nicotinic acid and acipimox on lipoprotein(a) concentration and turnover. Atherosclerosis, 1993, *101*, 61-68. – 57. *Suzuki, K., Kuriyama, M., Saito, T. és mtsa:* Plasma lipoprotein(a) levels and expression of the apolipoprotein(a) gene are dependent on the nucleotide polymorphisms in its 5'-flanking region. J. Clin. Invest., 1997, *99*, 1361-1366. – 58. *Trommsdorff, M., Kochl, S., Lingenhel, A. és mtsai:* A pentanucleotid repeat polymorphism in the 5' control region of the apolipoprotein(a) gene is associated with lipoprotein(a) plasma concentrations in Caucasians. J. Clin. Invest., 1995, *96*, 150-157. – 59. *Utermann, G.:* The mysteries of lipoprotein (a). Science 1989;246:904-910. – 60. *Utermann G,*

Duba C, Menzel, H. J.: Genetics of the quantitative Lp(a) lipoprotein trait II. Inheritance of Lp(a) glycoprotein phenotypes. Hum. Genet., 1988, *78*, 47-50. – 61. *Utermann, G., Kraft, A. G., Menzel, H. J. és mtsai:* Genetics of the quantitative Lp(a) lipoprotein trait I. Relation of Lp(a) glycoprotein phenotypes to Lp(a) lipoprotein concentration in plasma. Hum. Genet., 1988, *78*, 41-46. – 62. *Valenti, K., Aveynier, E., Leauté, S. és mtsai:* Contribution of apolipoprotein(a) size, pentanucleotide TTTTA repeat and C/T(+93) polymorphisms of the apo(a) gene to regulation of lipoprotein(a) plasma levels in a population of young European Caucasians. Atherosclerosis, 1999, *147*, 17-24. – 63. *Vanderhoek, Y. Y., Wittekoek, M. E., Beisiegel, U. és mtsai:* The apolipoprotein(a) kringle-IV repeats which differ from the major repeat kringle are present in variably-sized isoforms. Hum. Mol. Genet., 1993, *2*, 361-366. – 64. *Vincent, M. G., Maher, B., Brown, G.:* Lipoprotein(a) and coronary heart disease. Current Opinion in Lipidology, 1995, *6*, 229-235. – 65. *Wade, D. P., Clarke, J. G., Lindahl, G. E. és mtsai:* 5'control regions of the apoliporptein(a) gene and members of the related plasminogen gene family. Proc. Natl. Acad. Sci., USA 1993, *209*, 372-378. – 66. *Wild, S. H., Fortmann, S. P., Marcovina, S. M.:* A prospective case-control study of lipoprotein(a) levels and apo(a) size and risk of coronary heart disease in Stanford five-city project participants. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 1997, *17*, 239-245.

(Kalina Ákos dr., *Budapest*, Podmaniczky u. 111. 1062
e-mail: kalinaak@axelero.hu)

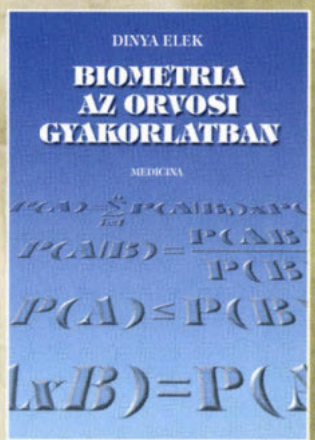
A MEDICINA KÖNYVKIADÓ *ajánlata*

A klinikai endokrinológia és anyagcsere-betegségek kézikönyve
Szerkesztette: Leövey András

E hiánypótló könyv átfogó képet nyújt mindazon ismeretekről és kórképekről, melyek a korszerű endokrinológia, valamint a legfontosabb anyagcsere-betegségek megértéséhez nélkülözhetetlenek. Az elméleti alapokra építkezve tárgyalja a neuroendokrin szerveződést, az élettani és genetikai tényezők szerepét, valamint az in vitro és a képalkotó diagnosztika újabb, fontos ismérveit követnek. Ez a felépítése követe az endokrinológia 14 részletes, gyakorlati jellegű fejezetének, amelyek ismertetik a gyermek- és időskor, valamint a nőgyógyászati endokrinológia sajátosságait, továbbá a szükséges műtéti megoldásokat is. Mindezeket a ma népbetegségnek számító, legfontosabb anyagcsere-betegségek (elhízás, cukorbetegség, zsír- és csontanyagcsere-zavarok) ismertetése követi. Az áttekinthetőséget és a megértést számos ábra és táblázat segíti.

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

Dinya Elek
Biometria az orvosi gyakorlatban



A biometria ma már nélkülözhetetlen része az orvostudománynak. A szerző az alapfogalmakon túl bemutatja a gyakorlat számára fontosabb statisztikai vizsgálatok lépéseit, a megértéshez szükséges elméleti háttérrel együtt. Az általános matematikai tudás elegendő a könyv anyagának megértéséhez. Az elsődleges cél olyan „problémamegoldó receptek" bemutatása – a jól ismert Excel program segítségével –, amelyek révén az olvasó – alapszintű számítástechnikai tudás birtokában – megoldhatja biometriai problémáit. A munka végigolvasása során elsajátítható szemlélet elősegíti a könyvben nem tárgyalt, bonyolultabb statisztikai módszerek megértését is.
Tudományos folyóiratokban csak olyan közlemények jelenhetnek meg, amelyekben az adatokból levont következtetések statisztikailag megalapozottak. Ehhez nyújt segítséget ez a hézagpótló könyv, amelyet PhD-hallgatóknak, tudományos munkát folytató vagy az azt most kezdő szakembereknek ajánlunk.

Formátum: 168 × 238 mm *Terjedelem:* 484 oldal *Bolti ár:* 4300 Ft

MEDICINA

Cavinton forte tabletta 30× · Cavinton forte tabletta 90×

SZOKÁSOS FENNTARTÓ ADAGJA

NAPI 3×1 CAVINTON® FORTE TABLETTA

RICHTER GEDEON RT.

1103 Budapest, Gyömrői út 19-21.

Orvoslátogató Hálózat: 431-4010 Orvostudományi Főosztály: 431-5773

További részletes információt az alkalmazási előírást tartalmaz!

[^{11}C]-vinpocetin agyi felvétele és regionális eloszlása egyszeri intravénás adás után emberben: PET vizsgálatok

Vas Ádám dr.[1], Sóvágó Judit dr.[2, 3], Halldin, Christer[2], Sandell, Johan[2], Karlsson, Per dr.[2], Kárpáti Egon dr.[1], Kiss Béla[1], Cselényi Zsolt dr.[2, 3], Farde, Lars dr.[2] és Gulyás Balázs dr.[2, 4]

Richter Gedeon Vegyészeti Gyár Rt., Budapest (kutatási igazgató: Szombathelyi Zsolt dr.)[1]
Department of Clinical Neuroscience, Psychiatry Section, Karolinska Institute, Stockholm (prefektus: Arne Öhman)[2]
Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Általános Orvostudományi Kar, Neurológiai Klinika (igazgató: Csiba László dr.)[3]
Department of Neuroscience, Karolinska Insitute, Stockholm (prefektus: Lars Olsson)[4]

Bevezetés: A vinpocetin különböző cerebrovascularis megbetegedések megelőzésében és kezelésében széleskörűen használt neuroprotektív, agyi keringést és metabolizmust serkentő szer. Pontos hatásmechanizmusa még nem teljesen tisztázott. *Célkitűzéseink:* A jelen vizsgált célja az volt, hogy pozitronemissziós tomográfiai (PET) vizsgálatokkal a szerzők megfigyeljék a radiokémiai módon jelzett, intravénásan beadott vinpocetin agyi felvételét és regionális eloszlását egészséges férfi önkéntesek agyában. *Vizsgálati személyek:* Három önkéntes vett rész a vizsgálatokban. A [^{11}C]-vinpocetin agyi felvétele gyors volt. A beadást követő második percben az agyban a beadott teljes radioaktivitás átlagosan maximum 3,7%-a volt kimutatható. A radioakivitás agyon belüli eloszlása heterogén volt. A referenciarégiónak vett cerebellumhoz képest a legmagasabb aktivitás a thalamusban mutatkozott, ezt követte a felső agytörzs, a striatum és a cortex. *Következtetések:* Ezek az agyi régiók azok a területek, amelyeknél a szerzők korábbi klinikai PET-vizsgálataik során stroke-on átesett, krónikus egyi ischaemiásban szenvedő betegekben igazolni tudták a vinpocetinnek a glukózmetabolizmusra és vérátáramlásra gyakorolt kedvező hatását.

Kulcsszavak: [^{11}C]-vinpocetin, PET, agyi radioaktivitás felvétel és eloszlás, humán vizsgálat

[^{11}C]-vinpocetin brain uptake and regional distribution after intravenous administration to healthy men: A PET study. *Introduction:* Vinpocetine is a compound widely used in the prevention and treatment of cerebrovascular diseases. The exact mechanism of action of the drug is still not known. The objective of the present investigation was to determine the global uptake and regional distribution of radiolabelled vinpocetine in the human brain. Three healthy persons were examined with positron emission tomography (PET) and [^{11}C]-vinpocetine. *Results:* The uptake of [^{11}C]-vinpocetine in brain was rapid and on average as a maximum 3.7% of the total radioactivity injected was in the brain 2 minutes after radioligand administration. The uptake was heterogeneously distributed among brain regions. When compared with the cerebellum, an a priori reference region, the highest regional uptake was in the thalamus, the upper brain stem, the striatum and the cortex. *Conclusions:* The brain regions showing increased uptake in the human brain correspond to those in which vinpocetine has previously been shown to induce elevated metabolism and blood flow by PET clinical studies in patients with chronic ischaemic post-stroke condition.

Key words: [^{11}C]-vinpocetine, PET, brain radioactivity uptake and distribution, human study

A vinpocetin (cisz-apovinkaminsav-etil-észter) egy szintetikus Vinca minor alkaloid származék, mely a vérlemezke-aggregáció csökkentése révén és a vörösvértestek rugalmasságának javításával csökkenti a vér- és plazmaviszkozitást, növeli az agyi vérátáramlást (15, 16, 19, 29).

Számos klinikai vizsgálat igazolta a vinpocetin hatásosságát ischaemiás stroke és különféle cerebrovasculáris megbetegedések kezelésében (4). Újabban klinikai PET-vizsgálatok is kimutatták a vinpocetin kedvező hatását az agyi glukóz anyagcserére és vérátáramlásra mind egyszeri (8, 11) mind krónikus (kézirat előkészületben) infúziós adagolás során territoriális típusú, az ACM (a. cerebri media) ellátási területére terjedő ischaemiás stroke-ot szenvedett betegekben.

Rövidítések: DVR (distribution volume ratio) = eloszlási térfogat arány; FOV (field of view) = látótér; FWHM (full width at half maximum) = térbeli felbontás mértéke; MR = mágneses rezonancia képalkotás; RDV (regional distribution volume) = regionális eloszlási térfogat; ROI (region of interest) = vizsgált régió; VOI (volume of interest) = vizsgált térfogat

Molekuláris szinten a vinpocetinnek több támadáspontját ismerjük. A Ca^{++}/kalmodulin függő PDE-1 izoenzim specifikus gátlása révén emeli a cGMP-szintet (gátolja a cGMP hidrolízisét), ami szerepet játszik az agyi vascularis hatásban (2, 17). A vinpocetin gátlója a feszültségfüggő nátriumcsatornáknak, ezáltal védi az ischaemiás történés után a túlélő neuronokat a további károsodástól (1, 30, 31). Egyúttal interakcióba lép a glutamát- (18) és a feszültségfüggő Ca^{++} csatornákkal (20, 30) is, ami szintén hozzájárul neuroprotektív hatásához. Az enzimatikus és receptor által mediált hatásokon kívül a vinpocetin antioxidáns hatással is rendelkezik (27) és képes enyhíteni a regionális és globális agyi hypoxia hatásait (14, 21, 28, 33).

A felsorolt tanulmányok és adatok alátámasztják azt a hipotézist, hogy a vinpocetinnek kedvező reológiai hatása mellett van közvetlen, neuronális szintű központi idegrendszeri hatása is. Ezen hatás megértésében kulcsfontosságú annak megerősítése, hogy a vinpocetin a vér-agy gáton átjutva belép az agyba és kötődik bizonyos struktúrákhoz.

A jelen vizsgálat a fenti kérdést tisztázandó pozitronemissziós tomográfiai (PET)-vizsgálatsorozat része. A már említett, ischaemiás stroke utáni krónikus állapotban lévő betegeken végzett klinikai PET vizsgálatokon kívül a sorozat keretében kimutattuk, hogy a radiokémiai módon ^{11}C-izotóppal jelzett vinpocetin egyszeri intravénás adást követően gyorsan átjut a vér-agy gáton, és heterogén agyi eloszlást mutat majomban (9, 10). A legmagasabb regionális aktivitás a thalamusban mutatkozott, ezt követte aktivitásban a törzsdúcok területe és bizonyos kérgi régiók, különösen a látókéreg. A heterogén eloszlás bizonyos központi idegrendszeri struktúrákhoz való kötődés („binding") lehetőségét veti fel.

A vizsgált Cynomolgous (*Macaca fascicularis*, makákó) majom faj agyi térfogata (65 ml) lényegesen kisebb az emberi agy térfogatánál (1400 ml), ezért az aránylag kis térbeli feloldóképességű PET-vizsgálat nem alkalmas arra, hogy kvantitatív módon értékelhessük a regionális eloszlást a kis térfogatú majomagyban. Szükséges volt tehát hasonló vizsgálat végzése nagyobb térfogatú emberi agyban *in vivo* körülmények között. Az élő, működő agyban történő [^{11}C]-vinpocetin-felvétel és -eloszlás elemzése információt szolgáltathat az esetleges specifikus receptoriális és egyéb, még nem ismert struktúrákhoz való kötődés vizsgálatához.

Módszerek

Vizsgálati terv és Etikai Bizottsági engedély

A vizsgálatot a Karolinska Intézet Kórházának Etikai és Sugárbiztonsági Bizottságai valamint a Svéd Nemzeti Gyógyszerfelügyeleti Ügynökség (Läkemedelverket) engedélyezte. A vizsgálatot a Helsinki Deklaráció (1964) valamint a Karolinska Intézetnek a kísérletes kutatásra vonatkozó tervezési, végrehajtási és dokumentálási ajánlásainak megfelelően terveztük és végeztük. Az egészséges önkéntesek írásos beleegyezési nyilatkozatot adtak a vizsgálatba való bevonás előtt.

Vizsgálati egyének és előkészítésük

Három férfi önkéntes vett rész a vizsgálatban (életkor: 26–43 év). Az önkéntesek a rutin orvosi vizsgálat szerint egészségesek voltak. Mindegyik önkéntesnek külön elkészítettük a rájuk szabott fejrögzítő sisakot (7). A PET-vizsgálat előtt nagy felbontású MR-scan-vizsgálat történt GE Sigma scanner segítségével (1,5 Tesla, 3D SPGR, TE = 5 ms, TR = 1 ms, FOV = 256 mm, FWHM: 1mm) az agyról. Mind az MR- mind a PET-vizsgálat során a fejrögzítő sisak segítségével a vizsgált egyén feje fixen rögzített állapotban volt, és így a képalkotó síkok párhuzamosak voltak mindvégig a szokványosan használt canto-meatalis vonallal (3).

Egy önkéntes két PET-vizsgálatban vett részt, kettő pedig egyben. Az egyik önkéntesnél helyi érzéstelenítés mellett artériás kanült ültettünk be a bal arteria radialisba PET alatti artériás vérminták nyerése érdekében. A másik két önkéntes esetében a bal könyökvénába helyeztünk vénás kanült hasonló célból. A [^{11}C]-vinpocetin intravénás beadásához minden önkéntes esetében a jobb kézfejhez rögzített vénás kanült használtunk.

Radiokémiai szintézis

A vinpocetint (batch No.: K6B0110) és a szintézishez szükséges prekurzort, a cisz-apovinkaminsavat (batch No.: H-2190) a Richter Gedeon Vegyészeti Gyárt Rt., Budapest bocsátotta rendelkezésünkre. A többi vegyszert kereskedelmi forrásokból szereztük be. A reakcióhoz szükséges [^{11}C]-etiljodidot [^{11}C]-szén-dioxidból képeztük korábban közölt eljárásunk szerint (13).

A vinpocetin ^{11}C-izotóppal történő jelölését és a radioaktív sugárzás dektálását félpreparatív fordított fázisú HPLC-eljárással korábbi közleményünkben leírtak szerint végeztük (9).

A PET-vizsgálat menete

A PET-vizsgálatot ECAT EXACT HR47 típusú, Siemens gyártmányú scannerrel végeztük (FWHM: 3.8 mm) (32). A rendszert háromdimenziós adatgyűjtési módban működtettük, és a rekonstruált térfogatot 47 horizontális réteg viszonylatában ábrázoltuk 3,125 mm-es középpont-középpont távolsággal. Az axiális látótér 15 cm volt.

A [11C]-vinpocetint 6–8 ml térfogatra felhígítva egyszeri vénás bolusban adtuk be 10 másodperc alatt. A beadást 10 ml fiziológiás sóoldattal való gyors kanülbemosás követte. A beadott radioaktivitás 56 és 275 MBq (átlag: 170 ± 92 MBq, n = 4) között mozgott.

A [^{11}C]-vinpocetin beadását követően az agyi radioaktivitást előre beprogramozott idősávváltási sorrendben, folyamatosan detektáltuk. A váltási időtartam az 57 perces mintavételi idő alatt 3 × 60, 4 × 180 és 7 × 360 másodperc volt. Ez megfelel a korábbi majomvizsgálatunk során alkalmazott adatfelvételi frekvenciának (9).

Plazmametabolit vizsgálat

A [^{11}C]-vinpocetin és [^{11}C]-jelölt metabolitjainak plazmabeli radioaktivitását a más PET-ligandok detektálása számára már leírt HPLC-eljárással (32) mértük. A méréshez szükséges mintákat artériás (első önkéntes első vizsgálata) és vénás (első önkéntes második vizsgálata, illetve két további önkéntes) vérből (térfogat: 2 ml mintánként)

vettük a [^{11}C]-vinpocetin beadását követő 4., 10., 20., 30., 40., 50. és 60. percben. A plazmát a vérminta gyors centrifugálása (1 perc, 2000 g) után leszívtuk és 10 µg vinpocetin standardot tartalmazó acetonitrillel (0.7 ml) elegyítettük. Az extraktumot átengedtük a kromatográfiás oszlopon az UV-abszorpció és a gamma-radioaktivitás folyamatos, egyidejű detektálása mellett. A [^{11}C]-vinpocetin eluációs helyzetét a jelöletlen standard vinpocetin maximális UV-absorpciós (254 nm) eluációs helyzetével értelmeztük.

A vizsgálati térfogat meghatározása

A vizsgálati térfogatok (VOI-k) kijelöléséhez a Karolinska Intézet számítógépre vitt Human Brain Atlas-át használtuk (26).

Regionális radioaktivitás mérése és számítások

Mindegyik ablakban az idő függvényében meghatároztuk a bomlásra korrigált regionális radioaktivitást. Az összegző képeket a [^{11}C]-vinpocetin beadását követő 9. és 57. perc közötti időszakra alapoztuk. Az egész agy radioaktivitását (nCi/ml) a vizsgálati térfogatokban mért radioaktivitásértékek átlagaként számítottuk ki.

Az összehasonlítási alap a cerebellum teljes radioaktivitása volt. A választás azon alapult, hogy majomban végzett korábbi [^{11}C]-vinpocetin PET-vizsgálataink során a cerebellum radioaktivitásfelvétele viszonylag alacsony volt (9, 10). Az idő függvényében ábrázolt radioaktivitásgörbéket a 9. és 57. perc közötti időszakra integráltuk, és a 100%-nak tekintett cerebellumban észlelt értékekkel vetettük össze.

Következő lépésként a jelzett vinpocetin szöveti felvételét a Logan-féle grafikus elemzés referenciarégiós változatával is megbecsültük (22), melynek révén megoszlási térfogat arányokat (DVR) állapítottunk meg az adott ROI és a cerebellum között. A DVR megfelel egy receptoriális régió eloszlási térfogata és egy non-receptoriális régió eloszlási térfogata hányadosának. DVR-t a függvény azon részére illesztett vonallal határoztuk meg, mely a mérések 37. és 57. perce közötti időszakot (egyensúlyi állapot) reprezentálta.

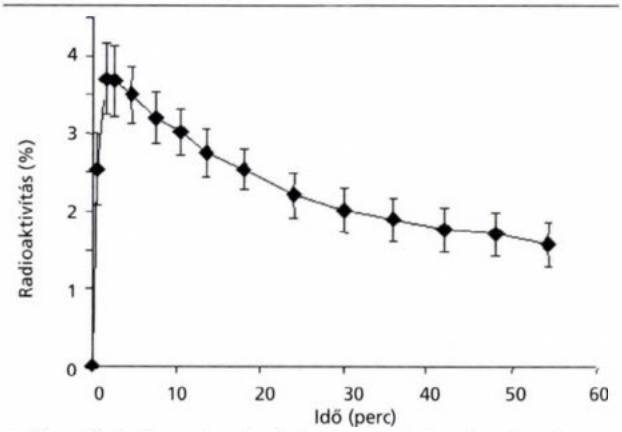
Eredmények

Az emberi agy globális radioaktivitás felvétele

A [^{11}C]-vinpocetin intravénás beadása után a radioaktivitás gyorsan jelentkezett az agyban. A négy PET-vizsgálat értékei hasonlóak voltak (*1. ábra*). A csúcsaktivitás a beadást követő 2. percben jelentkezett, és a teljes beadott radioaktivitásnak átlagosan 3,7%-a (sáv: 3,18–4,27%) volt.

A [11C]-vinpocetin regionális eloszlása az agyi struktúrákban

A regionális eloszlást *2. ábra* színkódolt képein a látható. A legmagasabb értékeket a thalamusban találtuk, ezt követte a putamen, az occipitalis kéreg és egyéb neocorticális régiók. Jól látszik ez a háromdimenziós képen is (*3. ábra*).



1. ábra: Globális agyi radioaktivitásszintek (a teljes beadott radioaktivitás százalékában kifejezve) alakulása az idő függvényében 4 mérés alapján (átlag ± SD)

1. táblázat: Átlagolt regionális radioaktivitás eloszlási értékek (RDV) százalékban kifejezve (referenciarégió a cerebellum) és eloszlási térfogat arányok (DVR) az agyi ROI-kban (zárójelben: sáv)

	RDV (%)	DVR
Thalamus	124 (114–137)	1,19 (1,12–1,27)
Felső agytörzs	117 (111–121)	1,12 (1,03–1,19)
Striatum	117 (94–128)	1,17 (1,12–1,23)
Parietalis lebeny	106 (102–110)	1,14 (1,04–1,20)
Frontális lebeny	101 (96–106)	1,03 (1,00–1,10)
Temporalis lebeny	102 (99–106)	1,06 (1,01–1,08)
Occipitalis lebeny	109 (100–119)	1,04 (1,00–1,08)
Alsó agytörzs	104 (93–113)	1,05 (1,00–1,07)

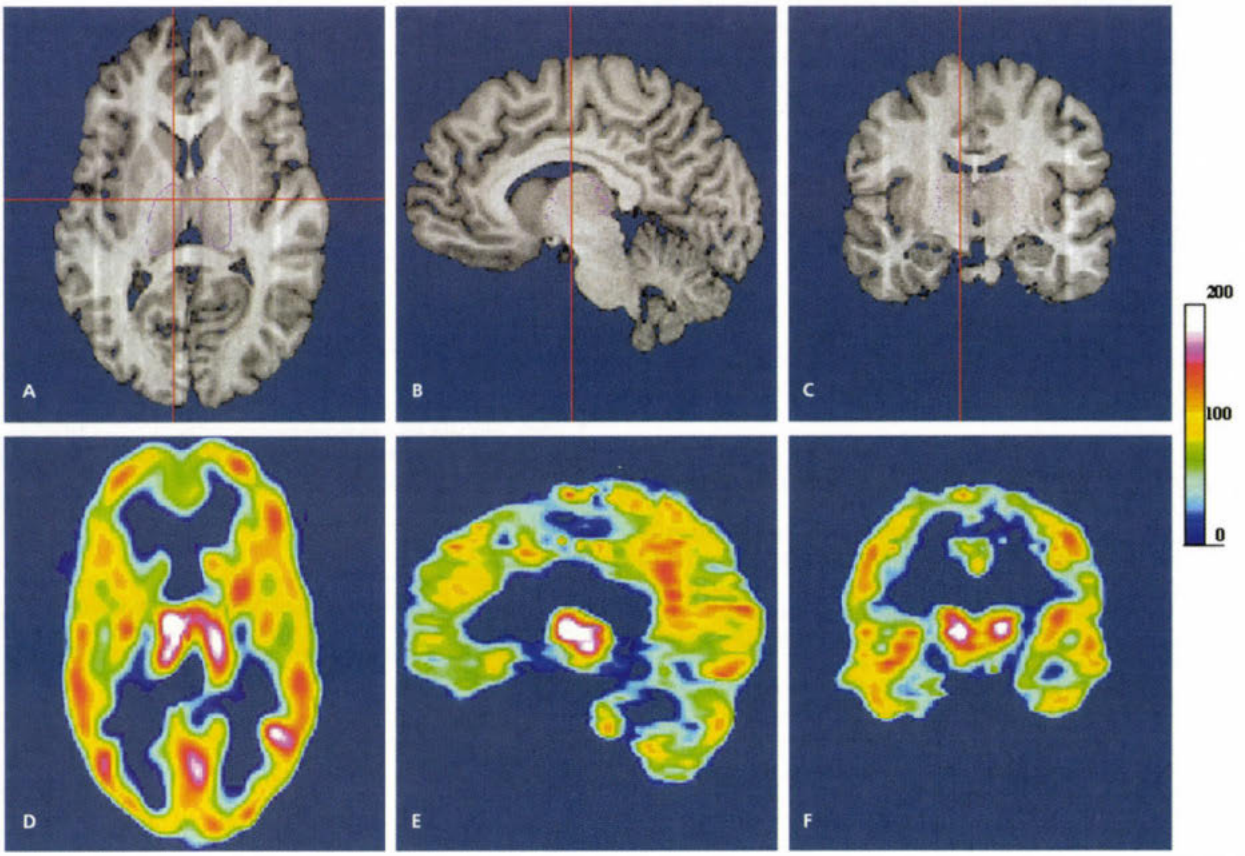
Az egyes, az agyi struktúrákat képviselő VOI-k idő-aktivitás görbéjét a *4. ábra* mutatja be. A VOI/cerebellum arányokat (%) és a DVR-értékeket az *1. táblázatban* tüntettük fel.

Metabolitok a plazmában

A beadott radioaktivitás visszanyerése 90–95%-nál magasabb volt. A [^{11}C]-vinpocetint mutató radioaktivitás a 4. percben a teljes beadott radioaktivitás 70–80%-a volt, és az 50. percben 25–30%-ra csökkent (*5. ábra*).

Megbeszélés

Az agyi radioaktivitásnak az intravénás beadást követő második percben jelentkező csúcsértéke arra utal, hogy a vinpocetin gyorsan átjut a vér-agy gáton. A teljes beadott [^{11}C]-vinpocetin aktivitás 3,7%-át tette ki a csúcsaktivitás. Az átlagos emberi agynak (1,5 kg) a testhez (75 kg) vetített 2%-os relatív tömegéhez képest ez a felvételi mérték magasnak mondható. A felvétel meghaladja egy sor, a PET-vizsgálatoknál használt neuroreceptoriális radioligand átlagosan 1–2%-os felvételét (5, 6) és közel



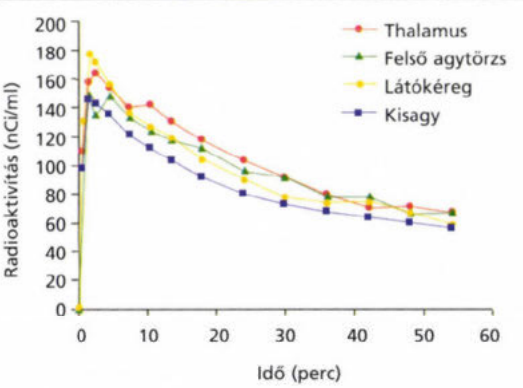
2. ábra: Agyi MR-felvételek horizontális, szagittális és coronalis síkjai (**A, B, C**) és a nekik megfelelő szummációs PET-képek (**D, E, F**) egy önkéntesnél a [^{11}C]vinpocetin intravénás adását követően (a piros vizszintes és függőleges vonalak az A, B, C táblákban a másik két szelet síkját mutatják)

van a korábbi majomvizsgálataink során nyert értékhez (9, 10).

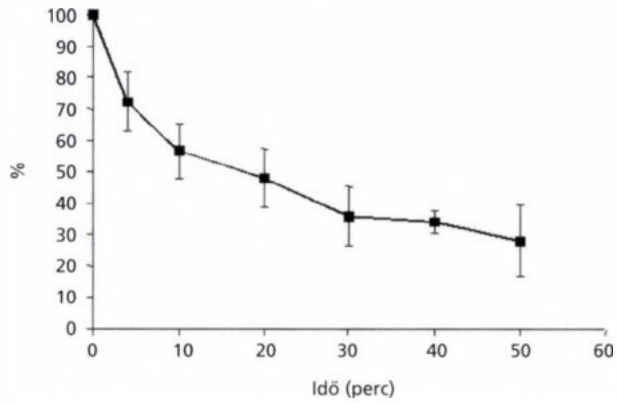
A [^{11}C]-vinpocetin megoszlása heterogén volt, bizonyos struktúrák magasabb felvételt mutattak, mint mások. A legmagasabb radioaktivitás a thalamusban volt kimutatható, ezt követte a felső agytörzs, a putamen, az occipitalis kéreg és más neocorticalis régiók (*1. táblázat*). Ezt támasztották alá a számított DVR-értékek is arra utalva, hogy a jelzett vinpocetin kötődhet bizonyos agyi struktúrákhoz. A regionális radioaktivitás megoszlási értékek és a DVR-értékek gyakorlatilag teljes egybevágása arra utal, hogy a regionális heterogenitás mögött főleg a kötődés heterogenitása és nem a kezdeti gyors radioaktivitás kiáramlás áll.

