ORVOSI HETILAP

A l a p í t v a 1 8 5 7 - b e n

144. évfolyam, 44. szám 2003. november 2.

560 Ft

Mikrobiológiai és infekciószerológiai diagnosztikai lehetőségek intrauterin és perinatális infekciók esetén 2147

ÚJABB DIAGNOSZTIKAI ELJÁRÁSOK

A vékonybél kapszulás endoszkópiája 2159

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

Vesearteriolák háromdimenziós morfológiai vizsgálata normális és kóros körülmények között 2165

KAZUISZTIKA

Diabeteses ketoacidózis után kialakuló tetraplegia 2173

MINDENNAPOK GYAKORLATA

A felnőttkori 2-es típusú diabetes mellitus kezelése 2179

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 2185

BESZÁMOLÓK 2188

HÍREK 2191



A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

MEDICINA

ORV. HETIL. HU ISSN 0030-6002 144 (2003) 44 • 2145–2192 • Printed on acid free paper Indexed in Index Medicus, Medline, Excerpta Medica, Index Copernicus

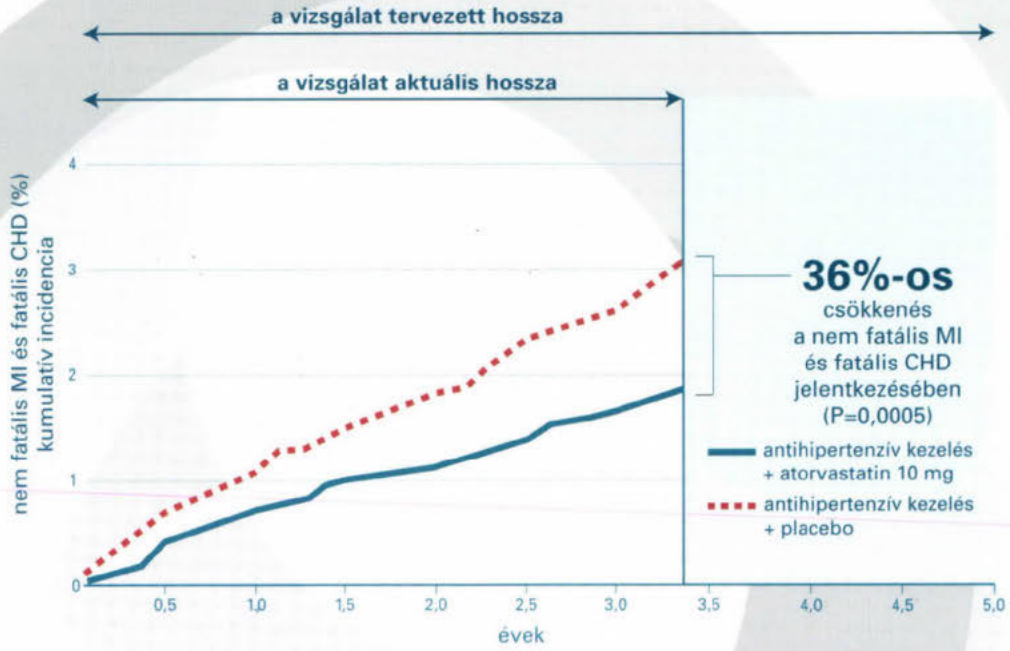
Anglo-Scandinavian ascot Cardiac Outcomes Trial

MÉRFÖLDKŐ JELENTŐSÉGŰ ÚJ STATINVIZSGÁLAT[1]: A LIPIDCSÖKKENTŐ ÁG EREDMÉNYE

SORTIS® atorvastatin calcium tablets

10 mg atorvastatin szignifikánsan csökkentette a CV-eseményeket

A nem fatális MI és fatális CHD kiemelkedően szignifikáns csökkenése a vizsgálat korai lezárását eredményezte[1]



A fatális és a nem fatális stroke szignifikánsan, 27%-kal csökkent már a vizsgálat 3,3 éve után[1]

A CV-események szignifikáns csökkenése, függetlenül a kiinduló TC-értékektől[1]:

a CV-előnyök következetesen jelentkeztek a betegekben, 5,6 mmol/l TC-érték felett vagy alatt egyaránt

Bizonyított előnyök egyedülálló betegpopulációban[1]: a vizsgálatban részt vevő 10 342 beteget hipertónia miatt (célértékig) kezelték, koleszterinszintjük normális vagy enyhén emelkedett volt (TC-szint ≤6,5 mmol/l)

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

ATC: C10AA05

Hatóanyag: 10 mg, ill. 20 mg, ill. 40 mg atorvasztatinum (atorvasztatin-kacium formájában) filmtablettánként. **Javallatok**: A diéta kiegészítéseként az emelkedett összkoleszterin-, LDL-koleszterin-, apolipoprotein-B és trigliceridszint csökkentése, primer hiperkoleszterinémiában, beleértve a familiáris hypercholesterinaemiát (heterozigóta forma) és kevert hyperlipidaemiában (Fredrickson szerinti IIa és IIb típus), ha a diéta és egyéb, nem gyógyszeres beavatkozások nem hoznak eredményt. **Homozigóta**: familiáris hypercholesterinaemiás betegek összkoleszterin- és LDL-koleszterinszint csökkentésének kezelésére alkalmazható. **Ellenjavallatok**: Túlérzékenység; aktív májbetegség vagy a szérumtranszaminázok tisztázatlan emelkedése a normális érték háromszorosa fölé; myopathia; terhesség, szoptatás; fogamzóképes korban a terhesség ellen nem megfelelően védekező nők számára. **Adagolás**: 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 kindulási 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. Beszűkült vesefunkciójú betegek Sortis-kezelése során a plazmakoncentráció vagy a lipidekre kifejtett hatás nem változik. Az adag módosítása így nem szükséges. **Mellékhatások**: Általában jól tűrhető, a mellékhatások többnyire enyhék és átmeneti jellegűek. A leggyakoribb mellékhatások (1 % vagy több mint 1 %): székrekedés, puffadás, emésztési zavarok, hasfájás, fejfájás, émelygés, myalgia, asthenia, hasmenés és álmatlanság. Klinikai jelentőségű szérumtranszaminász emelkedést (több, mint a normális érték felső határának 3-szorosa) a Sortis-szal kezelt betegek 0,8 %-ában mértek.

A szérum kreatinfoszfokináz (CPK) aktivitás emelkedését (a normális tartomány felső értékének 3-szorosát meghaladó mértékben) a klinikai vizsgálatok során a betegek 2,5 %-ában észlelték. A normális felső határát több mint 10-szeresen meghaladó értéket a Sortis-szal kezelt betegek 0,4 %-ában észlelték. Ezen betegek 0,1 %-a számolt be izomfájdalmakról, az izomzat érzékenységéről vagy gyengeségéről. **Gyógyszerkölcsönhatások**: Az atorvasztatin és ciklosporin, fibrátok, makrolid antibiotikumok, ideértve az eritromicint is, az azol-típusú antimikotikumok vagy nikotinsavszármazékok (niacin) együtt adása növeli a myopathia kifejlődésének kockázatát, melyhez ritka esetekben rhabdomyolysis, ill. - a myoglobinuria következményeként – veseelégtelenség csatlakozik. Sortis és warfarin egyidejű bevétele a kezelés első napjaiban a prothrombinidő kismértékű csökkenését eredményezte, ami 15 nap alatt normalizálódott. **Figyelmeztetés**: A kezelés kezdetekor és az után is szabályos időközökben el kell végezni a májfunkciós próbákat. Ha az ALT vagy AST érték tartósan meghaladja a normális érték háromszorosát, ajánlatos a Sortis adagját csökkenteni vagy a kezelést abbahagyni. Atorvasztatin-kezelés alatt álló betegekben megfigyeltek szövődménymentes myalgiát, izomgörcsöket. Meg kell szakítani az atorvasztatin-kezelést, ha a CPK-aktivitás jelentősen emelkedik, vagy ha myopathiát lehet kórismézni, ill. feltételezni. Myopathiára utaló tünetek esetén ellenőrizni kell a CPK-aktivitást a vérben. Ha az huzamosabb időn át jelentősen emelkedett marad (CPK nagyobb, mint a felső határérték tízszerese), javasolt az adag csökkentése vagy az atorvasztatin-kezelés abbahagyása. A Sortis ellenjavallt terhesség és szoptatás alatt.

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

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

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

1. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al, for the ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2003;361:1149-1158.
2. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al, for the ASCOT investigators. Rationale, design, methods and baseline demography of participants of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. J Hypertens. 2001;19:1139-1147.

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

Pfizer

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

Sort-2003/VI/50.

ORVOSI HETILAP

144. évfolyam 44. szám – 2003. november 2.



A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

Alapította • Established by
MARKUSOVSZKY LAJOS (1857)

Főszerkesztő • Editor in Chief
FEHÉR JÁNOS DR.

Főszerkesztő-helyettes • Deputy Editor
KELLER LÁSZLÓ DR.

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

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

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

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

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

G. Ács dr. (New York), A. Bignamini dr. (Milano), 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), A. Mogyorósi dr. (Richmond), 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
Tördelőszerkesztők: Fenyő Zsuzsanna és Zacsik Annamária
Nyomdai előkészítés: Trajan Könyvesműhely
Nyomás és kötés: Széchenyi Nyomda Kft., Győr, 2003
Felelős nyomdavezető: Nemere Zsolt ügyvezető

Terjeszti a Magyar Posta Rt. ÜLK és a Medicina Könyvkiadó Rt.
Előfizethető a kiadónál 1054 Budapest, Zoltán utca 8.,
telefon: (361) 331 0781, fax: (361) 312-2450, postautalványon vagy átutalással a kiadó 10200940-21511787 számú ABN-AMRO Banknál vezetett számlájára.
Előfizetési díj egy évre 18 000,- Ft, fél évre 10 000,- Ft, negyedévre 6000,- Ft.
Egyes szám ára 560,- Ft.

Subscription with postage and handling:
EUR 250 per vol.
INDEX: 25674 - ISSN 0030-6002

ELMÉLETI TOMB KÖZÖS KÖNYVTÁRA
1099-Budapest Nagyvárad tér 4.

ORVOSI HETILAP

144. évfolyam 44. szám – 2003. november 2.

A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

HUNGARIAN MEDICAL JOURNAL

November 2., 2003. Volume 144. No. 44.

OFFICIAL JOURNAL OF MARKUSOVSZKY LAJOS' FOUNDATION

Mikrobiológiai és infekciószerológiai diagnosztikai lehetőségek intrauterin és perinatális infekciók esetén
Kristóf Katalin dr., Latkóczy Krisztina dr., Rozgonyi Ferenc dr. 2147

ÚJABB DIAGNOSZTIKAI ELJÁRÁSOK

A vékonybél kapszulás endoszkópiája
Rácz István dr., Németh Artur dr., Tóth Ervin dr., Fork Frans-Thomas dr. 2159

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

Vesearteriolák háromdimenziós morfológiai vizsgálata normális és kóros körülmények között
Rázga Zsolt dr. 2165

KAZUISZTIKA

Diabeteses ketoacidózis után kialakuló tetraplegia
Mihalik Zoltán dr., Arányi Zsuzsanna dr., Siska Éva dr., Nyulasi Tibor dr., Pénzes István dr. 2173

MINDENNAPOK GYAKORLATA

A felnőttkori 2-es típusú diabetes mellitus kezelése
Winkler Gábor dr. 2179

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 2185

BESZÁMOLÓK 2188

GYÓGYSZERHÍRADÓ 2189

HÍREK 2191

OH-QUIZ 2191

Microbiological and infection serological diagnostic possibilities to detect inrauterinal and perinatal infections
Kristóf, K., Latkóczy, K., Rozgonyi, F. 2147

NEWER DIAGNOSTIC METHODS

Capsule endoscopy in small bowel diagnostics
Rácz, I., Németh, A., Tóth, E., Fork, F. T. 2159

ORIGINAL ARTICLES

Examination of normal and diseased kidney arteriole using the stereology
Rázga, Zs. 2165

CASE REPORTS

Acute quadriplegia after diabetic ketoacidosis
Mihalik, Z., Arányi, Zs., Siska, É., Nyulasi, T., Pénzes, I. 2173

EVERYDAY PRAXIS

Treatment of adult diabetes mellitus type 2
Winkler, G. 2179

FROM THE LITERATURE 2185

CONGRESS REPORTS 2188

DRUG NEWS 2189

NEWS 2191

OH-QUIZ 2191

Mikrobiológiai és infekciószerológiai diagnosztikai lehetőségek intrauterin és perinatális infekciók esetén

Kristóf Katalin dr.[1], Latkóczy Krisztina dr.[2] és Rozgonyi Ferenc dr.[1]

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Orvosi Mikrobiológiai Intézet, Budapest (igazgató: Rozgonyi Ferenc dr.)[1]
Genodia Molekuláris Diagnosztika, Budapest (laboratóriumvezető: Latkóczy Krisztina dr.)[2]

Az utóbbi évtizedekben létrejövő forradalmi változások a mikrobiológiai diagnosztikai vizsgáló módszerekben, az új, a szituációhoz adaptált mintavételi eszközök, a különböző transzportközegek, az automatizált berendezések, a molekuláris mikrobiológiai reakciók mindennapos laboratóriumi alkalmazása rendkívüli módon felértékelte a klinikai mikrobiológiát és infekciószerológiát a congenitalis fertőzések diagnosztikájában. A szerzők összefoglalják a hazánkban leggyakrabban előforduló perinatalis fertőzést okozó baktériumok, vírusok, protozoonok és sarjadzó gombák napjainkban elérhető, megfelelően felszerelt rutin laboratóriumokban elvégezhető mikrobiológiai diagnosztizálási lehetőségeit, külön hangsúlyt fektetve a mintavétel módjára.

Kulcsszavak: intrauterin fertőzések, perinatalis fertőzés, mikrobiológiai diagnosztika, molekulárbiológiai, szerológiai módszerek

Microbiological and infection serological diagnostic possibilities to detect intrauterinal and perinatal infections. Due to the revolutional development in sampling devices, transport media, automated equipments, microvolume probes and molecular microbiological techniques in the last decade new possibilities have become available for diagnosing microbiologically congenital infections in both the mother and the foetus and the newborn. This minireview gives an insite into the diagnostic tuls of clinical microbiology and infection serology by showing laboratory diagnostic processes of most frequent protozoal, viral and bacterial infections step-by-step. It exhibit an almost complete list of transplacental, intrauterinal and connatal infections. Attention is also focused to the complexity of the interrelationship between the clinical microbiology and infection serology data concering the infections of the mother and her offspring.

Key words: intrauterine infections, perinatal infections, microbiology diagnostics, molecular, serological methods

A perinatalis mortalitás napjainkban is gondot jelent. Csökkentése kiemelkedő feladat, hiszen egy adott populáció szociális helyzetét, az egészségügyi ellátás színvonalát is jellemzi. Mind a magzat, mind a koraszülött vagy érett újszülött különböző módon sérülhet, mely okok közül előkelő helyet foglal el az infekció. A perinatalis mortalitás 21%-a infekciós eredetű. Foetalis fertőzés kb. 2%-ban fordul elő, az újszülöttkori fertőzések előfordulását pedig az összes élve születettekre vonatkoztatva 10%-ra becsülik (15).

Egészen a múlt század utolsó évtizedéig a congenitalis fertőzés a vetélésből vagy a megszületett magzaton észlelt rendellenességek észleléséből vált nyilvánvalóvá. A terhesség alatt a klinikai mikrobiológia és az infekciószerológia klasszikus módszereivel igen korlátozott mértékben tudott hozzájárulni a congenitalis fertőzések korai objektív detektálásához. A múlt század végén a mikrobiológiai diagnosztikában, infekciószerológiában és magzati vizsgálómódszerekben létrejött forradalmi fejlődések alapvetően megváltoztatták a korai objektív diagnosztikai lehetőségeket. Az új, a szituációhoz adaptált mintavételi eszközök, a különböző transzportközegek és transzporttáptalajok, az automatizált berendezések, az antigének és ellenanyagok kimutatására szolgáló próbák miniatürizálása és a molekuláris mikrobiológiai reakciók mindennapos laboratóriumi alkalmazása a klinikai mikrobiológiát és infekciószerológiát rendkívüli módon felértékelte a congenitalis fertőzések diagnosztikájában.

A magzat fertőződésének lehetséges módjai

Congenitalis fertőzés haematogen úton, a kórokozó transplacentaris átvitelével jöhet létre rendszerint az anya terhesség idején szerzett primer, akut fertőzése során. A fertőzés következményét befolyásolja többek között a kórokozó virulenciája, szöveti, szervi tropizmusa, szaporodásának mechanizmusa, valamint a magzat fogékonysága, a terhesség kora.

Intrauterin fertőzés során az alsó genitalis tractusból ascendáló kórokozók a magzatburkok gyulladását, choroiamnionitist hoznak létre. A károsodott barrieren keresztül kórokozók áraszthatják el a magzatvizet, melyet a foetus lenyelve maga is fertőződhet. Ez a tí-

A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

Rövidítések: ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; PCR = polimeráz láncreakció (polymerase chain reaction); IF = immunfluoreszcens; EIA = enzyme-immuno assay; LCR = ligase láncreakció (ligase chain reaction); CMV = cytomegalovirus; HSV = herpes simplex vírus; VZV = varicella zoster vírus; HIV = humán immundeficiencia vírus; HPV = humán papillomavírus

pusú fertőzés ritkán transabdominalisan, az anya terápiás, diagnosztikus beavatkozása után is létrejöhet.

Connatalis fertőzésről akkor beszélünk, ha az újszülött szülés közben a fertőzött genitalis váladékkal, anyai vérrel, más testfolyadékkal kapcsolatba kerülve fertőződik. *Connatalis nosocomialis* fertőzés, ha a magzatot szülés alatt a szülést vezető személyzet fertőzi meg.

Postnatalis fertőzés a hospitalizált újszülöttek közvetlenül születés utáni, nosocomialis vagy ritkán otthoni fertőződése.

A maternofoetalis infekciók magzati halálhoz, abortuszhoz, koraszüléshez, sokféle és különböző mértékű magzati károsodáshoz vezethetnek. Kialakulhat újszülöttkori akut és/vagy perzisztáló fertőző betegség, vagy akár tünetmentes hordozó, ürítő állapot (22).

A terhesek, szülő és szült anyák szűrése, infekcióra való veszélyeztetettség szempontjából mikrobiológiai nyomon követése és kezelései a magzat, újszülött mikrobiológiai diagnosztikai vizsgálata jól kiegészíti, alátámasztja és objektivizálja a klinikai megfigyeléseket, hisztológiai vizsgálatokat, egyéb laboratóriumi vizsgálatokat és nagymértékben hozzájárulhat a perinatalis mortalitás csökkentéséhez, a megelőzhető megbetegedések elkerüléséhez. Sok esetben (pl. rubeola, toxoplasmosis, *Streptococcus agalactiae* hordozás, krónikus *Neisseria gonorrhoeae* fertőzés) a mikrobiológiai diagnózis a legmegbízhatóbb (44).

A kórokozó mikroorganizmusok spektruma

Régebben ezen típusú fertőzésekhez a TORCH fogalmát kapcsoltuk. A TORCH- (toxoplasma, „others": azaz egyéb virális és bakteriális fertőzések, rubeolavírus, cytomegalovírus, herpes simplex vírus) szindróma olyan krónikus fertőzések összefoglaló neve, amelyek gyakoriak a perinatalis korban és hasonló klinikai tünetekkel (hepatosplenomegalia, icterus, idegrendszeri elváltozások) és laboratóriumi paraméterekkel (pl. thrombocytopenia) járnak (31). Ma már a kórokozói spektrum jóval szélesebb (*1. táblázat*).

Mintavételi lehetőségek

Mivel a mikrobiológiai vizsgálati minta jellege és vételének technikája alapvetően határozza meg a vizsgálat eredményét, a szülész-nőgyógyászoknak, perinatológusoknak és gyermekgyógyászoknak épp úgy ismerniük kell ezeket a mintavételi technikákat, mint más diagnosztikai beavatkozásokat. A mikrobiológiai feldolgozásra szánt minta (pl. anyai és/vagy magzati vér, vérsavó, váladék, szövetminta) vétele és transzportja a feltételezett kórokozó tulajdonságainak megfelelően kell történjen. Fontos a megfelelő transzportközeg és/vagy transzporttáptalaj alkalmazása (*2. és 3. táblázat*). Kérdéses esetben ki kell használni a konzultáció lehetőségét a mikrobiológiai laboratórium szakorvosaival.

1. táblázat: A magzat és az újszülött anyai eredetű fertőzéseinek kórokozói, a fertőzés mechanizmusa és következményei

Kórokozó ágens	Fertőzési mód	Okozat
VÍRUSOK		
Rubeolavírus	transplacentaris	congenitalis rubeola
Cytomegalovírus	transplacentaris, anyatej	congenitalis zárványbetegség, tünetmentes vírusürítés
Herpes-simplex vírus	transplacentaris, ascendáló cervicalis vaginalis áthaladáskor	congenitalis generalizált, disszeminált herpes viraemia, neonatalis encephalitis
Varicella-zoster vírus	korai transplacentaris késői transplacentaris	congenitalis varicella újszülöttkori varicella
Coxsackie B, Echovírus	faeco-oralis	meningitis, myocarditis, hepatitis
Hepatitis B vírus	transplacentaris, anyatej vaginalis áthaladáskor	krónikus HBsAg hordozás neonatalis hepatitis
Hepatitis C vírus	transplacentaris	neonatalis hepatitis, krónikus hordozás
Humán parvovírus B19	transplacentaris	magzati anaemia, hydrops foetalis
Humán immundeficiencia vírus	transplacentaris, anyatej vaginalis áthaladáskor	congenitalis AIDS
Humán papillomavírus	intranatalis	rekurrens gégepapillomatosis
BAKTÉRIUMOK		
Treponema pallidum	transplacentaris	congenitalis syphilis
Borrelia burgdorferi	transplacentaris	koraszülés, magzatelhalás (?)
Chlamydia trachomatis	vaginalis áthaladáskor	pneumonia, conjunctivitis
Neisseria gonorrhoeae	vaginalis áthaladáskor	ophthalmoblenorrhoea, arthritis
Mycoplasma hominis	ascendáló cervicalis	pneumonia, meningitis
Ureaplasma urealyticum	ascendáló cervicalis	pneumonia
Streptococcus agalactiae	ascendáló cervicalis, vaginalis áthaladáskor	szepszis, pneumonia, meningitis
Escherichia coli	ascendáló cervicalis, vaginalis áthaladáskor	szepszis, pneumonia, meningitis
Listeria monocytogenes	transplacentaris	szepszis, pneumonia, meningitis
Mycobacterium tuberculosis	transplacentaris	koraszülés, magzatelhalás, congenitalis TBC
PROTOZOONOK		
Toxoplasma gondii	transplacentaris	tünetmentes vagy congenitalis toxoplasmosis
Trichomonas vaginalis	intranatalis	pneumonia
GOMBÁK		
Candida spp.	ascendáló cervicalis	szepszis, pneumonia, generalizált kiütések

2. táblázat: Transzporttáptalajok általános jellemzői

A mintavétel után azonnal növekedési lehetőséget biztosít a kórokozó számára
Érzékeny kórokozó számára is (megfelelő körülmények között tárolva és szállítva) biztosítja a transzport során a túlélést
Speciális táptalajok alkalmazásával szelektív előnyt biztosít a várt kórokozónak, mely az identifikálásban is segítség
Tenyésztési, identifikálási idő lerövidül
Néhány mikroorganizmus tenyésztése csak akkor lehetséges, ha specifikus transzporttáptalajt alkalmazunk: pl. *C. trachomatis, M. hominis, U. urealyticum, N. gonorrhoeae*

3. táblázat: Transzportközegek általános jellemzői

A mintavételnek megfelelő állapotban (csíraszám, egymáshoz való arány) őrzi meg a kórokozókat a transzport során
Érzékenyebb kórokozók is biztonsággal túlélik az ilyenkor hosszabbra is hagyható tárolást, transzport idejét (a klinikus függetlenné válhat a laboratórium nyitvatartási idejétől)
- baktériumok és vírusok számára más-más összetételű, más körülmények között tárolt transzportközeg javasolt, melyekről a mikrobiológiai vizsgálatot végző laboratórium tájékoztatni köteles a klinikust

Bakteriális (és sarjadzó gomba) transzportközeg
- A transzportcsövet szobahőn tartva mintavétel után az aerob, anaerob baktériumok 48, max. 72 óráig megőrzik életképességüket

Virális transzportközeg
- Antibiotikumokat tartalmazhat az esetleges kísérő bakteriális flóra visszaszorítására
- +4 °C-on 24–48 óráig tárolható a transzportmédium, hosszabb tárolás csak –70 °C-on ajánlatos

Speciális transzportközeg
Molekulárbiológiai vizsgálatokhoz, mikroorganizmusspecifikus antigén detektáláshoz az alkalmazott módszernek megfelelő transzportközegbe speciális mintavevővel levett minta az elfogadható. Ilyenkor minden esetben a vizsgálatot végző mikrobiológiai laboratóriummal kell egyeztetni

Leggyakoribb fertőzések mikrobiológiai diagnosztikai lehetőségei

A klasszikus mikrobiológiai diagnosztikai lehetőségek napjainkban jelentősen kibővültek különféle gyorsdiagnosztikai és megfelelően specifikus és szenzitív infekciószerológiai módszerekkel, valamint a molekuláris mikrobiológia eszközeinek széles spektrumával (*4. táblázat*).

Toxoplasma gondii

Magyarországon 5000 terhesen elvégzett szerológiai vizsgálatok alapján kb. 46%-os az anyai átvészeltség aránya (43). A congenitalis toxoplasmosis gyakorisága változó, a fogékony terhesek tünetekkel járó vagy tünetmentes primer *T. gondii* infekciója során a parasitaemia időszakában jön létre, az esetek 1–7‰-ében. A magzati fertőződés valószínűsége a terhesség előrehaladtával nő (17–29–65%), a kialakuló elváltozások súlyossága viszont csökken. A mikrobiológiai diagnosztika fő eszköze jelenleg az immunszerológia, amellyel a protozoon *T. gondii* különböző sejtalkotói ellen termelt ellenanyagok megjelenését

4. táblázat: Mikrobiológiai diagnosztikai vizsgálati lehetőségek

Valódi sejtfallal rendelkező baktériumok és gombák fénymikroszkópos kimutatása (0,5–1 óra)
Valódi sejtfallal rendelkező baktériumok és gombák tenyésztése és antimikrobás szerek iránti érzékenységének szemikvantitatív és/vagy kvantitatív módszerekkel történő meghatározása (1–3 nap)
A kórokozó antigénjének kimutatása a vizsgálati anyagban (gyors módszerrel: 1 óra, hagyományos módszerrel: 1 nap)
A kórokozó specifikus génjeinek kimutatása a vizsgálati anyagban molekulárbiológiai módszerekkel (pl. PCR, DNS-hibridizáció – kb. 4 óra)
A kórokozók ellen termelt ellenanyagok kimutatása a beteg szérumában (gyors módszer: 1 óra, hagyományos módszer: 1 nap)

és mennyiségét (titerét) mérjük leggyakrabban ELISA módszerrel (18). *T. gondii* fertőzésre jellemző szerológiai sajátosságok, hogy az akut fertőzés igazolására az IgA vizsgálata érzékenyebb, mint az IgM-é. Mindkettő titere már az első héten, az akut infekció során emelkedik, azonban az IgM titere néha – az akut fertőzés „lecsengése" után is évekig – magas lehet, tehát az IgA jobban jelzi a fertőződés idejét. Célszerű *T. gondii* specifikus P30 protein elleni IgM és IgA ELISA-teszteket használni, melyek az osztódó alakokra, a tachyzoitákra specifikusak (41, 42).

Congenitalis toxoplasmosis diagnosztikája a *terhes nő* 3 hét időkülönbséggel nyert savópár toxoplasmaspecifikus IgG, IgM, IgA (anti-P30) vizsgálatával történik. Szerokonverzió, 4-szeresre emelkedő IgG ellenanyagtiter, IgM és/vagy IgA szeropozitivitás friss fertőzésre utalhat. A fentebb említett szerológiai sajátosság miatt kérdéses esetekben toxoplasma immunglobulin aviditási vizsgálattal eldönthető, hogy az elmúlt négy hónapon belül történt-e a fertőződés.

Praenatalisan a *magzat* fertőződésének gyanúja esetén kéthetente végzett ultrahangvizsgálattal, a magzatvér vérkép-, enzimkémiai vizsgálatával (fehérvérsejtszám, eosinophil sejtek száma, thrombocytaszám, gamma-glutamil-transzferáz, laktátdehidrogenáz) és a toxoplasmaspecifikus ellenanyagok kimutatásával juthatunk korrekt diagnózishoz. Az ellenanyagok a 24. terhességi héttől jelennek meg a magzatvérben. Korábban, a 18. terhességi héttől erre felkészült laboratóriumokban polimeráz láncreakció (PCR) vizsgálattal kimutatható a *T. gondii* B1 repetitív génje az amnialis folyadékból vagy magzati vérből, valamint a kórokozó kitenyészthető a perifériás foetalis vérből ill. a magzatvíz sejtjeiből.

Újszülött általános szemészeti, neurológiai, koponya-CT-vizsgálata mellett mérhetjük savójának toxoplasmaspecifikus IgG, IgM, IgA titerét. IgM a fertőzést követő második héten jelenik meg, 2–3 hónap múlva tetőzik a titere. Az anyai toxoplasma-IgG szupprimálhatja, ezért születéskor az IgM alacsony titerű lehet (akár nem mérhető). A fertőzött újszülött liquorából az általános paraméterek meghatározása mellett (pl. lymphocytosis) toxoplasmaspecifikus IgG, IgM kimutatható. Vérrel nem szennyezett liquorban specifikus IgM jelenléte egyértelműen bizonyítja a congenitalis fertőzést (35). Néhány labo-

ratóriumban a kórokozó tenyésztésére is van lehetőség, vagy PCR diagnosztikával a parazitában több példányban jelen levő *T. gondii* B1 repetitív génjének az *újszülött* vizeletéből, liquorából történő kimutatására. Congenitalis toxoplasmosis gyanújakor az újszülött és anya megfelelő diagnosztikai vizsgálatai mellett meg lehet kísérelni a kórokozó tenyésztését vagy kimutatását (pl. PCR) a placentából is.

Nagyon fontos a prevenció: szeronegatív anyák felderítése az első terhességi vizit alkalmával, majd ellenőrzése toxoplasmaspecifikus ellenanyagok jelenlétére 6–8 hetenként.

Trichomonas vaginalis

Az újszülött a fertőzött szülőcsatornán való áthaladása során fertőződik. Nem szükséges kezelni, kivéve, ha tünetei vannak (12, 40).

Diagnosztikus lehetőségek

Az *anya* hüvelyváladékából készített natív (fiziológiás sóoldattal) kenetének fénymikroszkópos vizsgálata 50–70%-os, Gram-festett kenetének értékelése 70–80%-os valószínűséggel igazolja a protozoon jelenlétét (31). Speciális táptalajban (pl. Diamond) való tenyésztése 100%-ra növeli az érzékenységet. Súlyos fertőzöttség esetén gyors eredményt kapunk az *anya és újszülött* mintájából (cervixváladék ill. gyomoraspirátum) végzett trichomonasspecifikus antigén (ELISA, IF), nukleinsav kimutatásával (PCR) (49).

Egyéb protozoon okozta perinatalis fertőzés (Trypanosoma és Plasmodium) Magyarországon nem fordul elő.

Anyai és congenitalis rubeola

Napjainkban a fiatal nők 80%-a szeropozitív, védett a rubeola vírusfertőződéssel szemben. A szeronegatív terheseknél az infekció gyakorisága 0.015–0,03%, mivel fertőzőforrás is elvétve akad. Az élveszületésekre vonatkoztatva a congenitalis rubeola előfordulása járványos időszakban 0,5%, járványmentes időszakban 0,007% (32). A legsúlyosabb elváltozások akkor jönnek létre, ha az első trimeszterben, az 1–12 terhességi héten történik a fertőződés. Az 1. hóban 50%, a 2. hóban 20%, a 3. hóban 4% a congenitalis rubeola kialakulásának esélye. A terhesség első 3–4 hónapjában történt, igazolt infekció esetében a terhesség megszakítható.

A rubeola diagnosztikája a klinikai tünetek alapján megbízhatatlan, ezért rubeolafertőzés gyanúja, nem hólyagos kiütések, fertőzött egyénnel való kontaktus esetén is a terhesek szerológiai vizsgálata elengedhetetlen (39).

Mikrobiológiai diagnosztikai lehetőségek

Az *anya* fertőzöttségének igazolása rubeolaspecifikus IgG, IgM kimutatásával lehetséges. Szerokonverzió, IgM pozitivitás friss fertőzésre utal. Friss vakcinálás is IgM pozitivitást eredményez! A *magzat* által termelt specifikus IgM kimutatására magzatvérből a 22. hét után van lehetőség. Korábban, a 12. héten placentabiopsziából rubeolaspecifikus antigén mutatható ki monoklonális ellenanyaggal, cordocentesissel nyert mintából vírus-RNS kimutatása lehetséges in situ hibridizációval vagy PCR-rel. Az amnialis folyadékból, magzatvérből megkísérelhető vírustenyésztés is. Az *újszülött* immunszerológiai vizsgálata történhet köldökzsinórvérből. Fertőzött, ha a rubeolaspecifikus IgM kimutatható, ha az ellenanyagtiterek négyszer nagyobbak az anyáénál, vagy savópárvizsgálatban titeremelkedés tapasztalható. Megkísérelhető vírustenyésztés az *újszülött* nasopharyngealis és conjunctivaváladékából, faeceséből, vizeletéből, liquorából.

1989 óta életkorhoz kötött kötelező védőoltással rendelkezünk, az élő, attenuált rubeolavírust tartalmazó morbilli-mumpsz-rubeola (MMR) vakcinával. Szeronegatív nőknek javasolható az aktív vakcináció monospecifikus, élő, attenuált rubeolavírust tartalmazó oltóanyaggal, a tervezett terhesség előtt legalább 3 hónappal.

Congenitalis és perinatalis cytomegalovirus (CMV-) fertőzés

A fiatal nők 80%-a szeropozitív. Kb. 0,7–4%-ban a látens CMV infekció reaktiválódhat, s ekkor a magzat (< 1%) fertőződhet. A szeronegatív terhesek 2–4%-a eshet át primer fertőzésen, s ekkor a magzat 30–50%-ban fertőződik. A CMV a transplacentarisan átvihető ismert emberi vírusfertőzések leggyakoribb ágense. Az összes újszülött kb. 1%-a fertőződik, de közülük csak 10%-nál alakul ki congenitalis cytomegaliás elváltozás. Intranatális fertőződés kialakulhat, ha az anya terhességben reaktiválódó betegsége miatt az újszülött a cervixváladékkal kontaminálódik (26, 34). Ritkán postnatalis fertőzés létrejöhet az anyatejjel, esetleg transzfúziótól.

Mikrobiológiai diagnosztikai lehetőségek

Az *anya* szérumában a CMV-specifikus IgG ellenanyagok négyszeres, vagy nagyobb titeremelkedése, az IgM megjelenése akut fertőzésre jellemző (IgM 4-8 hónapig perzisztálhat). IgG-aviditási vizsgálattal eldönthető, hogy primer vagy rekurrens az anya CMV-fertőzése. A primer fertőzés jele az alacsony aviditású IgG jelenléte immunkompetens egyénben a fertőzést követő 18–20 hétig. Lehetőség van a vírus tenyésztésére az *anya* teljes natív vér-, cervix-, anyatej-, vizelet- és torokmosófolyadék-mintájából (25). A *magzat* 20. hét után végzett amniocentesissel nyert mintájából speciális CMV korai antigén kódolásáért felelős génszakasz kimutatását végezhetjük kvantitatív PCR-rel, DNS-hibridizációval, ill. magának a speciális pp65 antigénnek a kimutatásával igazolhatjuk a kórokozó jelenlétét (9, 33). Az *újszülött* fertőzöttségét igazolhatjuk, ha savójából CMV-specifikus IgM mutatható ki, mely manifeszt formában nagyobb titerben van jelen, mint aszimptomatikus formában. Az *újszülött* különböző mintáiból (liquor, vér, torokmosó folyadék, széklet, vizelet, nyál) a vírus kitenyészthető vagy jelenléte igazolható a speciális pp65 antigén detektálásával, ill. molekulárbiológiai módszerekkel (PCR, DNS-hibridizáció). Ezeket a vizsgálatokat congenitalis fertőzés gyanúja esetén a

születés után, perinatalis fertőzés gyanúja esetén pedig két héttel a szülés után célszerű elvégezni (19). Tenyésztés során a korai antigén vizsgálata immunfluoreszcens módszerrel vagy nukleinsav-kimutatással a detektálási időt lerövidíti.

A specifikus prevenció lehetetlen. (Kísérleti stádiumban van attenuált CMV-törzset tartalmazó vakcina).

Neonatális herpes-simplex vírus (HSV) fertőzés

Előfordulási gyakorisága 1–6/1000 szülés. A legnagyobb veszélyt a terhesség utolsó harmadában, terminus közelében akvirált anyai fertőzés jelenti. A terhesség alatt szerzett primer genitalis HSV-infekcióban az anyai viraemia során placentofoetalis fertőzés alakulhat ki az esetek 50%-ában, míg rekurrens fertőzés esetén ez 4%. Az újszülött a szülőcsatornán való áthaladás közben is fertőződhet. Ezen esetek $^3/_4$-ét a HSV 2-es szerotípusa, $^1/_4$-ét a HSV 1-es szerotípusa okozza (27).

Mikrobiológiai diagnosztikai lehetőségek

Anya és újszülött bőrelváltozásának, nyálkahártyalaesiójának alapjáról vett „kaparék" Wright-, Giemsa-, Papanicolau-festett kenetének értékelése (jellegzetes óriássejtek, intranukleáris zárványok) pozitív esetben gyors, bizonyító erejű klasszikus diagnosztikai módszer. Hátránya a magas álnegativitás (kb. 40%), valamint az, hogy varicella-zoster vírussal (VZV) fertőzött sejtek esetében ugyanezt a képet látjuk. A vírustenyésztést az *újszülött* mintáiból születés után azonnal, majd 5–10 nap múlva újra meg kell kísérelni (szoros obszerválás mellett). Tenyésztés lehetséges az *újszülött* vér-, liquor-, garatváladék-, széklet-, biopsziás, autopsziás mintáiból, valamint az *anya* szüléskor levett cervixváladékból, így 48–72 óra alatt igazolható a kórokozó jelenléte. A szövettenyészetekben lévő károsodott sejtek fluoreszcens konjugátummal való festése révén vírusantigén szerotipizálásra is van lehetőség (HSV1 és 2). Ugyanezen mintákból vírusantigén vagy DNS kimutatása lehetséges IF, EIA, vagy PCR módszerrel. A szerológiai vizsgálatok az *újszülött* akut fertőzésének meghatározására nem informatívak, mert a köldökzsinórvérből kimutatható specifikus ellenanyagszintet az anyai ellenanyagszint befolyásolja, valamint a HSV-specifikus IgM későn jelenik meg.

Prevenció: Prevencióra szükség lenne a magas mortalitás és morbiditás miatt, el kellene kerülni a harmadik trimeszterbeli fertőződést, pl. a rizikócsoport szűrésével, a partner vizsgálatával (szeronegatív nő szeropozitív partnertől bármikor primeren fertőződhet) stb. Az anya aktív hámlaesiói, rekurrens fertőzés tünetei esetén, ha az anya cervixmintájából végzett vírustenyésztés pozitív a terminust megelőző 1 hétben, császármetszés javasolt (7, 8).

Human herpesvírus 6 és 7

Az elmúlt évtizedben felfedezett vírusok okozta, terhesség során bekövetkező akut fertőzés magzati következményeivel kapcsolatban nincsenek bizonyított klinikai adatok.

Congenitalis és neonatalis varicella-zoster (VZV) vírus infekció

Fogékony terhesekben a varicella gyakorisága 7/10 000, s az élve született újszülöttekre vonatkoztatva a fertőzöttség előfordulása 0,006% (20). A terhesség 8–20. hetében akvirált fertőzés esetén congenitalis varicella szindróma, az utolsó 2–3 hetében szerzett fertőzés esetén pedig neonatalis varicella jön létre (2, 36). A herpes zoster nem gyakori terhességben, és a magzatban sem jelent számottevő kockázatot.

Diagnosztikai lehetőségek

A congenitalis varicella szindróma diagnózisa főleg a klinikai jeleken alapul, ennek ellenére a laboratóriumi diagnosztika nem nélkülözhető. Gyakorlatilag ugyanazon diagnosztikai vizsgálatokat tudjuk elvégezni, mint HSV esetében, ugyanolyan típusú mintákból, csak természetesen VZV-re specifikusan (28, 29).

Prevenció: Rubeolához hasonló védőoltás bevezetése. Magyarországon is hozzáférhető vakcina, mely szeronegatív nőknek ajánlható.

Perinatalis non-polio enterovírus fertőzések (Coxsackie B 2-5, Echovírus 11, Coxsackie A 3, 9, 16)

Non-polio enterovírussal a magzat fertőződhet in utero az amnionfolyadék közvetítésével, illetve transplacentaris átvitellel, nagyobb jelentőségűnek tűnik azonban az, amikor az újszülött szülés közben fertőződik a vírusokat tartalmazó vaginális szekretummal vagy vérrel. Az élve szülöttek 0,6–0,7%-ában történik fertőződés. Ezen vírusok általában enyhe, magától gyógyuló megbetegedéseket okoznak, azonban a Coxsackie B 2–5 és Echovírus 11 súlyos neonatalis fertőzéshez vezetnek, ritkábban a Coxsackie A 3, 9 és 16-os típus (37, 46). A kialakuló kórkép súlyosságát döntően befolyásolja a terhesség ideje, hogy van-e vagy nincs passzív, anyai eredetű ellenanyag-védelem.

Diagnosztikai lehetőségek

Az *anya* fertőzöttségének igazolására immunszerológiai vizsgálatot végezhetünk (savópár vizsgálata). Az *újszülött* különböző mintáiból (oropharyngealis váladék, faeces, vizelet, liquor, vér, ascites, biopsziás minta) történő vírustenyésztés és vírusnukleinsav-kimutatás molekulárbiológiai módszerekkel (PCR) a diagnosztika fő eszközei.

Neonatalis hepatitis B vírus (HBV) infekció

A preventív intézkedések bevezetése előtt a terhességek 0,1–16%-ában, illetve az élve születettek 0–6,1%-ában jött létre HBV okozta neonatalis fertőzés (13). A vertikális transzmisszió esélye HBeAg-re is pozitív anya esetében 70–90%, míg „csak" HBsAg pozitivitás esetében 15%. A túlélő újszülöttek 85–90%-a tartós HBsAg hordozóvá válik.

WHO program keretében 1995. január elseje óta Magyarországon is kötelező minden terhes nő szűrése és a tünetmentes HBsAg hordozó anyák gondozásba vétele, újszülötteiknek passzív és aktív immunizálása.

Mikrobiológiai diagnosztika

Immunszerológiai vizsgálatokon alapul. A *terhes, újszülött* szérum- vagy plazmamintájából a HBV-re specifikus különböző szerológiai markerek vizsgálhatók, melyek segítségével a fertőzés fázisa megállapítható (*5. táblázat*). Speciális esetben van lehetőség az *újszülött, anya* szérumából, testfolyadékaiból a HBV DNS molekulárbiológiai módszerrel (PCR, hybrid-capture) történő kimutatására is (4).

Egyéb hepatitisvírusok okozta fertőzések

A *hepatitis C vírus (HCV)* a terhesség során áthalad a placentán. Az átvitel gyakoriságáról nincsenek adatok. Mivel a fertőzött anyák újszülöttjei szeropozitívak a maternalis IgG következtében, az újszülött fertőzöttségének megállapítását jelenleg csak a vírus molekulárbiológiai (PCR) vizsgálata teszi lehetővé az újszülött vérmintájából.

A *hepatitis E-vírusok (HEV)* okozta fertőzésekre jellemző, hogy a terhesek megbetegedései igen súlyosak, magas a halálozási arány (5–20%) és a spontán abortus gyakorisága (10–40%).

Humán parvovírus B19 fertőzés terhességben

A terhességek 10–20%-ában következhet be fertőzés, melyek közül a magzat számára legveszélyesebb időszak a második trimeszter, amikor a vérképzés a magzati májban intenzíven zajlik. A fertőzések kevesebb, mint 5%-ában kialakuló súlyos anaemia magzati halálhoz, hydrops foetalishoz vezethet. Néhány esetben krónikus vagy perzisztáló B19 vírus fertőzés alakulhat ki a születést követően, de ennek jelentősége még nem ismert. A vírus congenitalis anomáliákat okozó hatása nem ismert (11, 21, 23).

Diagnosztika

Gyanú esetén az *anya* véréből végzett szerológiai vizsgálatok értékét csökkenti, hogy a *Parvovírus B19-re* specifikus IgM-válasz rövid, 6–8 hét múlva jelentősen csökken, így negatív IgM esetén nem zárható ki a korai terhességben lezajlott foetalis infekció. A cordocentesissel nyert *magzati* vérben *Parvovírus B19*-specifikus IgM kimutatásával vagy molekulárbiológiai módszerrel (PCR) praenatalisan igazolható a fertőzés. (Ilyenkor a magzat in utero transzfúziója életmentő lehet.) Az *újszülött* fertőzöttségét az immunszerológiai vizsgálatok mellett molekulárbiológiai módszerekkel (PCR) is igazolhatjuk (szérumból, testfolyadékból, csontvelőből vírus-DNS kimutatása).

Human immundeficiencia vírus (HIV) okozta perinatalis fertőzés

A vertikális *HIV*-infekció növekvő gyakoriságú. A korai diagnózis, prevenció óriási szerepet játszik a HIV-fertőzés kockázatával születő gyermekek életesélyeinek javításában. Mivel a vírus a magzati immunrendszer érésének és differenciálódásának minden lépését és területét érinti és gátolja, a mikrobiológiai diagnózis igen nehéz, az összes szóba jöhető technikai eszközt be kell vetni. A *terhes* HIV pozitivitásának megállapítása és verifikálása savómintájának vizsgálatával történhet: HIV-specifikus ellenanyagok kimutatása (ELISA, Western blot, IF); specifikus P24 antigén detektálás. Az *újszülött* anyai IgG-t hordoz, ezért a fertőzöttség tényét különböző mintáiból (vér, liquor stb.) vírustenyésztéssel, direkt vírusnukleinsav-kimutatással, PCR-rel lehet bizonyítani (4). Az általános terhességi HIV-szűrés Magyarországon jelenleg indokolatlan. A vizsgálat azonban bármikor elvégezhető klinikai gyanú alapján. Mivel a perinatalisan szerzett HIV-fertőzések igen súlyos kimenetelűek, a 20. terhességi hétig a terhességmegszakítás lehetőségét fel kell ajánlani.

Humán papillomavírus (HPV) fertőzés terhességben

Vertikális átvitelének módja nem teljesen ismert, legvalószínűbben intrapartum fertőz, melynek rekurrens gégepapillomatosis lehet a következménye.

Diagnosztizálási lehetőség: egyedül a molekuláris biológiai diagnosztika (hybrid capture, PCR).

Morbillivírus okozta perinatalis fertőzés

A terhes kanyarója súlyos klinikai tünetekkel jár, s ilyenkor a spontán abortus, koraszülés valószínűsége nagyobb. Nem ismert, hogy a magzat congenitalis fertőzését okozná.

Gestatiós és congenitalis syphilis

A *T. pallidum* a terhesség alatt bármikor képes átjutni a placentán, congenitalis syphilis bármikor kialakulhat a nem kezelt, illetve inadekvátan kezelt anya esetében. A transzmisszió aránya 50–80%. Kezeletlen syphilis esetén főként a második trimeszterben fertőződött magzatoknál alakul ki súlyosabb rendellenesség, ezért fontos a megelőzésben a korai felismerés és hatékony kezelés. A szülést megelőzően fertőződött magzatok tünetmentesek is lehetnek (48, 50).

5. táblázat: Hepatitis B-vírus szerológiai markerek változásai az infekció különböző fázisaiban

	HBsAg	Anti-HBs	Anti-HBcIgG	Anti-HBc IgM	HBeAg	Anti-HBe
HBV-inkubáció késői fázisa	–	–	–	–	+ v. –	–
Akut HBV-fertőzés	+	–	+	+	+	–
HBsAg negatív hepatitis B akut fertőzés	–	–	+	–	–	–
Egészséges HBsAg hordozó	+	–	+++	+ v. –	–	+
Krónikus HBV-fertőzés	+	–	+++	+ v. –	+	–
HBV-fertőzés közelmúltban	–	++	++	+ v. –	–	+
HBV-fertőzés régmúltban	–	+ v. –	+ v. –	–	–	–
HBV-vakcináció után	–	++	–	–	–	–

Diagnosztikai lehetőségek

A *terhesek* szűrése Magyarországon kötelező. Az első tanácsadáson történő jelentkezés során levett vérmintából szerológiai vizsgálatok végezhetők. Az egykori klasszikus Wassermann-, Kolmer-féle komplementkötési eljárásokat ma már nem használják, helyettük szűrővizsgálat céljából az úgynevezett aspecifikus VDRL-RPR (Venereal Disease Research Laboratory-rapid plasma reagin) csapadékos próbát alkalmazzák.

Pozitivitásuk nem diagnosztizálja a luest, számos egyéb betegség esetén lehetnek pozitívak (BAP – biológiai aspecifikus pozitivitás), ezért specifikus próbával a verifikálást el kell végezni. Specifikus próbák pl.: TPIT (Treponema pallidum immobilizációs teszt), FTA (fluoreszkáló treponema antitest) próba, TPHA (Treponema haemagglutinációs próba), FTA-ABS (a próbában a fajlagosságot fokozza a vizsgálandó szérumhoz adott, kulturális treponema antigéneket tartalmazó módszer), TP-ELISA, Western blot, RIT (rabbit immunity test).

Tünetekkel rendelkező *terhesek* esetében az inguinalis nyirokcsomókból és syphilises elváltozásokból vett, lehetőleg vérmentes ingersavóból a kórokozó kimutatható sötétlátóteres mikroszkópos vizsgálattal natív függőcsepp készítményben, vagy fixált kenetben ezüstimpregnálással és specifikus immunológiai festési módszerrel is (direkt FTA – fluoreszkáló treponema antitest próba).

Újszülöttek vizsgálatánál a vérmintából végzett szerológiai vizsgálatok pozitivitása nem szükségszerűen jelent aktív fertőzést, hiszen az anyai ellenanyagok a placentán át a magzatba is bekerülhetnek. Az anyáénál négyszer magasabb ellenanyag-titerek azonban valószínűsítik a congenitalis fertőzést. A treponema-specifikus IgM- (FTA-ABS, ELISA, immunoblot, Western blot) koncentráció emelkedése és általában az össz-, nem specifikus IgM-koncentráció emelkedése az *újszülött* szérumában, antitest pozitivitás a liquormintájában igazolja a fertőzést, melyet a hátsó nasopharynxról kalcium-alginát tamponnal vett minta tárgylemezre fixált és IF-festett kenetével is igazolhatunk.

Borrelia burgdorferi okozta perinatalis fertőzések

A '80-as évek közepén igazolták a kórokozó maternofoetalis átvitelét, azonban nem teljesen tisztázott, hogy congenitalis Lyme-kór létezik-e.

Perinatalis Chlamydia trachomatis fertőzések

Cervicalis chlamydiafertőzésben szenvedő anyák újszülötteinek 60–70%-a intranatalisan kontaminálódik. Magyarországon 6000 terhes szűrése alapján a terhesek fertőzöttségének gyakoriságát 6%-nak találták, a perinatalis morbiditást 2,4%-osnak (30).

Diagnosztikus lehetőségek

A *terhesek* endocervicalis mintájából készített Giemsa-festett kenetének vizsgálatakor az intracitoplazmatikus inclusiók utalhatnak a kórokozó jelenlétére, bár ezen vizsgálat mind szenzitivitásában, mind specificitásában messze elmarad a többi diagnosztikus módszertől. Az endocervicalis, urethraváladékból, első sugaras vizeletből (first catch urine) igazolható a chlamydia jelenléte antigéndetektálással (ELISA, direkt IF) vagy nukleinsavamplifikációs módszerrel (PCR, LCR, NASBA, GenProbe TMA, stb.). Az *újszülöttekben* manifesztálódott szem-, légúti és generalizálódott fertőzéseket diagnosztizálhatjuk nasopharynx-, conjunctiva-, rectum-, urogenitális tractus mintájukból mikroszkópos vizsgálatokkal (transzmissziós elektronmikroszkóp: sejten belüli zárványok, jellegzetes szerkezetű elemi testek, reticularis testek és átmeneti alakok is, immunelektronmikroszkóppal: fajspecifikus monoklonális antitestekkel); sejkultúrán való tenyésztéssel, a terhesek vizsgálatánál felsorolt antigéndetektáló és amplifikációs tesztekkel. Az *újszülött* savómintájából leggyakrabban végzett vizsgálat a specifikus ellenanyagok kimutatása és titerük meghatározása immunszerológiai módszerrel. Pneumoniában szenvedő újszülötteknél a chlamydiaspecifikus IgG-IgM 100–100%-ban, inclusiós conjunctivitisben szenvedő újszülötteknél 100–30%-ban pozitív.

Fontos a prevenció a terhesek praenatalis szűrésével (*C. trachomatis* antigén kimutatás ELISA, direkt IF vagy nukleinsav-amplifikációs módszerrel) és a latens chlamydiacervicitisek kezelésével, mely módszer 90%-ban effektív az újszülöttkori betegségek megelőzésében.

Intranatalis *Neisseria gonorrhoeae* fertőzések

A gonorrhoea (kankó) gyakoriságát hazai körülmények között 1–2%-ra becsülik. Terhesek *N. gonorrhoeae* fertőzése esetén nő a spontán abortus előfordulási gyakorisága, a korai burokrepedés, koraszülés esélye. Ascendáló infekció ritkán fordul elő, és ugyancsak ritka a disszeminált infekció is. Endocervicalis kolonizáció esetében az újszülött szülés közbeni fertőződésének esélye 25–50%, melynek ophtalmoblenorrhoea, arthritis lehet a következménye (10).

Diagnosztikus lehetőségek

A *N. gonorrhoeae* igen érzékeny mikroorganizmus, speciális tenyésztési és transzportfeltételeket igényel. Az *anya* endocervix-, urethra-, rectumnyálkahártya-, torokváladék mintájából készített Gram-festett kenet 50–70%-os érzékenységgel igazolja a kórokozó jelenlétét, míg ugyanezen mintákat speciális transzportközegbe levéve (esetleg transzport-táptalajra oltva) és megfelelő körülmények között tenyésztve a *N. gonorrhoeae* kimutathatósága 80–90%-os. Növeli a tenyésztés eredményességét, ha mind a négy helyről történik mintavétel. Szövődmények esetén tenyésztést végezhetünk conjunctivaváladékból és ízületi folyadékból is. Ez utóbbinál az eredményességet fokozza az anaerob hemokultúra palackba történő közvetlen vétele és a tenyésztés. Mivel a *N. gonorrhoeae* a külvilágban hamar elpusztul, a negatív tenyésztési eredmény nem zárja ki a gonorrhoeát. Ilyenkor és szövődményes esetekben indokoltak a molekuláris mikrobiológiai megerősítő vagy kizáró vizsgálatok (DNS-hibridizáció, PCR, LCR), melyek

érzékenysége 85–99%-os. Az *újszülöttek* vizsgálatánál ugyanezen protokollt követve (conjunctivalis, ízületi folyadék mikroszkópos vizsgálata, tenyésztése, molekulárbiológiai vizsgálata) igazolhatjuk a *N. gonorrhoeae* etiológiai szerepét.

A gonorrhoea gyakran társul Chlamydia-fertőzéssel, így a vizsgálatot ez irányban is célszerű elvégezni.

Perinatalis *Mycoplasma hominis, Ureaplasma urealyticum* fertőzések

Terhes nők kolonizációja ezen baktériumokkal 40–90% között változik. Kolonizált terheseknél 25–60%-ban figyeltek meg vertikális transzmissziót, mely magzati halálhoz, koraszüléshez vezethet (16, 24, 47). Különösen veszélyeztetettek az 1500 grammnál kisebb súlyú újszülöttek, akik fertőzött magzatvízzel vagy hüvelyváladékkal való kolonizálódása után súlyos kórképek alakulhatnak ki (meningitis, neonatalis tüdőbetegség).

Diagnosztikus lehetőségek

Az *anya* cervixéből, urethrájából levett váladékot speciális táptalajba leoltva kitenyészthetjük a kórokozókat, illetve forgalomban vannak az identifikálásra, antibiotikumérzékenységi vizsgálatra is alkalmas kereskedelmi kitek. Az *újszülött* vér-, vizelet-, liquor-, tracheaaspirátum-, pleurális folyadék, tályogpunktátum-mintájából szintén ezen speciális táptalajokon tenyészthetjük a kórokozókat. A speciális transzportközeg és transzporttáptalaj alkalmazása különösen fontos, különben az érzékeny kórokozók elpusztulnak.

Intranatalis *Streptococcus agalactiae* fertőzés

A felmérések szerint a terhesek között (kétharmadukban átmenetileg vagy intermittálóan) a *S. agalactiae* aszimptomatikus kolonizáció 15–35%-os. Ezen esetek 55–70%-ában az újszülött fertőződhet szülés közben. A perinatalis komplikáció gyakorisága (koraszülés, korai burokrepedés, magzatvíz-fertőződés, anyai és újszülött sepsis, újszülött meningitis) tízszeres a *S. agalactiae* negatívakhoz viszonyítva. A korai neonatalis meningitisek első számú bakteriális kórokozója a *S. agalactiae* III. szubtípusa (6, 14, 17).

Diagnosztikus lehetőségek

Fontos a prevenció, a *terhesek* szűrése vaginalis és rectalis mintáik tenyésztésével, majd az izolált kórokozó szubtípusának meghatározása. Pozitív esetben a várható komplikációk miatt indokolt a terhesek *S. agalactiae* mentesítése a szülés idejére.

Perinatalis manifeszt anyai *S. agalactiae* fertőzés gyanúja esetén tenyésztésre küldhető minta a *szülő nő* rectum-, cervix-, majd lochiamintája, hemokultúra és álló burok esetén hemokultúrapalackba vett magzatvíz. A magzatvízben elszaporodott *S. agalactiae* jelenléte a natív magzatvízből, mint antigénoldatból gyorsan és könnyen kimutatható koagglutinációs teszttel.

Az *újszülött* fertőzöttségének igazolására fül-, orr-, torok- és gyomorváladékából, liquorából, véréből tenyésztést és szubtípusmeghatározást végzünk. Az újszülött meningitise esetén indokolt az *anya* előbb említett mintáinak tenyésztése is, hiszen az anyai pozitivitás közvetett erős bizonyíték a perinatalis *S. agalactiae* magzati fertőzésre.

Intranatalis *Escherichia coli* K1 fertőzés

Hosszan tartó nagyszámú invazív *E. coli*val történő hüvelyi kolonizáció a terhesekben ugyanazon komplikációk veszélyét jelenti, melyeket a *S. agalactiae*-nál már említettünk. Az újszülöttek bőre, füle, orra, torka és gyomra már az első napon 75%-ban kolonizálódhat *E. coli*val, mely ezeken a telephelyeken tranzitorikus flóra, idővel az újszülött normálbélflórájának tagjává válhatnak. Veszélyt jelenthet azonban a K1 tokantigént tartalmazó *E. coli* törzs az anyára (bacteriaemia, sepsis, endotoxaemia), de még inkább a magzatra, ill. az újszülöttre (meningitis) nézve. A K1 tokantigén erős negatív kemotaktikus és antifagociter, valamint citokin és akut fázis protein termelést indukáló hatása következtében az ilyennel rendelkező *E. coli* baktériumokat rendkívül virulenssé teszi (5).

A mikrobiológiai mintavételi, tenyésztési, antigénkimutatási és antibiotikumrezisztencia-vizsgálati lehetőségek és protokoll ugyanaz, mint a *S. agalactiae*-nál az anya és újszülött vonatkozásában egyaránt.

Perinatalis listeriosis

A kora terhesség alatti listeriosis spontán vetéléshez, a 2. és 3. trimeszterbeli fertőzés kb. 20%-os valószínűséggel koraszüléshez, halvaszüléshez vezethet, vagy az újszülött a granulomatosis infantiseptica speciális kórképpel születik. Enyhébb transplacentaris, anyai genitalis traktusból ascendáló fertőzés az újszülött több mint 30%-os valószínűséggel letalis korai szepsziséhez, a hüvelyi szülés során történő fertőződés késői megjelenésű (2 hét) meningitishez vezethet (45).

Diagnosztikus lehetőségek

Gyanú esetén a terhesek vizsgálata elengedhetetlen, hiszen a terhes listeriosisának diagnosztizálása és megfelelő antibiotikus kezelése biztosítja, hogy egészségesen szülessen az újszülött. A *L. monocytogenes* kitenyészthető a *terhes* véréből, cervixmintájából. Az *újszülött* fertőzöttségének gyanúja esetén vér-, liquor-, conjunctiva-, vizelet-, széklet, külső fül, orr-, torokváladék mintájából kísérelhetjük meg a tenyésztést. Ha szülés/születés közben merül fel listeriosis gyanúja, a minták spektrumát kiegészíthetjük a placenta, magzatvíz, ill. meconium vizsgálatával. Ezekből tenyésztést végezhetünk, illetve a lepény hisztopatológiai vizsgálata során észlelhetők a jellegzetes listeriosisspecifikus miliaris granulomák és gócos necrosisok.

Congenitalis tuberculosis

A congenitalis és neonatalis tuberculosis pontos incidenciája nem ismert, az utóbbi években azonban

gyakorisága növekedni látszik. A magzat fertőződhet haematogen úton, transplacentarisan; ilyenkor gyakoribb a méhen belüli elhalás. A fertőzött újszülöttek tünetei egyéb bakteriális szepszis tüneteihez hasonlítanak. Antibiotikummal és szupportív terápiával nem uralható tünetek esetén, ha egyéb mikroorganizmust nem sikerül kimutatni, fel kell vetni congenitalis tbc lehetőségét.

Korai diagnózis és kezelés teljes gyógyuláshoz vezet. Aktív anyai tuberculosis esetén az újszülöttet az anyától el kell különíteni, profilaxisban kell részesíteni (1).

Diagnosztikus lehetőségek

Újszülött gyomoraspiratumának, fülváladékának, tracheaaspiratumának, liquorának direkt saválló festése, tenyésztése a klasszikus mikrobiológiai módszerekkel végezhető. Gyorsabb diagnózishoz jutunk molekulárbiológiai módszerekkel (PCR, LCR).

Sarjadzó gombák szerepe a perinatalis fertőzésekben

Masszív anyai vulvafertőzés talaján kialakulhat congenitalis candidiasis (maculopapulosus, néhol vesiculás, elsősorban az összefekvő bőrterületeken elhelyezkedő bőrjelenségek; ritkán rossz prognózisú pneumonia). Az elváltozásokból végzett hagyományos mikrobiológiai vizsgálatokkal (kenet, tenyésztés) igazolhatjuk a sarjadzó gombák szerepét.

Záró megjegyzések

A magzat, majd az újszülött fejlődése, születése közben sok veszélynek van kitéve, melyek között jelentős helyet foglalnak el a különböző mikroorganiz-

6. táblázat: Leggyakoribb anyai fertőzések mikrobiológiai diagnosztikai lehetőségei és módszerei

Kórokozó*	Minta típusa	Módszer				
		I.	II.	III.	IV.	V.
T. vaginalis	cervixváladék	+	+	+	+	
T. gondii	savó (pár)					+
HSV	nyálkahártya-elváltozás	+	+	+	+	
	cervixváladék		+	+	+	
VZV	bőr-, nyálkahártya-elváltozás	+	+	+	+	
CMV	cervixváladék, anyatej, vér, vizelet, torokmosó folyadék		+			
	savó (pár)					+
HIV	savó (pár)			+	+	+
HPV	cervixváladék				+	
HBV	vér				+	
	savó (pár)					+
Rubeolavírus	savó (pár)					+
Enterovírusok	savó (pár)					+
Parvovírus B19	savó (pár)					+
T. pallidum	elváltozás, inguinalis nyirokcsomó		+			
	savó (pár)					+
N. gonorrhoeae	cervix-, urethra-, rectum-, hüvelyváladék, ízületi folyadék	+	+		+	
	vér				+	
C. trachomatis	cervix-, urethra-, conjunctivaváladék, vizelet			+	+	
	savó (pár)					+
M. hominis	cervix-, urethraváladék		+			
U. urealyticum	cervix-, urethraváladék		+			
S. agalactiae	rectum-, cervix-, lochiaváladék	+	+			
E. coli	rectum-, cervix-, lochiaváladék	+	+			
L. monocytogenes	cervixváladék, vér	+	+			

*A rövidítések magyarázatát lásd a szövegben
I. Mikroszkópos vizsgálat; II. Tenyésztés; III. Kórokozóspecifikus antigén kimutatása (IF, EIA); IV. Nukleinsav kimutatása (PCR, LCR); V. Kórokozóspecifikus ellenanyagok kimutatása (IgG, IgM, IgA)

7. táblázat: Leggyakoribb congenitalis fertőzések magzati korban való mikrobiológiai diagnosztikai lehetőségei és módszere

Kórokozó*	Minta típusa	Módszer			
		I.	II.	III.	IV.
T. gondii	amnialis folyadék, magzatvíz	+	+		
	foetalis vér	+			+
Parvovírus B19	amnialis folyadék, magzati vér		+		+
Rubeolavírus	foetalis vér, magzatvíz, amnialis folyadék	+	+		+
L. monocytogenes	magzatvíz	+			
S. agalactiae	magzatvíz	+		+	
CMV	amnialis folyadék, magzatvíz		+	+	

*A rövidítések magyarázatát lásd a szövegben
I. Tenyésztés; II. Nukleinsav kimutatása (PCR, LCR); III. Kórokozóspecifikus antigén kimutatása (IF, EIA); IV. Kórokozóspecifikus ellenanyagok kimutatása (IgG, IgM, IgA)

8. táblázat: Leggyakoribb congenitalis fertőzések újszülöttkorban való mikrobiológiai diagnosztikai lehetőségei és módszerei

Kórokozó*	Minta típusa	Módszer				
		I.	II.	III.	IV.	V.
T. vaginalis	genitalis váladék, gyomoraspiratum	+	+	+	+	
T. gondii	vizelet, liquor, placenta		+		+	
	savópár, liquor					+
CMV	liquor, vér, torokmosó folyadék, széklet, vizelet, nyál	+		+	+	
	savó (pár)					+
HSV	nyálkahártya-elváltozás	+	+	+		
	vér, liquor, faeces, torokváladék		+		+	
Rubeolavírus	nasopharyngealis és conjunctivaváladék, faeces, vizelet, liquor		+	+	+	
	köldökzsínórvér, savópár			+		+
VZV	bőr- és nyálkahártya-elváltozás	+	+	+	+	
	vér, liquor, faeces, nasopharyngealis váladék		+	+	+	
enterovírusok	oropharyngealis váladék, faeces, vizelet, liquor, vér, ascites, biposziás minta		+		+	
HBV	szérum, testfolyadékok				+	
	savó					+
Human parvovírus B19	vér, testfolyadékok				+	
	savópár					+
HIV	vér, liquor		+		+	
T. pallidum	savó, liquor					+
C. trachomatis	conjunctiva, nasopharyngealis minta, rectum	+	+	+	+	
	savópár					+
M. hominis, U.urealyticum	vér, vizelet, liquor, tracheaváladék, aspiratum, pleuralis folyadék, ascites		+			
N. gonorrhoeae	conjunctivaváladék, ízületi folyadék	+	+		+	
S. agalactiae	fül-, orr-, torok-, gyomorváladék	+	+			
	vér, liquorminta	+	+	+		
E. coli	fül-, orr-, torok-, gyomorváladék,	+	+			
	vér, liquorminta	+	+	+		
L. monocytogenes	fül-, orr-, torok-, gyomorváladék, vér, liquorminta, faeces, vizelet	+	+			
M. tuberculosis	gyomoraspiratum, fülfolyadék, tracheaaspiratum, liquor	+	+		+	

*A rövidítések magyarázatát lásd a szövegben
I. Mikroszkópos vizsgálat; II. Tenyésztés; III. Kórokozóspecifikus antigén kimutatása (IF, EIA); IV. Nukleinsav kimutatása (PCR, LCR); V. Kórokozóspecifikus ellenanyagok kimutatása (IgG, IgM, IgA)

musok. Néhány ezek közül már a magzati életben olyan súlyos elváltozásokat okoz, melyek a későbbi emberi élettel összeegyeztethetetlenek, vagy a minőségi életet teszik lehetetlenné. Számos közülük – ha idejében történik a diagnosztizálása, majd adekvát kezelése – gyógyítható, teljesen megelőzhető. Rendkívül fontos tehát, hogy a ma már rendelkezésünkre álló széleskörű, modern mikrobiológiai és infekciószerológiai diagnosztikai eljárásokat is alkalmazva, a klinikus és a diagnosztikus szakember vállvetve, együttgondolkodva, minél hamarabb korrekt diagnózishoz jusson, ezzel lehetővé téve a megfelelő időben történő, megfelelő beavatkozást a magzatok/újszülöttek és a terhesek/anyák érdekében (*6., 7. és 8. táblázat*).

Köszönetnyilvánítás: Hálásak vagyunk Muk Andrásnak a cikk szerkesztésében nyújtott segítségéért.