Érdemes felfigyelnünk arra, hogy az emberi agyban talált [^{11}C]-vinpocetin megoszlás nagyban hasonlított a korábban általunk majomagyban tapasz-

3. ábra: A [^{11}C]-vinpocetin-felvételi kép háromdimenziós ábrázolása egy önkéntesnél



4. ábra: A [^{11}C]-vinpocetin felvételének idő-radioaktivitás görbéi (százalékban kifejezve) az egyes agyi régiókban egy önkéntesnél



5. ábra: A változatlan [^{11}C]-vinpocetin idő-radioaktivitás görbéjének alakulása a plazmában (n = 3)

taltakra (9, 10). A heterogén megoszlás irodalmi ismereteink és saját tapasztalataink szerint is azon radioligandokra jellemző, melyek specifikusan kötőnek neuroreceptorokhoz (5, 6). Jelen adataink arra utalnak, hogy a vinpocetin specifikusan kötődhet bizonyos agyi struktúrákhoz, azonban nem igazolja azt, hogy ezek ismert struktúrák lennének. Ebben a vonatkozásban további vizsgálódásra van szükség.

Elképzelhető, hogy az egyes agyi régiók közötti aktivitásfelvételi különbségek nem a specifikus kötődési helyek megoszlása közötti különbségre, hanem az agyi struktúrák radioaktivitás-felvételének eltérő térbeli „beindulására" és „lecsengésére" (spatial recovery) utalnak. Ha azonban jelen DVR- és regionális felvételi adatainkat összevetjük a *Mazziotta és mtsai* (23) által talált koefficiensekkel, akkor markáns különbözőségekre bukkanunk. Ezek alapján állítható, hogy ez nem magyarázhatja a jelen vizsgálatban talált regionális eltéréseket, bár hozzájárulhat azok alakulásához.

Megjegyezzük, hogy a thalamus és a putamen területén voltak kimutathatóak a legnagyobb növekedések a CMRglu (agyi glukózmetabolizmus ráta) és CBF (agyi vérátáramlás) értékekben a két hétig vinpocetin infúzióval kezelt cerebrovascularis károsodásban szenvedő betegeknél a csak Salsol infúzióval kezeltekhez képest (kézirat előkészületben). Ezek a változások összefüggésben állhatnak ugyanezen agyi régiók magasabb [^{11}C]-vinpocetin-felvételével. Ebben a vonatkozásban a jelen tanulmány megerősíti azokat a korábbi PET-tanulmányokat (6, 24, 25), melyek korrelációt találtak a nyomkövető dózisban beadott jelzett ligandnak támadáspontjához való kötődése és a farmakológiai dózisban beadott jelöletlen anyag élettani hatása között. Legújabban kimutattuk a [^{11}C]-vinpocetin fokozott felvételét és felhalmozódását corticalis és subcorticalis (thalamus, putamen, nucleus caudatus) szürkeállományi területeken humán postmortem agyon végzett autoradiográfiás vizsgálattal (12). A heterogén kötődés tehát itt is igazolódott, bár nem bizonyult specifikusnak.

Összegzés

Jelen tanulmányunk eredményei arra utalnak, hogy a központi idegrendszerre ható gyógyszer, a vinpocetin ^{11}C-izotóppal való jelölés után nyomkövető dózisban intravénásan beadva PET-vizsgálattal kimutathatóan gyorsan és nagymértékben bejut az egészséges emberi agyba, ott a különböző agyi struktúrák között heterogén eloszlást mutat. A felvétel azon régiókban a legnagyobb, amelyekben a metabolizmusra és véráramlásra utaló PET-változások a terápiás dózis alkalmazásakor tapasztalhatóak betegeken. Ez megerősíti azt a korábbi feltételezést, hogy a vinpocetinnek van közvetlen agyszövetre gyakorolt hatása is a közvetett, reológiai hatásokon kívül. Ezek a hatások összeadódva képezhetik a klinikai hatás alapját.

Köszönetnyilvánítás: A szerzők köszönetet mondanak Göran Printz úrnak a radiokémiai szintézisben nyújtott szakértő tevékenységéért és Kerstin Lind asszonynak a PET-vizsgálatok kivitelezése terén végzett technikai asszisztenciájáért.

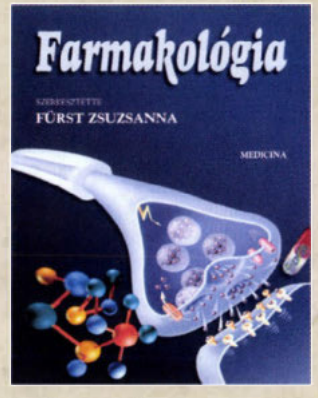
Acta Neurologica Scandinavica az ábrákra és táblázatra vonatkozó copyright engedélyét a szerkesztőség megkapta.

IRODALOM: 1. *Ádám-Vizi V.:* A Na^+-csatorna-gátlók neuroprotektív hatása ischaemiában: az ischaemia patomechanizmusának elméleti alapjai. Orv. Hetil., 2000, *141*, 1279-1286. – 2. *Beavo, J. A.:* Cyclic nucleotide phosphodiesterases: functional implications of multiple isoforms. Physiol. Rev., 1995, *75*, 725-48. – 3. *Bergström. M., Boëthius, J., Eriksson. L., és mtsai:* Head fixation device for reproducible position alignment in transmission CT and positron emission tomography. J. Comput. Assist. Tomogr., 1981, *5*, 136-41. – 4. *Bönöczk, P., Gulyás, B., Ádám-Vizi, V., és mtsai:* Role of sodium channel inhibition in neuroprotection: effect of vinpocetine. Brain. Res. Bull. 2000, *53*, 245-254. – 5. *Farde, L., Halldin, C. Stone-Elander, S. és mtsa.:* PET analysis of human receptor subtypes using 11C-SCH 23390 and 11C-raclopride. Psychopharmacology, 1987, *92*, 278-284. – 6. *Fowler, J. S., Volkow, N. D., Ding ,Y. S. és mtsai:* Positron emission tomography studies of dopamine-enhancing drugs. J. Clin. Pharmacol. 1999, Suppl., 13S-16S. – 7. *Greitz, T., Bergström, M., Boëthius, J. és mtsai:* Head fixation device for integration of radiodiagnostic and radiotherapeutic procedures. Neuroradiology, 1980, *19*, 1-6. – 8. *Gulyás, B., Csiba, L., Kerényi, L. és mtsai:* The effect of a single-dose intravenous vinpocetine on chronic stroke patients. A PET study. In Positron emission tomography: A Critical assessment of recent trends. Szerk.: Gulyás, B., Müller-Gärtner, H. W. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 1998, 291-306. old. – 9. *Gulyás, B., Halldin, C., Karlsson, P. és mtsai:* Brain uptake and plasma metabolism of 11C-vinpocetine. A PET study in cynomolgus monkey. J. Neuroimaging, 1999, *9*, 217-222. – 10. *Gulyás B., Halldin C., Karlsson P., és mtsai:* [11C]-Vinpocetin agyi felvétele és metabolizmusa majomban: PET vizsgálatok. Orv. Hetil., 1999, *140*, 1687-1691. – 11. *Gulyás B., Bönöczk P., Vas Á. és mtsai:* Egyszeri vinpocetin-infúzió agyi anyagcserére gyakorolt hatásának vizsgálata territoriális típusú ischaemiás stroke-t szenvedett betegeken. Orv. Hetil., 2001, *142*, 443-449. – 12. *Hall, H., Varnäs, K., Sandell, C. és mtsai:* Autoradiographic evaluation of [^{11}C]vinpocetine binding in the human postmortem brain. Acta Biol. Hung., 2002, *53*, 59-66. – 13. *Halldin, C., Farde, L., Högberg, T. és mtsai:* ^{11}C-Labelling of eticlopride in two different positions - a selective high affinity ligand for the study of dopamine D-2 receptors using PET. Appl. Radiat. Isot., 1990, *40*, 669-674. – 14. *Hara, H., Ozaki, A., Yoshidomi, M.S.T.:* Protective Effect of KB-2796, a New Calcium Antagonist, in Cerebral Hypoxia and Ischemia. Arch. Int. Pharmacodyn. Ther., 1990, *304*, 206-218. – 15. *Haya-*

kawa, M.: Effect of vinpocetine on red blood cell deformability in vivo measured by a new centrifugation method. Arzneimittel-Forschung, 1992, *42*, 281-283. – 16. *Hayakawa, M.:* Effect of vinpocetine on red blood cell deformability in stroke patients. Arzneimittel-Forschung, 1992, *42*, 425-427. – 17. *Hidaka, H.:* Selective inhibitors of three forms of cyclic nucleotide phosphodiesterases. Trends Pharm. Sci., 1984, *5*,1-3. – 18. *Kaneko, S., Takahashi, H., Satoh, M.:* The use of Xenopus oocytes to evaluate drugs affecting brain Ca2+ channels: effects of bifemelane and several nootropic agents. Eur. J. Pharmacol., 1990, *189*, 51-58. – 19. *Kuzuya, F.:* Effects of vinpocetine on platelet aggregability and erythrocyte deformability. Therap. Hung., 1985, *33*, 22-34. – 20. *Kiss, B,. Cai, N. S., Erdö, S. L.:* Vinpocetine preferentially antagonizes quisqualate/AMPA receptor responses: evidence from release and ligand binding studies. Eur. J. Pharmacol., 1991, *209*, 109-112. – 21 . *Lamar, J. C., Beaughard, M., Bromont, C. és mtsa.:* Effects of vinpocetine in four pharmacological models of cerebral ischaemia. In Pharmacology of cerebral ischemia. Szerk.: Krieglstein, J. Elsevier, Amsterdam, 1986, 334-339. old. – 22. *Logan, J., Fowler, J. S., Volkow, N. D. és mtsai:* Distribution volume ratios without blood sampling from graphical analysis of PET data. J. Cereb. Blood Flow Metab., 1996, *16*, 834-840. – 23. *Mazziotta, J., C., Phelps, M. E., Plummer, D. és mtsa.:* Quantitation in positron emission tomography: 5. Physical – anatomical effects. J. Comp. Ass. Tom. 1981, *5*, 734-743. – 24. *Nordberg, A.:* PET studies and cholinergic therapy in Alzheimer's disease. Rev. Neurol., 1999, *155*, S53-S-63. – 25. *Nordström, A. L., Farde, L., Wiesel, F. A. és mtsai:* Central D2-dopamine receptor occupancy in relation to antipsychotic drug effects: A double-blind PET study of schizophrenic patients. Biol. Psychiatry, 1993, *33*, 227-235. – 26. *Roland, P. E., Graufelds, C. J., Wählin, J. és mtsai:* Human Brain Atlas: For high-resolution functional and anatomical mapping. Human Brain Mapping 1994, *1*, 173-184. – 27. *Santos, M. S., Duarte, A. I., Moreira, P. I. és mtsa.:* Synaptosomal response to oxidative stress: effect of vinpocetine. Free Radical Res ., 2000, *32*, 57-66. – 28. *Stolc, S.:* Indole derivatives as neuroprotectants. Life Sci., 1999, *65*, 1943-1950. – 29. *Szobor, A., Klein, M.:* Examinations on the relative fluidity in cerebrovascular disease patients. Therap. Hung., 1991, *40*, 8-11. – 30. *Tretter, L., Ádám-Vizi, V.:* The neuroprotective drug vinpocetine prevents veratridine-induced [Na^+]i and [$Ca2^+$]i rise in synaptosomes. Neuroreport, 1998, *9*, 1849-1853. – 31. *Urenjak, J., Obrenovitch, T. P.:* Pharmacological modulation of voltage-gated Na+ channels: a rational and effective strategy against ischemic brain damage. Pharmacol. Rev., 1996, *48*, 21-67. – 32. *Wienhard, K., Dahlbom, M,. Eriksson, L. és mtsai:* The ECAT EXACT HR: Performance of a new high resolution positron scanner. J. Comput. Assist. Tomogr.,1994, *18*, 110-118. – 33. *Yamaguchi, K., Yamada, S., Yoshida, M. és mtsai:* Anti-anoxic effects of VA-045. J. Pharmacol., 1993, *61 (Suppl. 1)*, 184.

(Vas Ádám dr., *Budapest*, Pf. 27. 1475)

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ
ajánlata



Farmakológia
Szerkesztette: Fürst Zsuzsanna

1998-ban jelent meg a Gyógyszertan című könyv új kiadása, amely már a korszerű egyetemi tankönyvekkel szemben támasztott igényeknek kívánt megfelelni. A mostani könyv nem egyszerűen átdolgozott változat, ezt a cím megváltoztatásával is jelezni kívántuk. Mint ismeretes, a gyógyszertan az orvosi curriculum preklinikai alapozó tárgyai közül az egyik legátfogóbb, a leginkább interdiszciplináris jellegű. Megfelelő kémiai, biokémiai, élettani, patológiai, valamint alapvető klinikai ismeretek szükségesek a gyógyszerek hatásmechanizmusának megértéséhez. Ennek a komplex tantárgynak folyamatosan lépést kell tartania a társtudományok rendkívül gyors fejlődésével, integrálnia és rendszereznie kell az új molekuláris, celluláris szintű ismeretanyagot, hogy az orvosi (fogorvosi, gyógyszerészi) diploma értéke megmaradjon, a kompetenciaszint folyamatosan növekedjen. Ehhez nyújt segítséget a könyv.

Formátum: 202 × 253 mm *Terjedelem:* 1248 oldal *Bolti ár:* 8700 Ft

Albrecht Mária
Fog- és szájbetegségek diabetes mellitusban

A szerző húszéves gondozási tapasztalatait adja közre. A tankönyvi adatokon túl átfogó képet nyújt minden, a cukorbetegek korszerű fogászati gondozásához, ellátásához nélkülözhetetlen ismeretről. A kóros állapotok bemutatásán kívül a megelőzés lehetőségeire is felhívja a figyelmet. A színes ábrákkal gazdagon illusztrált könyv nemcsak a diabeteses betegeket gondozó fogorvosok számára ajánlható, de a diabetológia iránt érdeklődők és a diabetológus szakorvosok figyelméről is számot tarthat.

Formátum: 168 × 238 mm *Terjedelem:* 100 oldal *Bolti ár:* 1980 Ft

MEDICINA

A szérum szemikarbazid-szenzitív aminoxidáz enzim aktivitásának vizsgálata 2-es típusú cukorbetegség talaján kialakult diabeteses retinopathiában szenvedőkben

Dura Eszter dr.[1], Mészáros Zsuzsa dr.[3], Salacz György dr.[1], Magyar Kálmán dr.[3], Romics László dr.[2] és Karádi István dr.[2]

Semmelweis Egyetem, Budapest, Általános Orvostudományi Kar, II. sz. Szemészeti Klinika (igazgató: Salacz György dr.)[1]
III. sz. Belgyógyászati Klinika (igazgató: Karádi István dr.)[2]
Gyógyszerésztudományi Kar, Gyógyszerhatástani Intézet (igazgató: Török Tamás dr.)[3]

Bevezetés: A réztartalmú aminoxidázok közé tartozó szemikarbazid-szenzitív aminoxidáz (SSAO) enzim monoamin vegyületek oxidatív deaminációját katalizálja, mely során citotoxikus hatású aldehidek, valamint hidrogén-peroxid és ammónia keletkeznek. A szervezet számos szövetében, valamint a szérumban is megtalálható SSAO enzim fiziológiás aktivitása mindkét diabetes típusban emelkedett. *Célkitűzés:* A szérum SSAO enzim aktivitás szintje és a diabeteses retinopathia klinikai megjelenési formái közötti lehetséges összefüggés vizsgálata. *Beteganyag és módszer:* A prospektív vizsgálatban 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő (n = 93) és egészséges kontrollszemélyek (n = 42) vettek részt. A részletes szemészeti vizsgálaton kívül (réslámpa, szemfenéki fotodokumentáció, ill. fluoreszcein angiográfia) standard laboratóriumi vizsgálatok, valamint HbA_{1c}-meghatározás történtek. Az életkort, betegségtartamot, vérnyomásértékeket, gyógyszerelést és a testtömegindexet (BMI) adatlapon rögzítették. A szérum SSAO aktivitást radiometriás módszerrel, [^{14}C]-benzilamin szubsztrát alkalmazásával határozták meg. *Eredmények:* Valamennyi 2-es típusú diabetesben szenvedő betegünk SSAO aktivitás értékei szignifikánsan magasabbak voltak, mint az egészséges kontroll csoportban kapott értékek (n = 93, 131,72 ± 53,07 vs. n = 42, 89,56 ± 26,89 pmol/mg protein/óra, $p < 0,0001$). A retinopathia súlyossági stádiumának megfelelően kialakított négy diabeteses betegcsoport közül a szérum SSAO aktivitás szignifikánsan magasabb értékeket mutatott a nagy-rizikójú proliferatív diabeteses retinopathiás betegcsoportban (n = 16, 166,96 ± 70,56 pmol/mg protein/óra), összehasonlítva a retinopathia nélküli cukorbetegek csoportjával (n = 42, 119,54 ± 50,49 pmol/mg protein/óra, $p < 0,02$). *Következtetés:* Eredményeik alátámasztják a feltételezést, mely szerint az SSAO enzim szerepet játszhat a cukorbetegséget kísérő késői microvascularis szövődmények, így a retinopathia kialakulásában. Az enzimaktivitás szelektív gyógyszeres befolyásolása a diabeteses retinopathia megelőzésébe és gyógyításában új szempont lehet.

Kulcsszavak: szemikarbazid-szenzitív aminoxidáz (SSAO), diabeteses retinopathia, microangiopathia, 2-es típusú cukorbetegség

Determination of serum semicarbazide-sensitive amine oxidase activity in diabetic retinopathy, in Type 2 diabetes. *Introduction:* Recent data suggest that the copper-containing semicarbazide-sensitive amine oxidase enzyme (SSAO) may play a role in vascular endothelial damage through conversion of certain endogenous monoamines, like methylamine into cytotoxic aldehydes, hydrogen peroxide and ammonia. SSAO is present in various human tissues and in the serum. Elevated SSAO activities have been reported in patients with both types of diabetes mellitus. *The purpose* of this study was to examine the possible association between serum SSAO activity and the different severity stages of diabetic retinopathy. *Patients and methods:* A prospective study was performed on a defined group of Type 2 diabetic patients (n = 93) compared to non-diabetic control subjects (n = 42). All participants underwent a detailed ocular examination (slit lamp, colour retinal photography, fluorescein angiography) and standard laboratory investigations. Age at diagnosis, duration of diabetes, presence of systemic hypertension, medication and BMI were recorded. Serum SSAO activity was determined by a radiometric procedure using [^{14}C]-benzylamine as substrate. *Results:* In the total group of Type 2 diabetic patients SSAO activity (mean ± SD) was significantly elevated compared to non-diabetic controls (n = 93, 131.72 ± 53.07 vs. n = 42, 89.56 ± 26.89 pmol.mg^{-1} protein.hour^{-1}, $p < 0.0001$). After dividing patients to four subgroups according to the severity of diabetic retinopathy, serum SSAO activity was significantly higher in patients with high-risk proliferative diabetic retinopathy (n = 16, 166.96 ± 70.56 pmol.mg^{-1} protein.hour^{-1}) compared to those without retinopathy (n = 42, 119.54 ± 50.49 pmol.mg^{-1} protein.hour^{-1}, $p < 0.02$). *Conclusion:* The results support the hypothesis that elevated SSAO activity may be involved in the pathogenesis of microvascular diabetic late complications, such as retinopathy. The pharmacological manipulation of SSAO activity might be an interesting new concept for prevention and treatment of diabetic retinopathy.

Key words: semicarbazide-sensitive amine oxidase (SSAO), diabetic retinopathy, microvascular complications, Type 2 diabetes mellitus

A diabeteses retinopathia (DR) a cukorbetegségben kialakuló krónikus, specifikus kisér-károsodások közül az egyik leggyakoribb, az életminőséget jelentősen befolyásoló szövődmény. A fejlett országok munkaképes korú lakosságában a megelőzhető vakság vezető oka. Bár a szemfenéki elváltozások jól ismertek, a vascularis endothel károsodásának patomechanizmusa még teljes mértékben nem tisztázott. A hyperglykaemia a *biokémiai folyamatok egyensúlyzavarait* váltja ki, mely jellegzetes *anatómiai és funkcionális elváltozások*hoz vezet a retina érhálózatában (8, 35). A cukorbetegség időtartama, valamint a nem megfelelő szénhidrátanyagcsere-kontroll mellett számos egyéb rizikófaktor is szerepet játszhat a DR kialakulásában és progressziójában, többek között a magasabb systolés és diastolés vérnyomás, valamint az emelkedett plazmatriglicerid-szint (10, 24, 25). A diabeteses angiopathiára, így a retinopathiára való hajlam kialakulásában genetikai faktorok is szerepet játszhatnak (3). A felsorolt tényezők azonban a DR számos és sokszínű klinikai megjelenési formájának csak egy részét magyarázzák.

A szemikarbazid-szenzitív aminoxidáz enzim elnevezés (SSAO; EC 1. 4. 3. 6) több homológ enzimet jelöl az aminoxidáz enzimek családján belül. Az enzimcsoport közös vonása, hogy kofaktorként rezet tartalmaznak, érzékenyek a szemikarbaziddal és egyéb ún. karbonil reagensekkel való gátlásra, de rezisztensek a monoaminoxidáz enzimek (MAO-A és MAO-B) inhibitoraival szemben, mint pl. a clorgilin és a pargilin (38, 39). Az enzim az emlős állatok és az emberi szervezet számos szövetében megtalálható, elsősorban az érfal simaizomsejtjei és több más sejttípus (pl. zsírsejt, retina ganglionsejt) plazmamembránja tartalmazza (21, 28, 41). Szolúbilis SSAO aktivitás a szérumban is kimutatható (39). A szérum SSAO enzim génszekvenciáját és glikoprotein struktúráját egymástól függetlenül végzett kutatások azonosnak találták a vascularis adhéziós protein-1 (VAP-1) szerkezetével (33, 40). A VAP-1 szelektint nem igénylő multifunkcionális adhéziós molekula, mely a leukocyták (elsősorban a CD8 + lymphocyták és az NK-sejtek) endothelhez való kitapadását és a szervezeten belüli közlekedését segíti.

Az SSAO fiziológiai és patofiziológiai szerepe még nem ismert minden részletében. Az SSAO enzim által katalizált oxidatív deamináció során monoamin vegyületekből (pl. metilaminból, aminoacetonból) aldehidek, valamint hidrogén-peroxid és ammónia keletkeznek (*1. ábra*) (28, 39). Endothelsejt-tenyészetben, egyidejű metilamin és SSAO expozíció után jellegzetes morfológiai változások észlelhetők: a pseudopodiumok eltűnése, vacuolisatio és sejt zsugorodás (39).

Emelkedett szérum SSAO aktivitást mutattak ki diabeteses kísérleti állatokban (13, 20), 1-es és 2-es típusú cukorbetegekben (4, 5, 29), valamint krónikus pangásos szívelégtelenségben (6) és krónikus májbetegségben (26). Feltételezések szerint a fokozott SSAO enzim aktivitás során keletkező toxikus reakciótermékek endothelkárosító hatása szerepet játszhat a krónikus érszövődmények kialakulásában (37). Diabeteses retinopathiában szenvedő 1-es és 2-es típusú cukorbetegekben is magasabb SSAO szintek mérhetők (4, 17, 18). Az azonban nem tisztázott egyértelműen, hogy vajon a szérum SSAO aktivitás különböző-e a DR különböző súlyossági stádiumaiban. A jelen tanulmány célja ezért az volt, hogy az SSAO aktivitás és a DR klinikai formái közötti lehetséges összefüggést 2-es típusú diabeteses betegekben vizsgáljuk. Megmértük a szérum SSAO aktivitást jól dokumentált retinopathiás és nem retinopathiás 2-es típusú cukorbetegekben, és összehasonlítottuk azt egészséges kontroll személyek eredményével. Megvizsgáltuk, hogy az SSAO szint korrelál-e a diabetest, ill. a DR kórlefolyását jellemző paraméterekkel (HbA_{1c}, életkor, betegségtartam, vérnyomás, microalbuminuria, BMI).

Beteganyag és módszer

Betegkiválasztás

Prospektív vizsgálatunkba 93 (részben járó beteg, részben bentfekvő) 2-es típusú diabeteses beteget (46 férfi, 47 nő életkor: 42–85 év, átlagéletkor 66,5 ± 10 év), valamint 42 egészséges személyt vontunk be a Semmelweis Egyetem II. sz. Szemészeti és III. sz. Belgyógyászati Klinika beteganyagából (1997. szeptember és 1998. december között). Betegbeválasztási kritériumok: *1.* 2-es típusú diabetes mellitus diagnózis, *2.* a diabetes kórismézésekor az életkor 20 év. Kizárási kritériumok: *1.* csökkent glukóztolerancia (IGT), *2.* malignus betegség az anamnézisben, (3.) lázzal járó, ill. fertőző betegség, *4.* krónikus alkoholfogyasztás. A 2-es típusú diabetes kezelése 45 beteg esetében humán inzulin készítménnyel (Humulin, Lilly), ill. 48 beteg kezelése orális antidiabetikumokkal – glipizide (Minidiab, Pharmacia & Upjohn), gliclazide (Diaprel, Servier), glibenclamide (Gilemal, Chinoin) –, valamint megfelelő diétával történt. A kontrollcsoport 42 egészséges, nem diabeteses személyből állt (21 férfi, 21 nő, életkor: 24–74, átlagos életkor 50,4 ± 14,7 év). Beválasztási szempontok: *1.* 20 év feletti életkor, *2.* eltérés nélküli fizikális vizsgálat, *3.* a vizsgálatot megelőző 6 hónapban gyógyszeres kezelés hiánya, *4.* kizárható IGT vagy diabetes mellitus, *5.* egyéb, a retina állapotát érintő betegség hiánya. Előzetes szóbeli és írásbeli tájékoztatás után valamennyi személy írásban beleegyezését adta, hogy részt vesz a vizsgálatban. A klinikai vizsgálati tervet a Semmelweis Orvostudományi Egyetem Tudományos Kutatásetikai Bizottsága jóváhagyta (TUKEB engedély száma: 123/1997).

Rövidítések: AGE = késői glikációs végtermékek (advanced glycation end products); BMI = testtömegindex (body mass index); DM = diabetes mellitus; DR = diabeteses retinopathia; ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group; HbA_{1c}= glikált hemoglobin; ICAM-1 = intercelluláris sejtadhéziós molekula-1; IFNγ = interferon-gamma; IGT = csökkent glukóztolerancia (impaired glucose tolerance); IL = interleukin; LDL = low density lipoprotein; MAO = monoaminoxidáz; NPDR = nem proliferatív diabeteses retinopathia; PDR = proliferatív diabeteses retinopathia; RAO = retina specifikus aminoxidáz; SSAO = szérum szemikarbazid-szenzitív aminoxidáz; TNFα = tumor-necrosis faktor-α; VAP-1 = vascularis adhéziós protein-1; VCAM-1 = vascularis sejtadhéziós molekula-1

A)

B)

1. ábra: A szérum szemikarbazid-szenzitív aminoxidáz enzim (SSAO) által katalizált oxidatív deamináció **(A)** metilamin, ill. **(B)** aminoaceton szubsztrát jelenlétében. A reakció során toxikus hatású aldehid, hidrogén-peroxid és ammónia keletkezik

Anamnézis, belgyógyászati vizsgálat

Az anamnézisfelvétel valamennyi esetben az előre meghatározott szempontokat tartalmazó adatlap kitöltésével zajlott. Ezen feltüntettük a páciens nemét, életkorát a vizsgálat időpontjában, valamint a betegség kezdetétekor, és az ebből számított betegségtartamot. A részletes anamnézisfelvétel kitért a diabetes kórtörténetére, szövődményeire, magasvérnyomás betegségre, esetleges általános érbetegségek meglétére, az aktuálisan alkalmazott gyógyszerelésre. A testsúlyt (kg), a testmagasságot (m) és a vérnyomásértékeket (Hgmm) a vizsgálat helyszínén mértük meg.

Szemészeti vizsgálat

Vizsgálatunk valamennyi résztvevőjénél részletes szemészeti vizsgálat történt. Ennek során felvettük a látásélességet, applanatiós tonometriával mértük a szemnyomást. Az elülső szegmentum réslámpás vizsgálata után maximális pupillatágításban, részletesen vizsgáltuk (+90 D lencsével, ill. indirekt binocularis ophthalmoscoppal) a hátsó szegmentumot. A diabeteses betegek mindkét szeméről – tiszta törőközegek esetén –, 45 °-os színes fundus fényképeket készítettünk (Canon fundus kamera, Japán; szemenként két standard mező, macula temporalisan és papilla n. optici nasalisan). Amennyiben a klinikai kép indokolta – státusrögzítés céljából – más retina területről is készült fotó. Fluoreszcein angiográfiát (FLAG) a diagnózis szempontjából kérdéses esetekben végeztünk. Az alkalmazott protokoll az EURODIAB IDDM Complications Study ajánlásának felelt meg (2, 32). Az elkészült diák értékelése és a retinopathia stádiumbeosztása az Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group (ETDRS) beosztása alapján történt (11). A vizsgált 93 diabeteses betegből 79-ben (84,9%) készült fundusfotó mindkét szemről, 11 esetben (11,8%) csak egy szemről, és 3 esetben (3,2%) érdemi fotó nem volt nyerhető. A törőközegek borússága esetén (pl. cataracta, masszív üvegtesti vérzés) A- és B- képes ultrahangvizsgálat (Erbe-Sonomed készülék, 8 MHz-es fej) történt. Ezekben az esetekben a megfelelő betegcsoportba való besorolás a kimutatható kóros elváltozáson alapult. A szemészeti vizsgálat alapján, a következő betegcsoportokat alakítottuk ki: *0.* nincs szemtükörrel kimutatható retinopathia, *1.* nem proliferatív retinopathia (enyhe-mérsékelt, mérsékelt-előrehaladott, előrehaladott, nagyon előrehaladott), *2.* korai proliferatív retinopathia, *3.* nagy-rizikójú proliferatív retinopathia. A besorolás a súlyosabb stádiumú szem állapota alapján történt. A különböző retinopathia stádiumok definíciójára használt terminológiát az *1. táblázat* tartalmazza. A betegcsoportok klinikai jellemzőit a *2. táblázatban* foglaltuk össze.

Laboratóriumi vizsgálatok

Valamennyi vizsgálati személytől éhgyomri vérvétel történt. A vérmintából plazmaglukóz, szérum GGT- és ALT-aktivitás, szérumkreatinin, valamint húgysavszint meghatározást végeztünk standard laboratóriumi módszerekkel. A glikált hemoglobin (HbA_{1c}) szintjének mérése affinitáskromatográfiás módszerrel, Abbott IMx® készülékkel (Abbott IMx® Glycated Hemoglobin assay, IL, USA; referencia érték: 4,4–6,4%) történt. A microalbuminuria meghatározását 24 órás vizeletgyűjtés után, radioimmuno-assay módszerrel (Pharmacia, Svédország) végeztük.