IRODALOM: 1. *Abughali, N., Van der Kuyp, F., Annable, W. és mtsa:* Congenital tuberculosis. Pediatr. Infect. Dis., 1994, *13,* 728-741. – 2. *Ali, M. E.:* Varicella zoster during pregnancy: a strategy for prevention. J. Obstet. Gynaecol., 2001, *21,* 17-20. – 3. *Antsaklis, A., Daskalakis, G., Papantoniou, N. és mtsai:* Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis. Prenat. Diagn., 2002, *22,* 1107-1111. – 4. *Berger, A., Doerr, H. W., Weber, B.:* Human immunodeficiency virus and hepatitis B virus infection in pregnancy: diagnostic potential of viral genome detection. Intervirology, 1998, *41,* 201-207. – 5. *Bonacorsi, S. P., Clermont, O., Tinsley, C. és mtsai:* Identification of regions of the *Escherichia coli* chromosome specific for neonatal meningitis-associated strains. Infect. Immun., 2000, *68,* 2096-2101. – 6. *Boyer, K. M.:* Maternal screening in prevention of neonatal infections: current status and rationale for group B streptococcal screening. J. Hosp. Infect., 1988, *11 (Suppl A),* 328-333. – 7. *Brown, Z. A., Benedetti, J., Ashley, R. és mtsai:* Neonatal herpes simplex virus infection in relation to asymptomatic maternal infection at the time of labor. N. Engl. J. Med., 1991, *324,* 1247-1252. – 8. *Brown, Z. A., Wald, A., Morrow, R. A. és mtsai:* Effect of serologic status and cesarean delivery on transmission rates of herpes simplex virus from mother to infant. JAMA, 2003, *289,* 2208-2209. – 9. *Brunella, G., Lazzaritto, S., Quarta és mtsai:* Prenatal diagnosis of symptomatic congenital cytomegalovirus infection. Am. J. Obstet. Gynecol., 2000, *183,* 476-482. – 10. *Cavenee, M. R., Farris, J. R., Spalding, T. R. és mtsai:* Treatment of gonorrhea in pregnancy. Obstet. Gynecol., 1993, *81,* 33-38. – 11. *Crowcroft, N. S., Roth, C. E., Cohen, B. J., Miller, E.:* Guidance for control of parvovírus B19 infection in Healthcare settings and the community. J. Publ. Hlth. Med., 1999, *21,* 439-446. – 12. *Danesh, I. S., Stephen, J. M., Gorbach, J.:* Neonatal *Trichomonas vaginalis* infection. J. Emerg. Med., 1995, *13,* 51-54. – 13. *Duff, P.:* Hepatitis in pregnancy. Semin. Perinatol., 1998, *22,* 277-283. – 14. *Fujiu, T., Maruyama, K., Koizumi, T.:* Early-onset group B streptococcal sepsis in a preterm infant with Kostmann syndrome. Acta Paediatr., 2002, *91,* 1397-1381. – 15. *Gardó S.:* Terhesség alatti infekciók. In: Szülészet-nőgyógyászati protokoll. Szerk.: Papp. Z., Golden Book. Budapest; 1999., 482-501. old. – 16. *Garland, S. M., Bowman, E. D.:* Role of *Ureaplasma urealyticum* and *Chlamydia trachomatis* in lung disease in low birth weight infants. Pathology, 1996, *28,* 266-269. – 17. *Graven, M. A., Cuddeback, J. K., Wyble, L.:* Readmission for group B streptococci or *Escherichia coli* infection among full-term, singleton, vaginally delivered neonates after early discharge from Florida hospitals for births from 1992 through 1994. J. Perinatol., 1999, *19,* 19-25. – 18. *Guerina, J. H. M., Hsu, H.-W., Meissner, H. C. és mtsai:* Neo-

natal serologic screening and early treatment for congenital *Toxoplasma gondii* infection. N. Eng. J. Med., 1994, *330,* 1858-1863. – 19. *Halwachs-Baumann, G., Genser, B., Pailer, S. és mtsai:* Human cytomegalovirus load in various body fluids of congenitally infected newborns. J. Clin. Virol., 2002, *(Suppl 3),* S81-87. 20. *Harger, J. H., Ernest, J. M., Thurnau, G. R. és mtsai:* Frequency of congenital varicella syndrome in a prospective cohort of 347 pregnant women. Obstet. Gynecol., 2002, *100,* 260-265. – 21. *Heegaard, E. D., Brown, K. E.:* Human parvovirus B19. Clin. Microbiol. Rev., 2002, *15,* 485-505. – 22. *Henderson, J. L., Weiner, C. P.:* Congenital infection. Curr. Opin. Obstet. Gynecol., 1995, *7,* 130-134. – 23. *Kaiser I., Sükösd F., Veszprémi B. és mtsai:* Parvovírus B19-infekció foetalis hydropsban. Orv. Hetil., 2000, *141,* 1661-1665. – 24. *Knausz, M., Niederland, T., Dósa, E. és mtsa:* Meningo-encephalitis in a neonate caused by maternal Mycoplasma hominis treated succesfully with chloramphenicol (Correspondence). J. Med. Microbiol., 2002, *51,* 187-188. – 25. *Lazarotto, T. S., Varani, L., Gabrielli, P. és mtsai:* New advances in the diagnosis of congenital cytomegalovírus infection. Intervirology, 1999, *42,* 390-397. – 26. *Lukácsi, A., Taródi, B., Endreffy, E. és mtsai:* Human cytomegalovirus gB genotype 1 is dominant in congenital infections in South Hungary. J. Med. Virol., 2001, *65,* 537-542. – 27. *Malkin, J. E., Beumont, M. G.:* Herpes simplex virus infection in pregnancy. Herpes, 1999, *6,* 50-54. – 28. *Mustonen, K., Mustakangas, P., Valanee, L. és mtsai:* Congenital varicella-zoster virus infection after maternal subclinical infection:clinical and neuropathological findings. J. Perinatol., 2001, *21,* 141-146. – 29. *Nathwani, D., Maclean, A., Conway, S. és mtsai:* Varicella infection in pregnancy and the newborn. J. Infect., 1998, *36 (Suppl 1),* 59-71. – 30. *Nyári, T., Woodward, M., Mészáros, Gy. és mtsai: Chlamydia trachomatis* infection and the risk of perinatal mortality in Hungary. J. Perinat. Med., 2001, *29,* 55-59. – 31. *Petrin, D., Delgaty, K., Bhatt, R. és mtsa:* Clinical and microbiological aspects of *Trichomonas vaginalis.* Clin. Microbiol. Rev., 1998, *2,* 300-317. – 32. *Reef, S. E., Frey, T. K., Theall, K. és mtsai:* The changing epidemiology of rubella in the 1990s:on the verge of elimination and new challenges for control and prevention. JAMA, 2002, *287,* 464-472. – 33. *Revello, M. G., Lilleri, D., Zavattoni, M. és mtsai:* Prenatal diagnosis of congenital human cytomegalovirus infection in amniotic fluid by nucleic acid sequence-based amplification assay. J. Clin. Microbiol., 2003, *41,* 1772-1774. – 34. *Revello, M. G., Gerna, G.:* Diagnosis and management of human cytomegalovirus infection in the mother, fetus, and newborn infant. Clin. Microbiol. Rev., 2002, *15,* 680-715. – 35. *Rilling, V., Dietz, K., Krczal, D. és mtsai:* Evaluation of a commercial IgG/IgM Western Blot Assay for early postnatal diagnosis of congenital toxoplasmosis. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis., 2003, *22,* 174-180. – 36. *Sauerbrei, A., Wutzler, P.:* The congenital varicella syndrome. J. Perinatol., 2000, *(8 Pt 1),* 548-554. – 37. *Shah, S. S., Gallagher, P. G.:* Neonatal sepsis due to echovirus 18 infection. J. Perinat. Med., 1997, *25,* 381-384. – 38. *Spika, J. S., Wassilak, S., Pebody, R. és mtsai:* Measles and rubella in the world health organisation European region: diversity creates challenges. J. Infect. Dis., 2003, *187 (Suppl 1),* S191-197. – 39. *Stegmann, B. J., Carey, J. C.:* TORCH infections. Toxoplasmosis, Other (syphilis, varicella-zoster, parvovirus B19), Rubella, Cytomegalovirus(CMV), and Herpes infections. Curr. Womens Health Rep., 2002, *4,* 253-258. – 40. *Szarka, K., Temesvári, P., Kerekes, A. és mtsai:* Neonatal pneumonia caused by Trichomonas vaginalis. Acta. Microbiol. Immunol. Hung., 2002, *49,* 15-9. – 41. *Szénási Zs., Nagy E., Ozsvár Zs. és mtsai:* A toxoplasmosis szerodiagnosztikája. Orv. Hetil., 1997, *138,* 3241-3247. – 42. *Szénási Zs., Nagy E.:* A toxoplasmosis diagnosztikájának modern módszerei. Infektol. Klin. Mikrobiol., 1996, *3,* 4-8. – 43. *Szénási Zs., Ozsvár Zs., Nagy, E. és mtsai:* Prevention of congenital toxoplasmosis in the city of Szeged (Hungary). Int. J. Epidemiol., 1997, *26,* 428-435. – 44. *Sziller I.:* Nőgyógyászati infektológia. In: Szülészet-nőgyógyászati protokoll. Szerk.: Papp Z., Golden Book. Budapest., 1999, 489-491. – 45. *Teberg, A. J., Yonekura, M. L., Salminen, C. és mtsa:* Clinical manifestation of epidemic neonatal listeriosis. Pediatr. Infect. Dis. J., 1987, *6,* 817-820. – 46. *Theodoridou, M., Kakourou, T., Laina, I. és mtsai:* Vesiculopapular rash as a single presentation in intrauterine coxsackie virus infection. Eur. J. Pediatr., 2002, *161,* 412-413. – 47. *Waites, K. B., Crouse, D. T., Cassell, G. H.:* Systematic neonatal infection due to Ureaplasma urealyticum. Clin. Infect. Dis., 1993, *17 (Suppl. 1),* S131-135. – 48. *Wendel, G. D. Jr., Sheffield J. S., Hollier, L. M. és mtsai:* Treatment of syphilis in pregnancy and prevention of congenital syphilis. Clin. Infect. Dis., 2002, *35 (Suppl. 2.),* S200-209. – 49. *Wendel, K. A., Erbelding, E. J., Gaydos, C. A. és mtsa:* Trichomonas vaginalis polymerase chain reaction compared with standard diagnostic and therapeutic protocols for detection and treatment of vaginal trichomoniasis. Clin. Infect. Dis., 2002, *5,* 576-580. – 50. *Zenker, P. N., Berman, S. M.:* Congenital syphilis: trends and recommendations for evaluation and management. Pediatr. Infect. Dis. J., 1991, *1,* 105.

(Rozgonyi Ferenc dr., *Budapest,* Nagyvárad tér 4. 1445)

EGÉSZSÉGÜGYI MINŐSÉGMENEDZSER ÉS AUDITOR
– OSZTRÁK–MAGYAR KÉPZÉS –

A Nyugat-Magyarországi Egyetem Közgazdaságtudományi Kara és az Osztrák Minőségügyi Egyesület GmbH (Linz-Bécs) az alábbi képzéseket indítja:

Nemzetközi Egészségügyi Minőségmenedzser képzés (EOQ Quality Systems Manager)
Egészségügyi posztgraduális diplomával rendelkezők vagy előkészítő kurzust végzettek számára
2003. november 21. – 2004. február 21. Költség: 390 ezer Ft (tréning, oktatási anyagok, vizsgadíj)

Egészségügyi minőség-auditor képzés (EOQ Quality Auditor)
2004. március-április Költség: 130 ezer Ft
A képzésen való részvétel feltétele a Nemzetközi Egészségügyi Minőségmenedzser képzés eredményes elvégzése.

Előkészítő kurzus egészségügyi posztgraduális diplomával nem, de az egészségügyben végzett irányítási, vezetői, minőségbiztosítási gyakorlattal rendelkezők részére
2003. november 7–8., 14–15–16. Költség: 55 ezer Ft

A képzés helyszíne: Budapest (pénteken, szombaton egész nap)
A sikeres vizsgát letett hallgatók magyar és idegen nyelvű oklevelet kapnak, amelyek nemzetközi szakértői és auditori tevékenység végzésére jogosítanak Európa valamennyi országában.

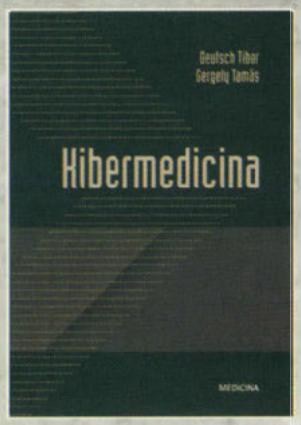
Jelentkezési határidő: *2003. november 15.*

További információ: Dr. Katona Györgyné (06-99) 518-257
Árendás György (06-99) 518-382; (06-30) 491-2293

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ *könyveiből*

Deutch Tibor, Gergely Tamás

Kibermedicina

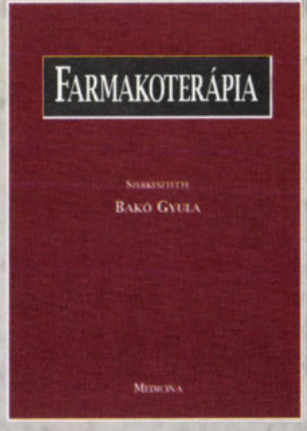


Az utóbbi években elterjedő korszerű diagnosztikus eljárások egyre több adatot szolgáltatnak a betegről, miközben a számítógépes hálózatok lehetővé teszik az adatok és az ismeretek korábban elképzelhetetlen intenzitású cseréjét. A széles körben használt kórházi és háziorvosi információs rendszerek többnyire kielégítő részletességgel rögzítik a különböző ellátási eseményeket. Az Internet rendkívüli gazdagságban tartalmaz orvosi és egészségügyi ismereteket. Valami azonban még mindig nagyon hiányzik: az orvosok és ápolók rendszerint csekély közvetlen számítógépes segítségre számíthatnak, ha valamilyen nehéz problémával szembesülnek. Könyvünk ezt a hiányt szeretné pótolni.
A kötet olyan informatikai módszereket és technológiákat mutat be, melyek segítségével az orvosok és az ápolók értékelhetik a betegtől származó adatokat, hozzáférhetnek a legfrissebb szakmai ismeretekhez és ezek birtokában ki tudják választani a legmegfelelőbb tennivalókat. A bemutatott eszközök egy „intellektuális mikroszkóp" és egy „gondolkodó gép" szolgáltatásait kínálják az egészségügy azon szereplői számára, akik a bizonyítékalapú medicinát az egyén-központú betegellátással szeretnék kombinálni.
A címben szereplő „kiber" előtag azt jelenti, hogy az informatika orvosi alkalmazásait a kibernetikától kölcsönzött újszerű szemléletmóddal mutatják be a szerzők. Ennek lényege, hogy a különböző megbetegedéseket az emberi szervezetben zajló információs folyamatok zavaraival hozzák kapcsolatba, és bonyolult informatikai módszereket használnak ezeknek a zavaroknak a feltárására és leírására. A nagyszámú változó és összefüggés miatt ez rendszerint meghaladja az emberi agy feldolgozóképességét. A bemutatott kibernetikai modellek arról győzik meg az olvasót, hogy a számítógép bevezetése nem feltétlenül az ún. szakácskönyv medicinának kedvez, hanem éppen ellenkezőleg, azt teszi lehetővé, hogy a beteg állapotát komplex módon ragadjuk meg és a terápiát is ezekhez az egyéni sajátosságokhoz illesszük. A kötetben szereplő információs és partner rendszerek sokoldalúan szemléltetik a formális diagnosztikai és terápiás eljárások gyakorlati alkalmazását. Kiemelt helyet kapnak azok az Internet-alapú és telemedicinális egészségügyi szolgáltatások, továbbá beteg köré szervezett ellátási formák, melyek várhatóan egyre nagyobb szerepet fognak játszani a jövő egészségügyi szervezeteiben.
A kötet nyelvezete elsősorban az orvosok és az ápolók igényeinek felel meg, a viszonylag csekély számú képlet a mérnök és informatikus olvasók számára kínál pontosabb megfogalmazásokat. A könyvet az utóbbiak is haszonnal forgathatják, hiszen a leírt módszereket sikerrel alkalmazhatják (intelligens) orvosi információrendszerek elkészítésénél.

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

Farmakoterápia

Szerkesztette: Bakó Gyula



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

Formátum: 168 × 238 mm *Terjedelem:* 628 oldal *Bolti ár:* 5200 Ft

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

A vékonybél kapszulás endoszkópiája

Rácz István dr., Németh Artur dr., Tóth Ervin dr.[1] és Fork Frans-Thomas dr.[1]

Petz Aladár Megyei Oktató Kórház, I. Belgyógyászati-gasztroenterológiai Osztály, Győr (osztályvezető főorvos: Rácz István dr.)
Egyetemi Kórház, Endoszkópos Laboratórium, Malmö (laborvezető főorvos: Per Almqvist dr.)[1]

Bevezetés: A kapszulás endoszkópia az első fájdalommentes diagnosztikus eljárás, mely a vékonybél teljes hosszának endoszkópos ábrázolására képes. A vékonybél kapszulás endoszkópiájának legfőbb indikációja az olyan ismeretlen eredetű, tartós vagy visszatérő manifeszt vagy okkult gastrointestinalis vérzés, melynek oka a hagyományos felső, és alsó endoszkópiával, valamint a vékonybél radiológiai vizsgálatával nem tisztázható. Egyéb vékonybélbetegségek, így pl. Crohn-betegség vékonybél manifesztációjának kimutatására is alkalmas a kapszulás endoszkópia. *Módszer és célkitűzés:* A vékonybelek vizsgálatára alkalmas Given M2A kapszulás endoszkópos rendszert az 1990-es évek végén fejlesztették ki. A kisméretű, lenyelhető kapszula miniatűr videokamerát, fényforrást, elemeket és rádiótranszmittert tartalmaz. A közleményben a módszer ismertetése mellett két vizsgáló munkahelyen, a győri Petz Aladár Megyei Kórházban és a malmöi Egyetemi Kórház Endoszkópos Laboratóriumában szerzett kezdeti tapasztalatokról is beszámolnak. *Eredmények:* Párhuzamosan összesen 42 betegben történt kapszulás vizsgálat, 37 betegben tisztázatlan eredetű gastrointestinalis vérzés miatt. A vizsgálattal az esetek 62%-ában észleltek patológiás elváltozásokat a vékonybélben, a krónikusan vérző betegek 56,7%-ában mutatták ki a vérzésforrást. A kapszulás endoszkópiás eredmények diagnosztikus érzékenysége vérző betegekben meghaladta a megelőző push enteroszkópia 19%-os és az enterográfia 6,7%-os szenzitivitását. A vizsgálómódszert a betegek jól tolerálták. *Következtetések:* Az új módszer elsősorban a vékonybélből származó, ismeretlen eredetű vérzések forrásának kimutatásában reményteljes. A módszer hazai elterjedése nagyobb gasztroenterológiai centrumokban feltétlenül indokolt.

Kulcsszavak: vékonybél, kapszulás endoszkópia, gastrointestinalis vérzés

Capsule endoscopy in small bowel diagnostics. *Introduction:* Capsule endoscopy allows for the first time total and painless imaging of the entire small bowel. The main indication for capsule endoscopy is obscure gastrointestinal bleeding which not explained by upper gastrointestinal endoscopy, colonoscopy and small bowel radiology. Capsule endoscopy has also the capacity to detect tiny small bowel manifestations of other pathologic conditions such as Crohns's disease. *Method and aims:* The GivenM2A wireless capsule endoscopy system for investigation of the whole small bowel was developed in the late 1990s. The small size swallowable capsule contains a miniature video camera, four light sources, two batteries and a radiotransmitter. This paper describes the capsule endoscopy examination method and summerises the initial achievements from two medical centres, the Petz Aladár County and Teaching Hospital and from the Malmö University Hospital. *Results:* 42 patients were included of whom 37 patients with obscure gastrointestinal bleeding. Pathological small bowel findings were detected in 62% of the all cases, and the source of bleeding was identified by the M2A capsule in 56.7% of the chronic bleeders. The diagnostic sensitivity of the capsule endoscopy in obscure gastrointestinal bleedings was superior both to that of push enteroscopy, 19%, and enterography, 6.7%. The capsule endoscopy was well tolerated and accepted by the patients. *Conclusions:* This new diagnostic method is promising mainly for detection of a small bowel source of obscure bleedings. The availability of the method in major gastroenterological centers is strongly recommended.

Key words: small bowel, capsule endoscopy, gastrointestinal bleeding

A száloptikás endoszkópok megjelenése mintegy 40 évvel ezelőtt forradalmasította a felső gastrointestinalis tractus diagnosztikáját, majd nem sokkal később a flexibilis kolonoszkópok elterjedésével hasonló gyors haladás következett be a vastagbél betegségek kórismézésében. Annak ellenére, hogy az elmúlt 20 évben a push enteroszkópia révén a vékonybél orális szakasza az endoszkópia számára már hozzáférhetővé vált, a vékonybél nagy részének morfológiai diagnosztikája továbbra is radiológiai feladat maradt (11, 13).

A vékonybelek endoszkópos jellegű vizsgálatára alkalmas kapszulás rendszer kifejlesztésére már az 1980-as évek óta történtek erőfeszítések, melyek nyomán 15 év múlva Izraelben megszületett a miniatürizált kapszulás endoszkóp prototípusa, amit londoni gasztroenterológusok közreműködésével további néhány év múlva az egyszerhasználatos, le-

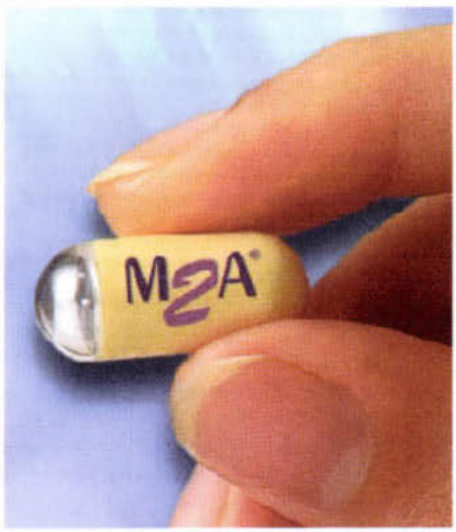
nyelhető, gasztroenterológiai vizsgálatokra alkalmas videokapszula előállítása követett (7).

Az első beszámolók a klinikai eredményekről 2000-ben láttak napvilágot, majd 2001 augusztusában a kapszulás endoszkópia rutin klinikai használatát az FDA engedélyezte az USA-ban, ezután az európai engedélyezés is megtörtént (2, 4, 7).

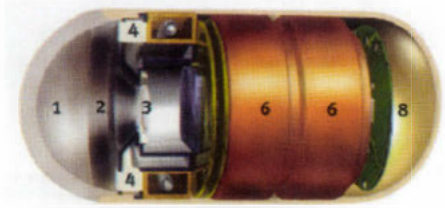
Napjainkig világszerte több mint 1000 helyszínen végzett mintegy 30 000 vizsgálat eredménye és tapasztalata áll rendelkezésre a kapszulás endoszkópiára vonatkozóan (szóbeli információ, dr. Harold Jacob, 2nd Conference on capsule endoscopy, Berlin, 2003). A módszer és az adatok elemzése, értékelése gyors ütemben zajlik. Az első hazai kapszulás endoszkópos vizsgálatokat a győri Petz Aladár Megyei Kórház I. Belosztályán végeztük. Szakmai együttműködést alakítottunk ki a Malmöi Egyetemi Kórház endoszkópos laboratóriumával. Közleményünkben a módszer ismertetése mellett a két vizsgálóhelyen végzett vizsgálatok eredményeiről és kezdeti tapasztalatokról is beszámolunk.

Vizsgálóeszköz és a vizsgálat menete

A magasan fejlett vizsgálati technika és eszköz a Given Imaging Ltd. fejlesztése és „Given M2A-kapszula TM" (mouth-to-anus = szájtól az anusig) néven vált ismertté (hazai forgalmazó: Omikron Kft.). Maga a lenyelhető vizsgálókapszula 26 × 11 mm nagyságú, szövet- és környezetbarát és a széklettel természetes úton távozik a bélrendszerből (*1. ábra*). A kapszula közepén két miniatűr ezüst-oxid elem helyezkedik el lehetővé téve a kapszula energiaellátását. A felvételeket a bélről a képalkotó videochip készíti a kapszulába illesztett fényt kibocsátó diódák segítségével, melyek másodpercenként 2-szer lépnek működésbe. A kapszula frontoldalán a lencsét átlátszó optikai kupola fedi, ami mind a kibocsátott, mind a visszatükröződő fényt törés és, képtorzulás nélkül közvetíti a képalkotó chiphez (*2. ábra*).



1. ábra: Az M2A Given videokapszula méretei: 11 × 26 mm



2. ábra: A vizsgálókapszula keresztmetszeti vázlata: 1. optikai kupola, 2. lencsetartó, 3. lencse, 4. fénykibocsátó dióda, 6. ezüst-oxid elem, 8. antenna

A vékonybél-nyálkahártya felszíne 8:1 arányú nagyításban válik láthatóvá. A kapszula és a bélfal között elhelyezkedő vékony folyadékréteg még ezt a nagyítást is gyakran megsokszorozza az úgynevezett immerziós hatás miatt. A kapszula 130°-os szögben készít felvételeket, azonban „látótávolsága" néhány cm mindössze, emiatt a jelenlegi készülék csupán a vékonybélről ad értékelhető és elégséges képi információt. Ha a kapszula nagy mennyiségű vagy zavaros vékonybélnedvben elmerül, a közvetített kép minősége számottevően romlik.

A bélnyálkahártya és a lumen képei a videoimager közvetítésével a kapszula végén elhelyezkedő rádiótranszmitteren át a beteg oldalára helyezett videofelvevőbe jutnak, a hasfal nyolc pontjára helyezett tapadó szenzorok segítségével. A kapszula a tároló tokból kivéve automatikusan működésbe lép, mintegy 8 órán át másodpercenként két felvételt, összesen kb. 55 000 különálló képet készít. A vizsgált személyek a hasi tapadó szenzorokat és a videó felvevőt tartalmazó oldaltáskát a felhelyezés után és a vizsgálat megkezdését követően 8 órán át viselik (*3. ábra*).



3. ábra: A kapszulás endoszkópos rendszer részei: rapid adatfeldolgozó és elemző állomás (hardver és softver), a betegre helyezhető elektródák, kapszula, adatrögzítő műszer)

A kapszulás endoszkópia előtt a legtöbb vizsgálóhelyen a betegek csupán 12 órán át éheznek, mások laxatívummal igyekeznek a vékonybél debrismentességét elérni. Jelenleg egyértelmű ajánlás még nem fogalmazódott meg az előkészítésről, saját gyakorlatunkban a vizsgálatot megelőzően alkalmazott 2 liter bélmosó folyadék fogyasztása után tisztább képanyagot nyertünk (*4. és 5. ábra*).



4. ábra: Vékonybélpolypus kapszulás endoszkópos képe



5. ábra: Vékonybélfekély kapszulás endoszkópos képe

A kapszula könnyen lenyelhető 1 pohár vízzel. A beteg ezt követően 4 óra múlva étkezhet először. Amint a kapszulát a beteg lenyelte, folytathatja napi aktivitását, akár otthonába is távozhat. A vizsgálat megkezdése után 8 órával a videofelvevő és a szenzorok eltávolíthatók, a kapszula kiürüléséről tanácsos meggyőződni, elsősorban akkor, ha a kapszula retenciója a vékonybélben a vizsgált kórkép jellege miatt (M. Crohn, posztoperatív állapot) feltételezhető. A kapszula esetleges retenciójáról natív hasi röntgenvizsgálattal tájékozódhatunk. A gyomorban rekedt kapszula endoszkóppal eltávolítható.

A kapszula a gyomron általában egy óra alatt áthalad, a vékonybélpasszázs időtartama átlagosan 3,5 ± 1 óra, kiürülése normális esetben 1–3 nap alatt megtörténik. A bélbeli tranzitidők hasmenés esetén lerövidülnek, diabetesesekben, narkotikumot vagy spazmolitikumot szedő betegekben megnyúlnak. Egyes vizsgálók a betegeket 12 órás aktivitási napló vezetésére kérik meg azért, hogy a vizsgálat alatti események (étkezés, fizikai aktivitás, mellékhatások stb.) és a kapszulatranzit összefüggéseit elemezzék.

A rögzített videoanyag bevitele a Rapid adatfeldolgozó és elemző komputerbe 2,5 órát vesz igénybe. A képek visszajátszása, a lelet értékelése kezdetben időigényes, akár több óráig is eltarthat a vizsgáló tapasztalatától függően. A képek elemzését a lejátszást gyorsító programok megkönnyítik, és megjelentek a vérzést jelző, valamint a kapszula útját nyomon követő segédprogramok is.

A vizsgálat indikációi és kontraindikációi

A vékonybél kapszulás endoszkópia legfontosabb javallatát az olyan ismeretlen eredetű tartós vagy visszatérő, manifeszt vagy okkult, legtöbbször transzfúziót igénylő gastrointestinalis vérzések képezik, melyekben sem az oesophago-gastro-duodenoszkópia, sem a kolonoszkópia, sem a vékonybél megelőző radiológiai vizsgálata nem tisztázta a vérzésforrást. További vizsgálati indikáció a Crohn-betegség vékonybél-manifesztációjának kimutatása elsősorban akkor, ha a hagyományos módszerekkel a vékonybél érintettsége nem volt megfelelően tisztázható. Egyéb vékonybélbetegségek diagnosztikájában, a nyálkahártyafelszín és a vékonybélbolyhok makroszkópos vizsgálatára szintén indikált lehet a kapszulás endoszkópia, kiegészítő vizsgálati céllal.

Megalapozott indikáció a Peutz–Jeghers-szindróma, elsősorban a vékonybélpolypusok számának, méretének és elhelyezkedésének pontos megállapítására. További javallat a vékonybél-nyálkahártya gyógyszer (elsősorban nem szteroid gyulladásgátlók) okozta károsodásának kimutatása, továbbá az ischaemiás eredetű vékonybél-elváltozások gyanúja.

A kapszulás endoszkópia ellenjavallt bizonyított vagy feltételezett bélobstrukció esetén és pacemakert, valamint beültetett defibrillátort hordozó betegekben. A bélobstrukció által okozott kapszularetenció és az esetleges obstrukciós ileus megelőzésére a kapszulás vizsgálat előtt legtöbben fontosnak tartják az enterográfia vagy legalább a követéses felső báriumos röntgen passzázs elvégzését, különösen Crohn-betegekben és a korábbi vékonybéloperációk utáni esetekben, még akkor is, ha a negatív röntgenlelet nem zárja ki teljesen egy szűkület meglétét. Tapasztalatok szerint a kapszula vékonybélbeni retenciója nem jár törvényszerűen ileus kialakulásával, a retineálódott, de ileust nem okozó kapszula műtéti eltávolítása tervezett módon azonban minden esetben indokolt. Olyan betegben tehát, akiben az ilyen típusú műtét az általános állapot miatt nagy kockázattal járna, maga a kapszulás endoszkópos vizsgálat is ellenjavallt. Fontos megjegyezni, hogy amíg a kapszula nem ürült ki, addig abdominalis MR-vizsgálat a szövődmények veszélye miatt nem végezhető.

Betegek és vizsgálati eredmények

A két vizsgálóhelyen párhuzamosan összesen 42 beteg (22 nő, 20 férfi, átlagos életkor: 52,2 év, korhatárok: 9–82 év) kapszulás endoszkópos vizsgálatára került sor (28 vizsgálatot a Malmöi Egyetemi Kórházban, 14 vizsgálatot a győri Petz Aladár Megyei Oktató Kórház I. Belosztályán végeztünk). A vizsgálatok az ismertetett vizsgálati technikával és egységes vizsgálati protokoll alapján történtek a helyi eti-

kai bizottságok engedélyével a speciális betegtájékoztatás és betegbeleegyező nyilatkozat aláírása után.

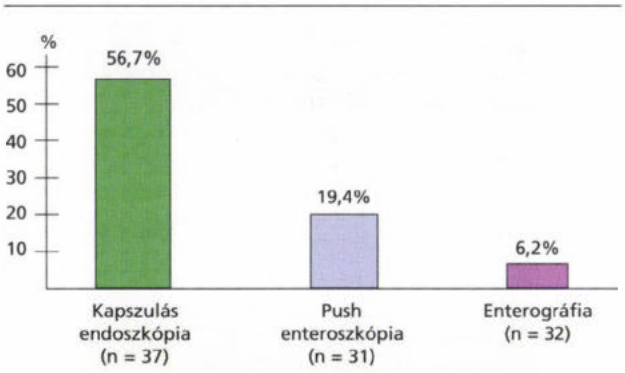
A vizsgálatok túlnyomó részében, összesen 37 esetben a kapszulás endoszkópia javallata tisztázatlan eredetű gastrointestinalis vérzés volt, 3 betegben Peutz–Jeghers-szindróma, 2 betegben vékonybélre lokalizálódó Crohn-betegség gyanúja képezte az indikációt. A tisztázatlan eredetű gastrointestinalis vérzésben szenvedő 37 betegben (átlagos életkor: 58,3 év) visszatérő melaena vagy haematochesia, illetve transzfúziót igénylő anaemizálódással járó okkult vérzés állt a klinikai kép előterében, és az előzetes gasztroenterológiai vizsgálatok eredményei alapján alaposan feltételezhető volt, hogy a vérzés a vékonybélből származik. A manifeszt vérzés és/vagy anaemizálódás miatt vizsgált betegekben (legalacsonyabb hemoglobinértékek átlaga: 80,9 g/l, határértékek: 39–106 g/l) minden esetben legalább egy alkalommal történt oesophago-gastro-duodenoscopia és kolonoszkópia, 32 betegben enterográfiát, 31 betegben push-enteroszkópiát is végeztek, mielőtt a kapszulás vizsgálatra sor került. A kapszulás endoszkópiát megelőzően a vérzés miatti gasztroenterológiai vizsgálatok számának átlaga 5,3 (2–26 beavatkozás) volt.

A vizsgálókapszulát a betegek zavartalanul lenyelték, a vizsgálat aktív fázisában (7–8 óra) adverz jelenséget nem tapasztaltunk. Az átlagos tranzitidők a gyomorban és vékonybélben: 51,5 perc (határértékek: 2–181 perc) és 195 perc (határértékek: 90–562 perc). A kapszula tartós retencióját 1 betegben tapasztaltuk a vékonybélben, ileus nem alakult ki, a kapszulát 10 nap múlva elektív műtéttel eltávolították. A betegben korábbi vékonybélműtét side to side anastomosisa miatt képződött vak tasak volt a retenció oka. Az egyik Crohn-betegben a terminalis ileum gyulladásos stenosisa miatt 4 nap múlva észleltük a kapszula kiürülését.

Az ismeretlen eredetű krónikus gastrointestinalis vérzés miatt vizsgált 37 betegben 21 esetben (56,7%) észleltünk a kapszulás vizsgálattal olyan vékonybél-elváltozást, mely vérzésforrásnak minősült, ezek közül 10 esetben a vizsgálat alatt aktív vérzés is kimutatható volt. A vérzésforrásként szereplő kóros vékonybél-elváltozások között leggyakrabban szoliter vagy multiplex vékonybél-angiodysplasiát (7 eset), erosiókat vagy ulcust (7 eset) mutattunk ki. Három betegben a vékonybélben malignus tumort, további három betegben benignus tumort észleltünk, az elváltozások hisztológiai jellegét a későbbi műtétek tisztázták. Egy betegben Meckel-diverticulumot találtunk, míg 16 esetben a kapszulás endoszkópiával a vérzésforrást nem tudtuk identifikálni (*1. táblázat*).

1. táblázat: Kapszulás endoszkópiával észlelt elváltozások a vékonybélben

Elváltozás	Betegek (%)
Angiodysplasia	7 (16,7)
Erosio/ulcus	7 (16,7)
Malignus tumor	3 (7,1)
Benignus tumor	3 (7,1)
Peutz-Jeghers szindróma	3 (7,1)
M. Crohn	2 (4,8)
Meckel diverticulum	1 (2,4)
Negatív	16 (38,1)
Összesen	42 (100)



6. ábra: A különböző vékonybélvizsgáló módszerek diagnosztikus szenzitivitása krónikus ismeretlen eredetű intestinalis vérzésekben

Kapszulás endoszkópiás eredményeinket összevetettük a megelőző egyéb vékonybéldiagnosztikus eljárásokkal a krónikusan vérző betegek esetében. Push-enteroszkópiával összesen 6 esetben (diagnosztikus szenzitivitás: 6/31 = 19%), enterografiával 2 esetben (diagnosztikus szenztivitás: 2/32 = 6,2%) lehetett vérzésforrásnak minősülő vékonybél-elváltozást kimutatni ezen módszerekkel (*6. ábra*).

A három Peutz–Jeghers-szindrómás betegben végzett kapszulás endoszkópos vizsgálattal összesen 120 polypus (átlagosan: 40) volt kimutatható, melyek közül betegenként 3,3 polypus átmérője meghaladta a béllumen 50%-át. Két betegben történt sikeres enteroszkópos, illetve intraoperatív endoszkópos polypectomia a kapszulás endoszkópos vélemény nyomán.

Megbeszélés

A kapszulás endoszkópia vizsgálóegysége miniatűr videokamerát, fényforrást, elemeket és rádiótranszmittert tartalmaz. A videoképek rádiótelemetriás úton jutnak a testre erősített szenzorhoz, mely a kb. 8 órás vizsgálati időtartam alatt mintegy 55 000 különálló képet rögzít a gastrointestinalis tractusból. A kapszulás endoszkópia az első fájdalommentes diagnosztikus eljárás, mely a vékonybél teljes hosszának ábrázolására képes (5, 6, 7). A módszer kipróbálásának idején először kutyákban végzett vizsgálatokkal győződtek meg arról, hogy a vékonybélbe varrt színes üveggyöngyök a kapszulás endoszkópiával könnyebben felismerhetőek, mint push-enteroszkópiával (1).

Bár a kapszulás endoszkópiát a legkülönbözőbb vékonybélbetegségek diagnosztikájában, így a Crohn-betegségben, vékonybél-polyposisokban, coeliakiában, gyógyszer által indukált laesiók gyanújakor, sőt irritabilis bél szindromában is kipróbálták és ajánl-

ják, mégis a legtöbb adat és tapasztalat a vizsgálattal kapcsolatban eddig a krónikus és ismeretlen eredetű vérzések eseteiben halmozódott fel (2, 3, 4, 8, 12). Ennek legfőbb oka a hagyományos diagnosztikus eljárások alacsony szenzitivitása a krónikus vérzésforrások kimutatásában. A krónikus gastrointestinalis vérzések kb. 2–10%-ában a vérzés forrása a vékonybélben van, ilyen esetekben a hagyományos endoszkópos vizsgálatok negatív eredményt adnak. Az ilyenkor alkalmazható kiegészítő diagnosztikus módszerek, mint pl. az enterográfia, angiográfia, vérpool-szcintigráfia vagy a Meckel izotópos scan eljárás kombinált alkalmazás esetén is az eseteknek csak kb. 20–40%-ában képesek a krónikus vékonybélvérzés okát és helyét tisztázni (4, 10, 11, 13). Korábban és napjainkban is sokszor laparotomiára és intraoperatív endoszkópiára, valamint vékonybélresectióra kényszerülnek a vékonybél eredetű krónikus vérzések eseteiben (9, 10).

Az 1990-es évek közepén bevezetett push-enteroszkópia lendületet adott a vékonybélbetegségek diagnosztikájának, de az eszköz méretéből adódó 250 cm-es vizsgálati határ miatt csak kb. 20–30%-ban képes az enteroszkópia a vékonybél eredetű vérzésforrások pontos identifikálására. A push-enteroszkópia rendszerint csak speciális gasztroenterológiai centrumokban hozzáférhető eljárás, a vizsgálat 15–45 percig tarthat, a vékonybél 50–150 cm-es szakasza kerül csupán látótérbe és a vizsgálathoz szükséges premedikáció is növeli a lehetséges szövődmények arányát, különösen, ha az ún. „overtube" segédeszközt is használják (13).

Appleyard és mtsai randomizált vizsgálatukban a kapszulás endoszkópiát szignifikánsan szenzitívebbnek találták vékonybél laesio kimutatására, mint az enteroszkópiát (2).

Costamagna és mtsai 20 betegben a vékonybél kapszulás endoszkópos eredményeket báriumos vékonybélpasszázs röntgenvizsgálat eredményekkel hasonlították össze. A kapszulás endoszkópos eredmények 45%-os diagnosztikus pozitivitása jelentősen meghaladta a röntgen módszer 27%-os diagnosztikus eredményeit, különösen a vérzés miatt vizsgáltakban, ahol radiológiai eljárással csupán 5%-ban, míg kapszulás módszerrel 30%-ban volt kimutatható a vékonybélből származó vérzések forrása (3). Az első prospektív kontrollált vizsgálatot a vékonybélvérzések okának kimutatására kapszulás módszerrel *Ell és mtsai* közölték. Vizsgálataikban 65 betegben a push-enteroszkópia szenzitivitását a kapszulás endoszkópiával kapott eredményekkel vetették össze. A kapszulás módszerrel 66%-ban, enteroszkópiával 28%-ban tudták a vérzés forrását kimutatni a vékonybélben, a különbség szignifikánsnak bizonyult (4).

Saját anyagunkban összesen 42 beteg kapszulás endoszkópos vizsgálatára került sor. Közülük 37 esetben ismeretlen eredetű, feltehetően vékonybélből származó krónikus vérzés képezte a vizsgálat javallatát. Minden vérző betegben történt korábban felső és alsó endoszkópia, 31 betegben enteroszkópia, 32 betegben enterográfia is megelőzte a kapszulás vékonybélvizsgálatot. Anyagunkban a kapszulás vizsgálatot megelőző egyéb endoszkópos és/vagy radiológiai vizsgálatok számának átlaga 5,3 volt, ami szemléletesen jelzi a krónikus vékonybélvérzések diagnosztikájának bonyolultságát, utal annak eszköz- és költségigényességére is. Az *Ell és mtsai* által észlelt betegcsoportban átlagosan 14 ± 9 diagnosztikus lépés előzte meg a kapszulás módszer alkalmazását krónikusan vérző betegekben, betegenként átlagban 6,7 kórházi felvétellel egybekötve (4).

A kapszulás endoszkópos vizsgálataink elsősorban a krónikus vékonybél eredetű vérzések diagnosztikájára vonatkozóan adtak elemzési lehetőséget, ugyanis módunk volt a kapszulás vizsgálati adatokat összevetni a korábbi enterográfiás és enteroszkópiás eredményekkel. Munkánkban a kapszulás endoszkópia 56,7%-os szenzitivitással volt képes a krónikus vérzések valószínű forrását kimutatni a vékonybélben olyan esetekben, ahol korábban sem felső endoszkópiával, sem kolonoszkópiával vérzésforrást nem észleltek. Megjegyzendő, hogy betegeink egy részében a hagyományos endoszkópos diagnosztikát más munkahelyeken végezték, a kapszulás endoszkópiára javasolt betegekben saját vizsgálóhelyeinken ezeket nem ismételtük meg. A kapszulás endoszkópiás eredmények diagnosztikus érzékenysége vérző betegekben messze meghaladta a push-enteroszkópia 19%-os és az enterográfia 6,2%-os szenzitivitását, sőt 10 esetben, az esetek közel 1/4-ében aktív vérzést is bizonyítottunk. Mivel betegeink 38%-ában vérzésforrásként superficialis laesiókat, angiodysplasiát, erosiókat vagy ulcust észleltünk a kapszulával a vékonybélben, jól értelmezhető, hogy a megelőző enterográfiával az ilyen elváltozások miért maradtak rejtve. A kapszulás endoszkópia előnye éppen az ilyen elváltozások kimutatásában mutatkozik meg látványosan. *Costamagna és mtsai* 62%-ban észleltek vékonybélangiodysplasiát kapszulás módszerrel obskúrus vérzések hátterében (3).

Krónikusan vérző betegeink 43,3%-ában azonban vérzésforrást nem találtunk a kapszulás módszerrel sem, aminek elemzésünk szerint több oka lehet. A superficialis elváltozások csak az aktív vérzés kapcsán észlelhetők, a krónikus vérzések azonban legtöbbször intermittáló jellegűek. A kapszulás endoszkópia sem ad 100%-os információt a vékonybélről, főleg ha a kapszula a vékonybélnedvbe, debrisbe merül, így a kisméretű elváltozások rejtve maradhatnak. További diagnosztikus hiba forrása az is, hogy tapasztalataink szerint egy-egy kisméretű laesio, elsősorban érelváltozás vagy felszínes ulcus csupán 1–2 képkockán észlelhető, és a több mint 55 000 kép elemzésekor az ilyen elváltozások nem mindig kerülnek felismerésre.

Kedvező tapasztalatokat szereztünk a Peutz–Jeghers-szindrómás betegek vizsgálatával. Mindhárom betegünkben a kapszulás vizsgálatok többletinformációt adtak az enterográfiás leletekhez képest. Elsősorban a béllumen átmérőjének 50%-át meghaladó méretű, már eltávolítást igénylő polypusok helyének és számának meghatározásával adott értékes segítséget a kapszulás vizsgálat. A két esetben hosszabb-rövidebb ideig retineálódó kapszula tapasztalata arra hívta fel a figyelmet, hogy mind Crohn-

betegségben, mind megelőző vékonybélműtét után nélkülözhetetlen fontosságú az enterografia elvégzése, és a lelet igen pontos értékelése az esetleges stenosis kizárása céljából a kapszulás vizsgálat előtt.

A két munkahelyen végzett kapszulás endoszkópos vizsgálatokkal az esetek 62%-ában észleltünk patológiás elváltozásokat a vékonybélben, ami jelentősen meghaladja az eddig használt leképező eljárások szenzitivitását. Az új módszer különösen az obskúrus vékonybél eredetű vérzések forrásának kimutatásában reményteljes, noninvazív jellege miatt igen kedvező betegcompliance várható. Bár a kapszulás endoszkópia jelenleg költséges eljárás, szélesebb körű elterjedésével igen nagy számú diagnosztikus lépés kiküszöbölhetővé válhat, ezáltal a módszer összességében nyilvánvalóan költséghatékonynak bizonyulhat. A vizsgálómódszert a betegek jól tolerálják, a vizsgálatokkal kapcsolatban komplikáció a betegek gondos szelekciója esetén nem várható.

A vizsgálóeljárás bevezetése nagyobb hazai gasztroenterológiai centrumokban feltétlenül indokolt a módszer társadalombiztosítási támogatási feltételeinek kidolgozásával párhuzamosan. A szakirodalmi adatok és saját munkánk tapasztalatai alapján nem tűnik túlzásnak az a következtetés, hogy a kapszulás endoszkópia hamarosan a vékonybélbetegségek leképező diagnosztikájának arany standardjává válik.

IRODALOM: 1. *Appleyard, M., Fireman, Z., Glukhovsky, A. és mtsai:* A randomized trial comparing wireless capsule endoscopy with push enteroscopy for the detection of small-bowel lesions. Gastroenterology 2000, *119,* 1431-1438. – 2. *Appleyard, M., Glukhovsky, A., Swain, P.:* Wireless-capsule diagnostic endoscopy for recurrent small-bowel bleeding. New. Engl. J. Med., 2001, *344,* 232-233. – 3. *Costamagna, G., Shah, S. K., Riccioni, M. E. és mtsai:* A prospective trial comparing small bowel radiographs and video capsule endoscopy for suspected small bowel disease. Gastroenterology, 2002, *123,* 999-1005. – 4. *Ell, C., Remke, S., May, A. és mtsai:* The first prospective controlled trial comparing wireless capsule endoscopy with push enteroscopy in chronic gastrointestinal bleeding. Endoscopy, 2002, *34,* 685-689. – 5. *Fleischer, D. E.:* Capsule endoscopy: the voyage is fantastic-will it change what we do? Gastrointest. Endosc., 2002, *56,* 452-456. – 6. *Fork, F. T., Tóth, E., Sato, S.:* Wireless capsule enteroscopy, a new dimension in small bowel diagnostics. Early Colorectal Cancer, 2002, *6,* 529-535. – 7. *Iddan, G., Meron, G., Glukhovsky, A. és mtsa:* Wireless capsule endoscopy. Nature, 2000, *405,* 417. – 8. *Lewis, B., Swain, P.:* Capsule endoscopy in the evaluation of patients with suspected small intestinal bleeding: results of a pilot study. Gastrointest. Endosc., 2002, *56,* 349-353. – 9. *Lewis, B. S., Wenger, J. S., Waye, J. D.:* Small bowel enteroscopy and intraoperative enteroscopy for obscure gastrointestinal bleeding. Am. J. Gastroenterol., 1991, *86,* 171-174. – 10. *Lingenfelser, T., Ell, C.:* Lower gastrointestinal bleeding. Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol., 2001, *15,* 135-153. – 11. *Maglinte, D. D., Kelvin, F. M., O'Connor, K. és mtsai:* Current status of small bowel radiography. Abdom. Imaging, 1996, *21,* 247-257. – 12. *Scapa, E., Jacob, H., Lewkowicz, S. és mtsai:* Initial experience of wireless-capsule endoscopy for evaluating occult gastrointestinal bleeding and suspected small bowel pathology. Am. J. Gastroenterol., 2002, *97,* 2776-2779. – 13. *Van Gossum, A.:* Obscure digestive bleeding. Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol., 2001, *15,* 155-174.

(Rácz István dr., *Győr,* Vasvári Pál út 2. 9024)

Tudásból, tapasztalatból táplálkozó erő

Az EGIS Gyógyszergyár Rt. Magyarország és Közép-Európa egyik vezető gyógyszerkutató, termelő és értékesítő vállalata.
Az intenzív termékfejlesztések további sikeres folytatásához a kutatási igazgatóságunkra

KUTATÓORVOS

munkatársat keresünk.

Az új munkatárs feladatai:
- termékfejlesztések orvosszakmai részének előkészítése,
- orvosi szakértői tevékenység,
- készítményeink magyar nyelvű alkalmazási előírásainak és betegtájékoztatóinak elkészítése és karbantartása,
- angol nyelvű „Clinical Expert Report"-ok elkészítése.

Az ideális jelölttel szemben támasztott követelmények:
- orvosi végzettség,
- pszichiátriai vagy neurológiai szakvizsga,
- középfokú angolnyelv-tudás,
- felhasználói szintű számítógépes ismeretek.

Az új munkatársnak folyamatos szakmai fejlődési lehetőséget, vonzó jövedelmet és barátságos, nyugodt légkört kínálunk.

Szakmai önéletrajzát és motivációs levelét a **KO93** referenciaszámra hivatkozva várjuk az alábbi címre:
EGIS Gyógyszergyár Rt.,
humánerőforrás-menedzsment,
Gábor Anita, személyügyi referens,
1106 Budapest, Keresztúri út 30–38.,
tel.: 06-1/265-5827, fax: 06-1/265-5828,
e-mail: gabor.anita@egis.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.

Vesearteriolák háromdimenziós morfológiai vizsgálata normális és kóros körülmények között

Rázga Zsolt dr.

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szent-Györgyi Albert Orvos- és Gyógyszerésztudományi Centrum, Patológiai Intézet (tanszékvezető: Mikó Tivadar dr.)

Bevezetés: Korábbi megfigyelések szerint különböző kísérleti emlős állatokban: patkányban, egérben, és a mókuscickányban az afferens arteriola juxtaglomerularis részén a mesangialis és granulált sejtekkel szemben fenesztrált endothelium található, és a juxtaglomerularis apparátus interstitiumába a vizeleti tér ujjszerű nyúlványai türemkednek be. A szerzők minimális elváltozást mutató emberi vesékben mindkét struktúrát megtalálták, és ezt elsőként közölték. Ugyancsak elsőként figyelték meg, hogy hasonló morfológia jellemzi a gőtehal vesét is, ami arra utal, hogy ez a szokatlan elhelyezkedésű arterioláris fenesztráció filogenetikailag ősi képződmény. Az arteriolosclerosis (gócos hialindepozíció az érfalban érfalmegvastagodással vagy érfal-megvastagodás nélkül) IgA-nephropathiában gyakran előforduló elváltozás, a benignus nephrosclerosisnak pedig alapvető jellegzetessége. *Célok és módszerek:* Mindkét téma célkitűzése, hogy meghatározza a már ismert morfológiai jellemzőknek mennyiségi viszonyait. Azért, hogy a juxtaglomerularis apparátus általános morfológiai jellemzőinek funkcionális kapcsolatait felderítsék, patkányon vizsgálták a permeabilitást/fenesztrációt az afferens arteriola teljes hosszában. Permeabilitást/fenesztrációt jelző anyagként ferritint alkalmaztak, annak az érfalban történő megjelenését, illetve denzitását vizsgálták normális körülmények között és a renin-angiotenzin rendszer angiotenzinkonvertáló enzim, ill. angiotenzin II-receptor- (1-es altípus) blokkolóval történő gátlása esetén. Az IgA-nephropathia és benignus nephrosclerosis betegségekben az afferens és efferens arteriolákon történt morfometriai vizsgálat célja az volt, hogy bővítsék az ismereteket az arteriolosclerosis kialakulásának mechanizmusáról. Korban illeszkedő élő vesedonor (6) szolgált egészséges kontrollként az IgA-nephropathiás (25 esetből 14 hypertoniás) és benignus nephrosclerosisos betegek (9 eset) vesebiopsziás anyagának arteriola vizsgálatához. Meghatározták a media (myomediasejtek és mátrix) és a medialis mátrix vastagságát, valamint a matrix/myomedia arányt. *Eredmények:* Eredményeik szerint a normális arteriolák vizsgálatában a ferritin pozitív érszakasz hossza a renin-angiotenzin rendszer gátlására megnövekedett. Szignifikáns korrelációt találtak a ferritin pozitív és a renin pozitív szakaszok hossza, valamint ferritin- és renineloszlása között. Az afferens arteriola tehát

Examination of normal and diseased kidney arteriole using the stereology. *Introduction:* Earlier publications show the endothelial fenestration at the juxtaglomerular part of the afferent arteriole facing mesangial and granular cells and finger-like protrusions of urinary space into the region of the lacis in experimental animals such as the rat, the mouse, and Tupaia belangery. In human kidney both the endothelial fenestration in the wall of the afferent arteriole and protrusions with filtration slits of urinary space into the lacis, were observed with remarkable heterogeneity. There was found the fenestrated entdothelium facing the reningranulated cells of Amphiuma kidney too. Arteriolosclerosis frequently occurs in IgA nephritis, and is the hallmark of benign nephrosclerosis. The quantitative ultrastructure of juxtaglomerular arterioles is not known in these disorders. *Aims and methods:* The aim of both studies was to characterize the arteriolar parameters using stereology. In normal kidney was the permeability studied along the full length of afferent arteriole using ferritin particles as indicator of permeability/fenestration. In renal biopsies from patients with IgA nephritis and patients with benign nephrosclerosis the afferent and efferent arterioles were examined. Age-matched living renal transplant donors were used as controls. The thickness of the media (myomedial cells plus the mátrix) and the thickness of the medial matrix were estimated. From these estimates, the mátrix/myomedia ratio was calculated. *Results:* In the normal kidney the density of ferritin particles was high close to the glomerulus and decreased continuously similarly to the profile of renin distribution. There was a correlation between the length of ferritin-positive and renin-positive portions. Based on these results, the afferent arteriole, according to its endothelial permeability, can be divided into two distinct portions i.e. the permeable and the non-permeable, the length and ratio of which may be related to the actual renin formation. In IgA nephritis with normotension or hypertension, the afferent media and its components did not exhibit significant thickening compared with the controls, whereas in benign nephrosclerosis the afferent media and its layers were markedly and significantly thickened. The efferent media in IgA nephritis and benign nephrosclerosis displayed mild and significant thickening, with normotension. *Conclusion:*

morfológiailag két eltérő tulajdonságú endotheliumot tartalmazó szakaszra osztható, úgymint permeábilisra és nem permeábilisra, e szakaszok aránya változó, illetve hosszuk függ az ér falának renintartalmától. IgA-nephropathiában az afferens arteriola nem mutatott szignifikáns megvastagodást, benignus nephrosclerosisban azonban az afferens media és rétegei szignifikánsan megvastagodtak. Az efferens arteriola mediája mind IgA-nephropathia, mind benignus nephrosclerosis esetén is mérsékelt, de szignifikáns vastagodást mutatott. Az IgA-nephropathiás normotoniás és benignus nephrosclerosisban a mátrix volt szignifikánsan vastagabb. *Következtetés:* Ezek az eredmények arra utalnak, hogy az arteriolosclerosis IgA-nephropathiában illetve benignus nephrosclerosisban eltérő patomechanizmussal jön létre. A sztereológiai módszer alkalmazása mindkét témában sikeres volt, lényeges információt szolgáltatott.

Kulcsszavak: afferens arteriola; efferens arteriola; endothelium; permeabilitás; angiotenzin II-receptor-antagonista; IgA-glomerulonephritis; esszenciális hypertonia; angiotenzin II; sztereologia.

The results indicate that the afferent arterioles are not the main sites of IgA nephritis-related arteriolosclerosis, and that benign nephrosclerosis represents different lesions. The stereological method was successfully used and provided essential information about the arterioles in both study.

Key words: afferent arteriole; efferent arteriole; endothelium; permeability; angiotensin II receptor antagonist; IgA glomerulonephritis; essential hypertension; angiotensin II; stereology.

A juxtaglomerularis apparátus morfológiája és kapcsolata a renin-angiotenzin rendszerrel (RAS)

A vese juxtaglomerularis apparátusának (JGA) kapcsolata a vese hemodinamikájával és a tubuloglomerularis feedback mechanismussal és nátriumkiválasztással normális és kóros körülmények között régóta ismert, de az új felismerések újabb vizsgálatokat indukáltak különös tekintettel a lokális renin-angiotenzin rendszerre és annak funkcionális szerepére (29, 40, 48). Az afferens arteriolának meghatározó szerepe van a vesekeringés, tubuloglomerularis feedback mechanizmus (TGF) és az intrarenalis renin-angiotenzin rendszer működésében, illetve annak szabályozásában (3, 4, 28, 46). Korábbi vizsgálatok szerint az afferens arteriola juxtaglomerularis részén, az extraglomerularis mesangium és epithelioid sejtekkel szemben az endothelium fenesztrációt mutat (36, 38). A tény, hogy az afferens arteriola endothelium fenesztrációja számos fajban, mint patkány, egér, valamint mókuscickányban is megtalálható, arra utal, hogy e struktúrának funkcionális szerepe lehet (36–38).

E morfológiai jellemzők funkcionális következményei alapvetően befolyásolhatják a juxtaglomerularis apparátus interstitiumának folyadékegyensúlyát, és a tubuloglomerularis feedback mechanizmussal (TGF-kel) együttesen a renin szekrécióját. Ezen felismerés vezetett a „short loop" feedback mechanizmus elméletének kidolgozásához (36). Ebben a mechanizmusban ugyanazok a humorális mediátorok és effektorsejtek érvényesülnek, mint a klaszszikus „long loop" TGF esetén, de a „triggerelés" eltérő úton jön létre. Ennek az elméletnek megfelelően az afferens arteriola konstrikciója kiindulhat a nephron vascularis oldaláról azáltal, hogy a korábban leírt folyadékáramlási viszonyoknak megfelelően a lacis sejtek interstitiumában megváltozik a humorális mediátorok koncentrációja. A folyamathoz szükséges jellegzetes JGA morfológiáját a kutatók által vizsgált minden egyes fajban (patkány, egér, mókuscickány) megtalálták, annak ellenére, hogy a különböző fajok nephronjai között morfológiai eltérések vannak (38).

Az afferens arteriola distalis szakasza a fenesztrált endothelium mentén reningranulált, miozin-negatív sejteket tartalmaz. A proximalis szakasz miozin pozitív, renin negatív simaizomsejtekkel rendelkezik. Irodalmi adatok szerint az efferens arteriolából származó vér reninkoncentrációja magasabb az arteriális vérénél, ami arra utal, hogy a renin nemcsak a vese interstitiumába, de közvetlenül az arteriola lumenébe is szekretálódik (26). Mindeddig azonban nem volt semmilyen információ arról, hogy egy viszonylag nagy molekula, mint a renin, milyen úton juthat az ér lumenébe.

Az arterioláris fenesztráció és a renint tartalmazó sejtek kialakulása között lehetséges kapcsolat vizsgálatára ugyanazon arteriolában az intravascularisan beadott ferritinrészecske – mint a fenesztrációt, ill. permeabilitást jelölő anyag – megjelenését követtük. Kísérletünben normális, és attól eltérő renintartalom mellett mértük az afferens arteriola permeábilis szakaszainak hosszát, a renin és ferritin pozitív arteriolaszakaszok hosszát a glomerulustól az artéria irányába azért, hogy felmérjük, van-e kapcsolat az afferens arteriola fenesztráltsága, illetve permeabilitása és a renin-angiotenzin rendszer között.

A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

Rövidítések: BNS = benignus nephrosclerosis; IGAN = IgA-nephritis; JGA = juxtaglomerularis apparátus; RAS = renin-angiotenzin rendszer; RGI = reningranulációs index; SHR = spontán hypertoniás; TGF = tubuloglomerularis feedback

Renalis arteriolosclerosis

A benignus esszenciális magasvérnyomás-betegség jellemző elváltozása a hialinos arteriolosclerosis (18, 23). Az afferens arteriolában morfológiailag homogén eosinophil anyag subendothelialis lerakódása észlelhető, melyet többnyire az érfal megvastagodása kísér. A hialinos arteriolosclerosis nem specifikus elváltozás, a benignus esszenciális hypertonián kívül diabeteses nephropathiában (34), krónikus ciclosporintoxicitásban és öregedő vesében egyaránt megfigyelhető, sőt IgA-nephropathiában is gyakori (5, 9, 17–19, 50). Az érelváltozást normotoniás felnőtt IgA-nephropathiás betegekben is megfigyelték és a nephropathia kialakulásában valószínűleg szerepet játszik (24, 25, 50). Az IgA-nephropathiához köthető arteriolosclerosis és hypertonia során kialakuló arteriolosclerosis között nem ismert kapcsolat.

IgA-nephropathiás normo- és hypertoniás, valamint benignus nephrosclerosisos betegek afferens és efferens arterioláinak kvantitatív elektronmikroszkópos vizsgálatával az alábbi kérdésekre kerestük a választ: Hatással van-e a hypertonia az afferens arteriola paramétereire IgA-nephropathiában? Van-e eltérés az IgA-nephropathiához kapcsolódó arteriolosclerosis és a benignus esszenciális hypertensióban keletkező arteriolosclerosis között? Van-e morfológiai elváltozás az efferens arteriolában IgA-nephropathia, ill. benignus nephrosclerosis esetén?

Anyag és módszer

A juxtaglomerularis apparátus vizsgálata emberben és Amphiumában

Humán vizsgálatban három minimális nephropathiás elváltozás (2 lány 3 és 4 éves; 1 fiú 3 éves), ill. egy vékony bazális membrán nephropathiás (1 fiú, 5 éves) esetből származó szöveti blokkok vékony sorozatmetszeteit vizsgáltuk. A nagyszámú blokkból néhányban találtunk olyan nephront, ahol a metszési síkban az afferens arteriola éppen a glomerulusba nyílott. Esetenként 4 juxtaglomerularis apparátust vizsgáltunk. A szövetminták rutin tűbiopsziás szöveti blokkok voltak.

Gőtehal esetén 4 vesét vizsgáltunk, esetenként 4–5 glomerulust. A humán és gőte hal JGA vizsgálata rutin elektronmikroszkópos eljárással készült vékony sorozatmetszeteken történt.

Patkány afferens arteriola vizsgálatok

A permeabilitás vizsgálatához Wistar törzsből származó 200–250 g-os patkányok egy csoportját orálisan adott TCV-116-tal (candesartan cilexetil, Astra Hassle AB, Mölndal, Sweden) 5 napig, másik csoportját 25 napig (10 mg/kg), a harmadik csoportot captoprillal 10 napig kezeltük (10 mg/kg) (32). Mérésünket spontán hypertoniás állatokon is elvégeztük, növelve ezzel azon esetek számát, ahol a renin pozitív szakaszok hossza a normálistól eltérő.

Ferritin és renin pozitív szakaszok hosszúságának mérése: A kontroll és kezelt patkányokat Nembutal (25 mg/kg i. p.) narkózisban intraarteriálisan 250 mg/kg ferritinnel (SIGMA) kezeltük, 2 perccel később az állatokat leöltük, a vesekéregből mintát vettünk. A szövetblokkok 1 μm-es félvékony sorozatmetszetein mértük az afferens arteriola teljes hosszúságát. Minden 10. μm-en felvett vékony metszeten végeztünk elektronmikroszkópos vizsgálatot. Afferens arteriolának tekintettünk minden praeglomerularis arteriolát a glomerulustól az első arteriális elágazásig. Sztereológiai módszerrel meghatároztuk a legutolsó ferritin-, ill. renintartalmú, és a legelső ferritint, ill. renint nem tartalmazó átmetszetek glomerulustól mért távolságát (34), a két érték számtani középértékét tekintettük az adott ér ferritintartalmú (permeábilis) ill. renin pozitív szakasz hosszának. Az afferens arteriola falában a renintartalmú sejteket a granulumok morfológiája alapján azonosítottuk (47). Egy veséből 20–30 nephront vizsgáltunk, amelyek közül 2–4 nephron volt mérésre alkalmas, azaz a ferritin jelen volt és az afferens arteriolát teljes hosszában vizsgálni tudtunk. A jelölőanyag denzitását az arteriola fal bazálmembránjában/interstitiumában elektronmikroszkópos átmetszeteken 0–4. pontszámokkal jellemeztük. Számoltuk a renintartalmú sejtek számát, azok granulumtartalmát, valamint meghatároztuk granulációs indexét is (granulum/sejt, RGI).

IgA-nephropathias és benignus nephrosclerosisos esetek afferens és efferens arterioláinak vizsgálata

IgA-nephropathiás és benignus nephrosclerosisos esetek mintáinak vizsgálata azonos eljárás szerint történt (fénymikroszkópos, immunfluoreszcencia FITC-tal jelölt IgG, IgA, IgM, C3 és fibrinogén savókkal, valamint elektronmikroszkópia). Az IgA-nephropathiás esetek fénymikroszkópos metszetei legelább 10 glomerulust tartalmaztak, előrehaladott glomerulosclerosis nem állt fenn, a betegek vércukorszintje normális volt. Benignus nephrosclerosisban a morfológiai vizsgálat glomerularis megbetegedést nem igazolt, az afferens arteriolákban hialinos arteriolosclerosis mutatkozott. A betegeknek magas vérnyomásuk volt, veséjük normális pozícióban volt obstruktív nephropathia nélkül, a másodlagos hypertonia lehetőségét kizártuk. Mindezen kritériumok alapján 25 IgA-nephropathiás és 7 benignus nephrosclerosisos eset szerepelt vizsgálatunkban. Két BNS eset biopsziás anyagát külföldről kaptuk, ezek szintén megfeleltek vizsgálatunk minden kritériumának.

Az IgA-nephropathiás eseteket az első és harmadik hospitalizációs napon mért vérnyomásuk szerint két csoportra osztottuk, magas vérnyomású (140/90 Hgmm felett) és normális vérnyomású csoportokra (140/90 Hgmm alatt). Hat hypertoniás IgA-nephropathiás és 8 BNS beteg 1–5 hónapon keresztül vérnyomáscsökkentő szerek különböző kombinációival antihypertensív kezelést kapott. Az egészséges kontrollként 6 élő donorból származó vesegraft nulla (beültetés előtti) biopsziás mintáit használtuk fel.

Szemikvantitatív vizsgálattal, pontszámokkal jellemeztük az IgA-nephropathiás esetek fénymikroszkópos elváltozásait (1, 10, 19, 22, 30). A glomerularis elváltozások közül meghatároztuk a teljesen sclerotizálódott, félholdas valamint szegmentálisan károsodott glomerulusok (adhéziók és/vagy subendothelialis hialinosis és/vagy sclerosis) százalékos eloszlását, továbbá a mesangialis mátrix és sejtproliferáció mértékét (0–12 pont). A glomerularis kapillárisokban létrejött subendothelialis hialinosist a hyperperfusiós károsodás jelének tekintettük. A tubulointerstitialis elváltozások leírása során pontszámokkal jellemez-

tük az interstitialis fibrosist, az interstitialis lobsejtes infiltrációt és a tubularis atrophiát. Az érelváltozások vizsgálata a kis artériákra és arteriolákra terjedt ki, három kategóriát állítottunk fel: 0.: tunica media egy simaizomréteggel kevés hialinnal v. a nélkül; 1.: media kettő v. három simaizomréteggel, a hialin az ér falában fokálisan van jelen; 2.: media kettő v. három simaizomréteggel, vastag hialinnal az ér falában.

Elektronmikroszkópos vizsgálathoz 1 µm-es metszetekkel sorozatot készítettünk, és minden 50. µm -en vékony metszetet vettünk fel. A félvékony metszeteken elkülönítettük az afferens, ill. efferens arteriolákat (34).

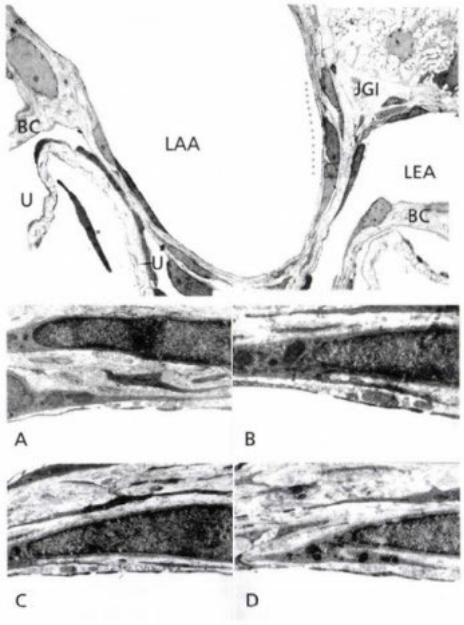
Az arteriola mediája az endothelium külső szélétől kezdődik, a simaizomsejteket és a mátrixot tartalmazza. A mátrix a myomedialis sejtek közötti bazális lamina anyagából, subendothelialis bazális membránból, a külső bazális laminából, hialin anyagból, kollagénrostokból egyéb mátrixanyagokból, valamint alkalmanként elasztikus elemekbol és immundepozitumokból áll (34).

Pontszámolásos technikával határoztuk meg a simaizom, ill. mátrix térfogathányadát, valamint az arteriola kerületét (34). Az alkotóelemek térfogathányadának és az arteriola kerületének ismeretében határoztuk meg a mátrix és a media elméleti vastagságát. A mátrix és media vastagságából képeztük a mátrix/media hányadost.

Eredmények

Gőtehal JGA morfológiai tulajdonságai

A nem emlős gőtehal juxtaglomeularis apparátusának kvalitatív morfológiai vizsgálata során kimutattuk, hogy a korábban vizsgált emlős fajokhoz hasonlóan az afferens arteriola distalis szakasza fenesztrált endotheliumot tartalmaz. Ebben a halban a JGA kiterjedése 2–3 szoros az emlősökéhez képest, extraglomerularis mesangialis sejteket azonban nem találtunk. Az endothelialis fenesztráció a renintartalmú sejtekkel szemben van (*1. ábra*).



1. ábra: Amphiuma juxtaglomerularis apparátus (500 ×). **A, B, C** és **D**: Sorozatfelvétel a reningranulált sejtről, a fenesztrált endothelium jól látható (25 000 ×)
LAA = afferens arteriola; LEA = efferens arteriola; BC = Bowman-tok; U = húgyúti tér; RG = reningranulált sejt; JGI = juxtaglomerular interstitium

A humán juxtaglomerularis apparátus újonnan felismert morfológiai sajátosságai

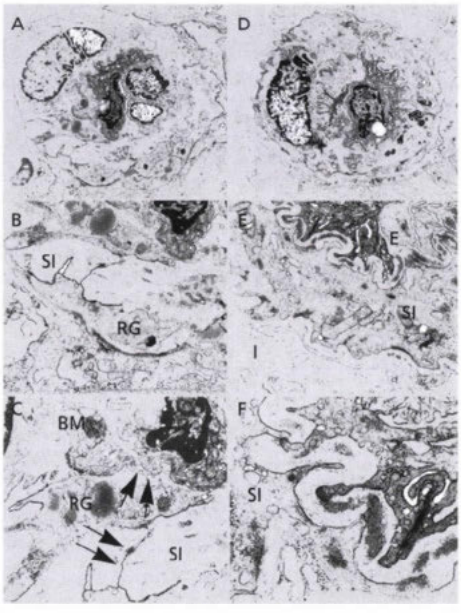
A juxtaglomerularis apparátus mind a három különböző fajban korábban leírt morfológiai jellemzőit emberben is megtaláltuk. A glomerularis nyél a húgyúti tértől podocytasejtekkel határolt, a mesangialis sejtek által elfoglalt területet endothelsejtek választják el a glomerularis kapillárisok lumenétől. A glomerularis nyélt határoló strukturák nagyon hasonlóak a glomerulus belsejében lévőkkel, ahol az összes mesangalis sejtet podocyta- és vékony-rétegű endotheliumsejtek veszik körül.

A glomerularis nyél mesangialis sejtjeivel, a Goormagtigh-sejtekkel, és még az epithelioid sejtekkel szemben is a praeglomerularis arteriola endotheliumsejtjei fenesztráltak lehetnek. Nagyobb nagyításokon jól látszik, hogy ez a fenesztráció hasonló a glomerulus filtrációs membránéhoz. A Bowman-kapszula a lacis sejtekkel, ill. az afferens arteriola szegmensével fedett részén a kapszula podocyta lábnyúlványokat tartalmaz a parietalis réteg szerves részeként, amely a Goormagtigh-sejtjeivel és az afferens arteriola renin pozitív media sejtjeivel szemben van. A Bowman-kapszula podocytasejtekkel fedett húgyúti része gyakran belenyúlik a lacis, ill. nyél mesangialis sejtek területére, ezzel is növelve a kapcsolódási felületet a JGA elemek és a húgyúti tér között.