SSAO meghatározás

A humán szérum SSAO aktivitását radiometriás módszerrel mértük (38). A [^{14}C]-benzilamin szubsztrátból SSAO enzim jelenlétében képződött [^{14}C]-benzaldehid mennyiségét határoztuk meg. A benzilamin, clorgilin és szemikarbazid a Sigma-Aldrich Ltd.-től (Németország) származott. A [^{14}C]-benzilamin az Amersham International (Egyesült Királyság) terméke (specifikus aktivitás: 2,04 GBq/mmol). Minden más kémiai anyagot analitikai tisztaságban alkalmaztunk. Az éhgyomri reggeli vérvétel során minden vizsgált személytől 10 ml natív vénás vért vettünk (antikoagulálás nélkül, Vacutainer tubusba), majd kb. 1–1,5 órán át +4 °C-on tároltuk. A minták szállítása +4 °C-on, hűtőtáskában történt a Semmelweis Egyetem Gyógyszerhatástani Intézetébe. Itt a mintákat először 2500 g-vel 10 percig centrifugáltuk. Az SSAO meghatározásához szérumot használtunk. A maradék szérumot fagyasztva, –20 °C-on tároltuk további laboratóriumi vizsgálatok elvégzéséhez. A szérum 40 µl-ét 0,05 M foszfátpufferben (pH = 7,4) clorgilinnel (10^{-4} M koncentrációban) preinkubáltuk szobahőmérsékleten, 20 percen át, hogy az esetlegesen jelen levő MAO enzimaktivitást meggátoljuk. Ezután a preparátumot radioaktív [^{14}C]-benzilamin (5×10^{-5} M, 0,1 µCi) szubsztrát jelenlétében inkubáltuk Eppendorf csövekben, 200 µl végső térfogatban 37 °C-on 40 percen át. Az enzimreakciót 200 µl 2 M citromsav hozzáadásával állítottuk le. A keletkezett oxidált, radioaktív [^{14}C]-benzaldehid reakcióterméket 1 ml toluol:etilacetát 1:1 arányú elegyének segítségével vontuk ki. A felülúszóból 600 µl-t juttattunk 10 ml Aquasafe folyadékot (Zinsser Analytic, Egyesült Királyság) tartalmazó szcintillációs keverékbe. A minták radioaktivitását folyadékszcintillációs számlálóval mértük (Beckman LS-9000, Irvine, CA, USA). A minták fehérjekoncentrációját Bradford szerint határoztuk meg (7). A szérum SSAO aktivitását pmol oxidált szubsztrát/mg protein/óra egységben fejeztük ki.

Statisztikai elemzés

A kontrollszemélyek és a diabeteses, retinopathia stádium szerint beosztott betegcsoportok klinikai paramétereit Kruskal–Wallis-varianciaanalízis (ANOVA) segítségével hasonlítottuk össze. Az értékeket az átlagérték SD formájában tüntettük fel. Multiplex regressziós analízissel értékeltük a különböző paraméterek hatását az SSAO aktivitására. A $p < 0,05$ értékeket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak. A statisztikai számításokhoz a Statistica for Windows program 5,0 verziójú (Statsoft inc.) szoftverét alkalmaztuk.

1. táblázat: Stádiumbeosztás és klasszifikáció az Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group (ETDRS) ajánlásának megfelelően (11)

Jelen tanulmány betegcsoportja	ETDRS szint	Stádium-beosztás	Definíció
0. csoport	10	Nincs retinopathia	Nincs szemtükörrel kimutatható retinopathia
1. csoport	20, 35	Enyhe-mérsékelt NPDR	Microaneurysmák Intraretinalis vérzések: enyhétől súlyosig, kevesebb mint 4 kvadránsban Kemény exsudátumok Macula oedema – fokális, diffúz Foveolaris avascularis zóna (FAZ) abnormalitások
	43, 47	Mérsékelt-előrehaladott NPDR	Puha exsudatumok – vatta („gyapottépésszerű") gócok Intraretinalis vérzések: enyhétől súlyos fokig, mind a 4 kvadránsban Vénás gyöngyfüzérképződés Intraretinalis microvascularis abnormalitások/IRMA
	53A-D	Előrehaladott NPDR	Bármelyik tényező az alábbiak közül: Súlyos intraretinalis vérzések 4 kvadránsban Vénás gyöngyfüzérképződés 2 kvadránsban Mérsékelten súlyos intraretinalis microvascularis abnormalitások/IRMA 1 kvadránsban
	53E	Nagyon előrehaladott NPDR	Bármely két tényező az alábbiak közül: Súlyos intraretinális vérzések 4 kvadránsban Vénás gyöngyfüzérképződés 2 kvadránsban Mérsékelten súlyos intraretinalis microvascularis abnormalitások/IRMA 1 kvadránsban
2. csoport	61, 65	Korai PDR	Érújdonképződés (neovascularisatio) a papilla területében/NVD Érújdonképződés (neovascularisatio) másutt a retinában/NVE Praeretinalis vérzés Üvegtesti vérzés Tractiós retinaleválás Érújdonképződés az irisben (rubeosis iridis) vagy a csarnokzugban (goniorubeosis) vagy mindkettő
3. csoport	71, 75, 81, 85	Nagy rizikójú PDR	Bármely három tényező az alábbiak közül: Újonnan keletkezett erek jelenléte Újonnan képződött erek állapotának súlyossága Ha a NVD kiterjedése ≥ 1/4–1/3 papillányi terület vagy mint a 10A standard fényképen Ha az NVE kiterjedése ≥ 1/2 papillányi terület Ha mindkettő jelen van, a papilla neovascularisatió súlyossága veendő figyelembe Praeretinális vagy üvegtesti vérzés jelenléte

NPDR = nonproliferatív diabeteses retinopathia; PDR = proliferatív diabeteses retinopathia

2. táblázat: A diabeteses betegcsoportok, valamint egészséges kontrollszemélyek klinikai paraméterei

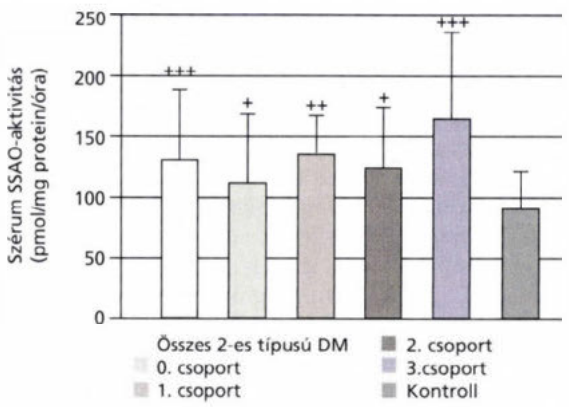
	Összes 2-es típusú diabeteses beteg	0. csoport	1. csoport	2. csoport	3. csoport	Kontroll
Vizsgált személyek száma	93	42	16	19	16	42
Nem (férfi/nő)	46/47	19/23	9/7	8/11	10/6	21/21
Jelenlegi életkor	66,5 ± 10	69,1 ± 9,7	64,7 ± 11,3	69,2 ± 7,4	60,6 ± 9,3	50,4 ± 14,7
(év és szélsőértékek)	(42–85)	(43–85)	(42–83)	(56–82)	(43–72)	(24–74)
Diabetes időtartama	13,6 ± 8,5	9,7 ± 7,7	13,4 ± 7,5	19 ± 7,3	16,2 ± 7,3	–
(év és szélsőértékek)	(0,04–35)	(0,04–32)	(1–35)	(6–35)	(2–32)	
Életkor a DM diagnosztizálásakor	52,8 ± 12,5	59,2 ± 11,4	51,1 ± 11,8	50,2 ± 10,3	44,4 ± 9,6	–
(év és szélsőértékek)	(24–81)	(30–81)	(24–67)	(28–68)	(27–59)	
BMI (kg/m^2)	27,27 ± 5,86	27,10 ± 6,00	26,48 ± 3,75	28,26 ± 4,34	27,37 ± 9,43	25,08 ± 4,79
Systolés RR (Hgmm)	148 ± 171	51 ± 14,5	152,5 ± 20,2	150,0 ± 15	136 ± 18	137 ± 15
Diastolés RR (Hgmm)	82 ± 9	85 ± 9	84,4 ± 7,8	80,5 ± 10	77 ± 9	87 ± 6

Az adatokat átlagérték ± SD formában tüntettük fel.
BMI = testtömeg index; RR = vérnyomás; 0. csoport: nincs szemtükörrel kimutatható retinopathia; 1. csoport: nonproliferatív retinopathia (enyhe-mérsékelt; mérsékelt-előrehaladott, előrehaladott, nagyon előrehaladott); 2. csoport: korai proliferatív retinopathia; 3. csoport: nagy-rizikójú proliferatív retinopathia

Eredmények

Eredményeinket a *3. táblázatban* és a *2. ábrán* foglaltuk össze. Valamennyi 2-es típusú diabeteses betegünk SSAO aktivitás értékei szignifikánsan magasabbak voltak, mint az egészséges kontroll csoportban kapott értékek (n = 93, 131,72 ± 53,07 vs. n = 42, 89,56 ± 26,89 pmol/mg protein/óra, $p < 0,0001$). A beteganyag és módszer fejezetben bemutatott ETDRS-klasszifikáció szerint, a DR négy súlyossági stádiumába (0., 1., 2., 3. csoport) osztottuk be a cukorbetegeket. Az SSAO aktivitás értékei szignifikánsan magasabbak voltak a nagy-rizikójú PDR csoportban (3. csoport) (n = 16, 166,96 ± 70,56 pmol/mg protein/óra), mint a nem proliferatív diabeteses retinopathiás csoportban (1. csoport) (n = 35, 132,24 ± 41,42 pmol/mg protein/óra, $p < 0,05$), ill. a DR nélküli cukorbetegekben (0. csoport) (n = 42, 119,54 ± 50,49 pmol/mg protein/óra, $p < 0,02$). A korai PDR-ban szenvedő betegek (2. csoport) SSAO aktivitás értékei kissé alacsonyabbak voltak (n = 19, 129,54 ± 47,15 pmol/mg protein/óra), mint a nagy-rizikójú PDR csoporté (3. csoport) (p = NS). A DR nélküli diabeteses betegek (0. csoport) SSAO aktivitás értékei szignifikánsan magasabbak voltak a nem diabeteses kontrollokhoz képest (n = 42, 119,54 ± 50,49 pmol/mg protein/óra vs. n = 42, 89,56 ± 26,89, pmol/mg protein/óra $p < 0,02$). Nem volt jelentős különbség a korai PDR csoport (2. csoport) és a DR nélküli diabeteses csoport között (0. csoport) ebben a vonatozásban. Varianciaanalízis szerint az SSAO aktivitás mind a négy diabeteses betegcsoportban magasabb volt, mint az egészséges kontrollcsoportban (0. csoport: $p < 0,02$, 1. csoport: $p < 0,005$, 2. csoport: $p < 0,02$, 3. csoport: $p < 0,0001$). Az SSAO aktivitás értékek hasonlóak voltak a 0., az 1. és a 2. csoportban.

A vizeletbeli albuminürítés szignifikánsan magasabb volt a nagy-rizikójú PDR csoportban (3. csoport), mint a DR nélküli diabeteses csoportban (0. csoport) és a kontrollcsoportban ($p < 0,02$, $p < 0,02$).



2. ábra: Szérum SSAO-aktivitás értékek 2-es típusú cukorbetegekben és kontrollszemélyekben
Az értékeket átlag ± SD tüntettük fel.
+ = $p < 0,02$; ++ = $p < 0,005$; +++ = $p < 0,001$ a kontrollcsoporthoz viszonyítva

Azonban az SSAO aktivitás értékei microalbuminuriás diabeteses betegeinkben (30–300 mg/24 óra) vagy macroalbuminuria mellett (> 300 mg/24 óra) nem tértek el szignifikánsan az ugyanazon csoportba tartozó microalbuminuriát nem mutató betegek értékeitől. A diabetes időtartama lényegesen nem különbözött a betegcsoportok között. Az SSAO aktivitás egyedül a nagy-rizikójú PDR betegcsoportban (3. csoport) korrelált a betegség időtartamával ($R^2 = 0,280$, $p < 0,04$).

A diabetes kezdetekor betöltött életkor hasonló volt mind a négy betegcsoportban. Nem volt szignifikáns különbség a systolés és diastolés vérnyomásértékek között a betegcsoportokon belül. A HbA_{1c}-koncentrációk nem mutattak a retinopathia-stádiumoknak megfelelő statisztikai különbséget. Az SSAO aktivitás nem korrelált az életkorral, a szérumkreatininkoncentrációval, az ALT- és GGT-szinttel, a húgysavértékkel, a HbA_{1c}-vel vagy a BMI-vel. Más szerzőkhöz hasonlóan nem találtunk eltérést az SSAO értékekben a férfi és női, ill. az inzulinnal vagy orális antidiabetikumokkal kezelt betegek között (4, 5).

3. táblázat: A diabeteses betegcsoportok, valamint egészséges kontrollszemélyek klinikai paraméterei

	Összes 2-es típusú diabeteses beteg	0. csoport	1. csoport	2. csoport	3. csoport	Kontroll
Éhgyomri glukóz (mmol/l)	8,69 ± 2,97	8,60 ± 2,80	8,63 ± 2,73	8,44 ± 3,09	8,77 ± 3,38	5,28 ± 0,54
HbA_{1c} (%)	6,69 ± 1,41	6,55 ± 1,28	6,54 ± 1,22	6,86 ± 1,61	6,95 ± 1,75	5,03 ± 0,70
ALT (U/l)	17,93 ± 7,95	16,90 ± 6,72	22,57 ± 12,24	17,78 ± 6,68	17,07 ± 6,17	36,29 ± 33,89
GGT (U/l)	32,86 ± 27,68	33,61 ± 38,09	32,09 ± 23,73	33,68 ± 19,23	32,87 ± 12,43	38,67 ± 28,00
Szérum-húgysav (mmol/l)	307,49 ± 106,49	315,03 ± 88,10	280,21 ± 82,13	287,42 ± 122,79	341,33 ± 126,26	275,0 ± 115,88
Szérum-kreatinin (μmol/liter)	124,96 ± 96,55	105,74 ± 29,54	99,97 ± 39,03	123,63 ± 68,30	180,19 ± 192,87	78,70 ± 26,81
Vizelet-albumin (mg/24 h)	149,69 ± 245,21	84,12 ± 197,22	107,93 ± 145,97	183,80 ± 246,38	285,96 ± 344,55	72,03 ± 78,62

Az adatokat átlagérték ± SD formában tüntettük fel.
ALT = szérum alanin-aminotranszferáz; GGT = szérum gamma-glutamil transzpeptidáz

Megbeszélés

Eredményeink megerősítik azt a tényt, hogy a szérum szemikarbazid-szenzitív aminoxidáz enzim (SSAO) aktivitása fokozottabb 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegekben (5, 17, 18, 29). 2-es típusú diabeteses betegeink (n = 93) összesített SSAO értékeit tekintve, a szérum SSAO aktivitás átlagosan 47%-kal haladta meg az egészséges kontroll személyek (n = 42) aktivitásértékeit ($p < 0,0001$). Kimutattuk, hogy a szérum SSAO aktivitás szignifikánsan magasabb a proliferatív diabeteses retinopathia előrehaladottabb, nagy-rizikójú stádiumában (n = 16), mint 2-es típusú diabeteses, DR nélküli betegekben (n = 42) ($p < 0,02$). A retinopathia stádiumának megfelelő négy betegcsoport eredményeit elemezve azonban nem tudtunk direkt összefüggést igazolni a retinopathia súlyossága és a szérum SSAO aktivitás között. A nagy rizikójú proliferatív retinopathiás betegekben szignifikáns korrelációt találtunk ($R^2 = 0,280$, $p < 0,04$) a diabetes időtartama és az SSAO aktivitása között. Vizsgálatunk alátámasztja a feltételezést, mely szerint az SSAO enzim valószínűleg szerepet játszhat a cukorbetegséget kísérő késői microvascularis szövődmények, így a retinopathia kialakulásában.

Az SSAO-aktivitás és DR kapcsolatának tisztázására eddig mindössze néhány, kis esetszámú tanulmány készült. *Boomsma és mtsai* 1-es típusú diabetesben mutatták ki, hogy azon betegekben (n = 104), akikben retinopathia vagy nephropathia, ill. mindkettő diagnosztizálható, a plazma SSAO-aktivitás magasabb a szövődménymentes esetekhez képest és pozitívan korrelál a plazma glikált hemoglobinnal. A retinopathiás betegek csoportjain belül azonban a tanulmány nem tett további különbséget a nem proliferatív és proliferatív retinopathia stádiumok szerint (4). *Garpenstrand és mtsai* 2-es típusú cukorbetegekségben szenvedőkben (n = 65) szintén emelkedett SSAO aktivitást mutattak ki. Nem proliferatív stádiumú retinopathiás betegeikben (n = 26) magasabb enzimkoncentrációt találtak a retinopathia nélküli esetekhez viszonyítva (n = 39) ($p = 0,012$). Az SSAO-aktivitás és a HbA_{1c}-koncentráció között gyenge korrelációt mutattak ki ($p = 0,0498$). Az SSAO-szint és a diabetes időtartama, ill. a BMI között nem találtak összefüggést (17). A betegek (n = 34) 2,8 éves követése során az SSAO-aktivitás szintje mind az első vizsgálatkor, mind a követési idő végén, egyaránt és azonos mértékben volt magasabb a retinopathiában szenvedőkben (n=13), mint a DR nélküli esetekben (n=21). Az eltelt idő alatt a retinopathia egyik betegben sem súlyosbodott a proliferatív stádiumig (18).

Az SSAO enzim pontos élettani szerepe még nem ismert minden részletében. A jelenleg is intenzíven folyó kutatások a multifunkcionális protein egyre több fiziológiás hatására derítenek fényt a szervezetben. *Aminoxidáz enzim*ként, részt vesz a keringő biogén aminok lebontásában, és védelmet nyújt a különböző exogén monoamin vegyületek káros hatása ellen (scavenger funkció). A simaizomsejtek (12) és a zsírsejtek (16) *differenciálódásában*, valamint a *kötőszöveti mátrix* kialakulásában és szerkezetének fenntartásában, különösen az elasztin szintézisében tölthet be az SSAO enzim szabályozó szerepet (27). Ezen kívül részt vesz a sejtek intermedier anyagcseréjének szabályozásában is. A zsírsejtek inzulin hatásától független *glukózfelvételét* a GLUT4 glukóztranszporter sejtfelszíni transzlokációjával segíti elő, mivel ugyanazon intracelluláris vezikulumban helyezkedik el az SSAO enzim és a GLUT4 glukóztranszporter (14, 30).

Az SSAO enzimcsaládba tartozó humán retinaspecifikus aminoxidáz enzim (RAO) expressziója a retina ganglionsejtjeiben kifejezett. Az enzim génszekvenciája 59%-ban egyezik meg a szarvasmarha szérum SSAO-t kódoló génszakasszal (21). Szöveti szemikarbazid-szenzitív aminoxidáz enzim aktivitást emlős állatokban a szemgolyó különböző részeiben is kimutattak. SSAO-aktivitás mérhető volt szarvasmarha retinában, chorioideában, irisben és n. opticusban, azonban nem volt kimutatható a lencsében (15). A patkányaortában talált mennyiséghez képest viszonylag alacsonyabb, de nem elhanyagolható mértékű SSAO enzim aktivitás mutatható ki patkánysclerában és -retinában (9, 41).

Az SSAO patofiziológiai folyamatokban játszott szerepe sem tisztázott még minden vonatkozásában. Az érszövődmények kialakulásáért elsősorban az angiotoxikus reakciótermékek tehetők felelőssé. A diabeteses retinopathia szerteágazó, sok szálon futó folyamatrendszerét az SSAO enzim több ponton is érintheti *(1)*. A diabeteses szervezetben a (valamely eddig még nem ismert ok miatt) felerősödött *SSAO aktivitás angiotoxikus* végtermékeket generál (*hidrogén-peroxid, formaldehid, metilglioxál*), melyek a retinakapillárisok endothelkárosodását okozzák (41). A formaldehid és a metilglioxál is elősegíti a fehérjék nem enzimatikus glikációja során képződő késői glikációs végtermékek (AGE-termékek) kialakulását. Ennek következtében a kapillárispermeabilitás fokozódása, valamint a basalmembrán vastagodása alakul ki (8). A keletkező szabad gyökök *oxidatív stresszhez* vezetnek: DNS-károsodás, fehérjestruktúra és -funkció változás, lipidperoxidáció indukálásán keresztül *(2)*. Az enzim VAP-1 tulajdonságának eredményeként létrejövő *fokozott leukocyta-endothel tapadékonyság* a sejtek kapcsolódását követő sejtaktivációhoz, gyulladásos mediátorok, vazoaktív anyagok, növekedési faktorok, citokinek felszabadulásához vezet (31, 33). A VAP-1/SSAO molekula fokozott endothelialis expresszióját pozitív visszacsatolás során előidézhetik citokinek (IL-1, IL-4, TNF, IFNγ), AGE-termékek és az oxidált LDL is (33). A *sejtadhéziós molekulák*, pl. VAP-1, ICAM-1 (intercelluláris sejtadhéziós molekula-1), VCAM-1 (vascularis sejtadhéziós molekula-1) elősegítik a keringő leukocyták lehorgonyzását a kapillárisokban, az endothelsérülés helyén. A leukocyták nagy tömege átmeneti, majd később krónikus leukostasishoz vezet (31). A kapillárisкeringés romlása lokális perfúziós zavart és következményes hypoxiát okoz. A folyamat végeredménye a pericyták és endothelsejtek pusztulása.

A hypoxia okozta fokozott vascularis endothelialis növekedési faktor (VEGF) expresszió érújdonképződéshez vezet, mely során azonban kevésbé funkcióképes erek keletkeznek (1). Az önmagát erősítő folyamat eredményeképpen további fokozott sejtaktiváció, gyulladásos mediátor felszabadulás és sejtproliferáció jön létre.

A kóros körök megszakítása egyidejűleg több ponton szükséges. A figyelem középpontjában ezért jelenleg olyan vegyületek állnak, melyek több támadásponttal is rendelkeznek a retinopathia kórfolyamatában. A nukleofil hidrazinszármazék *aminoguanidin* ilyen több támadáspontú molekula. A toxikus aldehiddekkel reakcióba lépve hatásosan akadályozza meg a nem enzimatikus glikáció végtermékeinek (AGE-termékek) kialakulását. Ezenkívül az aminoguanidin *in vivo* és *in vitro* egyaránt irreverzíbilisen gátolja az SSAO-aktivitást (37). Diabeteses kísérleti állatokban az aminoguanidin kivédte a kísérletes retinopathia (19, 22) és nephropathia (34) kialakulását. Szelektív SSAO enzim inhibitorok fejlesztése, gyógyszerként való alkalmazása ezért ígéretes perspektívát jelenthet az enzim okozta sejtkárosító hatások kivédésében (23, 38).

Tanulmányunk eredményeit összefoglalva megállapíthatjuk, hogy a szérum SSAO szintje emelkedett 2-es típusú diabeteses betegekben, különösen nagy-rizikójú diabeteses retinopathiában. Adataink alátámasztják azt a feltételezést, hogy az emelkedett szérum SSAO enzim aktivitás felelős lehet a diabetesben kialakuló endothelkárosodásért és szemfenéki elváltozásokért. A kisérkárosodást okozó folyamat egyik valószínű mechanizmusa a keringésben található endogén monoaminok (pl. metilamin, aminoaceton) enzimatikus konverziója toxikus aldehidekké és hidrogén-peroxiddá. Másrészt a molekula VAP-1 funkciója a fokozott endothel-leukocyta adhézión keresztül leukostasist és leukocyta aktivációt okoz, a kapilláriskeringés romlását és hypoxiát eredményezve. Az SSAO szérumszintje és a nagy rizikójú PDR között 2-es típusú diabetesben tapasztalt összefüggés jelentőségének tisztázására még további, nagyobb számú diabeteses betegcsoportban végzett prospektív vizsgálatok szükségesek. Feltételezve, hogy az általunk is igazolt, fokozott SSAO-aktivitás kóroki tényező a diabeteses retinopathia létrejöttében, hatékony és specifikus enziminhibitorok kifejlesztése lehetővé tenné a szövetek és sejtek védelmét a toxikus hatások okozta sérüléstől. Az enzim farmakológiai befolyásolása egyszere több támadásponton ható, új koncepciójú terápiás eszközt jelenthet a microvascularis diabeteses szövődmények prevenciója, a lefolyás késleltetése, valamint kezelése érdekében.

Köszönetnyilvánítás: A szerzők hálásan köszönik professzor Willy J. Malaisse-nek (Université Libre de Bruxelles, Laboratoire de Médecine Expérimentale intézetvezető igazgatójának) a kézirat elkészülésében nyújtott támogatását és javaslatait. Köszönetünket fejezzük ki dr. Szombathy Tamásnak és dr. Pánczél Pálnak hasznos tanácsaikért, valamint Oszvald Editnek, Kertész Albertnének, Lévai Ferencnek technikai segítségükért. Munkánkat részben ETT pályázat, a Zsigmond Diabetes Alapítvány, valamint D. E. 2000/2001. évi SOCRATES/ERASMUS Ph. D. predoktori ösztöndíja segítette.

IRODALOM: 1. *Aiello, L. P., Northrup, J. M., Keyt, B. A. és mtsai:* Hypoxic regulation of vascular endothelial growth factor in retinal cells. Arch. Ophthalmol., 1995, *113,* 1538-1544. – 2. *Aldington, S. J., Kohner, E. M., Meuer, S. és mtsai:* Methodology for retinal photography and assessment of diabetic retinopathy: the EURODIAB IDDM Complications Study. Diabetologia., 1995, *38,* 437-444. – 3. *Barbosa, J., Saner, B.:* Do genetic factors play a role in the pathogenesis of diabetic microangiopathy? Diabetologia., 1984, *27,* 487-492. – 4. *Boomsma, F., Derkx, F. H., van den Meiracker, A. H. és mtsai:* Plasma semicarbazide-sensitive amine oxidase activity is elevated in diabetes mellitus and correlates with glycosylated haemoglobin. Clin. Sci. Colch., 1995, *88,* 675-679. – 5. *Boomsma, F., van den Meiracker, A. H., Winkel, S. és mtsai:* Circulating semicarbazide-sensitive amine oxidase is raised both in type I (insulin-dependent), in type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus and even in childhood type I diabetes at first clinical diagnosis. Diabetologia., 1999, *42,* 233-237. – 6. *Boomsma, F., van Veldhuisen, D. J., de Kam, P. J. és mtsai:* Plasma semicarbazide-sensitive amine oxidase is elevated in patients with congestive heart failure. Cardiovasc. Res., 1997, *33,* 387-391. – 7. *Bradford, M. M.:* A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. Anal. Biochem., 1976, *72,* 248-254. – 8. *Brownlee, M.:* Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. Nature 2001, *414,* 813-820. – 9. *Danh, C. H., Strolin-Bendetti, M., Doster, P. és mtsa:* Age-related changes in the amine metabolizing enzymes in rat eye. J. Pharm. Pharmacol., 1985, *37,* 357-361. – 10. *Davis, M. D., Fisher, M.R., Gangnon, R. E. és mtsai:* Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report #18. Risk factors for high-risk proliferative diabetic retinopathy and severe visual loss. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 1998, *39,* 233-252. – 11. *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group:* Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs-an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. Ophthalmology., 1991, *98,* 786-806. – 12. *El Hadri, K., Moldes, M., Mercier, N. és mtsai:* Semicarbazide-sensitive amine oxidase in vascular smooth muscle cells: differentiation-dependent expression and role in glucose uptake. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 2002, *22,* 89-94. – 13. *Elliott, J., Fowden, A. L., Callingham, B. A. és mtsai:* Physiological and pathological influences on sheep blood plasma amine oxidase: effect of pregnancy and experimental alloxan-induced diabetes mellitus. Res. Vet. Science., 1991, *50,* 334-339. – 14. *Enrique-Tarancón, G., Marti, L., Morin, N. és mtsai:* Role of semicarbazide-sensitive amine oxidase on glucose transport and GLUT4 recruitment to the cell surface in adipose cells. J. Biol. Chem., 1998, *273,* 8025-8032. – 15. *Fernández de Arriba, A., Lizcano, J. M., Balsa, D. és mtsai:* Contribution of different amine oxidases to the metabolism of dopamine in bovine retina. Biochem. Pharmacol., 1991, *42,* 2355-2361. – 16. *Fontana, E., Boucher, J., Marti, L. és mtsai:* Amine oxidase substrates mimic several of the insulin effects on adipocyte differentiation in 3T3 F442A cells. Biochem. J., 2001, *356,* 769-777. – 17. *Garpenstrand, H., Ekblom, J., Bäcklund, L.B. és mtsai:* Elevated plasma semicarbazide-sensitive amine oxidase (SSAO) activity in Type 2 diabetes mellitus complicated by retinopathy. Diabetic Medicine., 1999, *16,* 514-521. – 18. *Grönvall-Nordquist, J. L., Bäcklund, L.B., Garpenstrand, H. és mtsai:* Follow-up of plasma semicarbazide-sensitive amine oxidase activity and retinopathy in Type 2 diabetes mellitus. J. Diabetes Complications., 2001, *15,* 250-256. – 19. *Hammes, H. P., Martin, S., Federlin, K. és mtsai:* Aminoguanidine treatment inhibits the development of experimental diabetic retinopathy. Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 1991, *88,* 11555-11558. – 20. *Hayes, B. E., Clarke, D. E.:* Semicarbazide-sensitive amine oxidase activity in streptozotocin diabetic rats. Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol., 1990, *69,* 71-83. – 21. *Imamura, Y., Kubota, R., Wang, Y. és mtsai:* Human retina-specific amine oxidase (RAO): cDNA cloning, tissue expression, and chromosomal mapping. Genomics., 1997, *40,* 277-283. – 22. *Kern, T. S., Engerman, R. L.:* Pharmacological inhibition of diabetic retinopathy: aminoguanidine and aspirin. Diabetes., 2001, *50,* 1636-1642. – 23. *Kinemuchi, H., Kobayashi, N., Takahashi, K. és mtsai:* Inhibition of tissue-bound semicarbazide-sensitive amine

oxidase by two haloamines, 2-bromoethylamine and 3-bromopropylamine. Arch. Biochem. Biophys., 2001, *385*, 154-161. – 24. *Klein, R., Klein, B. E., Moss, S.E. és mtsai:* The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. Arch. Ophthalmol., 1984, *102*, 527-532. – 25. *Kohner, E. M., Aldington, S. J., Stratton, I. M. és mtsai:* United Kingdom Prospective Diabetes Study, 30. Diabetic retinopathy at diagnosis of non-insulin-dependent diabetes mellitus and associated risk factors. Arch. Ophthalmol., 1998, *116*, 297-303. – 26. *Kurkijärvi, R., Yegutkin, G. G., Gunson, B. K. és mtsai:* Circulating soluble vascular adhesion protein 1 accounts for the increased serum monoamine oxidase activity in chronic liver disease. Gastroenterology., 2000, *119*, 1096-1103. – 27. *Langford, S. D., Trent, M. B., Balakumaran, A. és mtsa:* Developmental vasculotoxicity associated with inhibition of semicarbazide-sensitive amine oxidase. Toxicol. Appl. Pharmacol., 1999, *155*, 237-244. – 28. *Lyles, G. A., Chalmers, J.:* The metabolism of aminoacetone to methylglyoxal by semicarbazide-sensitive amine oxidase in human umbilical artery. Biochem. Pharmacol., 1992, *43*, 1409-1414. – 29. *Mészáros, Z., Szombathy, T., Riamondi, L. és mtsai:* Elevated serum semicarbazide-sensitive amine oxidase activity in non-insulin-dependent diabetes mellitus: correlation with BMI and serum triglyceride. Metabolism., 1999, *48*, 113-117. – 30. *Morris, N. J., Ducret, A., Aebersold, R. és mtsai:* Membrane amine oxidase cloning and identification as a major protein in the adipocyte plasma membrane. J. Biol. Chem., 1997, *272*, 9388-9392. – 31. *Schröder, S., Palinski, W., Schmid-Schönbein, G. W.:* Activated monocytes and granulocytes, capillary nonperfusion, and neovascularization in diabetic retinopathy. Am. J. Pathol., 1991, *139*, 81-100. – 32. *Sjdie, A. K., Steephenson, J., Aldington, S. és mtsai:* Retinopathy and vision loss in insulin-dependent diabetes in Europe. The EURODIAB IDDM Complications Study. Ophthalmology., 1997, *104*, 252-260. – 33. *Smith, D. J., Salmi, M., Bono, P. és mtsai:* Cloning of vascular adhesion protein 1 reveals a novel multifunctional adhesion molecule. J. Exp. Med., 1998, *188*, 17-27. – 34. *Soulis-Liparota, T., Cooper, M. E., Dunlop, M. és mtsa:* The relative roles of advanced glycation, oxidation and aldose reductase inhibition in the development of experimental diabetic nephropathy in the Sprague-Dawley rat. Diabetologia., 1995, *38*, 387-394. – 35. *Stehouwer, C. D. A., Lambert, J., Donker, A. J. M. és mtsa:* Endothelial dysfunction and pathogenesis of diabetic angiopathy. Cardiovascular Research 1997, *34*, 55-68. – 36. *Yu, P. H., Zuo, D. M., Davis, B. A.:* Characterization of human serum and umbilical artery semicarbazide-sensitive amine oxidase (SSAO). Species heterogeneity and stereoisomeric specificity. Biochem. Pharmacol., 1994, *47*, 1055-1059. – 37. *Yu, P. H., Zuo, D. M.:* Aminoguanidine inhibits semicarbazide-sensitive amine oxidase activity implications for advanced glycation and diabetic complications. Diabetologia., 1997, *40*, 1243-1250. – 38. *Yu, P. H., Zuo, D. M.:* Inhibition of a type B monoamine oxidase inhibitor, (E)-2-(4-fluorophenethyl)-3-fluoroallylamine (MDL-72974A), on semicarbazide-sensitive amine oxidases isolated from vascular tissues and sera of different species. Biochem. Pharm., 1992, *43*, 307-312. – 39. *Yu, P. H., Zuo, D. M.:* Oxidative deamination of methylamine by semicarbazide-sensitive amine oxidase leads to cytotoxic damage in endothelial cells. Possible consequences for diabetes. Diabetes., 1993, *42*, 594-603. – 40. *Zhang, X., McIntire, S.:* Cloning and sequencing of a copper-containing, topa quinone-containing monoamine oxidase from human placenta. Gene., 1996, *179*, 279-286. – 41. *Zuo, D. M., Yu, P. H.:* Semicarbazide-sensitive amine oxidase and monoamine oxidase in rat brain microvessels, meninges, retina and eye sclera. Brain. Res. Bull., 1994, *33*, 307-311.