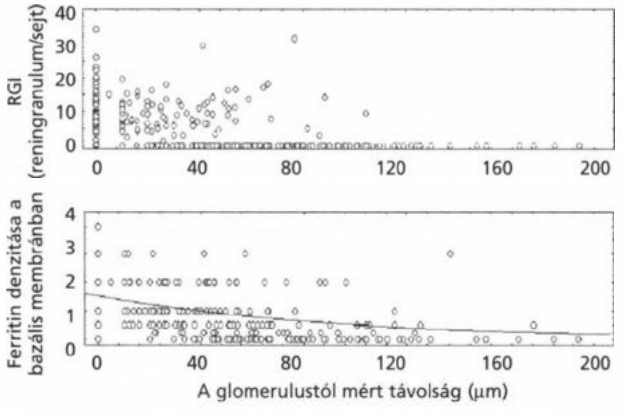
Az afferens arteriola permeábilis endotheliummal rendelkező, illetve renin pozitív szakaszainak hossza

A ferritinrészecskék megjelentek az afferens arteriola bazálmembránjában és interstitiumában (*2. ábra*). A kontroll állatban a ferritin pozitív arteriolaszakasz hossza 45,3 ± 6,4 µm (n = 7) volt. Ez az érték az spontán hipertoniás (SHR) patkány esetén 46,3 ± 7,2 µm-nek adódott (n = 7). A 25 napos candesartan (n = 13) kezelés hatására a ferritin pozitív szakasz hossza jelentős mértékben növekedett (55%, $p < 0,05$). Az 5 napos candesartan (n = 10) vagy a 10 napos captopril (n = 15) kezelés hatására számszerint megnövekedett a ferritin pozitív érszakasz hossza, de ez nem érte el a statisztikailag szignifikáns mértéket.

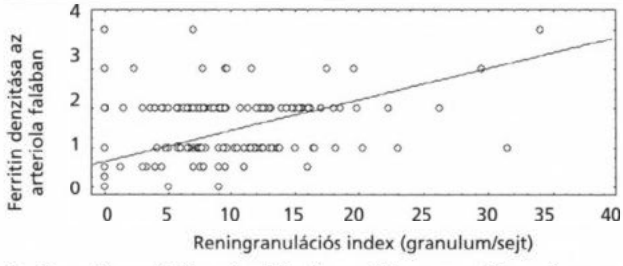
A kontroll csoportban a renin pozitív szakasz hossza 27,3 ± 5,8 µm volt. Ez az érték az SHR állatok esetén 22,9 ± 7,8 µm volt. A 25 napos candesartan (n = 13) és a 10 napos captopril (n = 15) kezelés hatására a renint tartalmazó érszakasz hossza lényeges mértékben megnövekedett (108% $p < 0,05$ ill. 88% $p < 0,05$). Az ötnapos candesartan nem okozott változást a renintartalmú érszakasz hosszában



2. ábra: Két átmetszet azonos arteriolából. **A, B** és **C:** 23 μm távolságra a glomerulustól renin és ferritin pozitív (3400 ×; 8080 ×; 90 000 ×), valamint **D, E,** és **F:** 33 μm távolságra a glomerulustól renin- és ferritin negatív (3400 ×; 8080×; 90 000 ×)
RG = reningranulum; → = ferritin; BM = bazális membrán; E = endothelium; SI = simaizom; I = interstitium



3. ábra: A ferritinrészecskék denzitása (0–4) a glomerulustól távolodva csökken. Azonos átmetszetben a reningranulumok száma hasonló eloszlást mutat



4. ábra: Korreláció a ferritinrészecskék mennyisége és a reningranulációs index között, kezeléstől függetlenül (r = 042, p < 0,05). A korrelációszámítást Sperman nem paraméteres próbával végeztük. A korreláció részleges, független az értékek glomerulustól mért távolságától. Az egyenes vonal, amelyet legkisebb négyzetes próbával számoltuk, szemléltető célokat szolgál

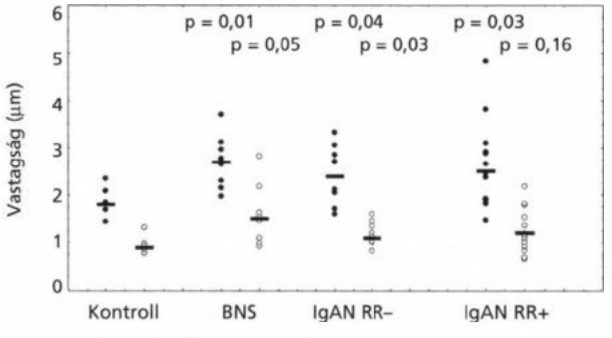
(27,3 ± 5,0 μm n = 10). Függetlenül a kezelés típusától, az összes csoportot együttesen vizsgálva, lineáris korrelációt (r = 0,3, p< 0,05; n = 43) találtunk a renin pozitív és ferritin pozitív érszakaszok hossza között.

A reningranulációs index a kontroll csoportban 3,45 ± 0,06 (n = 30) volt, amely candesartan (25 nap) és captopril (10 nap) kezelésre szignifikánsan emelkedett (6,2 ± 0,5, n = 13, p < 0,05 ill. 6,6 ± 0,44, n = 15, p < 0,05). Mind a ferritin denzitása, mind a reningranulációs index jellegzetes profilt mutatva csökken a glomerulustól mintegy 150 μm -es távolságig (*3. ábra*). Ugyanazon átmetszet ferritindenzitás és reningranulációs értékeit összehasonlítva, a kezeléstől függetlenül valamennyi adat figyelembevételével a két paraméter között korrelációt találtunk (r = 0,42, p < 0,05) (*4. ábra*).

Az afferens és efferens arteriola morfológiája IgA-glomerulonephritisben és benignus nephrosclerosisban

Az IgA-nephropathiás normotoniás és hypertoniás csoportok között fénymikroszkópos vizsgálattal lényeges eltérést kimutatni nem tudtunk. Szegmentális glomerularis károsodás, valamint hialinosis a kiserekben és arteriolákban 24, ill. 23 esetben volt jelen. Hyperperfusiós károsodást 9 esetben, súlyos arteriolosclerosist 2 esetben találtunk. A BNS csoportban súlyos hialinos arteriolosclerosis 5 esetben fordult elő. Négy eset mutatott hyperperfusiós károsodást.

Az IgA-nephropathiás csoportban az afferens arteriola mediavastagsága és rétegeinek vastagsága nem mutatott lényeges eltérést a kontroll csoporthoz képest. Az afferens media vastagsága a normális tartományba esett 4 normotoniás és 5 hypertoniás esetben (*1. táblázat*). E kilenc eset közül hatban a vascularis score átlaga 1,5, összpontszám átlaga pedig 12,5 volt, mely utal az IgA-nephropathia súlyos hisztopatológiai megjelenésére. Az efferens arteriola médiája és annak elemei a kontrollhoz képest megvastagodott, a media növekedése a normotoniás és hypertoniás csoportokban, a mátrix növekedése a normotoniás csoportban volt szignifikáns (*5. ábra*). Az efferens arteriola media vastagsága a normális tartományba esett a 4 normotoniás és 6 hypertoniás esetben. Ezeknek az eseteknek kifejezett IgA-



5. ábra: Efferens arteriola media és mátrix vastagsága (μm)
BNS = benign nephrosclerosis, IgAN = IgA nephritis, RR– = normotensiv; RR+ = hypertensiv

1. táblázat: Sztereológiai mérés (átlag ± SD) a különböző csoportokban

	Kontroll	BNS	P vs kontroll	IgAN RR-	P vs kontroll	IgAN RR+	P vs kontroll
Afferens							
Vv (mátrix/media)	0,46 ± 0,08	0,46 ± 0,08	0,93	0,41 ± 0,07	0,22	0,43	0,65
Media T (μm)	5 ± 0,8	8,8 ± 2	0,001	6,3 ± 1,8	0,15	6,1 ± 1,6	0,18
Mátrix T (μm)	2,3 ± 0,3	4,3 ± 1,7	0,01	2,6 ± 0,8	0,48	2,6 ± 1,1	0,93
Mátrix T/myomedia T	0,8 ± 0,1	1,1 ± 0,9	0,46	0,7 ± 0,2	0,26	0,7 ± 0,3	0,65
Efferens							
Vv (mátrix/media)	0,48 ± 0,04	0,48 ± 0,08	0,93	0,48 ± 0,07	0,92	0,45 ± 0,1	0,54
Media T (μm)	1,8 ± 0,3	2,7 ± 0,5	0,01	2,4 ± 0,6	0,04	2,5 ± 0,9	0,03
Mátrix T (μm)	0,9 ± 0,1	1,5 ± 0,6	0,05	1,1 ± 0,2	0,03	1,2 ± 0,4	0,16
Mátrix T/myomedia T	1,2 ± 0,6	1,5 ± 0,8	0,53	0,9 ± 0,3	0,38	1,1 ± 0,9	0,86

Vv = térfogathányad; T = vastagság

nephropathiás elváltozásai voltak (vascularis pontátlag: 1,2; az összes elváltozásra: 10,1). A benignus nephrosclerosisos csoportban az afferens arteriola mediájának és annak alkotóelemeinek a kontroll csoporthoz viszonyított vastagsága szignifikáns mértékű növekedést mutatott. Az efferens arteriola átmetszeteiben a media szignifikáns vastagodását találtuk, ahol a mátrix vastagságnövekedése a szignfikancia határértékét érte csak el.

Az afferens arteriola vastagsága a benignus nephrosclerosisos csoportban az IgA-nephropathiás csoportokhoz viszonyítva (hypertoniás és normotoniás) szignifikánsan nagyobb volt ($p = 0,01$; $p = 0,002$).

Az efferens arteriola mennyiségi jellemzőiben nem találtunk eltérést a benignus nephrosclerosisos csoportban és az IgA-nephropathiás csoportok (hypertoniás és nem hypertoniás) között. A mátrix myomedia arány minden csoportban azt mutatta, hogy az alkotóelemek növekedése együttesen következik be, az arányok nem változnak. A kvantitatív morfológiai jellemzők és a klinikai adatok között összefüggést nem találtunk.

Megbeszélés

Juxtaglomerularis apparátus morfológiája gőtehal és emberi vesében

Annak ellenére, hogy igen nagy a száma azon közleményeknek, amelyek a juxtaglomerularis apparátussal foglalkoznak, eddig nem volt információ arról, hogy vajon emberben, illetve nem emlős állatban van-e az afferens arteriola glomerulushoz közel eső szakaszán endothelialis fenesztráció (2, 12, 15, 41, 45, 48). Korábban patkányban, egérben és mókuscickányban az afferens arteriolában az extraglomerularis mesangialis ill. epithelioid sejtekkel szemben (7, 38) endothelialis fenesztrációt mutattak ki, amelyet ebben a munkában emberben és Amphiumánban is sikerült megtalálnunk.

Az afferens arteriola distalis szakaszának fenesztráltsága morfológiai alapja lehet a JGA interstitiuma felé történő folyadékkiáramlásnak (36), ebből következően ezen struktúráknak funkcionális szerepük lehet (39).

Annak alapján, hogy ezek a morfológiai jellegzetességek négy különböző emlős fajon és egy nem emlős fajon, mint a gőtehal egyaránt megjelennek, arra következtethetünk, hogy ezek a morfológiai képletek fontos szerepet játszhatnak a glomerularis keringésben és a reninszekrécióban.

Az afferens arteriola két szerkezetileg eltérő szakasza

Az afferens arteriola endotheliumának a permeabilitása fontos szerepet játszhat számos normális, illetve kóros élettani folyamatban (pl. reninszekréció, vese keringésének szabályozása, gyulladásos folyamatok, atherosclerosis). Ezért vizsgáltuk az afferens arteriola permeabilitását, a permeabilitás jellemzésére neutralizált ferritint használtunk.

Eredményeink szerint az afferens arteriola funkcionálisan két szakaszra osztható permeabilisra és nem permeabilisra.

Farmakológiai hatásra, AT1-receptor-blokkoló alkalmazásakor a ferritin pozitív és a renin pozitív érszakasz hossza szignifikánsan megnövekedtett. Angiotenzinkonvertáló enzim gátlására ennek az érszakasznak a hossza ugyancsak növekvő tendenciát mutatott. Ezek az anyagok fokozzák a simaizomsejtek renintartalmú sejtekké történő átalakulását, miközben különböző támadáspontjuk miatt eltérő angiotenzin II-szinteket eredményeznek (28, 42).

A renin pozitív és a ferritin pozitív szakaszok hossza között szignifikáns korrelációt találtunk (*5. ábra*). Eredményeink alapján feltételezzük, hogy különböző élettani és kórélettani körülmények között, vagy gyógyszeres kezelés során, a kísérleteinkben megfigyeltekhez hasonlóan, az emberek afferens arterioláinak permeabilitása/fenesztráltsága sem állandó.

A permeábilis szakasz növekedésének, ill. csökkenésének pontos időbeni lefutásáról, valamint a folyamat részleteiről sajnos egyelőre nincs további információnk.

További vizsgálatok szükségesek annak tisztázására is, hogy e morfológiai változásnak milyen jelentősége lehet a veseműködés, a renin-angiotenzin rendszer és a vesekeringés szabályozásában. Az afferens arteriola kiemelt funkcionális szerepe, valamint a renin-angiotenzin rendszert gátló szerek széleskörű klinikai alkalmazása azonban aláhúzza megfigyeléseink jelentőségét.

Az afferens és efferens arteriola IgA-glomerulonephritisben és benignus nephrosclerosisban

Az IgA-nephropathiás és benignus nephrosclerosisos esetek vizsgálata során ultrastrukturális szintű, mennyiségi morfológiai adatokat kaptunk a prae- és postglomerularis arteriolákról. Az eredmények értelmezése nem könnyű feladat, hiszen ismereteink az emberi glomerularis mikrocirkulációs mechanizmusokról rendkívül korlátozottak. Munkánk az első, mely az efferens arteriolát elkülönítve vizsgálta, azt az arteriolát, mely fontos szerepet játszik a glomerularis filtráció szabályozásában (14, 44).

Vizsgálataink szerint IgA-nephropathiában az efferens arteriola media vastagsága mérsékelt, de szignifikáns növekedést mutatott, mely a mátrix és a myomedia vastagságának arányos növekedéséből eredt. IgA-nephropathia kísérletes patkánymodelljében a glomerularis tromboxánszintézis növekedését – amely nem járt együtt a prosztaglandin E2 szintjének növekedésével – mesangialis sejtkontrakciót, efferens arteriola kontrakciót és haematuriát mutattak ki (13). Emberben normális viszonyok között a tromboxán szintetáz mérsékelt immunohisztokémiai reakciót mutat a podocytákban, míg a mesangialis sejtek negatívak. A tromboxán szintetáz immunoreaktivitása nem növekedett két IgA-nephropathiás esetben (33). Ugyanakkor IgA-nephropatiában a mesangialis sejtekben az alfa-simaizom-aktin megjelenése fokozódik (16), amely jelzi az erősebb kontraktilitási készséget. A mesangialis sejtek kontrakciója emberben valószínűleg az immunaggregátumok közvetlen hatására alakul ki (11). Munkánkban 24 esetben találtunk szegmentális glomerularis károsodást. Ez a károsodás fontos szerepet játszik az IgA-nephropathia kialakulásában (22). Elképzelésünk szerint a mesangialis sejtproliferáció, szegmentális glomerularsclerosis és esetenkénti félholdképződés a mesangialis sejtkontrakcióval együtt csökkenti a glomerularis filtrációs nyomást, azaz a filtráció mértékét. Ez az efferens arteriola kontrakciójával, azaz a filtrációs nyomás növelésével kompenzálható, mely létrejöhet a lokális angiotenzin II hatására (20). Az általunk kimutatott efferens arteriola vastagodás az angiotenzin II lokális hatása lehet. Az angiotenzin konvertáló enzim blokkolók kedvező hatásúak az IgA-nephropathiás esetekben kreatininszintre és a proteinurára (8). Ez a kedvező hatás kapcsolatban lehet azzal, hogy a gyógyszer csökkenti a glomerularis kapilláris hypertoniát (44), azáltal hogy csökkenti az efferens arteriola vasospasmusát. A terápiás adatok közvetve támogatják elképzelésünket, mely szerint az efferens arteriola vastagságában bekövetkezett változás az angiotenzin II hatásainak egyik következménye.

Extraglomerularis vascularis hialinosist 23 esetben figyeltünk meg. A microvasculopathia az ultrastrukturális szintű sztereológiai mérés szerint nem járt a media megvastagodásával. Ennek az lehet a magyarázata, hogy az IgA-nephropathiához kapcsolódó kisérmegbetegedés inkább a kis interlobularis artériákat érinti, mint az afferens arteriolákat. Egy korábbi 425 IgA-nephropathiás esetet feldolgozó vizsgálat szerint az extraglomerularis vascularis immundepositok az esetek 52%-ában a kis interlobularis artériákban, az esetek 16%-ában az arteriolákban és az esetek 17%-ában mindkettőben jelen voltak.

A microvasculopathia patomechanizmusa nem tisztázott. Lehet a glomerularis elváltozások következménye (25), de lehet a hyperperfusiós károsodás része is (31). Mi úgy gondoljuk, hogy azt főként az angiotenzin II autoregulációs hatása során létrejövő hemodinamikai adaptív károsodás okozza. Az angiotenzin II vasoconstrictor hatása az efferens arteriolán nagyobb, mint az afferensen (35). Mérési eredményeink szerint az afferens arteriola médiája megvastagodott, de ez nem érte el a szignifikancia szintjét ($p < 0,05$). A viszonylag kisebb afferens arteriolaris ellenállás lehet az oka a kisebb mértékű vasculopathiának. Az afferens arteriola elváltozásait írták le néhány patkánykísérletes vizsgálatban is, mint pl. hemodinamikai adaptációs (6) vagy diabeteses hyperfiltratiós kísérletes modellekben, ahol az afferens arteriola ellenállásának csökkenését tapasztalták.

A szisztémás hypertonia elősegíti az IgA-nephropathia kialakulását (24). Vizsgálatainkban kimutatott arteriolaelváltozások nem mutattak korrelációt a magas vérnyomással. Erre az ellentmondásra talán az adhat magyarázatot, hogy a hypertonia fennállásának időtartama is befolyásolhatja a károsodások mértékét. Eseteinkben a hypertoniás periódus viszonylag rövid volt (medián 12 hónap) és a vérnyomásértékek is mérsékeltek voltak emelkedettek (medián: 150/100 Hgmm) voltak.

Benignus nephrosclerosisos eseteink plazmareninszintjéről nem rendelkezünk információval. Feltételezzük, hogy a hypertonia kialakulásában a renin-angiotenzin rendszer fontos szerepet játszott. Nyolc esetben, ahol kifejezett vascularis és/vagy glomerularis hyperperfusiós károsodás volt, ez a károsodás hyperreninaemiához és intrarenalis haemodinamikai adaptációhoz vezethetett. Az efferens arteriola media vastagsága a kontrollhoz képest szignifikáns növekedést mutatott, amely a myomediára és mátrixra is kiterjedt. Ez a vastagodás lehet, hogy az efferens arteriola angiotenzin II hatására létrejövő spasmusának tulajdonítható (14, 33). Az angiotenzin II feltételezett hatása azon a megfigyelésen alapszik, hogy renovascularis hypertoniás eseteknél az efferens arteriola ellenállása megnövekszik. Az esszenciális hypertonia egyszerűbb eseteiben az efferens arteriola ellenállása nem növekszik, ezért a jelen munkánkban tapasztalt efferens arteriola vastagodás kisebb mértékben jelentkezett a hypertoniás esetek kisebb alcsoportjában, ahol a vesebiopsziát a glomerularis elváltozások kizárására végezték (21).

Korábbi fénymikroszkópos vizsgálatok szerint az afferens arteriola fala megvastagodhat (44, 49). Jelen munkánk is ezt erősíti meg azzal a többlettel, hogy a vizsgált két betegségben az afferens arteriola fal alkotóelemeinek, mint a myomedia és mátrix vastagságáról is információt kaptunk. Az IgA-nephropathiás esetek efferens arterioláinak megvastagodása meglepő, míg az interlobularis és afferens arteriolák hialinosisa a benignus nephrosclerosishoz kapcsolódó leglényegesebb elváltozásnak tekinthető.

Munkánk alapján úgy tűnik, hogy az afferens arteriola simaizomzatának megvastagodása fénymikroszkóposan felülbecsült. Arra a kérdésre azonban nem kaptunk választ, hogy a megnövekedett myomedia vastagság kapcsolatban van-e az erek növekedésével. Emberi ereken történt megfigyelések szerint a hypertonia inkább szerepet játszik az érfalelváltozások kialakulásában (a szűkebb lumen körüli azonos mennyiségű érfali alkotóelem anyaga csak átrendeződik), mint annak növekedésében (27, 43). Benignus nephrosclerosisban az érfal szignifikánsan vastagabb az IgA-nephropathiás csoporthoz képest, ami arra utal, hogy a hialinos areteriolosclerosis a benignus nephrosclerosisban és az arteriolosclerosis IgA-nephropathiában két egymástól eltérő patomechanizmussal kialakuló elváltozás.

IRODALOM: 1. *Almartine, E., Sabatier, J. C., Guerin, C. és mtsai:* Prognostic factors in mesangial IgA glomerulonephritis: an extensive study with univariate and multivariate analysis. Kidney Int., 1991, *41,* 1134-1142. – 2. *Barajas, L.:* The ultrastructure of the juxtaglomerular apparátus as disclosed by three-dimensional reconstractions from serial sections. J. Ultrastruct. Res., 1970, *33,* 116-147. – 3. *Barajas, L.:* The juxtaglomerular apparátus: anatomical considerations in feedback control of glomerular filtration rate. Fed. Proc., 1981, *40,* 78-86. – 4. *Beeuwkes, R.:* The vascular organization of the kidney. Ann. Rev. Physiol., 1980, *42,* 531-42. – 5. *Bogenschütz, O., Bohle, A., Batz, C. és mtsai:* IgA nephritis : on the importance of morphological and clinical parameters in the long term. Prognosis of 239 patients. Am. J. Nephrol., 1990, *10,* 137-147. – 6. *Brenner, B. M.:* Nephron adaptation to renal injury or ablation. Am. J. Phys., 1985, *249,* F324-F337. – 7. *Caselas, D.:* A method for scanning electron microscopic observation of glomerular vascular poles in kidneys. J. Electron. Microsc. Techn., 1986, *4,* 63-64. – 8. *Cattran, D. C., Greenfood, C., és Ritchie, S.:* Long-term benefits of angiotenzin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with severe immunoglobin A nephropathy: comparison to patients receiving treatment with antihypertensive agents and to patients receiving no therapy. Am. J. Kidney. Dis., 1994, *23,* 247-254. – 9. *D'Amico, G., Imbasciati, E., Barbiano di Belgioioso, G. és mtsai:* Idiopathic IgA mesangial nephropathy. Medicine, 1985, *64,* 49-60. – 10. *Donadio, J. V., Bergstrahl, E. J., Offord, K. P. és mtsai:* Clinical and histopathologic associations with impaired renal function in IgA-nephropathy. Clin. Nephrol., 1994, *41,* 65-71. – 11. *Emancipator, S. N.:* IgA-nephropathy: morphologic expression and pathogenesis. Am. J. Kidney Dis., 1994, *23,* 451-462. – 12. *Faarup, P.:* Morphological aspects of the renin-angiotensin system. Acta Pathol. Microbiol. Immunol. Scand., 1971, *Suppl 22,* 1-96. – 13. *Gesualdo, L., Emancipator, S. N., Kesselheim, C. és mtsai:* Glomerular hemodynamics and eicosanoid synthesis in a rat model of IgA-nephropathy. Kidney Int., 1992, *42,* 106-114. – 14. *Gomez, R. A. és Norwood, V. F.:* Development consequences of the renin-angiotenzin system. Am. J. Kidney Dis., 1995, *26,* 409-431. – 15. *Goormaghtigh, N.:* Facts in favour of endocrine function of the renal arterioles. J. Pathol. Bacteriol., 1945, *57,* 392-393. – 16. *Goumenos, D. S., Brown, C. B., Shortland, J. és mtsai:* Myofibroblasts, predictors of progression of mesangial IgA-nephropathy? Nephrol. Dyal. Transplant., 1994, *9,* 1418-1425. – 17. *Gundersen, H. J., Bendtsen, T. F., Korbo, L. és mtsai:* Some new, simple and efficient stereological methods and their use in pathological research and diagnosis. APMIS, 1988, *96,* 379-394. – 18. *Helmchen, U., Wenzel, U. O.:* Benign and malignant nephrosclerosis and renovascular diesease. In Renal Pathology: wirh clinical and functional correlations (szerk.: Tisher, C., C., Brenner B. M.), Lippincott, Philadelphia., 1994, 1201-1211. old. – 19. *Ibels, L. S. és Györy, A. Z.:* IgA-nephropathy: analysis of the natural history important factors in the progression of renal disease, and a review of the literature. Medicine, 1994, *73,* 79-102. – 20. *Ichikawa, I., Harris, R. C.:* Angiotenzin action in the kidney: renewed insight into the old hormone. Kidney Int., 1991, *40,* 583-596. – 21. *Innes, A., Johnston, P. A., Morgan, A. G. és mtsai:* Clinical features of benign hypertensive nephrosclerosis at same time of renal biopsy. Q. J. Med., 1993, *86,* 271-275. – 22. *Katafuchi, R., Oh, Y., Hori, K. és mtsai:* An important role of glomerular segmental lesion of IgA-nephropathy: multivariate analysis. Clin. Nephrol., 1994, *41,* 191-198. – 23. *Katafuchi, R., Takebayashi, S.:* Morphometrical and functional correlation in benign nephrosclerosis. Clin. Nephrol, 1987, *28,* 238-243. – 24. *Katafuchi, R., Takebayashi, S., Taguchi, T.:* Hypertension related aggravation of IgA-nephropathy: a statistical approach. Clin. Nephrol., 1988, *30,* 261-269. – 25. *Katafuchi, R., Vamvakas, E., Neelakantappa, K. és mtsai:* Microvascular disease and the progression of IgA-nephropathy. Am. Journal. Kidney. Dis., 1990, *15,* 72-79. – 26. *Leyssac, P. P.:* Changes in single nephron renin release are mediated by tubular fluid flow rate. Kidney Int., 1986, *30,* 332-339. – 27. *Mulvany, M. J.:* Resistance vessel growth and remodelling: cause or consequence in cardiovascular disease. J. Hum. Hypertens., 1995, *9,* 475-485. – 28. *Navar, E. W., Inscho, D., Majid, J. G. és mtsai:* Paracrine regulation of renal microcirculation. Physiol. Rev., 1996, *76,* 425-536. – 29. *Navar, L. G., Rosivall, L.:* Contribution of renin-angiotenzin system to the control of intrarenal hemodynamics. Kidney Int., 1984, *25,* 857-868. – 30. *Neelakantappa, K., Gallo, G. R., Baldwin, D. S.:* Proteinuria in IgA-nephropathy. Kidney Int., 1988, *33,* 716-721. – 31. *Neugarten, J., Feiner, H. D., Schacht, R. G. és mtsai:* Aggravation of experimental glomerulonephritis by superimposed clip hypertension. Kidney Int., 1982, *22,* 257-263. – 32. *Nishikawa, K., Naka, T., Chatani, F. és mtsai:* Candesartan cilexetil: a review of its preclinical pharmacology. J. Hum. Hypertens., 1997, *11,* S9-S17. – 33. *Nüsing, R., Fehr, P. M., Gudat, F. és mtsai:* The localization of thromboxan synthase in normal and pathological kidney using a monoclonal antibody Tü 300. Virchows Archiv, 1994, *424,* 69-74. – 34. *Osterby, R., Bangstad, H. J., Nyberg, G. és mtsai:* A quantitative ultrastructural study of juxtaglomerular arterioles in IDDM patients with micro- and normoalbuminuria. Diabetologia, 1995, *38,* 1320-1327. – 35. *Preston, R. A., Singer, I., Epstein, M.:* Renal parenchymal hypertension: current cincepts of pathogenesis and managment. Arch. Intern. Med., 1996, *156,* 602-611. – 36. *Rosivall, L.:* Morphology and function of distal part of the afferent arteriole. Kidney Int., 1990, *38,* S10-S10. – 37. *Rosivall, L., Razga, Z., Ormos, J.:* Morphological characterization of human juxtaglomerular apparátus. Kidney Int., 1991, *32,* 9-12. – 38. *Rosivall, L. Taugner, R.:* The morphological basis of fluid balance in the interstitium of the juxtaglomerular apparátus. Cell. Tissue. Res., 1986, *243,* 525-533. – 39. *Rosivall, L. Taugner, R.:* Fluid balance in the interstitium of the Goormaghtigh cell field. In The Juxtaglomerular apparátus (Szerk.: Persson A., Boberg, U.), Elsevier, Amsterdam, New York, Oxford. 1988, 39-49. old. – 40. *Rosivall, L., Taugner, R., Navar, L. G.:*Intrarenal formation of angiotenzin II and its effect on renal haemodynamics. In Nephrology (Szerk.: Davison, A. M.), Bailliere Tindall, London. 1988, 46-56. old. – 41. *Ruyter, J.:* Über einen merkwürdigen Abschnit der Vasa afferentia in der Mauseniere. Z. Zellforsch. Mikrosk. Anat., 1925, *2,* 242-248. – 42. *Sever, P.:* Candesartan cilexetil: a new, long-acting, effective angiotenzin II type 1 receptor blocker. J. Human. Hypertens., 1997, *11,* S91-S95. – 43. *Short, D.:* The vascular fault in chronic hypertension. Lancet, 1966, *1,* 1302-1304. – 44. *Simons, J. L., Provoost, A. B., Anderson, S. és mtsai:* Modulation of glomerular hypertension defines susceptibility to progressive glomerular injury. Kidney Int., 1994, *46,* 396-404. – 45. *Spanidis, A., Wunsch, H., Kaissling, B. és mtsai:* Three-dimensional shape of a Goormaghtigh cell and its contact with a glomerular cell in the rabbit kidney. Anat. Embryol., 1982, *165,* 239-259. – 46. *Taugner, R.:* Morphology of the juxtaglomerular apparatus. In The juxtaglomerular apparatus (Szerk.: Taugner, R., Hackenthal, E.), Springer-Verlag, Berlin Heildelberg. 1989, 7-65. old. – 47. *Taugner, R. Hackenthal, E.:* Synthesis and traffic of renin in epithelioid cells. In The Juxtaglomerular apparatus (Szerk.: Taugner, R., Hackenthal, E.), Springer-Verlag, Berlin. 1989, 103-126. old. – 48. *Taugner, R., Hackenthal, E.:* The Juxtaglomerular apparatus, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg. 1989, 1-306. old – 49. *Tracy, R. E.:* Quantitative measures of the severity of hypertensive nephrosclerosis. Am. J. Epidemol., 1970, *91,* 25-31. – 50. *Zidar, N., Ferluga, D., Volavsek, M. és mtsai:* Renal extraglomerular vascular immune deposits in IgA glomerulonephritis. Kidney Int., 1992, *42,* 1444-1449.

(Rázga Zsolt dr., *Szeged,* Állomás u. 2. 6725)

Diabeteses ketoacidózis után kialakuló akut tetraplégia

Mihalik Zoltán dr.[1], Arányi Zsuzsanna dr.[2], Siska Éva dr.[3], Nyulasi Tibor dr.[4] és Pénzes István dr.[1]

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Klinika, Budapest (igazgató: Pénzes István dr.)[1]
Neurológiai Klinika (igazgató: Szirmai Imre dr.)[2]
Országos Pszichiátriai és Neurológiai Intézet, Biopszia Centrum, Budapest (igazgató: Nagy Zoltán dr.)[3]
Károlyi Sándor Kórház Árpád Kórháza, Központi Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Osztály, Budapest (igazgató: Küttel Péter dr.)[4]

Egy 36 éves nő került intenzív osztályos felvételre resuscitatio után, ketoacidózisos kóma formájában manifesztálódó 1-es típusú diabetes mellitus diagnózissal. Provokáló tényezőként pulmonalis vagy gastrointestinalis koinfekció játszhatott szerepet. A beteg az ötödik napon eszméletre tért, homeosztázisa a terápia következtében rendeződött. A cardiopulmonalis státus stabilizálódása után a gépi lélegeztetés megszüntetése egy hét múlva sikertelennek bizonyult: flaccid tetraparesis alakult ki rapid izomatrófiával és a mélyreflexek kiesésével. A sensorium és az agyidegek intaktak maradtak. Az elektrofiziológiai vizsgálat és az izombiopszia súlyos „acute illness myopathiát" állapított meg, melyhez valószínűleg a latens diabetes miatt enyhe demyelinisatiós komponens csatlakozott. A tetraplegia lefolyása hullámzó volt, és leginkább a szervezetben zajló szisztémás gyulladásos válaszreakció aktivitásával korrelált. A myopathiát súlyosbíthatta a nagy dózisú kortikoszteroid terápia. A szepszis szanálódása, a szteroid elhagyása és a subcutan inzulinszubsztitúció melletti normoglycaemia következtében a beteg általános állapota gyorsan javult és nyolc hónappal a kórházba kerülés után majdnem teljes mértékű neuromuscularis restitúció következett be, mutatva a súlyos kórállapot reverzibilitását.

Kulcsszavak: myopathia; polyneuropathia; critical illness; 1-es típusú diabetes mellitus; akut tetraplégia; kortikoszteroidok

Acute quadriplegia after diabetic ketoacidosis. A 36-year-old female was admitted to the intensive care unit after resuscitation diagnosed with diabetic ketoacidotic coma, which was the first manifestation of her diabetes mellitus. It may have been provoked by pulmonary or gastrointestinal coinfection. Five days following admission the patient regained consciousness and homeostasis returned to normal. One week after the stabilization of her cardiopulmonary state, weaning from the respirator turned out to be unsuccessful: flaccid tetraparesis developed with rapid muscle atrophy and absence of deep tendon reflexes. The sensory system and cranial nerves remained intact. Electrophysiological studies and muscle biopsy showed serious acute illness myopathy with mild demyelination owing probably to the latent diabetes. The course of acute quadriplegia was fluctuating and correlated mainly with the activity of the systemic inflammatory response syndrome mechanisms. Myopathy might have been aggravated by using high-dose glucocorticoid therapy. The patient's general condition improved quickly as a result of full recovery from sepsis, discontinuation of glucocorticoids and normoglicaemia maintained by subcutan insulin substitution. Eight months after admission almost full neuromuscular restitution was achieved showing the reversibility of this grave illness.

Key words: myopathy; polyneuropathy; critical illness; diabetes mellitus type I; acute quadriplegia; corticosteroids

Rövidítések: AIM = acute illness myopathia; ARDS = adult respiratory distress syndrome (felnőttkori respiratorikus distressszindróma); AT = akut tetraplegia; AV = alsó végtag; CIP = critical illness polyneuropathia; CMAP = motoros akciós potenciál (compound muscle action potential); CPAP = continuous positive airway pressure (folyamatos pozitív légúti nyomás); EMG = elektromiográfia; ENG = elektroneurográfia; FV = felső végtag; GBS = Guillain–Barré-szindróma; HFJV = high frequency jet ventilation (nagyfrekvenciás jet-lélegeztetés); MRTG = mellkas-röntgen vizsgálat; SE = szeptikus encephalopathia; Se CK = szérum-kreatinkináz; SIMV = synchronized intermittent mandatory ventilation (szinkronizált, kötelező gépi légvételekkel kombinált spontán légzés; SIRS = systemic inflammatory response syndrome (szisztémás gyulladásos válaszreakció); TSH = thyreoidastimuláló hormon

Intenzív osztályon kezelt, tartósan lélegeztetett, szeptikus betegek körében gyakran kialakuló szövődmény a generalizált izomatrófia és -gyengeség. Ez önmagában egy szedált, encephalopathia miatt soporosus vagy kómás, esetleg neuromuscularis blokád alatt álló betegnél nem tűnik fel. Az izomgyengeség lehetősége gyakran csak akkor merül fel, amikor a beteget a szedato-analgézia (esetleg neuromuscularis blokád) felfüggesztése után, kielégítő cardiopulmonalis állapot és tiszta tudat mellett nehezen lehet leszoktatni a lélegeztetőgépről.

A szisztémás gyulladásos válaszreakció (systemic inflammatory response syndrome, továbbiakban:

SIRS) súlyosbodásával megjelenő sokszervi elégtelenség központi, ill. perifériás idegrendszeri manifesztációja a szeptikus encephalopathia (SE) és a „critical illness polyneuropathia" (CIP) (3, 14, 17). Az SE és a CIP nagyon gyakori, a szeptikus betegek 70%-ánál kialakul (6, 30). Az 1980-as évek elejére nyilvánvalóvá vált, hogy az intenzív osztályon gyakran megfigyelhető izomatrófia és -gyengeség, a lélegeztetőgépről történő leszoktatás nehézségei nem magyarázhatóak csak az immobilizáció és a hypercatabolismus okozta izomtömeg-csökkenéssel (1). Először a 80-as évek elején jelentek meg közlemények (2, 4, 5) intenzív osztályos kezelés mellett kialakuló súlyos axonalis polyneuropathiáról, amelyet CIP-nek neveztek el (5). Kb. 10 éve tudjuk, hogy a sorvadást és a gyengeséget polyneuropathián kívül myopathia is okozhatja, és megszületett az „acute illness myopathy" (AIM) fogalma (9, 11, 13, 15, 26, 29). A myopathia kialakulásáért csak részben felelős az izomrostok pusztulása. Az elmúlt évtizedben derült fény arra, hogy az intenzív osztályon előforduló akut tetraplegia (AT) kialakulásában a sarcolemma elektromos inexcitabilitása is fontos szerepet játszik (22, 23, 24). Leggyakrabban ez a három tényező (CIP, izomrostok pusztulása, sarcolemma inexcitabilitas) felelős az intenzív osztályon megfigyelhető tünetegyüttesért: 1. flaccid tetraparesis-plegia, 2. rapid izomatrófia, 3. mélyreflexek kiesése/renyhesége, 4. lélegeztetőgépről történő leszoktatás nehézségei.

Klinikánkon halmozottan fordulnak elő kritikus állapotú betegek, akiknél a critical illness lezajlása után súlyos légzőizom-gyengeség és/vagy tetraparesis-plegia marad vissza. A CIP mellett (18) egyre gyakrabban diagnosztizálunk AIM-t. Sokszor a két kórkép együttes előfordulását észleljük. Az AIM-ra vonatkozó eset-leírás – tudomásunk szerint – nem ismert a magyar szakirodalomban, ezért szeretnénk egy különleges eset ismertetésével felhívni a figyelmet erre a kórképre.

Esetismertetés

Betegünk egy 36 éves nő (testmagasság: 165 cm; testsúly: 54 kg), akinek a távolabbi kórtörténetében lényegesebb megbetegedés nem szerepel, diabetese előzőleg nem volt ismert, öröklődő betegségben nem szenved, családjában neuromuscularis betegség nem ismert. 2001 márciusában két napja tartó hányás, hasmenés, nagyfokú általános gyengeség, elesettség miatt került belgyógyászati felvételre, ahol állapota gyorsan romlott. A beteget comatosus, praeterminalis állapotban intenzív osztályra helyezték át. Neurológiai góctünete nem volt. Homeosztázisa teljesen felborult: diabeteses ketoacidózis (szérumglukóz: 39,8 mmol/l, vizeletben ketontestek), hemokoncentráció (hgb: 199 mg/l) hyponatraemia (127 mmol/l) és hyperkalemia (5,5 mmol/l) jelezte a súlyos anyagcserezavart. A diabeteses ketoacidózis és a globális légzési elégtelenség miatt kevert típusú, súlyos acidózis lépett föl (pH: 6,85; BE: −23 mmol/l; st. HCO_3^-: 4,2 mmol/l; pO_2: 54,7 Hgmm; pCO_2: 85 Hgmm). Intubáció történt és gépi lélegeztetést indítottak, közben kamrafibrilláció miatt többszöri elektromos defibrillálás történt. A mellkasröntgenen (MRTG) látható kétoldali, bazális tüdőinfiltrátum miatt ex juvantibus antibiotikumterápiát kezdtek. A diabeteses ketoacidózis megszűnt és az 5. napon magához tért a beteg. A bilateralis tüdőinfiltrátum jelentősen csökkent, ennek ellenére a lélegeztetőgépről való leszoktatási kísérletek rendre kudarcot vallottak (SIMV, CPAP, HFJV). A paradox, ineffektív légzőmozgás mellett mind a négy végtagra kiterjedő proximalis túlsúlyú paresis, a mélyreflexek renyhesége és rapid izomsorvadás jelentkezett. A sensorium és az agyidegek által innervált területek intaktak maradtak, dysphagia, látászavar nem volt. A koponya, valamint a craniocervicalis átmenettől az LII csigolyáig készült MRI a tüneteket magyarázó eltérést nem mutatott ki. A kezdetben mért magas szérumkreatinkináz (se CK) értékek izomkárosodást jeleztek *(1. táblázat)*. Az elhúzódó lélegeztetés miatt a 18. napon tracheostomát készítettek. A tenyésztések alapján irányított antibiotikus kezelés ellenére szeptikus állapot és *adult respiratory distress syndrome* (továbbiakban: ARDS) alakult ki. Ekkor, ápolásának 25. napján vettük át a Semmelweis Egyetem Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Klinikájára.

1. táblázat: A kreatinkináz szérumszintjének alakulása a betegség lefolyása alatt. A se CK normáltartománya: 24–195 U/l

Idő	CK (U/l)	CK-MB (U/l)
2. nap	3431	104
3. nap	1457	43
4. nap	643	27
5. nap	326	24
6. nap	182	21
26. nap	72	
38. nap	11	
46. nap	13	

CK = kreatinkináz

Átvételkor neurológiai statusában proximalis és bal oldali túlsúlyú petyhüdt tetraparesist és súlyos fokú izomatrófiát észleltünk. Jobb lábát nyújtva ágyban felemelte, bal lábát nyújtva felemelni nem tudta, de térdben behajlította, a lábfejek dorsal-, ill. plantarflexiója kivitelezhető volt. A sajátreflexek a felső végtagokon (FV) renyhék, egyenlőek voltak, az alsó végtagokon (AV) kiestek. Babinski-reflexet nem lehetett kiváltani. Az érzőkör intakt volt. Agyidegi eltérés, meningealis izgalmi jel, ürítési zavar nem volt. Éber, orientált, tiszta tudatú volt. Izomenzimei ekkor már normális tartományban mozogtak *(1. táblázat)*.

MRTG ARDS-nek megfelelő morfológiát mutatott, a beteg lázas volt, keringése hiperdinám. Kontrollált gépi lélegeztetést indítottunk. Mikrobiológiai tenyésztés alapján (*Pseudomonas aeruginosa*) kombinált antibiotikus és nagy dózisú kortikoszteroidterápiát kezdtünk, antifungalis terápiáját folytattuk.

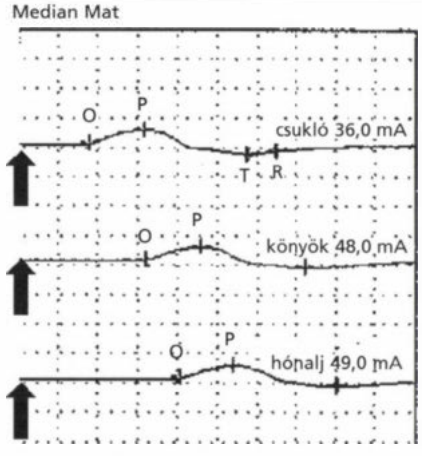
Neurológiai tüneteinek hátterében a Guillain–Barré-szindróma (GBS) lehetősége is felmerült. A lumbalpunctio során nyert liquor acellularis volt, mérsékelten emelkedett fehérjetartalommal (sejt-fehérje disszociáció) amely aspecifikus eltérés, többek között szeptikus vér-agy gát sérülésre, de GBS-ra is jellemző lehet. Elektrofiziológiai laborháttér klinikánkon nincs, és más intézetben a beteg instabil cardiorespiratorikus statusa miatt nem tudtuk elvégezni a demyelinisatiós szindrómát megerősítő vagy kizáró elektroneurográfiai (ENG) és elektomiográfiai (EMG) vizsgálatot. Idegbiopsziába a beteg nem egyezett bele. Tekintettel arra, hogy GBS teljesen nem volt kizárható és a beteg szeptikus volt, plazmaferezist indikáltunk. Összesen öt alkalommal történt plazmaferezis, ezen idő alatt izomgyengesége csökkent, légzése is javult. Ápolásának 30. napján a

harmadik plazmaferezist követően a jobb AV-ot 90°-ig, a bal AV-ot kb. 30°-ig emelte, az izomerő növekedett. Az ARDS megszűnése után, a 33. naptól SIMV lélegeztetés mellett már nem jelentkezett légzési elégtelenség és a 38. naptól lélegeztetőgép nélkül, spontán légzett. Légzése tartósan kielégítő maradt, a tracheostomás tubust minitracheostomára cseréltük. Végtagi izomgyengesége azonban újból fokozódni kezdett. A 43. napon már nem tudta felemelni az AV-okat, a 45. napon a jobb karját sem tudta emelni és AV-i gyengesége is tovább romlott, de légzőizomfunkciója mindvégig kielégítő maradt. Az ekkor készített részletes ENG–EMG vizsgálat súlyos myopathia mellett szólt, ezenkívül enyhe demyelinisatiós neuropathia is kimutatható volt, azonban ez a sorvadást nem magyarázta és a paresisében sem játszhatott szerepet, mivel vezetési blokk nem volt kimutatható. A 46. napon a minitracheostomát is eltávolítottuk, a beteg légzése stabil maradt. A jobb FV-ot nem tudta felemelni, vállát, könyökét nem tudta mozgatni, csuklóját viszont jól mozgatta, kezét ökölbe szorította. Az AV-okat gravitáció ellenében továbbra sem tudta felemelni, a térdeit nehezen, de behajlította. A diagnózis további tisztázása végett az 52. napon izombiopszia történt a jobb oldali musculus vastus lateralisból (S. É.). Szövettani vizsgálattal is súlyos myopathia igazolódott: döntően a 2. típusú izomrostok atrófiája, valamint izomrostnekrózis jelei voltak észlelhetők. Az izomlelet AIM-nak megfelelő volt, akut szteroidmyopathiától nem lehetett elkülöníteni.

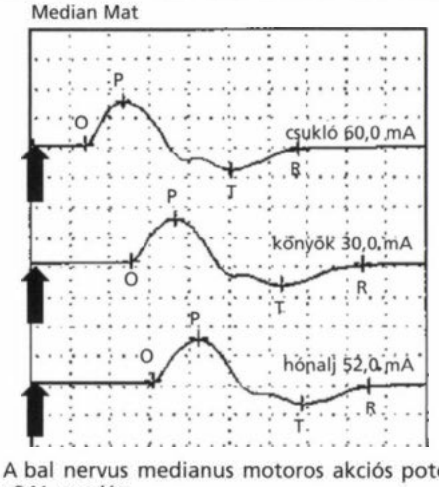
A beteget 53 nappal az 1-es típusú diabetes mellitus manifesztálódása után rehabilitációs osztályra helyeztük át. A rehabilitációs osztályról 4 nap múlva aktív belgyógyászati osztályra került újabb lázas, szeptikus állapot miatt, mely a beteg extrém fokú adynámiájával, immobilis állapotával járt, de a beteg légzése kielégítő maradt. Jobb felső tüdőlebeny és multiplex májtályog igazolódott. Hemokultúrából meticillinrezistens koaguláz negatív *Staphylococcus*, vizeletből, garatból és köpetből pedig *Pseudomonas aeruginosa* tenyészett ki. Célzott antibiotikus kezelés mellett a pulmonalis folyamat szanálódott, a májban lévő microabscessusok mennyisége és mérete csökkent, tartósan láztalanná vált. Ezzel párhuzamosan izomgyengesége is gyorsan javult. 101 nappal a betegség kezdete után már segítséggel lábra állt. Testtömege ugyanekkor 44,3 kg volt. Még két hónapig bot segítségével járt, majd bot nélkül önállóan közlekedett. Az ambuláns elektrofiziológiai vizsgálat idején járása már harmonikus, mozgáskoordinációja rendezett volt. Jelenleg teljesen önellátó, autót vezet, dolgozik. Öt hónappal az első elektrofiziológiai vizsgálat után érdemi izomgyengeség már nem volt észlelhető, izomtömege visszaépült. A kontroll EMG enyhe myopathiás eltéréseket még mutatott, de jelentős javulás volt észlelhető. A demyelinisatio mértéke is csökkent.

Elektroneurográfia/elektromiográfia

Az elektrofiziológiai vizsgálat a 45. napon történt. Az ambuláns kontrollvizsgálatot majdnem 8 hónappal (241 nappal) a kórházi felvétel után végeztük, a vizsgálatot ugyanaz az orvos végezte (A. Zs.). Az első vizsgálatról összefoglalóan elmondható, hogy a motoros neurográfiák során a válaszpotenciálok alacsonyak voltak, enyhe temporalis diszperziót mutattak és a distalis motoros latenciák megnyúltak, a vezetési sebességek csökkentek (*1. ábra*). Az F-hullámok perzisztenciája normális volt, latenciájuk főként az alsó végtagon megnyúlt. A szenzoros potenciálok amplitúdója normális volt, vezetési sebességük a normális tartomány alsó határán volt. A miográfiák során érdemi spontán aktivitást nem regisztráltunk. Az alacsony motoros válaszpotenciálok, a spontán aktivitás hiánya, a motoros egység polyphasia és a motoros egység vesztés hiánya együttesen nem nekrotizáló myopathiára utaltak. Axonalis polyneuropathia ellen szólt, hogy denervatio és motoros egység vesztés nem volt észlelhető, valamint a szenzoros potenciálok lényegében normálisak voltak. Enyhe demyelinisatiót is kimutattunk, amely azonban nem volt típusos a korábban feltételezett GBS-ra, mivel a demyelinisatio nem volt szegmentális jellegű és vezetési blokkok sem voltak. A klinikai képet illetően ezt mellékleletként értékeltük. A második vizsgálat során a klinikai restitutiónak megfelelően összességében jelentős javulást észleltünk. Jól látható, hogy kb. hét hónappal az első vizsgálat után a motoros potenciál amplitúdója többszörösére növekedett, közel normálissá vált és a distalis motoros latencia (nyíl-O távolság) is csökkent (*2. ábra*). Mind a motoros, mind a szenzoros vezetési sebességek javultak. A miográfia során még észleltünk myopathiás jeleket (motoros egység polyphasia). Az észlelt több magas amplitúdójú motoros egység regenerációra utalt. Így elektrofiziológialag is mind a myopathia, mind a demyelinisatio mértékének csökkenése volt kimutatható.



1. ábra: A bal nervus medianus motoros akciós potenciálja a betegség 45. napján
L = bal (left); mA = milliamper; Mot = motor (ideg); O = onset; P = csúcs; T = völgy; R = vége



2. ábra: A bal nervus medianus motoros akciós potenciálja a betegség 241. napján
L = bal (left); mA = milliamper; Mot = motor (ideg); O = kezdet; P = csúcs; T = völgy; R = vége

Megbeszélés, következtetés

Fiatal nőbetegünkél a diabetes mellitus súlyos ketoacidotikus kómával manifesztálódott. A kórképből való felgyógyulás során számos szövődmény lépett fel, mint ARDS, szepszis, multiplex tályogok és súlyos generalizált izomgyengeség, atrófia. Ez utóbbi hátterében az elvégzett EMG és izombiopszia vizsgálat myopathiát igazolt, amely a klinikai képpel együtt AIM diagnózisához vezetett.

A betegség korai stádiumában felmerült a hyponatraemia gyors korrekciója miatti centrális pontin myelinolysis lehetősége, melyet a hosszúpálya tünetek hiánya miatt hamar elvetettünk. Az elvégzett koponya- és gerinc-MRI a klinikumot magyarázó centrális strukturális eltéréseket, ischaemiás károsodást nem igazolt. A pajzsmirigy funkciója normális volt (TSH: 0,6 mU/l, norm.: 0,3–3,5 mIU/l). Akut vírusinfekciót (Epstein–Barr-vírus, CMV, HAV, HBV, HCV, HIV) szerológiai módszerekkel kizártunk.

Ismert és sok publikált eset támasztja alá azt a tényt, hogy a súlyos kórállapothoz (critical illness) csatlakozó szteroidterápiának jelentős szerepe lehet az AT kialakulásában (12, 24, 25, 29). A másik jelentős triggerfaktort, a nem depolarizáló izomrelaxánsok prolongált használatát több vizsgálat hangsúlyozza (10, 16, 31). A mi esetünket összehasonlítva a fent említett vizsgálatokkal a következő megállapításokat tehetjük:

1. A beteg több mint száznapos kórházi tartózkodása alatt egyszer sem kapott depolarizáló és nem depolarizáló izomrelaxánst.

2. A flaccid tetraparesis, hyporeflexia, izomatrófia és -gyengeség, valamint a lélegeztetőgépről történő leszoktatás nehézségei azelőtt jelentkeztek, hogy a beteg szteroidot kapott volna.

3. A se CK-érték a hospitalizáció első 24 órájában érte el a maximumot és utána fokozatosan csökkent. A CK-szint emelkedésében a ketoacidózis indukálta rhabdomyolisisnek és a defibrilláció okozta izomkárosodásnak is szerepe lehetett. A beteg először a 13. napon kapott szteroidot, ekkor a CK-érték már normális tartományon belül volt, és a klinikánkon adott nagy dózisú szteroidterápia ideje alatt és utána is a CK-érték normális tartományban maradt.

4. Az izomgyengeség fluktuáló jellegű volt, kivéve a légzőizmokat, amelyek kezdeti érintettsége után a légzőizompumpa-funkció helyreállt, és a későbbiekben nem észleltünk súlyos légzési elégtelenséget. A plazmaferézis után a szepszis és ARDS szanálódásával párhuzamosan javult az izomerő, a gépi lélegeztetést sikerült megszüntetni. Pár nap múlva relapsus jelentkezett. A beteg ekkor már több napja nagy dózisú szteroidterápiában részesült, ill. a szeptikus állapot is recidivált (máj- és tüdőtályog).

5. A plazmaferezis utáni javulás arra enged következtetni, hogy a CIP és AIM kialakulásában a SIRS mediátoroknak központi szerepük volt.

Ezen tényekre alapozva azt a megállapítást tehetjük, hogy a kiinduláskor megfigyelhető magas se CK-szintet AIM (akut nekrotizáló forma) okozta, melyet jelen esetben az extrém súlyos anyagcserezavar (diabeteses ketoacidózis) és az ennek következtében aktiválódó SIRS mechanizmusok indukáltak celluláris és szubcelluláris szinten eddig még nem teljesen tisztázott patofiziológiai folyamatok révén.

Az AIM (vagy „acute myopathy of intensive care" vagy „acute quadriplegic myopathy") és CIP klinikailag általában nem különíthető el egymástól, és sokszor az elektrofiziológiai vizsgálat sem ad kellő információt a diagnózis felállításához. Betegünk esetében azonban az elektrofiziológiai kép egyértelműnek bizonyult. A denerváció (spontán aktivitás), ill. a jelentősebb motoros egység vesztés hiánya nagyobb fokú CIP társulását kizárta. Feltételezések szerint az AIM patogenezisében a neuromuscularis junctio farmakológiai vagy immunológiai denervációja (neuromuscularis blokkolók, myasthenia gravis) fontos szerepet játszik, a denerváció ugyanis fogékonnyá teszi az izomrostokat a myopathiás hatásokkal szemben (szteroidok, toxinok, CIP) (8, 19, 21). Elterjedt nézet, hogy a kortikoszteroidok vagy a szepszis és egyéb critical illness, mint priming faktorok szerepelnek a denerváció vagy a nem depolarizáló izomrelaxánsok által triggerelt folyamatban (21, 31). A jelen lévő CIP a myopathia egyik potenciáló faktora lehet (13).

Betegünknél mellékleletként, klinikailag nem releváns enyhe demyelinisatiós neuropathia is kimutatható volt, amely azonban jellegzetességeiben nem utalt GBS-ra. Feltételezzük, hogy ez diabeteses eredetű és a myelinhüvelyt károsító hyperglycaemiával függ össze. Kontroll során, az inzulinszubsztitúció beállítását követően, jelentős javulást észleltünk.

A GBS axonalis variánsa betegségének korábbi szakaszában felmerült. Az axonalis GBS ellen szólt a jelentős denervációt jelző spontán aktivitás, fibrillációs potenciálok hiánya. A GBS az idegek szegmentális gyulladásával járó autoimmun betegség, következésképpen az idegrostok gyulladásos sejtekkel infiltráltak, míg a CIP súlyos betegségek talaján kialakuló, nem immunmechanizmusú kórkép az idegrostok gyulladásos infiltrációja nélkül. Az axonalis GBS leggyakrabban *Campylobacter jejuni* infekcióhoz társul (28). *Campylobacter jejuni* infekciót szerológiai módszerrel kizártunk, a beteg védőoltást nem kapott a közelmúltban. A klinikánkon felvételkor, betegségének 26. napján végrehajtott lumbalpunctio mérsékelt sejt-fehérje disszociációt mutatott (liquorfehérje: 802 mg/l norm.: 200–400 mg/l; liquor-fvs: 1×10 6/l norm.: $0–3 \times 10^6$/l). Ismert, hogy a vér-agy gát sérül szepszisben, ami mérsékelt liquorfehérje-emelkedést okoz (17).

Betegünknél a kórkép kezdetén meglévő magas se CK (*1. táblázat*), az egy hét alatt kifejlődő nagyfokú izomtömegvesztés, következményes tetraparesissel, areflexiával és a légzőizomzat gyengeséggével arra enged következtetni, hogy nekrotizáló myopathia (rhabdomyolysis) lépett fel először. Ezt elsősorban a súlyos anyagcserezavar, elektroliteltolódás indukálhatta. Akut myocardialis történést EKG nem erősített meg, a troponin T-teszt negatív volt. A CK-MB frakció a kritikus 10% alatt volt. Intramuscularis injekciót nem kapott a beteg. A betegség kezdetén hypercatabolicus állapot állt fenn, illetve a többszöri elektromos defibrilláció is szerepet játszott a magas CK-érték kialakulásában. A diabeteses ketoacidózishoz kapcsolódó rhabdomyolysis kialakulásában felmerül a hy-

perglycaemia, a hyperosmolaritas, a szervezet összkálium-tartalmának csökkenése, a hypophosphataemia etiológiai szerepe (7, 20, 27). Feltételezhető, hogy későbbiekben a szepszis, az ARDS és a nagy dózisú kortikoszteroidterápia hozzájárult a myopathia fenntartásához. Erre utal az, hogy később normális se CK-szint mellett is progrediált a gyengeség, amely időben a szteroidterápiához, ill. a szeptikus állapot reaktiválódásához köthető. Az EMG-vizsgálat és az izombiopszia is ez idő tájt készült, ezért ezek a vizsgálatok döntően egy nem nekrotizáló, szteroidmyopathiához hasonló myopathia képét mutatták. A szepszis oki szerepére utal az, hogy a szepszis megszűnésével betegünk igen gyors javulása és az izomszövet gyors regenerációja következett be.

Intenzív osztályos körülmények között kialakuló izomgyengeség, respirátorról való leszoktatás nehézségeinek hátterében a CIP és AIM mellett a neuromuscularis junctio zavarára is gondolnunk kell. Azon betegeknél, akiknél a neuromuscularis junctio ún. biztonsági faktora csökkent, pl. ismert vagy latens, fel nem ismert myasthenia gravis vagy Lambert–Eaton-szindróma, esetleg botulizmus van a háttérben, azoknál a neuromuscularis transzmissziót rontó különböző gyógyszerek (nem depolarizáló izomrelaxánsok, aminoglikozidok, magnézium) nagy dózisban súlyos izomgyengeséget eredményezhetnek. A neuromuscularis junctio zavarának gyanúja esetén repetitív ingerlést kell végeznünk. Ennek során egy motoros ideget ingerlünk 2–3 Hz-cel. Normálisan a motoros válaszpotenciál amplitúdója hosszan tartó ingerlés során sem csökken, míg a neuromuscularis transzmisszió zavara esetén amplitúdócsökkenés, ún. decrement alakul ki már a második-harmadik potenciálon.

Összegzés

Esetünk ismertetésével szerettük volna felhívni a kritikus állapotú betegeket gyógyító orvosok figyelmét a szövődménynek tekinthető és igen gyakran kialakuló neuromuscularis kórképekre, amelyek megnehezítik a beteg respirátorról történő leszoktatását, ill. rehabilitációját. Leggyakrabban CIP vagy AIM alakul ki, de gondolni kell a neuromuscularis junctio zavarára is. Elkülönítésükben az elektrofiziológiai vizsgálatok (neurográfia, miográfia, repetitív ingerlés) döntő szerepet játszanak ill. bizonyos esetekben izombiopszia elvégzése is indokolt. E kórképeknek specifikus terápiája nincs. Legfontosabb az alapbetegég/szepszis kezelésén túl az állapotot súlyosbító kortikoszteroidok, a nem depolarizáló izomrelaxánsok, egyéb, a neuromuscularis transzmissziót rontó szerek racionális alkalmazása, a decubitusok és a contracturák megelőzése és nem utolsósorban a beteg pszichés vezetése. Fel kell hívni a beteg figyelmét a folyamat reverzibilitására, s hogy a szepszis, ill. egyéb súlyos kórállapot megszűnésével a perifériás idegrendszer és izomrendszer működése legtöbbször teljes mértékben regenerálódik, ill. minimális maradványtünetekkel gyógyul.

IRODALOM: 1. *Biolo, G., Toigo, G., Ciocchi, B. és mtsai:* Metabolic response to injury and sepsis: Changes in Protein metabolism. Nutrition 1997, *13,* 52S-57S – 2. *Bischoff, A., Meier, C., Roth, F.:* Gentamicin-neurotoxizität (Polyneuropathie-Enzephalopathie). Schweiz. Med. Wochenschr., 1977, *107,* 3. – 3. *Bolton, C. F.:* Sepsis and the systemic inflammatory response syndrome: Neuromuscular manifestations. Crit. Care Med., 1996, *24,* 1408-1416. – 4. *Bolton, C. F., Brown, J. D., Sibbald, W. J.:* The electrophysiologic investigation of respiratory paralysis in critically ill patients. Abstr. Neurology, 1983, *33,* 186. – 5. *Bolton, C. F., Gilbert, J. J., Hahn, A. F., és mtsai:* Polyneuropathy in critically ill patients. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 1984, *47,* 1223-1231. – 6. *Bolton, C. F., Young, G. B., Zochodne, D. W.:* The neurological complications of sepsis. Ann. Neurol., 1993, *33,* 94-100. – 7. *Buckingham, B. A., Roe, T. F., Yoon, J. W.:* Rhabdomyolysis in Diabetic Ketoacidosis. Am. J. Dis. Child., 1981, *135,* 352-354. – 8. *Chad, D. A., Lacomis, D.:* Critically ill patients with newly acquired weakness: The clinicopathological spectrum. Ann. Neurol., 1994, *35,* 257-259. – 9. *Danon, M. J., Carpenter, S.:* Myopathy with thick filament (myosin) loss following prolonged paralysis with vecuronium during steroid treatment. Muscle Nerve, 1991, *14,* 1131-1139. – 10. *Douglass, J. A., Tuxen, D. V., Horne, M. és mtsai:* Myopathy in severe asthma. Am. Rev. Respir. Dis., 1992, *146,* 517-519. – 11. *Gutmann, L., Blumenthal, D., Gutmann, L. és mtsai:* Acute type II myofiber atrophy in critical illness. Neurology, 1996, *46,* 819-821. – 12. *Hanson, P., Dive, A., Brucher, J. M. és mtsai:* Acute corticosteroid myopathy in intensive care patients. Muscle Nerve, 1997, *20,* 1371-1380. – 13. *Hund, E.:* Myopathy in critically ill patients. Crit. Care Med., 1999, *27,* 2544-2547. – 14. *Hund, E.:* Neuromuscular complications in the ICU: The spectrum of critical illness-related conditions causing muscular weakness and weaning failure. J. Neurol. Sci., 1996, *136,* 10-16. – 15. *Knox, A. J., Mascie-Taylor, B. H., Muers, M. F.:* Acute hydrocortisone myopathy in acute severe asthma. Thorax, 1986, *41,* 411-412. – 16. *Kupfer, Y., Namba, T., Kaldawi, E.:* Prolonged weakness after long-term infusion of vecuronium bromide. Ann. Intern. Med., 1992, *117,* 484-486. – 17. *Messa, J. B. L., Garcia, A.:* Acute polyneuropathy in critically ill patients. Intensive Care Med., 1990, *16,* 159-162. – 18. *Meződy, M., Slavei, K., Thomka, M. és mtsa:* Critical illness polyneuropathia-esetismertetés. Orv. Hetil., 1999, *140,* 1179-1183. – 19. *Panegyres, P. K., Squier, M., Mills, K. R. és mtsai:* Acute myopathy associates with large parenteral doses of corticosteroid in myasthenia gravis. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 1993, *56,* 702-704. – 20. *Petersen, J. M., Andersen, P. T., Hjorne, N.:* Nontraumatic rhabdomyolysis during diabetic ketoacidosis. Diabetologia, 1986, *29,* 229-234. – 21. *Ramsay, D. A., Zochodne, D. W., Robertson, D. M. és mtsai:* A syndrome of acute severe muscle necrosis in intensive care unit patients. J. Neuropathol. Exp. Neurol., 1993, *52,* 387-398. – 22. *Rich, M. M., Bird, S. J., Raps, E. C. és mtsai:* Direct muscle stimulation in acute quadriplegic myopathy. Muscle Nerve, 1997, *20,* 665-673. – 23. *Rich, M. M., Teener, J. W., Raps, E. C. és mtsai:* Muscle is electrically inexcitable in acute quadriplegic myopathy. Neurology, 1996, *46,* 731-736. – 24. *Ruff, R. L.:* Why do ICU patients become paralyzed? Editorial. Ann. Neurol., 1998, *43,* 154-155. – 25. *Sewry, C. A.:* Ultrastructural changes in diseased muscle, In Muscle Biopsy, a Practical Approach (2nd ed.). (Szerk.: Dubowitz, V.) Bailliére Tindall, London, 1985, 129-183. old. – 26. *Shee, C. D.:* Risk factors for hydrocortisone myopathy in acute severe asthma. Respir. Med., 1990, *84,* 229-233. – 27. *Singhal, P. C., Abramovic, M., Venkatesan, J.:* Rhabdomyolysis in the Hyperosmolal State. Am. Jour. Med., 1990, *88,* 9-12. – 28. *Visser, L. H., van der Maché, F. G. A., van Doorn, P. A. és mtsai:* Guillain-Barré Syndrome without sensory loss (acute motor neuropathy). A subgroup with specific clinical, electrodiagnostic and laboratory features. Dutch Guillain-Barré Study Group. Brain, 1995, *118,* 841-847. – 29. *Williams, T. J., O'Heir, R. E., Czarny, D. és mtsai:* Acute myopathy in severe asthma treated with intravenously administered corticosteroids. Am. Rev. Respir. Dis., 1988, *137,* 460-463. – 30. *Witt, N. J., Zochodne, D. W., Bolton, C. F. és mtsai:* Peripherial nerve function in sepsis and multiple organ failure. Chest, 1991, *99,* 176-184. – 31. *Zochodne, D. W., Ramsay, D. A., Shelly, S. és mtsai:* Acute necrotizing myopathy of intensive care: Electrophysiological studies. Muscle Nerve, 1994, *17,* 285-292.

(Mihalik Zoltán dr., *Budapest,* Kútvölgyi út 4. 1125
e-mail: milzol@freemail.hu)

Ideális partner

Aventis



kombinációs terápiában

- Kettős hatásmechanizmus[1]
- Testtömegfüggő súlycsökkenés[2]
- Egyszerű adagolás[3]

Amaryl®
glimepirid

1. *Diabetes Res Clin Pract.* 1995; 28: S115-S137 **2.** *Clin Drug Invest.* 2001; 21(9):597-604

3. Amaryl® alkalmazási előírás (16658/55/2002) Kérjük a gyógyszer rendelése előtt olvassa el az alkalmazási előírást!

További információért forduljon irodánkhoz: Aventis Pharma Kft.
1036 Budapest, Lajos u. 48-66. • Tel.: (1) 4545 400 • Fax: (1) 4545 401
E-mail: hungary@aventis.com • Web: www.aventis.hu

A felnőttkori 2-es típusú diabetes mellitus kezelése

Winkler Gábor dr.

Fővárosi Önkormányzat Szent János Kórház, II. Belgyógyászati Osztály (osztályvezető: Winkler Gábor dr.)

A 2-es típusú diabetes (2DM) a cukorbetegség leggyakoribb formája, az érintettek mintegy 90%-ában a kórkép e típusa kórismézhető. Bár az esetek döntő többségében 35 éves kor fölött – klasszikus tünetek nélkül, elhízáshoz társultan – fordul elő, mind több közlés olvasható fiatal-, sőt gyermekkori megjelenéséről is. S noha a patogenezis vonatkozásában a gyermek-, fiatal- és felnőttkori manifesztációjú esetek között – néhány ritka, genetikai hátterű kórformától eltekintve – nincs lényegi különbség, a gyermek- és fiatalkori formák kezelése, elsősorban a szóbajövő antidiabetikumok alkalmazása tekintetében speciális megfontolásokat igényel. Ezért a továbbiakban csak a felnőttkori formákkal foglalkozunk.

Etiológia

A 2DM heterogén kórkép. Etiológiájában környezeti és öröklött tényezőknek tulajdonítunk szerepet. Míg utóbbiakból – sok részismeret, „kandidáns" gének sorának megismerése, a kórkép „poligén, multifaktoriális öröklésmenetének" tisztázódása ellenére – kevés a napi gyakorlatban is hasznosítható adat, előbbieket – túlsúly/elhízás kialakulásához vezető étkezési szokások, a „kényelmes életmód" (= sedentary lifestyle) terjedése, a rendszeres fizikai tevékenység háttérbeszorulása stb. – jól ismerjük, befolyásuk, érvényesülésük leküzdése, vagy jelentős visszaszorítása össztársadalmi összefogás nélkül aligha lehetséges.

Patogenezis

Patogenezisének két fő tényezője az inzulinhatás csökkenése (= inzulinrezisztencia) és az inzulinelválasztás károsodása. E két komponens az egyes konkrét formákban csaknem mindig társultan fordul elő, az esetek döntő többségében az inzulinrezisztencia dominanciájával (meg kell azonban jegyezni, hogy az inzulinelválasztás, elsősorban az ún. prandialis inzulinszekréció korai vagy első fázisának károsodása ezekben az esetekben is jelen van, sőt, már a kórkép legkorábbi, a manifesztációt jóval megelőző szakaszában is fennáll). Ezt, a rendszerint centrális (abdominalis, visceralis, felső testfél, „alma") típusú elhízás talaján megjelenő formát a metabolikus szindrómából származtatják. Ennek ismerete azért különösen fontos, mert e közös gyökerű tünetegyüttes – a már említett elhízás és szénhidrát-anyagcserezavar mellett hypertonia, hyper- és dyslipidaemia, hyperinsulinaemia, az alvadási rendszer működészavara – akcelerált atherosclerosishoz vezet, a keringési (koszorúér) kockázatot fokozza. (A jelen összefoglalásnak nem tárgya – egyébként is inkább csak nevezéktani/szemléleti különbséget jelent –, a teljesség kedvéért azonban meg kell említeni, hogy a szerzők többsége manifeszt 2DM kialakulása esetén már nem metabolikus szindrómáról, hanem diabetesről beszél.) A 2DM progresszív természetű megbetegedés, amely hosszú távon, de egyénenként változó és előre meg nem határozható idő múlva a – residualis – inzulintermelés kimerüléséhez vezet.

A 2DM legnagyobb veszélyét a keringési kockázat már említett fokozódása képezi, az érintettek 65–70%-ában macrovascularis katasztrófa (leggyakrabban infarctus és stroke) a halál közvetlen oka. A terápiás stratégia ezért nem korlátozódhat „csak" a szénhidrát-anyagcsere rendezésére, hanem a kórkép manifesztációjától kezdve elengedhetetlen követelmény az említett társult tényezők „szűrése" (= korai felismerése), a kialakulásuk elkerülését segítő intézkedések következetes alkalmazása, megjelenésük esetén az azonnali, hatékony és folyamatos kezelés megkezdése.

Terápia

A kezelés célja – a diabetes minden formájában – már régen nemcsak a panaszmentesség fenntartása, vagy az akut anyagcsere-kisiklások megelőzése, hanem a közel normoglykaemiás állapot tartós biztosítása a szövődmények minél teljesebb elkerülésének, vagy már kialakult károsodások esetén progressziójuk lassítása érdekében. 2DM-ben a terápiás ajánlások kockázati szinteket határoznak meg, s célul tűzik ki – ideális esetben – a lehető legkisebb kockázat célértékeinek követését, de legalább a macroangiopathiás kockázat mérséklését biztosító értékhatárok elérését *(1. táblázat)*. Fontos annak ismerete, hogy a macroangiopathiás (macrovascularis, artériás) károsodások már a felsorolt mutatók – a microangiopathiás szövődményekéhez képest – alacsonyabb érté-

1. táblázat: A 2-es típusú diabetes kezelésében követendő célértékek, valamint az artériás, illetve az artériás és kisér-kockázatot jelző értékhatárok

	A szénhidrát-anyagcsere jellemzői		
	alacsony kockázat	artériás (macrovascularis) kockázat	nagy- és kisér- (macro- és microvascularis) kockázat
Éhomi vénás plazmaglükóz* (mmol/l)	≤ 6,0	> 6,0 – < 7,0	≥ 7,0
Önkontrollos méréssel mért			
éhomi vércukor (mmol/l)	≤ 5,5	> 5,5 – < 6,0	≥ 6,0
postprandialis csúcs (–„–)**	≤ 7,5	> 7,5 – < 9,0	≥ 9,0
HbA_{1c} érték (%)	≤ 6,5	> 6,5 – < 7,5	> 7,5

	A zsíranyagcsere mutatói (mmol/l)		
	alacsony kockázat	közepes kockázat	magas kockázat
Szérum összkoleszterin	< 4,8	4,8-6,0	> 6,0
Szérum LDL-koleszterin***	< 3,0	3,0-4,0	> 4,0
Szérum HDL-koleszterin****	> 1,2	1,0-1,2	< 1,0
Szérum triglicerid	< 1,7	1,7-2,2	> 2,2

	Vérnyomás (Hgmm)	
	alacsony kockázat	közepes kockázat
	< 130/80*****	> 130/80

* vénás vérből, enzimatikus módszerrel, laboratóriumban meghatározva; ** étkezések után 1,5 órával mérve; a kapillárisból vett vér cukortartalma éhomra kb. 1,0 mmol/l-rel alacsonyabb a vénás mintából meghatározottnál; *** újabb ajánlásokban alacsony kockázatként a < 2,6 mmol/l értéket szerepeltetik; **** nőkben 0,1–0,2 mmol/l-rel magasabb érték kívánatos; ***** nephropathia esetén a < 120/80 Hgmm-es érték követendő

kénél kialakul(hat)nak, valamint, hogy a kockázat lehető legkisebb mértékűre csökkentése csak valamennyi feltüntetett jellemző kívánt szinten tartásával biztosítható. (Az ismertetett elveknek nem mond ellent, hogy 2DM-ben e szoros anyagcsere-vezetés az esetek egy részében nem valósítható meg, aminek döntő oka a csak mérsékelt eltéréseket hosszú időn át kísérő viszonylagos panaszmentesség. A beteg és környezete folyamatos képzésével – „edukálásával" – kell segítenünk együttműködési készsége/készségük minél teljesebb elnyerését.)

A szénhidrát-anyagcsere ellenőrzése (= glykaemiás kontroll)

A szénhidrát-anyagcsere normálistól való eltérését azonnal el kell kezdeni kezelni, amint a károsodás az elfogadott irányelvek szerint felismerésre kerül. Enyhe esetben (HbA_{1c} < 8,0%, éhomi vércukorszint < 11,0 mmol/l, a vizeletben nincs aceton) „életmódkezelés" (kvantált étrend és rendszeres fizikai terhelés, „exercise") önmagában is elegendő lehet. Ha az anyagcsere állapota rosszabb, vagy a fenti kezelés 6–8 héten belül sem biztosítja az alacsony kockázatot jelző célértékek tartós elérését, gyógyszeres kezelés kiegészítő alkalmazása szükséges. (Nem lehet eléggé hangsúlyozni, hogy a terápia két pillére, a megfelelő, energia- és szénhidráttartalmában egyaránt meghatározott étrend, valamint a rendszeres, az edzettséghez és a keringés teherbíró képességéhez igazodó fizikai aktivitás egyik kezelési szakaszban sem hagyható el!)

A *kvantált étrend* azt jelenti, hogy energiatartalmában és összetételében egyaránt meghatározott és útmutatást tartalmaz az étkezések gyakoriságára, időközére, valamint a fő- és köztes étkezések megoszlására is. Kialakításakor figyelembe kell venni az érintett személy életritmusát, szokásait, igényeit és korábbi táplálkozását is (hogy az átállás ne legyen a kelleténél drasztikusabb), ezért mindig egyénre szabottan kell megállapítani. 2DM-ben a rendszerint fennálló túlsúly miatt alacsonyabb energia- (és szénhidrát-) tartalmat célszerű előirányozni. A napi szénhidrátbevitel leggyakrabban 120–150 g közötti, az étkezések számát az alkalmazott kezeléstől is függően 3–5 között célszerű megállapítani. (Ideálisnak az 50–55% szénhidrát-, 18–22% fehérje- és 25–30% zsírhányadú étkezés látszik, amely 30 g élelmi rost bejuttatását is magában foglalja, a gyakorlatban ez azonban nem mindig biztosítható. A napi fehérjebevitel optimális esetben 0,8–0,9 g/testsúlykg, vesekárosodás esetén azonban, annak mértékéhez igazodva ezt csökkenteni kell. A zsírbevitelnél célszerű a telített: egyszeresen (MUFA): többszörösen telítetlen (PUFA) zsírok arányában az 1/3:1/3:1/3 elvet követni. Hazai étkezési szokásaink mellett nem tévedünk nagyot, ha a táplálék minden gramm szénhidrát tartalmára 10 kcal energia felvételével számolunk.)

Az ajánlott fizikai tevékenység (= terhelés) mértéke, tartama, formája a fenti célkitűzések figyelembevételével széles határok között mozoghat, általános útmutatásként a hetente legalább ötszöri, alkalmanként kiizzadásig folytatott, aerob típusú izommunkát jelentő tevékenység javasolt.

Az akut anyagcsere-kisiklások, illetve interkurrens betegségek meghatározta speciális megfontolások kivételével a kezelés alapja a fokozatosság, az egyes terápiás lépések egymásra épülésével. Indokolt esetben nem kifogásolható azonban valamely terápiás lépcső kihagyása sem. Ha az alkalmazott terápia az *1. táblázat*ban feltüntetett glykaemiás érté-

kek tartós fenntartását nem biztosítja, egy következő kezelési lépésre (→ orális monoterápia, → kombinált orális kezelés, → az orális kezelés további szélesítése és/vagy inzulinnal történő kombináció bevezetése, → definitív inzulinkezelés) kell áttérni. Esetenként előfordulhat – elsősorban a fizikai tevékenység fokozódásakor és a testsúly (rendszerint túlsúly) ezt kísérő csökkenésekor – a kezelés fordított irányú változtatásának lehetősége is. Bár az orális antidiabetikus kezelés vonatkozásában a nem-hypoglykaemisáló gyógyszeres kezelésé általában az elsőbbség, egyes esetekben indokolt lehet primer kombinált oralis kezelés alkalmazása. A kezelés egy bevált algoritmusát az *1. ábra* mutatja be, a jelenleg hazánkban forgalmazott antidiabetikumok választékát a *2. táblázat*ban foglaltuk össze. Hangsúlyozni szükséges, hogy bár a terápia elveiben és gyakorlati alkalmazásának fő vonalaiban mára egységes álláspont alakult ki, egyes országok gyakorlatában lehet eltérés. Ezért mindenkor az adott ország terápiás ajánlásai az irányadóak.

2. táblázat: A hazai forgalomban lévő orális antidiabetikumok hatástani csoportjai

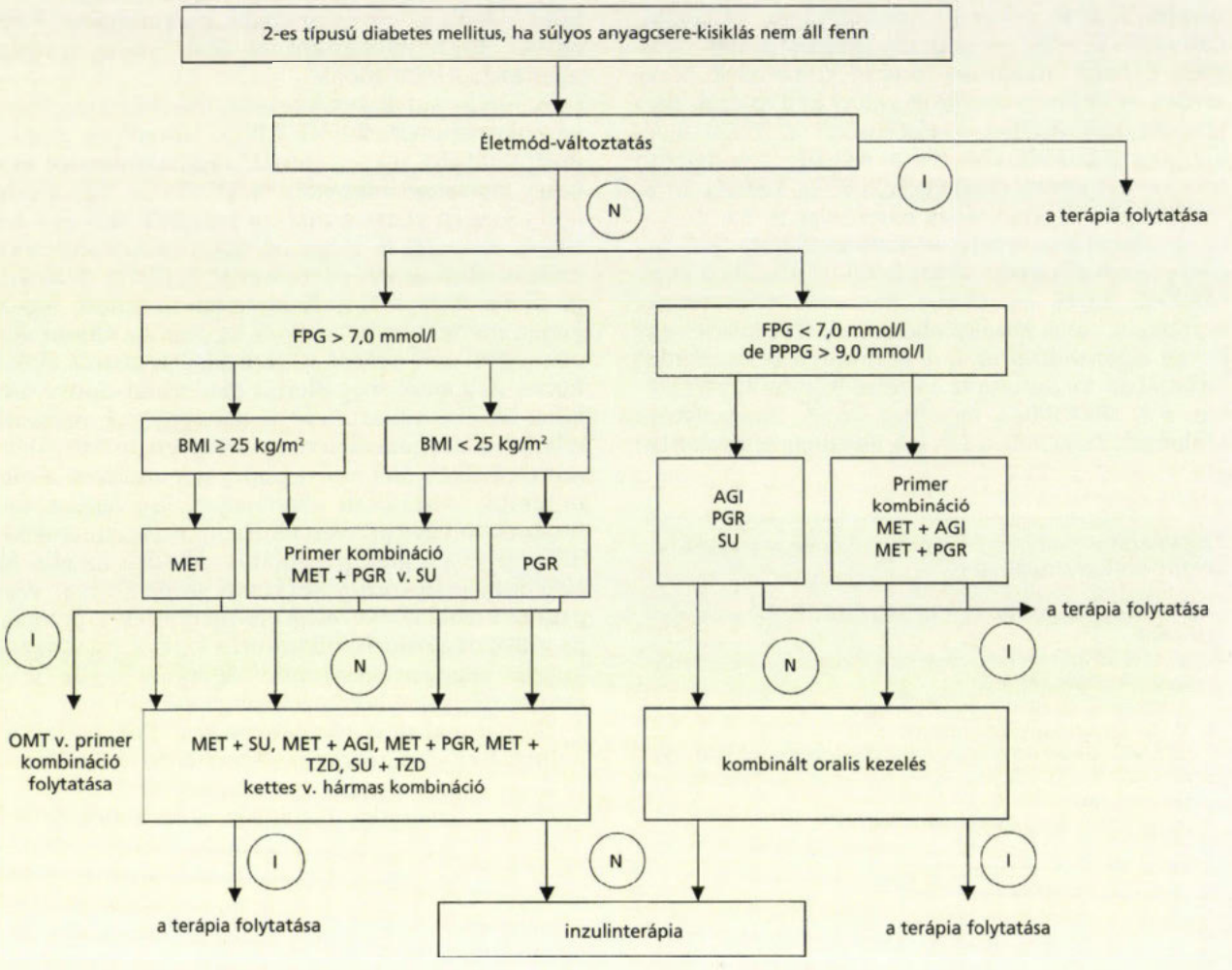
Nem-hypoglykaemisáló (antihyperglykaemisáló) antidiabetikumok
a) a szénhidrátok felszívódásának csökkentése útján hatók (alfa-glükozidáz-gátlók):
acarbose: Glucobay® 50 és 100 mg
b) biguanid-típusú készítmények:
(di)metil biguanid (metformin): Merckformin® 850 mg, Adimet® 500 és 850 mg, Maformin® 850 mg, Metfogamma® 850 mg
(di)butil biguanid (buformin): Adebit®
c) inzulinhatás-érzékenyítők (inzulin sensitizerek)*:
tiazolidin-dion (glitazon) csoport:
rosiglitazon: Avandia® 4 és 8 mg
Hypoglykaemisáló (inzulin secretagog) antidiabetikumok
a) az étkezési inzulinszükségletet biztosítók (prandialis glükózregulátorok):
„glinid" csoport:
repaglinid: NovoNorm® 0,5, 1 és 2 mg
aminosav-származékok:
nateglinid: Starlix® 60, 120, 180 mg
b) szulfanilureák**
rövid hatástartamú készítmények:
glipizid: Minidiab®
gliquidon: Glurenorm®
közepes és hosszú hatástartamú szerek***:
gliclazid: Diaprel®, Gluctam®, Diaprel MR®
glimepirid: Amaryl® 1, 2 és 4 mg
glibenclamid
mikronizált változat: Glucobene® 1,75 és 3,5 mg, Glibenclamid Pharmavit® 1,75 és 3,5 mg, Gilemal micro® 3,5 mg
nem mikronizált változat: Gilemal® 2,5 és 5 mg

* a biguanidok is az inzulinhatás javítása útján hatnak, támadáspontjuk azonban döntően hepatikus, a máj glükózkibocsátásának csökkentésére irányul, míg a glitazonoké elsősorban zsír- és izomszöveti; ** újabban terjed a pancreas szelektív és nem szelektív szerek szerinti csoportosítás, ez azonban még nem vált általánossá; *** az új formulációk (MR = modified release, mikronizáció) bevezetése a hatástartamot módosítja, ezért a korábbi közepes és hosszú hatástartam szerinti különválasztás már nem tartható; a mikronizált és nem mikronizált glibenclamid-készítmények ekvivalens dózisa 1,75 vs. 2,5, illetve 3,5 vs. 5,0 mg; ahol dózist külön nem tüntettünk fel, a készítmény csak egyfajta hatóanyagtartalommal van forgalomban; azonos csoportba tartozó szerek egyidejűleg nem adhatók egymással; a lehetséges gyógyszer-kombinációk vonatkozásában az *1. ábra*, illetve a törzskönyvezési előírások adnak útbaigazítást; még nem kerültek hazai forgalomba antidiabetikum-kombinációk (Glucovance®: nem mikronizált glibenclamid + metformin, Avandamet®: rosiglitazon + metformin, Metaglip® = metformin + gliclazid), ezért ebben a formában a táblázatban sem szerepelnek

Az oralis antidiabetikum(ok) megválasztásában a vércukorszint-emelkedés jellege (étkezések utáni – postprandialis, pp. –, éhomi, vagy mindkettő) és a beteg táplálтsági állapota a meghatározó, figyelembe kell azonban venni a máj-, a veseműködés és a keringés állapotát is, hogy az egyes készítményekkel kapcsolatban ismert ellenjavallatok, illetve óvatossági rendszabályok figyelembevétele a lehető legnagyobb mértékben betartható legyen! Az éhomi vércukorszint emelkedésével járó állapotokban a táplálkozási állapottól függetlenül metformin-típusú szer lehet az első választandó készítmény, ha adásának ellenjavallata nem áll fenn. A döntően pp. vércukorszint-emelkedéssel kísért esetekben acarbose a monoterápia szokásosan alkalmazott első lépése, míg ha az éhomi és a pp. vércukorszint egyaránt emelkedik, prandialis glükózregulátor, döntően az első fázisú inzulinszekréciót serkentő szulfanilurea, vagy primer kombinált kezelésként metformin + prandialis glükózregulátor/szulfanilurea lehet a választandó kezelés. Egy-egy készítménycsoporton belül (szulfanilureák, prandialis glükózregulátorok) már hazai gyakorlatunkban is van lehetőség a differenciált alkalmazásra, ezek részletei tekintetében szakcikkekre utalunk.

Inzulin bevezetése történhet orális antidiabetikus kezelés kiegészítéseként – a leggyakrabban lefekvéskor adott intermedier hatású készítmény formájában a magas hajnali/reggeli (éhomi) vércukorszint ellensúlyozására –, vagy az addigi gyógyszeres kezelés felváltásaként. Definitív inzulinterápia során az e betegségformára jellemző stabil(abb) anyagcsereállapot folytán helye lehet a kétszeri individuális – gyors és intermedier hatású inzulinok egyedi arányában alkalmazott – kombináció, vagy gyári előkevert (premix, prefix) inzulinokkal történő konvencionális (napi kétszeri) inzulinadásnak, mind jobban terjed azonban a számos előnyt jelentő napi többszöri inzulinadás gyakorlata is. Ennek bolus-bázis (3 – reggel, délben, délután adott – gyors-/= bolus/ + lefekvéskor intermedier hatású inzulin), vagy két (reggel és lefekvéskor alkalmazott intermedier hatású) „bázisinzulin" + 3 – az előzővel egyező időpontokban adott – gyorshatású inzulin adását jelentő formája egyéni megítélés függvénye. A súlyleadás elősegítését (vagy a további súlygyarapodás megelőzését) szolgálhatja ultragyors hatású inzulinanalógok használata bázisinzulinnal (napjában egy, ritkábban két, reggel és lefekvéskor történő beadással) vagy anélkül. Ez utóbbi esetben a reziduális inzulintermelés fedezi a bázisinzulin-szükségletet. Inzulinkezelést igénylő esetekben is előfordulhat a glükóztolerancia javulása (az egyidejűleg folytatott „életmódkezelés", vagy kiegészítőleg adott metformin terápia eredményeként), amit a korábbi inzulinadagok csökkenthetősége, az injekciók számának ritkítása, vagy elhagyhatóvá válása jelez.

Átmeneti inzulinkezelés interkurrens betegségek fellépésekor, vagy műtétek, invazív beavatkozások kapcsán válhat szükségessé, ezek részleteire jelen át-



1. ábra: 2-es típusú diabetes mellitus kezelési algoritmusa, ha súlyos anyagcsere-kisiklás nem áll fenn
I = a kezelés eredményes, folytatható; N = a kezelés sikertelen, terápiaváltás szükséges; FPG = éhomi plazmaglükóz; PPPG = étkezés utáni vércukorszint; BMI = testtömegindex; MET = metformin; PGR = prandialis glükózregulátor; AGI = alfa-glükozidáz-gátló; SU = szulfanilurea; TZD = tiazolidindion; OMT = oralis monoterápia

tekintésünk nem tér ki. Az állapot rendeződése vagy a kezelés bevezetését indokló ok elhárulásával a korábbi kezelés folytatható, feltéve, hogy alkalmazása a kívánt célértékeket biztosítja.

Prekoncepcionális gondozás a 2DM addigi kezelésének inzulinadással történő felváltását indokolhatja. Ugyanez a helyzet 2DM-es betegek terhessége esetén. Ez minden esetben speciális szakellátóhelyen kell, hogy történjen, ezért e kérdés részletezésétől ehelyütt el kell tekintenünk.

A 2DM „komplex" kezelésének szempontjai

Hypertonia cukorbetegeken a nem-cukorbetegekéhez képest gyakrabban fordul elő, különösen gyakori társulásuk 2DM-ben (sőt, már annak előállapotában, a csökkent glükóztolerancia, IGT stádiumában is). Több vizsgálat bizonyította, hogy az emelkedett vérnyomás és a szénhidrát-anyagcserezavarok társulása a keringési kockázatot nagyobb mértékben növeli, mint a két állapot külön-külön. A hypertonia-betegség kockázatorientált kezelési stratégiája szerint a diabetes a kockázatot önmagában olyan mértékben növeli, mint három másik tényező együttesen. Ezért a 2DM felismerésétől kezdve célzottan keresni kell hypertonia megjelenését, illetve fordítva, hypertonia észlelésekor rendszeresen ellenőrizni kell a szénhidrát-anyagcsere állapotát is. Artériás hypertonia fennállásakor korai, hatékony kezelésre kell törekedni, a célvérnyomásérték tartós biztosításával (ld. *1. táblázat*). Bármelyik elsőrendű antihypertonicummal megkezdhető a kezelés, preferenciát élveznek azonban azok a készítménycsoportok, amelyek a bal kamrai hypertrophia csökkentésében, a szimpatikus idegrendszer, a renin-angiotenzin rendszer aktivitásának/hatásának mérséklésében, és/vagy a vese védelme szempontjából igazolt előnyökkel rendelkeznek. 2DM-ben az angiotenzin II-receptor$_1$-antagonisták (ARB-típusú szerek), a konvertáló enzimgátlók (ACEI készítmények), a béta-receptor-blokkolók és a diuretikumok felelnek meg elsősorban a fenti feltételeknek. ARB vagy ACEI típusú szer alkalmazása esetén kizárandó veseartéria-stenosis fennállása (ami 2DM-ben szintén

3. táblázat: A zsírcsökkentő kezelés algoritmusa (érszövődménnyel rendelkező) cukorbetegeken (Az Amerikai Szívgyógyászati Társaság 1999-es ajánlása nyomán)

Szérum-LDL-koleszterin-szint (mmol/l)		
< 2,6	2,6–3,4	> 3,4
diéta	gyógyszeres kezelés bevezetése	
	mérlegelendő	szükséges
	ha a trigliceridszint (mmol/l)	
gyógyszeres kezelés nem szükséges	< 2,3 statin (gyanta)*	< 2,3–4,5 statin v. fíbrát**
		> 4,5 kombinált kezelés javasolt

A gyógyszeres kezelés feltétele a megfelelő étrend egyidejű alkalmazása: a napi táplálék telített zsírtartalma < 7%, az össz-zsírbevitel < 30%, a koleszterinbevitel < 200 mg; * a hazai gyakorlatban a statin alkalmazás preferált; ** statin vagy fibrát bevezetését az LDL-koleszterin-, illetve a trigliceridtartalom dominanciája határozza meg. 4,0 mmol/l alatti trigliceridszint mellett a statin-kezelésé a meghatározó szerep.
(Forrás: Medicum Anonymus, 2003, *10*, 9-13.)

gyakrabban fordulhat elő). Az egyes készítmények monitorizálásában az általános irányelvek követendők. Diabeteses neuropathia – elsősorban orthostasis – lehetőségére azonban gondolni kell, ezért részben célszerű erre irányuló vizsgálatok végeztetése, részben kis kezdőadagok alkalmazása és volumendepletáló szerek kerülése vagy óvatos alkalmazása ajánlott. A nem-gyógyszeres vérnyomáscsökkentő eljárások önmagukban általában elégtelenek, az esetek többségében kombinált gyógyszeres kezelés alkalmazása szükséges (ez esetekben helye van kalciumantagonista hatású szerek adásának is).

A vérzsírcsökkentő kezelés megválasztásában az LDL-koleszterin-szint alakulása az első mérlegelési szempont, figyelembe veendő azonban a HDL-koleszterin-tartalom és a trigliceridérték is. A glykaemiás állapot javulása a trigliceridszint mérséklődését vonja maga után, miként ez utóbbi csökkenése is kedvezően hat a szénhidrát-anyagcsere mutatóira (= javul az inzulinhatás). Ha az LDL-koleszterin-szint emelkedése az előtérben álló eltérés, statin típusú készítmény választandó, a választás további szempontjait az Amerikai Szívgyógyászati Társaság 1999-es ajánlását követve a *3. táblázat*ban foglaltuk össze.

A 2DM képviselte fokozott keringési kockázatra való tekintettel javasolt thrombocytaaggregációgátló kezelés alkalmazása is primer, már kialakult károsodás (ISZB) esetén szekunder prevenciós eljárásként. Az Amerikai Diabetes Társaság a primer prevenció mérlegelési szempontjai közé sorolja a 30 év feletti életkort, és ezen életszakaszban a férfi nemet is. Hazai gyakorlatunkban e kezelés vonatkozásában még nincs egységes álláspont, ha azonban a kezelés bevezetése mellett döntünk, lehetőleg bélben oldódó készítményt kell választani és gondosan mérlegelni kell az alkalmazást ellenjavalló szempontokat is.

A 2DM-es beteg gondozása

Bár nem tartozik a kezelés szorosan vett szempontjai közé, elkerülhetetlen a kérdés megválaszolása, hogy hol és hogyan történjen a 2DM-es cukorbeteg gondozása. Az érintettek számát és a kompetenciaszinteket is figyelembe véve az a helyes, ha minden újonnan felismert eset kezelése és állapotfelmérése, ismert-gondozott betegek esetében a kezelésben bekövetkező alapvető változtatás diabetológus orvossal egyeztetve történik.

A napi többszöri inzulinadásban részesülő, szövődményekkel rendelkező, vagy bármely más ok folytán problémás beteg kezelésének a diabetes gondozóban kell történnie.

(Winkler Gábor dr., *Budapest*, Diós árok u. 1–3. 1125
e-mail: winkler.gabor@axelero.hu)

Tisztelt Előfizetőnk!

Köszönjük, hogy 2003-ben figyelemmel kísérte az Orvosi Hetilap hasábjain megjelent dolgozatokat, referátumokat. Reméljük, hogy továbbra is olvasóink táborában tudhatjuk, ezért felhívjuk szíves figyelmét, hogy előfizetése hamarosan lejár.
Megrendelését folyamatosnak tekintjük 2004-ra is, így külön „Megrendelő"-t nem kell küldenie, csak új megrendelés esetén és példányszámváltozásnál.

Előfizetési díj egy évre 20 000 Ft, fél évre 12 000 Ft, negyedévre 7000 Ft, nyugdíjasok éves előfizetési díja 10 000 Ft. Egyes szám ára 640 Ft.

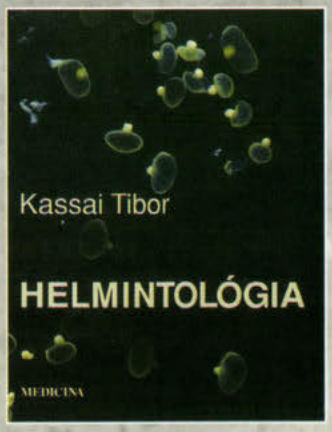
A csekket **2003. november 15-***ig postázzuk.*

Kérjük, **2003. december 1-***ig fizesse be, hogy a lap folyamatos küldését biztosíthassuk!*

Megköszöni bizalmát

az Orvosi Hetilap kiadója,
a **Medicina Könyvkiadó**

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ *könyveiből*



Kassai Tibor

Helmintológia

Az állatok és az ember féregélősködők okozta bántalmai

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

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

Kathryn M. Lewis

Az EKG alkalmazásának zsebkönyve

Szerkesztette: Kathleen Handel
Fordította: Jancsó Ágnes



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

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

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

Aneszteziológia

A dorsalis gyökér ganglionjának rádiófrekvenciás laesiója idült lumbosacralis radicularis fájdalom kezelésére: randomizált, dupla vak, kontrollált vizsgálat. Geurts, J. M., van Wijk, R. M. A. W., Wynne, H. J. és mtsai (Rijnstate Hospital, P. O. Boksz 9555, 6800 TA Arnhem, Hollandia): Lancet, 2003, *361*, 21-26.

A dorsalis gyökér ganglion percutan részleges rádiófrekvenciás (RF) laesiójának technikáját a 80-as években fejlesztették ki az idült, refrakter lumbosacralis gyöki fájdalom kezelésére a sebészi rhysotomia alternatívájaként; a sebészi beavatkozás ugyanis sok szövődménnyel járt, eredményei pedig rövid távúak voltak. Az eljárás azon a feltételezésen alapul, hogy a ganglion részleges RF laesiója a nocicepció csökkentése mellett a szenzoros működést érintetlenül hagyja. A kezelés csak nagy gyöki fájdalom esetén javasolt; deafferentációs szindróma esetében a fájdalom fokozódásához vezethet. A vizsgálat négy holland kórházban történt 1996. július és 1999. január között. A randomizálást az Utrechti Egyetem Biostatisztikai Központja végezte. Bevételi feltételek: fél évnél hosszabb ideje fennálló, kezelésre nem reagáló, lábba sugárzó fájdalom, a panaszok előterében a végtagfájdalom van, betöltött 18. életév. Kizárási feltételek: előzetes RF kezelés, műtéti kezelés szükségessége, terhesség, alvadási zavarok, malignus betegség, allergia, neuropathiás szenzoros vagy motoros deficit, nem szegmentális fájdalom.

Eljárás: a kezelendő gangliont kontrasztanyagos röntgenvizsgálat után adott 0,5 ml 2%-os lidocainnal végzett diagnosztikus blokkal határozták meg. Ez után a betegeket két random csoportba osztották: a kezelt csoport betegein RF laesiós kezelését végezték, a kontrollcsoport betegei ugyanolyan eljárással placebo kezelést kaptak. A betegeket 12 hónapig követték, 3 havonkénti (panaszok esetén gyakoribb) ellenőrzéssel. Minden beteg naplót vezetett, amelyben feltüntette a fájdalom intenzitását (2 tízes alapú vizuális analóg skálán, az egyiken a hát-, a másikon pedig a lábba sugárzó fájdalmat), a napi fizikai aktivitást, a szükséges kiegészítő analgetikum mennyiségét és az esetleges szenzoros vagy motoros deficitet.

Az elsődleges cél a terápia eredményes vagy eredménytelen voltának több szempontú megítélése volt. Jó eredménynek tekintették, ha a lábba sugárzó fájdalom legalább 50%-kal csökkent a napi fizikai aktivitás romlása és az analgetikumszükséglet emelkedése nélkül, vagy a lábba sugárzó fájdalom legalább 25%-kal csökkent a fizikai aktivitás minimum 25%-os növekedése és az analgetikumigény minimum 25%-os csökkenése mellett. A másodlagos cél az említett tényezők külön-külön történő változásának vizsgálata volt.

Az 1001 vizsgált beteg közül 83 felelt meg a bevételi feltételeknek; háromhónapos követés során 3 beteg gyorsan fokozódó kompressziós tünetek miatt műtétre került, így végül 80 beteget tudtak követni, az RF csoportba 44, a kontrollba 36 tartozott. A kezelt ganglionok a következők voltak (RF/kontroll): L1 (1/0), L3 (2/0), L4 (7/7), L5 (19/18), S1 (15/11).

Az eredmények alapján nem volt értékelhető különbség a kezelt és a kontrollcsoport között, sem a kezelés sikeressége, sem a mellékhatások, szövődmények szempontjából. Hangsúlyozzák a több szempont alapján történő (multimodális) megítélés fontosságát.

A fentiek alapján az eljárást nem javasolják a lumbosacralis radicularis fájdalom rutin kezelésére.

Tagányi Károly dr.

Intenzív betegellátás

Respirátor okozta tüdőkárosodás. Pinhu, L., Whitehead, T., Evans, T. és mtsa (Adult Intensive Care Unit, Royal Brompton Hospital, London SW3 6NP, Anglia: (Dr. Mark J. D. Griffiths)): Lancert, 2003, *361*, 332-340.

A légzési elégtelenségben szenvedő betegnek a művi lélegeztetés nélkülözhetetlen. Ennek azonban nem kívánt hatásai is vannak: tüdőgyulladás kockázata, romló szívteljesítmény, nehézségek a szedálással és izomrelaxációval. Továbbá nyomás alkalmazása a tüdőre (akár +, akár –) károsodást okozhat, amit respirátor okozta tüdőkárosodásnak (VALI = ventilator-associated lung injury) nevezünk. A mechanikai lélegeztetés hatását nehéz elkülöníteni az alapbetegségtől. A lélegeztetés olyan módosítása azonban, hogy a VALI minimális legyen, az alapbetegséget képező ARDS túlélését is javítja. A szerzők összefoglaló közleményükben megvizsgálják a mechanikai lélegeztetés hatását a sérült tüdőre és ennek mechanizmusait.

Védőhatású lélegeztetés ARDS-es betegeken. Ezeket a betegeket 10 ml/kg légzésvolumenekkel szokták lélegeztetni, ami normális pCO_2-t tart fenn és megelőzi az atelectasiát. 1993-ban egy konszenzus konferencia 5–7 ml/kg légzésvolument és 35 vízcm plateau-nyomást ajánlott. Ennek előnyei az ARDS Network tanulmányban mutatkoztak meg leginkább, bár az oxigenizáció javítására a PEEP emelése ARDS-ben nem vált be.

A VALI mechanizmusai. Állatokon a magas TV (volutrauma) és nyomás (barotrauma) olyan szövettani képet okoz, mint egyéb tüdőkárosodás. Ehhez magas permeabilitású tüdőoedema társul az addig ép tüdőterületben és fokozott károsodás a már sérült tüdőben. Ezt inkább az alveolaris túlfeszülés idézi elő, mint maga a nyomás. A toborozható tüdőegységek ismételt kinyitása (atelectotrauma) szintén károsítja a tüdőt. Egy elzárt kis légút (ami izolált tüdőben 0 PEEP mellett fordul elő) kinyitásához szükséges nyomás fordítva arányos az átmérőjével.

Tüdővédő stratégiánál a PEEP-et a nyomás-volumen hurok alsó inflexiós pontja fölött 2 vízcm-rel kell beállítani; ha az nem határozható meg, akkor 16 vízcm PEEP-et kell alkalmazni. A hajtó nyomás (= plateaunyomás – PEEP) 20 vízcm alatt tartandó, a csúcsnyomás 40 vízcm lehet, a légzésszám 30/perc alatt legyen.

Mechanikus lélegeztetéssel összefüggő többszervi elégtelenség (MOF). Tüdővédő lélegeztetés mellett a plazma és a BAL mosófolyadék proinflammatorikus

citokinkoncentrációja és a MOF gyakorisága szignifikánsan alacsonyabb volt, mint konvencionális lélegeztetéssel. A biotrauma kifejezés írja le a kóros helyi és szisztémás gyulladásos választ a fizikai stresszre.

A lélegeztetés úgy is okozhat szisztémás gyulladást, hogy baktériumok vagy produktumaik a légutakból átjutnak a keringésbe. Ennek létrejötte valószínűbb magas TV és 0 PEEP alkalmazása mellett, mint tüdővédő stratégia alkalmazásakor.

A károsodott tüdő a VALI melegágya? Ha a surfactant mennyisége és működése kóros, amit részben a légutakba kerülő plazmaproteinek okoznak, ez számos mechanizmus révén járul hozzá az ARDS és a VALI kórélettanához, beleértve az atelectasiát, oedemát és a gazdaszervezet helyi védekezésének gátlását. ARDS-esek CT-vizsgálata kimutatta, hogy a dependens tüdő nagy felületen collabált és beszűrődött, ezért alkalmatlan a gázcserére.

Tüdőkárosodás folyamán a tüdő sejtes állománya és az alveolaris epithel fenotípusa kicserélődik. Az elhalt 1. típusú sejteket előbb hialin membrán, majd a stretch-hatásokkal szemben érzékenyebb 2. típusú sejtek váltják fel.

A lélegeztetett beteg fogékony a tüdőgyulladásra és VALI-ra, sőt a tüdőben keletkezett gyulladásos mediátorok a keringésbe kerülve általános gyulladást váltanak ki (SIRS). Nagy a kockázata ARDS-ben a ptx-nek vagy a pneumomediastinumnak. A magas intrathoracalis nyomás hozzájárul a szervi perfúzió és O_2-ellátás (DO_2) romlásához és a szívperctérfogat (CO) csökkenéséhez. A károsodás hatására nemcsak a tüdősejtek változnak meg, hanem a kezdeti neutrophiles exsudatumot más leukocyták váltján fel, ahogy az alveolaris exsudatum granulációs szövetté alakul. A fibrosissal való gyógyulás klinikailag a tüdők compliance-ának a csökkenésében nyilvánul meg.

A VALI sejtes patológiája. A lélegeztetés mechanikai erői a szöveteket fizikailag roncsolják, másrészt citotoxikus és gyulladásos válaszokat aktiválnak. Az előbbit stresszhibának nevezik. Legalább 40 Hgmm-es alveolocapillaris transmuralis nyomásnál lép fel. Magasabb belégzési csúcsnyomás és pulmonalis artériás perfúziós nyomás elősegíti létrejöttét.

A nyújtás (belégzés) stimulálja a surfactant képzését a 2. típusú sejtekben: mechanotranszdukció = a fizikai erők biokémiai jelekké alakulnak. Ez magyarázza, hogy a károsító lélegeztetési stratégiák proinflammatorikus mediátorokat szabadítanak fel. Ez a humorális válasz megelőzi a rejtett szövettani károsodást, ami leukocyták odavonzásából és aktiválásából áll.

Egy másik gyulladásos mechanizmus az intercelluláris adhéziós molekulák (ICAM-1) kifejeződését és a monocyták adhézióját hozza létre.

Mindezek ellenére a gyulladásos mediátorok szerepe a VALI létrejöttében még nem teljesen tisztázott.

A nyújtás hatásai a tüdősejtekre. A tüdősejtek és bazális membránjuk érzékelik a nyújtást, amelynek hatására mediátorokat és leukocytákat vonzó kemokineket termelnek. A ciklikus nyújtástól a macrophagok interleukin 8-at és metalloproteinázt (MMP9) bocsátanak ki ARDS-ben. A tüdő expanziója stimulálja a surfactant képződést.

A nyújtás lipopoliszacharid előkezelés után MIP2 mRNS emelkedést okoz, ami TNF produkcióhoz, mint a gyulladt tüdők felfokozott válaszához vezet.

Mechanotranszdukció. Nem világos, hogy a mechanikai ingerek hogyan alakulnak át a sejtműködést befolyásoló vegyi jelekké.

A feszülés befolyásolja a sejthártya ioncsatornáinak aktivitását (permeabilitását). A magas nyomású lélegeztetés okozta fokozott vascularis permeabilitást gadolíniummal lehet gátolni a kationcsatornák blokkolása révén.

A mechanikai jelek átalakítása az integrineken, a cytoskeletonon és sejtközötti kapcsolataikon keresztül történik. Az integrinek fizikálisan kötik össze az extracelluláris mátrixot a cytoskeletonnal.

A mechanikai erőfeszítés meg tudja változtatni az azonnali válaszú gének expresszióját, melyek a transzkripciós faktorokhoz és szignáltranszdukcióhoz kapcsolódó proteineket kódolják.

A farmakoterápia jövője. A gyógyszeres beavatkozás ideális célpontja a sejtfelszíni receptor, melyet tüdőkárosodás indukál és a mechanotranszdukciós jeladó mechanizmusok kezdeményezője. A tüdősérülést mérséklő hatóanyagok indirekt módon befolyásolhatják a VALI-t, tompítva a túlfeszülésre adott gyulladásos választ, gyorsítva a légúti oedema oldódását és csökkentve a profibrotikus ingereket.

Ajánlások. Azok a gyulladásos mediátorok, amelyek a tüdősejtek kóros mechanikai ingerlése eredményeként képződnek, hozzájárulhatnak a VALI-hoz és bekerülve a szisztémás keringésbe, MOF-ot és halált okoznak. A működőképes csekély alveolaris volumen, a ciklikus alveolusrekrutálás és derekrutálás, a belégzett magas O_2-koncentráció igénye előkészíti az amúgy is károsodott tüdőt VALI kialakulására is.

A védőhatású lélegeztetés az egyetlen kezelési módszer, ami befolyásolja az ARDS kimenetelét. Így – kevés kivétellel – a kis légzésvolumenű lélegeztetést kell károsodott tüdőnél alkalmazni. Ehhez, mint arany standardhoz kell viszonyítani az új légzéstámogató módszeredet: nagyfrekvenciás és a részleges folyadékos lélegeztetés, extracorporalis membránoxigenizáció. Egyéb megoldások kombinálása is hasznos lehet a kisvolumenű lélegeztetéssel: NO-belégzés, hasra fektetés, surfactant pótlás. Ilyen lélegeztetési stratégia (kis TV, alacsony légúti nyomás) mellett is előfordulhat az ARDS-es betegcsoportban VALI is. Azokat a mechanizmusokat, amelyek a túlzott mechanikai terhelést érzékelik és átalakítják citotoxikus és proinflammatorikus mediátorokká, most kezdjük megérteni. A kulcsszereplők azonosítása celluláris és molekuláris szinten kijelöli a kezelés célpontjait, ami lehetővé fogja tenni a VALI megelőzését és a kimenetel további javítását.

91 irodalmi idézet, angol nyelvű, magas impakt faktorú folyóiratokból.

Incze Ferenc dr.

A prevenció kérdései

Colorectalis rákszűrés. Klinikai alkalmazás. Walsh, M. E., Terdiman, J. P. (Women's Health Clinical Research Center, University of California San Francisco, Campus Boksz 1793, 1695 Divisaclero Suite 600, San Francisco, CA, USA 94115): JAMA, 2003, *289*, 1297-1302.

A cikk az ugyanezen lapszámban és témában megjelent – terjedelmes és alapos – áttekintéshez csatlakozik, annak klinikus gyakorlati vonatkozásait próbálja kérdések alapján összefoglalni, rávilágítani releváns pontokra. Mindenekelőtt utal az áttekintés legfontosabb következtetéseire, arra, hogy minden 50 év feletti egyént meg kell(ene) vizsgálni, és hogy nem lehet egyfajta szűrőmódszert ajánlani e célra, sőt, az egyes módszerek között rangsorolni sem indokolt. Megismétli, hogy a colorectalis rákszűrés csökkenti a vonatkozó halálozást, sajnos mégis alacsony a szűrt személyek száma.

A szerzők a hozzáférhető tudományos bizonyítékok alapján válaszolnak a colorectalis rákszűréssel kapcsolatos alábbi klinikai kérdéseikre:

1. Mi a legjobb szűrőmódszer, milyen minőségűek a bizonyítékok az egyes szűrőtesztekre, ill. kombinációkra?

2. Hogyan lehet kiválasztani a legjobb tesztet, milyen azok érzékenysége és specifikussága?

3. Mi a szakmai szervezetek ajánlata a szűrővizsgálatra?

4. Milyen kockázata és kényelmetlensége van a szűrőteszteknek?

5. Hogyan fogadják a páciensek a különböző teszteket?

6. Melyek a szűrővizsgálati ajánlások az átlagnál nagyobb kockázatú egyének számára, ill. hogyan döntsön az orvos a pozitív családi anamnézisű egyének szűréséről?

7. Milyen stratégiával javítható a szűrt népesség aránya, mi befolyásolja a betegek együttműködését, mik a szűrési folyamat korlátai?

8. Drága, ill. költséghatékony-e a colorectalis rákszűrés?

Ad 1–3. Mindenekelőtt leszögezik: a klinikai irányelveket közlő szakmai szervezetek eltérő szintű bizonyítékokhoz jutottak a különböző teszteket illetően, nem rangsorolnak közöttük. Hangsúlyozzák viszont elvégzésük fontosságát az érintettek között: a szűrés kezdetének a rák előfordulás gyakorisága miatt az 50 éves életkort választották, melyet megerősít az az újabb felmérés, miszerint a kolonoszkópiának alacsony a hozadéka 40–49 éves kor között. Sajátságos módon a legtöbb szakmai szervezet nem ad ajánlást a szűrések felső korhatáráról. Jelzik, hogy három randomizált kontrollált tanulmány is közvetlenül bizonyította a colorectalis rákhalálozás csökkenését székletvérvizsgálatok során. Megjegyzik ugyanakkor, hogy az észszerű, de csak közvetve bizonyított hatékonyságú kolonoszkópia halálozást csökkentő hatása még hiányzik.

Ad 4–5. A széklettesztnek előnye, hogy időszakosan ismételhető, a páciensek hozzáállása pedig befolyásolja a hosszú távú együttműködést. A pozitív székletvér eredményt kolonoszkópia követheti, melynek szövődményi rátája alacsony, de magasabb, mint a szigmoidoszkópiáé. Ráadásul a kockázatok azonnal, az előnyök viszont sokszor évekkel később jelentkeznek. Emellett kisebb kényelmetlenségek elkerülhetetlenek: vizsgálati előkészítés, diéta, nyugtatók hatásai, munkából kiesés révén. Bár kevés adat szól a tesztek fogadtatásáról és az eredmények szórnak, a páciensek általában elfogadják az endoszkópos szűrőmódszert is. Jó, ha a páciens választhat: pl. a kolonoszkópiát, amelyet csak 10 évente kell elvégezni.

Mindazonáltal a tesztek forrás- és biztosításfüggők, ami meghatározza hozzáférhetőségüket. Az USA-ban a kolonoszkópiát előnyben részesítik, mégis elégtelen az infrastruktúra és kevés a szakember. Bár a legtöbb biztosító fedezi valamilyen szűrés költségét átlagos kockázatúakban, de nem mindegyiket. Jó hír, hogy 2001. július 1. óta a Medicare (szociálisan rászorult) biztosítottak 10 évente kolonoszkópiás lehetőséget kapnak. Mivel nincs elismert legjobb, az orvosok megbeszélhetik a szóba jövő személyekkel az ellentétes érveket. Az orvosok és betegek választásához egyaránt számos adatbázis ad segítséget.

Ad 6. A kockázatelemzésben a családi anamnézis a legfontosabb tényező. A kockázat nagyságrendje a rákbetegekkel való rokonsági foktól és a betegek diagnóziskori életkorától függ. Egy friss metaanalízisben egy első fokú colorectalis rákbeteg rokon 2,25-szörösére, egynél több rokon 4,25-szörösére emeli a kockázatot. Adenoma első fokú rokonságnál kétszeresére emeli a kockázatot. Bizonyíték van arra is, hogy pozitív családi anamnézisnél 40 éves korban hasonló a kockázat az átlagos 50 éveshez képest. Egyelőre nincsen adat arra, hogy halálos végpont esetén mi a legjobb szűrési stratégia a családilag érintettekben. A colorectalis rákszűrésre több szakmai társaságnak van ajánlása, melyek szerint minden átlagosnál nagyobb kockázatú egyén szűrendő 40 éves kortól. Különös figyelmet igényelnek azok, akiknek közvetlen rokonai 60 év alatt polypusban, illetve 55 év alatt rákban szenvedtek. Az Amerikai Gasztroenterológiai Kollégium megközelítése még egyértelműbb: a 60 év alatti rákosokkal pozitív családi anamnézisű egyéneknél 40 éves korban, ill. a rákos rokon életkorához képest 10 évvel korábban javasolnak kolonoszkópiát, melyet 3–5 évente ajánlanak megismételni. Az átlagos rizikójú egyéneknek 10 évenként javasolnak kolonoszkópiát. Előbbiekkel szemben az USA Betegségmegelőző Szolgálata nem fogad el családi kockázatot az örökölt szindrómákon kívül.

A végeredmény mégis, hogy sok pozitív családi anamnézisű személyt nem szűrnek, elsődleges cél tehát ezek bevonása.

Ad 7. 1999-ben az USA-ban csak az érintett betegek 20,6%-ának volt székletvértesztje és csak 33,6%-uk esett át sigma- vagy colon-endoszkópián a megelőző 5 évben. A szűréseknek számos akadálya van, melyek 1. a páciens, 2. az orvoshoz és 3. az egészségügyi rendszerhez köthetők:

1. A páciensek részéről a rák előfordulás súlyának csekély tudatossága, ismerethiány a szűrésekről, a kockázatról, a tünetekről, a túlzott elfoglaltság, a kényelmetlenségtől és a következményektől való félelem és logisztikai kérdések, pl. szállítás, családtagi segítség, szabadidő hiánya jön szóba.

2. Az orvosok hozzáállását rontja a szakmai ajánlások zavara, a megelőzés fontossága elismerésének és az idő hiánya kommunikációra és nevelésre. Egy vidéki alapellátóknál végzett felmérés szerint csak 14%-ban végeztek szűrést az érintett páciensek körében. Egy másik felmérésben az orvosok rosszul ítélték meg a betegeik számára szükséges tesztek fogadtatását: 64%-uk azt gondolta, hogy a kényelmetlenség befolyásolja a betegeket, holott ez csak 15%-ban észlelhető.

3. Végül, a biztosítások és a biztosítottság fajtája is befolyásolta a szűréseket, azok helyét és milyenségét.

Előbbieket figyelembe véve a tanulmányok többsége a székletvérvizsgálat és szigmoidoszkópia arányát próbálta emelni. Próbálkoztak felhívások közvetlen postázásával háziorvosok által, e levelek a szűrés fontosságára figyelmeztettek és oktatási anyagokat, emlékeztetőket is tartalmaztak. A pozitív döntést elősegítendő a pácienseknek videót mutattak be a szűrésről oktatási anyag átadása mellett, melyek növelték is a szűrésekre jelentkezők számát. Az orvosok kommunikációs nevelésével is próbálkoztak: hogyan ajánlhatják fel a teszteket rendelői találkozásoknál. Képzések során az orvosok kételyeit is próbálták kiiktatni egyénre szabott módon, a képzést szigmoidoszkópiás oktatással kötötték össze. Végeredményben a módszerek csak mérsékelten javították a páciensek és az orvosok elkötelezettségét.

Ad 8. Habár a székletvizsgálat olcsó, a gyakorlott szakemberek által végzett szigmoidoszkópia és kolonoszkópia kétségkívül költséges: Kanadában átlag 606, az USA-ban 1736 dollár az ára. Az árat erre kiképzett nővérekkel, vagy piaci versenyeztetéssel próbálják csökkenteni, de nem várnak lényeges csökkenést. Ha tehát nagyobb számú egyént szűrnénk, az most tetemes költséggel járna, klinikai haszon viszont csak sok évvel később érvényesülne.

Az USA Betegségmegelőző Szolgálata felmérése szerint a colorectalis szűrővizsgálat költséghatékony, 50 000 dollárba kerül egy megnyert életév.

A szerzők végkövetkeztetése szerint a colorectalis rákszűrés költséghatékony, de szuverén, optimális stratégiája nem nevezhető meg. A költséghatékonyság tekintetében egyik szűrőmódszer előnyösebb lehet a másiknál, az ítélkezésben azonban hátráltat,

hogy máig hiányoznak a klinikai hatásossági vizsgálatok a sigma és colonendoszkópia tekintetében.

[Ref.: Az adatok, ill. idézetek meggyőzőek, a következtetések helytállóak és magukért beszélnek. Számunkra az lehet fontos üzenet, hogy a colorectalis rák szűrővizsgálata népeü. programban vagy azon kívül is nélkülözhetetlen az 50 év fölötti és nagy kockázatú népességben, a feladat teljesítéséhez viszont komoly humán erőforrás, anyagi és tárgyi feltételek teljesülése elengedhetetlen.]

Hajnal Ferenc dr.

Reumatológia

Aktív spondylitis ankylopoetica kezelése infliximabbal: randomizált, multicentrikus, placebo-kontrollált vizsgálat. Braun, J. és mtsai (Rheumazentrum Ruhrgebiet, Landgrafenstr 15, 44652, Herne, Germany) Lancet, 2002, *359*, 1187-93.

Spondylitis ankylopoetikában (SPA) szenvedő betegeken a rheumatoid arthritisben (RA) szenvedő betegekhez hasonlóan súlyos funkcionális és anatómiai károsodások alakulnak ki s ezért az eddigieknél hatékonyabb kezelés szükséges. Ellentétben az RA-val, SPA-ban kevés vizsgálat történt „bázisterápiás" (DMARD) kezeléssel s egyik sem bizonyult hatásosnak axiális érintettségben. A sulfasalazin gyenge hatású perifériás arthritisben a methotrexat sem bizonyult hatásosnak. RA-s betegek anti-tumornecrosis faktor- (TNF-) α terápiája monoklonális antitestekkel rendkívül eredményes. A Crohn-betegséghez kapcsolódó ízületi tünetek szintén hatékonyan kezelhetők anti-TNF-α-val, valamint az anti-TNF-α nyílt vizsgálatban hatásosnak bizonyult arthritis psoriaticában is.Azonban nem minden krónikus gyulladásos betegség javul anti-TNF-α kezelésre, a hosszabb ideig (több mint egy év) kezelt RA-s betegeknek is csak mintegy felénél jelentett szignifikáns előnyt ez a terápia.

CT-vel vezérelt sacroiliacalis ízületi biopsziával kimutatták, hogy a TNF-α expresszálódik az SPA-s betegek inflammált SI ízületeiben. A szerzők a 12 hetes, placebokontrollált, multicentrikus vizsgálatba 70 aktív spa-s beteget vontak be, akiknek a BASDAI (Bath ankylosing spondylitis disease activity index, amely a beteg fáradtságát, gerincfájdalmát, perifériás ízületi érintettségét, enthesitiseit és reggeli merevségét méri) indexe alapján betegsége súlyosnak minősült, illetve gerincfájdalmuk súlyosságát a 10 cm-es vizuális analóg skálán 4 cm-nek vagy annál nagyobbnak jelölték.

A betegeket két csoportba osztották: 34 beteg (l kizárásra került) a 0. 2. és 6. héten 5 mg/tskg infliximab illetve placebo- (35 beteg) infúziót kapott.

A 12. hétre az infliximabbal kezelt betegek 53%-ánál a betegség aktivitása legalább 50%-kal csökkent, szemben a placebocsoporttal (9%). Míg a terápia elkezdésekor az anti-TNF-α-val kezelt csoportban a betegek 44%-ánál találtak perifériás arthritist és enthesitist, a 12. héten már csak 17%-uknak volt arthritise és 27%-nak enthesitise. Az infliximabbal kezelt csoportban a mindennapi élettevékenység, valamint az életminőség is szignifikans javult, ellentétben a placebocsoporttal. A szérum CRP-koncentrációja szignifikánsan csökkent az anti-TNF-α-val kezeltekben, a kontrollcsoportban nem változott.

Az infliximabkezelést a betegek jól tolerálták, 3 betegnél kellett a kezelést leállítani (egy esetben tuberculosis, egy esetben a tüdő allergiás granulomatosisa, míg egy esetben átmeneti leukopenia miatt).

A szerzők szerint az infliximab legalább olyan hatékony terápia az SPA-s betegek kezelésében, mint RA-ban.

[Ref.: A nyílt vizsgálatokkal együtt immár hároméves tapasztalat áll rendelkezésünkre az anti-TNF-α kezelésről SPA-ban, ennek ellenére még nem vonható le az a konklúzió, hogy ez a kezelés a betegség lefolyását befolyásolná. Európában a Remicade néven törzskönyvezett infliximab indikációi között – sajnálatos módon – a spondylitis ankylopoetica még nem szerepel, a törzskönyvi módosítás folyamatban van az Európai Gyógyszerregisztrációs Hivatalnál. Anti-TNF-α kezelést kettős vak, multicentrikus vizsgálatban hasonló jó eredménnyel végeztek etanercept (Enbrel) adásával is: Gorman, J. D. és mtsai: N. Engl. J. Med., 2002, 346, 1349]

Szabó Zita dr.

BESZÁMOLÓK

Világtanácskozás a reumatológiai biológiai terápiáról

Tulajdonképpen az alább leírtak nem sorolhatók a megszokott kongresszusi híradások közé. Az „Advances in Targeted Therapies" értekezletre 2003. április 11–14. között már ötödik alkalommal került sor. A cím nem is árulja el, hogy mi fán terem a téma. Nos, a megjelentek kizárólag reumatológusok, hiszen főleg a rheumatoid arthritis célzott kezelését vitatta meg e konszenzusgyűlés. Megkülönböztetetten érdekes, hogy a szervező nem egy működő nemzeti vagy internacionális tudományos egyesület vagy társaság, s nem – ami még inkább szokásos – egy gyógyszergyártó cég. J. Smolen osztrák, J. Kalden német és F. Breedveld holland reumatológus professzorok a patinás bécsi, erlangeni és leideni egyetemek logóját feltüntetve, nagy találékonysággal és remek szervezéssel hozták létre a biológiai terápia forradalmi helyzetében az évente megrendezésre kerülő gyűlést. A kérdésben érintett gyártók nyilvánvalóan bőkezűen állnak a rendezvény mögé, de semmiféle reklámozás, kiállítás nem zavarja a meghívottak tisztán tudományos értekezését. Az összejövetel igazi jelentőségét adja, hogy precíz előkészítő munka után, valamennyi résztvevő kiscsoportos, demokratikus, egyeztető munkája nyomán „consensus statement" születik. A legutóbbi, a franciaországi Mandelieu-ban tartott értekezlet ilyen eredménye publikálásra került (1), és világszerte mérvadó a kérdéskörben.

A résztvevőkről. A három említett szervező meghívása alapján az északamerikai kontinens és Európa egyetemeiről hívnak közreműködőket. A 159 résztvevőből 53 USA-ból és Kanadából, 63 az EU területéről (14 német, 10–10 holland és UK vezető számarányával) és – bár ez nincs kimondva – az EU csatlakozás előtti országokból 6 delegátus (2 cseh, 1–1 lengyel, magyar, szlovák, szlovén). A fennmaradó 37-et a különböző bioló-

Készítmény	Molekula	Target
Remicade	infliximab	TNF-alfa
Enbrel	etanercept	TNF-alfa
Humira	adalimumab	TNF-alfa
Kineret	anakinra	IL-1
	MRA	IL-6
	HuMax-IL-15	IL-15
Ategren	nataliyumab	alfa-4-integrin
Rituxan	rituximab	CD-20

giai készítményeket előállító nagy cégek emberei adták. ők kettő kivételével mind az Amerikai Egyesült Államokból jöttek! Ezen „gyári emberek" egyike sem volt marketinges, mind kutatólaboratóriumban dolgozó. Nem a saját preparátumukról szóltak, hanem a kutatási problémák és eredmények részleteit világították meg.

Ha szemügyre vesszük az egyes előadási blokkok tartalomjegyzékét, világosan kitűnik, melyek a problematikus kérdések. A „klinikai nézőpont" rész a képalkotómódszerek eróziót kimutató képességének és a különböző klinikai vizsgálatok összehasonlíthatóságával foglalkozott. „Az immunválasz szabályzása" és „Az IL-1- és TNF-gátló terápiák rendszerének pillanatnyi helyzete" témakörök számos izgalmas kérdést boncolgattak. Az utóbbiban külön előadások foglalkoztak a jelenleg már forgalomban lévő molekulák, etanercept, IL-1-receptor-antagonista, infiximab és adalimumab eredményességével. E terápiák fontosságát és problematikusságát jól jelzi, hogy a (főleg) rheumatoid arthritisben alkalmazott biológiai szerekről az Egyesült Királyságban és Hollandiában betegregisztert vezettek be. Természetesen ismét részletezésre került a TNF-gátlás legnagyobb veszélye, a Mycobacterium tuberculosis infekció miléntje. Az V. részben új célterápiás lehetőségekről volt szó: a metalloproteinázok az IL-15 és IL-18 állatkísérletes gátlásáról és a rituximab névre hallgató (CD-20 elleni ellenanyag) klinikai eredményeiről. Összefoglaló előadás hangzott el az angiogenesisről, az IL-6 citokin gátlásról (rekombináns monoklonális ellenanyaggal), a natalizumab (alfa-4) integrin elleni rekombináns monoklonális terápia esélyeiről a gyulladásos bélbetegségekben és a porckárosodást előidéző faktorok befolyásolhatóságáról. Három prezentáció is foglalkozott a szignáltranszdukció kérdéseivel.

A táblázat összesíti a tárgyalásra került biológiai szereket, melyek közül az első kettő már regisztrálva van Magyarországon, de biztosítói támogatásuk nincsen.

Egy klinikus számára a legizgalmasabb kérdés a végére maradt, amikor a „gold standard" kezelés, a methotrexatterápia jeles kultivátora, a bostoni M. Weinblatt részletesen összefoglalta e tárgykör minden ismeretét, majd több rövidebb expozé annak a nyitját kereste, hogy az (érdekes módon small molecules-ként összefoglalt) eddigi szerek képesek-e a biológiai szerekkel felvenni a versenyt.

A rendezvényre egyébként egzotikus helyen került sor, noha az aktív résztvevőknek úgy tűnhetett, mintha ott sem lettek volna, hiszen egy-egy nap 11 óra tanácskozási program volt. St. Martin a francia Antillák csupán 75 négyzetkilométeres szigete a Karib-tengeren. 1945-ben még csak 6000 lakosa volt, majd 1955-ben kereste fel az első amerikai turista. Ma már az állandó lakók száma 60 000. Ehhez jön a turistatömeg. A sziget fele több mint 300 éve holland fennhatóság alatt van. Persze a határ csak virtuális.

IRODALOM: 1. *Furst, D. E., Breedveld, F. C., Kalden, J. H. R. és mtsai:* Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatoid arthritis and other rheumatic diseases. Ann. Rheum. Dis., 2002, *61 (Suppl II)*, 112–117.

Gömör Béla dr.

GYÓGYSZERHÍRADÓ

Az Országos Gyógyszerészeti Intézetben 2003. július 1. és július 31. között törzskönyvezett gyógyszerkészítmények

Készítmény neve	Forg. eng. tul.	Hatóanyag(ok)		Megjegyzés
		neve	tart.	
Ciprofloxacin-ratiopharm 250 mg tabletta	Ratiopharm Hungary Kft.	ciprofloxacin	250 mg	Antibiotikum
Ciprofloxacin-ratiopharm 500 mg tabletta	Ratiopharm Hungary Kft.	ciprofloxacin	500 mg	Antibiotikum
Ciprofloxacin-ratiopharm 750 mg tabletta	Ratiopharm Hungary Kft.	ciprofloxacin	750 mg	Antibiotikum
Calcium-D-Sandoz pezsgőtabletta	Novartis Hungária Kft.	calcium carbonate+	600 mg	Ásványi anyag
Ceroxim 125 mg/ml por szuszpenzióhoz	Ranbaxy Laboratories Ltd.	cefuroxime	125 mg	Antibiotikum
Ceroxim 250 mg/ml por szuszpenzióhoz	Ranbaxy Laboratories Ltd.	cefuroxime	250 mg	Antibiotikum
Pidezol 10 mg filmtabletta	EGIS Gyógyszergyár Rt.	zolpidem	10 mg	Psycholepticum

Készítmény neve	Forg. eng. tul.	Hatóanyag(ok)		Megjegyzés
		neve	tart.	
Sufentanil Narcomed 50 mcg/ml injekció	Eurocept Pharmaceuticals BV	sufentanil	50 mcg	Érzéstelenítő
Sufentanil Narcomed 250 mcg/5 ml injekció	Eurocept Pharmaceuticals BV	sufentanil	250 mcg	Érzéstelenítő
Amitrex 100 mg/ml oldat	Sanofi-Synthélabo Rt.	amisulpride	100 mg	Psycholepticum
Gabator 100 mg kapszula	Torrex Pharma Kft.	gabapentin	100 mg	Antiepileptikum
Gabator 300 mg kapszula	Torrex Pharma Kft.	gabapentin	300 mg	Antiepileptikum
Gabator 400 mg kapszula	Torrex Pharma Kft.	gabapentin	400 mg	Antiepileptikum
Nofung 50 mg kapszula	EGIS Gyógyszergyár Rt.	fluconazole	50 mg	Antibiotikum
Nofung 100 mg kapszula	EGIS Gyógyszergyár Rt.	fluconazole	100 mg	Antibiotikum
Nofung 150 mg kapszula	EGIS Gyógyszergyár Rt.	fluconazole	150 mg	Antibiotikum
Tamiflu 12 mg/ml por szuszpenzióhoz	Roche Magyarország Kft.	oseltamivir	12 mg	Antivirális szer
Primalan 5 mg tabletta	Pierre Fabre Medicament	mequitazine	5 mg	Antihisztamin
Diveseq tabletta	Orion Corporation	estradiol*	2 mg	Hormonkészítmény
Lipanthyl supra 160 mg MR filmtabletta	Lab. Fournier	fenofibrate	160 mg	Koleszterinszint csökkentő
Lamictal 200 mg diszperziós rágótabletta	GlaxoSmithKline Pharmaceuticals	lamotrigine	200 mg	Antiepileptikum
Structolipid 20% emulzió infúzióhoz 250 ml	Fresenius Kabi AB, Uppsala	lipids	20%	Infúziós oldat
Structolipid 20% emulzió infúzióhoz 500 ml	Fresenius Kabi AB, Uppsala	lipids	20%	Infúziós oldat
Hyperhaes infúzió 250 ml	Fresenius Kabi Deutschland GmbH	sodium chloride*	-	Infúziós oldat
Cifloxin 250 mg filmtabletta	Hexal Hungária Kft.	ciprofloxacin	250 mg	Antibiotikum
Cifloxin 500 mg filmtabletta	Hexal Hungária Kft.	ciprofloxacin	500 mg	Antibiotikum
Cifloxin 750 mg filmtabletta	Hexal Hungária Kft.	ciprofloxacin	750 mg	Antibiotikum
Bio-Melatonin 3 mg tabletta	PharmaNord ApS	melatonin	3 mg	Altató, nyugtató
Silkis 3 mcg/g kenőcs	Laboratoires Galderma SA	calcitriol	3 mcg	Psoriasis kezelésére
Citapram 20 mg filmtabletta	Hexal Hungária Kft.	citalopram	20 mg	Psychoanalepticum
Citapram 30 mg filmtabletta	Hexal Hungária Kft.	citalopram	30 mg	Psychoanalepticum
Citapram 40 mg filmtabletta	Hexal Hungária Kft.	citalopram	40 mg	Psychoanalepticum
Citapram 60 mg filmtabletta	Hexal Hungária Kft.	citalopram	60 mg	Psychoanalepticum
Omnipaque 240 mgI/ml injekció 200 ml inj. tartályban	Amersham Health AS	iohexol	240 mg	Röntgenkontrasztanyag
Omnipaque 300 mgI/ml injekció 100 ml inj. tartályban	Amersham Health AS	iohexol	300 mg	Röntgenkontrasztanyag
Omnipaque 300 mgI/ml injekció 200 ml inj. tartályban	Amersham Health AS	iohexol	300 mg	Röntgenkontrasztanyag
Omnipaque 350 mgI/ml injekció 100 ml inj. tartályban	Amersham Health AS	iohexol	350 mg	Röntgenkontrasztanyag
Omnipaque 350 mgI/ml injekció 200 ml inj. tartályban	Amersham Health AS	iohexol	350 mg	Röntgenkontrasztanyag
Xylestesin-A injekció	3M Hungária Kft.	lidocaine*	34 mg	Érzéstelenítő
Ubistesin injekció	3M Hungária Kft.	articaine*	68 mg	Érzéstelenítő
Ubistesin forte injekció	3M Hungária Kft.	articaine*	68 mg	Érzéstelenítő
Tramadol-K 100 mg retard filmtabletta	Krka	tramadol	100 mg	Analgetikum
Sotret 10 mg kapszula	Ranbaxy Laboratories Ltd.	isotretinoin	10 mg	Acneellenes szer
Sotret 20 mg kapszula	Ranbaxy Laboratories Ltd.	isotretinoin	20 mg	Acneellenes szer
Melfen 200 mg drazsé	PannonPharma Kft.	ibuprofen	200 mg	Nem szteroid gyulladás gátlószer
Melfen 400 mg drazsé	PannonPharma Kft.	ibuprofen	400 mg	Nemszteroid gyulladás gátlószer
Aerrane oldat inhalációhoz	Baxter Hungária Kft.	isoflurane	-	Érzéstelenítő
Zilbrix vakcina	GlaxoSmithKline Biologicals S. A.	vaccina	-	Vakcina

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 Törzskönyvi Bejegyzési Osztály
(*Budapest,* Zrínyi u. 3. 1051)

HÍREK

Felhívás

A **Magyar Diabétesz Társaság** *XVII. Kongresszusát 2004. április 22–25.* rendezi meg a balatoni Club Tihanyban.

A cukorbetegek száma a kiváló szakmai erőfeszítések ellenére sajnos folyamatosan nő, mind világviszonylatban, mind hazánkban. A betegség visszaszorítására tett lépések azonban nem maradnak eredmény nélkül, egyre több hatásos készítmény kap társadalombiztosítási támogatást, beteg-edukációs programok indulnak a jobb és élhető életért a cukorbetegek számára. Fokozatosan sikerül elérni a diabétesz, mint népegészségügyi probléma, illetve a diabétesz és szövődményei együttes figyelembevételét, új, korszerűbb kezelési módok meghonosítását.

A Kongresszus azon túl, hogy a Magyar Diabétesz Társaság „diabetológia orvosa" címének megszerzéséhez elismert továbbképzésnek számít, háziorvos, belgyógyász, belgyógyász-diabetológus, gyermekgyógyász, neurológus, sebész, kardiológus, nefrológus, szemész, szülész-nőgyógyász, urológus, aneszteziológus és intenzív terápiás szakorvosok, szakdolgozók, valamint dietetikusok számára hivatalos, *pontszerző* program.

Neves magyar és külföldi szaktekintélyek előadásain túl az esemény lehetőséget nyújt több orvos-, illetve szakdolgozói továbbképző fórum megtartására.

A cukorbetegséghez és annak határterületeihez kapcsolódó előadásokat és posztereket *2003. december 1-jéig* lehet bejelenteni az MDT főtitkáránál:
Prof. Dr. Jermendy György
Bajcsy-Zsilinszky Kórház
III. Belgyógyászati Osztály
Tel/Fax: 260-7619
e-mail: gyjermendy@mail.datanet.hu
Jelentkezési határidő: *2004. április 1.*
Jelentkezési lap igényelhető a (06-88) 406-354-es telefonszámon, a (06-88) 442-763-as faxszámon és a vandorfi@vnet.hu e-mail címen, illetve a Kongresszus absztraktjával együtt letölthető a www.diabet.hu honlapról.

Pályázati felhívás

A **Fresenius Kabi Hungary Kft.** pályázatot hirdet a *IV. Fájdalomcsillapítás Konferencián* való részvételre, melyet *2003. november 28–29.* rendeznek meg Budapesten.
A pályázatokat bizottság értékeli, a nyerteseket postán értesítjük.
Jelentkezési határidő:
2003. november 17.
A pályázatokat a következő címre várjuk:
Fresenius Kabi Hungary Kft.
1036 Budapest Lajos u. 48–66.

Kérjük Szerzőinket, hogy a **folyóiratreferátumokat, leveleket, beszámolókat, könyvismertetéseket** elektronikus úton (floppy-lemezen vagy e-mailen) és nyomtatott formában jutassák el a Szerkesztőségbe. A **híreket, pályázati hirdetményeket** a gépelt változat mellett lehetőség szerint elektronikus úton is kérjük.

Szerkesztőség

OH-QUIZ

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

Indoklások:

CXXXIX/1. D. A Pneumococcus-pneumonia nem okoz mediastinalis nyirokcsomó-nagyobbodást

CXXXIX/2. D. A Goodpasture-szindróma nem jár szeptikus lépnagyobbodással

CXXXIX/3. D. Nem igaz, hogy gyógyszeres interakció miatt ne lehetne együtt adni nem steroid gyulladáscsökkentőket és protonpumpa-inhibitorokat

CXXXIX/4. D. Egyik gyógyszercsoport sem vezet egy hét alatt a fekély gyógyulásához.

CXXXIX/5. E. A gyomorcarcinoma gyanúja nem vetődik fel a több éves hyperaciditas és duodenalis ulcus fennnállása alapján

CXXXIX/6. D. Recidiváló gyomorfekély esetén a teendő a gasztroszkópia és szövettani mintavételek

CXXXIX/7. D. Az adott esetben achalasiára lehet gondolni

CXXXIX/8. A Achalasiában tágult a nyelőcsőtest, és szűk a cardia

CXXXIX/9. C. A metoclopramid prokinetikus szer, achalasiában *nem* javasolt.

CXXXIX/10. E. A *coeliakia* szerológiai markere az endomysium (szöveti transzglutamináze) elleni antitest.