(Dura Eszter dr., *Budapest*, Mária u. 39. 1085
e-mail: dura@szem2.sote.hu)

Vivát!

Opel. Jó ötletek – jobb autók.

A klasszikus Opel sikerszéria folytatódik! Opel Viva Család: új választási lehetőség elérhető áron a családok számára!

Agila Viva 1.0 ..... 1 990 000 Ft-tól
Corsa Viva 1.0 (3 ajtós) ..... 1 999 900 Ft-tól
Astra Viva 1.2 (3 ajtós)..... 2 399 000 Ft-tól

Agila Viva 6,5l/100km, CO_2 156 g/km • Corsa Viva 5,6-6,3 l/100km, CO_2 135-151 g/km • Astra Viva 6,2-7,2 l/100km, CO_2 149-173 g/km

Opel Viva Család. Új autót mindenkinek!

Az Ön Opel-partnere:

Opel Danubia

1118 Budapest, Budaörsi út 62.,
Tel.: 310-0010, 310-1099, Fax: 310-2880
www.opeldanubia.hu, info@opeldanubia.hu

A Fővárosi Önkormányzat

Heim Pál Gyermekkórháza

felvételt hirdet
1 fő
gyermekgyógyász szakvizsgával rendelkező vagy közvetlenül szakvizsga előtt álló

ORVOS RÉSZÉRE.

•

Feladat:
kijáró gyermekorvosi ügyelet
és ambulanciai szolgálat főállásban való ellátása.

A jelzett feladat ellátására
mellékállást vállaló orvosok is jelentkezhetnek!

•

Jelentkezés:
dr. Saracz Judit orvos-igazgatónál
Telefon: 210-0711

PRC

Endometriumrák kialakulása fogamzásgátló gyógyszert szedő fiatal nőben

Krascsenits Géza dr.[1], Orosz Zsolt dr.[2], Tóth Erika dr.[2], Hajósi Ferenc dr.[3] és Pulay Tamás dr.[1]

Országos Onkológiai Intézet, Budapest, Nőgyógyászati Osztály (osztályvezető főorvos: Pulay Tamás dr.)[1]
Daganatpatológiai Osztály (osztályvezető főorvos: Tót József dr.)[2]
Kenessey Albert Kórház, Balassagyarmat, Szülészeti-Nőgyógyászati Osztály (osztályvezető főorvos: Barczy József dr.)[3]

A szerzők 35 éves, 13 éven keresztül fogamzásgátló gyógyszert szedő nőnél jelentkező endometriumrák esetét ismertetik. Rendellenes hüvelyi vérzés miatt szövettani vizsgálat történt, amely endometriumrákot igazolt. Az eset irodalmi ritkaság. A szerzők felhívják a figyelmet az onkológiai éberség fontosságára. Fogamzásgátló szedés ellenére, fiatal nőnél rendellenes vérzés hátterében rosszindulatú megbetegedés is állhat, ezért ragaszkodni kell a szövettani vizsgálat elvégzéséhez.

Kulcsszavak: endometriumrák, fogamzásgátló gyógyszer, fiatal nő

Endometrial adenocarcinoma in a young woman taking oral contraceptives for a long time. The authors report a rare case of endometrial adenocarcinoma occured in a 35-year old woman, who had taken oral contraceptives for 13 years. She came for consultation with irregular vaginal bleeding. Diagnostic curettage and histologic examination confirmed the diagnosis as endometrial adenocarcinoma. This case deserve special attention due to the rarity of the disease among young women. The authors emphasize the necessity of appropriate diagnostic work-up. In such cases histological examination is strongly recommended, since irregular vaginal bleeding might be caused by malignant disease even at young women using sequential oral contraceptives.

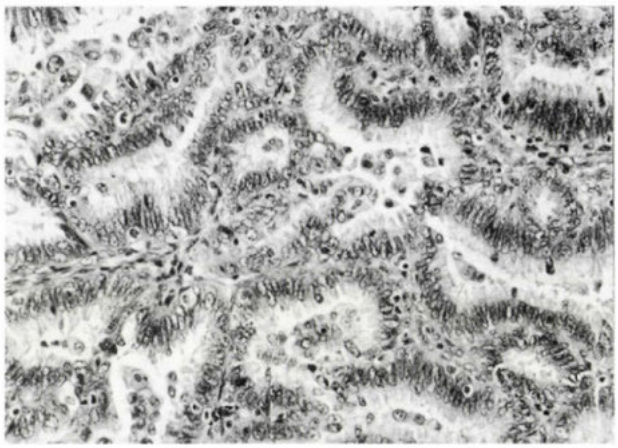
Key words: endometrial adenocarcinoma, oral contraceptives

Fiatal nők viszonylag ritkán jelentkeznek orvosnál rendellenes hüvelyi vérzés miatt. Ebben a korban a vérzészavart elsősorban a menstruáció késése vagy elmaradása jelenti. A fogamzásgátló gyógyszer védelmet nyújt a méhnyálkahártya rosszindulatú megbetegedésével szemben. A ciklust nem tartó, sűrűbben jelentkező, bő, darabos, elhúzódó vérzés felveti a rosszindulatú elváltozás gyanúját. Minden kezelés, különösképpen az invazív beavatkozás, minden esetben alapos megfontolás tárgyát kell hogy képezze. A szerzők fiatal, fogamzásgátlót szedő nőbeteg vérzészavarának okaként endometriumrákot találtak. A ritka eset kapcsán felhívják a figyelmet, hogy a malignus betegség lehetősége miatt minden korosztályban szükséges a diagnosztika pontos elvégzése.

Esetismertetés

A 35 éves kétszer szült beteg családi anamnézisen negatív. Korábban tonsillectomián és appendetomián esett át. Jelentős betegsége nem volt. Szenvedélybetegsége nincs. Foglalkozása óvónő. Első menstruációja 13 évesen jelentkezett, 15 éves korától szabályos ciklusai voltak. 20 éves korától 13 éven keresztül fogamzásgátlót szedett. A gyógyszer szedését két alkalommal másfél évre, a szülések körüli időszakban szakította meg. 33 éves korában rendellenes vérzés miatt gyógyszerváltás történt, majd 4 hónap szünet következett a fogamzásgátló szedésében. Ciklusa szabályossá vált, majd rendellenes vérzése visszatért. Ismét fogamzásgátlót kezdett szedni, azonban 6 hónap után rendellenes vérzés és alhasi fájdalom miatt nőgyógyászhoz fordult. 2000.10. 06-án hiszteroszkópia, conisatio és frakcionált abrasio történt. Hiszteroszkóppal ép uterusűr és ép nyálkahártya volt látható. Kórszövettani vizsgálat a corpuskaparékban adenocarcinoma papillare endometriit igazolt. Ezt követően 2000. 10. 27-én került osztályunkra felvételre. *Felvételi statusa:* Közepesen fejlett, normál testalkatú és külső jegyekkel rendelkező nő. WHO:0. Kolposzkópia: conisatio utáni portión ép hám, a hüvelyben bő, híg barnás folyás. Ép külső genitálék, közepesen tág vagina. Conizált portio folytatásában rendes nagy anteflectált méh, adnextájak szabadok. A méh mozgatására kismértékű érzékenységet jelez. Rectovaginalis vizsgálat: kötegezettség a parametriumokban nem tapintható, de némi érzékenység igen. Emlők: fizikálisan negatívak.

A kivizsgálás kapcsán elvégzett laboratóriumi, mellkasröntgen-, kismedencei MRI-vizsgálat, parametriumpunctio eredménye negatív volt.



1. ábra: Az eltávolított méh egy részletének szövettani képe

A fenti vizsgálatokat követően hasi úton méh- és kétoldali petefészek-eltávolítást végeztünk. Intraoperatív hasi mosófolyadék citológiai vizsgálata tumorsejt jelenlétét nem igazolta.

A kórszövettani vizsgálat döntően mirigyes szerkezetű daganatot mutatott, gócokban papillaris jellegű területekkel, illetve helyenként laphám irányú differenciációval (*1. ábra*). Fokálisan mikroszkopikus méretű necrosisok voltak a mirigylumenekben. A mitotikus aktivitás kifejezett volt, nagy nagyítású látóterenként 3–5 oszló forma mutatkozott. A daganat nagyobbrészt intraluminalis növekedést mutatott, de több gócban beterjedt a myometriumba is. Az infiltratio mélysége nem haladta meg az izomfal belső egyharmadát. Érinvázióra utaló jel nem volt. Hisztológiai grade 2.

A beteg zavartalan műtét utáni szakot követően gyógyultan távozott osztályunkról. Tekintettel a sebészi-patológiai I/B stádiumra, valamint a szövettani eredményére, továbbiakban rendszeres kontrollvizsgálatokra kértük vissza.

Megbeszélés

A női hormonális ciklust az agy, a hypothalamus, a hypophysis és a petefészek tengely irányítja. Az endometrium mint az egyik célszerv szintén ezen központok által termelt ösztrogén és gesztagén hormonok irányítása alatt áll. Az orvostudomány jelenlegi álláspontja szerint mondható, hogy az endometrium rákos megbetegedése döntő többségében a gesztagénnel nem ellensúlyozott fokozott ösztrogén hatás következtében jön létre (2, 5). Azok a hormonális változások, amelyek az endometriumrák kialakulásához vezethetnek, elsősorban a klimaktérium idején alakulnak ki. Ismert rizikótényezők bizonyos onkogének (1), a kóros elhízás, a magasvérnyomás-betegség, a cukorbetegség, és a polycystás ovarium szindróma (3, 9).

A fogamzásgátló gyógyszerek hatásukat több úton fejtik ki. Átveszik a szervezettől a női ciklus hormonális irányítását. Hatásukra az endometrium elvékonyodik, atrophiássá válik. Jelenlegi ismereteink szerint évekig tartó fogamzásgátló szedés véd az endometriumrák kialakulása ellen (6). Az endometriumrák kialakulása fogamzásgátló szedés mellett, főképpen fiatal korban, irodalmi ritkaság (7), 40 éves kor alatt az endometriumrák előfordulása 3%. Általában korai stádiumban diagnosztizáljuk őket, ekkor a szövettani gradiens is kevésbé előrehaladott, így prognózisuk is kedvező (8).

Esetünk ismertetésével az onkológiai éberség fontosságára szeretnénk felhívni a figyelmet. Rendellenes hüvelyi vérzés esetén, fiatal, fogamzásgátló gyógyszert szedő nőnél is gondolni kell az endometrium rákmegelőző állapotára, illetve rosszindulatú megbetegedésére (4), és ragaszkodni kell a szövettani vizsgálat elvégzéséhez.

IRODALOM: 1. *DiSaia, P. J., Creasman, W., T.:* Clinical Gynecologic Oncology. Mosby, 1997, 589. old. – 2. *Gambrell R. D. Jr.:* The role of hormones in the etiology and prevention of endometrial cancer. Clin. Obstet. Gynaecol., 1986, *13,* 695-723. – 3. *Gregorini, S. D., Lespi, P. J., Alvarez, G. R.:* Endometrial carcinoma in young patient with polycystic ovaries. Report of two cases in woman younger than 40 year old. Medicina, 1997, *57,* 209-212. – 4. *Kelley, H. W., Miles, P. A., Buster, J. E. és mtsai:* Adenocarcinoma of the endometrium in women taking sequential oral contraceptives. Obstet. Gynecol., 1976, *47,* 202. – 5. *Knab, D. R.:* Estrogen and endometrial carcinoma. Obstet. Gynecol. Surv., 1977, *32,* 267-281. – 6. *La Vecchia, C., Tavani, A., Franceschi, S. és mtsai:* Oral contraceptives and cancer. A review of the evidence. Drug. Saf., 1996, *14,* 260-272. – 7. *Lyon, F. A., Frisch, M. J.:* Endometrial abnormalities occurring in young women on long-term sequential oral contraception. Obstet. Gynecol., 1976, *47,* 639-643. – 8. *Silverberg, S. G., Makowski, E. L., Roche, W. D.:* Endometrial carcinoma in women under 40 years of age: comparison of cases in oral contraceptive users and non-users. Cancer, 1977, *39,* 592-598. – 9. *Smyczek-Gargya B., Geppert, M.:* Endometrial cancer associated with polycystic ovaries in young women. Pathol. Res. Pract., 1992, *188,* 948-950.

(Krascsenits Géza dr., *Budapest,* Ráth György u. 7–9. 1122
e-mail: kgp@oncol.hu)

Kérjük tekintse meg a *Medicina Könyvkiadó Honlapját!*
Információt kap a már forgalomban lévő könyvekről, megismerheti újdonságainkat
és megtudhatja 2002–2003-ra mi várható.

Látogassa folyamatosan a

www.medicina-kiado.hu

oldalunkat.

Alternatív medicina

Joghurt bioterápia: ellenjavallt-e immunszupprimáltak esetében? MacGregor, G. és mtsai (Department of Respiratory Medicine, Western General Hospital, Room D38, 2nd Floor OPD, Crewe Road South, Edinburgh EHA4 2XU, Skócia): Postgrad. Med. J., 2002, *78*, 366.

A *Clostridium difficile* okozta diarrhoeát gyakran kezelik orális vancomycinnel, mely általában éppen úgy hatásos, mint a metronidazol. A *Lactobacillus spp.* emésztőszervi fertőzésekben gyakran alkalmazott szer, mint „bioterápia", s ennek során csak kevés ismert szövődmény szerepel az irodalomban. A *Lactobacillus rhamnosus* ugyancsak jelen van a joghurtban és ritkán opportunista patogén.

A szerzők 42 éves nőbetegének Sjögren-szindrómája hosszú ideje fennáll, melyhez idiopathiás veseelégtelenség és axonalis környéki neuropathia társult, II. csoportú légzési elégtelenséget okozva, mely miatt cyclophosphamiddal és fluorocortisonnal kezelték. Majd *Staphylococcus aureus* pneumonia alakult ki, s ezért iv. flucloxacillint és gentamycint kapott. Két héttel később húgyszervi fertőzés miatt orális trimethoprim kezelés következett. Miután légzése tovább romlott, a cyclophosphamid adását felfüggesztették és iv. ciprofloxacin terápiát kezdtek el. Négy nap múlva *C. difficile* toxin pozitív diarrhoea lépett fel, mely miatt orális metronidazole kezelést indítottak el. Ennek ellenére a diarrhoea 2 héten át fennállt, ezért e készítményt per os vancomycinnel cserélték fel, melyet joghurt adásával egészítettek ki. 3 hetes vancomycin terápia után a diarrhoea megszűnt, s a *C. difficile* toxint már nem lehetett kimutatni. Ekkor azonban Streptococcus pneumonia alakult ki septikaemiával, melyet iv. tazocinnel és gentamycinnel kezeltek. Emellett endotrachealis lélegeztetést is alkalmaztak, valamint hydro- és fluorocortisont és parenteralis táplálást. Mind a centrális, mind a perifériás vérből Gram-pozitív kórokozó tenyészett ki, így az addigi terápiát vancomycinnel egészítették ki. Ekkorra megállapították, hogy a kórokozó Lactobacillus spp.-be tartozik, mely vancomycin rezisztens, ezért iv. rifampicin kezelést kezdtek a Lactobacillus sepsis leküzdésére. Ezután hirtelen a beteg gázcseréje erősen romlott, szív- és érrendszeri instabilitás, tachycardia és súlyos pyrexia alakult ki, s az intenzív osztályon eltöltött 4 nap után irreverzíbilis asystolia lépett fel. A közegészségügyi laboratórium a Lactobacillust mint L. rhamnosust határozta meg.

A szerzők esete arra is példa, hogy milyen nehéz a C. difficile okozta tartós diarrhoea kezelése, jóllehet ez általában vancomycinnel vagy metronidazollal történik. A tejüzemekben készült joghurt – a benne lévő Lactobacillusok és Saccharomyces miatt – eleve hajlamosítanak a bioterápia során antibiotikumot igénylő diarrhoea kialakulására. A fermentált tejtermékek – mint a joghurt is – élő baktériumokat tartalmaznak, amelyek egy része névtelen, azonban a Lactobacillusok, a Bifidobacterium bifidum, a Streptococcus lactis és a Str. cremonis közismertek. Ide tartozik a L. rhamnosus is, melyet széles körben alkalmaznak „bioterápiára". Hatása ugyan ismeretlen és bizonytalan, ezért jó lenne adása előtt a kapó immunokompetenciáját is figyelembe venni. Emellett a hosszas vancomycin kezelés fokozza a rezisztens flora kialakulásának kockázatát. A Lactobacillus elsősorban szívbelhártya-gyulladást okoz, majd szájüregi, emésztőszervi és női nemi szervi fertőzéssel találkozhatunk. Endocarditis nélkül sepsis ritka, ennek kialakulásához általában daganat, szervátültetés, cukorbaj, műtét jelenléte kell, vagy olyan neutropeniás beteg, akinek orális vancomycin kezelése a bél decontaminatióját okozta.

Bár a Lactobacillusok ritkán patogének, a velük való „bioterápiát" gondosan mérlegelni kell immunszuppresszióban, különösen akkor, ha a beteg már hosszas vancomycin kezelést kapott.

Major László dr.

Bioetika

Emberi szövetek felhasználása a kutatásban. Thasler, W. E., Weiß T. S., Schillhorn, K. és mtsai (Prof. Dr. med K-W. Jauch – Klinik und Poliklinik für Chirurgie, Zentrum für Leberzellforschung, Klinikum der Universität Regensburg – 93042 Regensburg, Németország): Dtsch. Med. Wschr., 2002, *127*, 1397-1400.

A szerzők az emberi szövetek, szövetrészek és sejtek tudományos és kereskedelmi célú felhasználásának etikai és jogi szempontjait tekintik át.

Az emberi szöveteken végzett kutatások, valamint emberi sejtek tenyésztése elengedhetetlenül szükségesek az orvostudomány fejlődése szempontjából, ennek ellenére máig is hiányoznak az emberi „anyag" felhasználására és kezelésére vonatkozó egységes jogi és etikai irányelvek. Ha az orvos, ill. a tudós, indirekt módon, részben tudtán és akaratán kívül, biomedicinális kutatások számára felhasználandó emberi szövetek szállítójának szerepébe kényszerül, nem áll rendelkezésére kötelező érvényű útmutatás. Így sürgető szükség van az orvosláson és a tudományon belül ennek a speciális problémának a megvitatására és a megoldási módszerek javaslatára.

Az ember genetikai kódjának megfejtése révén óriási jelentősége van emberi szövetek felhasználásának, amelynek révén DNS, RNS és proteinek nyerhetők és analizálhatók a speciális génfunkciók hozzárendelése céljából. A manapság használatos „chiptechnológia" alkalmazása, előnyei mellett, azzal jár, hogy a felhasználandó szövet nem nyerhető hisztopatológiai eljárás során, sem pedig „post mortem". Emberi szövetek és sejtalkotórészek mellett egyre nagyobb jelentőséget nyer a humán primer sejtkultúrák felhasználása a kutatásban. Az utóbbi 10 évben jelentős eredményeket értek el emberi májszövetek primer kultúráján végzett kísérletekkel, de a megfelelő konzerváló eljárás hiánya miatt itt is szükség van a sejtek kinyerése, tárolása és fel-

használása közötti idő szűkítésére. Ebben az esetben is az a kérdés, hogyan biztosítsa az orvos a szövetek továbbításának legitimitását és hogyan kerülje el a tudományos és a terápiás érdekek közötti konfliktust.

A probléma jogi oldalról való megközelítésében a cikk abból indul ki, hogy minden orvosi beavatkozásnak az orvos és a páciens közötti szerződés az alapja, amely tartalmazza a gondos orvosi kezelés kötelezettségét az orvos, és a beleegyezés jogát a páciens részéről. Ez az orvosi kezelésre vonatkozó szerződés kizárólag a gyógykezelésre és az ehhez szükséges orvosi beavatkozásokra vonatkozik. Az operációk során eltávolított és eldobott szövetek *nem* tartoznak ennek a szerződésnek a hatókörébe, és a transzplantációra vonatkozó törvény előírásai sem alkalmazhatók rá, így az erre a szituációra vonatkozó egységes jogi szabályozás mind a mai napig nem áll rendelkezésre. Ezért szükség van a páciens külön beleegyezésére ahhoz, hogy eltávolított szerveit, ill. szöveteit tudományos célokra felhasználhassák. Ennek a követelménynek a jogi alapját a személyiségi jog és a tulajdonjog képezi. Ennek a jogi értelmezésnek az alapján egy műtét során eltávolított testrész vagy szövet olyan dolog, amely a megműtött beteg tulajdona, az orvos adott esetben a megőrzésre jogosult, de nem illeti meg őt a tulajdonjog.

Jogi szempontból tehát a páciens kimondott beleegyezése nélkül tilos szöveteknek és szövetrészeknek az orvosi kezeléstől független további felhasználása. A páciensnek azonban lehetősége van a tulajdonát képező szervek és szövetek feletti rendelkezésre, és ezt átruházhatja egy idegen személyre is. Tisztában kell lenni ugyanakkor azzal, hogy ez a beleegyezés nem azonos az orvosi kezelésbe történő beleegyezéssel magával, és nem is része annak. Szükség van egy, a kezeléstől független felvilágosításra és beleegyezésre a páciens részéről, amelyet írásban kell elkészíteni. Jogi szempontból fontos rámutatni arra, hogy a szövetek és szövetrészek felhasználásából sem az orvosnak, sem a páciensnek ne származzon nyeresége. Fontos továbbá az adatvédelmi követelmények betartása, a páciens anonimitásának megőrzése.

A jog mellett az etika is fontos támpontokat ad a szituáció megítélésében. Napjaink orvosi etikájában a tájékozott beleegyezés elve („informed consent"), ill. a felvilágosítás utáni beleegyezés elve érvényesül. Ez azt jelenti, hogy az érintett páciens döntése biztosítja az orvos által elvégzett beavatkozás legitimitását, sőt erkölcsösségét. A tájékozott beleegyezés elve öt komponenst foglal magában: 1. felvilágosítás és informálás, 2. az információk megértése, 3. önkéntesség, 4. kompetencia, 5. beleegyezés és az orvos felhatalmazása egy meghatározott kezelésre. Ez az etikai elv orvosi és pszichológiai előnyökkel egyaránt rendelkezik, mivel hozzájárul az orvos és betege jobb kommunikációjához, valamint hangsúlyozza a páciens autonómiáját.

Ezt az – eredetileg az orvos-beteg kapcsolatra vonatkozó – etikai alapelvet kell az orvostudományi szövetfelhasználásra is kiterjeszteni, és analógiaként a szervátültetés szabályozását lehet figyelembe venni. A páciens önrendelkezési joga ugyanis magában foglalja a teste feletti rendelkezés jogát is, és megalapozza a szervek és szövetek tulajdonjogát is. A páciens (ill. nem kompetens páciens esetében a hozzátartozók) beleegyezése szempontjából nagyon fontos, hogy az érintettek tisztában legyenek a szövetek, szövetkultúrák felhasználásának céljával (tudományos kutatás, kozmetikai, ill. biotechnológiai felhasználás). A szövetek tulajdonosainak joga van bizonyos típusú felhasználást – pl. géntechnikai változtatások – kizárni.

Az a tény, hogy operációk során az eltávolított testrészeket, szöveteket „hulladékként" kezelik, nem jelenti, hogy a klinika, ill. az orvos vagy a patológus automatikusan elnyeri felettük a tulajdonjogot. Emberi szövetek további felhasználásához tehát elengedhetetlenül szükséges annak a személynek a beleegyezése, akitől a testi sejtek származnak. Ez annál is fontosabb, hiszen ezekben az esetekben nincs szó életmentő vagy terápiás beavatkozásokról, hanem kizárólag kutatási és kereskedelmi felhasználásról (pl. köldökzsinór felhasználásához mindkét szülő beleegyezése szükséges). Halottak esetében pedig fontos egy, az orvos-beteg kapcsolattól független grémium jóváhagyása.

Következtetések:

1. A páciens adományozza és ne bocsássa áruba a szövetet (hogy ezzel bármiféle manipuláció kizárható legyen).

2. Bizonyos testi sejtek tulajdonjogának az átruházása erkölcsileg akkor megalapozott, ha a szövettel és szövetkultúrával fontos célokat lehet elérni, és e közben az etikai elvek nem sérülnek.

3. Fontos annak tisztázása, mi történik a szövetekkel felhasználásuk során, különösen, ha ebből kereskedelmi haszon is származhat. Az orvosnak erre vonatkozóan külön átfogó felvilágosítási kötelezettsége van.

4. Szükséges az adományozó teljes anonimitásának megőrzése, hogy a szövetekkel történt kísérletek esetleges hátrányos következményeitől megóvják.

Az egészségügyben is egyre inkább terjedő és a kutatásokat is egyre jobban átható kereskedelmi szemlélet miatt is szükség van arra, hogy világos elveket fogalmazzunk meg az emberi szövetek felhasználásával kapcsolatosan. Az etikai értékelés számára nem döntő szempont az, hogy egy, az emberi szövetekkel kapcsolatos teljesítményt honorálnak, sokkal inkább fontos, hogy az embereket kereskedelmileg felhasznált szövetek nyerése céljából ne eszközként kezeljék.

Megoldási javaslatok: Egy 1999-ben alapított európai fórum, a European Network for Research Tissue Bank javaslatokat dolgozott ki az emberi szövetek tudományos célú felhasználásával kapcsolatban, hogy egy egységes európai standard alakuljon ki. Kiderült azonban, hogy e kérdésben nagy nemzeti különbségek vannak. Segítséget nyújthatnának a helyzet megoldásában az egyetemeken működő etikai bizottságok, de ők általában nem érzik magukat illetékesnek ebben a kérdésben. Regensburgban működik a „Human Tissue and Cell Research" nevű közhasznú, nyilvános alapítvány, amely feladatának tekinti, hogy az emberi szövetek felhasználásának jogi és etikai előfeltételeit biztosítsa és a páciensek jogai felett őrködjön. Az alapítvány olyan orvosokat bíz meg a betegek tájékoztatásával és beleegyezésük elnyerésével, akik nem vesznek részt sem a páciens kezelésében, sem a szövetek további felhasználásában. Az alapítvány kontrollálja a szövetek későbbi továbbítását és felhasználását is.

A tájékoztatásra, felvilágosításra és a páciens írásos beleegyezésére a cikk szerzői mellékelnek egy mintát. Ennek alapján a pácienst részletesen tájékoztatják a szövetek eltávolításának, tárolásának és felhasználásának módjáról és lehetőségeiről. Hivatkoznak arra is, hogy emberi szövetek kísérleti felhasználásával jelentősen csökkenhet a szükséges állatkísérletek és embereken végzett tudományos kísérletek száma. Hangsúlyozzák az érintettek szabad, önkéntes beleegyezését szöveteik felhasználásában, amit írásban kell megtenniük.

Kapocsi Erzsébet dr.