CXL. sorozat

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

CXL/1. 45 éves férfi anamnézisében magas vérnyomás és 5 hónapja lezajlott elülső fali szívinfarktus szerepelt. Néhány hete fokozatosan fulladni kezdett, lábai megdagadtak. Tachycardiás, rekeszek felett pangásos szörtyzörejek. EKG-n bal tengely, I–II, aVL, V1–4-ig QRS komplexus, ST-eleváció.
Milyen további vizsgálatok segítenék a diagnózis tisztázását, *KIVÉVE?*
A. nyugalmi perfúzió szcintigráfia
B. echokardiográfia
C. mellkas-röntgenvizsgálat
D. tüdőszcintigráfia

CXL/2. A fenti esetben mi lehet a legvalószínűbb kórisme?
A. reumás aortavitium dekompenzációja
B. elülső fali infaktus után kialakult bal kamrai aneurysma
C. primer dilatativ cardiomyopathia
D. tricuspidalis insuffitientia

CXL/3. Mi a választandó kezelés a fenti esetben, *KIVÉVE?*
A. nifedipin
B. ACE-gátló
C. antikoaguláns
D. vízhajtó

CXL/4. 54 éves nő 2 hónappal korábban combnyaktörést szenvedett, ezután otthonában több hétig feküdt. Jelenleg 3 napja fennálló mellkasi szúró fájdalom panaszával kereste fel az orvosát.
Milyen vizsgálatot végezne, *KIVÉVE?*
A EKG
B. tüdőszcintigráfia
C. mellkas-röntgenvizsgálat
D. terheléses EKG
E. D-dimer vizsgálat

CXL/5. A fenti esetben milyen kezelést javasol?
A. heparin
B. nitrát
C ACE-gátló
D. aszpirin
E. digitálisz

CXL/6. Bakteriális endocarditis gyanúja esetén milyen vizsgálatot végezne?
A. echokardiográfia
B. vizeletüledék
C. hemokultúra
D. fogászati gócvizsgálat
E. mindegyik

CLX/7. 70 éves, hypertoniás nőbeteg két hónapja terhelésre fullad, éjszaka több alkalommal van vizelete, lábai estére megdagadnak. Jelenleg éjszaka hirtelen fellépett fulladás miatt szállították kórházba. Tüdők felett mindkét oldalat pangásos szörtyzörejek hallhatók. Vérnyomása 170/100 Hgmm. Pulzus 100/min.
Mi lehet a diagnózis?
A. myocardialis infarctus
B. tüdőembolia
C. asthma bronchiale
D. bal szívfél elégtelenség

CXL/8. A fenti esetben mi a javasolt terápia, *KIVÉVE:*
A. i. v. furosemid
B. i. v. digitálisz
C. p. o. captopril
D. i. v. verapamil

CXL/9. Ismétlődő thrombophlebitis melyik betegség gyanúját kelti?
A. a. renalis stenosis
B. diabetes mellitus
C. endarteritis obliterans
D. antitrombin III-hiány

CXL/10. Mi a Bürger-kór leggyakoribb lokalizációja?
A. agyalapi artériák
B. alsó végtag artériák
C. mesenterialis erek
D. a. renalis

A megfejtések beküldési határideje: *2003. 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 *könyveiből*

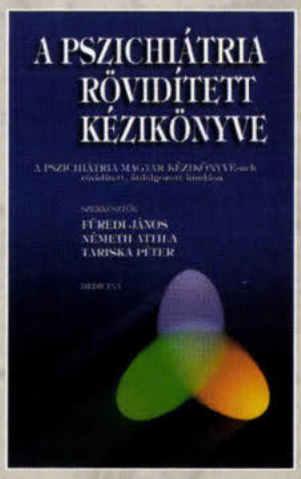
Család – pszichiátria – terápia

Szerkesztette: Koltai Mária



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

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



A pszichiátria rövidített kézikönyve

Szerkesztette: Füredi János, Németh Attila, Tariska Péter

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

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

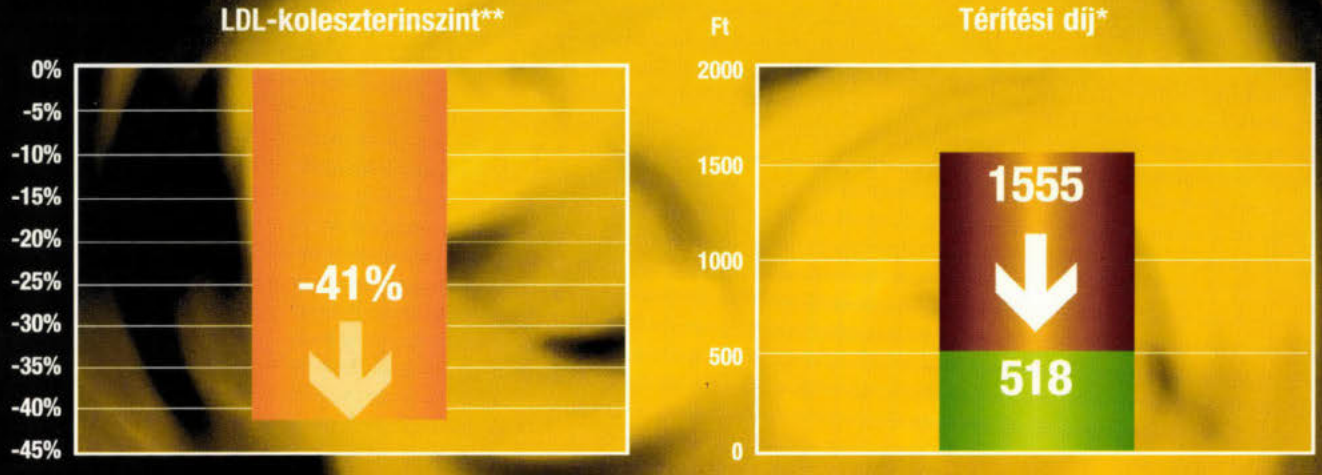
MEDICINA KÖNYVKIADÓ RT.
1054 Budapest, Zoltán utca 8. Levélcím: 1245 Budapest, 5. Pf. 1012
E-mail: medkiad@axelero.hu Honlap: www/medicina-kiado.hu
Kereskedelmi osztály: 1054 Budapest, Zoltán utca 7. Telefon: 302 6288 Telefon/fax: 302 6293

90%-os TÁMOGATÁS

SIMVOR
simvastatin

ELÉRHETŐ CÉLOK MÉG ELÉRHETŐBB ÁRON

SIMVOR 40 mg



A SIMVOR 20 ÉS 40 MG-OS FILMTABLETTÁK TÉRÍTÉSI DÍJA HARMADÁRA CSÖKKENT***

		TB támogatás	Térítési díj
Simvor 40 mg	filmtabletta 28x	4 667	**518**
Simvor 20 mg	filmtabletta 28x	3 339	**371**
Simvor 10 mg	filmtabletta 28x	1 701	839

A táblázatban szereplő árak 2003. szeptember 1-jétől érvényesek.***

RANBAXY

MEDICO UNO

Forgalmazza: Medico Uno Rt.
2051 Biatorbágy, Viadukt u. 12.
E-mail: simvor@medicouno.hu

SIM03/001

* A betegek által fizetett díj különbsége a 40 mg-os Simvor korábbi és 90%-os támogatása esetén (Magyar Közlöny, 2003. augusztus 14.).

** Jones P, Kafonek S, Laurora I, Hunninghake D: Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES study). Am J Cardiol. 1998; 81: 582-587.

*** A beteg által fizetendő térítési díj (Magyar Közlöny, 2003. augusztus 14., 96. szám, 121/2003. (VIII.14) Korm. rendelet).

ORVOSI HETILAP

Alapítva 1857-ben

144. évfolyam, 45. szám 2003. november 9.

560 Ft

Fejlődési rendellenességek gyakorisága a csernobili atomreaktor-baleset után Magyarországon 2195

KLINIKAI TANULMÁNYOK

Az imatinibkezelés hatása gastrointestinalis stroma eredetű daganatokban 2207

TERÁPIÁS KÖZLEMÉNYEK

Plazmaferezis-kezelés szisztémás sclerosisban 2213

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

Az oxidatív stressz és az artériás vérellátás szerepe a transzplantált májgraft működésében 2219

A vérszegénység gyakorisága petefészekrákos betegekben: a saját adatok felmérése az Európai Rákos Vérszegénység Vizsgálat (ECAS) eredményei kapcsán 2225

MINDENNAPOK GYAKORLATA

A benignus prostatahyperplasia kezelése 2229

HORUS

Az idősebb és az ifjabb Zlamál Vilmos szerepe a veterinárius és a humán medicina fejlődésében Magyarországon 2231

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 2235

HÍREK 2247



A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

MEDICINA

ORV. HETIL. HU ISSN 0030-6002 144 (2003) 45 • 2193–2248 • Printed on acid free paper Indexed in Index Medicus, Medline, Excerpta Medica, Index Copernicus

MAGYOSZ – INNOVATÍV GYÓGYSZERGYÁRTÓK EGYESÜLETE
KOMMUNIKÁCIÓS ETIKAI BIZOTTSÁG

Levelezési cím: 1036 Budapest, Galagonya u. 5.

Magyarországi
Gyógyszergyártók
Országos Szövetsége

1134 Budapest,
Lehel út 11.

Tel.: 270-9101, 270-9102
Fax: 288-0288, 288-4267

E-mail: info@magyosz.org
http:// www.magyosz.org

Innovatív
Gyógyszergyártók Egyesülete

Innovatív
Gyógyszergyártók
Egyesülete

1036 Budapest,
Galagonya u. 5.

Tel.: 250-4876
Fax: 250-4877

E-mail: igy@aipm.hu
http://www.igy.hu

Marian Fisera
ügyvezető igazgató
Bristol-Myers Squibb Kft.
1054 Bp. Szabadság tér 7.

2003. szeptember 19. *2003/115/K*

Tárgy: FENOFIBRÁT 250 mg retard kapszula

Tisztelt Igazgató Úr!

A KEB 2003. szeptember 9-i ülésen megvizsgálta a FENOFIBRÁT 250 mg retard kapszula kiadványukat és megállapította az etikátlan promoció tényét. A kiadvány nem felel meg az Etikai Kódex előírásainak, mert **az abban található információ egy részét megtévesztőnek találtuk.**

1. A 2. oldalon olvasható idézet fordítása nem felel meg az eredeti angolnak, melyben nincs utalás okozati összefüggésre. Ezért a magyar fordítás helyesbítendő. (pl.: „Egy mmol/l-es triglicerid szint-emelkedés férfiaknál 30%-os, nőknél pedig 75% kardiovaszkuláris rizikóemelkedéssel hozható összefüggésbe.")

2. A 3. oldalon megtévesztő az is, hogy az alul nagy betűkkel szereplő promócionált termék neve és dózisa (250 mg) mellett eltörpül a metaanalízisben alkalmazott mikronizált fenofibrát dózisa (200 mg), az pedig egyáltalán nincs megemlítve, hogy ezek **az eredmények nem retard készítményre vonatkoznak.** Ha ezt az adatot kívánják alkalmazni, csak úgy tudják elkerülni az olvasó megtévesztését, ha az oldalról a Fenofibrát megnevezést elhagyják, és egyértelműen feltüntetik, hogy a vizsgálatokban alkalmazott fenofibrát készítmény sem dózisban (200 vs. 250 mg ,) sem farmakokinetikai formulációjában (nem retard vs. retard) nem egyezik meg a Fenofibrát 250 mg kapszulával. Ezt az álláspontukat az OGYI szakvéleménye is alátámasztja, mely szerint **a két szer egyenértékűsége e két oknál fogva „eleve kizárt".**

Összességében véve kifogásuljuk, hogy a készítmény alkalmazásához szükséges alapvető információk hiányoznak a kiadványról, és nincs megmagyarázva a felsorolt tulajdonságok (pl. mikronizált, mikropellet technologia) jelentősége, melyben a szer a többi fenofibrát-készítménytől (így az ábrázolt metaanalízisben használtaktól is) eltér.

Kérjük a brosúrát visszavonni, és a megtett intézkedésekről a KEB-et értesíteni.

Üdvözlettel:

Dr. Zalai Gábor
A KEB 2003 évi elnöke

Cc: Fournier Hungary Kft. – Damien Rameau 2003/116/K
OGYI – Abádiné Dr. Erdei Ildikó 2003/117/K



ORVOSI HETILAP

144. évfolyam 45. szám – 2003. november 9.



A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

Alapította • Established by
MARKUSOVSZKY LAJOS (1857)

Főszerkesztő • Editor in Chief
FEHÉR JÁNOS DR.

Főszerkesztő-helyettes • Deputy Editor
KELLER LÁSZLÓ DR.

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

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

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

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

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

G. Ács dr. (New York), A. Bignamini dr. (Milano), 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), A. Mogyorósi dr. (Richmond), 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
Tördelőszerkesztők: Fenyő Zsuzsanna és Zacsik Annamária
Nyomdai előkészítés: Trajan Könyvesműhely
Nyomás és kötés: Széchenyi Nyomda Kft., Győr, 2003
Felelős nyomdavezető: Nemere Zsolt ügyvezető

Terjeszti a Magyar Posta Rt. ÜLK és a Medicina Könyvkiadó Rt.
Előfizethető a kiadónál 1054 Budapest, Zoltán utca 8.,
telefon: (361) 331 0781, fax: (361) 312-2450, postautalványon vagy átutalással a kiadó 10200940-21511787 számú ABN-AMRO Banknál vezetett számlájára.
Előfizetési díj egy évre 18 000,- Ft, fél évre 10 000,- Ft, negyedévre 6000,- Ft.
Egyes szám ára 560,- Ft.

Subscription with postage and handling:
EUR 250 per vol.
INDEX: 25674 - ISSN 0030-6002

ELMÉLETI TÖMB KÖZÖS KÖNYVTÁRA
1089 Budapest Nagyvárad tér 4.

ORVOSI HETILAP

144. évfolyam 45. szám – 2003. november 9.

A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

HUNGARIAN MEDICAL JOURNAL

November 9., 2003. Volume 144. No. 45.

OFFICIAL JOURNAL OF MARKUSOVSZKY LAJOS' FOUNDATION

Fejlődési rendellenességek gyakorisága a csernobili atomreaktor-baleset után Magyarországon
Sándor János dr., Métneki Júlia dr., Szunyogh Melinda, Siffel Csaba dr. 2195

KLINIKAI TANULMÁNYOK

Az imatinibkezelés hatása gastrointestinalis stroma eredetű daganatokban
Eckhardt Sándor dr., Pápai Zsuzsanna dr., Bodoky György dr., Horti József dr., Tamás Karin dr., Nagy Tünde dr., Orosz Zsolt dr., Sápi Zoltán dr., Gődény Mária dr., Jakab Klára dr., Ésik Olga dr., Trón Lajos dr., Besznyák István dr. 2207

TERÁPIÁS KÖZLEMÉNYEK

Plazmaferezis-kezelés szisztémás sclerosisban
Szűcs Gabriella dr., Szamosi Szilvia dr., Aleksza Magdolna, Veres Katalin dr., Soltész Pál dr. 2213

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

Az oxidatív stressz és az artériás vérellátás szerepe a transzplantált májgraft működésében
Kóbori László dr., Sárváry Enikő dr., Nemes Balázs dr., Lakatos Márta, Fehérvári Imre dr., Görög Dénes dr., Dallos Gábor dr., Gerlei Zsuzsa dr., Fazakas János dr., Tóth Tibor dr., Lengyel Gabriella dr., Fehér János dr., Járay Jenő dr. 2219

A vérszegénység gyakorisága petefészekrákos betegekben: a saját adatok felmérése az Európai Rákos Vérszegénység Vizsgálat (ECAS) eredményei kapcsán
Lehoczky Ottó dr., Pulay Tamás dr. 2225

MINDENNAPOK GYAKORLATA

A benignus prostatahyperplasia kezelése
Romics Imre dr. 2229

HORUS

Az idősebb és az ifjabb Zlamál Vilmos szerepe a veterinárius és a humán medicina fejlődésében Magyarországon
Kiss László dr. 2231

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 2235

GYÓGYSZERHÍRADÓ 2246

HÍREK 2247

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK 2248

Frequency of congenital abnormalities in Hungary after the Chernobyl's nuclear power accident
Sándor, J., Métneki, J., Szunyogh, M., Siffel, Cs. 2195

CLINICAL STUDIES

Effect of imatinib treatment of gastrointestinal stromal tumours
Eckhardt, S., Pápai, Zs., Bodoky, Gy., Horti, J., Tamás, K., Nagy, T., Orosz, Zs., Sápi, Z., Gődény, M., Jakab, K., Ésik, O., Trón, L., Besznyák, I. 2207

THERAPEUTIC STUDIES

Plasmapheresis treatment in systemic sclerosis
Szűcs, G., Szamosi, Sz., Aleksza, M., Veres, K., Soltész, P. 2213

ORIGINAL ARTICLES

The role of the oxidative stress and arterial blood supply after liver transplantation
Kóbori, L., Sárváry, E., Nemes, B., Lakatos, M., Fehérvári, I., Görög, D., Dallos, G., Gerlei, Zs., Fazakas, J., Tóth, T., Lengyel, G., Fehér, J., Járay, J. 2219

Frequency of anemia in ovarian cancer patients: evaluation of the own data on the base of the European Cancer Anemia Study (ECAS)
Lehoczky, O., Pulay, T. 2225

EVERYDAY PRAXIS

Treatment bening prostata hyperplasia
Romics, I. 2229

HORUS

The role of Vilmos Zlamal senior and junior in the development of veterinarian and humene medicine in Hungary
Kiss, L. 2231

FROM THE LITERATURE 2235

DRUG NEWS 2246

NEWS 2247

Fejlődési rendellenességek gyakorisága a csernobili atomreaktor-baleset után Magyarországon

Sándor János dr.[1], Métneki Júlia dr.[2], Szunyogh Melinda[2] és Siffel Csaba dr.[3]

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Közegészségtani Intézet (igazgató: Ember István dr.)[1]
Országos Epidemiológiai Központ, Humán Genetikai és Teratológiai Osztály, Budapest (főigazgató: Melles Márta dr.)[2]
Center for Diseases Control and Prevention, USA, Atlanta, Georgia (igazgató: Julie L. Gerberding dr.)[3]

Bevezetés: A csernobili atomreaktor-baleset következményeinek korábbi hazai teratológiai értékelése során egyedül a kis súlyú újszülöttek kisfokú gyakoriságnövekedését észlelték, amelyet elsősorban az érintett terhesek szülés előtti szorongására vezettek vissza. *Cél és módszerek:* Jelen tanulmány a meglévő adatok információtartalmának intenzívebb kihasználásával és új statisztikai módszerekkel vizsgálja a baleset magyarországi következményeit. Az ország 150 kistérségében megfigyelt expozíciós adatokat korreláltatták a Down-kór előfordulásának mérőszámaival térinformatikai módszerek segítségével és a havonkénti gyakorisági adatokat értékelték a különböző mértékben exponált területeken. *Eredmények:* A feldolgozott adatok alapján nem találtak korrelációt a csernobili atomreaktor-balesetet követő expozíciónövekedés és a Down-kór prevalenciájának területi előfordulása között. A baleset utáni periódus kromoszómaártalomra vonatkozó időtrendjei a régiók expozícióemelkedését figyelembe véve nem mutattak gyakoriságnövekedést. *Következtetés:* A vizsgálat megerősíti azt, hogy a balesetet következtében Magyarországon nem emelkedett meg érzékelhető mértékben a Down-kór gyakorisága.

Kulcsszavak: Csernobil, atomreaktor-baleset, veleszületett fejlődési rendellenességek, területi egyenlőtlenség, időtrend

Frequency of congenital abnormalities in Hungary after the Chernobyl's nuclear power accident. *Introduction:* The only positive result of earlier Hungarian teratological investigations on consequences of Chernobyl nuclear power station accident was the description of increased prevalence of birth with less than 2500 g body weight. It was attributed to the concern of the pregnant women, not to the direct effect of ionising radiation. *Aim:* The present study aimed to refine the earlier results by application of sensitive epidemiological techniques. *Method:* The exposure data observed in the 150 districts of Hungary were correlated with the prevalence of Down syndrome by geographical information system and the monthly detected prevalences were analysed in the function of exposure. *Results:* The ecological investigation on geographical inequalities revealed that there is no correlation between the district level exposure and Down syndrome prevalence. The time trend analysis on monthly data showed no exposure-related elevation of Down-syndrome occurrence. *Conclusion:* The results supported the earlier conclusions of the studies that the Chernobyl accident related exposure did not elicited detectable increase of Down syndrome.

Key words: Chernobyl, nuclear reactor accident, congenital abnormalities, spatial inequalities, time trend

Az 1986. április 26-án bekövetkezett csernobili atomerőmű-baleset után a radioaktív felhő április 29-én érte el hazánkat. Az izotópoknak tulajdonítható átmenetileg jelentősen megemelkedett a háttérsugárzás. A kiszűrt aeroszol összes béta-aktivitása május 1-én a szokásos érték mintegy 5000-szeresére (16), a háttérsugárzás 1986-os dózisa pedig összességében kb. 0,5 mSv-tel emelkedett (4). Az átlagosan 3 mSv/éves magyarországi természetes háttérsugárzáshoz képest ez az expozíció nem volt elhanyagolható mértékű.

A megnövekedett sugárzási szint a szülői ivarsejtek (germinális mutáció) vagy a méhben fejlődő magzat (teratogén hatás) genetikai állományának károsítása révén képes fejlődési rendellenességet indukálni. Ha az ártalom nem okozza az exponált ivarsejt pusztulását, a repair mechanizmusok nem képesek a hibák javítására és az ivarsejtek közötti kompetíció sem eredményes, akkor jöhetnek létre genetikailag eleve károsodott zigóták. Ha a genetikai károsodás a fogamzás után, az egyedfejlődés korai szakaszában jön létre, akkor ezek kimenetele elsősorban a laesio kialakulásának idejétől függ. A terhesség első két hetében a „minden vagy semmi" törvénye érvényesül, vagyis a zigóta vagy elpusztul, vagy a károsodás ellenére képes teljes mértékben anatómiailag regenerálódni az omnipotens sejtek révén. Teratológiai szempontból legérzékenyebbnek a 2. és 8. hét közötti időszak tekinthető, a súlyosabb, strukturális fejlődési rendellenességek ekkor alakulhatnak ki. A kifejlődött rendellenességek jelentős része spontán vetéléshez vezet, akár a terhesség felismerése előtt. A 8. hét után inkább funkcionális jellegű fejlődési

A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

Rövidítések: BNO = Betegségek Nemzetközi Osztályozása; EUROCAT (European Surveillance of Congenital Anomalies) = Fejlődési Rendellenességek Regisztereinek Európai Szövetsége; VRONY = Veleszületett Rendellenességek Országos Nyilvántartása

zavarok jöhetnek létre (növekedési retardáció, a központi idegrendszer és a csontvázrendszer veleszületett fejlődési rendellenességei). A meglehetősen összetett és hatékony biológiai mechanizmusok kapacitása a dózis növelésekor elégtelenné válhat, és ennek következtében születhetnek meg az ionizáló sugárzás által indukált fejlődési rendellenességgel sújtott újszülöttek (13). A csernobili baleset után Belorussziában, a hazainál nagyságrenddel nagyobb dózisok miatt, ezért emelkedett a veleszületett fejlődési rendellenességek gyakorisága. A legnagyobb gyakoriságnövekedést a multiplex rendellenességek, a polydactylia és a végtagredukciós rendellenességek esetén, tehát környezeti mutagén hatásokra érzékeny kórképeknél találták (11, 17).

A fejlődési rendellenességek regisztereinek európai szövetsége, a EUROCAT (European Surveillance of Congenital Anomalies) vizsgálata szerint az ionizáló sugárzásra legérzékenyebben reagáló központi idegrendszeri fejlődési rendellenességek gyakorisága nem nőtt, de a Down-kór gyakorisága emelkedett a baleset utáni periódusban. Ez az emelkedés azonban nem mutatott dózis-hatás kapcsolatot a Csernobil miatti többletterheléssel. A vizsgálatban alacsony dózisú (0,029–0,055 mSv/év; belga, dán, holland és francia), közepesen exponált (0,097–0,190 mSv/év; luxemburgi, ír, francia és egyesült-királyságbeli) és magas dózisú (0,200–0,700 mSv/év; horvátországi, olasz, és egyesült-királyságbeli) régiók regiszterei vettek részt (7). Az epidemiológiai adatok általában megerősítették azt az álláspontot, hogy a baleset utáni dózisok Közép- és Nyugat-Európában nem érték el azt a szintet, amely már érzékelhető gyakoriságnövekedést tudott volna előidézni. Viszont azt más összefoglalók sem tudták kizárni, hogy a Down-kór gyakoriságának növekedésében szerepet játszott a többletexpozíció (14).

Sőt, közöltek olyan epidemiológiai adatokat is Európából, melyek a fejlődési rendellenességek gyakoriságának növekedését írták le a baleset után. Nyugat-Berlinben (és hasonlóan Skóciában, illetve Svédországban), ahol a többletterhelés elérte a természetes háttérdózis 10%-át, a Down-kór gyakorisága növekedett 1987 januárjában, azaz éppen 9 hónappal a baleset után. Az ugyanilyen mértékben kontaminált finn és az erősebben exponált belorusz területeken viszont nem találtak hasonló gyakoriságemelkedést (17). Törökország egyes részein velőcső-záródási rendellenességek gyakoriságának növekedését írták le (12), és Horvátországban is emelkedett a központi idegrendszeri fejlődési rendellenességek gyakorisága a baleset után (10). Kelet-Németországban pedig az ajakhasadékok gyakorisága emelkedett meg 9,4%-kal (20).

Az epidemiológiai vizsgálatok bizonytalanságai miatt a baleset következményeinek értékelésében jelentős szerepet kaptak a dózis-hatás viszonyokra vonatkozó ismeretek. Ezek viszont jelentős részben állatkísérletekből származnak, amelyek eredményei a Csernobil utánihoz hasonló kis dózisok esetében nem teljes mértékben extrapolálhatók humán viszonyokra. Az ok-okozati kapcsolat értékelését azonban segítik azok a megfigyelések, melyek szerint a sugárterápia után gyermeket szülő nők és az atomtámadások utáni sugárbetegséget túlélők gyermekei között sem gyakoribbak a fejlődési rendellenességek.

A baleset utáni hazai epidemiológiai helyzetet Európa egyetlen, teljes országot lefedő regisztere, a Veleszületett Rendellenességek Országos Nyilvántartása (VRONY) elemezte. Részletes vizsgálataik az alábbi megállapításokra jutottak (3).

Az ionizáló sugárzások által indukált specifikus magzati sugárrendellenesség komplex (aminek lényege a sugárzásra legérzékenyebb sejtek, az idegsejtek és a szemet alkotó sejtek zavara) egyáltalán nem fordult elő a baleset óta Magyarországon. A multiplex fejlődési rendellenességek, amelyek a környezeti teratogén hatások érzékeny indikátorai, regisztrált gyakorisága folytatta az 1978 óta tartó csökkenést 1986 után is. A trend oka valószínűleg a fokozatosan romló jelentési gyakorlat volt. A bejelentési fegyelem változásától független vizsgálómódszer viszont az egyes rendellenességek kombinációinak elemzése, mely szerint 1986. december 10. és 1987. március 30. között két rendellenességpár (polydactylia-retentio testis és a dongaláb-végtagredukció) a vártnál lényegesen gyakrabban fordult elő (5, 8). Tudomásunk szerint nem került sor ennek a megfigyelésnek a részletesebb vizsgálatára.

Azok a fejlődési rendellenességek, melyek újonnan létrejövő domináns ivarsejt-mutáción alapulnak és a kórképek súlyossága miatt biztosan diagnosztizálásra kerülnek, szintén alkalmasak a környezeti hatások által előidézett genetikai károsodások monitorozására (indikátor vagy sentinel rendellenességek). Ide sorolhatók az achondroplasia [Achondroplasia: rhizomeliás törpeség (alacsony termet, a végtagok rhizomeliás rövidülése, craniofacialis dysmorphia)], Apert-szindróma [Apert-szindróma: acrocephalosyndactylia I. típus (craniofacialis dysmorphia + syndactylia)], aniridia (Aniridia: szivárványhártya-hiány), EEC-szindróma (EEC-szindróma: ectodactylia-ectodermalis dysplasia + ajak/szájpadhasadék), Grolin-Psaume-szindróma (Gorlin–Psaume-szindróma: oro-facio-digitalis szindróma), Crouzon-szindróma (Crouzon-szindróma: craniofacialis dysostosis), tanatophor törpeség (Thanatophor dysplasia: rövid végtagokkal járó törpeség), incontinentia pigmenti (Incontinentia pigmenti: Bloch–Shulzberger-szindróma – színes gombostűfejnyi hólyagos és gyulladt erupciók), Holt-Oram-szindróma (Holt–Oram-szindróma: felsővégtag-rendellenesség/redukció és pitvari/kamrai sövényhiány), Treacher-Collins-szindróma (Treacher–Collins-szindróma: dysostosis mandibulofacialis), split hand and foot (Split hand and foot: rákolló kéz és láb, hosszanti végtagredukciós rendellenességen belül a kéz és/vagy láb középső csontjait érintő ártalom), I. típusú osteogenesis imperfecta (I. típusú osteogenesis imperfecta: kötőszövetes csontképződés zavara) és IV. típusú praeaxialis poly-syndactylia (IV. típusú praeaxialis poly-syndactylia: hüvelykujj-nagyujj oldali polydactylia/syndactylia). Az 1980–1985-ös referencia adatokhoz képest ezek együttes gyakorisága a balesetet követő két évben 23%-kal emelkedett, de ez a változás nem volt szignifikáns mértékű (8).

A Down-kór ugyancsak az ivarsejtekben létrejövő környezeti eredetű mutációk legjobban használható indikátorának tekinthető, ugyanis csaknem mindig új mutáción alapul és a germinális mutációk közül a leggyakoribb előfordulású (1,2–1,7‰); a klinikai tünetek alapján jól felismerhető; a méhen belül felismert és terhességmegszakításra kerülő Down-kóros magzatok is regisztrálásra kerülnek; a kromoszóma-analízis a rendellenesség egyértelmű diagnózisa; a Down-kórosoknak jók az életben maradási esélyei. A megfigyelések szerint a Down-kór (az emelkedő átlagos anyai életkortól függetlenül is) emelkedő gyakoriságot mutatott a baleset után Magyarországon. Ez a trend viszont már a baleset előtt elkezdődött, és lehetséges magyarázatai az alábbiak lehetnek:

1. A folyamatosan javuló szűrőtevékenység miatt a praenatalisan diagnosztizált esetek aránya idővel növekedett, amelynek révén olyan esetben is diagnosztizálták a Down-kórt, amelyek korábban (a rendellenesség természetének megfelelően az átlagosnál lényegesen gyakoribb) spontán vetélés miatt nem kerültek volna felismerésre.
2. Javultak a citogenetikai vizsgálatokat végző laboratóriumok körülményei, munkájuk révén a kromoszómavizsgálattal megerősített esetek száma idővel emelkedett.
3. A vizsgálatok általában retrospektív aktív esetfelkutatással egészítették ki a regiszter anyagát, ami megnövelte az esetszámokat, de minél régebbi eseteket szerettek volna felkutatni, annál kevésbé volt sikeres az adatgyűjtés.
4. Ha nem is a legvalószínűbb magyarázat, de nem zárható ki az sem, hogy valóban megnőtt a Down-kór kialakulásának anyai életkortól független kockázata, amelynek hátterében viszont az ionizáló sugárzások mellett számos egyéb környezeti faktor is állhatott.

A terhességek kimenetelének vizsgálata szerint a 2500 g alatti újszülöttek születési gyakorisága szignifikáns mértékben (9‰-kel) növekedett a baleset utáni két hónapban. Ennek oka valószínűleg a stressz volt, és nem a magzatok ionizáló sugárzás miatti károsodása. Az európai mintától eltérően nem volt viszont magasabb a művi abortuszok száma a baleset után Magyarországon. A fejlődési rendellenességek együttes gyakorisága, illetve a spontán vetélés és a késői magzati halálozás gyakorisága sem emelkedett a baleset következtében (2, 5).

Összességében ezek a vizsgálatok megállapították, hogy nem volt detektálható a fejlődési rendellenességek gyakoriságnövekedése a baleset után Magyarországon, a nagy dózisok hatása ezért epidemiológiai eszközökkel is kizárható. Ugyanakkor felmerül, hogy egyes nem azonosított multiplex rendellenességek gyakoribbá váltak, a sentinel rendellenességeknél talált 23%-os gyakoriságnövekedés is határértékhez közeli szignifikanciájú volt, a Down-kór gyakorisága pedig növekszik a baleset óta (bár semmi nem utal arra, hogy ez a növekedés a baleset utáni expozícióval kapcsolatban lenne). A kismértékű egészségkárosodás tehát teljes bizonyossággal azért nem zárható ki.

Jelen vizsgálatunk célkitűzése az volt, hogy a fenti véleményt pontosabbá tegyük, a meglevő (nem igazán jelentős) bizonytalanságok csökkentéséhez hozzájáruljunk. Ehhez, a korábbi vizsgálati megközelítések helyett, melyekben az ország egészében regisztrált gyakorisági adatok időbeni változását elemezték, a fejlődési rendellenességek gyakoriságának területi elrendeződését, a térségekhez kapcsolódó expozíció nagyságával való korrelációját, és a fejlődési rendellenességek havonkénti gyakoriságát vizsgáltuk. Mivel a Down-kór volt a legnagyobb elemszámú és a legjobban felderített, illetve regisztrált rendellenesség, ez volt a legalkalmasabb végpont a részletesebb vizsgálatok kivitelezésére. Ráadásul éppen az emelkedő Down-kór-gyakoriság esetén tűnik legfontosabbnak annak meghatározása, hogy a csernobili többletexpozíció milyen szerepet játszott a trend kialakításában.

Adatok

Az alapadatbázis az ország összes kistérségére tartalmazza az adatokat 1980–2001 közötti időszakra vonatkozóan, amelyben minden olyan Down-kóros eset (BNO kód Q90) szerepel, amelyet jelentettek a VRONY számára, illetve, amit a kiegészítő adatgyűjtés során a VRONY munkatársai a genetikai tanácsadókon keresztül pontosítottak. Összesen 3530 eset került az adatbázisba, melyek közül 3418 esetében állt rendelkezésre a születési időpont és a lakóhely irányítószáma, ami alapján területileg kódolhattuk az esetet. Minden esetet egy-egy statisztikai kistérséghez tudtunk kötni. A vizsgálat alapszáma a kistérségenként és időszakonként aggregált esetszám volt.

A kistérségek népmozgalmi adatait a Központi Statisztikai Hivatal bocsátotta rendelkezésünkre. Ebben 1980-tól évenként megadták a kistérségenkénti élveszületések és késői magzati halálesetek számát. A számítások során a gyakorisági adatokat az élveszületések és a késői magzati halálozások összegére vonatkoztattuk. Az egyszerűbb hivatkozás miatt ezt az összeget definiáltuk születésszámnak. (Az élveszületések száma a vizsgálati periódusban 2 621 090, a késői magzati halálesetek száma 14 985 volt.)

Mivel a Down-kóros esetek bejelentése kiterjedt a méhen belül felismert és terminált terhességekre is, ez a viszonyítási alap nem pontos. De a szűrés során felismert Down-kór miatt indukált terhességmegszakítások száma nagyon kicsi az élveszületések számához képest. Ezért nem torzulnak lényegesen a gyakorisági számok, ha a teljes rizikónak kitett populációt (élve született gyermekek, késői terhesség idején elhalt magzatok és korai terhesség idején indukált abortusz miatt meghalt embriók) az említett módon helyettesítjük.

Módszerek

Területi egyenlőtlenségek elemzése

A statisztikai elemzések alapkérdése, hogy az egyes kistérségekben megfigyelt halálesetek száma mennyiben tér el a standard populáció (az ország teljes népessége) adatai alapján várható esetszámtól. Az egyes évekre (y) jellemző or-

szágos Down-kór-gyakoriság (f_y) és a kistérségek (x) születésszáma (N_{yx}) alapján megadható a kistérségre vonatkozó várható esetek száma (Exy): $E_{xy} = N_{xy} \times f_y$. A kialakított adatbázis segítségével mindegyik vizsgálati évre vonatkozóan megadható kistérségenként a megfigyelt halálesetek száma (O_{xy}). Ezek vizsgálati perióduson belüli összege szintén a kistérségeket jellemző adat (O_x). Ezek után már megadható a Down-kór relatív rizikója (RR) minden kistérségre különkülön: $RR_x = O_x/E_x$. A megfigyelt esetszám várható értéktől való eltérésének természetét z-teszttel vizsgáltuk.

Kis születésszámok esetén a megfigyelt RR értékek jelentős inherens bizonytalanságot hordoznak. (Ugyanis egy „plusz" vagy „hiányzó" eset jelentősen megváltoztatja az RR értékét.) Ezért a kis születésszámú kistérségekre gyakran jellemző, hogy szélsőségesen rossz és szélsőségesen jó statust mutatnak a valós viszonyokhoz képest. A statisztikai tesztek viszont kis esetszámoknál kevéssé érzékenyek, és nem találják kiemelkedő kockázatúnak az egyébként magas rizikójú területeket. Ezeket a hibákat empirikus Bayes-korrekcióval lehet mérsékelni. (Az empirikus Bayes-becslés egy módosított RR (Θ_x): $\Theta_x = RR_x \times w_x + RR_{átlag} \times (1-w_x)$. Értelemszerűen az RR_x és az átlagos RR között fog elhelyezkedni a Θ_x, ami nagyobb kistérségek esetén az eredeti RR_x-hez lesz közelebb, kisebb kistérségek esetén pedig az átlaghoz. Vagyis, amikor az eredeti adat megbízható, a súlyozó faktor w_x közel van az egyhez, ha az eredeti adat a kis számok miatt kevéssé megbízható, a súlyozó faktor közelebb kerül a zérushoz.)

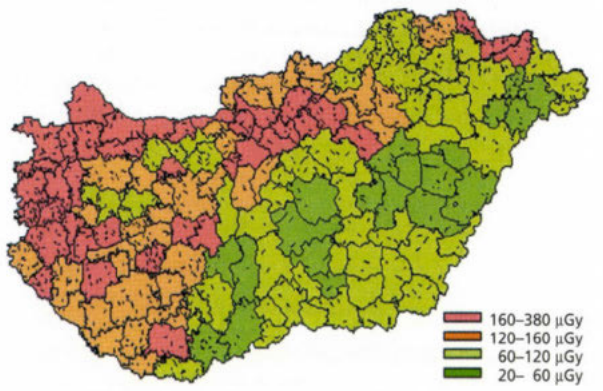
Az eredményeket kistérségi felbontású térképeken ábrázoltuk. A statisztikai tesztek eredményeit bemutató térképek értékelésekor figyelembe kell vennünk, hogy ezek 150 kistérség adatait, tehát ugyanennyi statisztikai eljárás eredményeit ábrázolják. Mivel egy-egy statisztikai döntésünknél 5% hibát engedünk meg, a pusztán véletlennel is magyarázható extremitások száma $150 \times 0{,}05 = 7{,}5$. A statisztikai tesztek eredményeinek ábrázolásakor tehát az elvárásunk az, hogy 3,75 szignifikánsan magas, és 3,75 szignifikánsan alacsony értéket mutató kistérséget fogunk látni akkor is, ha csak a véletlen játszott szerepet a megfigyelt kistérségi különbségek generálásában.

A kistérségenkénti relatív rizikó változását az 1980–1985 éves periódus összesített megfigyelt és várható esetszámai alapján számított empirikus Bayes-becsléssel korrigált relatív rizikókhoz képest adtuk meg ($\Theta_{1980-1985}$). Ez a referenciaadat fejezte ki a balesetet megelőzően jellemző kistérségenkénti megbetegedési kockázatot. A baleset utáni expozíció lehetséges hatását az 1986–1988-as évekre hasonlóan számított paraméter fejezte ki ($\Theta_{1986-1988}$). A baleset következtében Magyarországon megjelenő radioaktív izotópok csak átmenetileg okoztak sugárzási többletexpozíciót. Az átmeneti periódust követően elvben a megbetegedési viszonyoknak a balesetet megelőzően megfigyelt szinthez kellett igazodnia. Ezt a periódust az 1989–2001-re vonatkozó kistérségi rizikóval írtuk le ($\Theta_{1989-2001}$).

A változások mérőszámai (V) a baleset időszakára és az expozíció eredeti szintre történő visszaesése utáni időszakra az alábbi módon volt számítható kistérségenként:

$$V_{1986-1988,\,x} = \Theta_{1986-1988,\,x}/\Theta_{1980-1985,\,x}$$
$$V_{1989-2001,\,x} = \Theta_{1989-2001,\,x}/\Theta_{1980-1985,\,x}$$

A kistérségeket ért expozíció nagyságát a természetes környezeti háttérsugárzás levegőben mért dózisának 1986. július végéig mért növekedése alapján határoztuk meg. A balesetet követően intenzíven monitorozták a háttérsugárzás alakulását az ország különböző területein. A mérések eredményei alapján raszteres térképet szerkesztettek, amelynek alapján a kistérségek átlagos többletexpozíciója számítható volt. A többletexpozíció 0–440 μGy között változott az országban. A kistérségekre számított értékek 20–380 μGy között változtak (*1. ábra*).



1. ábra: Többletexpozíció Magyarországon a kistérségekben (a levegőben mért többletdózis 1986. május–júliusban)

A kistérségenkénti expozíció és a rizikóváltozás közötti kapcsolatot lineáris regressziós elemzéssel vizsgáltuk. A regressziós egyenes egyenletét és a korrelációs koefficienst, illetve annak négyzetét számítottuk. Az egységnyi többletexpozícióhoz (1 μGy) kapcsolódó rizikóváltozást (V) az egyenletben szereplő regressziós koefficiens írta le. A korrelációs koefficiens négyzete pedig meghatározta, hogy a többletexpozíció hatására a rizikóváltozás hány százaléka volt visszavezethető (azaz a rizikóváltozás teljes varianciájának hányad része magyarázható meg a többletexpozíció varianciájával).

Időtrendek elemzése

Az időtrendek vizsgálatánál a legkisebb periódus a naptári hónap volt. A megfigyelt esetek és a születések száma az eredeti adatbázisokból legyűjthető volt ennek a lépteknek megfelelően. Az 1980–1985-ös periódus havonkénti adatait használtuk a balesetet megelőző viszonyok standardjainak meghatározására. A baleset esetleges hatásait az 1986–1988-as periódus havi adataival írtuk le. Az alkalmazott gyakorisági számok a havi prevalencia (H) és a havi részarány (R) voltak. Egy y év adott m hónapjában a megfigyelt esetek száma O_{my}, a hasonló időszak születésszáma pedig N_{my} volt. A havi gyakoriság és havi részarány ennek megfelelően:

$$H_{my} = O_{my}/N_{my},$$
$$R_{my} = O_{my}/_{y}\,(O_{my}).$$

Minden vizsgálati évben kiszámítottuk a havi gyakoriságok és havi részarányok átlagát, illetve szórását. Ezek segítségével megadhattuk azt az intervallumot, ami jellemzően tartalmazta a megfigyelt értékek 95%-át. A tartományon kívül eső megfigyeléseket (outlierek) extremitásként értékeltük. Amennyiben az adott hónapban valamilyen ok folytán a szokásostól eltérő (magasabb vagy alacsonyabb) volt az esetek száma, a gyakorisági számok az intervallum határain kívülre estek. Természetesen az idősorok elemzésekor figyelembe kell venni, hogy minden 20. eset eleve az extrém kategóriába esik, akkor is, ha csak az egyébként is ható megbetegedési kockázat volt jelen az adott hónapban. A megváltozott megbetegedési rizikó mellett csak a véletlennel nem magyarázható számban megnövekedett eltérések (outlierek) száma lehet érv.

Mindezeknek megfelelően részben azt vizsgáltuk, hogy az egyes években külön-külön meghatározott referenciaintervallumokhoz képest hogyan alakultak a havonkénti adatok. (Volt-e az adott évben olyan gyakoriság, ami az adott év adatai alapján nem volt várható?) Illetve az 1980–1985-ös évek 72 hónapja adatainak összességén

meghatározott intervallumhoz képest milyen volt az egyes hónapokban megfigyelt gyakorisági adat. (Volt-e olyan hónap, amelynek adata nem illeszkedik a referenciaidőszak alapján meghatározott normális sávba?) Mivel természetes szezonalitás sok megbetegedés esetében ismert, a havi gyakorisági adatokat értékeltük az 1980–1985 években adott hónapban megfigyelt gyakorisági adatok átlaga és szórása alapján meghatározott intervallumhoz képest is. Így például a vizsgált év januárjának adatát a referenciaidőszak január hónapjaiban megfigyelt adatai alapján képzett intervallumhoz képest helyeztük el. (Ennek a vizsgálati megközelítésnek tehát az volt az alapkérdése, hogy volt-e olyan hónap a vizsgálati periódusban, ami a referencia-időszak hasonló hónapjaihoz képest eltérést mutatott?)

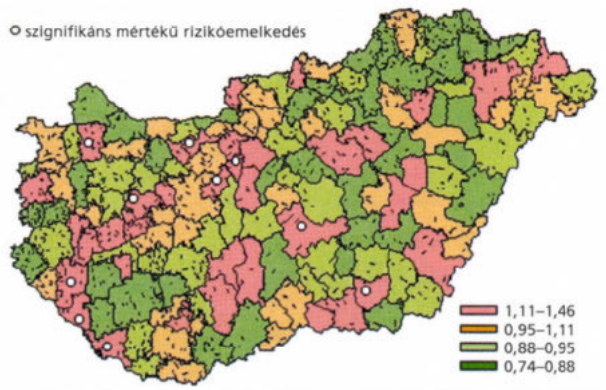
A kistérségi expozíciós adatokat megyei szinten aggregáltuk a kistérségi születésszámok alapján számított súlyozott expozíciós átlagnak megfelelően, majd 4 expozíciós régióra osztottuk az országot. A legkevésbé exponált csoportban 44–65 μGy volt a többletexpozíció (Bács-Kiskun, Békés, Csongrád, Hajdú-Bihar, Jász-Nagykun-Szolnok). A többi csoport expozíciója 69–121 μGy (Szabolcs-Szatmár-Bereg, Veszprém, Tolna, Borsod-Abaúj-Zemplén, Fejér), 132–171 μGy (Komárom-Esztergom, Nógrád, Pest, Zala, Somogy), 174–267 μGy (Budapest, Heves, Baranya, Győr-Moson-Sopron, Vas) volt. A többletexpozíció alapján meghatározott négy régión belül külön-külön is elvégeztük az időtrend értékelését. A régióban 1980–1985 között megfigyelt havonkénti gyakoriságok alapján minden hónapra számítottuk a normális előfordulás határait. Az eredményeket táblázatban foglaltuk össze. Ebben a pozitív és negatív eltérések számát megadtuk minden régióban és mindegyik évben. A pozitív eltérések +1, a negatív eltérések –1 pontot jelentettek, amelyeket régiónként és évenként összegeztünk. Az így kapott 1986-os score-t használtuk referenciaként, hiszen ez fejezte ki, hogy az expozíció előtt az adott régióban milyen volt a magas és alacsony gyakoriságú hónapok viszonya. Ezt a referenciascore-t az 1987-es, illetve 1988-as score-ból kivonva megkaptuk, hogy az adott évben mennyivel emelkedett a szokásoshoz képest a magas gyakoriságú hónapok száma.

Eredmények

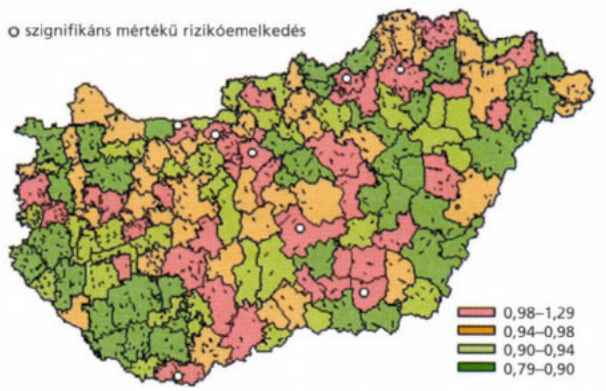
Területi egyenlőtlenségek elemzése

Az országos átlaghoz viszonyított relatív gyakoriságok az egyes periódusokban jelentős eltéréseket mutattak. 1980–1985 között a referenciagyakoriság 1,11‰ volt. Néhány kistérségben nem is volt regisztrált eset ebben az időben. A relatív rizikók széles tartományon belül variálódtak (0,00–3,70). 1986–1988 között a rövidebb időperiódusnak megfelelően kisebb esetszámokat regisztráltak. Ezért az egyes kistérségekben számított adatok megbízhatósága is kisebb volt, ami az adatok szélesebb tartományban való szóródásában nyilvánult meg (0,00–4,58). A 4,58-as legmagasabb érték tehát önmagában nem utal az egyes területek emelkedett betegséggyakoriságára. Ebben az időszakban a referenciagyakoriság 1,20‰ volt. 1989–2001 között az adatok szóródása szűkebb intervallumot ölelt fel (0,00–2,45), tükrözve a hosszabb megfigyelési periódus és nagyobb esetszámok miatt megbízhatóbb kistérségi rizikómérő számokat. A referenciagyakoriság itt volt a legmagasabb: 1,43‰.

A korrigált relatív gyakoriságok az egyes periódusokban lényegesen szűkebb tartományon belül szóródtak (1980–1985: 0,74–1,46; 1986–1988: 0,79–1,29; 1989–2001: 0,70–1,52). A paraméter természetéből következően ennek értéke akkor is számítható, ha nem volt az adott periódusban regisztrált megbetegedés egy kistérségben. Ezek a térképek ezért teljesen kitöltöttek (*2., 3. és 4. ábra*).



2. ábra: Az országos átlaghoz képesti relatív gyakoriság korrigált értékei a baleset előtti időszakban Magyarországon 1980–1985 között

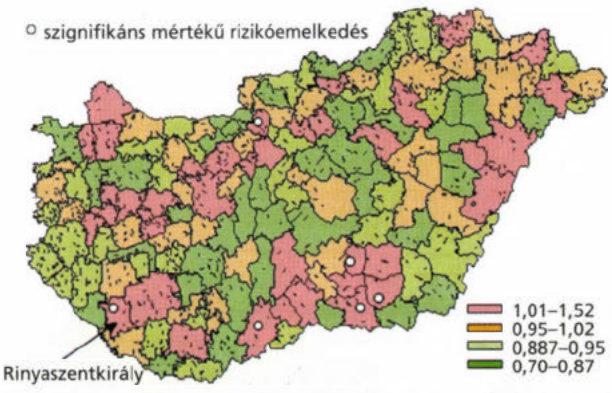


3. ábra: Az országos átlaghoz képesti relatív gyakoriság korrigált értékei a balesetet követő időszakban Magyarországon 1986–1988 között

A kistérségenkénti többletexpozíció nagysága és a korrigált relatív gyakoriságok közötti korreláció vizsgálata mindhárom periódus esetén negatív eredményre vezetett: $r_{1980–1985} = 0,019$ ($p = 0,821$), $r_{1986–1988} = 0,077$ ($p = 0,351$), $r_{1989–2001} = 0,038$ ($p = 0,648$).

A referenciaperiódus és a másik két periódus korrigált relatív gyakoriságait korreláltatva pozitív eredményeket kaptunk: $r_{1986–1988} = 0,191$ ($p = 0,019$), $r_{1989–2001} = 0,205$ ($p = 0,013$).

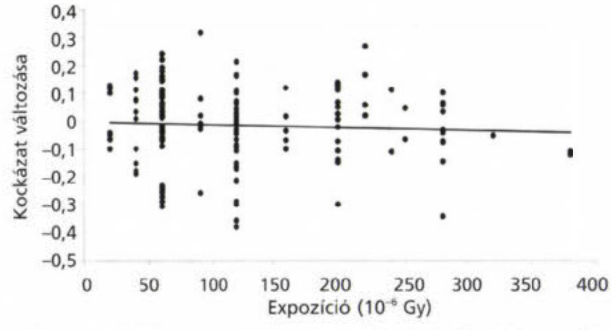
Az első két periódusban a statisztikailag szignifikáns mértékű eltérést mutató területek száma 10, illetve 8, a harmadikban csak 6 volt. Azaz mindegyik térképen hozzávetőlegesen annyi extrém területet látunk, amennyi a véletlen hatására is mutatkozna (7,5 statisztikailag szignifikáns mértékben emelke-



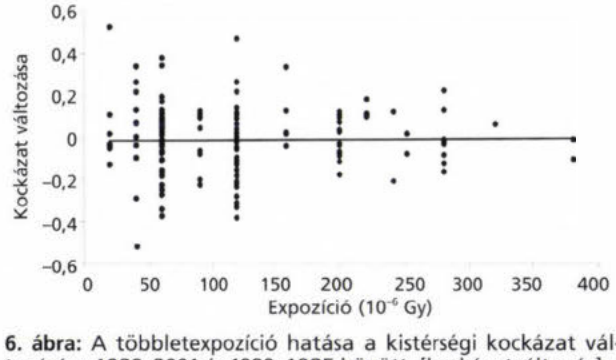
4. ábra: Az országos átlaghoz képesti relatív gyakoriság korrigált értékei a baleset utáni időszakban Magyarországon 1989–2001 között

dett rizikójú kistérség). A második periódusban véletlennel nem magyarázható szignifikáns rizikóemelkedést mutató területek száma a balesetet megelőző időszak adatainak felel meg.

A korrigált relatív gyakoriságok esetében meghatároztuk, hogy a kistérségekben milyen mértékben változott a megbetegedési kockázat a referenciaperiódushoz képest. Ezeket a változásokat korreláltattuk az expozíciós mintázattal. Mindkét változás esetén függetlennek mutatkozott a többletexpozíció és a lokális megbetegedési kockázatának módosulása (*5. és 6. ábra*).



5. ábra: A többletexpozíció hatása a kistérségi kockázat változására 1986–1988 és 1980–1985 között: [kockázatváltozás] = -1×10^{-4} [többletexpozíció] –0,005; $r^2 = 0,004$



6. ábra: A többletexpozíció hatása a kistérségi kockázat változására 1989–2001 és 1980–1985 között: [kockázatváltozás] = 3×10^{-5} [többletexpozíció] –0,016; $r^2 < 0,001$

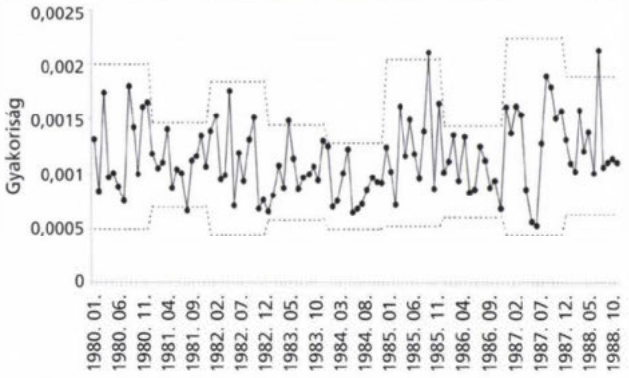
Időtrendek elemzése

A havi gyakorisági adatok a vizsgált periódusban négyszer tértek el az adott éven belüli szóródás alapján meghatározott normális értékektől (*7. ábra A*). Ez kevesebb, mint a várható esetek száma. Mivel pusztán véletlen hatására is extrém kategóriába kerül minden 20. havi arány, a 9 év alatt 5,4 esetben akkor is extrém értéket láthatnánk, ha a teljes vizsgálati periódusban végig ugyanaz a megbetegedési rizikó hatna. Az 1980–1985-ös adatok alapján meghatározott normális sávhoz képest 6 outliert azonosítottunk a 9 év alatt (*7. ábra B*). Lényegében ez is megfelel a várható extremitások számának. Figyelmet érdemel azonban, hogy a balesetet követően mind a 3 outlier pozitív irányban tért el. Ezek közül kettő egymást követő hónap volt: 1987. szeptember és október, amikor 20 és 18 volt a regisztrált esetek száma. Az egyes hónapoknak megfelelő értékelés (*7. ábra C*) során 2 extrém értéket figyeltünk meg a várható 1,8 mellett. (Itt a vizsgált periódus 36 hónap, a várható extrém értékek száma $36 \times 0,05 = 1,8$ volt.) Azaz itt sem értékelhetjük az outliereket véletlennel nem magyarázható adatként.

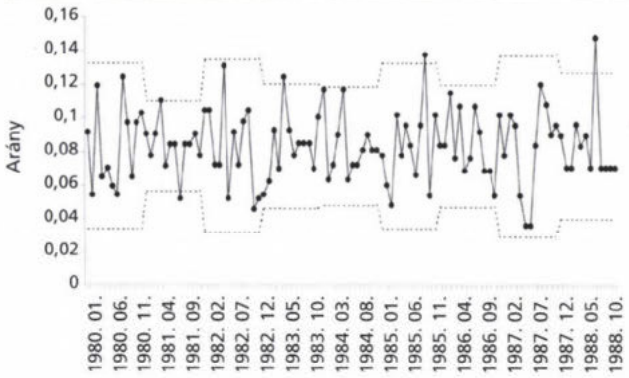
A havonkénti arányok elemzése során az 1980–1988-as periódus egészében 4 olyan hónapot találtunk, amikor az adott évben regisztrált arányokhoz képest lényegesen eltért a megfigyelt havi arány. Ebben az esetben tehát nem értékelhetjük az extremitásokat az adott hónapban megemelkedő rizikó eredményeként. A vizsgálat szempontjából legfontosabb 1987-es évben pedig minden adat a normális sávban helyezkedett el (*8. ábra A*). Amikor a normális sávot az 1980–1985 periódus havonkénti adatainak segítségével definiáltuk, 5 extrém értéket láttunk. Ez is magyarázható még a véletlennel. Az 1987-es évben két extrémen alacsony havi gyakoriságot észleltünk. A baleset után csak 1988 augusztusában volt a havi arány a normális sáv felett (*8. ábra B*).

Az 1980–1985-ös havi átlagok alapján meghatározott normál sávon kívül 2 pozitív és két negatív extrém értéket figyeltünk meg. Mivel itt 3 év adatai szerepelnek az ábrán, 1,8 volt az extrém esetek várható száma. Ebben az esetben tehát a 4 kiemelt érték közül kettő esetében feltehető, hogy ott valamilyen hatás eltérítette a havi arányokat a szokásostól. 1987 júniusában és júliusában alacsonyak voltak az értékek, 1987 szeptemberében pedig magasak. 1998 augusztusában is magasak voltak az arányok. Pusztán statisztikai eszközökkel nem mondhatunk véleményt arról, hogy az arány emelkedése, vagy az arány csökkenése volt véletlennel nem magyarázható. De ha feltesszük, hogy a negatív eltérések a véletlennek tulajdoníthatóak, a pozitív eltérések pedig valamilyen rizikónövelő hatásra vezethetőek vissza, akkor a probléma súlyát meghatározhatjuk azzal, hogy 1997 szeptemberében 20 Down-kóros esetet regisztráltak az országban. A normális sáv felső határa ebben a hónapban 17,55 esetnek felelt meg. Az elvileg nem kizárható többlet tehát 2,45 esetnek adódik itt (*8. ábra C*).

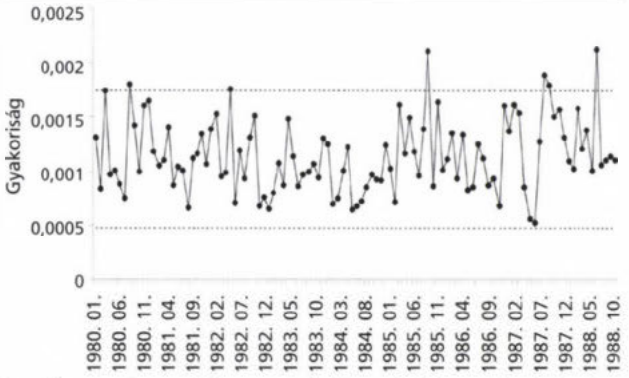
Az *1. táblázat* szemikvantitatív módon összegzett adataiból kitűnik, hogy a magas gyakoriságú hóna-



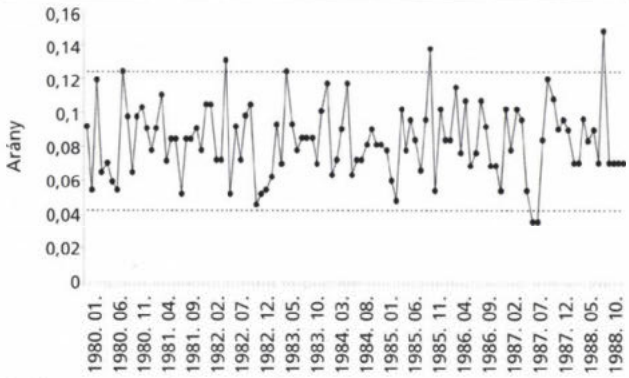
7. ábra A: Down-kóros esetek havonkénti gyakoriságai az adott évben megfigyelt szóródás alapján számított várható értékek alsó, illetve felső határához képest



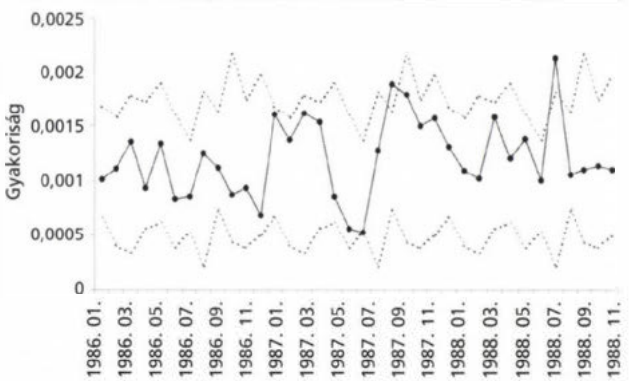
8. ábra A: Down-kóros esetek havonkénti arányai az adott évben megfigyelt szóródás alapján számított várható értékek alsó, illetve felső határához képest



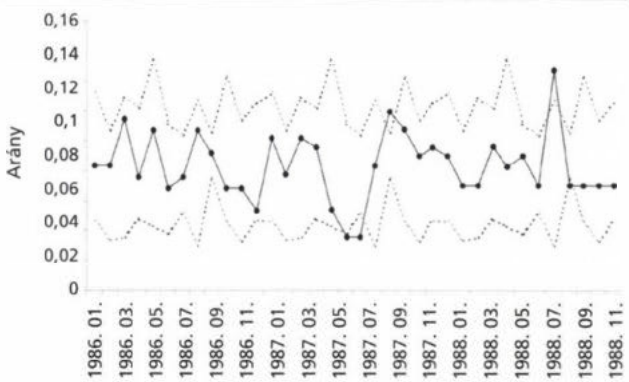
7. ábra B: Down-kóros esetek havonkénti gyakoriságai az 1980-1985 között megfigyelt szóródás alapján számított várható értékek alsó, illetve felső határához képest



8. ábra B: Down-kóros esetek havonkénti arányai az 1980–1985 között megfigyelt szóródás alapján számított várható értékek alsó, illetve felső határához képest



7. ábra C: Down-kóros esetek havonkénti gyakoriságai az 1980–1985 között adott hónapokban megfigyelt szóródás alapján számított várható értékek alsó, illetve felső határához képest



8. ábra C: Down-kóros esetek havonkénti gyakoriságai az 1980–1985 között adott hónapokban megfigyelt szóródás alapján számított várható értékek alsó, illetve felső határához képest

pok számának növekedése abban a régióban volt megfigyelhető, ahol a legkisebb volt az expozíció a baleset után. Ez a növekedés aztán ebben a régióban pozitív is maradt. A magas expozíciójú területen lényegében nem változott a hónapok besorolása az 1987-es és 1988-as években. Összességében megállapítható, hogy nem láttunk olyan gyakoriságnövekedést, ami összhangban lett volna a baleset után elszenvedett dózisokkal (*1. táblázat*).

Megbeszélés

A Veleszületett Rendellenességek Országos Nyilvántartása (VRONY) megteremtette a lehetőséget arra, hogy a csernobili balesetet követően Magyarországot érő radioaktív izotópokból származó többletexpozíció hatásait epidemiológiai eszközökkel is vizs-

1. táblázat: Az expozíció alapján meghatározott havonkénti gyakorisági adatok eltéréseinek összegzése az 1980–1985 közötti időszakhoz képest

Régió	1986			1987				1988			
	magas gyakoriságú hónap	alacsony gyakoriságú hónap	összesített score	magas gyakoriságú hónap	alacsony gyakoriságú hónap	összesített score	változás a referencia-időszakhoz képest	magas gyakoriságú hónap	alacsony gyakoriságú hónap	összesített score	változás a referencia-időszakhoz képest
44–65 μGy	0	4	–4	7	1	+6	+10	6	0	+6	+10
69–121 μGy	4	3	+1	5	1	+4	+3	6	1	+5	+4
132–171 μGy	3	2	+1	3	3	0	–1	0	+4	+4	+3
174–267 μGy	5	0	+5	8	1	+7	+2	5	1	+4	–1

gáljuk. Tekintettel arra, hogy mind az expozíció leírása, mind a dózis-hatás kapcsolatok limitált pontosságúak, az esetlegesen indukált egészségkárosodásokat leíró epidemiológiai eszközök tehetik csak teljessé a baleset következményeiről kialakított képet. Az intenzív hazai munkának köszönhetően a fejlődési rendellenességek gyakoriságának jelentős növekedését nagy biztonsággal ki lehetett zárni. Egyedül csak a Down-kór gyakoriságának növekedésével kapcsolatban nem lehetett teljesen kizárni azt, hogy a trend kialakításában szerepet játszott a többletexpozíció. Vizsgálatunkban ezért a korábban alkalmazottnál érzékenyebb módszereket használva próbáltuk az expozíció és a Down-kór kapcsolatát leírni.

A vizsgálat alapját a Magyarországon regisztrált Down-kóros esetek jelentették. Az esetfelderítés hatékonyságát nemzetközi adatokkal való összehasonlítás révén értékelhetjük. 1980–2000 között Magyarországon 1,34‰ volt az átlagos éves gyakoriság (szórás: 0,23‰). A EUROCAT jelentési rendszerbe tartozó 32 európai regiszter adatai alapján az 1995–1999-es időszakban 1,68 ‰ volt a regisztrált gyakoriság. A regiszterenkénti gyakoriság 0,78–2,52‰ között variálódott (18). A hazai érték ugyanerre az időszakra 1,42‰ volt. Az adatok alapján levont következtetések validitásának értékelésekor ezért nem kell számolnunk a be nem jelentett esetek lényeges torzító hatásával.

A gyakorisági adatok számításakor az élveszületések és a késői magzati halálesetek összegét használtuk vonatkoztatási alapként. Az 1980–1985-ös referenciaperiódusban 1,11‰, 1986–1988 között 1,20‰ és 1989–2001 időszakban 1,43‰ volt a regisztrált gyakoriság. Az elemzésekben ezt a három periódust, mint referencia, mint a lehetséges hatást tükröző és mint az esetleges hatás utáni rizikó-visszarendeződés időszakát kezeltük.

A 150 kistérségre meghatározott Down-kór-kockázat alapján mindhárom periódusra térképeket készítettünk. Hasonló felbontású térképen ábrázoltuk az expozíció területi eloszlását is. A kistérségenkénti kockázatok (empirikus Bayes-becsléssel korrigált relatív gyakorisági adatok) az expozíció nagyságával semmilyen kapcsolatot nem mutattak. Továbbá, ennek a mérőszámnak az időszakok közötti változása sem mutatott kapcsolatot az expozícióval, ami szintén az egészségkárosító hatás megléte ellen szóló eredmény.

Ugyanakkor a különböző időszakokban megfigyelt gyakorisági adatok egymással korreláltak. Ezek a kapcsolatok, ha nem is voltak túlságosan szorosak, azért kifejezik, hogy a Down-kóros megbetegedésnek határozott földrajzi mintázata van, amit nyilván a rizikófaktorok ehhez igazodó területi elrendeződése tart fenn. Másképpen fogalmazva, a térképek segítségével mérni tudtuk a rizikófaktorok hatását. Ezért a csernobili többletexpozíció tényleges kockázatnövelő hatása esetén az lett volna várható, hogy a magasabb dózist elszenvedő kistérségek emelkedő gyakorisági adatai az 1986–1988-as periódusban jelzik a baleset következtében kialakult magasabb megbetegedési kockázatot. A korreláció teljes hiánya a többletexpozíció és a gyakorisági adatok között 1986–1988 közötti időszakban ezért jelentős érv az ellen, hogy a balesetnek érdemi hatása volt a Down-kór előfordulási gyakoriságára. Pontosabban a baleset hatása (ha volt egyáltalán) nem érte el azt a rizikónövelési szintet, amit egyéb rizikófaktorok (melyek fenntartják a határozott területi mintázatot) viszont elérnek.

Pedig az alkalmazott módszer elég kicsi rizikóemelkedést képes volt észlelni. Az 1989–2001-es periódusban kiemelkedően magas rizikójúnak mutatkozott Nagyatád térsége, ahol egy kis faluban (Rinyaszentkirály, 4 Down-kóros eset) 1989–1990-ben halmozott volt a betegség előfordulása egy környezetszennyezési esemény kapcsán (1, 19). (Azaz egy kistérségben 13 év alatt 4 többleteset megjelenését már érzékelte a vizsgálati módszer.) Úgy tűnik, hogy ehhez az eseményhez képest is kisebb volt a baleset hatása (ha volt ilyen egyáltalán).

A havonkénti adatok elemzése lehetőséget teremtett arra, hogy az expozíció hatását akkor is ki tudjuk mutatni, ha az csak átmenetileg okozott kockázatnövekedést, de az egész év Down-kór-gyakoriságát már nem volt képes kimutatható módon növelni. A vizsgálati érzékenység növelésén túl erre azért is szükség volt, mert voltak olyan beszámolók, melyek szerint kimutatható kockázatnövekedést idézett

elő a baleset után 9 hónappal született gyermekek között olyan expozíció, ami a természetes háttérsugárzás 10%-át érte el. Bár voltak hasonló körülmények esetén negatív eredményre vezető vizsgálatok is, de a magyarországi többletexpozíció 1986-ban a természetes háttérsugárzás $^1/_6$-a volt.

Az időtrend elemzésekor azt értékeltük, hogy az 1980–1985-ös periódus havi gyakoriságai alapján különböző módon számított referenciatartományokhoz képest milyen volt az egyes hónapokra jellemző Down-kóros születési gyakoriság 1986–1988-ban. Részben magát a havonkénti gyakoriságot vizsgáltuk, részben azt, hogy adott évben regisztrált esetek hány százaléka fordult elő egy-egy hónapban. Ha a referenciasávokon kívül eredményeket találtunk, akkor azt értékeltük, hogy ezek száma nagyobb-e, mint az a véletlen alapján várható lett volna, és ha volt szignifikáns eltérés, akkor annak időpontja hogyan viszonyul a baleset idejéhez.

A havonkénti gyakorisági adatok elemzésekor egyik elrendezésben sem láttunk a várhatónál nagyobb számú eltérést a normális értékekhez képest. Az esetek havonkénti arányainak elemzése is hasonló eredményeket adott, ha az egyes éveken belül számolt, vagy ha a referenciaperiódus 72 hónapja alapján számolt normális sávon kívüli eredményeket kerestük. Ha az 1980–1985-ös periódus alapján számítottuk minden egyes hónapra külön-külön a referenciatartományt (az adott hónapra jellemző havi részarányt), akkor a várható 1,8 extrém esethez képest 2 pozitív és 2 negatív irányú eltérést detektáltunk. 1987 júniusában és júliusában alacsonyak voltak az értékek, 1987 szeptemberében és 1998 augusztusában pedig magasak voltak az arányok. Pusztán statisztikai eszközökkel nem mondhatunk véleményt arról, hogy az arányok emelkedése, vagy az arányok csökkenése volt véletlennel nem magyarázható. A baleset után tehát 14, illetve 15 hónappal negatív, 17 hónappal pedig pozitív irányú eltérést találtunk. Az 1998-as izolált többlet már nyilván nem kapcsolódik a balesethez. De ha a legkedvezőtlenebb szélsőséget tesszük fel, ahol a negatív eltérések a véletlennek tulajdoníthatóak, a pozitív eltérések pedig valamilyen rizikónövelő hatásra vezethetőek vissza, és a pozitív eltérések közül az 1997 szeptemberi adat a csernobili többletexpozíció miatt emelkedett a normális tartomány fölé, akkor az egészségkárosodás maximális mértékét megbecsülhetjük. 1997 szeptemberében 20 Down-kóros esetet regisztráltak az országban. A normális sáv felső határa ebben a hónapban 17,55 esetnek felelt meg. Az elvileg nem kizárható többlet tehát 2,45 esetnek adódik. De túl azon, hogy ez a legrosszabb forgatókönyv szerinti becslés, ehhez még azt is hozzá kell tenni, hogy egyáltalán nem vettük figyelembe annak a lehetőségét ennél a becslésnél, hogy valami más környezeti kockázati tényező átmeneti hatása okozta volna a többletet.

A havonkénti adatok megbízható indikátorok, melyek nem érzékenyek a bejelentés komplettségére. Hiszen, ha a regiszter csak az esetek egy részét lett volna képes észlelni, akkor ez a hiba a hónapok között egyenletesen oszlott volna meg és nem érintette volna a számított havi értékeket. Amikor az egyes hónapokra a referenciaperiódus alapján jellemző gyakorisághoz képest értékeljük egy adott hónap adatát, akkor a szezonalitás hatására sem érzékeny az elemzésünk. A havi részarányokat a szekuláris trend sem torzítja, hiszen az évek során emelkedő Down-kór-gyakoriság az adott hónapra eső részarányokat nem befolyásolja.

De tovább is növelhető a megközelítés érzékenysége, ha a különböző mértékben exponált területek időtrendjeit külön elemezzük. Ilyenkor az időbeli változások és a dózis-hatás kapcsolat egyszerre vizsgálhatók. Pozitív eredmények esetében tehát ez a megközelítés komolyabb érv lenne a megbetegedési kockázat manifeszt növekedése mellett, mint az egyszerű időtrendelemzés hasonló eredménye.

Az expozíció függvényében vizsgálva az időtrendeket, a magas gyakoriságú hónapok számának növekedése abban a régióban volt megfigyelhető, ahol a legkisebb volt a baleset utáni többletterhelés. A magas expozíciójú területeken lényegében nem emelkedett a pozitív eltérést mutató hónapok száma. Ezért megállapítható, hogy ebben a vizsgálati megközelítésben sem láttunk olyan gyakoriságnövekedést, ami kapcsolatban lett volna a baleset után elszenvedett dózisokkal.

Összességben megállapítható, hogy az alacsony expozíciós adatok és az ismert dózis-hatás kapcsolatok ismeretében nem volt várható a Down-kóros megbetegedések kockázatának balesetből származó többletexpozíció miatti emelkedése. Az epidemiológiai adatok ezt támasztották alá. A rizikóbecslés és az epidemiológiai adatok közötti összhang alapján nem csak a Down-kórról állapítható meg, hogy annak gyakorisága nem változott az expozíció után, de ez az értékelés nyilván kiterjeszthető a hasonló természetű genetikai betegségekre is.

IRODALOM: 1. *Czeizel, A. E., Elek, Cs., Gundy, S. és mtsai*: Environmental trichlorphon and cluster of congenital abnormalities. Lancet, 1993, *341*, 539-542. – 2. *Czeizel, A. E., Elek, Cs., Susanszky, E.*: The evaluation of the germinal mutagenic impact of Chernobyl radiological contamination in Hungary. Mutagenesis, 1991, *4*, 285-288. – 3. *Czeizel, A. E.*: First 25 years of the Hungarian Congenital Abnormalitiy Registry. Teratology, 1997, *55*, 299-305. – 4. *Czeizel, A. E.*: Hungarian surveillance of germline mutations. Hum. Genet., 1989, *82*, 359-366. – 5. *Czeizel E., Billege B.*: A csernobili atomerőmű-baleset teratológiai értékelése Magyarországon. Orv. Hetil., 1988, *129*, 457-462. – 6. *Czeizel E.*: Környezeti ártalmak humángenetikai hatásai és a társadalmi megelőzés lehetőségei. Egészségtudomány, 1986, *30*, 398-410. – 7. *Dolk, H., Nichols, R.*: Evaluation of the impact of Chernobyl on the prevalence of congenital abnormalities in 16 regions of Europe, EUROCAT Working Group. Int. J. Epidemiol., 1999, *5*, 941-948. – 8. *Kis-Varga, A., Rudas, T., Czeizel, E.*: A new approach to germinal mutation surveillance: pair-wise evaluation of component elements in unidentified multiple congenital abnormalities. Mut. Res., 1990, *238*, 87-97. – 9. *Köteles, G. J.*: Chernobyl: Review of consequencies after 10 years. Centr. Eur. J. Occup. Environ. Med., 1996, *2*, 299-308. – 10. *Kruslin, B., Jukic, S., Kos, M. és mtsai*: Congenital anomalies of the central nervous system at autopsy in Croatia in the period before and after the Chernobyl accident. Acta Med. Croatica, 1998, *52*, 103-107. – 11. *Lajzuk, G. I., Nikolaev, D. L., Novikova, I. V.*: Changes in registered congenital anomalies in the Republic of Belarus after the Chernobyl accident. Stem Cells, 1997, *S2*, 255-260. – 12. *Little, J.*: Chernobyl accident, congenital ano-

malies and other reproductive outcomes. Paediatr. Perinat. Epidemiol., 1993, 7, 121-151. – 13. *Papp Z. (szerk.):* Klinikai genetika. Goolden Book Kiadó, Budapest. 1995. – 14. *Rytomaa, T.:* 10 years after Chernobyl. Ann. Med., 1996, 2, 83-87. – 15. *Sperling, K., Pelz, J., Wegner, R. D. és mtsai:* Frequency of trisomy 21 in Germany before and after the Chernobyl accident. Biomed. Pharmacother., 1991, 45, 255-262. – 16. *Turai I.:* Sugár-egészségügyi ismeretek. Medicina, Budapest. 1993. – 17. *United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation:* Sources and effects of ionizing radiation. Vol. 2. United Nations, New York. 2000. – 18. *EUROCAT Working Group Report 8:* Surveillance od Congenital Anomalies in Europe, 1980–1999. University of Ulster, 2002. – 19. *Virágh, Z., Nemes, E., Sperling, K. és mtsai:* A cluster of congenital abnormalities particularly Down's syndrome in a small Hungarian village in 1989-90. Int. J. Environm. Hlth. Res., 1995, 5, 281-285. – 20. *Zieglowski, V., Hemprich, A.:* Facial cleft birth rate in former East Germany before and after the reactor accident in Chernobyl. Mund. Kiefer Gesichtschir, 1999, 4, 195-199.

(Sándor János dr., *Pécs,* Szigeti út 12. 7643
e-mail: janos@pubhealth.pote.hu)

Utószó a csernobili reaktorbaleset hazai hatásairól szóló közleményekhez

„A csernobili reaktorbaleset hatása hazánk lakosságának egészségi állapotára" című, szerkesztőségi közleménnyel bevezetett, és a baleset 15. évfordulójának közeledtével a Magyar Tudományos Akadémia Székházában 2001. március 20–22. között rendezett tudományos konferencia második napján „A hazai lakosság egészségére gyakorolt hatások nyomon követése és eddigi eredményei" tárgykörben tartott előadások szerkesztett változataiból álló cikksorozathoz.

Az Orvosi Hetilap mai számában olvasható utolsó közleménnyel zárul a cikksorozat, amelyben két közlemény foglalkozott a hazai lakosságnak a baleset miatt bekövetkezett, járulékos sugárterhelésével és annak várható egészségi kockázatával, további öt közlemény pedig az ionizáló sugárzásnak tulajdonítható megbetegedések és fejlődési rendellenességek, valamint idő előtti halálozás epidemiológiai vizsgálatának eredményeivel és értékelésével. Bár az ezzel foglalkozó dolgozat nem a tudományos konferencián elhangzott előadáson alapul, hanem szerzőjének attól függetlenül készült és jóval terjedelmesebb közleménye, amely azonban hiánytalanul tartalmazza az ott elhangzott előadásának legfontosabb és a cikksorozathoz is illő mondanivalóit.

A sorozat közleményei egybehangzóan arra a következtetésre jutnak, hogy a vizsgált megbetegedések gyakorisága, megjelenési ideje és területi megoszlása hazánkban nem mutat egyértelmű összefüggést sem az irodalmi adatok alapján várható latenciaidőkkel (sem a fehérvérűség, sem a szolid tumorok esetében), sem a hazai környezet baleseti radioaktív szennyeződése, s következésképpen a lakossági sugárterhelés területi eloszlásának jellegzetességeivel. Ez a következtetés egybevág az irányadó nemzetközi szervezetek által a cikksorozat közzétételének megkezdése után megjelentetett, vagy hozzáférhetővé vált, összefoglaló jellegű közleményeinek, illetve kiadványainak a korábbi Szovjetunió utódállamain kívüli államokra érvényes vizsgálati eredményeivel és következtetéseivel.

Itt kívánjuk megjegyezni, hogy egy 2002. évi OECD/NEA kiadvány kitűnően foglalja össze a baleset nemzetközi és nemzeti szinten levonható tanulságait is, amelyekkel messzemenően, egyetértünk. Megemlíti, hogy a volt SZU területen belül hozott, rövid távú óvintézkedések általában elfogadhatóak, időszerűek és hatékonyak voltak. Nem egyszer azonban, különösen a hosszú távú intézkedések vonatkozásában, a sugárvédelmi követelmények és a gazdasági kompenzációs megfontolások keveredtek egymással, ami akkor is, sőt mindmáig is a zűrzavar, s a lehetséges visszaélések forrásává vált. Ilyen következtetések levonása, a hazai viszonyok részéről sem elképzelhetetlen. Ez a tény tette indokolttá és szükségessé például annak az Állásfoglalásnak a kiadását, amelyet az Eötvös Loránd Fizikai Társulat Sugárvédelmi Szakcsoportjának évzáró értekezlete fogadott el 2002. december 16-án, és tett közzé a Szakcsoport tájékoztatójában, a Hírsugár 1C., 2003. februári keltezésű számának 3–4. oldalán.

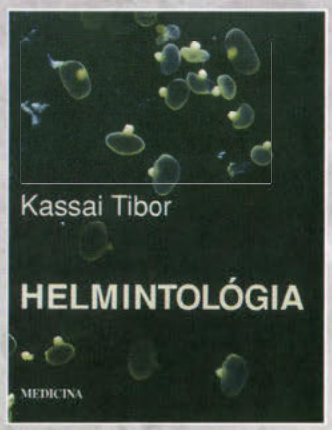
Végezetül indokoltnak tartjuk, hogy a cikksorozat befejeztével is újból köszönetet mondjunk mindazoknak, akik hozzájárultak a tudományos konferencia megrendezéséhez, lebonyolításához, személyes közreműködésükkel pedig rangjának emeléséhez: Vizi E. Szilveszter akadémikusnak, a MTA akkori elnökhelyettesének a konferencia megnyitásáért; Berényi Dénes, Kroó Norbert, Tigyi József és Vajda György akadémikusoknak, valamint Jéki László fizikusnak és Pethes György kandidátusnak a napi programok, illetve a sajtóbeszélgetés levezetéséért; továbbá Rónaki Józsefnek, az OAE főigazgatójának a rendezvény végén elhangzott zárszavaiért.

Ismételten köszönetünket fejezzük ki az Orvosi Hetilap Szerkesztőségének a cikksorozat közzétételének felvállalásáért, és a Medicina Könyvkiadó Rt. vezetésének hozzájárulásáért ahhoz, hogy az OH-ban megjelenő közleményeket az OAH Hírlevélben – másolatban – a nem orvos-egészségügyi szaksajtó olvasói számára is közkinccsé tehessük.

Részletes irodalommal a Szerző készséggel áll az érdeklődők rendelkezésére.

Sztanyik B. László dr.

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ *könyveiből*



Kassai Tibor

Helmintológia

Az állatok és az ember féregélősködők okozta bántalmai

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

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

Kathryn M. Lewis

Az EKG alkalmazásának zsebkönyve

Szerkesztette: Kathleen Handel
Fordította: Jancsó Ágnes



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

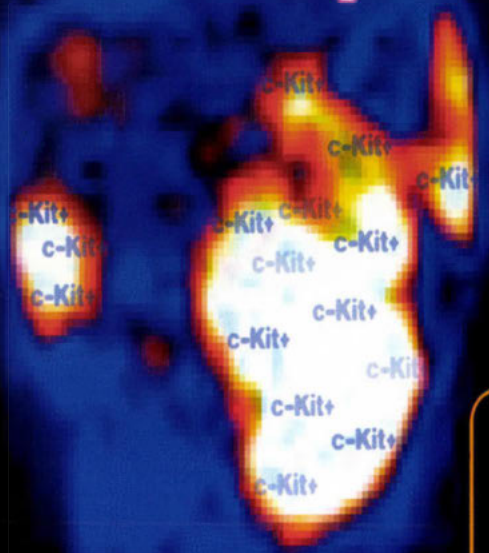
Formátum: 119 × 178 mm *Terjedelem:* 304 oldal *Bolti ár:* 3100 Ft

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

Ajánlott napi dózis:

400 mg 600 mg

„Az első hatékony gyógyszeres terápia GIST tumorban”



54% Részleges válasz

28% Stabil betegség

Ref: Demetri et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors: N Engl J Med, 2002; Vol.347,472-480

glivec®

imatinib

Molekuláris célpont. Humán hatás

Az imatinibkezelés hatása gastrointestinalis stroma eredetű daganatokban

Eckhardt Sándor dr.[1], Pápai Zsuzsanna dr.[1], Bodoky György dr.[6], Horti József dr.[2], Tamás Karin dr.[6], Nagy Tünde dr.[1], Orosz Zsolt dr.[3], Sápi Zoltán dr.[7], Gődény Mária dr.[4], Jakab Klára dr.[10], Ésik Olga dr.[8], Trón Lajos dr.[9] és Besznyák István dr.[5]

Országos Onkológiai Intézet, „B" Belgyógyászati Osztály, Budapest (osztályvezető főorvos: Láng István dr.)[1]
„C" Belgyógyászati Osztály (osztályvezető főorvos: Bodrogi István dr.)[2]
Humán Kísérletes és Daganatpatológiai Osztály (osztályvezető főorvos: Orosz Zsolt dr.)[3]
Radiológiai Diagnosztikai Osztály (osztályvezető főorvos: Gődény Mária dr.)[4]
Sebészeti Osztály (osztályvezető főorvos: Köves István dr.)[5]
Szent László Kórház, Onkológiai Osztály, Budapest (osztályvezető főorvos: Bodoky György dr.)[6]
Szent János Kórház, Patológiai Osztály, Budapest (osztályvezető főorvos: Bodó Miklós dr.)[7]
Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudomnyi Kar, Onkoterápiás Intézet, Pécs (igazgató: Ésik Olga dr.)[8]
Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Általános Orvostudományi Kar, Debrecen (igazgató: Trón Lajos dr.)[9]
Szent István Kórház, Központi Röntgen Osztály, Budapest (osztályvezető főorvos: Jakab Klára dr.)[10]

Bevezetés: A malignus gastrointestinalis stromalis tumorok nem reagálnak sugár- vagy kemoterápiára. Ezeket a daganatokat a bennük kimutatható C-KIT (transzmembrán tirozinkináz) mutációjának jelenléte jellemzi, amely CD117-expresszióval igazolható. Az orálisan ható imatinib (2-fenilamino-pirimidin) a C-KIT szelektív gátlója. *Célkitűzés:* A tanulmány célja volt az imatinib hatását megvizsgálni gastrointestinalis stromatumoros betegeken. *Beteganyag és módszerek:* A szerzők 38 beteg nyílt, nem randomizált vizsgálatát folytatták. Mindegyiküknek áttétes vagy recidív daganata volt CD117-pozitivitás kíséretében. Napi 400–600 mg imatinibet adagoltak po. Az értékelést 37 betegen végezték és azt interim vizsgálatnak tekintik. *Eredmények:* A kezelés megkezdése után 3–18 hónappal 1 teljes, 19 részleges remissziót, 10 változatlan állapotot regisztráltak (78%) grade I–2 toxicitás mellett. *Következtetés:* az imatinibkezelés megjavította a gasrointestinalis stromatumoros betegek túlélési esélyét és életminőségét. A betegcsoport további követése és prospektív, randomizált tanulmány megindítása látszik szükségesnek.

Kulcsszavak: gastrointestinalis stromatumor, imatinib, CD117, C-KIT onkogén

Effect of imatinib treatment of gastrointestinal stromal tumours. *Introduction:* advanced malignant gastrointestinal stromal tumours are practically resistant to further radio- or chemotherapy. These tumours are characterized by the presence of C-KIT (a transmembrane tyrosin kinase) mutation which can be specified by CD117 expression. Imatinib (2-fenilaminopirimidine) is a selective inhibitor of the mutated C-KIT. *Aim:* The purpose of our study was to determine the potential antitumour effect of imatinib in patients with gastrointestinal stroma tumour patients. *Materials and methods:* an open, non-randomized trial was performed involving 38 patients each of which had recidive/metastatic disease associated with CD117 positivity. Consecutively daily doses of 400–600 mg imatinib was administered orally to the patients. The evaluation was carried out on 37 patients in a form of an interim analysis. *Results:* after a 3–18 months observation period 1 complete, 19 partial remissions and 10 static diseases could be registered (78%), in association of only grade 1–2 toxicity. *Conclusions:* the imatinib treatment improved the quality of life of the patients with gastrointestinal stroma tumour and their life expectancy became considerably prolonged. Further follow-up of the patients as well as design of a prospective, randomized trial on a larger patient material is urgently needed.

Key words: gastrointestinal stromal tumour, imatinib, CD117, C-KIT onkogene

A gyomor-bél csatorna daganatai között különleges helyet foglalnak el a kötőszöveti eredetű daganatok. E daganatok a tápcsatorna bármely szakaszán felléphetnek és közös differenciációs markerrel (CD117) rendelkeznek. A daganatsejtek felületén transzmembrán KIT-receptor található, amely a jelátvivő folyamatban fontos szerepet játszó tirozinkináz aktivitásáért felelős. E receptor a KIT protoonkogén (4 q

11–12) terméke (16). E kromoszóma egyes exonjainak mutációs eltérései a KIT-receptorok túltermelődését (overexpresszió) és általa a daganat kifejlődését eredményezhetik.

A GIST nem gyakori daganat, mértékadó becslések szerint 10–20/egymillió egyénre tehető az előfordulás aránya (2). Mióta felismerését megkönnyíti a CD117 jelenlétének kimutatása, várható, hogy az incidencia értéke növekedni fog. Hazánkban jelenleg évi 50–80 eset előfordulásával számolhatunk. A GIST a sebészi eltávolítás után – invazivitásának függvényében – recidiválhat és áttéteket adhat. Ugyanakkor az esetek mintegy harmadában az is előfordul, hogy már a műtét alkalmával a daganat eleve inoperábilisnak bizonyul (3). A recidíva és az áttétek sugárrezisztenciát mutatnak és a kemoterápiás érzékenységük rendkívül alacsony. A recidív vagy áttétes GIST-es betegek várható élettartama nem haladja meg az egy évet (2).

Az imatinib-mezilát (2-fenilamino-pirimidin, STI 571, Glivec) egyes tirozinkináz fehérjék szelektív gátló hatású vegyületének bizonyult. Közülük elsőként a BCR-ABL fúziós fehérje kialakulásának gátlását sikerült terápiásan is bizonyítani idült myeloid leukaemiában (4, 12). Ezzel szinte egyidejűleg kiderült, hogy az imatinib a KIT tirozinkináz-receptor hatását is bénítja, ami által a GIST-ben kialakult daganatsejt-proliferáció megáll, és apoptosis indul meg (9). Az imatinib további hatása, hogy többek között a PDGFRA (platelet derived growth factor receptor alfa) aktivitást is gátolja, s ennek terápiás következménye van (8). Az imatinib hatásának teljes celluláris profiljára vonatkozóan azonban itt csak utalunk egy nemrég megjelent, összefoglaló közleményre (1).

Fenti kísérletek eredményessége után kézenfekvő volt, hogy az imatinib hatását GIST-ben szenvedő betegeken tanulmány tárgyává tegyék. Az első, betegen is alkalmazott kezelés drámaian sikeresnek bizonyult (11). Ezt követően a vegyülettel világszerte multinacionális, randomizált, II. és III. fázisú vizsgálatok indultak, melyek jelenleg is folyamatban vannak. Magyarországon munkacsoportunkkal multicentrikus, nyílt, II. fázisú vizsgálat kezdődött azzal a célkitűzéssel, hogy az imatinib hatását GIST-es betegeken megvizsgáljuk. Jelen közlemény az első év eredményeiről számol be.

Betegek és módszerek

Betegek

A tanulmány célja az imatinib daganatellenes hatásának és biztonságos adagolásának vizsgálata volt 12 hónapon keresztül. A tanulmányba 38 beteget vontunk be, akiket inoperábilis vagy áttéti GIST miatt vettünk kezelésbe, amit szövettani vizsgálat igazolt. Közülük 1 beteg a protokoll megsértése miatt nem került értékelésre. Ezzel egyidejűleg valamennyi betegünk daganata két független patológus véleménye alapján DACO módszerrel elemezve CD117-pozitívnak bizonyult, s ez a C-KIT onkogén jelenlétére utalt. Recidív vagy áttéti elváltozásaikat képalkotó eljárással (CT, MRI) kellett és lehetett igazolni.

A betegek életkora 38–72, az átlagos életkor 54,2 év volt, közülük 24 férfi és 14 nő. Lokalizáció szerint 16 beteg daganata a gyomorból, 13 betegé a vékonybélből, 3 betegé a vastagbélből, 3 betegé a végbélből indult ki, 3 esetben pedig a retroperitoneum nyirokcsomóiból történt a szövettani igazolás a primer tumor megjelölése nélkül. Teljesítő képességük („performance status") ECOG 0–3 között változott. Laboratóriumi paramétereik hematológiai, vese-, májfunkciós vagy egyéb eltérést nem mutattak. Cardiovascularis állapotuk az állandó gyógyszerelés mellett különleges kezelést nem igényelt. Az imatinib adagolásának megkezdése előtt 6 héttel sem radiológiai, sem kemoterápiás kezelésben nem részesültek. Egyéb kísérő betegsége is volt 6 betegnek, melyek folytatólagos ellátását azonban az imatinibkezelés tartama alatt nem kellett megváltoztatni. Az egyéb betegbeválasztási vagy kizárási feltételeket az alábbiakban ismertetjük.

Beválasztási feltételek

18 év feletti életkor, resectióra nem alkalmas, recidív és áttéti GIST, amely semmilyen terápiára nem reagált, CD117 kimutathatósága, legalább egy, képalkotó eljárással ábrázolható elváltozás, ECOG 0–3 status, írásos beleegyezési nyilatkozat.

Kizárási feltételek

Négy héten belül sebészi, sugár- vagy gyógyszeres kezelésben részesült beteg, más egyidejű rosszindulatú daganatos betegség (kivétel: basalsejtes rák), szoptatós és terhes anyák, kezelésre szoruló akut kísérő betegség, NYHA III-as vagy IV-es fokozatúnak minősíthető szívbetegség, agyi áttét jelenléte, együttműködési készség (beleegyezési nyilatkozat) hiánya. A betegek a vizsgálatból bármikor önként kiléphettek.

Adagolás

A betegeknek naponta po. 400 mg imatinib-mezilátot (Glivec, Novartis) adagoltunk, amelyet a reggeli étkezés után folyadékkal vettek be, egy adagban, 100 mg-os kapszulák formájában. Ezt az adagot 7 betegen po. 600 mg/nap szintre emeltük azokban az esetekben, amikor állapotukban 2 hónapon belül rosszabbodás volt észlelhető. A betegek a kezelésben folytatólagosan, megszakítás nélkül részesültek. Az adagolás időtartama: az első értékelés időpontjáig (2003. 03. 1.) 100 napnál rövidebb ideig szedte az imatinibet 5, 101–200 napig 8, 201–300 napig 8, 301–400 napig 3, 401–500 napig 9, 501–600 napig 1 és 600 napon túl 3 beteg.

Értékelés

Terápiás hatás

Az értékelésben a SWOG (South Western Oncology Group) által megfogalmazott feltételekre támaszkodtunk (7). E szerint: komplett remisszió (CR, complete remission): valamennyi kimutatható klinikai tünet és a panaszok teljes megszűnése (100%) legalább 3 hónapon át; részleges remisszió (PR, partial remission): a klinikai tünetek leg-

Rövidítések: CR = komplett remisszió; FDG-PET = ^{18}fluordezoxi-glukóz-pozitronemissziós tomográfia; GIST = gastrointestinalis stromalis tumor; MDR = többszörös gyógyszerrezisztencia (multi drug resistance); NYHA = New York Heart Association; PDGFRA = thrombocyta eredetű növekedési faktor receptor-α (platelet derived growth factor receptor alfa); PR = parciális remisszió; PROG = progresszió; SD = változatlan állapot (stable disease); SWOG = South Western Oncology Group

alább 50%-ának megszűnése legalább 3 hónapon át; változatlan állapot (SD, stable disease): a betegség progressziójának megszűnése meglévő elváltozások mellett legalább 3 hónapon át; progresszió (PROG, progression): a tünetek rosszabbodása, a panaszok fokozódásával 6 héten belül; nem értékelhető (NE, non evaluable): aki a tanulmányban foglalt feltételeknek nem felelt meg.

Toxikus hatás

Az imatinib toxicitásának értékelésében a CTC (NCI Common Toxicity Criteria, 3d version) irányelveit követtük. Ennek értelmében a 3-as fokozatú vagy ezt meghaladó toxicitás esetén a betegen az imatinibkezelést nem állítottuk volna vissza. Ilyen betegünk azonban a tanulmányban nem volt.

Eredmények

Eredményeinket az *1. táblázat* tartalmazza, amelyből nyilvánvaló, hogy az imatinibkezelés az értékelt 37 beteg közül 30 esetben eredményes volt (1 CR + 19 PR + 10 SD). Ki kell emelni azonban, hogy bár teljes remisszióról csak egy esetben számolhatunk be (2,6%), ám a tünetek nagyfokú javulása és a panaszok tartós (4 héten túli) és teljes elmúlása 29 beteg kezelése során következett be (76,3%). Mindössze 7 beteg esetében bizonyult a kezelés eredménytelennek (18,3%).

A továbbiakban megvizsgáltuk, hogy a kezelés időtartama és a terápiás hatás között van-e összefüggés (*2. táblázat*).

A *2. táblázatból* kiderül, hogy 19 betegből 100 napon belül már 2 esetben PR alakult ki, de a betegek zöme (17 beteg) ennél hosszabb idejű kezelésre szorult ezen értékelési kategória eléréséhez. Rendkívül figyelemreméltó viszont az a körülmény, hogy mind a 19 beteg valamennyi szubjektív panasza 4–6 héten belül megszűnt. Az SD kategóriába sorolt betegek hasonló képet mutattak: az imatinibkezelés megkezdése után négy-hat héttel szintén panaszmentessé váltak, bár képalkotó eljárással regressziót sem akkor, sem később megállapítani nem lehetett. Ez az állapot 10 beteg esetében – egy éven túl is – a progresszió legcsekélyebb jele nélkül jelenleg is fennáll. Hét beteg malignus folyamatának megállítása nem sikerült.

A *3. táblázatban* elemeztük az imatinib elfogyasztott mennyisége és a terápiás hatás közti esetleges összefüggést. Ennek alapján levonható az a következtetés, hogy az adagolás nem befolyásolta szignifikánsan a 30 reagáló beteg sorsát. Előfordult már 100 g-nál kevesebb gyógyszer szedése alatt is remisszió, a 7 rezisztens beteg állapota viszont ezen idő alatt is progrediált. A 200 g-on felüli értékek azt bizonyítják, hogy az imatinibkezelésre reagáló betegek panaszmentes állapota magas összadagok esetén folytatólagosan is fennáll.

A daganatlokalizáció és a terápiás hatás közti viszonyt a *4. táblázatban* ábrázoltuk, melyből kitűnik, hogy a gyomorból kiindult daganatok nagy többsége kedvezően reagált az imatinibkezelésre (16/10 PR, 16/5 SD), de a vékonybél eredetű daganatok esetében is hatékony volt a gyógyszer (13/6 PR, 13/3 SD). Egyéb lokalizációk kis számú beteggel vannak tanulmányunkban képviselve, de az eredmények így is bíztatóak.

1. táblázat: Az imatinib terápiás hatása gastrointestinalis stroma eredetű tumorban

	Esetszám	%
Komplett remisszió (CR)	1	2,6
Parciális remisszió (PR)	19	50,0
Változatlan állapot (SD)	10	26,3
Progresszió (PROG)	2	5,2
Meghalt (D)	5	13,1
Nem értékelhető (NE)	1	2,6
Összesen	38	99,8

2. táblázat: Az imatinibkezelés időtartama/terápiás hatása

Kezelés (nap)	CR	PR	SD	PROG	D	Összesen
< 100	–	2	–	1	2	5
101–200	–	3	1	1	3	8
201–300	–	5	3	–	–	8
301–400	1	2	–	–	–	3
401–500	–	6	3	–	–	9
501–600	–	–	1	–	–	1
600 >	–	1	2	–	–	3
Összesen	1	19	10	2	5	37

CR = komplett remisszió; PR = parciális remisszió; SD = változatlan állapot; PROG = progresszió; D = meghalt

3. táblázat: Az imatinib adagolása/terápiás hatása

	Esetszám	Összadag/átlag (g)	Szélső értékek
CR	1	131,60	(131,6)
PR	19	123,04	(260,6–36,4)
SD	10	175,96	(266,2–80,4)
PROG	2	59,20	(96,0–22,4)
D	5	54,72	(79,2–24,4)

CR = komplett remisszió; PR = parciális remisszió; SD = változatlan állapot; PROG = progresszió; D = meghalt

4. táblázat: Az imatinibkezelés hatása a daganatok lokalizációja szerint

	CR	PR	SD	PROG	D	Összesen
Gyomor	–	10	5	–	1	16
Vékonybél	–	6	3	1	3	13
Vastagbél	1	–	1	–	1	3
Végbél	–	–	2	–	–	2
Egyéb	–	2	1	–	–	3
Összesen	1	18	12	1	5	37

CR = komplett remisszió; PR = parciális remisszió; SD = változatlan állapot; PROG = progresszió; D = meghalt

Toxikus hatás

Az imatinib toxicitását az *5. táblázatban* foglaltuk össze. Nem észleltünk semmilyen grade 3 vagy 4 toxicitást, s a kezelést megszakítás nélkül lehetett végrehajtani. Sem az anaemia, sem az oedemakészség fokozódása nem tette szükségessé az imatinib adago-

5. táblázat: Imatinib toxicitása

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Hematológiai mellékhatás				
Anaemia	2	3	–	–
Neutropenia	1	1	–	–
Thrombocytopenia	1	–	–	–
Nem hematológiai mellékhatás				
Oedema				
általános	1	2	–	–
periorbitalis	–	5	–	–
Dermatitis	1	–	–	–
Fejfájás	1	–	–	–
Szédülés	1	–	–	–
Hypokalaemia	1	–	–	–
Hyponatraemia	1	–	–	–

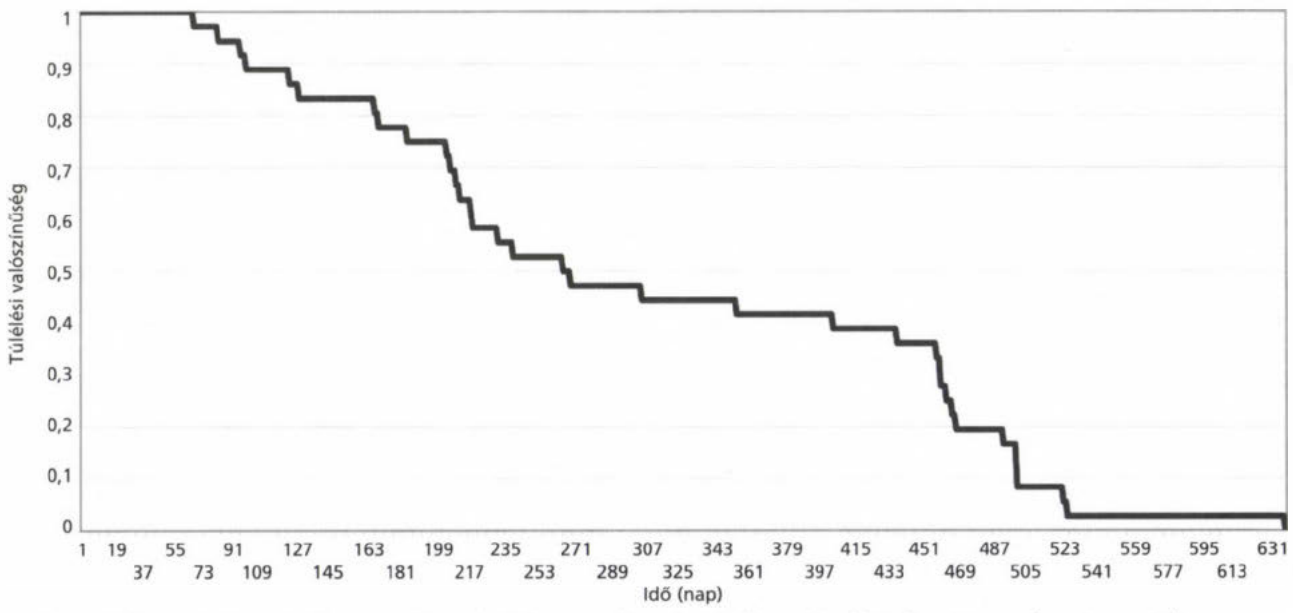
lásának felfüggesztését. A dermatitis a kezelés első hónapjában a felső végtagokon jelentkezett, és helyi kezelésre egy héten belül megszűnt. Megjegyezzük, hogy a közlemény lezárásának időpontja (2003. 02. 28.) óta eltelt időben sem találkoztunk a kezelés megszakítását igénylő mellékhatással.

A GIST-ban szenvedő betegek túlélési valószínűségét az *1. ábrán* vázoltuk. Az *1. ábra* tanúsága szerint a vizsgálatok lezárásának időpontjában a 0,5 értéket a 253. nap jellemezte, míg az egy évet a 0,42-es érték. A betegpopuláció korlátozott létszáma és a meghatározott megfigyelési időtartam miatt ennél hosszabb ideig tartó túlélési valószínűséget még nem lehet értékelni. A vizsgálatok lezárása óta eltelt időben azonban egy beteg tünetmentessége meghaladta már a 2 évet is, kórlefolyása nem került ábrázolásra.

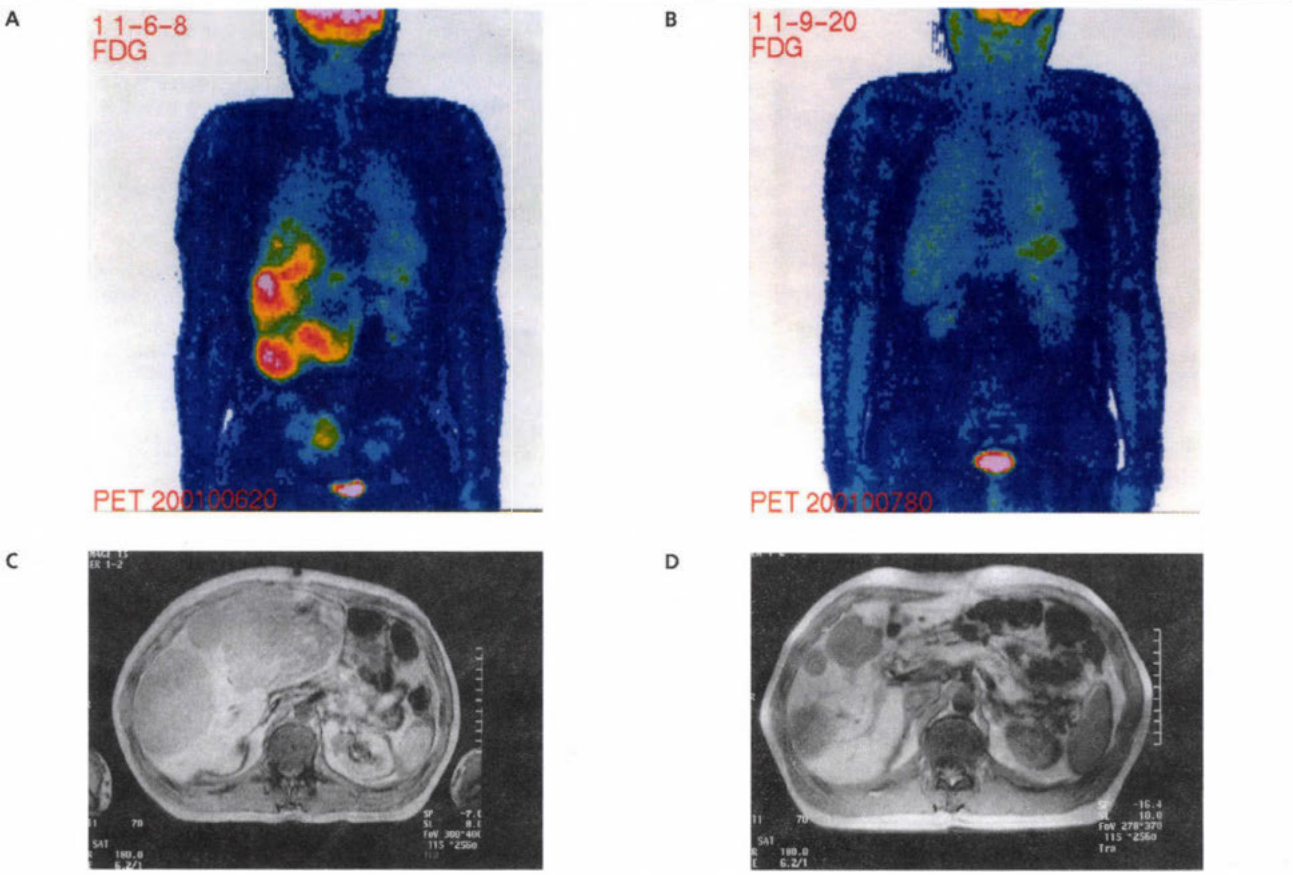
Az élettartam jelentős és tünetmentes meghosszabbodása mellett külön figyelmet kell szentelni annak, hogy betegeink kórlefolyásában elsősorban PR és SD fordult elő, ami együtt járt azzal, hogy a képalkotó eljárások az elváltozások regresszióját közepes mértékben vagy nem mindig tudták igazolni. Egyik betegünk esetében azonban FDG-PET-vizsgálat mutatta, hogy ilyenkor a daganatsejtek aktivitása megszűnt (*2. ábra*). CT segítségével a daganatos elváltozások megkisebbedését, s e gócok körülírtságának fokozódását lehetett ábrázolni, ugyanakkor a PET-vizsgálat a 104 napos imatinibkezelés hatására aktív sejtet már nem mutatott ki. Utóbbi módszer alkalmasnak látszik a CT-vel/MRI-vel végzett vizsgálatok eredményének megjóslására is (17).

Megbeszélés

A GIST kórlefolyása rendkívül változatos. A szövettani vizsgálat három csoportba osztja a betegséget: az alacsony (indolens lefolyású), a közepes („borderline", határon lévő), és a magas malignitású (agresszív) kategóriákra. Az elkülönítésre számos módszert ajánlottak, ezek közül azonban csak a daganat nagysága, valamint a szövettani vizsgálat alkalmával a látóterekben látható mitózisok számának prediktív értéke látszik megbízhatónak. E szerint az 1 cm-nél kisebb daganatok kedvező prognózist jelentenek (átlagban 5 éves túlélés), míg a 5 cm-nél nagyobb daganatok még tökéletesen végrehajtott műtétet követően is csupán 10–20 hónapos élettartammal járnak. Ha a mitózisok száma látóterenként csak 1–2 , úgy jó prognózis várható, szemben az 50 feletti sejtoszlás értékével, amihez nagyon gyakran kedvezőtlen kórlefolyás társul (13). Az elkülönítés nehézségét a „borderline" csoport képezi, s az egyes esetek megítélésében a kórfolyamat gyors klinikai romlása néha utólagos korrekciót igényel. Ismeretes olyan adat is, miszerint a gyomorból kiinduló GIST



1. ábra: Túlélés gastrointesninalis stromalis eredetű daganatokban imatinibkezeléssel (Kaplan–Meyer-elemzés, n = 36)



2. ábra: (**A**) FDG-PET-vizsgálat: áttétek a májban kezelés előtt, (**B**) FDG-PET-vizsgálat: áttétek a májban kezelés után, (**C**) CT-vizsgálat: áttétek a májban kezelés előtt, (**D**) CT-vizsgálat: áttétek a májban kezelés után

gyakrabban jobb prognózisú, mint az extraventricularis eredetű (vékonybél, vastagbél, retroperitoneum stb.) (6).

Rendkívül fontos lehet az utóbbi években bevezetett genomikai vizsgálatok végrehajtása. Ismeretes, hogy a c-KIT onkogén a 4-es kromoszóma hosszú karján helyezkedik el, és GIST-es betegek esetében 55–70%-ban a mutáció a 11-es exonon található. Ilyen génmutáció fennállása esetén az imatinibkezelés hatásosabb, mint a 9, 13 vagy 17-es exon genetikus változása esetén. Azt azonban még nem tudjuk, hogy a génprofil önmagában is prognosztikus értékű-e vagy sem (15).

Saját beteganyagunk elsősorban a magas malignitású csoportból toborzódott, ezt egészítette ki egy-egy „határérték" eset. A beválasztási feltételek között azonban szerepelt a daganatrecidíva és az áttét jelenléte, képalkotó eljárással kimutatva. Így utólag is igazolódott, hogy betegeink valóban agresszív típusú GIST-ben szenvedtek. E körülmény a terápiás siker értékét emelte, hiszen előzetes adatok szerint e csoportban a regresszió esélye az imatinibkezelés bevezetéséig sugárterápiával elhanyagolható volt, és kemoterápiával is csak 10%-nak bizonyult. Megállapítható tehát, hogy beteganyagunk válogatott csoportként fogható fel, amelyben a gyógyszer esetleges hatásának értékeléséhez a szokottnál is szigorúbb feltételt szabtunk. Az értékelt betegek genomikai feldolgozása még nem indult meg, így egyelőre adósok maradtunk a retrospektív elemzéssel.

Az imatinibkezelés bevezetése előtti időszakban elért kemoterápiás eredmények rendkívül szerények. Egy tanulmányban 43 beteg közül mindössze 3 (7%) reagált gastrointestinalis lágyrésztumorok doxorubicin/dacarbazin kezelésére, míg a méh leiomyosarcomái 22%-ban, egyéb területekről kiinduló leiomyosarcomák pedig 21%-ban bizonyultak érzékenynek. E gastrointestinalis kiindulású lágyrészdaganatok között bizonyára sok GIST fordult elő, pontos számukat azonban nem tudhatjuk (18). Egy másik közlés szerint pedig 21 igazoltan GIST-ban szenvedő beteg közül csupán 1 reagált doxorubicin/dacarbazin/mitomycin C/cisplatin/mustárnitrogén kezelésre (5). Ennek talán MDR kifejlődése is lehet az oka, minthogy a GIST-ban 38,4%-os P-glikoproteinexpresszió mutatható ki, viszont a gastrointestinalis leiomyosarcomában csak 13,4% (14). Tanulmányunk történeti kontrollal azonban nem hasonlítható össze, mert az idézett, első tanulmány abban az időben készült, amikor a GIST szövettani jellemzése és önálló entitásként történő meghatározása még nem valósult meg, a második tanulmány pedig kisszámú megfigyelésen alapult.

Ha eredményeinket az imatinibkezelésen alapuló közlemények megállapításaival vetjük össze, akkor elmondhatjuk, hogy azokhoz hasonló eredményeket

értünk el. Az első, nagyobb beteganyagot felölelő tanulmány (n = 147) 54%-os PR és 28%-os MR (minor response) +SD (static disease) eléréséről számolt be (82%) (3). Saját anyagunkban 1 CR + 19 PR + 10 SD fordult elő (78%). A tanulmány a betegeket napi 400/600 mg po. imatinib adagolására randomizálta, az eredmények azonban nem függtek a napi adag nagyságától. Saját anyagunkban randomizálást ennek tudatában nem végeztünk, s erre a populáció nagysága sem adott volna megfelelő lehetőséget. A terápiás válaszig megjelenő idő medián értéke 14 hét volt (3). Saját tapasztalatunk szerint a terápiás válasz sok esetben bekövetkezhetett 101–300 nap között, de később is láthattunk eredményt (*2. táblázat*). Még egyszer hangsúlyozzuk azonban, hogy a szubjektív panaszok már az első 4–6 hétben megszűntek. Beteganyagunkban a 7 elvesztett beteg aránya (18,3%) jól egyezik az idézett tanulmányban található primer rezisztencia előfordulásával (14%) (3).

A toxicitási spektrum sem különbözött lényegesen. A gyógyszerrel összefüggésbe hozható haláleset vagy valamely daganatgóc gyors beolvadása következtében létrejövő vérzés sem az első tanulmányban vizsgált 147 betegben, sem az általunk vizsgált 37 betegben nem jött létre. Az *5. táblázatban* megtalálható toxikus tünetek előfordulási aránya megegyezik a már közöltekével.

Következtetések

Elmondhatjuk tehát, hogy az imatinibkezelés bevezetése jelentős előrelépést jelent a GIST terápiájában: az életminőséget drámai módon javító és lényeges élettartam-meghosszabbodást eredményező állapotot tud létrehozni. Ugyanakkor számos kérdést vet fel, amelyek megválaszolásra várnak. Ezek közül az alábbiakat soroljuk fel: a) az exonanalízis segítségével ki tudjuk-e szűrni azokat a betegeket, akik eleve rezisztensek a gyógyszerrel szemben, b) imatinibszenzitív betegeket milyen adaggal és mennyi ideig kell kezelni, c) kell-e és érdemes-e a rezisztenssé vált betegnek rezisztenciát megszüntető gyógyszert adagolni, d) van-e perspektívája a kombinált kezelésnek. Ezenkívül is számos elméleti és gyakorlati kérdés merül fel, amit csak nagyobb számú betegen végzett, prospektív, randomizált vizsgálattal lehet megválaszolni. Ennek céljából megalakult a hazai GIST munkacsoport. Csak remélni lehet, hogy működése által a nem túl távoli jövőben további sikereknek leszünk tanúi.

Köszönetnyilvánítás: Köszönettel tartozunk a Novartis gyógyszervállalatnak és dr. Sebesta Miklósnak a kísérleti gyógyszer rendelkezésünkre bocsátásának tekintetében. Az 1. ábra megszerkesztésében és a statisztikai számításban Tóth Attila volt segítségünkre. A tanulmányba bevont betegeket a következő közreműködő személyek (intézmények) küldték: dr. Altorjay Áron (Fejér megyei Szent György Kórház, Székesfehérvár), dr. Baki Márta (Szent Margit Kórház, Budapest), dr. Balogh Zsolt (Budai MÁV Kórház, Budapest), dr. Erfán József (Szabolcs-Szatmár megyei Jósa András Kórház, Nyíregyháza), dr. Fiegler Mária (PTE ÁOK I. Belklinika, Pécs), dr. Flautner Lajos (Semmelweis Egyetem I. Sebészeti Klinika, Budapest), dr. Fehér Csaba (Jahn Ferenc Kórház, Budapest), dr. Gyergyay Fruzsina (Országos Onkológiai Intézet, Budapest), dr. Hitre Erika (Országos Onkológiai Intézet, Budapest), dr. Horváth Zsolt (Országos Onkológiai Intézet, Budapest), dr. Juhos Éva (Országos Onkológiai Intézet, Budapest), dr. Kövér Erika (Baranya megyei Kórház, Onkológiai Osztály, Pécs), dr. Kulcsár Tamás (Országos Onkológiai Intézet, Budapest), dr. Markó László (Bács-Kiskun megyei Önkorm. Kórháza, SZTE ÁOK Oktató Kórháza, Kecskemét), dr. Marázi László (Heves megyei Önkorm. Markhot Ferenc Kórház, Eger), dr. Mezei Klára (Szabolcs-Szatmár megyei Jósa András Kórház, Nyíregyháza), dr. Péley Gábor (Országos Onkológiai Intézet, Budapest), dr. Rahóty Pál (BM Központi Kórház, Budapest), dr. Romhányi Éva, (Kenézy Gyula Kórház, Debrecen), dr. Tornóczky Tamás (PTE ÁOK Pathologiai Intézet), valamint a MÁV Kórház, Sebészeti Osztály, Budapest, és a Péterfy Sándor utcai Kórház, Sebészeti Osztály, Budapest.

IRODALOM: 1. *Capdeville, R., Buchdunger, E., Zimmermann, J. és mtsai:* Glivec (STI 571, Imatinib), a rationally developed, targeted anticancer drug. Nature Reviews, 2002, *1,* 493-502. – 2. *DeMatteo, R. P., Lewis, J. J., Leung, D. és mtsai:* Two hundred gastrointestinal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. Ann. Surg., 2000, *231,* 51-58. – 3. *Demetri, G. D., v. Mehren, M., Blanke, C. D. és mtsai:* Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal tumors. N. Engl. J. Med., 2002, *347,* 472-480. – 4. *Druker, B. J., Sawyers, C. I., Kantarjan, I. H. és mtsai:* Efficacy and safety of a specific inhibitor BCR – ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. N. Engl. J. Med., 2001, *344,* 1031-1037. – 5. *Edmonson, J., Marks, R., Buckner, J. és mtsai:* Contrast of response on D-MAP plus sagramastin between patients with advanced malignant gastrointestinal stromal tumours and patients with other advanced leiomyosarcomas. Proc. Amer. Assoc. Cancer. Res., 1999, *18,* 541. – 6. *Emory, T. S., Sobin, L. H., Lukes, L. és mtsai:* Prognosis of gastrointestinal smooth-muscle (stromal) tumors. Am. J. Surg. Pathol., 1999, *23,* 82-87. – 7. *Green, S., Weiss, G. R.:* Southwest Oncology Group standard response criteria: endpoint definitions and toxicity criteria. Investigational New Drugs, 1992, *10,* 239-253. – 8. *Heinrich, M. C., Cortess, C. L., Duensing, A. és mtsai:* PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. Science, 2003, *299,* 708-710. – 9. *Hirota, S.:* Gain of function mutations of c-Kit in human gastrointestinal stromal tumors. Science, 1998, *279,* 577-580. – 10. *Joensuu, H., Roberts, P. J., Sarlomo–Rikala, M. és mtsai:* Effect of a tyrosine kinase inhibitor STI 571 in a patient with metastatic gastrointestinal stromal tumor. N. Engl. J. Med., 2001, *344,* 1052-1056. – 11. *Joensuu, H., Fletcher, C., Dimitrijevic, S. és mtsai:* Management of malignant gastrointestinal stromal tumours. Lancet Oncology., 2002, *3,* 655-664. – 12. *Lugo, T. G., Pendergast, A. M., Muller, A. J. és mtsai:* Tyrosine kinase activity and transformation potency of bcr-abl products. Science, 1990, *247,* 1079-1082. – 13. *Miettinen, M., Lasota, J.:* Gastrointestinal stromal tumors – definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. Virchows. Arch., 2001, *438,* 1-12. – 14. *Plaat, B. E. C., Hollema, H., Molenaar, W. N. és mtsai:* Soft tissue leiomyosarcomas and malignant gastrointestinal stromal tumors: differences in clinical outcome and expression of multidrug resistance proteins. J. Clin. Oncol., 2000, *18,* 3211-3220. – 15. *Rubin, B. P., Singer, S., Tao, C. és mtsai:* KIT activation is a ubiquitous feature of gastrointestinal stromal tumors. Cancer. Res., 2001, *61,* 8118-8121. – 16. *Salvage, D. G., Antman, K. H.:* Imatinib mesylate – a new oral targeted therapy. N. Engl. J. Med., 2002, *346,* 683-693. – 17. *Van Oosterom, A. T., Judson, I., Verweij, J. és mtsai:* Safety and efficacy of imatinib mesylate (STI 571) in metastatic gastrointestinal stromal tumours: a phase I study. Lancet, 2001, *358,* 1421-1423. – 18. *Zalupski, M., Merch, B., Buckner, J. és mtsai:* Phase III comparison of doxorubicin and dacarbazine given by bolus versus infusion in patients with soft-tissue sarcomas: a Southwest Oncology Group Study. J. Nat. Cancer. Inst., 1991, *83,* 936-932.

(Eckhardt Sándor dr., *Budapest,* Pf. 21. 1525
e-mail: eckhardt@oncol.hu)

Plazmaferezis-kezelés szisztémás sclerosisban

Szűcs Gabriella dr.[1, 2], Szamosi Szilvia dr.[1, 2], Aleksza Magdolna[3], Veres Katalin dr.[4] és Soltész Pál dr.[4]

Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Általános Orvostudományi Kar,
III. Belgyógyászati Klinika, Reumatológia Tanszék (tanszékvezető: Szekanecz Zoltán dr.)[1]
III. Belgyógyászati Klinika, Immunológiai Tanszék (tanszékvezető: Zeher Margit dr.)[2]
Regionális Immunológiai Laboratórium (vezető: Sipka Sándor dr.)[3]
III. Belgyógyászati Klinika, Intenzív Osztály és Terápiás Aferezis Részleg (részlegvezető: Soltész Pál dr.)[4]

Bevezetés: A szisztémás sclerosis szisztémás autoimmun kórkép, mely kötőszöveti proliferációval, fibrosissal jellemezhető, és érinti a bőrt, a perifériás és visceralis ereket, belső szerveket. A szisztémás sclerosis kezelésében nem rendelkezünk igazán megfelelő, hatékony kezelési módszerrel, ami valóban befolyásolhatná a betegség kimenetelét. A plazmaferezis-kezelés hatékonyságára vonatkozóan kevés adat áll rendelkezésünkre szisztémás sclerosisban. *Célkitűzés:* A szerzők 5 szisztémás sclerosisban szenvedő beteg esetét mutatják be, akiknél plazmaferezis-kezelés történt a betegség megjelenését követő egy éven belül. Valamennyiük betegsége a diffúz kután formába tartozott, a bőrtünetek gyors progressziójával, különböző belső szervi manifesztációkkal. *Módszer:* A plazmaferezis-kezelés: 3 havonta történt, egy-egy alkalommal 3 egymást követő napon 30 ml/kg plazma került eltávolításra. Emellett a betegek adjuváns tüneti kezelésben részesültek. A klinikai tünetek, Rodnan-féle skin score, immunológiai paraméterek (szérumimmunglobulin, komplement, autoantitestek, leukocyta CD-markerek) és szolúbilis adhéziós molekulák (E-szelektin, intercelluláris adhéziós molekula 1, vascularis sejtadhéziós molekula – mint a betegség aktivitását jelző markerek) monitorozása történt a plazmaferezis során. *Eredmények:* A kezelés folyamán valamennyi betegben szignifikánsan csökkent a Rodnan-féle skin score érték, lassult a betegség progressziója, új manifesztációk nem jelentkeztek, a már meglevő belső szervi tünetek nem romlottak. A klinikai javulással párhuzamosan csökkent a kiinduláskor kórosan emelkedett CD4/CD8 arány, és a korai aktivitási marker, a CD69 expressziója, illetve a szolúbilis adhéziós molekulák szintje. *Következtetés:* Az eredmények alapján plazmaferezis-kezelés szóba jön és hatékony lehet a szisztémás sclerosis diffúz kután formájában a betegség korai fázisában, elsősorban a bőrtünetek javítása és a betegség progressziójának csökkentése révén.

Kulcsszavak: szisztémás sclerosis, plazmaferezis, Rodnan-féle skin score, adhéziós molekulák

Plasmapheresis treatment in systemic sclerosis. *Background:* Systemic sclerosis (SSc) is a polysystemic autoimmune disorder characterized by excessive production of extracellular matrix and vascular abnormalities, involving the skin and internal organs. There is currently no real disease-modifying therapy of SSc and there are only few reports on the use of plasmapheresis in SSc. *Objectives:* Authors present 4 cases of SSc treated with plasmapheresis within one year from disease onset. All patients had diffuse cutaneous form of SSc with rapid progression and with different internal organ manifestations. *Methods:* The patients were treated with plasmapheresis performed every 3 months besides symptomatic drug treatment. Clinical symptoms, Rodnan skin score, immunlaboratory markers (serum immunglobulin, complement, several autoantibodies, leukocyte CD markers) and soluble adhesion molecules (E-selectin, intercellular adhesion molecule 1, vascular cell adhesion molecule, which were showed as the markers of disease activity in periouos works) were determined before and after the plasmapheresis. *Results:* The progression of the disease slowed down significantly in all patients, no more new clinical manifestation appeared, Rodnan skin score significantly decreased. There was a reduction in CD4/CD8 ratio (approaching normal ratio), in expression of CD69, as early activation marker. There was a significant supression of soluble adhesion molecules also in all patients. *Conclusion:* In patients with diffuse cutaneous form of SSc, plasmapheresis may be effective with decreasing progression of the disease and improving clinical symptoms (especially skin manifestation) in the early phase of the disease.

Key words: systemic sclerosis, plasmapheresis, Rodnan skin score, adhesion molecules

Rövidítések: ACE = angiotenzinkonvertáló enzim; ANF = antinuklearis faktor; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; ENA = extrahált nukleáris antigén; FI = fluoreszcenciaintenzitás; HLA = humán leukocytaantigén; HR-CT = nagy felbontású komputertomográfia; ICAM = intercelluláris adhéziós molekula; IL = interleukin; SSc = szisztémás sclerosis

A szisztémás sclerosis (SSc) a kötőszövet generalizált megbetegedése, ami kötőszöveti proliferációval, fibrosissal jellemezhető, és érinti a bőrt, a perifériás és visceralis ereket, belső szerveket – tüdőt, szívet, gastrointestinalis tractust, veséket. A patogenezisben

három tényező játszik szerepet párhuzamosan: kifejezett kollagén- és intercelluláris mátrix akkumuláció a bőrben és belső szervekben, a microvasculatura, illetve microcirculatio abnormalitásai endothelkárosodással, valamint immunpatológiai változások.

Az SSc becsült incidenciája 0,6–19/1 millió az átlagpopulációban, prevalenciája 65–265/100 000. (Lényeges különbségek vannak az egyes etnikai csoportok között.) A kórkép elsősorban nőkben jelentkezik, a nő: férfi arány összegezve 3:1, de a fiatalabb korcsoportban ez magasabb, 7:1, és alacsonyabb az idősebb (> 50 év) korosztályban, 2:1. A betegség általában 45–65 éves kor között jelenik meg.

A betegek mortalitása magasabb az átlagpopulációhoz képest. Rosszabb prognózist jelent a diffúz forma fennállása, ezen esetekben a tízéves túlélés kb. 55%, összevetve a limitált forma 70%-os tízéves túlélésével. A leggyakoribb halálok a sclerodermás pulmonalis, cardialis vagy renalis érintettség. A klinikai tünetek időbeli jelentkezése és súlyossága eltér a scleroderma különböző csoportjaiban. Diffúz kután szisztémás sclerosisban a Raynaud-szindróma kialakulását követően egy éven belül megjelennek a belső szervi manifesztációk, melyek súlyosabbak is a limitált kórformában észleltekhez képest. A limitált kután szisztémás sclerosisban kezdeti tünetként jelentkező Raynaud-jelenség évekkel megelőzi a sclerodermára jellemző egyéb tünetek kialakulását. A betegekben csak ritkán figyelhető meg súlyos tüdő-, szív- vagy vesebetegség, ugyanakkor gyakrabban alakul ki a microcirculatio súlyos zavara az acralis területeken, ami végpercdestrukcióval, -resorptióval, ulceratióval, -gangraenával járhat, ami a beteg napi teendőinek ellátását korlátozza.

A betegek hatékony kezelése kihívás mind a beteg, mind az orvos számára. A betegség kezelésekor a terápiás cél a vascularis ischaemia csökkentése (kalciumcsatorna-blokkoló, ACE-gátlók, iv. prosztaciklin-analógok, vörösvértest-flexibilitás fokozása), az immunmoduláció (immunszuppresszív terápia) és a fibrosis folyamatának lassítása (pl. colchicin). Azoknál a betegeknél, akiknél súlyos, gyorsan progrediáló belső szervi érintettség igazolható vagy súlyos végtagischaemia alakul ki a választható kombinált gyógyszeres terápia mellett is, terápiás lehetőségként szóba jön a plazmaferezis.

Betegek és módszerek

A DEOEC III. Belgyógyászati Klinikán 2001–2002-ben 5 beteg esetében végeztünk plazmaferezis-kezelési sorozatokat. A kezelések Baxter CS-3000 Plus készülékkel történtek. Egy kezelési sorozat alkalmával 3 egymást követő napon történt kezelés, alkalmanként 30 ml/tskg plazma került eltávolításra. A kezelési sorozatot 3 havonta ismételtük. A betegek valamennyien az SSc diffúz kután formájában szenvedtek, a betegség gyorsan progrediáló bőrtünetekkel jelentkezett különböző belső szervi manifesztációkkal (a betegek klinikai adatait az *1. táblázatban* tüntettük fel).

A kezelés elkezdésekor egy éven belüli folyamatról volt szó. A kezelések előtt, illetve a betegek követése során a következő klinikai és laboratóriumi paraméterek monitorozását végeztük: modifikált Rodnan-féle skin score (3), CD3+ lymphocyták %-os aránya, CD4/CD8 arány, CD3+/CD69+ sejtek aránya, interleukin- (IL-)6- és IL-10-szint (ng/ml), szolúbilis E-szelektin- (sE-szelektin) szint (ng/ml), szolúbilis intercelluláris adhéziós molekula 1- (sICAM-1) szint (ng/ml), valamint monocytákon és lymphocytákon a CD11a-, CD11b-, CD11c- és CD18-pozitív sejtek fluoreszcenciaintenzitása (FI). A Rodnan-féle skin score meghatározása a plazmaferezis-kezelés elkezdése előtt és minden kezelési sorozat után, a laboratóriumi vizsgálatok minden plazmaferezis kezelés előtt és után történtek.

Rodnan-féle skin score

A sclerodermás bőrérintettség meghatározására a modifikált Rodnan-féle skin score-t alkalmaztuk. A szemikvantitatív módszer során a vizsgáló tapintással értékeli a bőr megvastagodásának mértékét a test 17 meghatározott területén, és 0-tól 3-ig adható pontszámmal jelzi az adott bőrterület érintettségét (0 = normális bőr, 3 = extrém vastag, nem elemelhető). A 17 terület összeadott pontértéke adja a modifikált Rodnan-féle skin score-t.

1. táblázat: A plazmaferezis-kezelésben részt vett betegek klinikai manifesztációi

Beteg (nő/ffi)	Kor (év)	SSc forma	Pulmonalis manifesztáció	Cardialis manifesztáció	Gastrointestinalis manifesztáció	Egyéb	Szerológia
1. nő	26	Diffúz kután	Fibrotizáló alveolitis	Ventr.és supraventr. extrasystolia	Oesophagus Vékony- és vastagbél	Myositis	Anti-Scl70 pozitív
2. ffi	40	Diffúz kután	Fibrotizáló alveolitis + bibasilaris fibrosis	–	Oesophagus	–	–
3. nő	69	Diffúz kután	Pulmonalis fibrosis	Ventricul. extrasystolia	Oesophagus	–	–
4. nő	38	Diffúz kután	Fibrotizáló alveolitis + pulmonalis fibrosis	Relaxatiós zavar, ventricularis extrasystolia	Oesophagus, vékony- és vastagbél	Szeropozitív rheumatoid arthritis	Anti-ENA pozitív
5. nő	53	Diffúz kután	–	–	–	–	–

Sejtfelszíni CD markerek meghatározása

A sejtfelszíni CD markerek meghatározása heparinnal alvadásgátolt vérből történt. A vér 100 µl-ét fluoreszcens festékkel konjugáltatott monoklonális ellenanyaggal inkubáltuk fél órán keresztül szobahőmérsékleten, sötétben. A vörösvérsejteket lizáltuk, majd a sejteket paraformaldehiddel fixáltuk „Coulter Qprep" (Coulterm Hialeah, FL) protokoll szerint. A használt monoklonális ellenanyagok: anti-humán CD3-FITC; anti-humán CD8-FITC (SIGMA, St. Louis, MO); anti-humán CD4-PE; anti-humán CD19-PerCP; anti-humán CD3-FITC/HLADR-PE (Immunotech, Hieliah, FL); anti-humán CD56-PE; anti-humán CD69-CyChrome (Becton Dickinson Mountain, View, CA); anti-humán CD11a-FITC; anti-humán CD11b-FITC; anti-humán CD11c-FITC; anti-humán CD18-FITC (Caltag).

A mintákat Coulter EPICS XL áramlási citométerrel értékeltük, az analízist a System II. 3.0. szoftverrel végeztük. A lymphocytákat nagyságuk, illetve a granuláltságuk alapján különítettük el a monocytáktól, illetve granulocytáktól, majd a vizsgált sejtpopuláción belül meghatároztuk, hogy a sejtek hány százaléka hordozza felszínén a vizsgált markert. Az adhéziós molekulák esetében egy kalibrációs lépést követően meghatároztuk a molekulák számával arányos fluoreszcencia intenzitását (FI) is.

Szolúbilis citokinek és adhéziós molekulák meghatározása

A szolúbilis IL-10, IL-6 meghatározása klasszikus ELISA-technikával, szérumból történt, melyhez a Pharmingen cég anti-human cytokines OptEIA ELISA setjeit használtuk.

Szintén ELISA-technikával határoztuk meg a szérum sE-szelektin és sICAM-1 koncentrációját (Hycult Biotechnology).

Az eredményeket betegenként tüntettük fel. A táblázatokban a klinikai és laboratóriumi paraméterek közül a kezelés előtti értékek és a legutolsó plazmaferezis utáni értékek szerepelnek.

2. táblázat: Az 1. beteg (26 éves nőbeteg) plazmaferezis-kezelés előtti és az utolsó kezelés utáni immunológiai paraméterei és Rodnan-féle skin score értéke

		Kezelés előtt	7 hónap múlva
Rodnan-féle skin score		36	19
CD3+ (%)		77	70
CD4/CD8		47/21	42/24
CD3+/CD69+		1,8	0,9
IL-10 (ng/ml)		13,97	3,2
sE-szelektin (ng/ml)		8,38	4,56
sICAM (ng/ml)		100	48
CD11a (FI)	Ly	17	7,57
	Mo	38	3,95
CD11b (FI)	Ly	11,6	5,69
	Mo	45,0	13,1
CD11c (FI)	Ly	14,7	6,4
	Mo	54,8	14,3
CD18 (FI)	Ly	32	26,6
	Mo	174	45,2

3. táblázat: A 2. beteg (40 éves férfi beteg) plazmaferezis-kezelés előtti és az utolsó kezelés utáni immunológiai paraméterei és Rodnan-féle skin score értéke

		Kezelés előtt	4 hónap múlva
Rodnan-féle skin score		41	28
CD3+ (%)		75	77
CD4/CD8		53/20	43/20
CD3+/CD69+		1,3	0,2
IL-10 (ng/ml)		15,87	0,04
CD11a (FI)	Ly	29	18,3
	Mo	59,5	49,1
CD11b (FI)	Ly	6,28	10,5
	Mo	39,4	32,9
CD11c (FI)	Ly	14,2	10,4
	Mo	82,8	44
CD18 (FI)	Ly	46,4	31,4
	Mo	194	155,1

Eredmények

1. 26 éves nőbeteg, akinél 2000-ben jelentkezett Raynaud-szindróma, sclerodactylia, polyarthralgia, majd 2001-ben szülést követően néhány hónap alatt diffúz sclerodermás bőrtünetek, hypo-hyperpigmentatio. Belső szervi manifesztációként a tüdő-HR-CT fibrotizáló alveolitist, szív-ultrahangvizsgálat relaxációs zavart jelzett, ami mellett halmozott supraventricularis és ventricularis extrasystole is a cardialis érintettséget támasztotta alá. A klinikai tünetek és gastrointestinalis vizsgálatok a teljes gastrointestinalis tractus involváltságát jelezték. Emellett myositis is zajlott. A betegségre jellemző immunszerológiából Scl70-pozitivitás emelhető ki. A betegnél 3 havonta történt plazmaferezis-kezelés, összesen eddig 3 alkalommal. A plazmaferezis-kezelés előtti és az utolsó kezelést követően mért Rodnan-féle skin score értékeket és az immunológiai paramétereket a *2. táblázat* tartalmazza.

2. 40 éves férfi beteg, akinek 2002. januárban jelentkeztek néhány hónap alatt progrediáló diffúz sclerodermás bőrtünetei, ami mellett belső szervi manifesztációként fibrotizáló alveolitis, már bazálisan kialakult pulmonalis fibrosis, oesophagus-passzázsvizsgálat során nyelőcső-dysmotilitas, szív-ultrahangvizsgálattal 34 Hgmm jobb kamrai nyomás volt igazolható. A betegségre jellemző immunszerológiai pozitivitás (antinukleáris faktor – ANF, anti-Scl-70, anticentromer antitest) nem volt észlelhető. A betegnél 3 havonta történt plazmaferezis, összesen eddig 2 alkalommal. A plazmaferezis-kezelés előtti és az utolsó kezelést követően mért Rodnan-féle skin score értékeket és az immunológiai paramétereket a *3. táblázat* tartalmazza.

3. 69 éves nőbeteg, akinek anamnézisében korábban hypertonia essentialis, idült ischaemiás szívbetegség, degeneratív mozgásszervi betegségek szerepelnek. 2001. szeptemberben vettük klinikánkon gondozásba szisztémás sclerosis diffúz kután formája miatt, a bőrtünetek néhány hónapos progresszív kialakulását követően. Neoplasma irányú vizsgálatok negatívak voltak. A belső szervi manifesztációként pulmonalis fibrosis, cardiomyopathia relaxációs zavarral, ventricularis extrasystolék és oesophagusérintettség igazolódott. A betegségre jellemző immunszerológiai paraméterek negatívak voltak. A betegnél 3 havonta történt plazmaferezis, összesen 2 alkalommal. A plazmaferezis-kezelés előtti és az utolsó kezelést követően mért Rodnan-féle skin score értékeket és az immunológiai paramétereket a *4. táblázat* tartalmazza.

4. táblázat: A 3. beteg (69 éves nőbeteg) plazmaferezis-kezelés előtti és az utolsó kezelés utáni immunológiai paraméterei és Rodnan-féle skin score értéke

	Kezelés előtt	4 hónap múlva
Rodnan-féle skin score	37	21
CD3+ (%)	64	52
CD4/CD8	40/8	41/13
CD3+/CD69+	1	0,3
IL-10 (ng/ml)	22,46	3,26
sICAM (ng/ml)	96	42
CD11a (FI) Ly	16,7	12,7
Mo	53,4	32,7
CD11b (FI) Ly	5,95	5,85
Mo	34,8	25,9
CD11c (FI) Ly	9,54	10
Mo	10	30,6
CD18 (FI) Ly	21,7	30,6
Mo	128,1	85,7

5. táblázat: A 4. beteg (38 éves nőbeteg) plazmaferezis-kezelés előtti és az utolsó kezelés utáni immunológiai paraméterei

	Kezelés előtt	1 hét múlva
CD3+ (%)	69	72
CD4/CD8	51/21	42/24
CD3+/CD69+	0,8	0,7
IL-10 (ng/ml)	57	36,9
sE-szelektin (ng/ml)	59	27,93
IL-6 (ng/ml)	62,42	43,2

4. 38 éves nőbeteg, akinek 2000-ben igazolódott szeropozitív rheumatoid arthritise, majd 2001-ben szisztémás sclerosis diffúz kután formája. Belső szervi manifesztációként a tüdő-HR-CT-vizsgálat pulmonalis fibrosis mellett aktív fibrotizáló alveolitist, szívultrahangvizsgálat relaxációs zavart jelzett, ami mellett ventricularis extrasystolia volt észlelhető, illetve a tartós klinikai tünetek (refluxos panaszok, hasmenés) teljes gastrointestinalis érintettség mellett szóltak. Az immunszerológiából anti-ENA-pozitivitás emelhető ki. A betegnél egy alkalommal történt 3 sorozatból álló plazmaferezis-kezelés. A plazmaferezis-kezelés előtti és az utolsó kezelést követően mért Rodnan-féle skin score értékeket és az immunológiai paramétereket az *5. táblázat* tartalmazza.

5. 53 éves nőbeteg, akinek néhány hónap alatt alakultak ki sclerodermára jellemző diffúz bőrtünetei 2000-ben. A bőrtünetek mellett belső szervi manifesztációk nem voltak kimutathatók. Az immunszerológiából krioglobulin-pozitivitás emelhető ki. A betegnél 2 alkalommal történt 3–3 kezelésből álló plazmaferezis. Esetében csak a Rodnan-féle skin score került ellenőrzésre, mely kedvezően változott a plazmaferezis-kezelések hatására, 30-ról 19-re csökkent.