Bioterrorizmus

Vérzéses lázat okozó vírusok mint biológiai fegyverek. Borio, L. és mtsai (Johns Hopkins Center for Civi-

lian Biodefense Strategies, Johns Hopkins Schools for Medicine and Public Health, 111 Market Pl., Suite 830, Baltimore MD 21202, USA; Lborio@jhsps.edu): JAMA, 2002, *287*, 3291.

A *Filoviridae*, *Arenaviridae*, *Bunyaviridae* és *Flaviviridae* családba tartozó, a közleményben említett vírusok közös tulajdonsága, hogy lázzal és vérzésekkel járó akut betegséget okoznak. Az emberre vagy az állati hordozóval való érintkezés során, vagy ízeltlábú vektor által terjednek át. A kórokozók, ill. betegségek közül több csak rövid ideje ismert (pl. ebola), ennélfogva klinikai és járványtani ismereteink sokszor elégtelenek.

A „Working Group on Civilian Biodefense" (a vezető szerző munkahelyén) összeállítása szerint valamely biológiai ágens akkor válhat veszélyes tömegpusztító fegyverré, ha 1. magas morbiditást és mortalitást okoz; 2. emberről emberre terjedhet; 3. aeroszollal hatékonyan szóródik és az infektív dózis alacsony; 4. ellene hatékony védőoltás nem létezik vagy nincs elegendő; 5. képes megrémíteni a lakosságot és az egészségügyi személyzetet; 6. hozzáférhető és nagyban előállítható; 7. a környezetben stabil és 8. már vizsgálták, mint potenciális biofegyvert.

A szerzők megállapítják, hogy a vérzéses lázat okozó vírusok közül több (de szerencsére nem mindegyik) megfelel ezen kritériumoknak. Így pl. a Szovjetunió ill. Oroszország Marburg-, ebola-, lassza- és más arenavírusokat, az USA a sárgaláz és a Rift-völgyi láz vírusát halmozta fel katonai célokra. A tokiói szarintámadásról hírhedté vált japán szekta ebolavírushoz próbált hozzájutni.

Az okozott betegségek epidemiológiája nagyrészt ismeretlen, mivel azok eddig elsősorban kevéssé fejlett országokban, sporadikusan, vagy későn felismert és elégtelenül kivizsgált járványokban fordultak elő. A lehetséges terjedési módok szerepe az egyik legfontosabb és még nem lezárt kérdés.

A filovírusokról (ebola- és Marburg-) ismert, hogy hematogén/limfogén úton és közvetlen kontaktussal terjednek, de nem kizárható a légúti terjedés sem, rezervoárjuk ismeretlen. Az arenavírusok (lassza és az amerikai arenavírusok) rezervoárja valamely rágcsáló, ahonnan emberre a fertőzés érintéssel vagy székletet, vizeletet, ill. a tetem porladékát tartalmazó aeroszollal kerül át. Emberről emberre a terjedés főként kontakt, de több esetben csak az aerogén út magyarázta a terjedést. Jelentősége lehet az ondóval való terjedésnek is, nemkülönben a klinikai gyógyulást követő vírushordozásnak.

A bunyavírusok és flavivírusok vérszívó vektorral terjednek. Fennáll a lehetősége, hogy eredetileg mentes területek megfertőzése által az ottani állatállomány természeti góccá, az alkalmas rovarok pedig vektorrá tehetők.

A külsőre hasonló típusos betegségkép mögött a különböző víruscsoportok esetén más-más patomechanizmus húzódik meg, és a fertőzés nem minden esetben jár a klasszikus tünetekkel – ez egy esetleges biofegyveres támadás észlelését és a betegség azonosítását nagyban megnehezíti. Az inkubációs idő 2–20 nap; a kezdeti tünetek (a bőrjelenségeket is beleértve) nem specifikusak, a differenciáldiagnózis során pedig az influenzától kezdve a malárián és leptospirosison keresztül a feketehimlő vérzéses változatáig számos betegséget kell figyelembe venni, és a szokványos esetekben támpontot adó fertőző kontaktus is hiányzik. A laboratóriumi diagnózishoz csak kisszámú intézet (az USA-ban mindössze kettő) van felszerelve. Ennek ellenére fontos az eseteket már a tünetek alapján (max. 3 hetes láz, súlyos állapot, legalább két vérzéses tünet) a WHO-ig felmenően bejelenteni.

A feltételezett esetek elkülönítése során a kontakt, hematogén/limfogén és az aerogén terjedés elleni intézkedéseket kell érvényesíteni. Igen fontos az ellátó személyzet védelme és a nosocomialis terjedés meggátlása (védőköpeny, teljes arcmaszk, dupla kesztyű stb.). Az áldozatok boncolása és temetése során is magas fokú védelemre van szükség. A közeli, ill. magas kockázatú kontaktokat 21 napos megfigyelés alá kell vonni.

A betegek általában csak tüneti kezelésben részesíthetők. Az egyetlen szóbajöhető vírusellenes szer, a ribavirin, csak az arena- és bunyavírusok ellen hatásos. A rekonvaleszcens plazmával történő passzív immunizálás elvileg lehetséges, az anyag begyűjtése és alkalmazása azonban nehezen megoldható. Aktív vakcina csak a sárgaláz ellen létezik, de azt sem állítják elő tömegoltásra elegendő mennyiségben és posztexpozíciósan alkalmazva nem hatásos.

A jövő feladatai között a szerzők mindenekelőtt az aerogén terjedés tisztázását és a laboratóriumi gyorstesztek kifejlesztését említik. Ugyancsak komoly továbblépésre van szükség a védőoltások és antivirális szerek fejlesztésében. Több oltóanyag (pl. argentin vérzéses láz és Rift-völgyi láz ellen) klinikai kipróbálási fázisban van, de nagy mennyiségben és általánosan nem elérhetők. Egyelőre nem áll rendelkezésre *in vitro* gyártott monoklonális ellenanyag sem. A ribavirin esetében az alkalmazás részletein (gyermekek, terhes anyák) kell dolgozni, és égetően szükséges újabb antivirális szerek kidolgozása.

Papp András dr.

Csecsemő- és gyermekgyógyászat

A csecsemőkori szűrővizsgálat és a neuroblastoma mortalitásának összefüggése. Woods, W. G. és mtsai (AFLAC Cancer Center, Emory University and Children's Healthettre of Atlanta at Egleston, 1405 Clifton Rd, NE, Rm 319, Atlanta, GA 30322, USA): N. Engl. J. Med., 2002, *326*, 1041-1046.

A neuroblastoma a leggyakoribb extracranialis szolid tumor az 5 év alatti gyermekeknél. Az esetek 40%-át egyéves kor alatt diagnosztizálják, ezeknek még áttétek esetén is kedvező a prognózisa. A vizelettel ürülő specifikus katecholaminok mérésével a betegség még preklinikai stádiumban felfedezhető, de az nem bizonyított, hogy ezáltal a neuroblastoma mortalitása csökkenne.

1989. 05. 01–1994. 04. 30. között Kanada Quebec tartományában 476 654 gyermek született, akiknek a szüleit felkérték, hogy háromhetes és hathónapos korban csecsemőjük vizeletmintáját szűrőpapíron küldjék el vizsgálatra (vizelet homovanillinsav és vanillmandulasav mérésére). A háromhetes szűrésbe a szülők 89%-a, a hathónaposban 73%-a egyezett bele. Ha a két egymást követő vizeletminta pozitív eredményt adott, a csecsemőt további vizsgálatokra és kezelésre a megfelelő kórházba utalták. Minden szűrőpapírt lefagyasztottak, hogy utólagos vizsgálatra is legyen lehetőség. Ha későbbi életkorban a gyermeknél neuroblastomát diagnosztizáltak, az eredetileg negatív vizeletmintát újravizsgálták. Ugyanebben az időszakban négy észak-amerikai tartományban, ahol nem folytattak szűrővizsgálatot, követték a neuroblastoma morbiditását és mortalitását. A vizsgálatban részt vevő gyermekeket nyolcéves korukig, illetve 2000. 04. 20-ig követték. Becslésük szerint Quebec tartományban 99,7% és mind a négy kontrollterületen hasonlóan magas volt az utánkövetési arány.

Quebec tartományban az utánkövetési időszakban (72–132 hónap, illetve 2000. 04. 30-ig) 22 haláleset fordult elő neuroblastoma miatt. Ebből 3

esetben a diagnózist háromhetes kor előtt már felállították. A fennmaradt 19-ből csupán egy esetben történt szűrés, negatív eredménnyel. 18 eset újraértékelésénél is csak egy esetben találtak pozitív vizeletmintát. 17 esetben a tumor szövettani vizsgálata során legalább egy kedvezőtlen prognosztikai tényezőt találtak (pl. myc N onkogén amplifikáció, pseudodiploid vagy tetraploid DNS-tartalom).

A szűrővizsgálat során összesen 43 beteget fedeztek fel Quebec-ben, akiknél a tumor majdnem minden esetben kedvező szövettani képet mutatott (egynél sem találtak myc N onkogén amplifikációt), és mindegyik beteg életben van. A Quebec-i 22 neuroblastomás haláleset 4,78 ± 1,14/100 000 gyermek kumulatív mortalitást jelent. A négy kontrolltartományban hasonló eredményt kaptak, a neuroblastoma miatti mortalitási rizikóban nem volt szignifikáns különbség.

Japán kutatók korábbi vizsgálatban bebizonyították, hogy a neuroblastoma a vizelet katecholaminok mérésével szűrhető hathónapos korban, és bizonyítékokat szolgáltattak a túlélés javulására. Azonban a korábbi vizsgálatok egyike sem terjedt ki nagy populációra és nem használtak kontrollcsoportot.

A Quebec-i kutatócsoport arra következtetett, hogy a szűrőprogramra fordított hatalmas költség nem hozza meg a várt eredményeket. Ebből a vizsgálatból úgy tűnik, hogy a szűrésnek nincs hatása a neuroblastoma mortalitására, és egy későbbi életkorban történő szűrés (pl. tizenkéthónapos korban vagy később) esetleg hatásosabb lehet. A vizsgálat során a kedvező prognózisú eseteket szűrték ki, melyeknél a spontán regresszióra vagy kiérésre való hajlam nagyon nagy, és így a jóindulatú esetek kezelésével esetleg árthatnak. Japán kutatók egy csoportja a kisméretű, inváziót vagy infiltrációt nem mutató daganat, mérsékelt katecholaminszekréció és szülői beleegyezés esetén elegendőnek tartják a megfigyelést és szoros követést.

Az eset-kontroll vizsgálat alapján úgy tűnik, hogy a neuroblastoma csecsemőkori szűrése nem csökkenti a mortalitást.

Apjok Enikő dr.

Fejlődésbeli elmaradás mérlegelése. Bizonyítékon alapuló esetismertetés. Dorling, J., Salt, A. (Jenny Lind Children's Department, Norfolk and Norwich University Hospital Trust, Norwich, Norfolk NR 1 3SR, Anglia): BMJ, 2001, *323*, 148.

Egy 18 hónapos fiút küldtek a helyi gyermekfejlődéstani központba, mivel önállóan még nem tudott járni. Szobában bútorokba kapaszkodva járt körbe, és mászni 11 hónapos korában kezdett.

A szerzők bizonyítékon alapuló megközelítést akartak alkalmazni mérlegelésük és döntésük során, ezért mielőtt látták volna a kisfiút, 3 szempontot vettek figyelembe. Először azt akarták tudni, vajon egy 18 hónapos gyereknek, aki önállóan nem tud járni, állapota hátterébe agyi történés (agyvérzés), primer izombetegség, más neurológiai eltérés, vagy egyszerűen megkésett motoros fejlődés áll-e.

Másodszor azt szerették volna kideríteni, hogy hány Duchenne-féle izomdystrophiás (DMD) fiúnál figyelhető meg 18 hónapos kor után, késve induló önálló járás.

Harmadszor tudni akarták, hogy a kreatinkináz- (CK-) szint értékes szűrővizsgálati teszt-e, ha nincs más kóros jel.

A legvalószínűbb ok megkereséséhez Medline-adatbázist használtak, kezdve a http://biomed.niss.ac.uk/ adataival. A téma leszűkítéséhez a prognózist is nyújtókat nézték át (www.lib.jr2.ox.ac.uk/caspfew/filters) és „exp prognosis". A „developmental disabilities" és „motor skills" vagy „locomotion" és a „limiting to infants under 2 years" adatbázisok útján találtak hasznos adatokat. Megnézték a DMD prevalenciáját is. 45 cikk összefoglalóját nézték át, 5 bizonyult ideillőnek. *Chaplais és mtsai* cikke volt a leghasznosabb prospektív, populációs vizsgálatai miatt. Átnézték *Sackett és mtsai* eredményeit is. A többi cikk adata irreleváns volt a feltett kérdésre.

Chaplais és mtsai betegeit általános gyermekorvosok és védőnők vizsgálták meg, egy közösség csecsemőinek 84%-át. 30 hónapon át követték fejlődésüket, a továbbiakban azokat ellenőrizték, akiknél patológiás jeleket láttak, pl. késve indultak el. Nem volt „vak" csoport, és otthon történt a gyermekek vizsgálata. Alcsoportokat alakítottak ki különböző prognosztikai faktoroknak megfelelően. Az idiopathiás későn elindulók felénél családi anamnézist is találtak.

Chaplais és mtsai adatai szerint azoknál a gyerekeknél, akik késve indultak el, kevesebb, mint 10%-ban fordult elő a háttérben neurológiai tünet is (agyvérzés vagy minor idegrendszeri eltérések 5,8%-ban). 11%-uknak más területen is lemaradásuk mutatkozott, de az utánkövetés korlátozott volta nem tette lehetővé a pontos diagnózist. Kóros lelet, vagy más területeken is megfigyelhető lemaradás nélkül nagy biztonsággal állítható, hogy ilyen esetekben nem valószínű, hogy lényeges kóros eltérés állhat a háttérben.

Prevalencia: 123 cikket találtak, ezek közül 14 leginkább ideillőt átnézve *Gardner-Medwin és mtsai* alapcikknek tűnt 18 hónapos korban önállóan még nem járó fiúk vizsgálatára. Egészséges és DMD-s fiúk összehasonlításakor kiderült, hogy a DMD-s fiúk fele járt ebben a korban, a kontrolloknak pedig 97%-a (valószínűleg a DMD-s betegek azon fele, akik 18 hónapos koruk előtt már jártak, kimaradtak a vizsgálatból ezzel a szűrővizsgálati módszerrel).

Szűrővizsgálat: *Bradley és mtsai* szerint a DMD incidenciája: 1/3802 fiú újszülött Walesben. Számításaik szerint betegükben annak a kockázata, hogy DMD-je legyen: 1/228.

Tehát hasznos lehet bizonyítékokon alapuló megközelítést alkalmazni a megkésett fejlődés mérlegelésére. Esetükben egy normális szűrővizsgálati eredmény kizárta a DMD-t, és a gyermek 20 hónapos korában már önállóan járt.

Endreffy Emőke dr.

A szoptatás időtartama és a felnőttkori intelligencia közötti összefüggés. Mortensen, E. L., Fleischer-Michaelsen, K., Sanders, S. A. és mtsai (Danish Epidemiology Science Center, Institute of Preventive Medicine, Copenhagen University Hospital, Dánia, E-mail: e.l.mortensen@pubhealth.ku.dk): JAMA, 2002, *287*, 2363.

A szerzők a szoptatási időtartam és a felnőttkori intelligencia összefüggését az ún. Koppenhágai Perinatális Kohorsz 1959 októbere és 1961 decembere között született tagjaiban (n = 9125) vizsgálták. Két különböző életkorban, két különböző intelligenciateszt alkalmazásával keresték az összefüggéseket. A tesztekben elért eredményeket 13 különböző kovariáns (a szülők iskolázottsága, a születési testméretek stb.) figyelembevételével értékelték.

A Wechsler-féle felnőttkori intelligencia tesztet a kohorsz 973 tagján (490 férfi és 483 nő) végezték el átlagosan 27,2 éves életkorban (SD = 4,4 év, szélsőértékek: 20–34 év). A teszt kovariánsok figyelembevételével korrigált átlagos értékei szignifikáns pozitív összefüggést mutattak a szoptatás időtartamával (≤ 1 hó: 99,4; 2–3 hó: 101,7; 4–6 hó: 102,3; 7–9 hó: 106,0; > 9 hó; 104,0; p = 0,003).

A másik alkalmazott intelligenciateszt a Dániában a sorozáskor kötelezően elvégzendő ún. Borge Priens Prove volt. Ez a teszt 4 különböző képességet értékel egy 0 és 78 pont közötti skálán; a Wechsler-teszttel szembeni korrelációs koefficiens értéke 0,82. Ezt a sorozáskori tesztet 2280 férfiben végezték el átlagosan 18,7 éves életkorban (SD = 1,2 év, szélsőértékek: 17–26 év). Ennek a tesztnek a korrigált átlagos eredményei is szignifikáns pozitív korrelációt mutattak a szoptatás időtartamával (≤ 1 hó: 38,0; 2–3 hó: 39,2; 4–6 hó: 39,9; 7–9 hó: 40,1; > 9 hó: 40,1; p = 0,01).

A szerzők megállapítják, hogy vizsgálatukban két különböző életkorban elvégzett két különböző intelligenciateszt segítségével is szignifikáns pozitív összefüggést tudtak kimutatni a szoptatás időtartama és a felnőttkori intelligencia között. Az összefüggést 3 tényező is magyarázhatja: 1. szerepe lehet valamilyen, a női tejben jelen lévő tápanyagnak, 2. szerepet játszhat maga a szoptatás, mint anya-gyermek interakció és 3. az sem zárható ki, hogy mind a szoptatás, mind pedig a felnőttkori intelligencia összefüggésben áll valamilyen ma még felderítetlen harmadik tényezővel.

[Ref.: A csecsemőtáplálás minőségének és az emberi idegrendszer korai fejlődésének összefüggéseit a közelmúltban az Orvosi Hetilapban összefoglaló tanulmány keretében tekintettem át (2002, 141, 2767-2773.).]

Decsi Tamás dr.

Változások az antibiotikumok rendelésében gyermekek számára, széleskörű kampány után. Perz, J. F. és mtsai (levelező szerző: Marie, R. Griffin MD, Vanderbilt Universiy School of Medicine, Department of Prevenive Medicine, A-1124 Medical Center North, Nashville, TN 37232-2637 USA): JAMA, 2002, *287*, 3103.

Az antibiotikumokkal való igen gyakori élés és visszaélés áll a világszerte növekvő rezisztencia hátterében. A növekvő antibiotikum-rezisztencia nehezíti a súlyos bakteriális fertőzések kezelését. A gyermekeket különösen gyakran kezelik antibiotikummal, és a gyermekek fertőzéseiben leggyakoribbak a rezisztens kórokozók. Az 1990-es évek elején a 15 év alattiak évente egy per os antibiotikumos kúrát kaptak, elsősorban légúti fertőzés miatt. Jelentős részüket feleslegesnek tartják. A CDC (Centers for Disease Control and Prevention) és az Amerikai Gyermekgyógyászati Akadémia a felelős antibiotikumhasználatban látja a rezisztencia mérséklésének eszközét. A megcélzott praxisokban és néhány vidéki közösségben csökkent az antibiotikumrendelés, de keveset tudunk a széles közösséget érintő vagy államszerte folytatott kampány hatásáról. 1998-ban Tennessee államban rendelték a legtöbb antibiotikumot, 20%-kal többet, mint az USA átlaga. Az invazív fertőzésekből izolált *S. pneumoniae* törzsek magas penicillinrezisztenciája és egy polirezisztens *S. pneumoniae* által okozott meningitis járvány kitörése késztette arra a helyi egészségügyi hatóságot, hogy széleskörű nevelési programba kezdjen. Ennek hatását mérik le jelen cikkben.

Megszervezték az Észak-Tennessee Gyógyszer-rezisztencia Harci Csoportot *(Ref.: nem vicc, tényleg így hívják)* az állami, regionális és megyei egészségügyi hatóságok, egy egyetemi centrum, egy laboratórium, egy gondozó és a CDC részvételével, hogy kifejlesszék és megvalósítsák az interventiót. A három „fő csapás" iránya: 250 alapellátó orvos, a kisgyermekek szülei és a nagyközönség, Knox megyében.

A nevelés iránya: 1. antibiotikumot csak bakteriális fertőzésre kell adni. 2. A legtöbb megfázást, torokgyulladást vírus okozza, nem kell antibiotikumot adni. 3. Ha antibiotikumot írnak fel, keskeny spektrumú legyen.

A kampány fő módszerei: orvosok előadásai 150 alapellátó orvos számára, bemutatások kórházi orvosgyűléseken, széleskörű, folyamatos orvosoktatás, rezidens és célzott alapellátó orvoskonferenciák, új vezérfonal kiadása a gyermekkori légúti fertőzés kezelésére a 250 alapellátónak, idevonatkozó cikkek a negyedévenként megjelenő „ÁNTSZ" hírlevélben az 1500 megyei alapellátónak.

Szülők nevelése: 40 000 röpiratot osztottak szét: minden szülőnek a napközikben, óvodákban, a 250 vizsgálatba vont alapellátó betegeinek, minden újszülött szüleinek.

A nagyközönség nevelése: 30 000 röpiratot osztottak szét kórházakban, ambulanciákon, fogorvosoknál; televízióban, rádióban, újságokban tájékoztatták az embereket, influenzavédőoltáskor 38 000, gyógyszertárakban 53 000 röpiratot osztottak szét. Az egészségügyi hatóság egy orvos epidemiológusa irányította a kampányt.

Kontrollként Tennessee állam három másik, Knoxtól távoli megyéje szolgált, ahol nem folytattak hasonló kampányt. Összehasonlították a vizsgált és a három kontroll megyében a gyermekek számára felírt per os antibiotikum mennyiségét a kampányt megelőző, a kampány alatti és a kampányt követő 12–12 hónapban.

A vizsgálatban 15 év alatti gyermekek vettek részt, akik a betegbiztosító (TennCare) adatbázisában szerepeltek. A gyermekeket három korcsoportba osztották: < 1, 1–5, 5–15 év. Az adatbázisban szerepeltek a diagnózisok, amik miatt a vizsgálat történt, és a felírt gyógyszerek. A kórházi ápolás alatt adott antibiotikumokat figyelmen kívül hagyták. A vizsgált antibiotikum-csoportok: penicillinek, cephalosporinok, trimethoprim-sulfamethoxasol és macrolidok. Az invazív pneumococcus-fertőzések adatait a CDC aktív surveillance adataiból vették.

A hároméves tanulmány során 464 000 páciensévet dolgoztak fel, az összes 15 év alatti lakos 36%-a vett részt a vizsgálatban. Mind a négy megyében a fehér gyermekek kétszer gyakrabban jártak orvosnál, mint a feketék, és *(Ref.: ezért)* kétszer gyakrabban kaptak antibiotikumot. Knox megyében az antibiotikum-rendelés 19%-kal, a kontroll megyékben 8%-kal csökkent az első és harmadik év között. A különbség 11%, p < 0,001. Knox megyében a fehérek között 16%-kal, a feketék között 21%-kal csökkent az antibiotikum-rendelés. A csökkenés a 2. évben volt a legkifejezettebb, amikor az intervenció történt. A kontroll megyékben a fehérek között kifejezettebben csökkent az antibiotikumok felírása, mint a feketék között (12% versus 3%). A csökkenés valamennyi vizsgált korcsoportban és mindkét nemben és rasszban egyenletes volt Knox megyében. A kontroll megyékhez képest a beavatkozás hatása az antibiotikum-rendelésre feketék között mindhárom korcsoportban szignifikáns volt (16–20% csökkenés), fehérek között csak az 1 < 5 éves korcsoportban (8% csökkenés). Az antibiotikum-felírás gyakoriságának csökkenése nem abból adódott, hogy kevesebb vizit történt légúti hurut miatt, a vizitek száma nem változott. A felírt antibiotikumok nagyobb része penicillinszármazék volt, és a beavatkozás során ennek aránya szignifikánsan nőtt (p < 0,001), de valamennyi antibiotikum-csoportból kevesebbet írtak fel. A vizsgált időszakban nem változott az invazív *S. pnaeumoniae* törzsek antibiotikum-rezisztenciája.

Az antibiotikumok helyes használatára nevelő program hatására mérséklődött az antibiotikumok használata. Kisebb mértékben, de a kontroll megyékben is javult az antibiotikumok használata. Más államokban is

hasonló trendet írtak le, bizonyára a központi felvilágosító programok hatására. Knox megyében szignifikánsan jobban csökkent az antibiotikumfelhasználás, ez arra utal, hogy az ismertetett helyi felvilágosító programnak volt hatása. Nem zárható ki más, nem vizsgált faktorok hatása sem, például az, hogy az eleve több antibiotikumot felhasználó megyében jobban érvényesültek az országos felvilágosító programok. Mivel a légúti hurutok miatt végzett vizitek száma nem csökkent, a hatás az orvosok gyógyszerírási szokásainak változására utal. Feketék között kifejezettebb volt a csökkenés. Közülük a vizsgálat kezdete előtt is kevesebb kapott antibiotikumot, de ennek az volt az oka, hogy feketék között lényegesen kevesebb vizsgálat történt légúti hurut miatt. Ezen pozitív változások ellenére sem csökkent a *S. pneumoniae* törzsek rezisztenciája. Ehhez bizonyára hosszabb időre, még kifejezettebb javulásra van szükség.

Figyelemre méltó az intervenció néhány sajátossága. Koalíció alakult ki az egészségügy résztvevői között. A nevelési program nem csak a gyógyszert felíró orvosokra irányult, hanem a szülőkre, az egész közösségre is. Mérséklődött a szülők elvárása, hogy antibiotikumot kapjon gyermekük. A nevelés hatása már a beavatkozás évében látszott, de a következő évben tovább javult az antibiotikumfelhasználás. Úgy látszik, hogy a hasonló programok hosszú távon fejtik ki hatásukat. A felmérés csak azokat a gyermekeket vizsgálta, akiket a fenti biztosítócsoportnál biztosítottak. Nem ismert a többi gyermek, főleg a jobb szociális helyzetűek antibiotikum-szedése.

[Ref.: A cikk témája hazánkban is aktuális, talán még égetőbb az antibiotikumokkal való visszaélés problémája, mint az Egyesült Államokban. A referens nosztalgiával gondol a régi, szép időkre, amikor lázcsillapító helyett adtak antibiotikumot. Manapság boldognak, boldogtalannak adnak, már láz sem kell ahhoz, hogy a beteg „kiérdemelje" az antibiotikumot. Az antibiotikum-anamnézis felvételekor számtalanszor találkozunk olyan esetekkel, amikor a láztalan, kicsit náthás, kicsit köhögő gyermeknek rendelnek antibiotikumot, többnyire széles spektrumút. Mindennapos, hogy a szülő arról számol be: a családorvos azt mondta, vírusfertőzése van a gyermeknek, mégis antibiotikumot rendelt neki (többnyire széles spektrumút). A vírusfertőzésben adott antibiotikum nem akadályozza meg a bakteriális felülfertőződést, de ha bakteriális szövődmény lép fel, biztos, hogy resistens kórokozók okozzák.

Irigylésre méltó, hogy az Egyesült Államokban milyen széles körben fogtak össze, hogy racionalizálják az antibiotikumok rendelését. Nálunk ez hiányzik. Vannak megfelelő protokollok, pl. a Gyermekgyógyászat folyóirat melléklete, a „Gyermekgyógyászati útmutató", ami 2001-ben és 2002-ben is megjelent, de kevesen szívlelik meg a benne foglaltakat. Az orvosi folyóiratok lektorai, szerkesztői kellene ügyeljenek arra, hogy szakszerűtlen közlések ne láthassanak napvilágot. A közelmúltban a Gyermekgyógyászati Továbbképző Szemlében jelent meg egy dolgozat, ahol a szerzők arról számoltak be, hogy fittyet hánynak minden szakmai irányelvnek, de még a Ceclorhoz mellékelt tájékoztatóban írtakat is megszegik: indokolatlanul adnak antibiotikumot, és a penicillin helyett Ceclort adnak. Valaki lektorálta, közlés előtt a szerkesztő elolvasta ezt a cikket? Talán csak az OGYI áll hivatása magaslatán, megakadályozza, hogy szakszerűtlen ajánlások kerüljenek a gyógyszerismertetőkbe.

Hazánkban Katona Zoltán foglalkozik már közel húsz éve azzal, hogy meggyőzze az orvosokat arról, ami a referált dolgozat témája: csak bakteriális fertőzésre adjanak antibiotikumot, és a lehető legszűkebb spektrumút, ami a feltételezett kórokozó ellen hatásos. Vizsgálataiban kimutatta, hogy az alapellátásban a felső légúti hurutban szenvedőknek adott antibiotikumok kb. 63%-a felesleges, és az indokoltan adott antibiotikumok háromnegyede indokolatlanul széles spektrumú (Katona Z., Molnár I.: Orv. Hetil. 2000, 141, 2639). (A referáló ennél magasabbra becsüli a téves kezelések arányát.) Kiszámította, hogy a fölöslegesen felírt antibiotikum 1996-ban 5–6 milliárd forintba került. Ezt az összeget kizárólag a baktériumok rezisztenciájának fokozására fordították. A pazarló antibiotikum-rendelés a társdalomnak duplán veszteség (kidobott pénz és növekvő bakteriális rezisztencia, hogy az antibiotikumoknak a betegre kifejtett nemkívánt hatásairól ne is beszéljünk). Persze, ami a társadalomnak kidobott pénz, az a gyógyszergyáraknak búsás haszon. Az OGYI megakadályozza, hogy a szakszerűtlen antibiotikus kezelést a gyógyszerismertetőkben reklámozzák, de az orvoslátogatók és a gyógyszergyártók, forgalmazók által szervezett, tudományosnak álcázott ülések tág teret biztosítanak a szakszerűtlen antibiotikum-használat reklámozásának. A gyógyszeripar nem humanitárius intézmény. A gyógyszergyárak munkatársai anyagilag abban érdekeltek, hogy minél több fölösleges antibiotikumot etessenek meg a lakossággal. (Tévedés ne essék: a referáló nem tagadja a gyógyszeripar szükségét, hasznos voltát. Kiváló kutatók felelősséggel dolgoznak ki új gyógyszereket, amik azután a menedzserek kezébe kerülnek és megeszi a fene az egészet. Mint az atomkutatás, mikor a tudósok kezéből a katonák kezébe kerültek az eredmények.) A referált cikk nem tér ki az antibiotikum-abúzus azon veszélyére, hogy az indokolatlan, vagy indokolatlanul széles spektrumú antibiotikus kezelés a szervezet normálflóráját megtizedeli, és az így keletkezett vákuumba idegen baktériumok, esetleg patogének, netán rezisztens kórokozók települnek. A felesleges antibiotikus kezelés oka *lehet bakteriális fertőzésnek.*

Szívesen hivatkozunk a betegek kívánságára, hogy elvárják, gyakran kikényszerítik az antibiotikumot. Bizonyára van ilyen, de nem oly gyakori, mint azt feltételezzük. Nem ritka, hogy a szülő azt kérdezi, rendjén való-e, hogy féléves csecsemője már harmadszor kap antibiotikumot? Természetesen utólag nem ítélhető meg, hogy az általunk nem vizsgált beteg indokoltan kapta-e a múltban az antibiotikumot, de a kérdés arra utal, hogy gyakran nem a beteg kezdeményezi az antibiotikum felírását. Inkább az a valószínű, hogy a túl sokszor, túl könnyen és túl nagy mennyiségben rendelt gyógyszerek kergetik a vajákosok karjaiba arra hajlamos betegeinket. Talán hasznosabb lenne elmagyarázni a betegnek, miért nem célszerű gyógyszert írni panaszaira, inkább életmódbeli tanácsokat adni (mint a vajákosok). A referált cikkben irányt mutató, hogy sok munkát fordítottak a laikusok felvilágosítására.