A plazmafereziseket szisztémás sclerosis diffúz kután formáiban, egy éven belül kialakult bőrtünetek esetében végeztük. Szisztémás sclerosisban a plazmaferezis-kezelés módjára, az eltávolítandó plazma mennyiségére és a kezelés ütemezésére vonatkozóan kontrollált adatok nem állnak rendelkezésre az irodalomban. Mi az egyéb autoimmun betegségekben (nem krízishelyzetekben) ajánlott protokollokhoz hasonló közepes agresszivitású kezelési volument alkalmaztuk egy kezelési sorozaton belül. Tekintettel arra, hogy tartós immunmoduláns hatást kívántunk elérni egy olyan betegségben, ahol hónapokban, illetve években mérhető a klinikai progresszió, ezért a pozitív immunmoduláns hatás tartós biztosítására 3 havonta ismételtük a kezelési sorozatokat.

Eddig kezelt betegeink esetében a plazmaferezis-kezelés egy betegnél 3 havonta 3 alkalommal, 3 betegnél 2 alkalommal történt. A klinikai paraméterekből egyértelműen megfigyelhető volt a bőrtünetek javulása, a modifikált Rodnan-féle skin score csökkenése. Figyelembe véve azt, hogy a plazmaferezis elkezdéséig a bőrtünetek valamennyi betegben progrediáltak és a regresszió a plazmaferezis után indult meg, feltehető, hogy ebben nem a bőrtünetek spontán regressziója játszott szerepet, ami egyébként megfigyelhető a scleroderma diffúz kután formájában. A plazmaferezis mellett 2 beteg kapott ciklikus cyclophosphamid-kezelést fibrotizáló alveolitis miatt tartósan, ami immunszuppresszív kezelésként elfogadott sclerodermában, fibrotizáló alveolitis esetén (a kezelés során betegeink havonta 800 mg cyclophosphamidot kaptak infúzióban legalább 6 hónapig, majd tüdő-HR-CT-kontroll után folytattuk a kezelést legalább egy évig, amennyiben a HR-CT még jelezte az alveolitis fennállását). Valamennyi beteg szupportív terápiaként pentoxifillint (2 × 400 mg), Ca-csatorna-blokkolót (leggyakrabban nifedipint, de egyéb Ca-csatorna-blokkoló is alkalmazható), E-vitamint (másnaponta 100 mg) és ACE-gátló kezelést (a legtöbb irodalmi adat captopril alkalmazásával kapcsolatos, de a többi ACE-gátló is alkalmazható) kapott. A bőrtünetek javulása mellett nem romlottak a belső szervi manifesztációk, illetve újak nem jelentek meg, ami egyébként jellemző a diffúz kután formára. A kezelés során számottevő mellékhatást nem észleltünk.

A klinikai tünetek javulásával az aktivitási markernek tekinthető paraméterek is pozitív irányban változtak. A betegeknél megfigyelhető volt a magasabb CD3-pozitív sejtarány, ami nem változott a kezelések során. Ugyanakkor a kezdetben normálisnál magasabb CD4/CD8 arány csökkent. Ugyancsak csökkent a plazmaferezisek során a korai aktivációs marker, a CD69 expressziója.

A szolúbilis citokinek és adhéziós molekulák vizsgálatakor is egyértelmű, konzekvens csökkenést észleltünk az IL-10-, IL-6-, sE-szelektin-, sICAM-1-szintekben, illetve a lymphocytákon és monocytákon a CD11a-, CD11b-, CD11c- és CD18-expresszióban (CD11a/CD18 – LFA-1 ligandja az ICAM-1 is, CD11b/CD18 – MAC-1 ligandja az ICAM-1is).

Megbeszélés

Jacobs és mtsai 18 beteg esetében vizsgálták a plazmaferezis hatását szisztémás sclerosisos betegek microcirculatiójára. Négy ferezist (hetente 1 alkalommal) követően a betegeknél megszűntek a Raynaud-szindróma tünetei, a hidegprovokációra adott kóros vá-

lasz, illetve gyógyultak az ujjfekélyek. Szignifikánsan csökkent a vörösvértestek aggregációja és a plazmaviszkozitás. Négy beteg 3 év után is panaszmentes volt, 14 betegnél ugyan visszatértek a Raynaud-os tünetek 6–9 hónappal a kezelés után, de fekélyek egyáltalán nem alakultak ki ismételten és a bőr kapilláris-vérátáramlása szignifikánsan magasabb maradt a következő 24 hónap során. Ezek alapján a plazmaferezis-kezelés hosszabb távú hatással alkalmas a súlyos végtagischaemia kezelésére SSc-ben (7).

Vlasenko és mtsai 12 szisztémás sclerosisban szenvedő betegnél végeztek plazmaferezist, akiknél a hagyományos gyógyszeres terápia ineffektív volt, vagy a kezelést a mellékhatások miatt fel kellett függeszteni. A betegeknél 2–3 napos időközökben történt plazmaferezis összesen 3–5 alkalommal (egy kezelés során 1000–1200 ml plazma eltávolításával), ami után a klinikai manifesztációk regressziója következett be (12).

Dau és Callahan 8 szisztémás sclerosisos beteg kombinált plazmaferezis-cyclohposphamid-prednison kezelése során nemcsak a klinikai manifesztációk javulását figyelték meg, hanem a laboratóriumi aktivitási paraméterek csökkenését is észlelték. Ezen esetekben kiinduláskor magasabb volt a CD4+ sejtek aktivációját jelző HLA-DR-expresszió és alacsonyabb volt a CD8+ T-sejtek aránya. A kezelés során csökkent az NK-, B-sejtszám, a szérum IgG-szint és ANF-titer, normalizálódott a CD4:CD8 arány (4).

Wach és mtsai súlyos lokalizált scleroderma esetében (3 beteg) igazolták a plazmaferezis hatékonyságát (13).

Olyan esetekben igazolták még a plazmaferezis szükségességét és hatékonyságát, ahol a szisztémás sclerosis mellett más súlyos, immunológiai eredetű kórkép is fennáll egyidejűleg (pl. SSc + pulmonalis haemorrhagia akut veseelégtelenséggel (2), microangiopathiás haemolyticus anaemia és thrombocytopenia (8), necrotizáló crescentic glomerulonephritis (pauci-immune) (9).

A kóros endothelfunkció egyik elsődleges tényezője a szisztémás sclerosis patogenezisének. A megváltozott endothelaktivitás jele a sejtfelszíni adhéziós molekulák expressziójának fokozódása, ezzel párhuzamosan szisztémás sclerosis betegekben emelkedett a szolúbilis adhéziós molekulák szintje – sICAM-1, sVCAM-1, sE-szelektin) is. (Ezen belül az említett molekulák szintje még szignifikánsan emelkedik scleroderma renalis krízisben, a renalis érintettség nélküli betegekhez képest) (1, 11).

A sVCAM-1- és sE-szelektin-szint változása korrelál a betegség súlyosságával, csökken a vesefunkció a skin score javulásával, és emelkedik a pulmonalis funkciók romlásával párhuzamosan. Ugyanakkor nem változott a sICAM-szint a klinikai változásokkal párhuzamosan (5).

A szérum IL-6- és IL-10-szint korrelációt mutat a total skin score-ral szisztémás sclerosisban. Koncentrációjuk magasabb a diffúz kután formában a limitált formához viszonyítva. Ezen belül az IL-10-szint korrelál a pulmonalis fibrosissal is (6, 10). Az irodalmi és saját eredményeink összességében arra utalnak, hogy a plazmaferezis-kezelésnek kedvező immummoduláns hatásai vannak szisztémás sclerosisban, ezek alapján a plazmaferezis ajánlható és indokolt lehet azokban a kb. egy éven belül kezdődött SSc-s esetekben, ahol a gyógyszeres terápia mellett is gyors progresszió észlelhető (pl. néhány hónapon belül kialakuló diffúz tüdőfibrosis, alveolitisszel, súlyos cardiomyopathia diastolés funkciózavarral, malignus ritmuszavarokkal, súlyos, cachexiával járó gastrointestinalis érintettség, súlyos sclerodermás nephropathia, progrediáló diffúz bőrtünetek, fenyegető végtagischaemia többszörös ulceratióval, gangraenákkal). Ugyanakkor a kezelés hatékonyságának további igazolására, illetve annak megfigyelésére, hogy a plazmaferezis kezelés hatékonyabbá teszi-e az immunszuppresszív terápiát („érzékenyíti-e a beteget az immunszuppresszív kezelésre"), további, nagyobb betegszámot bevonó vizsgálatok szükségesek.

IRODALOM: 1. *Andersen, G. N., Caidahl, K., Kazzam, E. és mtsai*: Correlation between increased nitric oxide production and markers of endothelial activation in systemic sclerosis: findings with the soluble adhesion molecules E-selectin, intercellular adhesion molecule 1 and vascular cell adhesion molecule 1. Arthritis Rheum., 2000, *43*, 1085-1093. – 2. *Bar, J., Ehrenfeld, M., Rozenman, J. és mtsai*: Pulmonary-renal syndrome in systemic sclerosis. Semin. Arthritis Rheum., 2001, *30*, 403-410. – 3. *Clements, P., Lachenbruch, P., Seibold, J. és mtsa*: Inter- and intra-observer variability of total skin sickness score (modified Rodnan) in systemic sclerosis (SSc). J. Rheumatol., 1995, *22*, 1281-1285. – 4. *Dau, P. C., Callahan, J. P.*: Immune modulation during treatment of systemic sclerosis with plaspmapheresis and immunosupressive drugs. Clin. Immunol. Immunopathol., 1994, *70*, 159-165. – 5. *Denton, C. P., Bickerstaff, M. C., Shiwen, X. és mtsai*: Serial circulating adhesion molecule levels reflect disease severity in systemic sclerosis. Br. J. Rheumatol., 1995, *34*, 1048-1054. – 6. *Hasegawa, M., Fujimoto, M., Kikuchi, K. és mtsa*: Elevated serum levels of interleukin 4 (IL-4), IL-10 and IL-13 in patients with systemic sclerosis. J. Rheumatol., 1997, *24*, 328-332. – 7. *Jacobs, M. J., Jorning, P. J., VanRhede van der Kloot, E. J. és mtsai*: Plasmapheresis in Raynaud,s phenomenon in systemic sclerosis: a microcirculatory study. Int. J. Microcirc. Clin. Exp., 1991, *10*, 1-11. – 8. *Mimori, A., Nara, H., Kaneko, N. és mtsai*: Three patients with systemic sclerosis complicated by microangiopathic hemolytic anemia and thrombocytopenia. Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi, 2000, *23*, 57-63. – 9. *Omote, A., Muramatsu, M., Sugimoto, Y. és mtsai*: Myeloperoxidase-specific anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies – related scleroderma renal crisis treated with double-filtration plasmapheresis. Intern. Med., 1997, *36*, 508-513. – 10. *Sato, S., Hasegawa, M., Takehara, K.*: Serum levels of interleukin-6 and interleukin-10 correlate with total skin thickness score in patients with systemic sclerosis. J. Dermatol. Sci., 2001, *27*, 140-146. – 11. *Stratton, R. J., Coghlan, J. G., Pearson, J. D. és mtsai*: Different patterns of endothelial cell activation in renal and pulmonary vascular disease in scleroderma. QJM, 1998, *91*, 561-566. – 12. *Vlasenko, A. N., Vorobev, A. A., Matveev, S. I.*: Clinical effectiveness of plasmapheresis and lymphocytoplasmapheresis in patients with systemic scleroderma. Klin. Med. (Mosk)., 1992, *70*, 57-61. – 13. *Wach, F., Ullrich, H., Schmitz, G. és mtsai*: Treatment of severe localized scleroderma by plasmapheresis – report of three cases. Br. J. Dermatol., 1995, *133*, 605-609.

(Szűcs Gabriella dr., *Debrecen*, Móricz Zs. krt. 22. 4004)



AKTIL® DUO

otthonosan

a légúti fertőzések gyógyításában

Aktillal aktívan!

RICHTER GEDEON RT.

lek

1103 Budapest, Gyömrői út 19-21.

Orvoslátogató Hálozat: 431-4010, Orvostudományi Főosztály: 431-5773

További részletes információt az alkalmazási előírás tartalmaz!

Az oxidatív stressz és az artériás vérellátás szerepe a transzplantált májgraft működésében

Kóbori László dr.[1], Sárváry Enikő dr.[1], Nemes Balázs dr.[1], Lakatos Márta[1], Fehérvári Imre dr.[1], Görög Dénes dr.[1], Dallos Gábor dr.[1], Gerlei Zsuzsa dr.[1], Fazakas János dr.[1], Tóth Tibor dr.[1], Lengyel Gabriella dr.[2], Fehér János dr.[2] és Járay Jenő dr.[1]

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Transzplantációs és Sebészeti Klinika, Budapest (igazgató: Járay Jenő dr.)[1]
II. Belgyógyászati Klinika (igazgató: Tulassay Zsolt dr.)[2]

Bevezetés: A transzplantált májgraft funkciója függ a prezervációs, reperfúziós ártalmaktól és a jó artériás vérellátástól. A reperfúzió után a szervezet oxidatív stressz állapota fokozódik, és ezt tovább fokozhatja egy arteria hepatica thrombosisa miatt kialakult hypoxia. *Célkitűzés:* A vizsgálat célja a májtranszplantáción átesett betegek oxidatív stressz állapotának felmérése volt a perioperatív időszakban. *Módszer:* A prospektív vizsgálat során 32 májtranszplantáción átesett beteg klinikai adatait dolgozták fel, és az oxidatív stressz fokának megítélésére a mieloperoxidáz (MPO) enzim monitorozása történt. *Eredmények:* A leggyakoribb alapbetegség, 14 esetben (43%) a C-vírus okozta cirrhosis volt. A 32 betegen 34 májátültetés történt a 2 akut retranszplantáció miatt. Jó volt a graftműködés 24 betegnél (75%). Az elvesztett 8 beteg közül 2 esetben akut májelégtelenség volt az indikáció, 2 esetben primer graftelégtelenség, 4 esetben késői szövődmények alakultak ki. Arteria hepatica thrombosis 4 betegnél (11 %), akut rejekció 12 betegnél (35%) lépett fel. Az MPO mérések adatait feldolgozva elmondható, hogy már műtét előtt magas, átlagosan 65 ng/ml körüli aktivitás volt mérhető. A műtétet követő 48 órában az MPO szignifikánsan ($p < 0,0001$) átlagosan 123 ng/ml körüli értékre emelkedett és egy hét múlva csökkent az eredeti értékre. Akut májelégtelenség és artériás thrombosis esetén az MPO értéke minden esetben emelkedett volt. Rejekció esetén nem volt szignifikáns MPO-emelkedés, de a meghalt betegeknél az MPO-szint végig magas volt. *Következtetések:* Az MPO enzim monitorozásával sikerült bebizonyítani, hogy a májbetegek már a műtét előtt fokozott oxidatív stressz állapotban vannak, és ez csak fokozódik műtét után, különösen akut májelégtelenségben és artériás thrombosis esetén. Az enzim magas szintje rossz prognózist jelzett. Törekedni kell tehát a reperfúziós ártalmak csökkentésére és „ideális" artériás vérellátást kell biztosítani minden májgraftnak.

Kulcsszavak: májtranszplantáció, oxidatív stressz, arteria hepatica thrombosis, mieloperoxidáz

The role of the oxidative stress and arterial blood supply after liver transplantation. *Introduction:* Reperfusion injury and hepatic artery thrombosis are major causes of graft failure after liver transplantation. The magnitude of oxidative stress increases after reperfusion and the appearence of an arterial thrombosis presents a higher risk for the graft and patient survival. *Aim of the study:* The aim of the study was to detect the level of oxidative stress in the perioperative period of transplantation. *Methods:* Clinical documentations of 32 patients were investigated and the level of myeloperoxidase (MPO) was measured for the monitoring of the oxidative stress. *Results:* The mean age of the patients was 43 years and hepatitis C cirrhosis was the most common indication (14 cases, 43%). Two retransplantations were done. In 24 cases (75%) the primary graft functions and patient survival were good. Eight patients died, in two cases because of acute liver failure, in two cases due to primary non function and in four cases due to late complications. The incidence of hepatic artery thrombosis was 11% (4 cases) and the incidence of acute rejection was 35% (12 cases). The level of MPO was higher (65 ng/ml) in all patients before operation. After the first 48 hours this level increased significantly ($p < 0.0001$) up to the mean level of 123 ng/ml and decreased after one week. In the cases with acute liver failure and hepatic artery thrombosis high levels of MPO were measured. *Conclusion:* This study provides evidence of increased oxidative stress before liver transplantation. The magnitude of these changes increased after operation, mostly in cases with acute liver failure and hepatic artery thrombosis. Reducing the reperfusion injury and performing an „ideal" arterial supply for the livergraft present better survival.

Key words: liver transplantation, oxidative stress, hepatic artery thrombosis, myeloperoxidase

Az irodalmi adatok alapján a világon évente több ezer, Magyarországon több mint 6000 beteg hal meg májelégtelenségben. Az akut és krónikus májelégtelenség egyetlen radikális és hosszú távú túlélést biztosító gyógymódja a transzplantáció. A különböző konzervatív kezelési módszerek csak átmeneti meg-

oldásként szerepelhetnek, de a végleges megoldás a májtranszplantáció (MTX) marad. Az átültetést követő mai eredemények jónak mondhatóak, és a Kaplan–Meier-féle átlagos hároméves túlélés 65–80% feletti, amely függ az alapbetegségtől, a beteg állapotától és a perioperatív szövődményektől (6, 34). Az indikációs terület igen széles körű, felnőtteknél és gyerekeknél egyaránt szóba jön. A leggyakoribb indikációk a különböző eredetű cirrhosisok, a parenchymás és cholestaticus májbetegségek. Gyerekeknél a fejlődési rendellenességek és a metabolikus májbetegségek dominálnak az indikációs körben. Az esetek 15–20%-ában akut májelégtelenségről van szó, amelynek mortalitása 80% feletti. Ezen esetekben szintén csak az idejében elvégzett sürgős transzplantáció segíthet és átlagosan 60% feletti túlélést eredményez.

A transzplantált betegek jó életminőségét a megfelelő májgraftműködés biztosítja. A hazai májtranszplantációs program során eddig több mint 150 MTX történt. Az átlagos hároméves Kaplan–Meier-túlélés 67% volt, indikációtól függetlenül. Az MTX eredményessége az alapbetegség és műtéti technikán túl a szervezetben lejátszódó immunológiai és szabad gyökös folyamatoktól is függ. A korai és késői graftműködés függ a prezervációs, reperfúziós ártalmaktól és a graft vérellátásától (8). A legtöbb nehezséget technikailag az artériás vérellátás okozza, amelynek elégtelensége súlyos hypoxiás állapotot eredményez és fokozza az eleve magas szintű oxidatív stressz állapotot. A hypoxia a szöveti necrosis mellett minden esetben érfalat is károsító szabadgyök-felszabadulással jár (11, 35). Ezen tényezők akut vagy krónikus graftkárosodáshoz vezetnek és a betegek általában csak retranszplantációval menthetők meg. Tehát a jó eredmények elérése céljából törekedni kell mindazon tényezők kiküszöbölésére, amelyek rontják az igen rossz állapotú betegek túlélési esélyeit. Az egyik ilyen tényező az „ideális" artériás vérellátás hiánya. A májtranszplantációt követő artériás thrombosis a leggyakoribb technikai szövődmény. Gyakorisága 10% feletti, és gyerek recipienseknél gyakoribb (14, 17, 21). Az arteria hepatica thrombosisának rizikófaktorai közül megemlíthető az artériák kis átmérője, az anatómiai variációk széles köre, az anastomosisok száma és donor artériás konduitok alkalmazása. Kifejezett portalis hypertensióban gyakran előfordul, hogy az arteria hepatica communisban az artériás nyomás gyengébb az átlagnál. A jelentősen fejlett arteria lienalis „ellopja" a vért a hiperkinetikus lépkeringés miatt. Ezen esetekben a lépartéria-aneurysmák is gyakoribbak (13%), és az esetleges transzplantáció utáni rupturájuk fatális kimenetelű (12). A vena cava és a vena portae szövődményei ritkábbak, 2% körüliek (28). A májtranszplantációs technikák fejlődésével az artériás vérellátási nehézségek variációja csak fokozódott, és egyre nagyobb szükség van újabb alternatívák kidolgozására. A split és élő donoros májátültetés a technikai nehézségeket csak növelte, de az eredmények ennek ellenére jók, és a szerény donorszám egyetlen alternatívái (5, 24, 27). A transzplantációt követő időszakban az immunológiai folyamatok uralják a képet, és a rejekció mellett a fertőzéses szövődmények (bakteriális, vírus- és gombafertőzések) is megjelenhetnek.

A szervezetben megnő a szabadgyök-reakciók intenzitása, és ezek közömbösítése bonyolult folyamat az immunszuppresszió miatt. Ezen oxidatív stresszállapotot tovább rontja egy esetleges artériás keringési elégtelenség okozta állandó hypoxia és necrosis.

A szabad gyökök mennyiségét közvetlenül nehéz mérni, mivel a másodperc törtrésze alatt átalakulnak. Mérésüket közvetve végezhetjük el a védekező antioxidáns rendszer monitorozásával. Az antioxidáns rendszer egyik lényeges alkotója az a neutrophil granulocytákból felszabaduló mieloperoxidáz enzim (MPO), amelynek mérésével a szabadgyök reakciókról kapunk információt. Az MPO a szabadgyök-reakciók katalizátora, és számos molekuláris kórélettani folyamatban is részt vesz. Ezen folyamatok a graft és az erek morfológiai változását is befolyásolják. Az igen magas rizikójú, májtranszplantáción átesett betegek követése szempontjából fontos információkhoz juthatunk az oxidatív stresszállapot ismeretével.

A fent említett nehézségek miatt azt terveztük, hogy a hazai májtranszplantált betegeken prospektív úton megvizsgáljuk a szabadgyök-reakciók mértékét a klinikai szövődmények és eredmények tükrében.

Betegek és módszerek

A prospektív klinikai vizsgálat 32 májtranszplantáción átesett betegen történt. A vizsgálatok során a betegeket felvilágosítottuk a vizsgálat folyamatáról és a lehetséges szövődményekről. A betegjogi és etikai szabályokat minden téren szigorúan betartottuk. A betegeket a májtranszplantációs bizottság által ellenőrzött várólista alapján transzplantáltuk. Egészséges kontrollként az intézet önkéntes dolgozóit választottuk. Az egymást követő májtranszplantációk során vizsgáltuk a betegek demográfiai adatait, az alapbetegséget, a Child–P-stádiumot és a donor adatait. A szervprezerváció idejét, a hideg ischaemiás időt is jegyeztük. A klinikai lefolyást és szövődményeket a műtéttől kezdve vizsgáltuk, figyelembe véve a laboratóriumi, a szövettani és a diagnosztikai vizsgálatok eredményeit. Az MPO enzimszint monitorozását a perioperatív időszakban tervezetten végeztük el. A vérmintákat műtét előtt, alatt (reperfúzió után 1 órával a vena hepatica és szisztémás vénás vérből) és műtét után 48 órával, majd az első héten (168 óra) tervezetten vettük le. A méréseket MPO-EIA „szendvics" ELISA-technikával végeztük (Bioxytech MPO-EIA, katalógusszám 21013, Oxis Research). A vizsgálat során a poliklonális anti-MPO reakcióját mértük (aL 405 nm).

A májtranszplantáció a donor és recipiens adatok figyelembevételével történt a klinika által alkalmazott algoritmus és standard protokoll alapján, szigorúan betartva az allokációs szabályokat. A donor májat Custodiol- (HTK) és UW- (University of Wisconsin) oldattal prezerváltuk.

Az orthotopicus átültetés során egyaránt használtunk standard és piggy-back technikát is. Az immunszuppressziós kezelést szintén protokoll alapján állítottuk be (cyclosporin A, mycophenolat-mofetil és prednisolon). A rejekciókat a klinikai kép alapján vagy szükség esetén májbiopszia (Banff-score) után kezeltük három egymást követő

szteroid bólussal (3 × 1 g Solu-Medrol). A szteroidkezelésre rezisztens eseteknél konverziót alkalmaztunk, a ciclosporin helyett tacrolimust vezettünk be. Az akut graftelégtelenség, artériás thrombosis esetén, szükség szerint akut retranszplantációt végeztünk. A transzplantáció körüli és utáni májműködést laboratóriumi vizsgálatokkal (SGPT, bilirubin, protrombinaktivitás, kreatinin) kontrolláltuk, és a klinikai szövődményeket feljegyeztük, különös tekintettel a graftkárosodásra, az artériás szövődményekre, az akut rejekcióra, a veseelégtelenségre és a fertőzésekre.

A statisztikai analízisek feldolgozását SPSS 10.0 program segítségével végeztük. A különböző időpontból származó (műtét előtt 2 órával, műtét után 48, ill. 168 órával) MPO-értékeket párosított student t teszttel hasonlítottuk össze. A $p < 0,05$ értékeket szignifikánsnak tekintettük.

Eredmények

A prospektív vizsgálatba bevont 32 beteg átlagos életkora 43,75 év volt (12–62 év). Egy gyereknél történt MTX autoimmun cirrhosis miatt. A férfi/nő arány 14/18 volt. Az alapbetegségek közül a C-vírus okozta cirrhosis volt a leggyakoribb, 14 esetben (43,75%). Hat esetben (18,75%) toxikus és alkoholos károsodás, 3 esetben (9,37%) autoimmun cirrhosis, 4 esetben (12,5%) cholestaticus májbetegség, 2 esetben (6,25%) Budd–Chiari-szindróma és 3 esetben (9,37%) akut májelégtelenség miatt történt transzplantáció. Egy esetben kombinált máj- és vesetranszplantáció történt C-vírus okozta cirrhosis és hozzá társult veseelégtelenség miatt. A betegek Child-P szerint B és C stádiumban voltak. 32 betegen 34 MTX történt 2 akut retranszplantáció miatt. Az egyik esetben artériás thrombosis, a másik esetben graftelégtelenség indokolta a retranszplantációt. Az MTX 22 esetben (64,75%) standard, 11 esetben (35,25%) piggy-back tecnikával történt. Az átlagos hideg ischaemiás idő 517 perc (370–737 perc) volt, míg a meleg ischaemiás idő átlaga 38 perc (32–65 perc) volt.

A májgraft működése 24 betegnél (75%), figyelembe véve a klinikai képet, a májműködést igazoló laboratóriumi paramétereket és szövettani vizsgálatok eredményeit, jó volt.

Ezen 24 betegnél a műtét utáni GPT átlaga az első 48 órában 214 U/l (85–320 U/l), az összbilirubinszint 56 µmol/l (23–120 µmol/l), a protrombinszint 48% (23–61%) volt. Az átlagos szérumkreatininszint 128 µmol/l (65–270 µmol/l) volt.

Nyolc beteget vesztettünk el graftelégtelenség és akut posztoperatív történések, mint hepatorenalis szindróma, többszervi elégtelenség kialakulása és infekciós szövődmények miatt. Az elvesztett 8 beteg közül 2 esetben akut májelégtelenség, 2 esetben primer graftelégtelenség volt a halálok, míg 4 esetben késői szövődmények (fertőzések, C-vírus-rekurrencia) léptek fel. Ezen betegcsoportban (8 beteg) az első hét után is a GPT átlaga 310 U/l (118–579 U/l), az összbilirubinszint 118 µmol/l (55–374 µmol/l), a protrombinszint 28% (21–42%) körül alakult. A szérumkreatinin-szint is magasabb, átlagosan 216 µmol/l (98–310 µmol/l) volt. A meghalt betegeknél minden esetben szükség volt hemodialízis-kezelésre a hepatorenalis szindróma kialakulása miatt. Arteria hepatica thrombosis alakult ki 4 esetben (11,76%), de minden graft és beteg a beavatkozások (thrombectomia, conduit, retranszplantáció) után meggyógyult. Akut rejekciót igazoltunk 12 esetben (35,29%). A rejekciókat szteroidbólussal kezeltük és 4 esetben volt szükség tacrolimus konverzióra szteroidrezisztens rejekció miatt.

Az MPO-mérések eredményei a következők voltak: az egészséges, kontrollcsoportban az átlag 10,12 ng/ml (1,5–25 ng/ml), a transzplantáció előtti átlagos érték 65 ng/ml volt. A transzplantációt követő első 48 órában az átlagos MPO-szint 123 ng/ml, míg az első hét után 80 ng/ml érték körül alakult. Az akut májelégtelenség miatt történt MTX előtt és után az MPO-szint igen magas volt, 142 és 361 ng/ml között ingadozott. Az arteria hepatica thrombosis után pedig szintén magas 151–365 ng/ml közötti MPO-szinteket mértünk. A meghalt betegeknél folyamatosan magas, 120–406 ng/ml közötti szinteket mértünk. Az intraoperatív időszakban (reperfúzió után) levett mintákban átlagosan 70 ng/ml (50–170 ng/ml) volt az MPO szintje. A rejekciós szövődmények kapcsán az MPO-mérések eredményei nem tértek el az átlagos 48 órás mérésektől.

A statisztikai analízisek eredményeit összefoglalva elmondható, hogy a különböző időpontban mért értékek szignifikáns eredményt adtak. A műtét előtti MPO-értékek átlaga 65,09 ± 86,45 ng/ml volt, szemben a műtét utáni 48 órában levett értékek átlagával, 123 ± 92,18 ng/ml ($p < 0,0001$) volt. A 48 órás értékek eredményeit összehasonlítva a 168 órás eredmények átlagával, 80,41 ± 107,99 ng/ml, szintén szignifikáns volt ($p < 0,0001$).

Megbeszélés

A májtranszplantáción átesett betegek prognózisát elsősorban a graftműködés dönti el. A bevezetőben már említett tényezők együttesen határozzák meg a túlélését. Az igen magas rizikójú, Child B és C stádiumú májbetegek általános állapota miatt ezen betegeken csak transzplantációval segíthetünk. Az MTX ma már rutin műtét, de igen megterhelő a betegekre nézve. Ezért törekednünk kell minden olyan rizikófaktor csökkentésére, amely rontja a túlélést. A graft működése sajnos nem nagyon befolyásolható. A primer graft működési elégtelensége lehet elfogadható [initial poor function (IPF)], de lehet súlyos is [primary non function (PNF)]. Az elégtelen graftműködés néha csak retranszplantációval oldható meg, amely egy újabb stressz a beteg számára és az átlagos túlélés nem jobb 50%-nál. Szerencsére gyakorisága ma már 10% alatti, de tovább kell törekednünk az arány csökkentésére. A májgraft működését befolyásoló tényezők közül említettük már a prezervációs, reperfúziós ártalmakat, a jó artériás vérellátás fontosságát és az oxidatív stressz jelentőségét.

Az MPO-mérések után megállapíthattuk, hogy már a műtét előtt a betegek oxidatív stressz állapotban voltak. A mért MPO-szint szignifikánsan magasabb volt a kontrollcsoporthoz képest. Ennek részben az is oka, hogy a cirrhoticus máj antioxidáns statusa nem elégséges a szabadgyök-reakciók mérsékléséhez. Tehát a betegek már a műtőasztalra ilyen fokozott rizikóval kerültek. Az MTX utáni MPO-értékek szignifikánsan tovább emelkedtek és 48 óra múlva átlagosan 123 ng/ml ($p < 0,0001$) körüli értékre álltak be, amely lassan egy hét után csökkent vissza az átlagos 77 ng/ml értékre. Tehát a perioperatív időszakban végig szignifákánsan magas MPO-értékeket kaptunk. Ez részben a műtéti stressz, a reperfúziós ártalom és az immunrendszer működési zavarával magyarázható. Az akut történések közül az arteria hepatica thrombosis emelhető ki elsősorban. Ezen esetekben az MPO még magasabb értékeket mutatott (151–365 ng/ml). Valószínűleg a már eleve magas szabadgyök-szint az artériás keringési elégtelenség (hypoxia) után tovább emelkedik, és a necrosis is kifejezettebb lesz. Az alapbetegségek tekintetében elmondható, hogy akut májelégtelenség esetén már műtét előtt igen magas MPO-érték (142–361 ng/ml) volt a jellemző. A rejekcióban nem volt szignifikáns MPO-szint-emelkedés.

A meghalt betegeknél is mindvégig magas (120–406 ng/ml) értékeket mértünk. Tehát elmondható, hogy a májtranszplantálcion átesett betegek eleve magasabb oxidatív stressz állapotban voltak, és ez csak fokozódott a műtét során. Műtét után az MPO-szint egy hét után csökkent és kiugró értékeket mutatott artériás szövődményekben. Az igen magas MPO-értékek pedig rossz prognózist jelentettek.

A fent említett vizsgálati eredmények és az irodalmi adatok figyelembevételével elmondhatjuk, hogy az MTX prognózisában az oxidatív stressznek igen fontos szerepe van, és a jó artériás vérellátás létfontosságú a korai és késői graft- és betegtúlélésben.

A szabad gyökök a krónikus graftkárosodás kialakulásában is részt vesznek (4,8,). A szabad gyökök a mikrocirkulációt is károsítják, és a folyamat fennmaradása esetén krónikus graftelégtelenség alakul ki (30, 32). Ezt a szöveti károsodást tovább rontja az akut endothellaesio és a T-sejt-aktiváció is, amelyek megjelenésében szintén szerepük van a szabad gyököknek (16, 35). A T-sejtek aktivációját a CD154 aktiválja, és ennek gátlása hatásos lehet a reperfúziós károsodás megelőzésében (26).

Az alloatherogenesis már közvetlenül a transzplantáció után megindulhat, és a transzplantált szerv krónikus átépülését (fibrosis) eredményezi (16). Itt is szerep jut a tartós hypoxiának egy artériás keringési elégtelenség esetén. A Kupffer-sejtekben is kimutatott MPO-aktivitásnak szintén szerepe van a fibroticus átépülésben (3, 33).

A reperfúziós károsodással kapcsolatban az utóbbi években számos kutatás történt. Ezen vizsgálatok leginkább a reperfúzió után megjelenő gyulladásos mediátorokkal – mint leukotriének, adhéziós molekulák és szabad gyökök – foglalkoznak. A neutrophil granulocyták inváziójának és a belőlük ilyenkor felszabaduló MPO-nak is igen fontos szerepe van ezen kórfolyamatokban (10, 22). Az ilyenkor felszabaduló szabad gyökök igen reaktívak és potenciálisan toxikusak. A reperfúzió és az ezt megelőző ischaemia után a xantinoxidáz felszaporodik a kalciumbeáramlás és a proteázok aktiválódása után. A xantinoxidáz révén oxigén hatására a xantin hipoxantinná alakul és szabad gyökök keletkeznek. Az így felszabaduló szuperoxid-anion és a hidroxilgyök igen káros hatású. A szabad gyökök hatására a lipidperoxidáció is magasabb fokú lesz (7, 18). A reperfúzió során aktiválódó szabad gyökök valószínűleg egy bifázisos folyamat eredményeként jelennek meg. Egyrészt az endothelsejtek felszínén aktiválódó xantinoxidáz, másrészt a klasszikus neutrophil granulocyta aktiváció útján.

A neutrophil granulocytákból felszabaduló MPO enzim (140 kDa) egy hemprotein, amely a mieloperoxidáz-halid rendszer része és a szabadgyök-reakciók katalizátora. Baktericid hatása is ismert. Az MPO katalizálja a halogénionok és a tiocianát oxidációját. Az aktivált neutrophil sejtek membránján a glukóz-6-P szén-dioxid és 2 db elektron keletkezésének kíséretében ribulóz-5-foszfáttá alakul át. Az elektronokat az aktiválodott NADPH-dependens oxidáz (citokróm-b jelenlétében) a molekuláris oxigénnek adja át. A reakció során szuperoxid-anion, majd hidrogén-peroxid képződik. Ezekből két sokkal hatásosabb oxidáló molekulacsoport, a haloidok és szuperaktív hidroxilgyök keletkezik. Gyorsan és hatásosan oxidálják bármely sejt falában lévő tioéter, szulfhidril telítetlen karboncsoportokat, így károsítva a sejteket és baktériumokat. Az MPO sejten kívül fejti ki szabadgyök-reakciót katalizáló szerepét (1, 7, 31).

Az MPO másodlagos messenger szerepet tölt be az interleukin-1-béta által stimulált sejtek szabályozásában is. Az interleukin-1-béta blokkolásával az MPO-szint csökken (29). Az MPO termelődését az IL-8 stimulálja és a reperfúziót követő sejtkárosodásban van szerepe. Mindezen hatások mellett az MPO fontos szerepet tölt be a szervezet antioxidáns védelmében, fiziológiás termelődése elengedhetetlen. Természetesen a reperfúzió során a folyamat felgyorsul, és sejtkárosodással járhat, amely befolyásolja a későbbi graftfunkciót. Az MPO szintje mérhető, és ezáltal az oxidatív stressz fokára, a neutrophil sejtek infiltrációjára utalhat. Az MPO-nak NADPH-oxidázt gátló hatását is leírták. Ennek eredményeként a NADPH és az NO termelődése fokozódik. Az NO vasodilatativ, simaizom-proliferációt és thrombocyta-aggregációt gátló hatású. Az MPO mindezek mellett még befolyásolja a HDL-anyagcserét is, fokozza a koleszterin kiáramlását a habos sejtekből (1, 2). Utóbbiak előnyös vazoprotektív hatást igazolnak és MTX után igen nagy jelentőségűek.

A reperfúziós ártalmak és az oxidatív stressz csökkentése érdekében törekedni kell a hideg és meleg ischaemiás idő csökkentésére (piggy-back), és a technikai szövődmény nélküli műtétre. A hirtelen hőhatásokat kerülni kell, és jó artériás vérellátást kell biztosítani a májnak. A graft reperfúzió előtti „átmosása" igen lényeges. Ez történhet saját portalis vérrel, Carolina rinse oldattal vagy 5% humán albuminnal egyaránt. Kerüljük a májvénák pangását,

figyeljünk a technikai szövődményekre (szűk vénás anasztomózis) és a vena cavában uralkodó nyomásra is. A kalcineurin-inhibitoroknak (cyclosporin, tacrolimus) ismert a szabadgyök-fogó hatása, de a szelén és az antioxidáns vitaminok alkalmazása is előnyös (13). A szuperoxid-diszmutáz (rh-SOD) szintén hatékony szabadgyök-fogóként alkalmazható a klinikumban (15). Az ösztrogének pedig fokozzák az MPO vazoprotektív hatását (1, 20). Kísérletes körülmények között jótékony hatásúnak írták le az interleukin-1-béta kostimulációt és előnyös hatású a kapszaicin is. Ez utóbbi a szenzoros idegrostokon keresztül fokozza a máj keringését és az endothelsejt prosztaciklintermelését (9, 29).

Egyébként a jól működő transzplantált máj antioxidáns kapacitása szintén létfontosságú. Ami azonban a vizsgálatunkból is kiderült és a klinikumban is jól ismert, az artériás vérellátás szerepe elsőrendű. A különböző anatómiai variációk megoldása gyakran kihívást jelent a transzplantáló sebésznek és igen jó rutin mellett is előfordul artériás thrombosis. Törekedni kell „ideális" artériás anasztomózis és vérellátás biztosítására. Lehetőleg jó minőségű donor és recipiens ereket használjunk, és atraumatikus technikával, nagyítószemüveggel (4,5 × 500) varrjuk az anasztomózist, csomós, felszívódó fonalak alkalmazásával. Ezen szabályok betartásával a thrombosis incidenciája csökkenthető gyerekeknél is (19, 23, 25). Az akut thrombosis életveszélyes állapotot jelent, és csak igen radikális lépésekkel menthető meg a beteg (reoperáció, sztent, retranszplantáció). A krónikus artériás elégtelenség (késői thrombosis, stenosis) krónikus graftkárosodást okoz és epeúti szövődmények alakulnak ki. Ilyen esetekben is hosszú távon csak a retranszplantáció segít.

Tehát a májtranszplantáció során törekedni kell az oxidatív stressz állapotot fokozó reperfúziós ártalmak csökkentésére és „ideális" artériás vérellátást kell biztosítani minden típusú májgraftnak.

IRODALOM: 1. *Békési G., Magyar Z., Kakucs R. és mtsai:* Emberi neutrophil granulocyták mieloperoxidáz-aktivitásának és a belőlük felszabaduló enzim mennyiségének változása ösztrogén hatására. Orv. Hetil., 1999, *140,* 1625-1630. – 2. *Békési, G., Kakucs, R., Sándor, J. és mtsai:* Plasma concentration of myeloperoxidase enzyme in pre- and postclimacterial people: related superoxide anion generation. Experimental. Gerontology, 2001, *37,* 137-148. – 3. *Brown, K., Brunt, E. M., Heinecke, J. W.:* Immunhistochemical detection of myeloperoxidase and its oxidation products in Kupffer cells of human liver. Am. J. Pathol., 2001, *159,* 2081-2088 – 4. *Bzeizi, K. I., Dawkes, R., Dodd, N. J. F. és mtsai:* Graft dysfunction following liver transplantation: role of free radicals. J. Hepatol., 1997, *26,* 69-74. – 5. *De Ville de Goyet, J.:* Split liver transplantation in Europe – 1988 to 1993. Transplantation, 1995, *59,* 1371-1376. – 6. European Transplant Registry (1999). Data analysis 05/1968-06/1999. ELTR, Villejuif – 7. *Fehér J., Vereckei A.:* Szabadgyök reakciók jelentősége az orvostudományban. Biotéka, 1985. – 8. *González, X. F., Rimola, A., Grande, L. és mtsai:* Predictive factors of early postoperative graft function in human liver transplantation. Hepatology, 1994, *20,* 565-573. – 9. *Harada, N., Okajima, K., Uchiba, M. és mtsa:* Ischemia/reperfusion-induced increase in the hepatic level of prostacyclin is mainly mediated by activation of capsaicin-sensitive sensory neurons in rats. J. Lab. Clin. Med., 2002, *139,* 218-226. – 10. *Kilic, I., Kilic, B. A., Guven, C. és mtsai:* Role of nitric oxide in hypoxia-induced changes in newborn rats. Biol. Neonate., 2000, *78,* 191-197. – 11. *Koo, A., Komatsu, H., Tao, G. és mtsai:* Contribution of no-reflow phenomenon to hepatic injury after ischemia-reperfusion: Evidence for a role for superoxide anion. Hepatology, 1992, *15,* 507-514. – 12. *Kóbori, L., van der Kolk, M. J., de Jong, K. P. és mtsai:* Splenic artery aneurysms in liver transplant patients. J. Hepatol., 1997, *27,* 890-893. – 13. *Krishnadasan, B., Naidu, B., Rosengart, M. és mtsai:* Decreased lung ischemia-reperfusion injury in rats after preoperative administration of cyclosporine and tacrolimus. J. Cardiovasc. Surg., 2002, *123,* 756-767. – 14. *Lallier, M., St. Vil, D., Dubois, J. és mtsai:* Vascular complications after pediatric liver transplantation. J. Pediatr. Surg., 1995, *30,* 1122-1126. – 15. *Land, W., Schneeberger, H., Schleibner, S. és mtsai:* The beneficial effect of human recombinant superoxide dismutase on acute and chronic rejection events in recipients of cadaveric renal transplants. Transplantation, 1994, *57,* 211-217. – 16. *Land, W.:* The potential impact of the reperfusion injury on acute and chronic rejection events following organ transplantation. Transplant. Proc., 1994, *26,* 3169-3171. – 17. *Lopez Santamaria, M., Vazquez, J., Gamez, M. és mtsai:* Donor vascular grafts for arterial reconstruction in pediatric liver transplantation. J. Pediatr. Surg., 1996, *31,* 600-603. – 18. *Miura, T., Muraoka, S., Fujimoto, Y.:* Lipid peroxidation induced by indomethacin with horseradish peroxidase and hydrogen peroxide: involvement of indomethacin radicals. Biochem. Pharmacol., 2002, *63,* 2069-2074. – 19. *Nishida, S., Kato, T., Levi, D. és mtsai:* Effect of protocol Doppler ultrasonography and urgent revascularisation on early hepatic artery thrombosis after pediatric liver transplantation. Arch. Surg., 2002, *137,* 1279-1283. – 20. *Ozveri, E.S., Bozkurt, A., Haklar, G. és mtsai:* Estrogens ameliorate remote organ inflammation induced by burn injury in rats. Inflamm. Res., 2001, *50,* 585-591. – 21. *Pastacaldi, S., Teixeira, R., Montalto, P. és mtsai:* Hepatic artery thrombosis after orthotopic liver transplantation: a review of nonsurgical causes. Liver Transpl., 2001, *7,* 75-81. – 22. *Rivera-Chavez, F. A., Toledo-Pereyra, L. H., Dean, R. E. és mtsai:* Exogenous and endogenous nitric oxide but not iNOS inhibition improves function and survival of ischemically injured livers. J. Invest. Surg., 2001, *14,* 267-273. – 23. *Reyes, J., Gerber, D., Mazariegos, G.V. és mtsai:* Split liver transplantation: a comparison of ex-vivo and in situ techniques. J. Pediatr. Surg., 2000, *35,* 283-290. – 24. *Rogiers, X., Topp, S., Broering, D.C.:* Split liver transplantation: split in situ or ex situ? Curr. Opin. Organ Transplant., 2000, *5,* 64-68. – 25. *Ryckman, F. C., Alonso, M. H., Bucuvalas, J. C. és mtsa:* Long-term survival after liver transplantation. J. Pediatr. Surg., 1999, *34,* 845-850. – 26. *Shen, X. D., Ke, B., Zhai, Y. és mtsai:* CD 154-CD40 T cell costimulation pathway is required in the mechanism of hepatic ischemia/reperfusion injury, and its blockade facilitates and depends on heme oxygenase-1 mediated cytoprotection. Transplantation, 2002, *74,* 315-318. – 27. *Slooff, M. J. H.:* Reduced size liver transplantation, split liver transplantation, and living related liver transplantation in relation to the donor organ shortage. Transpl. Int., 1995, *8,* 65-68. – 28. *Starzl, T. E., Porter, K. A., Putnam, C. W. és mtsai:* Orthotopic liver transplantation in ninety-three patients. Surg. Gynecol. Obstet., 1976, *142,* 49-53. – 29. *Tellez-Gil, L., Mansilla-Rosello, A., Collado-Torres, A. és mtsai:* Effect of pretreatment with interleukin-1 beta on inflammatory infiltrates and tissue damage after experimental endotoxic challenge. Crit. Care Med., 2002, *30,* 1820-1825. – 30. *Terasaki, P. I., Cecka, J. M., Gjertson, D. W. és mtsa:* High survival rates of kidney transplants from spousal and living unrelated donors. N. Engl. J. Med., 1995, *333,* 333-336. – 31. *Thomas, L.:* Clinical laboratory diagnostics: use and assesment of clinical laboratory results. TH-Books, Frankfurt/M, 1998, 792. old. – 32. *Troppmann, C. H., Gillingham, K. J., Benedetti, E. és mtsai:* Delayed graft function, acute rejection, and outcome after cadaveric renal transplantation: a multivariate analysis. Transplantation, 1995, *59,* 962-968. – 33. *Vega, V. L., Maldonado, M., Mardones, M. és mtsai:* Role of Kupffer cells and PMN leukocytes in hepatic and systemic oxidative stress in rats subjected to tourniquet shock. Shock, 1999, *11,* 403-410. – 34. *Wong, T., Devlin, J., Roland, N. és mtsai:* Clinical characteristics affecting the outcome of liver retransplantation. Transplantation., 1997, *64,* 878-882. – 35. *Zweier, J. L., Broderick, R., Kuppusami, P. és mtsai:* Determination of the mechanism of free radical generation in human aortic endothelial cells exposed to anoxia and reoxygenation. J. Biol. Chem., 1994, 269, 24156-24162.

(Kóbori László dr., *Budapest,* Baross u. 23. 1082
e-mail: koblac@hotmail.com)



EPREX®
epoetin alfa

EPO03301AD04

SerWise Studio

100 %-os TB támogatással* rendelhető+

- **Emlődaganat** adjuvans-, neoadjuvans-, vagy első vonalú kemoterápiája során
- **Ovarium daganat** platinabázisú terápiája során
- **Here daganat** cisplatin alapú **kemoterápiája mellett**
- FIGO II/B-III/B stádiumú **cervix daganat** terápiája során
- II-III stádiumú **fej-nyak daganat radioterápiája előtt és közben**
- **Myeloma multiplex** és **kis malignitású non-Hodgkin lymphoma** terápiája során

krónikus anaemia kezelésére.

* 2. sz. melléklet az I/2003 ESZCSM rendeletéhez, 9/o. pont
\+ onkológus, haematológus, sugárterápiás szakorvos

JANSSEN CILAG
division of Johnson&Johnson Kft.
West Gate Business Park
H-2045 Törökbálint, Tó park
Tel.: 06-23-513-858 Fax: 06-23-510-939
E-mail: janssen@jnjhu.jnj.com

ORTHO BIOTECH

A vérszegénység gyakorisága petefészekrákos betegekben: a saját adatok felmérése az Európai Rákos Vérszegénység Vizsgálat (ECAS) eredményei kapcsán

Lehoczky Ottó dr. és Pulay Tamás dr.

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

A szerzők az Európai Rákos Vérszegénység Vizsgálat (ECAS) kapcsán összesítették a 2001-ben petefészekrák miatt kemoterápiában részesített 174 betegük 850 ciklusban meghatározott hemoglobinértékét. Nyolcvannyolc beteg első vonalban, 68 a második, 16 a harmadik és 2 beteg a negyedik vonalban kapta a kezelést. A betegeket az eltérő mértékben vérszegénységet okozó cisplatin és nem cisplatin kezelési csoportok szerint értékelték. Az átlagos Hb szint a két kezelési csoportban 11,1 g% és 11,2 g%, a medián hemoglobinérték pedig 11,2 g%, ill. 11,7 g% volt (p = 0,3604). A cisplatin csoportban 70,5%-ban, a nem cisplatin csoportban pedig 61,8%-ban figyeltek meg a normális értékhatároknál alacsonyabb (G1-4) hemoglobinértéket. Statisztikailag nem találtak különbséget a G3-4 toxicitásban a két kezelési csoportban (2,9%, ill. 1,1%, p = 0,8572). A szerzők adatai megerősítik, hogy a petefészekrákos betegek kemoterápiája során gondoskodni kell a vérszegénység megelőzéséről ill. kezeléséről.

Kulcsszavak: petefészekrák, vérszegénység, ciszplatin, kemoterápia

Frequency of anemia in ovarian cancer patients: evaluation of the own data on the base of the European Cancer Anemia Study (ECAS). The authors summarized the hemoglobin values of 174 patients in 850 chemotherapy courses with ovarian cancer in the year 2001 on the base of the European Cancer Anemia Survey's results. Chemotherapy was given in first-line in 88, in second- in 68 and in third- and fourth-line in 16 and 2 patients. Patients were divided into 2 treatment (cisplatin and non-cisplatin) groups according to the different anemia-producing characteristics. The average Hb levels in the two groups were as 11.1 g% and 11.2 g%, and the median Hb values were as 11.2 g% and 11.7 g%, respectively (p = 0.3604). The Hb values were lower than the normal Hb limits (G1-4) in 70.5% and in 61.8% in the two groups. There was not found significant difference between the two treatment arms in the G3-4 toxicity (2.9%, 1.1%, p = 0.8572). Data of the authors underline the importance of prophylaxis and treatment of anemia in chemotherapy courses of ovarian cancer patients.

Key words: ovarian cancer, anemia, cisplatin, chemotherapy

A daganatos betegek egy részében már kezelés előtt kimutatható valamilyen fokú vérszegénység. Az anaemia a gyógyszeres vagy sugárkezelések során sok esetben fokozódik. Ismeretes olyan adat is, amely szerint a kemoterápia során a betegek több mint felében alakul ki korrekciót igénylő anaemia (3). Az anaemia cardiorespiratoricus, esetenként központi idegrendszeri, gyomor-bél rendszeri és szexuális diszfunkciót is okozhat (5, 14), sőt azt is kimutatták, hogy a rákos betegek esetén az anaemia rövidebb túléléssel jár együtt (4, 8, 21). Nagy randomizált tanulmányok igazolták, hogy a vérszegényebb rákos betegekben megfigyeltekhez képest a 12 g%-nál magasabb hemoglobinszint egyértelműen magasabb életminőséggel jár (6, 7, 12). Bár a fentiek általánosságban ismertek, azonban nagyobb betegcsoportra vonatkozó pontosabb adatok nem állnak rendelkezésre.

A rákos anaemia jelentőségének meghatározása céljából többközpontú, nagyszámú betegre vonatkozó európai vizsgálatra került sor 2001 januárja és júliusa között. A vizsgálat az Európai Rákos Vérszegénység Vizsgálat (European Cancer Anemia Survey, ECAS) nevet kapta. A felmérésről először 2002 májusában az Amerikai Klinikai Onkológiai Társaság (American Society of Clinical Oncology, ASCO) éves gyűlésén számoltak be (13). A felmérés igazolta a rákos betegek körében az anaemia gyakori előfordulását. Miután nőgyógyászati rákos betegeken tett megfigyelésből származó hasonló magyar adatokról nincsen tudomásunk, ezért megvizsgáltuk, hogy kemoterápiában részesült saját petefészekrákos betegeinkben mekkora arányban fordul elő a vérszegénység. Jelen dolgozatban az Országos Onkológiai Intézet Nőgyógyászati Osztályán 2001. január 1. és december 31. közötti egy év során kemoterápiában részesült valamennyi petefészekrákos beteg hemoglobin- (Hb-) adatát értékeltük.

Rövidítések: AUC = görbe alatti terület (area under curve); CRB = carboplatin; ECAS = Európai Rákos Vérszegénység Vizsgálat (European Cancer Anemia Survey); EORTC = Európai Rákkutatási és Kezelési Szervezet (European Organisation for Research and Treatment of Cancer); G = grade (toxicitási fokozat); GOG = Amerikai Nőgyógyászati Onkológiai Csoport (Gynecologic Oncology Group); Hb = hemoglobin; KT = kemoterápia; NP = cisplatint nem tartalmazó kombinált kemoterápia; P = cisplatint tartalmazó kombinált kemoterápia; RT = radioterápia

Betegek és módszer

2001. január 1.– december 31. között 174 petefészekrákos beteg 850 ciklusban kapott kemoterápiát az Országos Onkológiai Intézet Nőgyógyászati Osztályán. A jelen felmérésben a 850 ciklusban mért hemoglobinértékeket dolgoztuk fel. A Hb-értékeket az EORTC (Európai Rákkutatási és Kezelési Szervezet) toxicitási besorolása szerint csoportosítottuk *(1. táblázat)*. Az eltérő mértékű anaemiát okozó kezelések miatt a betegeket 2 csoportba soroltuk: a leginkább vérszegénységhez vezető cisplatin tartalmú (P) és a nem nagyon anaemizáló egyéb, nem cisplatin tartalmú (NP) kezelési csoportokba. A 174 közül 96 beteg a P, 78 beteg pedig az NP csoportban, 410, ill. 440 ciklus kemoterápiát kapott. A betegek közül 88 az első, 68 a második, 16 beteg a harmadik és 2 beteg a negyedik vonalban kapta a kezelést.

1. táblázat: Az anaemia besorolása az EORTC és a WHO szerint

	Grade				
	0	1	2	3	4
WHO (g/dl)	> = 11	10,9–9,5	9,4–8,0	7,9–6,5	< 6,5
EORTC (g/dl)	> =12	11,9–10,0	9,9–8,0	7,9–6,5	< 6,5

Valamennyi P kombinációban (cisplatin-cyclophosphamid, cisplatin-epirubicin-cyclophosphamid, cisplatin-epirubicin-etoposid) a P-t legalább 50 mg/m^2 dózisban alkalmaztuk. Az NP csoportban legtöbbször (61 beteg 356 ciklusában) a paclitaxel-carboplatin kezelést alkalmaztuk 175 mg/m^2/$_3$ h, ill. AUC 5 dózisban (az AUC a kinetikai vizsgálatok során használt fogalom, a vizsgált anyag koncentrációjának az idő függvényében történő változását jelzi. Részletesebb leírását egy korábbi közleményben ismertettük) (11). Az NP csoport 440 ciklusa közül az előzőekhez képest ritkábban (84 ciklusban) topotecan, carboplatin-cyclophosphamid, carboplatin-etoposid, vagy monoterápiában etoposid kezelés történt.

Az eredmények statisztikai értékeléséhez a GraphPad Software Inc. (San Diego, USA) GraphPad PRISM (version 2.0) programcsomagot használtuk, amely a Hb-szintek és a kezelési csoportok közötti korreláció értékeléséhez 2 oldali p-érték kiszámítását végezte, és a $p < 0,05$ érték jelentette a szignifikáns eltérést.

Eredmények

Az átlagos Hb-szint a két (P és NP) kezelési csoportban 11,1% és 11,2 g%, a medián Hb-érték pedig 11,2 g%, ill. 11,7 g% (p = 0,3604) volt *(2. táblázat)*. A P csoportban 29,5%-ban, az NP csoportban pedig 38,2%-ban találtunk G0 Hb-értékeket, tehát a két kezelési csoportban 100,0–29,5 = 70,5%, ill. 100,0–38,2 = 61,8%-ban lehetett kimutatni valamilyen fokú (G1–4) anaemiát. Súlyos vérszegénységet jelentő toxicitás (G3 és G4 együttesen) a P csoportban 1,9% + 1% = 2,9%-ban, az NP csoportban pedig 1,1% + 0% = 1,1%-ban fordult elő *(3. táblázat)*. A két kezelési (P és NP) csoport 410, ill. 440 kemoterápiás ciklusában a megfigyelt Hb-értékek között szignifikáns eltérés nem igazolódott (p = 0,8572). Vizsgáltuk az előzetesen még sohasem kezelt, első-vonalú kemoterápiára váró betegek Hb-értékeit is. A 88 első-vonalú kezelésre váró beteg közül 69 beteg kapta az első kezelést a vizsgálati időszakban (tehát 88–69 = 19 beteg az első-vonalú első kezelést már az előző esztendőben elkezdte). A 69 közül 57,9% G0, 31,9% G1 és 10,2% pedig G2 Hb-szinttel került a vizsgálati periódusban első kezelés céljából osztályunkra, azaz a betegek 100–57,9 = 42,1%-ának vérképe már kezelések előtt is jelzett valamilyen fokú (G1, ill. G2) anaemiát. A kezelést megelőzően a 69 betegben G3 vagy G4 anaemia nem fordult elő *(4. táblázat)*.

2. táblázat: A Hb-értékek jellemzői kezelési típusonként

	P	NP	Összes
Hb,átlag	11,1	11,2	11,3
Hb,szórás	1,57	1,28	1,44
Hb,medián	11,2	11,7	11,5
Hb,minimum	4,9	6,5	4,9
Hb,maximum	14,7	14,5	14,7

P = cisplatint tartalmazó kombinált kemoterápia; NP = cisplatint nem tartalmazó kombinált kemoterápia

3. táblázat: A Hb-értékek megoszlása kezelési típusonként

	P		NP		Összes	
	No	%	No	%	No	%
G0	121	29,5	168	38,2	289	34,0
G1	203	49,5	216	49,1	419	49,3
G2	74	18,1	51	11,6	125	14,7
G3	8	1,9	5	1,1	13	1,5
G4	4	1,0	0	0	4	0,5
Összes	410	100,0	440	100,0	850	100,0

Rövidítéseket l. a 2. táblázatnál

4. táblázat: Első-vonalú kemoterápia előtti kiindulási Hb-értékek

Grade	No	%
0	40	57,9
1	22	31,9
2	7	10,2
3	0	0
4	0	0
Összes	69	100,0

Összehasonlítottuk a 69 első-vonalú kemoterápiára váró, kezelésben még nem részesített beteg első Hb-értékeit azoknak a ciklusoknak Hb-értékeivel (850–69 = 762), amelyekben már történt legalább egy alkalommal kemoterápia. A kezeletlen betegek 69 ciklusában G0 40, ennél magasabb G érték pedig 29 ciklusban fordult elő. A kezelt betegek 850–69 = 762 ciklusa közül G0 241 ciklusban, magasabb G pedig 521 ciklusban volt megfigyelhető. A kezeletlen csoportban (69) szignifikánsan ($p < 0,0001$) kisebb az anaemiás beteg száma, mint a már kezelésben részesített betegek között (762).

A 850 ciklus közül 80 esetben (9,4%) kényszerültünk transzfúzió adására. A 80 ciklus közül 11 alka-

lommal topotecan, 14-szer paclitaxel és 55 esetben P kezelés során került sor a vérátömlesztésre, vagyis a P csoportban a ciklusok 13,4%-ában, az NP csoportban pedig 5,7%-ában végeztünk transzfúziót. Az NP csoporton belül a paclitaxel kezelések 3,9%-ában (14/356 ciklus), valamint a topotecan kezelések 15,4%-ában (11/71 ciklus) történt vérátömlesztés.

Megbeszélés

A daganatos betegekben kimutatható vérszegénység mértékéről, elterjedtségéről, ill. annak kezelési gyakorlatáról többközpontú, nagyszámú betegre vonatkozó európai vizsgálatra (Európai Rákos Vérszegénység Vizsgálat, ECAS) került sor 2001 januárja és júliusa között. A felmérésről *Ludwig és mtsai* számoltak be az amerikai Klinikai Onkológiai Társaság éves kongresszusain 2002-ben és 2003-ban is (2, 13). A már lezárt vizsgálat volt a Bécsben 2003 márciusában rendezett „Újdonságok a rákos vérszegénység kezelésében – 3. Oktatási Szimpózium" témája is. A vizsgálatról hazánkban – tudtunk szerint – idáig nem jelent meg ismertetés. Ez volt az oka annak, hogy a vizsgálatból szerzett ismereteket összevessük a saját betegeinkben megfigyelt Hb-tértékek feldolgozásával. Az ECAS vizsgálat során az anaemia fokának (G) megállapítását az EORTC beosztásának megfelelően végezték. Miután az utóbbi kisfokban eltér a szintén gyakran alkalmazott WHO toxicitási beosztástól, ezért a két besorolási csoportot az *1. táblázatban* összesítettük.

Az ECAS vizsgálat során 24 európai ország 750 központjában gyűjtötték a rákos betegek Hb-adatait. A felmérés 6 hónapja alatt 24 európai ország 750 vezető kórházából származó több mint 15 000 beteg adatait értékelték. A betegeket a szövettani típus, a betegség stádiuma, a kezelési típusok, a Hb-szint és a fizikális állapot (performance status) szerint csoportosították. A betegek 43,8%-a férfi, 56,2%-a nő volt, a médián életkor 59 év ± 13,2 év volt. A betegek 54,6%-a újonnan felfedezett, 34,4%-a pedig perzisztáló vagy kiújuló daganattal, 11%-uk pedig remisszióban került felmérésbe. A vizsgálatba kerüléskor 52,8%-uk nem kapott kezelést, 39,8%-uk kemoterápiában (KT), 4,5%-uk radioterápiában (RT), 2,9%-uk pedig kemo-radioterápiában (KT-RT) részesült (15).

A Bécsben rendezett szimpóziumon az ECAS munkacsoport tagjai részletesen értékelték a felmérés eredményeit, amelyek igazolták a rákos betegek körében az anaemia gyakori előfordulását. Az adatok összesítését követően megállapították, hogy a kezelés nélkül a vizsgálatba került betegek 31,7%-ának, a KT-ban részesültek 50,5%-ának, a RT-t kapottak 28,7%-ának és a KT-RT-val kezelt betegek 43,5%-ának a Hb-szintje 12 g%-nál alacsonyabb. A csak kemoterápiával kezelt 5631 beteg közül minden második beteg 12 g%-nál alacsonyabb Hb-szinttel került a vizsgálatba (G1: 36,7%, G2: 12,0%, G3–4: 1,8%). A 2003. évben rendezett ASCO kongresszuson a szerzők arról számoltak be, hogy logisztikus regressziós modellt alkalmazva klinikai pontrendszert alakítottak ki az anaemia kifejlődésének előre jelzésére. A független változók közül pl. 11 pontot jelentett nőkben a 12,9 g% alatti kiindulási Hb-szint, 11 pontot a nőgyógyászati rák, 8 pontot a platinakezelés, 4 pontot, ha az életkor 70 évnél magasabb volt stb. Ha a pontokat összeadták és az eredmény legalább 19 pontot ért el, a szerzők adatai szerint nagy valószínűséggel alakult ki a betegben vérszegénység (2).

Az alacsonyabb Hb-értékek rosszabb általános állapottal is jártak. A G3–4, ill. a G2 Hb-szint esetén a betegek 24%-a, ill. 12,37%-a a klinikai állapotot (performance statust) jelző G3–4 WHO csoportba tartozott, szemben a G0 Hb-értékkel rendelkező betegekkel, akiknek csupán 2,5%-a tartozott a G3–4 WHO klinikai állapotú csoportba (a klinikai állapotot jelölő besorolásban a G0 a teljes életvitelre képes embert, G4 pedig a teljesen ágyhoz kötött, magát ellátni képtelen beteget jelenti).

A vizsgálatból arra a következtetésre jutottak, hogy az anaemia a KT-ában részesülő rákos betegek több mint felét érinti, sőt a rákellenes kezelésben nem részesültek között is magasabb, mint 30%. A rákbetegséggel kapcsolatos vérszegénységet a szerzők szerint nem megfelelően kezelik: a vizsgálat ideje alatt a 12 g%-nál alacsonyabb Hb-szint esetén a betegek több mint 50%-a nem kapott kezelést. A betegek a 8,2 g% médián Hb-szintnél kapták az első vérátömlesztést, és 9,9 g% esetén kezdték az eritropoetinkezelést. Az anaemia fokozódásával párhuzamosan romlott a betegek általános klinikai állapota (performance status) is (15).

Az ECAS vizsgálatban megfigyeltekhez hasonló tapasztalatokról számolt be 2001-ben *Obermair és munkacsoportja* is, akik méhnyakrákos betegek kemo-radioterápiája kapcsán vizsgálták a Hb-értékek és a kezelés eredményessége közötti összefüggést. Arra a következtetésre jutottak, hogy a KT-t követő nadir Hb-érték prediktív értékű a kezelési választ illetően. Ha a betegek Hb-értéke 11 g%-nál magasabb volt, a teljes klinikai válasz valószínűsége 90% felett volt (18). A Hb-érték prognosztikai jelentőségét igazolták *Haensgren és mtsai* is méhnyakrákos betegekben. A kezelést megelőzően legalább 11 g%, valamint a 11 g% alatti Hb-szinttel rendelkező betegek hároméves túlélése 62%, ill. 27% ($p = 0,006$) volt (10).

A vérszegénység kialakulását nagymértékben befolyásolják az alkalmazott gyógyszerek. Ismeretes, hogy különösen a cisplatinkezelésben részesült betegek anaemiásak (9, 16, 19). A G0G 111 protokollban a paclitaxel-cisplatin (135 mg/m^2/24 h, ill. 75 mg/m^2) kombináció eredményeit ismertették *McGuire és mtsai* 1996-ban. Ennek során a petefészekrákos betegek 58%-ában G1–2 és 8%-ukban pedig G3–4 csoportba sorolható vérszegénységet tapasztaltak (16). *Muggia és mtsai* a G0G 132 vizsgálatban petefészekrákos betegekben az önálló cisplatin (100 mg/m^2) és a paclitaxel-cisplatin (132 mg/m^2, ill. 75 mg/m^2) kezelés klinikai eredményességén kívül a kezelések mellékhatásait is összehasonlították. A cisplatin adagolásakor a betegek 63%-ában figyeltek meg G1–2 és 12%-ban G3–4 toxicitási csoportba tartozó anaemiát. A mono- és a kombinált terápia során az előzővel csaknem

megegyező volt a vérszegénységet fokozó hatás (G1-2: 64%, G3-4: 9%), azaz a kombinációban szereplő paclitaxel csak minimális mértékben rontotta a Hb-szintet (17). A cisplatin-cyclophosphamid (75 mg/m^2, ill. 600 mg/m^2) kombinációt értékelték *Swenerton és mtsai* is. Az előzőekhez képest a kombinációval gyakrabban figyeltek meg súlyosabb fokú anaemiát (G1–2: 53%, G3: 29%) (20).

Jelen felmérésben a petefészekrákos betegek P és NP kezelésben részesülő csoportjainak Hb-értékeit összehasonlítva nem találtunk közöttük lényeges eltérést (11,1 g%, ill. 11,2 g%, p = 0,3604). A két kezelési csoportban megfigyelt G3–4 mértékű anaemia előfordulási gyakorisága (1,9%, ill. 1,1%) közötti különbség sem bizonyult statisztikailag szignifikánsnak, bár gyakrabban kényszerültünk vérátömlesztésre a P kezelések esetén (P: 13,4%, NP: 5,7%). Miután a betegek 66%-ában igazolódott 12 g%-nál alacsonyabb Hb-érték, adataink megerősítik, hogy a kezelések során különös figyelmet kell fordítani az esetleg kialakuló anaemia megelőzésére.

IRODALOM: 1. *Alberts, D. S., Liu, P. Y., Hannigaan, E. V. és mtsai:* Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. N. Engl. J. Med., 1996, *335,* 1950-1955. – 2. *Barrett-Lee, P. J., Ludwig, H., Bokemeyer, C. és mtsai az ECAS Tanácsadó Testülete nevében:* Independent risk factors for anemia in cancer (ca) patients (pts) are defined by logistic regression modelling: results from the European Cancer Anaemia Survey (ECAS). ASCO-2003, Chicago, Abstract 2946. – 3. *Borbényi Z.:* A daganatos betegségekhez társuló anémiák okai és kezelési lehetőségei. Magyar Onkológia, 2001, *45,* 437-441. – 4. *Caro, J. J., Salas, M., Ward, A. és mtsa:* Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systematic, quantitative review. Cancer, 2001, *91,* 2214-2221. – 5. *Cella, D.:* Factors influencing quality of life in cancer patients: anemia and fatigue. Semin. Oncol., 1998, *25 (suppl. 7),* 43-46. – 6. *Demetri, G. D., Kris, M., Wade, J. és mtsai a Procrit Vizsgálati Csoportból:* Quality-of-life benefit in chemotherapy patients treated with epoetin alfa is independent of disease response or tumor type: results from a prospective community oncology study. J. Clin. Oncol., 1998, *16,* 3412-3425. – 7. *Glaspy, J., Bukowski, R., Steinberg, D. és mtsai a Procrit Vizsgálati Csoportból:* Impact of therapy with epoetin alfa on clinical outcomes in patients with nonmyeloid malignancies during cancer chemotherapy in community oncology practice. J. Clin. Oncol., 1997, *15,* 1218-1234. – 8. *Grogan, M., Thomas, G. M., Melamed, I. és mtsai:* The importance of hemoglobin levels during radiotherapy for carcinoma of the cervix. Cancer, 1999, *86,* 1528-1536. – 9. *Groopman, J. E., Itri, L. M.:* Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment. J. Natl. Cancer Inst., 1999, *91,* 1616-1634. – 10. *Haensgen, G., Krause, U., Becker, A. és mtsai:* Tumor hypoxia, p53, and prognosis in cervical cancers. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 2001, *50,* 865-872. – 11. *Lehoczky O., Bagaméri A., Udvary J. és mtsa:* Kiújult petefészekrákban második vonalú kemoterápiaként alkalmazott paclitaxel kezelés értékelése. Orv. Hetil., 2001, *142,* 2299-2301. – 12. *Littlewood, T. J., Bajetta, E. Nortier, J. W. R. és mtsai az Epoetin-Alfa Vizsgáló Csoportból:* Effects of epoetin alfa on hematologic parameters and quality of life in cancer patients receiving nonplatinum chemotherapy: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J. Clin. Oncol., 2001, *19,* 2865-2874. – 13. *Ludwig, H., Barrett-Lee, P. J., Gascon, P. és mtsai az ECAS Tanácsadó Testülete nevében:* European Cancer Anaemia Survey (ECAS) defines factors surrounding anemia in thousands of aduit cancer patients. Absztrakt 1546. ASCO kongresszus, Orlando, 2002. – 14. *Ludwig, H., Strasser, K.:* Symptomatology of anemia. Semin. Oncol., 2001, *28 (Suppl. 8),* 7-14. – 15. *Ludwig, H. az ECAS Tanácsadó Testülete és résztvevői nevében:* European Cancer Anaemia Survey (ECAS): How big is the problem? Az „Újdonságok a rákos vérszegénység kezelésében – 3. Oktatási Szimpózium" absztraktjai. Orthobiotech., Wien, 2003. 6. old. – 16. *McGuire, W. P., Hoskins, W. J., Brady, M. F. és mtsai:* Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. N. Engl. J. Med., 1996, *334,* 1-6. – 17. *Muggia, F. M., Braly, P. S., Brady, M. és mtsai:* Phase III randomized study of cisplatin versus paclitaxel versus cisplatin and paclitaxel in patients with suboptimal stage III or IV ovarian cancer: a gynecologic oncology group study. J. Clin. Oncol., 2000, *18,* 106-115. – 18. *Obermair, A., Cheuk, R., Horwood, K. és mtsai:* Impact of hemoglobin levels before and during concurrent chemoradiotherapy on the response of treatmet in patients with cervical carcinoma. Cancer, 2001, *92,* 903-908. – 19. *Shapiro, J. D., Rothenberg, M. L., Sarosy, G. A. és mtsai:* Dose intensive combination platinum and Cyclophosphamide in the treatment of patients with advanced untreated epithelial ovarian cancer. Cancer, 1998, *83,* 1980-1988. – 20. *Swenerton, K., Jeffrey, J., Stuart, G. és mtsai:* Cisplatin-cyclophosphamide versus carboplatin-cyclophosphamide in advanced ovarian cancer: a randomized phase III study of the National Institute of Canada Clinical Trials Group. J. Clin. Oncol., 1992, *10,* 718-726. – 21. *Waters, J. S., O'Brien, M. E. R., Ashley, S.:* Management of anemia in patients receiving chemotherapy. J. Clin. Oncol., 2002, *20,* 601-603.