Néhány éve szó volt róla, hogy a társadalombiztosítás érdekeltté tenné az alapellátó orvosokat abban, hogy kevesebb gyógyszert írjanak fel. Nagy volt a felháborodás, hogy a TB arra bíztatja az orvosokat, ne írják fel a betegeknek a szükséges gyógyszereket. Pedig csak arról volt szó, hogy ne írják fel a fölösleges gyógyszereket. Vagyis, jutalmaznák azokat, akik felülvizsgálják káros szokásaikat és racionalizálják tevékenységüket. (Arról szó sem esett, hogy büntetnék azokat, akik nem változtatnak gyógyszerrendelésükön) Pedig, ha kevesebbet kellene költeni antibiotikumra, csökkenteni lehetne a térítési díjat: aki valóban rászorul, olcsóbban juthatna hozzá. Esetleg a gyógyszerkinccsel jól gazdálkodó orvosok betegei is részesülhetnének a takarékosság hasznába, ha számukra az átlagosnál nagyobb hozzájárulást biztosítana a TB. A globális takarékosságon túl Katona Zoltán jól használható mutatókat dolgozott ki arra vonatkozóan, mennyire ésszerű, szakszerű egy orvos antibiotikum-rendelése (OH. 2000, 141, 2639). Természetesen, nem csak az alapellátás orvosai követnek el hibákat, az antibiotikumok rendelésében, de az antibiotikumok 9%-át az alapellátásban rendelik, volumenében az alapellátás tevékenysége a meghatározó.

Hasznos lenne, ha szélesebb körben könnyebben elérhetők lennének a bakteriológiai vizsgálatok, és a leletek értékeléséhez segítséget kapnának az orvosok (pl. odaírnák, hogy a normálflórában kevés telep baktérium nem kórokozó, vagy ha a

vizeletből egy kisebb állatkert tenyészik ki, az biztosan szennyeződés). Lehet, hogy az adott beteg kezelésében nem mindig van közvetlen haszna a bakteriogramnak, hiszen a lelet gyakran a beteg gyógyulásakor kapjuk meg, de mindenképp hasznos, ha az orvos szembesül azzal, indokolt volte az antibiotikum-kezelés. Az utólagos értékelés a minőségbiztosítás, az önképzés része. Mindannyiunk számára gondot okoz a racionális antibiotikum-rendelés és mindnyájan hibázunk időnként. Fontos, hogy észrevegyük a hibát, hogy legközelebb elkerülhessük. Legtöbbet sajtóhibáinkból tanulunk (ha észrevesszük).

Az antibiotikumok felesleges adása az anyagiak tékozlásán túl elősegíti a rezisztens baktériumtörzsek szelekcióját. Versenyfutás van az emberek és a baktériumok között. Ennek a versenyfutásnak egyetlen haszonélvezője a gyógyszeripar. Katona Zoltánt idézem: „Az emberiség lesz a túlélő, vagy a baktériumok? Az életért való versenyfutást hosszú távon a baktériumok szinte korlátlan alkalmazkodási képességük révén jobban fogják bírni." Ugyancsak ő az antibiotikumokkal való visszaélést „Az emberiség hivatásos szolgálata során gondatlanul elkövetett társadalmi veszélyeztetés"-nek, másutt „medicinális bioterrorizmus"-nak nevezi (Bács-Kiskun megyei Orvosi Napok, Baja, 2001. okt. 11–12.).

Fogadjuk el tehát a bizonyítékokon alapuló orvoslás szellemében készült szakmai ajánlásokat, és ne tévesszük össze a gyógyítás szabadságát a polipragmázia szabadságával. Vagy ahogy Katona doktor mondta: „Az érettség az a képességünk, hogy akkor is helyesen cselekedjünk, ha azt a szüleink ajánlották: tartsuk be a szakmai ajánlásokat." (Ugyanott)].

Jójárt György dr.

Antibiotikumok a gyermekkori húgyúti fertőzések megelőzésére: a randomizált, kontrollált vizsgálatok módszeres áttekintése. Wiliams, G. és mtsai (levelező szerző: Jonathan Craig, MBChB, Centre for Kidey Research, Clinical Sciences Building, PO Box 35 Parramatta, NSW 2124, Ausztrália): J. Pediatrics, 2001, *138*, 868.

Hétéves korig a leányok 8, a fiúk 2%-a esik át húgyúti fertőzésen. A fertőzések kb. 5%-ában tartós károsodás várható. 10–30% a reinfectio valószínűsége. Sok gyermek tartósan antibakteriális gyógyszert szed a reinfectio megelőzésére. Sulfamethoxasol + trimethoprim, nitrofurantoin és trimethoprim a leggyakrabban használt gyógyszerek. Ezeknek mellékhatásuk lehet és rezisztencia alakulhat ki ellenük. A tanulmány célja, hogy megállapítsa, vajon a hosszú ideig, alacsony adagban adott antibiotikumok megelőzik-e a húgyúti fertőzést a kezelés alatt, mint azt általában hiszik?

A témában fellelt 900 közlemény közül öt randomizált, kontrollált tanulmány volt. Kettő a rövid és a hosszú időtartamú kezelés hatását hasonlította össze, egy pedig tünetmentes bacteriuriás leányok prognózisát vizsgálta kezeletlenül, illetve kezelés után. Mindháromban teljes adagban adták az antibiotikumot. Két tanulmány vizsgálta, hogy a tartósan, csökkentett adagban adott nitrofurantoin, illetve trimethoprim + sulfamethoxasol ritkábbá teszi-e a reinfectiót a kontrollokkal szemben? Mindkettőben ép húgyutakkal bíró (egynek volt vesicoureteralis refluxa), kétéves kor feletti gyermek vett részt, összesen 71 gyermek. 92%-uk leány volt. Mai szemmel nézve a közlemények színvonala alacsony.

Ezen tanulmányok alapján nagyon kevéssé nyilvánvaló, hogy a húgyúti fertőzésen átesett gyermekeknek adott, hosszú távú, alacsony adagú antibiotikum megelőzi a húgyúti fertőzés recidíváját. Ez a széles körben használt módszer öt kontrollált tanulmányon alapul, és ezek a tanulmányok nem mentesek a módszertani problémáktól. A húgyúti fertőzésen átesett gyermekek kb. harmadának van vesicoureteralis refluxa, vagyis az összes gyermek kb. 1%-ának, ők hajlamosak a reinfectióra. Az ő számukra javasolt tartós, alacsony adagú antibiotikus kezelés öt régi közleményen alapul, mely közlemények módszertanilag problematikusak. A Birmingham and International Reflux Studies, ami jelentősen befolyásolja a mostani gyakorlatot, azon a feltevésen alapul, hogy a profilaktikus antibiotikum hatásos, és az a tanúsága, hogy az ureterneoimplantationak további kedvező hatása van. Kezeletlen kontrollcsoportot nem vizsgáltak.

Napjainkban elsősorban fiatal csecsemőket kezelünk tartós, csökkentett dózisú antibiotikumokkal preventív céllal, akinek húgyúti rendellenességük van, többnyire vesicouretralis refluxuk. A tanulmányok értékelése problematikus: Nem mindig tesznek különbséget a tünetes és tünetmentes fertőzések között (a tünetmentes bacteriuriát ma nem tartjuk kezelendőnek). Az alkalmazott gyógyszerek gyakran váltottak ki mellékhatást, a trimethoprim + sulfamehoxasol ellen gyorsan kialakul a rezisztencia. Napjainkban a húgyúti kórokozók kb. harmada rezisztens iránta.

A vizsgált dolgozatok az 1960–1970-es évek módszereivel készültek, a maguk korában értékesek voltak. Az a probléma, hogy ezen régi munkákra alapozzuk jelen tevékenységünket, holott más betegeket kezelünk és más gyógyszerekkel. A jelenleg széles körben használt antibiotikus prevenciót csökkentett adagú, széles spektrumú antibiotikumok tartós adásával, abnormális húgyutakkal rendelkező fiatal csecsemőkben senki nem vizsgálta randomizált, kontrollált tanulmányban. Kívánatos lenne elvégezni ezeket a vizsgálatokat, hogy megtudjuk, a széles körben használt, csökkentett adagú antibiotikus prevenció valóban megelőzi-e a húgyúti fertőzéseket.

[Ref.: A prae- és postnatalis ultrahangszűréseknek köszönhetően már újszülött vagy fiatal csecsemőkorban kiderülnek a veleszületett húgyúti rendellenességek, ezért újszülöttet, fiatal csecsemőket részesítünk tartós antibiotikus prevencióban. Fiatal csecsemőknek Sumetrolim, Nitrofurantoin nem javasolt, ezért szájon át adható, a Gram-negatív baktériumokra ható, tehát széles spektrumú antibiotikumokat adunk, csökkentett adagban, hónapokon, esetleg 1–2 éven át. Vesicoureteralis reflux (VUR) esetén ez a módszertani ajánlás (Gyermekgyógyászati útmutató, a Gyermekgyógyászat 2002. júniusi különszáma). Gyakran adunk antibiotikus profilaxist alsó húgyúti pangás esetén a műtéti megoldásig vagy a spontán javulásig, mert tapasztalat szerint minél alacsonyabban van a pangást kiváltó szűkület, annál gyakoribb a húgyúti fertőzés. Veseműtétek után is szokás hónapokig, profilaktikusan antibiotikumot adni. Úgy gondoljuk, hogy ezzel megelőzzük a húgyúti fertőzést. A tapasztalat azt mutatja, hogy az antibiotikus profilaxis mellett is fellép húgyúti fertőzés. Mint a fenti dolgozat is állítja, soha, senki nem vizsgálta megfelelő módon, hogy profilaxissal ritkábban lép-e fel fertőzés, mint nélküle. Az ismételt húgyúti fertőzés VUR-ban a műtét egyik indikációja. Látunk olyan betegeket, akinél VUR mellett ismételten lép fel húgyúti fertőzés, de veséjük nem károsodik jelentősen. Ugyanakkor látunk olyanokat, akiknél egyetlen infectio volt, a profilaxist következetesen végrehajtják, újabb fertőzést nem észlelünk, veséjük mégis súlyosan károsodik. Irodalmi adat, hogy csecsemők között gyakori a VUR, ezek nagy részét nem vesszük észre, mert nem fertőződik, vagy lehet, hogy fertőződik, de vizeletvizsgálat nélkül antibiotikummal kezelik a lázas csecsemőt, így nem derül ki húgyúti fertőzése. Az idő múltával a VUR gyógyul anélkül, hogy tartósan antibiotikumot szedettünk volna a csecsemővel. Ebből az következik, hogy a csecsemőt, vizeletét akkor is gondosan ellenőrizni kell, ha profilaxisban részesül.

A profilaxissal egyet biztosan elérünk: ha fertőződik az uropoeticus tractus, a kórokozó biztosan rezisztens a profilaktikus szerre, esetleg több másra is. Tehát: a prevenciós hatás nem biztos, a rezisztencia kifejlődése biztos. Felmerül a kérdés: nem lenne hasznosabb, ha a gyógyszeres prevenció helyett inkább gondosan figyelnénk a csecsemőt, és az első gyanújelre (láz, étvágytalanság, nyűgösség, bűzös vizelet*) megvizsgálnánk vizeletét, és ha fertőzött, kezelnénk? (Korai, a szülő által jól észlelhető gyanújel, ha a csecsemő vizelete bűzös, nagyobb, edénybe vizelő gyermeknél jól láthatóan zavaros is.) Erre csak az ismertetett cikk szerzői által is hiányolt, randomizált, kontrollált tanulmány adhatna választ. Addig a módszertani ajánláshoz kell tartani magunkat. Egy ilyen tanulmányhoz még a nagyobb centrumok beteganyaga is kicsi, multicentrikus tanulmányra lenne szükség, hogy mielőbb tisztázzuk a kérdést, és vagy nyugodt lelkiismerettel adjuk tovább az antibiotikus prevenciót, vállalva a rezisztencia fokozását, vagy elhagyjuk, ha hatástalannak bizonyul. Természetesen, a vizsgálat végpontja nem kizárólag a fertőzések száma kell legyen, hanem a vesék állapotának alakulása is, hiszen a prevenció mellett fellépő fertőzések arra utalnak, lehetséges, hogy egy idejében észlelt és kezelt fertőzés nem veszélyezteti annyira a vesét, mint ahogy feltételezzük.]*

Jójárt György dr.

Dietétika

Vegetáriánus serdülők. Perry, C. L. és mtsai (Univ. of Minnesota USA): Arch. Pediatr. Adolesc. Med., 2002, *156*, 431.

A Twin Cities régióban 4746, átlag 14,9 éves fiatalt kérdőívvel faggattak étkezési szokásaikról. A válaszadás 81,5%-os volt. Felük fehér, 19%-uk afro-amerikai, ugyanennyi az ázsiai-amerikai közöttük. A 4521 válaszolóból 262 mondta magát vegetáriánusnak, de közülük csak 100-nál kevesebb került a hús minden fajtáját. Szemivegetáriánusnak nevezték azokat, akik tejet, tojást, szárnyast, halat fogyasztottak, csak a vörös húst kerülték. Nem tettek különbséget a laktovegetáriánusok, az ovovegetáriánusok, a csak vörös húst nem fogyasztók között. Mindemellett a „vegetáriánus" étkezés sokkal közelebb áll az „egészséges népet 2010" célkitűzéseihez: az összes energiafelvétel kevesebb mint 30%-ka származzék zsírból, kevesebb mint 10%-ka telített zsírokból, a kalciumfelvétel legalább 1300 mg legyen naponta, kétöt alkalommal gyümölcsöt és sötétzöld vagy sötétsárga növényt fogyasszunk. A kalciumfelvétel több mint 200 mg-mal elmaradt mindkét csoportban a kívánalomtól. A kívánatos fehérjefogyasztás (15–18 éves korban a lányok 44, a fiúk 59 g/nap) teljesült: 62 g a lakto-ovo vegetáriánusok, 70 g az összes vegetáriánus esetében.

Az indok, amely a vegetáriánus étkezés felé sodorta a fiatalokat, elsősorban a súlyfelesleg csökkentése és étkezéssel kapcsolatos panaszok voltak, s nem az egészséges életmód megvalósítása.

Apor Péter dr.

Genetika

Adatmegtagadás[1] egyetemi genetikusi körökben. Bizonyosság egy össznemzeti felmérés alapján. Campbell, E. G., Clarridge, B. R., Gokhale, M. és mtsai (Eric. G. Campbell, PhD, Inst. for Health Policy, 50 Staniford St, 9th Floor, Boston, MA 2114, USA. E-mail: ecampbell@partners.org): JAMA, 2002, *287*, 473-480.

Megjelent közlemények kapcsán többször is felmerülhet az igény az ezek mögött álló, ám részletesen le nem írt adatok és eljárások megismerésére, ill. bizonyos anyagok megkérésére, pl. az elvégzett vizsgálatok megismétlése céljából. E tekintetben az egyetemi szférában is lehet az együttműködési készség kérdéses (nem csak a profitorientáltban). A 7 tagú szerzői kollektíva azokat a genetikus, ill. – kontrollként – egyéb élettudományi kutatókat választotta ki levélbeni interjúra[2] az Amerikai Egyesült Államok 100 egyetemétől, akik az NIH kimutatása szerint 1998-ban a legnagyobb támogatást kapták ettől a szervezettől. Az elsődlegesen kiválasztott 3000-ből (1766 genetikus és 1234 nem genetikus, ez utóbbiak fele olyan klinikus, aki a megelőző 3 évben legalább egy publikációt közreadott) végül 2893-at kerestek meg, akik közül 1849 válaszolt (64%). 1240 magát genetikusként azonosító kutató mellett 600 nem genetikus alkotta a kontrollpopulációt[3].

Néhány egyéb változóra is kiterjedt a felmérés: a megkérdezett neme (3/4-ük férfi) és beosztása (49% egyetemi tanár, 27% docens, 23% tanársegéd), az USA-ban végeztek-e az egyetemet (77%), kapott-e támogatást valamilyen cégtől az utóbbi 3 évben, volt-e a kutatásoknak valamilyen kommercializálható eredménye (a két utóbbira összesen 35%-ban volt igenlő a válasz), a közlemények száma a megelőző 3 évben (31% ≥ 5, 20% ≥ 16), volt-e a kutatás alanya ember vagy nem (30%-ban élő ember).

A genetikusok és az egyéb élettudományi kutatók között a visszautasítási arány nem mutatott érdemi különbséget egyik irányú (küldött vagy kapott) kérési elutasításban sem, viszont abszolút számokban a genetikusok átlagosan 4,3-szor annyi ilyen megkeresést indítottak, ami szignifikáns különbség, egyúttal ugyanígy magasabb arányban voltak címzettjei is ilyen kéréseknek. A genetikusok piaci kapcsolatainak száma is szignifikánsan nagyobb volt az egyéb élettudományi területeken működőkénél. A „kontrollcsoport" tagjai ugyanakkor ritkábban említették, hogy a visszautasításnak bármiféle negatív hatása lett volna saját munkájukban, ill. a tudományáguk fejlődésében.

Azon genetikusok közül, akik az egyetemi szférában dolgozóktól kértek egy-egy közlemény kapcsán további adatokat, információt vagy kísérleti anyago(ka)t, 47% jelezte, hogy a megelőző 3 évben legalább egyszer szembesült elutasítással. Összességében a publikáció utáni megkeresések 10%-ára tagadták meg a címzettek a közleményben foglaltakon túli információk adását. Ennek eredményeként a megkérdezettek 28%-ától érkezett olyan jelzés, hogy nem tudott megerősíteni valamilyen eredményt, ami pedig szándékában állt. Ugyanakkor 12% azt közölte, hogy a megelőző 3 évben ő tagadta meg mások megkeresésére a pozitív választ. Ez utóbbiak közül 80% ezt azzal indokolta, hogy túl sok fáradságába került volna a kérés teljesítése, 64% fiatal beosztott további publikációs lehetőségének biztosítására hivatkozott, míg 53% a saját további közlési lehetőség fenntartására.

A visszautasítások gyakoriságában a biológiai anyagok kérése vezetett (35%), ezt követte a szekvenciák meg nem adása (28%) stb. és a le nem írt módszerek zárták a sort (16%).

A genetikusok 28%-a nyilatkozott úgy, hogy az információ megtagadása miatt nem tudott reprodukálni egy publikált eredményt, úgyszintén 28% szakított meg korábban működött

[1] Ebben az esetben talán helyesebb lett volna a „Data withholding"-ot „információ-visszatartás"-nak magyarítani.

[2] Akik nem válaszoltak, azokat telefonon is felhívták.

[3]. Kilencen nem nyilatkoztak besorolhatóságukról.

kollaborációt adatvisszatartás miatt. 77% szerint valamennyire vagy nagyon is gátolja a kommunikációt, 73% szerint magának a tudományágnak a fejlődési ütemét az ilyen magatartás. Egyéb negatív következmények említése mellett 56% vélte úgy, hogy a graduális és posztgraduális oktatást is hátrányosan érinti az információkérések visszautasítása.

Minél magasabb volt a címzett akadémiai rangja, annál valószínűbb volt az információkérések elutasítása (amit a szerzők a sokirányú egyéb elfoglaltságokkal magyaráznak).

35% nyilatkozott úgy, hogy az információk megosztásának hajlandósága az utóbbi 10 évben csökkent, 14% szerint viszont javult.

Befejezésül a szerzők összefoglalják az ilyen típusú vizsgálatok buktatóit. Ezek közül csak egyet emelek ki: 256-an egyáltalán nem reagáltak a megkeresésükre. Vélhetően ez az a csoport, amelyik a válaszadóknál sokkal nagyobb arányban egyáltalán nem, ill. nemlegesen válaszol a vizsgálat tárgyát képező kollegiális megkeresésekre.

Schlammadinger József dr.

A gyakorlat kérdései

Betegpanaszok és műhibakockázat. (Szerkesztőségi közlemény.) Hickson, G., Federspiel, C., Pichert, J. és mtsai (Hickson, G. B., Department of Pediatrics, Division of general Pediatrics, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, USA TN 372 32): JAMA, 2002, *287*, 2951-2957.

Az orvosi műhibával kapcsolatosan korábban széles körben elfogadott és általános volt az a hit, amely szerint a műhibákat olyan faktorok határozzák meg, amelyek az orvossal, vagy az adott eset nehézségével, illetve előre nem látható, azaz kiszámíthatatlan körülményekkel hozhatók összefüggésbe. A perek elemzésével bizonyossá vált, hogy egyes orvosok és orvoscsoportok sokkal gyakrabban állnak perben, mint kollégáik, sőt a műhiba előfordulásának kockázatában az orvos tapasztaltsága nem mutatott észrevehető korrelációt a szakmában eltöltött idővel.

A kutatók mind jobban forszírozták a kárigények tradicionális magyarázatának felülvizsgálatát, mivel a műhibák kockázata nem volt megjósolható. Helyette a rizikó megjelenésének okaként a beteg elégedetlenségét tüntették fel.

A szerzők visszamenőleg vizsgálták és vetették össze 645 általános és különböző szakorvos 1992 januárja és 1998 márciusa között feljegyzett ún. műhibaperes, illetve kockázatmenedzsment adatait a kórházak betegügyekkel foglalkozó irodáiban rögzített beteg-, ill. hozzátartozói panaszokkal. Az orvosokat két, manuális és nem manuális csoportba sorolták, emellett az orvosok egyéb jellemzőit is feltüntették: klinikai aktivitás, nem, az orvosi diploma megszerzésének éve, az ország, ahol a diplomát szerezte. A kódolt betegpanaszok hat általános kategóriát tartalmaztak, ezek: kommunikáció, emberiesség, gondozás és kezelés, megközelítés és hozzáférhetőség, környezet, valamint kényeztetés.

Az említett betegügyi irodák a vizsgált időszakban 18 000 feletti panaszt rögzítettek és kódoltak. A panaszok feldolgozása során igazolódott, hogy az orvosok között vannak gyakrabban és ritkán panaszolt kollégák. Az orvosok 5%-ához tartozott a panaszok több, mint fele, viszont 239 kollégára egyetlen panasz sem érkezett. A panaszok jelentős része a rossz interperszonális kapcsolatra, kommunikációs zavarra, emberiesség hiányára és rossz hozzáférhetőségre utalt. Az elemzések alapján a manuális szakma és a magas klinikai aktivitás, a férfi nem, valamint a panaszok magas számának létrejötte szignifikánsan összefügg a magas műhibakockázattal: jelentős költségkihatások egy vagy több peres ügy.

A szerzők véleménye szerint célszerű a betegpanaszokat úgy értelmezni és kezelni, mint a kockázatmenedzsment alapját. A panaszok feldolgozásával adott annak a lehetősége, hogy a gyakran panaszolt, ezáltal jogi perekre hajlamosabb orvosokat időben felismerjük, egyúttal lehetőség nyílik a beavatkozásra, a magas rizikójú pereskedés elkerülésére. A vizsgálatok azt mutatták, hogy az orvosok gyakorlata és viselkedése megfelelő módszerekkel, stratégiákkal megváltoztatható, így megfelelő támaszt kaphatnak a beteg-elégedetlenség megelőzéséhez.

Till Attila dr.

Gyógyszerkutatás

Gyógyszerfejlesztés „elfelejtett" betegségek ellen: gyenge piac és hibás egészségpolitika. Trouiller, P. és mtsai (Centre Hospitalier Universitaire, BP 217, 38043 Grenoble cedex 9, Franciaország; PTrouiller@chugrenoble.fr): Lancet, 2002, *359*, 2188.

Számos, főleg a harmadik világ szegény népességében magas morbiditással és mortalitással járó betegség ellen még mindig nem rendelkezünk hatásos, biztonságos és olcsó szerekkel. Ezt a megállapítást a szerzők az elmúlt 25 év gyógyszerkutatásának és -fejlesztésének áttekintése után fogalmazták meg, a Medline-adatbázisára támaszkodva.

Az összesítésből kiderül, hogy a világ gyógyszerkutatása, mely a fejlett országokban összpontosul, a gyarmati időszak befejeződése óta elvesztette látóköréből a fertőző és parazitás betegségek jelentős részét, és a fejlett országok tipikus betegségeire (tumorok, cardiovascularis és idegrendszeri elváltozások) koncentrál. Ebben a társadalmi igénynek (azaz a *fizetőképes* felvevőpiacnak) és a profitabilitásnak van jelentős szerepe. Mindeközben az afrikai álomkór terjedőben van, a malária és a leishmaniasis kórokozói egyre rezisztensebbek a rendelkezésre álló szerekkel szemben; és a polirezisztens tbc-kórokozók elleni küzdelem is teljesen nyitott. Az említett betegségek ellen 25 év alatt mindössze 16 új hatóanyagot fejlesztettek ki, és minden esetben közpénzek igénybevételével – ezek azonban jelentős terápiás előnyt hoztak és felkerültek a WHO gyógyszer-alaplistájára.

A helyzet orvoslására sokan a gyógyszeripar közvetett, pénzügyi és piaci mechanizmusokon keresztüli befolyásolását javasolják, mások a magántőke és az állami, ill. társadalmi intézmények együttműködésében látják a megoldást – valószínűleg azonban egyik sem elegendő önmagában. Ugyanez a szerzők nézete a szabadalmi oltalom kiterjesztéséről: egy alig eladható termék monopóliumának megszerzése kevéssé vonzza a vállalatokat.

A megoldást az jelentheti, ha a – nagyrészt a magántőke által pénzelt – gyógyszerkutatást a piacvezérelt haladási irányról igényvezérelt irányra sikerül átterelni. Ehhez paradigmaváltásra van szükség, minthogy jelenleg az a helyzet, hogy az egészségbiztosítókon keresztül a gyógyszeripar fő bevételi forrása a közszféra (végső soron a populáció), amelynek azonban csekély beleszólása van a gyógyszerek kutatásába és fejlesztésébe, ellentétben más iparágakkal. A fejlett és fejlődő országok között kormányközi megállapodások által kell megvalósítani a kidolgozandó hosszú távú, igényvezérelt kutatási és fejlesztési munkaterveket. Az abszolút „piacképtelen", kis populációkat érintő betegségek esetében az új „Drugs for Neglected Diseases" munkacsoport vizsgálja jelenleg a nemzetközi non-

profit kutatás megszervezésének lehetőségét.

Záró gondolatul a szerzők megismétlik, hogy a gyógyszerkutatás és -fejlesztés piacvezérelt működéstől való eltérítés nélkül a fejlődő világ gyógyszerigénye továbbra sem lesz kielégíthető.

Papp András dr.

Hematológia

Agresszív konvencionális kemoterápia és autológ haemopoeticus őssejt-transzplantáció összehasonlítása relapsusban lévő kemoszenzitív Hodgkin-kórban: randomizált vizsgálat. Schmitz, N. és mtsai (Department of Oncology and Haematology, AK St. Georg, Lohmühlenstr. 5. 20099 Hamburg, Németország): Lancet, 2002, *359*, 2065-2071.

Progresszív Hodgkin-kórban (HD) valóban remény van a gyógyulásra modern kemoterápiával, valamint radioterápiával vagy utóbbi nélkül. A legelső kemoterápiát követő relapsus után további remisszió érhető el lökésterápiával. Igaz, hogy ennek esélye szűkre szabott és sokféle prognosztikus tényezőtől függ, pl. a kezdeti remisszió tartamától, az életkortól, az előző terápiától, B-tünetektől és természetesen a stádiumtól. A legfontosabb előrejelző faktor a betegség stádiuma, ami megszabja a prognózist azokban a betegekben, akik nagy dózisú kemoterápiában részesülnek autológ őssejt-transzplantációval együtt.

Felvetődik a kérdés, hogy mi az optimális típusa a lökéskezelésnek és van-e egyéb effektusa a lökéskezelés egyéb formáival szemben, amikor nincs szükség haemopoeticus őssejt-transzplantációra? A kérdés megválaszolására prospektív módon vetették össze az agresszív konvencionális kemoterápiát (Dexa-BEAM) nagy dózisú kemoterápiával és őssejt-transzplantációval (BEM-HSCT) relapsusban lévő HD-ben, amennyiben a lökésterápia eredményes volt.

A vizsgálatban 16–60 éves betegek vettek részt, akikben progrediáló HD miatt előzőleg kemoterápiát végeztek. Ide sorolták a folyamat I. és II. stádiumát is, amennyiben visszaestek vagy egyéb rizikófaktoraik voltak (széles mediastinum, 3. vagy több nyirokcsomórégió érintettsége, > 30 mm/l We, ill. a betegség III. és IV. stádiuma).

Az értékelhetőség kritériuma 70% feletti Karnofszky-index volt, valamint jó szív-, tüdő-, vese- és májfunkció. HIV pozitív, terápiára nem reagáló infekciókat és Dexa-BEAM protokoll szerint már előbb is kezelt betegeket (Dexa-BEAM: dexamethason és carmustin, etoposide, cytarabin és melphalan) kizárták. Staging a Német Hodgkin Lymphoma csoport irányelvei szerint történt (mellkasi és hasi CT, csontvelő-biopszia). A terápia hatására bekövetkezett komplett remisszió (CR) kritériuma az volt, hogy HD nem volt kimutatható; bizonytalan CR-ban a reziduális nyirokcsomómassza kezdeti 1,5 cm-es átmérője kemoterápia után >50%-kal megkisebbedett.

Iniciális első relapsusban CR, 3–12 hónap között következett be az első kemoterápiás sorozat után; késői első relapsusban ezt egy év után észlelték; ide csak azokat a betegeket sorolták, akikben az első protokollban 7 vagy 8 szert alkalmaztak. Többszöri (második vagy ez utáni) relapsust követően a betegek akkor voltak további vizsgálatokra alkalmasak, ha a legelső lökésterápia eredménytelen volt. Vizsgálták a remisszió tartamát a legelső terápiás protokolltól egészen a lökésterápia végéig, ill. addig az időpontig, amikor a legközelebbi relapsust diagnosztizálták.

A szerzők részletesen ismertetik a Dexa-BEAM protokollban szereplő gyógyszerek adagját, a terápia időpontját. Granulocyta koloniastimuláló faktort (GCF) a Dexa-BEAM 8. napján kaptak a betegek, amit addig folytattak, amíg a fvs.-szám normalizálódott. Csak komplett, ill. részleges remisszióban folytatták a kezelést két sorozat Dexa-BEAM után, akik később kemoszenzitíveknek bizonyultak. A negyedik Dexa-BEAM ciklusra akkor került sor, ha a harmadik után hematológiai regeneráció következett be. Ezután a betegek randomszerűen BEAM-HSCT (HSCT: autológ őssejt-transzplantáció) vagyis kombinált kemoterápiában és autológ csontvelő- vagy perifériás vérből származó progenitor sejttranszplantációban részesültek. Célzott rtg-besugárzást azoknak ajánlottak, akiknél a reziduális laesiók a folyamat aktivitására utaltak. Az első restaging három hónappal a kemoterápia befejezése után történt, amit a 6. és 12. hónapban, majd félévente megismételtek. 1993. február és 1997. szeptember közti periódusban 56 intézetből 166 beteg került vizsgálatra, akik közül ötöt kizártak. Egyéb ok miatt továbbiakat is ki kellett zárni, ezért aztán 63 beteg került a Dexa-BEAM és 81 a BEAM-HSCT csoportba.

Dexa-BEAM első két sorozata után 39 beteg került CR-ba, 78 pedig PR-ba, 27 esetben a terápiát különböző okok miatt nem folytatták. Öt beteget vesztettek el pneumoniában, tüdőtályogban és agyvérzés következtében. Összesen 56 kemoszenzitív beteg kezdte el a harmadik Dexa-BEAM sorozatot, amit csontvelői vagy perifériás vérből származó autológ transzplantációjával folytattak átlagosan öt és fél héttel a második sorozat Dexa-BEAM után. Három hónappal a terápia befejezése után 117 kemoszenzitív beteg közül 91 (78%) került komplett, ill. bizonytalanul komplett remisszióba (39 Dexa-BEAM és 52 BEAM-HSCT), 9 esetben PR következett be, 11 pedig nem reagált. A BEAM-HSCT csoportban csoporthoz képest magasabb CR-s ráta nem mutatkozott jobb prognózisúnak három év elteltével. Öt beteg a Dexa-BEAM csoportban egy személy pedig a BEAM-HSCT csoportban infekciós szövődményben halt meg. A toxikus effektusok frekvenciája nem különbözött lényegesen egymástól a két csoportban. A legutolsó kontroll alkalmával (3–78 hónappal a terápia befejezése után) a 117 kemoszenzitív beteg közül 38 már nem élt, 64 CR-ban, egy PR-ban van, s 8-nak a folyamata továbbra is aktív. Relapsus 32 esetben fordult elő, mégpedig 8 Dexa-BEAM relapsus után, akik később nagy dózisú kemoterápiában részesültek. Kemoszenzitív betegek átlagos 39 hónapos ellenőrzése során a hároméves túlélés 68% volt, azaz nem érte el az átlagosat. Terápiás csőd BEAM-HSCT kemoszenzitív betegekben lényegesen kevesebb volt, mint a Dexa-BEAM kezeltekben. A terápiás balsikermentesség lényegesen jobbnak bizonyult BEAM-HSCT kezeltekben, korai vagy késői első relapsusban. Ezek szerint a relapsus típusa alapján lényegesen jobb kilátásaik voltak a BEAM-HSCT protokoll szerint kezelteknek, jóllehet a túlélés nem különbözött lényegesen egymástól a két csoportban.

Az eredmények azonosak a British National Lymphoma Investigation randomizált kis csoportjáéval, akiknél nagy dózisú terápiát folytattak sikertelen lökésterápia után. Toxikus effektusok gyakrabban fordultak elő, mint általában. Más szerzők és saját eredményeik sterint a kemoterápiás dózis nem növelhető haemopoeticus őssejt-transzplantáció nélkül.

A szerzők szerint a nagy dózisú kemoterápia, ami rendkívül hasonló a konvencionális lökéskezeléshez, lényegesen jobb eredményű. Többszöri relapsus után viszont a betegek nem profitálnak a nagy dózisú kemoterápiából. Ezek a betegek a HD egyik alcsoportjába tartoznak, jellemző rájuk

a krónikusan ismétlődő folyamat, ami viszont újra meg újra reagál a különböző terápiára. Mivel a betegek száma kevés, nehéz következtetéseket levonni. Végeredményben azoknak a betegeknek rossz a prognózisuk őssejt-transzplantáció után, akik lökésterápiával szemben refrakterek. Mindeddig egy szekunder leukaemiát észleltek BEAM és őssejt-transzplantációt követően. Átlagosan 39 hónapos kontroll még rövid annak eldöntésére, hogy milyen mértékű a másodlagos malignus elváltozások előfordulása azokban a betegekben, akik részesültek, vagy azokban, akik nem. Immunotoxinok, bispecifikus antitestek vagy Epstein–Barr-vírus specifikus citotoxikus T-sejtek infúziója további vizsgálatokat igényel; leginkább nagy dózisú kemoterápiával indukált minimális reziduális betegségben hatásosak.

Tulajdonképpen minden beteg reagál a konvencionális lökés kemoterápia első relapszusa után, részükre további nagy dózisú kezelés ajánlott autológ őssejt-transzplantáció után. Az ilyen terápia további megfigyelésére feltétlenül szükség van prospektív vizsgálatokkal együtt, melyek tovább javítják a prognózist relapsusban lévő HD-ben.

Bán András dr.

Együttélés a krónikus myeloid leukaemiával. Morris, R. H. (492 Fulton Court, West New York, NJ 07093, USA): Lancet, Suppl., 2001, *358*, s12.

A foglalkozását tekintve az orvos-betegnek életében az egyik legnagyobb változást 1997 nyara hozta. Először is nyugdíjas lett, majd legidősebb fia hirtelen meghalt. Ezt követően pihenésként Mexikóban töltött egy hónapot s egy nyugdíjas ház építését ellenőrizte. Amikor visszatért New Yorkba, nagyon fáradtnak érezte magát. Miután már 15 éve enyhe anginája volt, kardiológusával konzultált. Részben jó, részben rossz eredményt hoztak a vizsgálatok: EKG-ja megnyugtató volt, viszont fehérvérsejtszáma (fvs) nagy lett. Két nappal később megszületett krónikus myeloid leukaemiájának (CML) diagnózisa.

Két választási lehetősége volt, az egyik a hydroxyurea kezelés, ami enyhe kemoterápiás szer s nem szól bele érdemlegesen a betegség lefolyásába. A második volt az interferon, amelyet naponta saját magának adva, 30%-ban számolhatott hosszú ideig tartó túléléssel. Az interferont választotta. Bár figyelmeztették, hogy bizonyos, enyhétől-súlyosabb mellékhatások várhatók, mégis váratlanul érte néhány kellemetlen mellékhatás. A depresszió volt a legkönnyebb s ezt antidepresszánsokkal kontrollálni lehetett. A lázat és a hidegrázást már csak napi 8–10 paracetamol tablettával tudta elviselhetőbbé tenni. A napi nagy lázak mellett influenzaszerű izomfájdalmai voltak. Naponta 16–18 órát feküdt ágyban. Ha ritkán valamilyen szociális rendezvényre ment, csak néhány percet bírt ki összeesés nélkül. Hematokritértéke 24%-ra csökkent. Ennek következtében szívpanaszai fokozódtak, s gyakran kellett sublingualis nitroglycerint használnia. Mégis, a jelentős mellékhatások ellenére, becsületesen tovább csinálta a programot. Nagyon hálás volt barátainak és családjának, mert a velük való találkozások és beszélgetések erőt kölcsönöztek számára. Telefonon konzultált ekkoriban Talpaz professzorral, aki nagy szaktekintélye a CML-nek, és Texasban az MD Anderson Kórházban dolgozik. Ő is javasolta, hogy legalább fél évig ne szakítsa meg a terápiát.

Az interferont 1998 márciusában hagyhatta el. Ekkor hematokritértéke 33%-ra nőtt. Fvs-száma viszonylag jól kontrollálható volt. Életminősége kielégítő lett. Tudta, hogy más kezelési lehetősége nincs, s azt is mondta orvosa, hogy betegsége „előrehaladott". Lassan kiegyezett azzal a ténnyel, hogy egy-két évig viszonylag normális életet élhet, s így nem jelentett már számára nehézséget elfogadni minden bizonnyal megrövidült élettartamát.

Élete azonban ismét megváltozott, amikor egyik kollegája hallotta Brian Drukert beszélni egy új szerről, amelyet ő fejlesztett ki laboratóriumában, a Novartis céggel kollaborációban. A szer gátolja a bcr-abl tirozin kinázt, amely a CML-ben észlelhető kromoszómatranszlokáció következménye. Talpaz professzor is hamarosan bekapcsolódott a klinikai vizsgálatba. Így az újfajta kezelés 1998 decemberében kezdődött el.

Az MD Anderson kórház hotelszolgáltatását vette igénybe három hónapig. Egészséges életmódot folytatott, sokat olvasott és élénk e-mail forgalmat bonyolított. Három héten belül fvs-száma jelentős mértékben csökkent, s nagy thrombocytaszáma pedig normalizálódott. Lelkesedését az is fokozta, hogy láthatta Talpaz professzor és munkatársai igyekezetét, s úgy gondolta, hogy a gyógyszer elegáns előállítási technológiája új reményt jelenthet a rákkutatásban. Huszonhat hónappal később tért vissza ismét New Yorkba. Ekkor 70%-ban mentes volt a Philadelphia-kromoszómától. Az arány azóta ismét növekedett, és a gyógyszer dózisát növelni kellett. Ez számára meglepetést okozott, s végiggondolva a lehetőségeket, a későbbiekben a gyógyszer dózisának növelése mellett kiegészítő cytarabin és/vagy peginterferon terápia merülhet fel.

Sikeres angioplasztikán esett át 2000 novemberében. Ennek hatására jelentősen javult testi teljesítőképessége. Dolgozni kezdett a Nemzeti Leukaemia Alapítvány helyi bizottságában, hogy munkájával is hozzá tudjon járulni a pénzalap növeléséhez, melyet olyan kutatók munkájának segítésére szántak, mint Druker és Talpaz.

Szorongásaiban először pszichiátere segített. Saját klinikai tapasztalatai emellett óvatos optimizmusra, de egyben realizmusra is sarkallták lehetőségeivel kapcsolatban. Az orvosi kezelés, amiben részesült, kiváló volt, de tudja, hogy kezelési eredményei csak részlegesek. Emellett orvosként képes arra, hogy a kezelési lehetőségeknek utánanézzen, s így bizonyos értelemben saját maga szószólója. Szeretne nagyobb tevékenységi kört s hozzáférhetőséget nyerni azért, hogy segíthessen valamennyi betegnek.

Kihasználva azt, hogy e-mail címét megadta, sikeresen lehetett három órán belül kapcsolatot létesíteni vele: válaszolt. Köszönte érdeklődésünket és üdvözletünket (magam és a magyar orvosok nevében írtam az e-mailt). Azóta sem „gyógyult" meg citogenetikailag, de komplett remisszióban van. Legutóbbi leleteiből: fvs: 5×10^9/l. Thrombocytaszáma a normális alsó határán áll (120×10^9/l), hematokritértéke 44%. Korábban 36–38% volt. Jelenleg heti egy-két alkalommal eritropoetin injekciót kap, s így biztosítható a nagyobb hematokritérték. Csak extrém megterhelések esetén vannak kisebb anginás tünetei. Így sokkal bátrabban teniszezik, most már ismét versenyzői szinten. Reggelente jelentkező periorbitalis oedema jelenti számára az egyetlen Gleevec-mellékhatást. A Leukaemia Lymphoma Alapítványnál munkálkodva segít pénzalapot szerezni. Ezáltal van lehetősége támogatni dr. Drukert és munkatársait abból a célból, hogy tovább kutassák és fejlesszék ezt az elbűvölő szert.

[Ref.: Együttélés vagy „boldogulás" a krónikus myeloid leukaemiával nem kis megpróbáltatást jelent betegeinknek. Ha orvos a beteg, hatványozottan nehéz a helyzet, hiszen a betegség minden részletét testileg és lelkileg is sokszorosan mélyebben kell átélnie, s csak különleges lelkierő birtokában lehet képes ilyen intelligens módon „megélni", feldolgozni a betegséget

s betegen is tovább küzdeni a „megoldásért", magáért és a többi betegekért. Köszönjük ezúttal is, hogy bizalmába fogadott bennünket!]

Kiss Attila dr.

Képalkotó eljárások

A kétfázisú spirál-CT-vizsgálat diagnosztikai értéke a pancreas-adenocarcinomák operabilitásának eldöntésében. Valls, C. és mtsai (Institut de Diagnostic per la Imatge, Hospital Duran Reynals, Ciutat Sanitaria i Univesitaria de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spanyolország): AJR, 2002, *178*, 821-826.

A nyugati országokban a gastrointestinalis tumorok miatti halálozás 22%-áért a pancreas-adenocarcinoma felelős. A folyamatosan fejlődő diagnosztikus és terápiás lehetőségek ellenére az ötéves túlélés csak 3%. Ennek elsődleges oka a viszonylag késői diagnózis és a magas műtéti morbiditás, mortalitás. A sebészi technika fejlődésének eredményeként a pancreatico-duodenectomiák mortalitása 5% alá csökkent. A szerzők a kétfázisú spirál-CT-vizsgálatok pontosságát elemzik, mely a jelen álláspont szerint definitív diagnosztikus értékű a terápia eldöntésének szempontjából. 76 beteg vizsgálatainak eredményeit ismertetik a sebészi beavatkozás eldöntésének szempontjából. Ezek a következők: májmetastasis, vascularis érintettség, regionális nyirokcsomóáttét. Külön vizsgálták és osztályozták a tumor vascularis érintettség kérdését. A vizsgálatok alapján 39 beteg került műtétre, és közülük 34 bizonyult sebészileg kuratívnak.

A sebészi beavatkozás 25 esetben sikeres volt. 9 betegnél – akiket a CT-vizsgálat operábilisnek véleményezett – a műtét során kerültek felfedezésre a máj- és nyirokcsomó-metastasisok, illetve vascularis érintettség. Összességében a spirál-CT-vizsgálat 77% diagnosztikus pontosságú volt. Legnagyobb hátrányának azt tartják, hogy a kisméretű májmetastasisok nem mindig kerülnek felfedezésre.

Puskás Tamás dr.

LEVELEK A SZERKESZTŐHÖZ

Észrevételek az anthrax témaköréhez

T. Szerkesztőség! Mindig nagy érdeklődéssel olvasom fáradhatatlan szorgalommal író kitűnő orvostörténészünk Szállási Árpád dr. cikkeit, melyek többnyire a magyar orvostörténelmi múlt egyes jelentős, ismert, máskor méltatlanul elfelejtett alakjának emlékét idézik fel. A magyar orvostörténelem ugyanis Weszprémi óta elsősorban biográfiai beállítottságú. Ez így helyes, hiszen e téren még mindig sok adósságunk van. Ebből eredően azonban jóval kevesebb figyelem jut a betegségtörténetnek, jóllehet a betegségek oktanára, kórfejlődéstanára, kórismézére, gyógykezelésére és leküzdésére vonatkozó ismeretek az orvostudomány szellemtörténeti fejlődésének lényegét alkotják. Ezért külön örömmel olvastam nevezettnek az Orv. Hetil., 2002, *143*, 1591–1593. oldalain megjelent „Anthrax-probléma a reformkori Magyarországon" c. dolgozatát, mely Csorba József és Topperczer Tamás doktorok e témáról készített díjnyertes pályamunkáit ismerteti.

Az ismertetés időszerűségéhez nem fér kétség; a frissen, élvezetesen megírt cikk befejező soraiba azonban sajnálatos hiba csúszott, ez korrekcióra szorul. Az anthrax elleni védőoltást ugyanis nem Koch, hanem Pasteur fedezte fel, ráadásul e felfedezése epochális jelentőségű nemcsak a fertőző betegségek oktana és az ellenük irányuló specifikus védekezés, a védőoltások, hanem az orvostudomány, a világnézeti fejlődés, végső soron az élővilág történetében. Pasteur Pouilly le Fort-ban bemutatott sikeres védőoltási kísérlete világraszóló jelentőségű volt és maradt, sőt magyar vonakozása is lett: Pasteurt meghívták Magyarországra, hogy itt is mutassa be eredményeit, mert az anthrax – mint az irodalmi adatokra hivatkozva Szállási dr. is hangsúlyozta – súlyos problémát jelentett hazánkban is. Pasteur nem maga jött el, hanem munkatársát, Thuilliert küldte Budapestre. A kérdés további – ismert – részletének taglalása helyett csupán annyit említek, hogy ekkor indult a magyar anthrax-kutatás, amely Preisz Hugó, Detre László, Tomcsik József, Ivánovics György és mások tevékenysége által a világ élvonalába került.

Az anthraxot egyébként Mózes II. könyve (az Exodus), továbbá műveikben Homérosz, Seneca, Ovidius, Livius, Plinius és mások is említik. Az állatokat tömegével pusztító anthrax Pasteur védőoltásai előtt Franciaországban, Oroszországban, Afrikában, Amerikában és Ausztráliában emberek között is hatalmas járványokat okozott. Kircher Atanáziusz (1601–1680) szerint 1617-ben 60 000 ember életét oltotta ki; Oroszország Novgorod kormányzóságában 1867-ben 528 ember halt meg lépfenében, amit ott „szibériai fekélynek", „szibériai pestisnek" vagy „jasvának" neveznek. A betegség ázsiai Oroszországban még 1899-ben is közel 100 000 ember halálát idézte elő. A XIX. században gazdag állattenyésztéséről híres Magyarország járványhelyzete ennek fényében korántsem látszik különlegesnek, a betegség hazai jelentőségét mégis mutatja, hogy Kétli és Korányi által szerkesztett híres, azóta is felülmúlhatatlan ötkötetes belgyógyászati kézikönyvben maga Korányi Frigyes írta a „Lépfene" c. fejezetet.

Az anthrax különféle elnevezéseiről, kialakulásával kapcsolatos vélekedésekről és hiedelmekről, magyar népi orvoslásának történetéről is sokat lehetne és kellene írni. A magyar orvostörténelmi múlt kimeríthetetlenül gazdag tárháza mindannyiunk számára kínálja kincseit. Csak remélni tudjuk, hogy ezek feltárása új évezredünk korai szakaszában vaskos kötetben összefoglalva fogja a művelt világ elé tárni hazánk művelődéstörténetének nagyszerű hagyományait.

Karasszon Dénes dr.

„Mellékleletként" felfedezett szifiliszes esetek

T. Szerkesztőség! Magánrendelőmben évek óta végzek anonym szűréseket. A kialakult gyakorlat szerint homoszexuálisok és férfi prostituáltak is

szép számmal veszik igénybe ezt a „szolgáltatást". A laboratóriumi hátteret a Szent László Kórház Immunológia Laboratóriuma biztosítja (TPHA/tesztet használnak). A fokozott rizikót hordozó jelentkezők miatt a laboratórium bevezette a HIV-vizsálat mellett a szifilisz szűrését is. Az eltelt 14 hónap alatt több olyan férfi jelentkezőt észleltünk, akinél a teszt pozitív lett. A pozitívak közül hatnál az anamnézisben nem szerepelt ez a betegség. Valamennyien tünet és panaszmentesek voltak. A vérvételeket más helyen, más módszerekkel megismételtük. A megismételt vizsgálatok is pozitív eredményt adtak. BAP-ot („biológiai aspecificitás") okozó más betegséget, állapotot nem észleltünk, nem találtunk. Az illetőket lege artis lekezeltük, kontaktusaikat a gondozóhálózat próbálta kideríteni. A tünetmentes megjelenés és a halmozódás tendenciája miatt véleményem szerint minden szakágban fontos a kollégáknak erre a betegségre is gondolni. A szifilisz-szerológiát ismét széleskörűen (pl. rutin vizsgálatoknál) ajánlom.

Sebestyén Ferenc dr.

A gócok szerepe

T. Szerkesztőség! Az Orvosi Hetilap 2002, *143*, 29. számában jelent meg „A gócok szerepe a betegségek kialakulásában" c. közlemény Gergely Péter dr. tollából. A cím túlságosan tágra nyitja a kapukat. A „gócok" fogalma még egyes számban is nagyon bizonytalan, a „betegségek"-ről nem is beszélve. A „góc" mibenlétének meghatározására az 1750. oldal 2. bekezdésében történik kísérlet. Eszerint „...fokális infekció, vagyis a paraziták (azaz a kórokozók) ideiglenes vagy állandó jelenléte a szervezet meghatározott helyén; ez egyúttal a primer infekció". A következő fejezet tévesnek minősíti azt a nézetet, hogy „...gócot krónikus infekciónak vélik, mely legtöbbször félig-meddig letokolt állapotban húzódik meg valahol a szervezetben". A nyelvi, stilisztikai szempontokat mellőzve, ez a megközelítés az ellentmondások, következetlenségek sokaságát hordozza szükségszerűen magában az ún. „gócbetegség" tárgyalás során.

A parazita élősdit, tányérnyalót jelent. A szöveg ezt a megnevezést tartalmazza a „gócbetegség" okozójának jelölésére. Ennek indokaként található kissé nehezen érthető magyarázat, az ellentmondás azonban nem oldható fel. Ha a parazita „nem feltétlenül okoz infekciót", hogyan okozhat mégis „góc"-ot?

Mikroorganizmusfelhőben élünk. A külvilággal érintkező köztakaró és nyálkahártyafelszín baktériumok, gombák tömegével fedett. Az élettani mikroflóra a szervezet védelmét szolgálja. Szó sincs tehát kórokozóról, de még parazitismusról is alig. Igaz, bizonyos körülmények között az élettani mikroflóra egyes tagjai valóban kórokozóvá válnak. Az enteralis flórából származó baktériumok „translocatiója" pl. pancreatitis acuta esetén akár végveszélybe is sodorhatja az individuumot. Ismeretes, hogy egyértelműen patogén mikroorganizmusok rövidebb-hosszabb időre megtelepedhetnek a szervezet meghatározott pontján (colonisatio), amiből vagy származik kóros következmény, vagy nem. Mi a helyzet a bélférgességgel? A bélférgek a szó eredeti értelmében paraziták, de a *Diphyllobothrium latum* mégis okozhat megaloblastos anaemiát. Ez „gócbetegség"?

A patogén mikroorganizmus bejutása a szervezetbe valóban nagyon összetett, többlépcsős folyamat az esetek többségében. A szerveket nem csak a kórokozó inváziója esetén, hanem bármilyen egyéb okból bekövetkező szöveti sérülés (tumor, necrosis, trauma) kapcsán lokális és általános elhárító, védekező reakciót indít be. Ennek az egész szervezetet érintő védekező válasznak a szerepe a támadó ágens, a létrejött szöveti károsodás kiküszöbölése, az eredeti állapot visszaállítása. Ez bekövetkezhet úgy, olyan helyi történésekkel, hogy észre sem vehető (pl. tűszúrás). Ha a lokális laesio (akár tűszúrás) bakteriális infekcióval szövődik, észrevehető helyi inflammatio képződik. Ha pedig a helyi sérülés súlyos, kiterjedtebb, vagy a kórokozó ágens a véráramba jut, heveny általános tünetek jelentkeznek (hidegrázás, láz, cardiovascularis zavarok stb.). Ez a szervezeti akut fázis reakció. A szervezeti elhárító reakció integráns része a helyi „gyulladás" az ismert klasszikus ismérvekkel. Az elhárító válasz eredménye a külső és belső tényezők egymáshoz viszonyitott arányaitól függően különböző lehet. Bekövetkezhet restitutio ad integrum, nyoma sem marad a szervezetet ért támadásnak. A helyi laesio viszonylag gyorsan, általános szervi funkciózavarok nélkül rendeződik, de pl. egy heg árulkodik a bőrben, vagy callus, meszes góc másutt a lezajlott sérülésről. A szervezeti elhárító válasz nem képes a támadás maradéktalan megszüntetésére, az infekciós folyamat krónikussá válik, körülírt (pl. granuloma, „góc") vagy kevéssé körülírt (pl. bronchitis chr.) elhúzódó szöveti laesio keletkezik. Az is lehetséges, hogy a támadó ágens tulajdonságai vagy a szervezet állapota (immundeficiencia) vagy az inadekvát válaszreakció (kóros reguláció) miatt a szervezet elpusztul. Ha tehát infekcióról beszélünk, „góc" sem képzelhető el a kórokozó + lokális szöveti reakció nélkül.

Ezen alapvető, elvi megállapítások elfogadása mellett a HCV infekciós történés láncolatában elfogadható, van létjogosultsága „gócbetegség"-ről szólni: vírusbejutás a szervezetbe → a májszövet hematogén infekciója → hepatocytakárosodás + szöveti reakció → cryoglobulinaemia → vasculitis szindróma. De miként kell megítélni pl. a sinusitis frontalist, maxillarist, sphenoidalist, az otitis mediát? Ezek általában nem első infekciós helyek, lehetnek akutak, szubakutak és krónikusak egyaránt. Ezek nem „góc"-ok? Hogyan minősítendő a tonsillitis, appendicitis, amelyek hasonlóan mutathatnak akut és krónikus lefolyást? Mit kezdjünk a bronchitis chr.-val. Ez nálunk is, másutt is népbetegség. „Góc"-e a *Helicobacter pylori* okozta gastritis chr. (ulcus, esetleg lymphoma okozásával), vagy a *Chlamydia pneumoniae*-val kapcsolatos atherosclerosis?

Megkerülhetők ezek a kérdések ma, amikor „góc"-ról, „gócbetegség"-ről beszélünk? A lap „A mindennapi gyakorlat kérdései" címszó alatt közli a dolgozatot. Ezeket nehéz nem közéjük sorolni. Érdekességként meg lehet említeni a PFASPA-szindrómát, a pustulosis palmaris et plantarist, esetleg még a verruca peruana (Bartonellosis) esetét is, de sem elméletileg, sem gyakorlatilag nem ezek a ma orvosának elementáris gondjai.

Ámulatba ejtő, hogy a tankönyvek, kézikönyvek mennyire mostohán kezelik a „góc" kérdését. Sokszor szinte teljesen elfelejtődik, említésre sem kerül. Akkor hát mi a teendő? „Góc" és „gócbetegség" pedig nincs, nincs miről beszélni. Vagy ha mégsem intézhető el ilyen egyszerűen a kérdés, akkor mit lehet tenni? Az biztosan állítható, hogy ma a „gócbetegség" problémaköre nagyon nehezen megfogható, megközelíthető. Analitikus adatok özönével rendelkezünk, ezt termeli a kutatók zöme, a szintézis elvégzésére alig van vállalkozó, kutató. Rendkívüli teoretikus és gyakorlati ismeretek birtokában lévő szakember vállalkozhat a siker akár csak halvány reményében is a kérdéskör taglalására. Precíz, egyértelmű definíciók alkalmazása, kristálytiszta, kiérlelt fogalmak, gondolatok, a tárgyalt terület pontos körülhatárolása szükségesek ahhoz, hogy elméletileg és gyakorlatilag hasznos mű szülessen.

Ut desint vires, tamen est laudanda voluntas.

IRODALOM: 1. *Brandtzaeg, P., Baekkevold, E. S., Farstad, I. N. és mtsai:* Regional specialization in the mucosal immune system: what happens in the microcompartments? Imm. Today, 1999, *20,* 141-151. – 2. *Jakab, L.:* Pancreatitis acuta: a szervezeti inflammatoricus válasz. Orv. Hetil., 1996, *137,* 2141-2147. – 3. *Jakab L., Kalabay L.:* A szelektinek élettani, klinikai szerepe. LAM., 1996, *6,* 284-292. – 4. *Jakab, L., Kalabay, L.:* The acute phase reaction syndrome: The acute phase reactants. Acta Microbiol. Immunol. Hung., 1998, *45,* 409-418. – 5. *Thiagarajan, P.:* Atherosclerosis, autoimmunity, and systemic lupus erythematosus. Circulation, 2001, *104,* 1876-1877.

Jakab Lajos dr.

T. Szerkesztőség! Jakab Lajos professzor a tőle megszokott részletességgel – de sajnos elveszve a részletekben – szólt hozzá a „góc-gócbetegség" problémájához. A levél jó szándékát nem kétlem, de – a levél ismételt elolvasása után is – az volt a benyomásom, hogy nem értette meg a közlemény lényegét. Különben nem kérdezne például olyat: hogyan okozhat a parazita gócot, ha infekciót nem okoz. Ez annál is inkább sajnálatos, mert, az autoimmun betegségek zömének etiopatogenezisét csak az értheti meg, aki elfogadja, hogy nem szükséges a baktérium vagy *Mycoplasma* vagy egyéb élőlény folyamatos jelenléte a betegség létrejöttéhez.

Ha pedig a levélíró intenciója az volt, hogy sejtesse, a probléma olyan bonyolult, hogy tárgyalására, vagy netalán megoldására nem szabad vállalkoznunk (vállalkoznom), akkor gondolatmenete – beleértve a szép, de ide nem illő Ovidius idézetet is – hibás. Nem tartom magamat „rendkívüli teoretikus és gyakorlati ismeretek birtokában lévő szakembernek" (és remélem a levélíró sem tartja magát annak), mert a góc-gócbetegség problémáját nem ilyen csodálatos képességű egyének fogják megoldani, hanem olyan egyszerű lehetőségek, mint pl. a kontrollált klinikai vizsgálatok, melyek sajnálatos módon csak most és csak egy-egy részterületen (pl., poststreptococcalis uveitis) vannak folyamatban. A bizonyítékokon alapuló orvoslás egyébként csak és kizárólag ilyen problémamegoldást támogatna.

A levél végén közölt referenciák aligha adnak választ a levélíró kérdéseire. Ha kívánja szívesen rendelkezésére bocsátom azt a mintegy kétezer irodalmi hivatkozást tartalmazó jegyzéket, mely a góckérdés témájában az elmúlt 20 esztendőben született.

Gergely Péter dr.

BESZÁMOLÓK

Médiával az egészségünkért

Budavári környezetben, a Magyar Kultúra Alapítvány székházában került megrendezésre a „Médiával az egészségünkért" országos konferencia 2002. július 11-én. Az egész napos program nyitó előadását az Egészségügyi Szociális és Családügyi Minisztérium részéről *Hargittai Mária dr.* helyettes államtitkár tartotta, külön köszönetét fejezte ki a rendkívüli hőségben az ország távolabbi régióiból érkezett meghívottak részvételét illetően, ezzel is jelezvén, a konferencia nem titkolt célja – nemcsak az időbeli, de a térbeli akadályok leküzdése – is megvalósulni látszott. Bevezetőjében kiemelte az orvostársadalom és a média rendkívüli felelősségét a követendő életvitel kialakításában, valamint a prevenció jelentőségét a családtervezéstől egészen az időskorúak szociális ellátásáig. Kitért a követendő magatartásformák kialakításának fontosságára, hangsúlyozva az oktatás szerepét, szorgalmazva a néhány évtizede még sikeresen működött egészségtan tantárgy újbóli bevezetését. *Tasáry Ilona dr.* fővárosi tisztifőorvos az Állami Népegészségügyi és Tisztiorvosi Szolgálat képviseletében kapcsolódott a helyettes államtitkárasszony gondolataihoz, hangsúlyozva az egyén felelősségét is az egészségnevelés primer és szekunder területein való részvétel vonatkozásában. Rámutatott a média kulcsszerepére, a kommunikációs csatornák működésének interaktív voltára ebben a tekintetben. Felsorolt néhány, az ÁNTSZ által működtetett tanfolyamot, egészséges életvitelt bemutató kezdeményezést, melyek népszerűsítésébe a média képviselőinek is aktív szerepet szánt (egészségnapok, főzőtanfolyam, táplálkozási- és életvezetési tanácsadás, telefondoktor). *Jánosi György,* gyermek-, ifjúsági- és sportminiszter szintén aláhúzta a média értékközvetítésben vállalandó szerepét, utalva néhány valóban hatékony reklámra pl. Kovács István világbajnok ökölvívó „Legyen a sport a szenvedélyed!" szlogenjére, mely a kábítószer-ellenes propagandában kiemelten példaértékű médiatevékenység. Hangsúlyozta táplálkozási szokásaink reformjának szükségességét is, általános derültséget keltve az előadóteremben „nem juthatunk el egyik napról a másikra a nagymama főztjétől a magevésig" mondatával. Kitért a minisztérium konkrét portfoliójára, mely húszféle kezdeményezést tervez 200 millió Ft értékben (Tartsd a formád, Sport 25 stb.).

Az OPNI részéről *Szádóczky Erika,* a konferencia szervezőjének, a Psychofarm Kft.-nek képviseletében pedig *Ágoston Gabriella dr.* hangsúlyozta a genetikai adottságok figyelembevételét a betegségek megelőzésében „Az egészség nem a betegség hiánya" jelmondat szellemében.

A kérdéskör pszichés oldalról való megközelítését *Daubner Béla dr.* pszichiáter (Országos Pszichiátriai és Neurológiai Intézet) élvezetes előadásmódja és plasztikusan vázolt mondanivalója sokakban maradandó emléknyomot hagyott. Az orvos-beteg kapcsolatban jelentkező időhiány, a társadalomtól és önmagától elidegenedett személyiség pszichéjében fel nem dolgozott stressz valódi szomatikus panaszokat produkál, melyeket még mindig elsősorban tüneti kezeléssel, gyógyszerekkel próbálnak orvosolni (infarktus, magas vérnyomás, bőrbetegségek, daganatos betegségek stb.). Ennek demonstrálására rendkívül sok szomatikus panasszal rendelkező paciens – a problémák valódi gyökerét kutatandó – tudati határállapotban lévő önvallomásának lehettünk részesei videofilm segítségével.

A megrázó képsorokat feloldandó *Vojnik Mária dr.,* a Parlament Egészségügyi Bizottságának elnöke beszélt a reklámok jelentőségéről, azok üzenetértékéről, melyben a média átlépheti saját korlátait és közvetítő szerepet játszhat az egészséget értékként feltüntető minta kialakításában és népszerűsítésében. Kitért az úgynevezett „plázakultúra" lehetőségére is, ahol a csellengő célcsoport szívhatná magába: „Az egészség, mint jó mosó-

por" megújító szemléletet. A egészségügy oldaláról a konferencia záró előadását *Barabás Katalin dr.*, a Szegedi Tudományegyetem docense tartotta, az orvosegyetemek lehetőségeiről a posztgraduális képzésben. Kitért az 1800 orvost képző helyek kollektív felelősségére, saját lehetőségeik maximális kihasználására a preventív egészségügyi szemlélet megalapozásában és elterjesztésében, megemlítve az európai egyetemekkel való szoros együttműködést ezen a területen. A graduális képzés keretén belül kiemelte a Szegeden funkcionáló egészségtan-tanár szak évtizedes jelenlétét és jelentőségét az oktatási rendszerben.

A média képviseletében elsőként *Petrovszki Zoltán*, a Duna Televízió programigazgatója szólalt fel, rámutatva, hogy a tízéves csatorna történetében egyedülálló módon, már az alapító okiratban is szerepelt az anyaország és a határon túli régiók holisztikus emberképének magazinműsorokban való megjelenítése, preventív és integratív céllal (Harmónia, Kalendárium, Indul a nap stb.). Felhívta a figyelmet a média pluralitására ebben a tekintetben, kiemelte a metakommunikatív megfogalmazás minőségét és hatékonyságát az ifjúságnevelésben is (Tv maci, dr. Bubó rajzfilmsorozat stb.).

A Kossuth Rádió adófőszerkesztője, *Perjés Klára* Nagy Lászlótól idézett: „Műveld a csodát, ne magyarázd!", majd hosszasan sorolta a budapesti mellett a kilenc vidéki stúdió által sugárzott műsorok és műsorblokkok tárházát (a teljesség igénye nélkül: Vendég a háznál, Krónika, Mindennapi tudomány, Gyógyír, Hangos recept, A szenvedélybetegségekről, Családi tükör, Szombat délelőtt stb.), majd kitért az egésznapos rendezvényekre is (Az egészség világnapja, Rákellenes világnap, Lélek- és szellemápolási tréning stb.). Gáláns gesztusként megemlítette a Petőfi Rádió zenével, sporttal, életmóddal foglalkozó, ismeretterjesztő, szórakoztató jellegű törekvéseit is, mely egy kialakuló új struktúra mentén körvonalazódik.

Az MTM-SBS Tv Rt. (2) képviselőjeként *Juhász Árpád*, a népszerű tévés személyiség tért ki a kereskedelmi televíziók közszolgálati funkciójának szerepére és szükségességére. Legfontosabb feladatként a prevenciót nevezte meg, utalva az Egészségügyi magazin Segíts magadon, a Jó reggelt Magyarország orvosi rovata és a Napló című műsorok jelentőségére ebben a tekintetben. Megemlítette a drogmegelőző reklámok direkt hatását és a Gyermekkórház valamint az Igazi vészhelyzet című sorozatok kiemelt nézettségi adatait.

Ezután *Kertész Viktória*, a Magyar Televízió kommunikációs vezetője példálózott nagymamájával, aki az osteoporosis témakörében tapasztalt média-összefogásra hivatkozva bíztatta unokáját, hogy „Látod, fiam, így kell ezt csinálni!".

A plenáris előadások végeztével dokumentumfilmet láthattunk a Nyugati téri aluljáróban megállított unatkozó fiataltól – aki dohányzik, kólát iszik és egyáltalán nem törődik az egészségével – a kétgyermekes családanyáig, aki ugyan szeretne helyesen táplálkozni, eljárni sportolni, de sem ideje, sem pedig a pénztárcája nem engedi. A filmben egészségügyi szakértők elemezték a látottakat.

A konferencia zárásaként szekcióviták folytak: 1. Egészségüggyel foglalkozó televíziós és rádiós műsorok szerepe az egészségnevelésben. Kapcsolattartás az egészségügy szereplőivel. Szenzációvadászat vagy lakossági szolgáltatás? 2. A prevencióban élenjáró orvostudományi műhelyek eredményeinek megjelenítése a médiában. 3. A mozgás, a sport, az egészséges táplálkozás valamint az egészségkultúra népszerűsítésére irányuló törekvések a televíziók és rádiók műsorpolitikájában. Az I. szekció ülését *Heim Pál dr.*, az MTV1 Forrás című egészségügyi és életmódmagazin főszerkesztője vezette. Élénk vita alakult ki a résztvevők között a kereskedelmi adók financiális lehetőségei és a népegészségügy képviselői között, mely azzal a konszenzussal zárult, hogy a magyar társadalom egészségesebb jövőjének szempontjából nem hagyható figyelmen kívül a média vezető szerepe, a gyermekeknek szóló filmek, egészségügyi témakörű vetélkedők, szappanoperákba csempészett szemléletváltó gondolatok, direkt reklámok vagy átfogó és hosszú távú népegészségügyi program kidolgozásának keretében, amely már kormányzati szintre emelkedett. A konferencia vendégkörének palettáját az egészségügy és a média képviselőin kívül civil érdeklődők köre is tarkította. Az előadásokon tévéfelvételek készültek, a szünetekben interjúkra került sor, ezzel is bizonyítva, hogy a konferencia elérte a célját: hasznos ismeretségek szövődtek a társadalom különböző érdekképviselői között. Reméljük, mindannyiunk egészségesebb jövője érdekében!

Honfy Ibolya

MEDICINA
Könyvkiadó Rt.

1054 Budapest, Zoltán utca 8.
Levélcím: 1245 Budapest, 5. Pf. 1012
Telefon: 312-2650 Fax: 312-2450
E-mail: medkiad@mail.axelero.hu
Honlap: www.medicina-kiado.hu

Kereskedelmi osztály

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

Márkaboltjaink

Medicina Könyvesbolt
1091 Budapest, Üllői út 91/A Telefon: 215-3786, 215-9618

Medicina Olvasószalon
1091 Budapest, Üllői út 89/C Telefon: 216-0596

Semmelweis Egyetem
Nagyvárad téri Elméleti Tömb
Zsibongó
1089 Budapest, Nagyvárad tér 4. Telefon: 210-2930/6447

Medicina Könyvesbolt
4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98. Telefon: (52) 411-600/5967

Medicina könyvárusító pavilon
Kenézy Gyula Kórház
4031 Debrecen, Bartók Béla út 2–26.

Medicina Könyvesbolt
7624 Pécs, Szigeti út 12. Telefon: (72) 536-000/1720

Medicina Könyvesbolt
6720 Szeged, Tisza L. krt. 48. Telefon: (62) 420-418

Az Országos Gyógyszerészeti Intézetben 2002. szeptember 1. és szeptember 30. között törzskönyvezett gyógyszerkészítmények

Készítmény neve	Forg. eng. tul.	Hatóanyag(ok)		Megjegyzés
		neve	tart.	
Iomazenil injekció 111 MBq/ml	Mallinckrodt	(123 I) iomazenil	111 MBq	radiofarmakon
Ultratechnekow 99 mTc-generátor 2,15 GBq	Mallinckrodt	(99 mTc) technécium	2,15 GBq	radiofarmakon
Trittico AC 75 mg retard tabletta	CSC	trazodone	75 mg	antidepresszáns
Trittico AC 150 mg retard tabletta	CSC	trazodone	150 mg	antidepresszáns
Sanval 5 mg filmtabletta	Lek	zolpidem	5 mg	altató
Sanval 10 mg filmtabletta	Lek	zolpidem	10 mg	altató
Calcichew D3 rágótabletta	Amersham Health AS	colecalciferol*	200 NE*	D-vitamin-tartalmú*
Multima filmtabletta	Béres Rt.	vitamins	–	vitaminkombináció
Piracetam-ratiopharm 800 mg filmtabletta	Ratiopharm	piracetam	800 mg	nootropicum
Piracetam-ratiopharm 1200 mg filmtabletta	Ratiopharm	piracetam	1200 mg	nootropicum
Replagal 1 mg/ml koncentrátum infúzióhoz	TKT Europe	agalsidase beta	1 mg/ml	anyagcserére ható gyógyszer
Espumisan gyöngy kapszula	Berlin Chemie	silicones	40 mg	puffadásellenes szer
Nimbex 5 mg/2,5 ml injekció	GSK Pharmaceuticals	cisatracurium	5 mg/2,5	izomrelaxáns
Nimbex 10 mg/5 ml injekció	GSK Pharmaceuticals	cisatracurium	10 mg/5ml	izomrelaxáns
Nimbex forte injekció	GSK Pharmaceuticals	cisatracurium	5 mg/ml	izomrelaxáns
Ultratechnekow Tc-generátor 4,306 Bq	Mallinckrodt	izotópdiagnosztikum, in vivo	4,306 Bq	radiofarmakon
Fluconazol-ratiopharm 50 mg kapszula	Ratiopharm	fluconazole	50 mg	gombaellenes szer
Fluconazol-ratiopharm 100 mg kapszula	Ratiopharm	fluconazole	100 mg	gombaellenes szer
Fluconazol-ratiopharm 150 mg kapszula	Ratiopharm	fluconazole	150 mg	gombaellenes szer
Fluconazol-ratiopharm 200 mg kapszula	Ratiopharm	fluconazole	200 mg	gombaellenes szer
Mabcampath 10 mg/ml koncentrátum infúzióhoz 3 ml-es ampulla	ILEX Pharmaceuticals Ltd	alemtuzumab	10 mg/ml	monoclonalis antitest
Estradot 37,5 tapasz	Novartis	estradiol	0,585 mg	nőgyógyászati készítmény
Estradot 50 tapasz	Novartis	estradiol	0,78 mg	nőgyógyászati készítmény
Estradot 75 tapasz	Novartis	estradiol	1,17 mg	nőgyógyászati készítmény
Estradot 100 tapasz	Novartis	estradiol	1,56 mg	nőgyógyászati készítmény
Prevenar vakcina fecskendőben	Wyeth Whitehall Hungary kft	vaccina	–	vakcina
Prevenar vakcina	Wyeth Whitehall Hungary kft	vaccina	–	vakcina
Begrivac vakcina fecskendőben	Chiron Behring GmbH	vaccina	–	vakcina
Influvac vakcina fecskendőben	Solvay	vaccina	–	vakcina
Singulair mini 4 mg rágótabletta	MSD	montelukast	4 mg	légúti betegségre ható szer

A *-tel jelölt készítményekben csak a fő hatóanyagot tüntettük fel.
Megjegyezzük, hogy a törzskönyvezett gyógyszerkészítmények csak az Egészségügyi Közlönyben történt kihirdetés után kerülhetnek forgalomba.

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

Helyreigazítás

Az Orvosi Hetilap 143. évfolyam *39.* számának 2261. oldalán Az „Országos Gyógyszerészeti Intézetben 2002. július 1. és július 31. között törzskönyvezett gyógyszerkészítmények" felsorolásában a Roferon injekció (Roche) hatóanyaga tévesen jelent meg. A *Roferon-A* 18 MIU/0,6 ml injekció patron (Roche) hatóanyaga *helyesen: interferon alfa-2a.*

A hibáért Olvasóink szíves elnézését kérjük.

HÍREK

Meghívó

Az **Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet** (ORFI) és a **Budai Irgalmasrendi Kórház** (BIK) következő közös tudományos ülését *2002. december 2-án* tartja.

Program:

Az ORFI-rezidensek esetismertetései

Tefner Ildikó dr.: Spondylitis ankylopoetica, sacroileitis nélkül
Juhász Péter dr.: Gomba-sepsis
Jónap Ildikó dr.: Non-Hodgkin lymphoma relapsusának salvage-kezeléssel elért eredménye
Gaál Ramóna dr.: Tüdőtumor sajátos manifesztációja
Király Márta dr.: Autoimmun betegség vagy paraneoplasia?

A tudományos üléseket továbbra is *14^{30} órai* kezdettel tartjuk a Lukács Klubban.
Megjelenésére feltétlenül számítunk.

A **Szent János Kórház** *2002. december 5-én* (csütörtök) 14 órára tudományos ülést szervez.

Téma:

Határterületek a gyermek- és felnőtt gasztroenterológiában

Üléselnök: *Harmat György dr.*
Székely György dr.
Előadók: *Polgár Mariann dr.*
Siket Ferenc dr.

Az ülés helye:
Szent János Kórház-Auditórium,
Budapest, XII., Diósárok u. 1.

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

Santayana

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

Az Országos Tisztifőorvosi Hivatal pályázatot hirdet **az ÁNTSZ Győr–Moson–Sopron Megyei Intézete** *megyei tisztifőorvosi* feladatkörének ellátására köztisztviselői kinevezéssel és határozatlan idejű vezetői megbízással az alábbiak szerint.
Pályázati feltételek:
– egyetemi szintű általános orvosi, vagy higiénikus orvosi, vagy fogorvosi szakképzettség és szakorvosi képesítés
– legalább 10 éves szakmai és 3 éves vezetői gyakorlat
Előnyt jelent:
– közegészségtan-járványtan szakvizsga
– közigazgatási szakvizsga
– idegen nyelv ismerete
A pályázathoz csatolandó:
– szakmai önéletrajz és szakmai program
– erkölcsi bizonyítvány, (ha a pályázó erkölcsi bizonyítványhoz kötött munkakörben dolgozik, az erről szóló igazolás)
– végzettséget, képzettséget, nyelvismeretet igazoló okiratok másolata
– nyilatkozat arról, hogy a pályázati anyagot az eljárásban résztvevők megismerhetik.
Pályázati határidő: a Belügyi Közlönyben történt megjelenéstől számított 15 nap. Elbírálás: 30 napon belül.

A **Városi Önkormányzat Rendelőintézete** (3400 Mezőkövesd, Mátyás király u. 75.) orvos-igazgatója pályázatot hirdet a Rendelőintézetben 1 fő *ideggyógyász szakorvosi* állásra, főfoglalkozásban.
Az állás betöltéséhez Magyarországon szerzett diploma, szakorvosi képesítés, 5 éves szakmai gyakorlat, önéletrajz és erkölcsi bizonyítvány szükséges.
Az állás azonnal betölthető, Miskolcról vagy Egerből történő kijárással is megoldható.
Bérezés a Kjt., illetve megállapodás szerint.
Lakást az Önkormányzat személyes megbeszélés alapján biztosít.
Az állásra a pályázatot *Zelei Borbála dr.* orvos-igazgató részére a fenti címre kell benyújtani.

Az **ÁNTSZ Budapest Fővárosi Intézete** *közegészségügyi-járványügyi felügyelői* feladatok ellátására keres közegészségügyi-járványügyi felügyelői diplomával rendelkező *munkatársakat.*
A pályázatot *Tasáry Ilona dr.* fővárosi tisztifőorvosnak címezve a megjelenéstől számított 15 napon belül az alábbi címre várjuk: ÁNTSZ Budapest Fővárosi Intézete Humánpolitikai Osztály 1138 Budapeset, Váci út 174.

A **Semmelweis Egyetem Főiskolai Kara** fő- vagy részállású *anatómiai oktató* állást hirdet pályázat útján.
Feltételek:
orvosi diploma, szakterületének megfelelő gyakorlat, jó előadókészség, egy idegen nyelv előadóképes ismerete, tudományos kutatásban szerzett gyakorlat.
Részletes információ kérhető *Polgár Veronika dr.* intézetvezetőtől (Morfológiai és Fiziológiai Intézet) a 486-4870-es telefonszámon.

A **Fővárosi Madarász utcai Gyermekkórház – Rendelőintézet** (1131 Budapest, Madarász u. 22–24.) pályázatot hirdet *1 fő labor-szakorvosi* állás betöltésére.
Az állás betöltésének feltétele: laborszakvizsga, de közvetlen szakvizsga előtt állók jelentkezését is várjuk.
Az állás azonnal betölthető.
A pályázatokat kérjük *Harmat György dr.* főigazgató főorvosnak a fenti címre küldeni.

ELŐZETES

AZ ORVOSI HETILAP KÖVETKEZŐ SZÁMAINAK TARTALMÁBÓL

Hepatitis C vírusinfekció – 12 év után. Haladás a krónikus C hepatitis terápiájában
Pár Alajos dr.

A gyermekkori leukaemiás megbetegedések epidemiológiai vizsgálata hazánkban, az 1980 és 2000 közötti 21 évre vonatkozóan
Török Szabolcs dr., Borgulya Gábor dr., Jakab Zsuzsanna dr., Schuler Dezső dr., Fekete György dr.

Agyi atrófia és kognitív zavar sclerosis multiplexben
Pál Endre dr., Kosztolányi Péter dr., Perlaky Petra dr.

Krónikus pericarditis Hodgkin-kórban
Miltényi Zsófia dr., Gergely Lajos dr., Illés Árpád dr.

Újabb lehetőségek az akut pulmonalis embolia diagnosztikájában és terápiájában
Boda Zoltán dr.

A bélnyálkahártya immunhisztológiai eltérései krónikus gyulladásos bélbetegségekben
Arató András dr.

A diabetes mellitus előfordulása malignus szájüregi daganatos beteganyagon
Ujpál Márta dr., Matos Orsolya dr., Bíbok György dr., Szabó György dr.

Transcervicalis myomaresectiók eredményeinek elemzése beteganyagunkban
Birinyi László dr., Kalamász Nikolette Zsófia drd., Major Tamás dr., Borsos Antal dr., Bacskó György dr.

Nappali kórházban kezelt mozgásszervi betegek körében végzett felmérés Beck-féle depresszió önértékelő kérdőívvel
Fazekas Gábor dr., Lengyel Éva dr., Réthelyi János dr., Kullmann Lajos dr.

Gyulladásos bélbetegségek konzervatív kezelése
Nagy Ferenc dr.

Elülső keresztszalag pótlás során alkalmazott femorális press-fit rögzítés. Korai eredmények
Pavlik Attila dr., Hidas Péter dr., Tállay András dr., Berkes István dr.

A citogenetikai vizsgálat és fluoreszcencia in situ hibridizáció párhuzamos alkalmazásának jelentősége krónikus granulocytás leukaemiában és myelodysplasiás szindrómában a 8-as triszómia és a 7-es monoszómia kimutatására
P. Szabó Gabriella dr., Balogh Erzsébet dr., Jakab Zsuzsanna dr., Germán Péter, Bodnár Ferencné, Kiss Attila dr., Telek Béla dr., Oláh Éva dr.

Gépjárművezetői alkalmasság megítéléséről – egy eset tanulsága kapcsán
Jánosi András dr., Bárczi György dr., Kiss Béla dr., Becker Dávid dr.

A transzplantált vese hosszú távú működését befolyásoló faktorok
Szabó Attila dr., Müller Veronika dr.

Hypertonia és menopausa
Masszi Gabriella dr.

Oddi-sphincter-dyskinesis – elhúzódó gyógyszeres kezelés vagy korai endoszkópos papillotomia
Kovács Ferenc dr., Gyökeres Tibor dr., Elek Gábor dr., Pap Ákos dr.

Szövődménymentes bakteriális vaginosis kombinált hüvelyi kezelése és standard monoterápiák összehasonlító vizsgálata
Milánkovics Márton dr., Baksay László dr., Plachy János dr.

Szülés után kialakuló izolált petefészektályog
Csorba Roland dr., Török Péter dr., Daragó Péter dr., Aranyosi János dr., Bodnár Béla dr., Borsos Antal dr.

Az LDL-receptor-család
Meilinger Melinda dr.

A gyermekkori pajzsmirigybetegségek előfordulása hazánkban
Péter Ferenc dr.

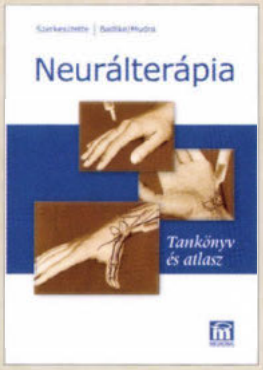
Endobronchialis ultrahangvizsgálat
Morócz Éva dr., Strausz János dr.

Előébrény-diagnosztikát követően fogant sikeres terhesség első hazai esete
Papp Zoltán dr, Fancsovits Péter, Bán Zoltán dr., Tóthné Gilán Zsuzsa, Urbancsek János dr.

Ursodeoxycholsav kezelés terhességi cholestasisban – egy eset kapcsán
Lengyel Gabriella dr., Fehér Rózsa dr., Gardó Sándor dr., Fehér János dr.

A közlemény sorrendje nem tekinthető véglegesnek.

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ *ajánlata*



Neurálterápia

Tankönyv és atlasz

Szerkesztette: G. Badtke, I. Mudra

Fordította: Hegyi Gabriella

Az orvosok neurálterápia iránti érdeklődése az utóbbi évtizedekben megnőtt, nem utolsósorban azért, mert a funkcionális szemlélet térhódítása, célszerű alkalmazása a medicinában bizonyos jelenségek új alapokon nyugvó magyarázatát tette lehetővé. A hagyományos kezelés mellett a reflexterápiás és természetes gyógymódokat maguk a betegek is egyre inkább ésszerű alternatívának tartják. Lehetőségei – mint minden más orvosi gyakorlatéi – csak akkor használhatók ki teljesen, ha a vele járó terápiás tevékenység elméletileg és gyakorlatilag egyaránt jól megalapozott.

A szerzők az orvostudomány különböző szakterületein évek óta aktív és sikeres neurálterapeuták. Könyvük biztosítja a módszert most megismerőknek a fájdalomterápia szempontjából nélkülözhetetlen ismereteket tevékenységük megkezdéséhez, egyszersmind lehetővé teszi a neurálterápiában már jártas kollégák ismereteinek elmélyítését. A szöveg megértését számos illusztráció segíti.

Az alternatív gyógymódok iránt érdeklődőknek, a módszert tanuló, illetve már alkalmazó orvosoknak egyaránt ajánljuk a könyvet.

Formátum: 168 × 238 mm *Terjedelem:* 200 oldal *Bolti ár:* 3800 Ft

Lencz László

A hagyományos kínai orvoslás

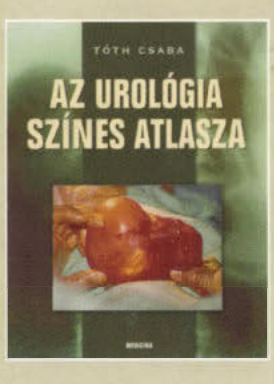
A nem konvencionális orvoslás izgalmas, átfogó rendszere a 4000 éves múltra visszatekintő hagyományos kínai orvoslás. Ez a hiánypótló munka összefoglaló, rendszerező módon dolgozza fel a kínai orvoslás teljes körét, amely – a legismertebb akupunktúra mellett – a dietetikát, a mozgásterápiát és a fitoterápiát is magába foglalja. A téma tudományos áttekintése mellett a könyv értékét növelik a lebilincselően megírt, idézetekkel gazdagított történeti áttekintés és a szerző személyes gondolatai.

Ajánlott a nem konvencionális orvoslásban jártas, vagy azt éppen most elsajátítani kívánó szakembereknek, a hagyományos kínai orvoslás vizsgára készülőknek, a téma iránt érdeklődő orvosoknak és orvostanhallgatóknak, valamint bátran ajándékozható – közérthető stílusa miatt – a laikus olvasónak is.

Formátum: 168 × 238 mm *Terjedelem:* 380 oldal *Bolti ár:* 4900 Ft

MEDICINA KÖNYVKIADÓ RT.
1054 Budapest, Zoltán utca 8. Levélcím: 1245 Budapest, 5. Pf. 1012
E-mail: medkiad@axelero.hu Honlap: www/medicina-kiado.hu
Kereskedelmi osztály: 1054 Budapest, Zoltán utca 7. Telefon: 302 6288 Telefon/fax: 302 6293

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ *ajánlata*



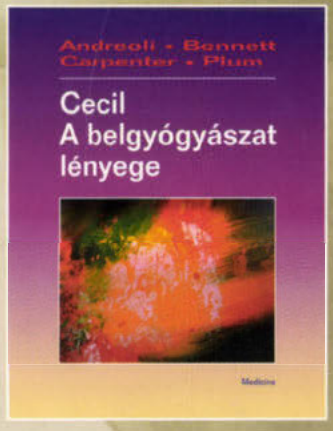
Tóth Csaba:
Az urológia színes atlasza

A szerzők mintegy százötven ábrán mutatják be a legfontosabb urológiai elváltozásokat: vese, ureter, húgyhólyag, húgycső, prostata, a nemi szervek fejlődési rendellenességei, daganatai, gyulladásai, sérülései, kövei. Minden esetben ismertetik az elváltozás főbb jellemzőit, diagnosztikáját, differenciáldiagnosztikáját, kezelési lehetőségeit, szövődményeit.

Formátum: 202 x 226 mm *Terjedelem:* 104 oldal *Bolti ár:* 2700 Ft

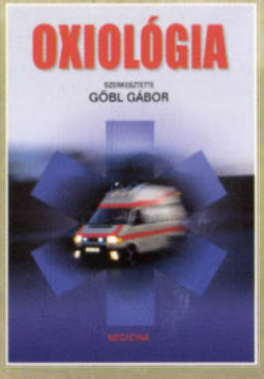
Andreoli, Bennett, Carpenter, Plum
Cecil: A belgyógyászat lényege
A magyar kiadást szerkesztette: Fehér János

Fordította: Aszalós Zsuzsa, Drexler Miklós, Lengyel Gabriella, Rácz Károly, Sipos Gábor, Sréter Lídia, Vereckei András



A „Cecil Essentials of Medicine" tankönyvet a W. B. Saunders Company első ízben 1986-ban adta ki. Az orvostanhallgatóknak szánt, a patinás „Cecil Textbook of Medicine" ismeretanyagán nyugvó, világhírű szakemberek által írt könyv 1997-ben már negyedik kiadásban jelent meg.
Szerkezeti és stiláris szempontból minden fejezet egyforma. A fejezetek elején a szerzők áttekintik a biológiai és patofizikai eredményeket; a diagnosztikai és a terápiás tudnivalókat algoritmusokba foglalták. A könyvet elsősorban orvostanhallgatóknak, családorvosi és belgyógyászati szakvizsgára készülő orvosoknak ajánljuk, de minden praktizáló orvos haszonnal forgathatja, ha szeretné felfrissíteni ismereteit vagy megoldandó diagnosztikai-terápiás problémája van.

Formátum: 214 x 275 mm *Terjedelem:* 1000 oldal *Bolti ár:* 7200 Ft



Oxiológia
Szerkesztette: Göbl Gábor

A teljesen új formában megjelenő Oxiológia az alapvető életműködések akut zavaraival és a legfontosabb komplex életműködések azonnali ellátást igénylő rendellenességeivel foglalkozik, de új szemlélettel: új, korszerű gyógyszerek, eszközök, eljárások ismertetésével egészül ki.

Formátum: 168 x 238 mm *Terjedelem:* 636 oldal *Bolti ár:* 4800 Ft

MEDICINA KÖNYVKIADÓ RT.
1054 Budapest, Zoltán utca 8. Levélcím: 1245 Budapest, 5. Pf. 1012
E-mail: medkiad@axelero.hu Honlap: www/medicina-kiado.hu
Kereskedelmi osztály: 1054 Budapest, Zoltán utca 7. Telefon: 302 6288 Telefon/fax: 302 6293