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

Tisztelt Előfizetőnk!

Köszönjük, hogy 2003-ban figyelemmel kísérte az Orvosi Hetilap hasábjain megjelent dolgozatokat, referátumokat. Reméljük, hogy továbbra is olvasóink táborában tudhatjuk, ezért felhívjuk szíves figyelmét, hogy előfizetése hamarosan lejár.
Megrendelését folyamatosnak tekintjük 2004-re is, így külön „Megrendelő"-t nem kell küldenie, csak új megrendelés esetén és példányszámváltozásnál.

Előfizetési díj egy évre 20 000 Ft, fél évre 12 000 Ft, negyedévre 7000 Ft, nyugdíjasok éves előfizetési díja 10 000 Ft. Egyes szám ára 640 Ft.

A csekket **2003. november 15-***ig postázzuk.*
Kérjük, **2003. december 1-***ig fizesse be, hogy a lap folyamatos küldését biztosíthassuk!*

Megköszöni bizalmát

az Orvosi Hetilap kiadója,
a **Medicina Könyvkiadó**

A benignus prostatahyperplasia kezelése

Romics Imre dr.

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

A köztudatban az urológiához, az urológushoz kötődő leggyakoribb betegség a vizeletürítés zavara, amelyet különböző betegségek okoznak és amelynek összefoglaló elnevezése LUTS (lower urinary tract symptoms).

A vizeletürítési zavarok leggyakoribb oka a benignus prostatahyperplasia (BPH), bár a BPH-nak standardizált klinikai definíciója nincs. A prostata „megnagyobbodása" és a vizelési panaszok között szoros összefüggés nincs, sok esetben a normális prostataméretnél alig nagyobb, tüneteket okozó betegség kezelésére kényszerülünk, ugyanakkor még 3–5-ször nagyobb prostata sem okoz sok férfinál panaszt.

A BPH etiológiája ma is ismeretlen. Több feltételezés van, melyek argumentumait legalább ugyanannyi bizonyítékkal lehet cáfolni. Hormonális változással hozzák kapcsolatba azok, akik az idősebb kor betegségének tartják, de igen sok idős korúnak fiziológiás nagyságú prostatája van, vizelési panaszai nincsenek és a szexuális hormonok koncentrációi is a normál határon belül vannak. A gyakorlatban is alkalmazott hatásos 5-alfa-reduktáz-gátló viszont hormonális úton hat és elvileg antiandrogének és LHRH- (luteinizáló hormon releasing hormon) analógok is javítják a vizelési panaszokat. Az ősszejt teória évek óta tartja magát, egyértelmű bizonyító adatok nélkül. A többi ismert elméletnek nincs klinikai relevanciája.

A betegség patogenezisét tekintve – igen leegyszerűsítve – egy statikus és egy dinamikus komponenst különíthetünk el.

Az előbbi lényege, a prostata periurethralis mirigysejtjeinek megszaporodása, ami a húgycső prostaticus szakaszát szűkíti, mechanikus obstrukció lép fel. A dinamikus obstrukció lényege a belső sphincteren, a trigonumon elhelyezkedő nagyszámú alfa-receptor által mediált sphincterspasmus. A fényképezőgép blendéjéhez hasonlítható belső záróizmok elégtelen „nyitása" révén csökkent vizeletáramlás, reziduális vizeletképződés lép fel egyéb obstruktív tünetek mellett.

Szövettani BPH-ról beszélünk 30–40 éves férfiak prostatájának szövettani feldolgozása során észlelt sejtmegszaporodás esetében. Előfordulási gyakorisága életkorral növekszik, 90 éves korban 88%-ban látható mikroszkóp alatt BPH. Tapintható, vagy képalkotó eljárással bizonyítható prostatavolumen-növekedés a 6. évtizedben 20, 80 éveseknél több mint 40%-ban bizonyítható, egy részük tünetek nélkül.

Tüneteket okozó BPH előfordulásának megítélése nehéz. Alkalmankénti egyszeri éjszakai vizelés incipiens BPH első tünete, de lehet, hogy nagyobb folyadékfogyasztással, vagy felületes, rossz alvással függ össze. A gyakran idézett „Olmstead County" vizsgálatban 40 és 49 év közötti férfiak körében 14, a 70 év felettiekben 28%-ban észleltek obstruktív tüneteket. Egy Németországban végzett vizsgálat szerint az 50–80 éves férfiak 30%-ban említenek vizelési panaszokat. Magyarországon óvatos becslések szerint 300 ezer BPH-s beteggel kell számolni.

A fent említett betegeknek csökkent a maximális vizeletáramlása; megjelent vagy növekedett a reziduális vizeletmennyisége; az előbb említett obstruktív tünetek mellett irritatív tünetei is vannak (pollakisuria, urgencia, nycturia) és növekedett a prostatavolumenük (valamelyest vagy jelentősen).

A betegség rizikófaktorairól keveset tudunk. A vizsgálatok eredményei egymásnak ellentmondóak, de a hypertonia és a diabetes kockázatnövelő szerepe valószínű.

Terápia

A BPH-s beteg megfigyelése, követése vagy különböző típusú kezelése jól meghatározott. A kezelési elvek a standard vizsgálatok eredményein alapszanak, melyek a rectalis digitalis vizsgálat, az ultrahanggal végzett prostatavolumen-meghatározás, a vizeletáramlási mérés, az ugyancsak ultrahanggal végzett reziduális vizeletmennyiség-mérés és a nemzetközi tüneti pontszám (IPSS).

Betegmegfigyelés (watchful waiting)

Igen enyhe tünetek miatt a beteg gyógyszeres kezelése nem indokolt. Legfontosabbak a félévenként ismételendő vizsgálatok, amelyek jól összehasonlíthatók: a vizeletáramlás és a reziduális vizelet mérése. A rectalis digitalis vizsgálat a prostatarák korai felfedezése miatt szükséges. Bizonyos életmódbeli változtatások, csökkentett esti folyadékfelvétel, csökkentett kávé-, teafogyasztás is mérsékelheti a tüneteket.

Növényi kivonatok

Az utóbbi időben több kettősvak vizsgálat is bizonyította hatásukat. Bár hatásmechanizmusuk valóban csak részben ismert, általában congestio-, ödéma- és

gyulladáscsökkentő hatásuk révén a dysuriás panaszokat mérsékelik. Mellékhatásuk elhanyagolható. Európában, főleg Németországban, de Franciaországban és Olaszországban is nagyon népszerűek és széles körben használatosak.

Finasterid (5-alfa-reduktáz-gátló)

Számos vizsgálat bizonyította, hogy napi 5 mg finasterid néhány, általában 6 hónapos kezelés után 20–30%-kal csökkenti a prostatavolument – ennek következtében csökkenti a reziduális vizelet mennyiségét, mérsékli a beteg panaszait, javítja az életminőségét. Fontos tudni, hogy 50%-kal csökkenti a PSA (prostataspecifikus antigén)- koncentrációt! Finasteriddel kezelt betegek PSA-szintjét kettővel kell szorozni, hogy a valós értéket ismerjük. A finasterid 40 g feletti prostatavolumen felett indikált (ti.: a kis prostata volumenét nem csökkenti). Finasteridkezelés mellett csökken a műtéti rizikó és az akut vizeletretenció veszélye is. Legújabb vizsgálatok szerint alfa-blokkolóval kombinált finasteridkezelés növeli a hatásosságot. BPH okozta haematuria esetén is előnyös.

Mellékhatásai közül a csökkent libidó és az ejakulációs zavarok említendők.

Alfa-blokkolók

A trigonumon, a belső sphincterben található alfa-receptorok blokkolásával a prostata-simaizom tónusának csökkenése érhető el. A sphincter internus ellazulása a hólyag tökéletesebb kiürülését, jobb vizeletáramlást eredményez. Az alfa-receptor-gátlók, gyorsan, napok alatt hatnak. Rendszeres szedésükkel a teljes vizeletretenció valószínűsége csökken, ugyanakkor teljes vizeletretencióban alfa-receptorgátló terápia mellett esély van a katétertől való megszabadulásra. Sikerrel alkalmazzák műtét utáni átmeneti ödéma, sphincterspasmus esetén is.

Az alfa-blokkolók közül benignus prostatahyperplasiában alkalmazott gyógyszerek és dózisaik a következők: alfuzosin 5–10 mg, doxazosin 4 mg, tamsulosin 0,4 mg, terazosin 5–10 mg. Mellékhatásuk az orthostaticus hypertonia. Kezelt, de kezeletlen hypertoniás betegekben is elővigyázatossággal alkalmazandóak, különösen idős betegek esetében. Retrograd ejakulációt is okozhatnak. Gondoljunk arra is, hogy ha alfa-blokkolóra semmilyen javulást nem észlelünk, negatív rectalis tapintási lelet ellenére is, a betegnek prostatacarcinomája van. Ilyen esetekben is javasolt a prostataspecifikus antigén szérumszintjének vizsgálata.

Műtéti kezelés

A „gold standard" ma a prostata *transurethralis reszekciója* (TUR). A hyperplasiás prostataszövet körkörös reszekciója a colliculus seminalis és a belső sphincter között, oldalirányú kiterjedésben a prostata „tokjáig" (ami nem a prostata „tokja", hanem a centrális, hyperplasiás zóna és a perifériás, az elvékonyodott eredeti prostata határa). Bár a leggyakrabban végzett urológiai műtétek egyike, technikailag nem egyszerű, amit a morbiditása, a műtét után korai és késői szövődmények hosszú évek alatt nem csökkenő aránya bizonyít. A pars prostaticában lévő műtéti seb lassan hámosodik be, és még ez hetek alatt meg nem történik, pyuria áll fenn, mely urgenciás, dysuriás panaszokat okoz, melyet a műtét után fellépő húgyúti infekció tovább fokoz. Nagyfokú vizeletretenció, hólyagkő, hólyagdivertikulum esetén műtét előtt is fennáll az infekció. Nem ritka a korai posztoperatív szakban az utóvérzés. Insufficiens mennyiségű szövet eltávolítását változatlan mértékű retenció, pollakisuria, dysuria követi. A transurethralis beavatkozások egyik késői szövődménye a húgycsőszűkület is. A TUR olyan, mint az angol nyelvtudás, már kevés szóval (reszekált szelettel) is boldogulhatunk, de tökéletes reszekciót végezni éppoly nehéz, mint felsőfokon angolul beszélni. A legritkább, szinte jóvátehetetlen és kezelhetetlen szövődmény a külső sphincter sértése miatt fellépő inkontinencia.

A *transrectalis prostatectomia* aránya jelentősen csökkent az utóbbi 30 évben. Nagy prostatahyperplasia esetén előnyösebb egyben, nyílt műtéttel eltávolítani az adenomát. Az, hogy mi a kicsi vagy nagy, azt az operatőr reszekciós jártassága, műtéti gyakorlata dönti el. Itt az adenoma nagyobb valószínűséggel kerül teljes volumenében eltávolításra, mint TUR-nál. A fent leírt szövődmények egy része, infekció, szűkület, posztoperatív vérzés, inkontinencia nyílt műtétnél is előfordulhat. Nagy kő vagy sok apró kő esetén a nyílt műtét abszolút indokolt.

Mindkét műtéti típusnál az várható el, hogy a beteg jó sugárban, residuummentesen vizeljen és vizeletét akaratlagosan tudja üríteni, illetve tartani.

Alternatív műtétek

A *lézerkezelések* 10–15 éve ismertek. Négyféle lézertípust használnak: Nd:YAG, Holmium:YAG, KTP:YAG, dióda. Az energiát koagulációra vagy vaporizációra alkalmazhatják. Technikáját tekintve lehet úgynevezett side-firing vagy interstitialis. Magas ára miatt nem terjedt el, de a legfontosabb kritika, mint más alternatív megoldásoknál is, hogy nincs lehetőség anyagvételre, szövettani vizsgálatra.

A *mikrohullám* (TUMT) terápia is legalább 15 éve alkalmazott és ismert. A készülék nagyon drága, sok szövődménye van és sok a sikertelen kezelés. A leadott energia intenzitásától függően különböző technikai módozatai vannak.

A legújabb módszer a *„transurethral high-intensity focused ultrasound"* (HIFU) alig van túl a kísérleti stádiumon.

Csak a teljesség kedvéért említjük meg a prostataspirálokat, melyeket gyógyszerre nem reagáló, műtétre társbetegségek miatt alkalmatlan betegeknek ajánljanak. Több fajtájuk van, az elsőt Fábián Kálmán magyar urológus fejlesztette ki Németországban.

(Romics Imre dr., *Budapest*, Üllői út 78/B. 1082
e-mail: romimre@urol.sote.hu)

Az idősebb és az ifjabb Zlamál Vilmos szerepe a veterinárius és a humán medicina fejlődésében Magyarországon

A szarvasmarha-tenyésztés fejlődésének egyik fő akadályát évszázadokon keresztül a keletről behurcolt marhavész jelentette. Az 1711 és 1714 között tomboló keleti marhavésznek másfél millió szarvasmarha esett áldozatul Európában (6). A nagy kár mellett felbecsülhetetlen értékű, anyagiakban nem mérhető haszna is volt a járványnak. *Giovanni Maria Lancisi* (1654–1720) és *Bernardino Ramazzini* (1633–1714) itáliai orvosok, a járványt tanulmányozva, a marhavész kontagiozitásának felismerésével, a behurcolás tényének bizonyításával, a bonclelet patognomikus jelentőségének hangsúlyozásával és a védőoltás javaslatával megvetették az alapjait a marhavész elleni védekezésnek (6). Megnőtt a társadalmi igény is az állatgyógyászat színvonalának emelésére az állatbetegségek specialistáit képző iskolák létrehozásával. A világ első állatorvosi iskoláját egy francia ügyvéd, a lyoni lovasiskola igazgatója, *Claude Bourgelat* (1712–1779) alapította Lyonban 1762-ben (4, 6). 1763 és 1767 között *Mária Terézia* császárnő rendelete alapján már három Habsburg Birodalombeli diákja is volt a lyoni iskolának. Hazatérésük után Bécsben „tankórodát" nyitottak (6).

Ám mivel az 1770-ben kiadott „Generale normativum in Re Sanitatis" a megyei és városi „fizikusok" (tisztiorvosok) hatáskörébe utalta az állatjárványok elleni küzdelem irányítását (7), nyilvánvalóvá vált, hogy az egyetemi szintű állatgyógyászati ismeretek megszerzését a „tankóroda" nem tudja biztosítani. Az állatgyógyászat oktatásának „bevitele" az orvoskarokra azonban nem ment „simán". Vita dúlt az orvoskari oktatást szorgalmazó, *Gerard van Swieten* (1700–1772) birodalmi főorvost (protomedikust) támogató kancellária, és a katonai érdekeket szem előtt tartó – s „tankórodai" szinttel megelégedő – haditanács között. Végül az előbbi irányzat felülkerekedésének köszönhetően 1775-ben a bécsi orvosi karra *Adámi Pált* (1739–1814), a felvidéki, Trencsén megyei származású orvosdoktort, 1787-ben pedig a pesti orvosi karra *Tolnay Sándort* (1748–1818), ugyanazon kar végzettjét (1784) neveztek ki az állatorvostan és állatjárványtan rendes tanárává.

Az állatorvostan legmagasabb szintű oktatása tehát a 18. század utolsó negyedében megindult a Habsburg Birodalom egyetemein is (a patinás prágai Carolinumban 1784-ben). Amikor azonban a napóleoni háborúk okozta nagy állatmozgás újra kedvező feltételeket teremtett a marhavész fellángolásához Európa-szerte, így Magyarországon is, hamarosan nyilvánvalóvá vált, hogy a járvány megfékezéséhez nem elég az évente kibocsátott maroknyi „emberorvos" állatgyógyászati – döntő mértékben elméleti – tudása. Mint ahogy nem lehetettek elégségesek az országos járvány megfékezéséhez az egyes megyék által elrendelt, helyi jellegű óvintézkedések sem. Elsősorban a marhavész elleni küzdelem koordinálására hozta létre a Helytartótanács – az akkori „kormány" – az *országos állatorvosi hivatalt*, melynek élére a protomedikus („az egészségügyi miniszter"), *Lenhossék Mihály Ignác* (1773–1840) javaslatára 1838 júliusában *Zlamál Vilmost* nevezték ki. Az első országos főállatorvos, a *„regni veterinarius"* kinevezésének napját tekinthetjük az önálló magyar állategészségügy születésnapjának (9).

Zlamál Vilmos – a szlovák és cseh nyelvű szakirodalomban: Zlámal – 1803. június 25-én a morvaországi Morsitz (ma: Mořice, Csehország) nevű községben született, *Zlamál Johann* (1764–1836) és *Pospischil Tekla* (1770–?) gyermekeként. Középiskoláit a közeli Kremsier-ben (ma: Kroměříž) végezte. A katonai szolgálat letelte után két évet filozófiát hallgatott Bécsben, majd a II. József császár alapította Josephinumban szerzett katonaorvosi képesítést. 1830. nov. 13-án „a szülészet és sebészet magister"-e címet is megszerezte (10). Katonaorvosi szolgálatát a Kárpátoktól északra, Galíciában kezdte, amely Lengyelország első felosztásakor, 1772-ben került Habsburg-fennhatóság alá. Ekkor már nős volt – felesége, *Helle Barbara* (1809–1889) lett – és itt a mai ukrán Zbarazsban született Vilmos fia is, 1831 végén.

Galíciai éveiről bővebbet nem tudunk. 1833-ban azonban már újra Bécsben volt a Zlamál-család, a családfő ugyanis a bécsi „állatorvosi tanintézetben" (12) képezte magát tovább. A kétéves továbbképzés után a déli végekhez, Temesvárra (ma: Timisoara, Románia) vezényelték, ahol a határőrezredek lóállományának állategészségügyi kérdéseivel foglalkozott. Innen küldözgette Pestre szakszerű jelentéseit, melyekben a marhavésznek Magyarországra történő behurcoltatásáról is közölt megbízható adatokat. E jelentések alapján „emeltette ki" őt a protomedikus és állíttatta a magyarországi állategészségügy, s ezen belül elsősorban a még mindig aktuális keleti marhavész elleni országos küzdelem élére.

Pesten való letelepedésekor még nem tudott magyarul, ám e „hiányosságát" hamar feledtette: 1841-ben már nemcsak hivatalos jelentéseit írta magyarul (12), hanem az *Orvosi Tár* hasábjain is e nyelven értekezett *„A marhavészről"* (I. félév, 19–21. szám). Szaktudása mellett bizonyára e jó nyelvkészsége is szerepet játszott abban, hogy *Hoffner József* (1794–1841) állatgyógyász professzor halála után nem a tanszék segédje, a pesti orvosi kar végzettje, *Doleschall Gábor* (1813–1891), hanem Zlamál kapott kinevezést az állatgyógyászati tanszék (s egyben az állatgyógyászati intézet) élére. 1843. november 20-án magyarul tartotta meg tanszékfoglaló előadását is *„Az állatgyógytudomány fontosságáról státusgazdasági tekintetben"* címmel – az előadás megjelent az Orvosi Tárban is (1843, II. félév, 24. szám). Nem csupán az érdekesség kedvéért hívjuk fel a figyelmet: Zlamál elődje, a tanszékalapító *Tolnay Sándor* 1787 nyarán német nyelvű tanszékfoglalójában szintén „az állatorvoslás szükségességéről és hasznáról" próbálta meggyőzni hallgatóit (11). Úgy tűnik, a győzködés közel két emberöltő múltán is szükséges lehetett.

Professzori kinevezése után Zlamál nem zárkózott be tudománya elefántcsonttornyába. Hamarosan felismerte, hogy nemcsak a leendő állatgyógyászok, hanem a rideg, ill. félrideg állattartásról az istállózásra áttérő gazdák ismereteit is bővíteni, módosítani kell. Ezért lett a Magyar Gazdasági Egyesület Ismeretterjesztő Szakosztálya felügyelete alatt megjelenő *Magyar Gazda* című hetilap – megjelent 1841 és 1848 között – szorgos munkatársa. Írásaiban a szakszerűség és magyar nyelvezet mellett a korrektségre törekedett. Másoktól ugyanezt várta el, és ezért felháborodva olvasta a korabeli lapokban közölt félrevezető „ismeretterjesztő" írásokat és a hamis gyógyszerhirdetéseket. Felháborodásának hangot is adott: 1847-ben beadványt juttatott el *Stáhly Ignác* (1787–1849) protomedikushoz. Stáhly egyetértett Zlamál álláspontjával, s felterjesztése nyomán a Helytartótanács elrendelte, hogy a „legfelsőbb orvosi-rendőrségi rendelésekbe ütköző hirdetések" csak a protomedikus vagy az „orvos-rendőrségtan" tanárának előzetes engedélyével láthatnak napvilágot (1). Hogy növelje az állatgyógyászok tekintélyét, elvállalta a pesti Orvosegyesületből kiszorult seborvosokat és állatorvosokat tömörítő *Sebészegylet* alelnöki, majd 1847-től elnöki tisztjét (5).

Magyar érzelme nem csak írásai nyelvezetében mutatkozott meg. 1844 emberpróbáló hónapjaiban német anyanyelve és „szláv" hangzású neve ellenére nemcsak érzelmeivel, de tetteivel is a szabadságharc oldalára állt. Tanítványaiból nemzetőrszázadot szervezett. 1848. nov. 15-től tanártársával, a sebész *Balassa Jánossal* (1814–1868) tábori sebészeti tanfolyamot tartott (9). Az osztrák megtorlás nem maradt el: 1849. okt. 17-én Zlamál professzort – és a szabadságharcot honvédként végigharcolt 17 éves fiát – kocsihoz láncolva hurcolták be a hírhedt pesti Újépületbe (3). Hála felesége bécsi rokoni kapcsolatainak, rövidesen kiszabadult, de éveken keresztül rendőri felügyelet alatt maradt, és 48-as múltja kihatással volt karrierjére is. 1853-ban koholt vádak alapján menesztették őt a közben – 1851-ben – önállósult *Pesti Állatgyógyintézet* éléről – utóda az a *Szabó Alajos* (1818–1904) pesti végzettségű orvosdoktor lett, aki bár Zlamál támogatásával lett egyetemi tanár, 1853-ban „inkább vádló, min védő" (7) vallomást tett meghurcolt főnöke ellen. Megfosztották tanári állásától is. Zlamál tárgyainak előadására azt a *Heitzmann Mártont* (1804–?) nevezték ki, aki 1844-ben éppen Zlamál támogatásával nyerte el a Zlamál tanárra válásával megüresedett országos főállatorvosi tisztet. 1856. nov. 8-tól Zlamál ismét elfoglalhatta a katedrát – Heitzmann visszatért főállatorvosi állásába –, ám az igazgatói székben továbbra is Szabó maradt. A sorozatos megaláztatások, csalódások sem törték meg, azonban Zlamált – hivatástudata, ügyszeretete legyőzték egyéni sérelmei felett érzett keserűségét. A tanítás mellett „az irodalmi tér volt leginkább minden vágyódása" – emlékezik vissza e nehéz évekre lánya *Vilma* (cit. 3) – ahol idegen születése ellenére „a magyar nyelvnek tökéletes ura lett". 1857-től szorgalmas munkatársa volt a *Gazdasági Lapok*nak és sorra jelentek meg állatgyógyászati szakkönyvei is. Ezek közül itt és most *„Az állatgyógyászat, különös tekintettel az embereknél előforduló, az állatokéhoz hasonló betegségekre"* c. Pesten, 1859-ben kiadott könyvére hívjuk fel a figyelmet. Ez a mű, bár nem szakkönyv, hanem a „műveltebb osztályúak, különösen papok s tanítók, mint a nép tanácsadóinak számára" írott felvilágosító jellegű könyv, a ma *antropozoonózis*nak nevezett kórok egyik első magyar összefoglalója.

Irodalmi működéséért 1864-ben a *Magyar Tudományos Akadémia* levelező tagjává választotta. Az igazi szakmai rehabilitációt az 1867-es kiegyezés hozta meg Zlamál számára: a megalakuló Földművelés-, Ipar- és Kereskedelemügyi Minisztériumban az *Állategészségügyi Osztály* vezetőjévé nevezték ki. E funkciójából kifolyólag lett ún. képviseleti tagja a 48-as harcostárs, Balassa János elnökletével 1868-ban működni kezdő *Országos Közegészségügyi Tanácsnak*. Zlamál 1874-ig dolgozott a minisztériumban, közreműködve számos állategészségügyi szabályzat megalkotásában. Ezek közül kiemelendő az első állategészségügyi törvény, az *1874. évi XX. törvénycikk*, melynek eredményeként 1881-re Magyarország mentessé vált a keleti marhavésztől (12). Tanári tevékenységét 1881-ben fejezte be. Nyugdíjba vonulása alkalmával kapta meg a származási helyére utaló *„morvai"* előnév használatára jogosító magyar nemességet. 84 éves korában, 1886. november 11-én hunyt el.

Zlamál Vilmos az elsők között helyezte a prevenciót a terápia elé: a megelőzés tudományát, az állategészség-tudományt a gyógyító orvostudomány elébe (9, 12). Annak a tudománynak szentelte tehetségét, melynek célja az állatok összességét érintő egészségügyi kérdések megoldása, az ország állategészségügyi helyzetének javítása a törvényhozás és államhatalom közreműködésének igénybevételével (9). Úttörője és fejlesztője volt az állategészségtannak és állatjárványtannak. A gyógyító állatorvos-tudománytól elhatárolta az állategészségtant s annak gyakorlati alkalmazását, az állategészségügyet. Méltó kortársa volt *Fodor Józsefnek* (1843–1901), a közegészségtan magyarhoni megalapítójának.

Amíg az idősebb Zlamál emléke ma is elevenen él, s 1973-ban az Állatorvos-tudományi Egyetem parkjában felállított bronz mellszobra gyakran kap virágot, fiáról, az *ifjabb Zlamál Vilmosról* alig tud valamit az ő irányában egyáltalán nem „hálás" utókor. Pedig a sajnálatosan rövid kort megért fiú is megérdemli, hogy neve egy napon említtessen atyjáéval.

Ifjabb Zlamál Vilmos atyja galíciai szolgálata alatt látta meg a napvilágot 1831. nov. 17-én. Amikor a család előbb Temesvárra, majd Pestre költözött, atya s fia egyszerre tanulta a magyar nyelvet. Még diákként, a pesti piarista gimnázium 17 éves növendékeként állt be honvédnek s harcolta végig a szabadságharcot: Buda visszavételekor az elsők közt érte el a vár falát (3). Ő juttatta el a három aradi vértanú, *Nagysándor József*, *Leiningen Károly* és *Damjanich János* tábornokok búcsúleveleit családjaikhoz (3). A szabadságharc leverése után mindketten Haynau foglyai lettek. Szabadon bocsátásuk után, a pesti rendőrség zaklatását elkerülendő, Bécsben szerzett 1855-ben orvos-, 1857-ben Pesten sebészdoktori oklevelet. Már medikusként a kismartoni születésű bonctantanár, *Hyrtl József* (1810–1894) mellett mint „tanszéki magyarázó segéd (Demonstrator)" (14) működött. Ekkor, 1854-ben adta ki 280 oldalas s 12 táblával illusztrált munkáját *A bonctan rövid kézikönyve* cím alatt. (A könyv 1862-ben, bővített, második kiadásban is megjelent.)

1857-ben indult Hetilapunk I. évf.-ának 13. számában olvasható: „Dr. Zlamál V. cs. kir. tengerészeti orvosnak kineveztetvén, „Novara" hajón a földkörüli expedíciót fogja kísérni". Sajnos Zlamál e terve nem valósult meg – valószínűleg 48-as múltja miatt. A Novara-expedíció orvosa ugyanis a miskolci születésű *Schwarz Ede* (1831–1862) lett. Zlamált viszont büntetésből (3) besorozták a haditengerészethez, ahol 1857. aug. 17-től 1861. okt. 18-ig szolgált. Előbb hajóseborvosként, majd 1858-tól korvettorvosként rótta a Földközi-tenger vizeit. Másfél évig doktorkodott a Princz Eugen hadihajón, amely a konstantinápolyi (ma Isztambul, Törökország) osztrák internuncius (követségi helyettes) szolgálatában állt (13). Hajóorvosi tapasztalatait Zlamál a *Gyógyászat* 1861-es évfolyamában tette közzé *„Utazási napló töredék"* c. alatt.

Leszerelése után megpályázta a kolozsvári orvos-sebészi tanintézet megüresedett leíró és tájbonctani tanszéket – eredménytelenül (2). Így a kiváló Hyrtl-tanítvány kénytelen volt beérni a pozsonyi királyi állami főgimnáziumban a „természettudományok r. ny. tanára" státussal. Szerencsére a tanári pályáról már 1864 végén visszatérhetett az orvosira, amikor is az akkor megnyílt pozsonyi *Országos Közkórházban* lett „a bujakór és bőrgyógyászat elsődorvosa". Ilyen minőségében lett szerkesztő-tulajdonosa az 1865 januárjában induló orvosi havilapnak, a *Kórházi Szemlének*. A két kollégája, a sebészfőorvos *Gotthardt Károly* (1835–1883) és a szemészfőorvos *Kanka Károly* (1817–1908) segédletével kiadott lap volt Pozsony első orvosi lapja, és az első magyar periodikum, amely a kórházak, a kórházi orvosok közlönye kívánt lenni. A rövid életű – már 1866-ban megszűnni kényszerülő – lap jelentőségével a közelmúltban részletesen foglalkoztunk (8), ezért most csak azt emelnénk ki, hogy a lapnak „állatgyógyászat" rovata is volt. A rovatot az *„öregebb"* Zlamál Vilmos gondozta, aki többek közt egy háromrészes dolgozatot tett közzé benne *„Ebvész és víziszony"* c. alatt.

Az újságszerkesztési kudarc nem szegte ifj. Zlamál kedvét, több tanulmányt tett közzé, sőt 1871-ben egy újabb könyvre is futotta erejéből. *A bujakóros bántalmak kór- és gyógytana* egyike az első magyar nyelvű venerológiai műveknek. Jelentősege már az Előszóból kiviláglik. Zlamál ugyanis így határozta meg könyve küldetését: „.hazai nyelvünkön megismertetni a dualistikus elveken alapuló új tant". A francia *Philippe Ricord* (1800–1889) felléptéig az 1830–1840-es évekig a nemi betegségek okát illetően az ún. *identitás* tana uralkodott, mely szerint a szifilisz és a kankó azonos betegség. Ricord bebizonyította, hogy két különböző kórról van szó *(dualitás tana)*. Zlamál „entapasztalásaim és kísérleteim által" megerősítve lett lelkes híve és egyik magyar úttörője a dualitás tanának.

Előbb-utóbb bizonyára a pesti orvosi kar is felfigyelt volna a kiváló pozsonyi venerológusra, kinek azonban ígéretesen ívelő pályafutását a korai halál alakította torzóra. 42 éves korában, 1873. szept. 15-én hunyt el Budán – földi maradványai a Farkasréti temetőben nyugszanak. Bár a sorstól csak feleannyi időt kapott mint atyja, e pár évtized is elég volt ahhoz, hogy bizonyítsa: az első magyar nyelvű anatómia, majd az ugyancsak jeles venerológia megírásával az atyjához mérhető érdemeket szerzett ő is a magyarországi orvoslás fejlődésében.

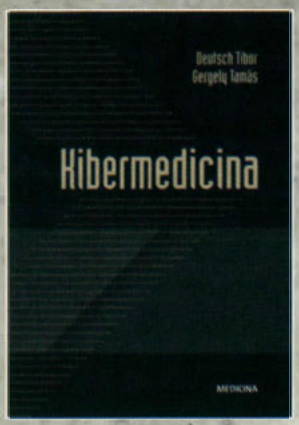
IRODALOM: 1. *Batári Gy.:* Orvosi „cenzúra" a XIX. szd. közepén. Orv. Hetil., 1971, *112*, 575-576. – 2. *Batári Gy.:* Ifj. Zlamál Vilmos orvosi lapja, a „Kórházi Szemle". Orv. Hetil., 1971, *112*, 2168-2170. – 3. *Győry T.:* Emlékezés Morvai Zlamál Vilmosra. Különlenyomat a Közlemények az összehasonlító élet- és kórtan köréből XXII. kötetéből. – 4. *Hut. (yra, F.):* Bourgelat Kolozs. A Pallas Nagy Lexikona, III. kötet, Budapest. 1893, 592. old. – 5. *Kapronczay K.: Szemkeő E.:* Az első magyar orvostársaságok. Orv. Hetil., 1977, *118*, 2164-2166. –6. *Karasszon D.:* Kétszázéves a hazai állatorvosi felsőoktatás. Orv. Hetil., 1988, *129*, 189-191. – 7. *Karasszon D., Kurdi J.:* Adámi Pál (1739–1814) és a Loimiatria története. Comm. de Hist. Artis Med., *73-74*, (1974) 53-72. – 8. *Kiss L.:* Az 1865-ös pozsonyi Kórházi Szemle – a magyarországi kórházügy első folyóirata. Comm. de Hist. Artis Med., 174-177 (2001), 113-123. – 9. *Kovács F.:* Emlékbeszéd dr. Zlamál Vilmos születésének 170. évfordulója alkalmából az Állatorvostudományi Egyetemen tartott emlékülésen 1973. okt. 21-én. – 10. *Kovács Gy., Fehér Gy.:* Biographia. Elhunyt tanáraink és oktatóink életrajza. 1787-1987. Budapest, Állatorvostudományi Egyetem, 1986, 214-216. old. – 11. *Pintér J.:* Tolnay Sándor (1747–1818). In Agrártörténeti életrajzok. (Szerk.: Pintér J., Für L.) Magyar Mezőgazdasági Múzeum, Budapest. 1985, 613-619. old. – 12. *V. Gőz G.:* Zlamál Vilmos (1803–1886). In Agrártörténeti életrajzok. (Szerk.: Pintér, J., Für, L.) Magyar Mezőgazdasági Múzeum, Budapest. 1985, 699-704. old. – 13. *Wirkl*, a bécsi Kriegsarchiv igazgatójának levele Sternegg F.-hez 1971. okt. 11-ről ifj. Zlamál Vilmos katonaéveiről. (Ez úton is köszönetet mondok ifj. Zlamál Vilmos dédunokájának, *Homoródiné, Polgár Hanna* úrhölgynek, aki figyelmemet e levélre felhívta és engedélyezte a benne található információk közreadását). – 14. *Zlamál V. ifj.:* A bonctan rövid kézikönyve. II. kiadás. Pest. 1862, előszó.

Kiss László dr.

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ *könyveiből*

Deutch Tibor, Gergely Tamás

Kibermedicina

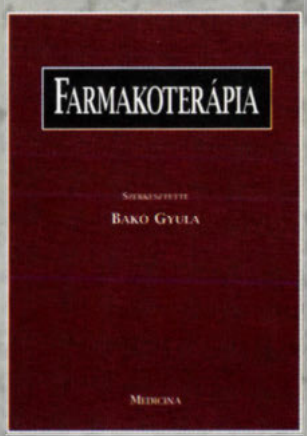


Az utóbbi években elterjedő korszerű diagnosztikus eljárások egyre több adatot szolgáltatnak a betegről, miközben a számítógépes hálózatok lehetővé teszik az adatok és az ismeretek korábban elképzelhetetlen intenzitású cseréjét. A széles körben használt kórházi és háziorvosi információs rendszerek többnyire kielégítő részletességgel rögzítik a különböző ellátási eseményeket. Az Internet rendkívüli gazdagságban tartalmaz orvosi és egészségügyi ismereteket. Valami azonban még mindig nagyon hiányzik: az orvosok és ápolók rendszerint csekély közvetlen számítógépes segítségre számíthatnak, ha valamilyen nehéz problémával szembesülnek. Könyvünk ezt a hiányt szeretné pótolni.
A kötet olyan informatikai módszereket és technológiákat mutat be, melyek segítségével az orvosok és az ápolók értékelhetik a betegtől származó adatokat, hozzáférhetnek a legfrissebb szakmai ismeretekhez és ezek birtokában ki tudják választani a legmegfelelőbb tennivalókat. A bemutatott eszközök egy „intellektuális mikroszkóp" és egy „gondolkodó gép" szolgáltatásait kínálják az egészségügy azon szereplői számára, akik a bizonyítékalapú medicinát az egyén-központú betegellátással szeretnék kombinálni.
A címben szereplő „kiber" előtag azt jelenti, hogy az informatika orvosi alkalmazásait a kibernetikától kölcsönzött újszerű szemléletmóddal mutatják be a szerzők. Ennek lényege, hogy a különböző megbetegedéseket az emberi szervezetben zajló információs folyamatok zavaraival hozzák kapcsolatba, és bonyolult informatikai módszereket használnak ezeknek a zavaroknak a feltárására és leírására. A nagyszámú változó és összefüggés miatt ez rendszerint meghaladja az emberi agy feldolgozóképességét. A bemutatott kibernetikai modellek arról győzik meg az olvasót, hogy a számítógép bevezetése nem feltétlenül az ún. szakácskönyv medicinának kedvez, hanem éppen ellenkezőleg, azt teszi lehetővé, hogy a beteg állapotát komplex módon ragadjuk meg és a terápiát is ezekhez az egyéni sajátosságokhoz illesszük. A kötetben szereplő információs és partner rendszerek sokoldalúan szemléltetik a formális diagnosztikai és terápiás eljárások gyakorlati alkalmazását. Kiemelt helyet kapnak azok az Internet-alapú és telemedicinális egészségügyi szolgáltatások, továbbá beteg köré szervezett ellátási formák, melyek várhatóan egyre nagyobb szerepet fognak játszani a jövő egészségügyi szervezeteiben.
A kötet nyelvezete elsősorban az orvosok és az ápolók igényeinek felel meg, a viszonylag csekély számú képlet a mérnök és informatikus olvasók számára kínál pontosabb megfogalmazásokat. A könyvet az utóbbiak is haszonnal forgathatják, hiszen a leírt módszereket sikerrel alkalmazhatják (intelligens) orvosi információrendszerek elkészítésénél.

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

Farmakoterápia

Szerkesztette: Bakó Gyula



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

Formátum: 168 × 238 mm *Terjedelem:* 628 oldal *Bolti ár:* 5200 Ft

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

Alkohológia

Iszik Ön ügyeletben? Ahmad és mtsai (Univ. med. Tennessee, Chattanooga, TN, USA): Brit. Med. J., 2002, *325*, 579.

Noha a legtöbb orvos szerint nem szabad ügyelet alatt szeszes italt fogyasztani, csaknem minden orvossal ez nemegyszer előfordult, vagy maga is látott ügyeletes orvost inni.

A szerzők Észak-Karolinában kérdőívvel interjúvoltak meg 206 orvost. A kérdőív 10 kérdést tartalmazott. 135 (65%) választ kaptak. A válaszolók átlagos életkora 48 év volt, negyedük nő, 30% belgyógyász és 25% sebész volt. Legtöbben úgy vélték, hogy nem ajánlatos az ügyeletben inni, 14% mégis azt mondta, hogy a „szociális fogyasztás" elfogadható és 254 szerint „egy kevés" alkohol nem árt. Ezenkívül 64% úgy emlékezett, hogy látott már ügyeletest iszogatni és 27% olyan kollegát is látott, aki szemel láthatóan „befolyásolt" állapotban volt.

Aszódi Imre dr.

Anatómia

A vér-szövet-gát szerkezete és működése. Fröhlich, E. (Tübingeni Egyetem Anatómiai Intézete, Tübingen, Németország): Dtsch. Med. Wochenschr., 2002, *127*, 2629.

Az eredményes gyógykezelés alapfeltétele, hogy a kevés mellékhatással rendelkező, hatásos gyógyszer kielégítő töménységben érje el a célszervet. Az orálisan adagolt hatóanyag vérbeli koncentrációja a felszívódástól függ, majd ennek tartósságát a máj méregtelenítő hatása befolyásolja. A várt hatás eléréséhez nem mindig elég a hatóanyag magas koncentrációja a vérben, mert egyes szervek kapillárisainak falszerkezete, illetve a kapilláris körül elhelyezkedő sejtek megnehezítik a célszerv elérését.

A *vér-szövet-*, illetve *vér-parenchymagát* (barrier) fogalma azon alapul, hogy az albumin és a globulinok vérbeli koncentrációja jelentősen magasabb, mint az extracelluláris folyadékban. Az anyagok *transzcellulárisan* vagy *paracellulárisan* tudnak a gáton áthatolni. A kapillárisok fala endothelsejtekből, bazális laminából és elszórt pericytákból áll. A hajszálerek falának szerkezete alapján *folyamatos* és *fenesztrált kapillárisokról* beszélhetünk.

A *transzcelluláris transzport* lehet passzív és aktív. A diffúzió útján történő *passzív transzcelluláris anyagmozgás* sejthártyákon vagy sejthártyán belüli pórusokon keresztül folyik. A koncentrációkülönbségen alapuló diffúzió fordítottan arányos a molekulasúllyal és a molekulák vízkötő képességével. Lipofil anyagok 600 Da molekulasúlyig mindenhová eljutnak a szervezetben. Gyors anyagcseréjű anyagok (glükóz, aminosavak) könnyített diffúzióját transzportfehérjék segítik. A gap-junctionokon keresztül kis molekulák, főleg ionok lépnek át az egyik sejtből a másikba. Az aktív transzportot ATP-függő pumpák szolgálják, amelyek ionokat és kis molekulákat szállítanak. Fontos szerepet játszanak a transzportproteinek – membrán-ATP-ázok. Makromolekulákat az endothelsejtek endocytosissal vesznek fel és exocytosissal adnak le.

A *paracelluláris transzport* a sejtek közötti kapcsoló szerkezetektől függ. A sejtek közötti réseket a zonulae occludensek zárják le legerősebben, amelyeknek áteresztőképessége a sejtmembránok között kapcsoló fehérjéktől függ. Vér-szövet-gáttal rendelkező szervekben makromolekulák nagyon korlátozottan képesek átlépni az érfalon. Addig, amíg vörösvértestek a lép kivételével egyáltalán nem tudják elhagyni az érpályát, a fehérvérsejtek és a daganatsejtek erre képesek.

A vér-szövet-gát legfontosabb helyei: agyvelő, liquor, retina, csarnokvíz, üvegtest, here, mellékhere, placenta, thymus, vese, tüdő, perifériás idegek. Ezen gátak áteresztőképessége különböző.

A csontvelő, a lép és a máj kapillárisai (sinusai) nem rendelkeznek folyamatos endothellel, így itt a vérplazma minden alkotója el tudja hagyni az érpályát. Az anyagforgalmat bizonyos mértékig korlátozzák az emésztőrendszer, az endokrin szervek és a vese fenesztrált endothellel rendelkező kapillárisai, ahol a bazális lamina szabályozza az anyagok átjutását. A folyamatos endothellel rendelkező kapillárisok falának passzív transzportja erősen korlátozott.

A vér-szövet-gát makromolekulák parenchymába jutását akadályozza. A kapillárisendothel, bazális lamina és epithelsejtek képezik a gátat. A vér-agyvelő-, a belső vér-retina- és a vér-thymus-gátat az endothelsejtek, míg a vér-here-, a külső vér-retina- és a vér-placenta-gátat hámsejtek biztosítják. A vér-levegő- és a vér-vizeletgát a szervezet ellátását, illetve a salakanyagoktól való megszabadítását szolgálja. Egyébként a gátak a parenchymát védik toxikus anyagokkal és antigénekkel szemben. Gyulladások, daganatok és vérellátási zavarok a vér-szövet-gátat gyengítik.

Hatásos terápia megvalósítását a vér-szövet-gát gyakran akadályozza. Ilyenkor meg kell kísérelni a következő eljárások valamelyikét: vagy meg kell kerülni a gátat, vagy meg kell változtatni a hatóanyagot, vagy növelni kell a gát átjárhatóságát. A vér-agy-gátat a liquorba, vagy az orrnyálkahártyára való adagolással lehet kikerülni. Időnként a hatóanyagok előanyagait lehet alkalmazni, vagy a hatóanyagot olyan vivőanyaggal lehet összekapcsolni, ami a gáton való átjutást megkönnyíti. Időlegesen meg lehet növelni a vér-agy-gát permeabilitását hiperozmotikus mannit-, vagy szacharóz-infúzióval, illetve hisztamin vagy bradikinin adagolásával. Különösen az agyvelő modern daganatterápiájában játszik jelentős szerepet a vér-agy-gát valamilyen úton való megnyitása.

[Ref.: A vér-thymus-gát megvalósításában a szerv epithelialis reticulumsejtjei játszanak jelentős szerepet.]

Hajdu Ferenc dr.

Csecsemő- és gyermekgyógyászat

A kanyaró: nem csak egy kiütéses betegség. Duke, T. és Mgone, C. S. (Dr. Trevor Duke, Centre for International Child Health, Dept. Pediatrics, Ro-

yal Children Hospital, Parkville, 3052 Victoria, Ausztrália. e-mail: tervor.duke@rch.org): Lancet, 2003, *361*, 763.

A kanyaró a védőoltással megelőzhető gyermekhalál leggyakoribb oka. A WHO becslése szerint évente 700 000 gyermek életét oltja ki. A védőoltás több mint 30 éve hozzáférhető, nem is drága (0,26 $ egy adag). Mégis terjed a kanyaró, mert az átoltottság nem mindenütt éri el azt az arányt, ami megszakítaná a betegség átvitelét. Nem optimális a vakcina szétosztása, sok csecsemő az oltás ajánlott életkora előtt megbetegszik, néhány országban nem tartják komoly problémának a kanyarót.

A szerzők áttekintik a kanyaró virológiáját, immunpatológiáját, epidemiológiáját, kezelését és az eradikáció kilátásait.

A kórokozó gömbszerű, borítékolt, egyszálú RNS-vírus, a paramyxoviridae családba tartozik. Egy szerotípusa van, ezért egyetlen monovalens vakcinával megelőzhető a betegség. Legalább 20 genotípusa az RNS-szál bázisszekvenciájában tér el. Szekvenciaanalízissel nyomon követhetők a járványok.

A vírus a légzőtraktuson, ritkábban a conjunctiván át jut a szervezetbe. Szabadon vagy macrophagokhoz kötődve lép a nyirokrendszerbe. A nyirokcsomókban szaporodik, majd a RES-t fertőzi. Ezt viraemia követi, fertőződik a bőr és légúti nyálkahártya. 10–12 nap az inkubációs idő. A kiütés a T-sejtek és a fertőzött sejtek interakciójának eredménye. A kanyaró humorális, celluláris és mucosalis immunválaszt vált ki. A celluláris immunválasz kell a gyógyuláshoz, a humorális az újabb fertőzéstől véd. A hypogammaglobulinaemiás beteg eseménytelenül meggyógyul, sejtes immundefektusban nincs kiütés, gyakori a súlyos pneumonia és az encephalitis, magas a halálozás.

A humorális immunválasz IgA-, IgM- és IgG-termelésben nyilvánul meg. Az IgG-szint 4 héttel a kiütések megjelenése után tetőzik. Lassan csökken, de életfogytiglan jelen van. Újabb fertőzéskor vagy revakcináció alkalmával 12 nap múlva eléri a csúcsszintet, de a tartós védettség nem igényel reexpozíciót, az immunmemória állandóan termeli az ellenanyagot és a specifikus T-sejteket. Endémiás vidéken szubklinikus fertőzés is okozhat szerokonverziót, ennek a csoportimmunitás kialakulásában és a betegség terjedésében van szerepe.

Három központi idegrendszeri szövődmény léphet fel. Az akut posztinfekciós encephalitist sejtközvetített autoimmun válasznak tartják. 1:1000 a gyakorisága, a kiütések megjelenése után két héten belül jelentkezik, a láz visszatértével. Fő patológiai jellegzetessége a demyelinisatio. A vírusok nem szaporodnak az agyban, a liquorban nincs kanyaróspecifikus IgG.

A kanyaró zárványtestes encephalitis szubakut fertőzés. Csak sérült immunitású egyéneken lép fel, rendszerint fél éven belül. Azért lép fel, mert a szervezet citotoxikus T-sejtek hiányában nem képes megszabadulni a vírussal fertőzött sejtektől. A szubakut sclerotizáló panencephalitis 1–7 évvel a kanyaró lezajlása után kezdődik alattomos elbutulással, mozgászavarral. Görcsök, coma előzik meg a halált. Az agyban a kanyaró mutáns vírusa perzisztál. A mutációt a mátrixproteinben írták le, de nem tudni, hogy a mutáció oka-e a betegségnek? A betegek valamennyi kanyaróvírusfehérje ellen magas titerben képeznek ellenanyagot, kivéve a mátrixproteint. Fejlődő országokban az SSPE incidenciája 2–56 per millió 20 év alatti személy. Fejlett országokban a vakcináció bevezetése óta extrém ritka.

A kanyaró immunszuppresszív hatása multifaktoriális. A késői típusú tuberkulin-túlérzékenység egy-két hónapig hiányozhat, és ezalatt aktiválódhat vagy reaktiválódhat a tbc.

Fejlődő országokban kanyarót a 9 hónapnál fiatalabbak nagy incidenciája és mortalitása jellemzi. A kis csecsemők oltását nem javasolják, mert alacsony a szerokonverzió aránya: hat hónapos korban 70%, a 9 hónaposok 95%-ával szemben. Ezt részben az anyai ellenanyag maradványának gátló hatása magyarázza. Endémiás országokban mégis azt javasolják, hogy oltsanak féléves korban, majd később ismételjék meg az oltást, hogy azokat is védjék, akik az első oltás után fogékonyak maradtak.

A fejlett országokban a kanyaró védőoltást 12–15 hónapos korban együtt adják a rubeola és a mumps elleni oltásokkal (MMR vakcina). Epidemiológiai vizsgálatok nem igazolták az MMR oltás és az autismus közötti kapcsolatot.

A WHO tüneti kezelést ajánl. Kórházi kezelést szövődmény esetén javasol: ha pneumonia, stridor, hányás, hasmenés dehydratióval, görcs, tudatzavar, kiterjedt szájfekély, corneahomály lép fel, vagy ha a beteg alultáplált. A pneumoniát a kanyaró vírusa vagy gyakrabban bakteriális felülfertőződés okozhatja. A pneumonia okozza a kanyarós halálozás kétharmadát. A magas halálozást a kanyaróvírus okozta immunszuppresszió magyarázza. A WHO csak penumoniára utaló tünetek esetén tart szükségesnek röntgenvizsgálatot, a pneumoniások antibiotikumkezelését javasolja. Nincs rá adat, hogy szövődménymentes kanyarósok antibiotikus kezelése javítaná a lefolyást, csökkentené a szövődmények számát. Viszont megváltoztathatja a beteg saját flóráját és elősegítheti, hogy a kanyaró következtében immunszupprimált gyermek rezisztens baktériumokkal fertőződjék. A környezetre is káros, mert szelektálja a rezisztens baktériumokat. Kétszer 200 000 E A-vitamin csökkentette a szövődmények számát és súlyosságát, mérsékelte a halálozást. Immunglobulint a betegség megelőzésére lehet adni a fertőzés után. Súlyos kanyarósok kezelésére lehet adni immunglobulint, de nem történt ellenőrzött vizsgálat a hatás igazolására.

A védőoltás csökkenti a betegség és a halálozás számát. 80% fedettség mellet a járványok ritkulnak, 2–4 év helyett 4–8 évenként törnek ki. Ha oltott gyermek betegszik meg, enyhébb a betegség, kisebb a mortalitás. Az oltottak betegsége kevésbé ragályos. Ha az átoltottság 95%, megszakad a kanyaró átvitele. A legtöbb országban iskolás korban emlékeztető oltást adnak, ez szükséges a kanyaró eliminálásához. Egyes országokban a csecsemőkori oltáson túl négyévente kampányoltásokat végeznek, hogy felszámolják a kanyarót.

Elvileg a kanyaró eradikálható lenne, hasonlóan a himlőhöz és a polyomyelitishez, mert csak ember a rezervoárja, érzékeny és specifikus diagnosztikus teszt, és hatékony, monovalens oltóanyag áll rendelkezésünkre. A legjobb oltási programban is védtelenül marad 2–5%. A vakcinálási hibák, az importált esetek és a vírus nagyon magas reprodukciós rátája még akkor is lehetetlenné tenné az eradikációt, ha elvileg 100%-os lenne az átoltottság. A HIV terjedése növeli az eredménytelenül vakcináltak számát, épp azokban az országokban, ahol a legnagyobb gond a kanyaró. Ezért reménytelen a globális eradikáció. A szegény országokban csak arra lehet törekedni, hogy elfogadható szinten tartsák a kanyaró incidenciáját és mortalitását. A gazdag országok kitűzhetik célul a kanyaró eliminálását, de ehhez segíteniük kell a szegény országokat, hogy ott is csökkenjen a kanyaró incidenciája.

Jójárt György dr.

Dermatológia-venerológia

A syphilis tömeges, célzott kezelése orális azithromycinnel. Rekart, M. L., Patrick, D. M. és mtsai

(University of British Columbia Centre for Disease Control and British Columbia Centre for Disease Control Vancouver, VSZ. 4R4 British Columbia Kanada. e-mail: micheal.rekart@bccdc.ca): Lancet, 2003, *361*, 313-314.

A Kanadai Brit Columbiában a syphilises megbetegedések száma 1997-től kifejezett növekedést mutatott, az incidencia a tartományon belül kevesebb mint 0,5/100 000 lakosról 3–4/100 000-re emelkedett, de Vancouverben elérte a 12,9/100 000-et. Ez a jelenség különösen Vancouver hátrányos helyzetű területére, a belváros keleti részére koncentrálódott, ebben a régióban az incidencia 1999-ben elérte a 126/100 000-et. A fertőzések főleg heteroszexuális kontaktusból származtak, a betegek közel fele kapcsolatban állt a szexiparral, a fertőzötteknek csak 6%-a volt homoszexuális férfi. Tekintettel arra, hogy Észak-Amerikában két kisebb preventív kezelési intervenciót már végeztek, ezek eredményesnek bizonyultak, a szerzők a syphilis terjedésének megállítására Vancouverben célzott, tömeges preventív kezelés bevezetését határozták el azithromycinnel (Sumamed).

A résztvevőket Vancouver keleti részéből, valamint a szomszédos városrészekből toborozták olyan egyének közül, akik feltételezhetően prostituáltak, vagy azok partnerei voltak. Kizárták a preventív kezelésből az erythromycin-allergiában és májlaesióban szenvedő egyéneket. A kezelések a Brit Columbiai Egyetem Etikai Bizottság engedélyével történtek, a részvevők beleegyező nyilatkozatot írtak alá. A gyógyszert szociális munkások útján jutatták el a résztvevőkhöz.

Összesen 2981 egyén, közülük 1055 prostituált részesült 6 napon át napi 1–8 g egyszeri dózisú azithromycin-kezelésben két egymást követő hónapban, 2000 januárjában és februárjában. A célzott kezelést követően fél évig a syphilises megbetegedések számának szignifikáns csökkenését észlelték, 2000 szeptemberére a syphilis gyakorisága visszatért a prevenció előtti időszakban észleltre, 2001-ben pedig az esetszám várakozáson felül nagyon magassá vált. Ennek a rebound effektusnak a pontos oka tisztázatlan. Egyik lehetséges magyarázata az, hogy a célzott, tömeges kezelés növelte a fogékony, magas rizikójú betegek számát, akik kapcsolatba kerültek olyan syphilises betegekkel, akiket nem vontak be a kezelésbe. Másik magyarázat szerint az azithromycin hatékonysága nem volt megfelelő. Legvalószínűbb azonban az, hogy a legmagasabb rizikójú egyének közül nem kapták elegen a kezelést, és ez a nagyon sebezhető populáció visszafertőződött egymástól. Mindezek alapján úgy tűnik, hogy a tömeges, célzott kezelésnek rutinszerűen nincs értelme.

Károlyi Zsuzsánna dr.

Gerontológia

Erőfejlesztés az idős és a beteg emberekben is. Mayer, F. és mtsai (Med. Klinik, Univ, Freiburg, Hugstetter Str 55, Németország D-79106, e-mail: mayer@msml.ukl.uni-freiburg.de): Dtsch. Ztschr. Sportmed., 2003, *54*, 88.

Az idősek számarányának robbanásszerű növekedése is indokolja az egészségromlás megelőzését, az önellátás képességének fenntartását, melyben a sokáig tiltott erőfejlesztő edzéseknek is igazoltan kedvező szerepük van. Az Aloys Berg szerkesztőségi előszavával is hangsúlyozott, álláspontközlemény ezt a problémakört tárgyalja 70 irodalomra hivatkozva.

A korral az aktív testtömeg csökken, zsír lép a helyébe, s ez nemcsak az erő csökkenésével jár, hanem az izom által befolyásolt zsír- és szénhidrátanyagcsere-folyamatok is romlanak. A napi életvitelhez szükség van izomerőre, szükség van az ízületek stabilizálására, például az elesések csökkentéséhez, a korosodással járó élettani sarcopenia mérséklésére. Az izomfogyás a 60-as évek után nem lineárisan akár 30% is lehet 1–2 évtized alatt, miközben az alsó végtag izmai fogynak meg nagyobb mértékben – holott azokra nagy szükség lenne. A koncentrikus és izometrikus erő csökkenése a II. (gyors) rostok fogyásával, a nagy alfa-motoneuronok számának, különösen a lumbosacralis tájon észlelt számszerű megfogyásával magyarázható. A törzsizomzat erejének tartása szinte az összes egyéb mozgás kivitelezéséhez elengedhetetlen. Az egyensúly gyakorlása, az ellenállással szembeni erőgyakorlatok, a futás- és járásgyakorlatok óvják az eleséstől és annak súlyosabb következményeitől az időseket. Némelyik idős 4–5 kg-ot sem képes felemelni.

A feladatok a testtömeg stabilizálása a súlyok mozgatása és a mindennapi feladatok teljesítése szituációjában, a napi mozgásos feladat teljesítésképességének megtartása, az elesések csökkentése. Ehhez a testsúlyunkat mozgatni képes izomzatra, a törzs stabilizálására, a mozgások optimális koordinálására, az erőkifejtés gyakorlására van szükség.

Az idősek izomzata is fejleszthető, az izomkeresztmetszet 5–10%-os gyarapodása mindennapos tapasztalás az edzésperiódus során, heti két alkalommal végzett erőfejlesztéssel. Az excentrikus izomfeszítések különösen hasznosak a merevebb izomzat edzésére. Az úgynevezett high impact (leugrások, lépcsős aerobik) gyakorlatok kerülendők. Szenzomotoros vagy proprioceptív tréning néven ismertek azok a gyakorlatok, amelyek az idősekben is a leghasznosabbak. Hetente 2–3 alkalommal, 8–10 ismétléses gyakorlat a kívánatos. A hajlékonyságot (izomnyúlékonyságot, ízületi mozgásterjedelmet) fenntartó gyakorlatok az idősekben még fontosabbak, mint fiatalokban.

A szívbetegekben különösen hasznos az excentrikus gyakorlatok alkalmazása, mivel ezek kisebb pulzusszám- és vérnyomás-emelkedéssel járnak. Természetesen az edzésperiódus során lassabban emeljük a terhelést, hosszabb szüneteket tartunk az egyes gyakorlatsorok között, mint az egészségesek edzésekor. A 10–15 gyakorlatismétlés az ajánlott. A 7 feletti MET-tel bíró szívbetegek gond nélkül edzhetők ellenállással, súlyokkal, míg 2 MET-es (50 W-os – limitált) aerob kapacitás az edzést nem teszi lehetővé. A mozgatórendszer elváltozásai nagymértékben korlátozhatják, illetve módosítják az erőedzést.

A betegek erőedzése is A súlyú evidenciaként jelent meg az ajánlásokban. Élni kell ezzel a lehetőséggel is.

Apor Péter dr.

Intenzív betegellátás

A centrális vénás katéterezés szövődményeinek megelőzése. McGee, D. C. ([Dr. Gould] Pulmonary and Critical Care Section (111P), Veterans Affairs Palo Alto Health Care System, 3801 Miranda Ave., Palo Alto, CA 94304, USA): N. Engl. J. Med., 2003, *348*, 1123-1133.

Évente 5 millió centrális vénás kanült helyeznek be az USA-ban, ezek 15%-ában észlelnek szövődményeket. Ez a magas arány késztette arra a szerzőket, hogy egy összefoglaló közleményben elemezzék a szövődmé-

nyek csökkentésének lehetőségeit. Az elemzés során több szempontot vizsgáltak (l. lent), és ajánlásuk elkészítéséhez az irodalomban fellelhető bizonyítékokat használták.

1. A katéter típusa. Egyértelmű az antibiotikummal impregnált katéterek előnye, a klórhexidin-sulfadiazin-tartalmú katéterek nemcsak szignifikánsan csökkentik a fertőzéses szövődményeket (4,6%-ról 1%-ra, p = 0,03), hanem költséghatékonyak is (katéterenként 196 US $ költségcsökkenés a kevesebb szövődmény által). Az újabb minocyclin-rifampicin kombináció még ígéretesebb eredményeket mutat, de a bizonyíték egyenlőre kevés. Nincs különbség az egylumenű vagy többlumenű kanülök szövődményeinek gyakoriságában.

2. A bevezetés helye. A mechanikus szövődmények száma egyforma a jugularis és a subclavia kanülöknél (6–10%), azonban az előbbinél gyakoribb az artériasérülés, az utóbbinál a pneumothorax. A femoralis kanülökkel okozott mechanikus szövődmények száma a 20%-ot is elérheti (artériasérülés), és itt a legmagasabb a fertőzéses szövődmények gyakorisága is.

3. A behelyezés módja. A kanül behelyezésekor maximális sterilitást kell biztosítani, sapka, maszk, kötény és steril izolálás használatával. A bőr fertőtlenítésére a jódtartalmú oldatok helyett klórhexidintartalmú javasolt, mert ez utóbbi csökkenti a kanülök bakteriális kolonizációját. Háromnál több behelyezési kísérlet és gyakorlatlan személyzet (= 50 esetszám alatt) növeli a mechanikus szövődmények gyakoriságát.

4. A kanülbemenet ápolása. Antibiotikumtartalmú kenőcsök alkalmazása a kanülbemenet környékére nem javasolt, mert növeli a kanül gombás kolonizációjának esélyét. A kötés típusára (átlátszó op-site vagy gézlapos) és a kötéscsere gyakoriságára nem adható bizonyítékon alapuló ajánlás.

5. A kanül gondozása. A centrális vénás kanülöket csak a lehető legszükségesebb ideig lehet bennhagyni; a kanül kolonizációjának esélye csak az 5–7. napig alacsony. Ennek ellenére, egyetlen tanulmánynak sem sikerült igazolni, hogy a rutinszerű kanülcsere, illetve a kanül helyének gyakori változtatása befolyásolná a fertőzések gyakoriságát.

6. A kanülszepszis diagnózisa. Még a legszigorúbb sterilitási szabályok mellett is kialakulhat kanülszepszis: minden esetben gondolni kell rá, ha egyéb okot nem találtak. Gyanú esetén hemokultúrát kell venni, főképpen perifériás vénából. A centrális kanülből vett minta pozitivitása jelentheti a bemeneti nyílás fertőzöttségét, a kanül kolonizációját és pozitív perifériás hemokultúra esetén megerősíti a kanülszepszis diagnózisát.

Újdonságként a NEJM honlapján elérhető a cikkhez kapcsolt videofilm, amely a centrális vénás katéterezést mutatja be. Cím: http://content.nejm.org/cgi/content/full/348/12/1123/DC1

Csomós Ákos dr.

Iatrogén ártalmak

Gliclazid által kiváltott hepatitis. Subramanian, G., Walmsley, D., Blewitt, R. W. (Central Manchester and Manchester Children's Univ. Hosp. NHS Trust, Manchester Royal Infirmary, Oxford Road, Manchester, M 13 9 WL, Anglia): Pract. Diab. Int., 2003, *20*, 18-20.

Diabetes mellitusban nem ritka a kóros májfunkciós lelet, amelyet leginkább steatosis hepatitis kapcsán emlegetnek. Ezért nem mindig könnyű a kóros májműködési próbák értelmezése olyan esetekben, amikor a diabeteses beteg gyógyszereket is szed.

A szerzők 64 éves férfi betege 3 hónapja fokozódó fáradtságérzés miatt kereste fel háziorvosát. Ekkor a jelentősen megemelkedett (29 mmol/l) plazmaglükózon kívül még különösebb laboratóriumi eltéréseket nem találtak, testtömegindexe is normális volt. *Gliclazidterápiát* kezdtek 2 × 80 mg-os napi adaggal, ezt 4 héttel később 12 × 160 mg-ra emelték. Újabb 2 hét múlva diabetes profilú klinikán vizsgálták neuropathiás tünetek miatt, egyéb diabeteses szövődménye még akkor sem volt. Elmondása szerint nem volt mostanában külföldön, nem kapott transzfúziót, sem rekreációs gyógyszereket. Bevallása szerint heti alkoholfogyasztása 10 E-nél kevesebb volt.

Újabb 3 hónappal később májműködési próbái közül az AST és az ALT, valamint a GGT aktivitása igen jelentősen megemelkedett, a HbA_{1C}-szint ez időben 5,5%-os volt. Hepatitis B és C irányában történő vizsgálatok negatívak voltak, úgyszintén autoantitestek, reumatoid faktor, neutrophil sejt cytoplasma elleni antitest, antimitochondrialis antitest vizsgálatok eredménye is negatív volt, a hasi UH sem mutatott kórosat. Mindenesetre a gliclazid adását ekkor beszüntették. Néhány nappal később májbiopsziát végeztek, ez mérsékelt lymphoid infiltratiót mutatott a portalis tractusban, és a lebenykékben diszkrét necrosis is látható volt. Zsíros elfajulás, cholestasis vagy fibrosis jeleit nem találták. A szövettani kép alapján a kóros májműködési próbákat gliclazid okozta hepatitisre vezették vissza. A bizonyító jellegű májbiopsziás lelet, és az egyidejű perifériás neuropathia, valamint diabeteses amyotrophia fennállását tekintve a beteget inzulinra állították és ezen kezelés mellett 3 hónap múlva a beteg teljesen rendbejött, a kóros májműködési próbák normálissá váltak.

Iványi János dr.

A gyógyszeres pancreatitis. Eigler, A., Eigenbrod, S., Endres, S. (Abt. für Klinische Pharmakologie, Medizinische Klinik Innenstadt Klinikum der Universität München, Németország): Dtsch. Med. Wochenschr.: 2003, *128*, 363-369.

Az akut pancreatitis incidenciája Németországban 1–5/100 000 lakos/év, leggyakrabban epekövesség és alkoholabúzus következtében; traumás, infekció és metabolikus formák jóval ritkábbak. Az esetek 15%-a éppen a bizonytalan etiológia miatt idiopathiásnak tekintendő. Különböző gyógyszerek 0,1–3,0%-ban sorolhatók a kiváltó tényezők közé, gyermekekben az esetek 15%-a gyógyszeres eredetű. A közlemény szerzői a gyógyszeres formát az ún. gyógyszeres-toxikus csoportba sorolják az alkoholos és egyéb toxikus eredet mellett (szerves foszfátok).

Klinikailag a gyógyszeres és egyéb formák között nincs alapvető különbség; vezető tünete az övszerű erős hasi fájdalom és a szérumlipáz emelkedése, jóllehet ha ez csak egymagában magas, még nem mondható jellemzőnek. A tanácsolt gyógyszer megvonása nem feltétlenül szükséges, amire eklatáns példa az *azathioprin*, ami idült gyulladásos bélbetegségek terápiájában 4,4%-ban indukálhat hasnyálmirigy-gyulladást. Ilyen esetekben a gyógyszert azonnal meg kell vonni, és később se lehet adni a recidíva veszélye miatt.

A gyógyszeres pancreatitis diagnosztikájában a felvetődött diagnózis igazoltnak, valószínűnek vagy lehetségesnek tekinthető az alábbi szempontok szerint: 1. Időbeli egybeesés. 2. Egyéb kiváltó faktorokat ki kell zárni. 3. A gyanús gyógyszer elhagyása esetén a beteg állapota javul (de-challenge). 4. Újabb expozíció esetén a tünetek ismétlődnek (re-challenge). A reexpozícióra azonban etikai szempontok miatt csak ritkán kerül sor,

ezért az összefüggés inkább valószínű, ha az első három kritérium teljes.

A BfArM (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte) több mint 300 gyógyszert jelölt meg, melyek mellékhatása akut pancreatitisben nyilvánult meg. Ezeket egy táblázatban sorolják fel, megjelölve, hogy igazolt, valószínű vagy elképzelhető az összefüggés. Az egyes csoportokban fájdalomcsillapítók, antiinfekciós gyógyszerek, kemoterapeutikumok, gastrointestinalis szerek, vakcinák, cardiovascularis készítmények, immunmodulátorok és immunszuppresszív szerek, narkotikumok, neuropszichiátriai gyógyszerek, reumaellenes szerek, vírusellenes és egyéb gyógyszerek találhatók; ennek ellenére a lista korántsem teljes és gyanú esetén konzultálni ajánlatos az online Rechorche és a WHO Adverse Reactions Database v. BfArM-mel.

Elég gyakori ≥ 1 – < 10%-os mellékhatás fordul elő asparaginase, valamint az antivirális effektusú didanosin, foscarnet és stavudin esetében, de közöltek furosemid, hydrochlorothiazid, omeprazol és valproinsav medikációval kapcsolatban is. A latenciaidő meglehetősen váltakozó, pl. azathioprin esetében néhány hónap, valproinsavval kapcsolatban akár 1,5–17 év. Emellett hajlamosító tényezők a HIV-fertőzés, gyógyszeres hyperlipidaemia pentamidinnel és korábbi pancreatitis.

A gyógyszeres pancreatitis patofiziológiája nem ismert, jóllehet egyes gyógyszerek esetében specifikus mechanizmusok igazolódtak: pl. ACE-inhibitoroknál lokális angiooedema a ductus pancreaticus obstrukciójával; codein a sphincter Oddi spasmusát válthatja ki, míg diuretikumok hatására megváltozik a pancreas szekrétuma, ösztrogének pedig hyperlipidaemiát indukálnak.

A terápia nem különbözik más eredetű pancreatitis kezelésétől. Németországban jelentési kötelezettség van érvényben.

A gyógyszeres panceatitis ritkán fordul elő, többnyire enyhe lefolyású, jóllehet súlyos és halálos esetek is előfordulnak, éppen ezért van szükség részletes anamnézisre, feltüntetve az összes gyógyszereket, melyekkel a betegeket kezelték.

Bán András dr.

Környezetvédelem

A Világgazdasági Központ (World Trade Center): köhögés. Chen, L. C. és Thurston, G. (Department of Environmental Medicine, NYU School of Medicine, 57 Old Forge Rd, Tuxedo, NY, 10987 USA): Lancet, 2002, Suppl. *360*, 37-38.

A New York-i Világgazdasági Központ (World Trade Center, WTC) 2001. szeptember 11-i megtámadása példátlan következményekkel járt a környezetre és a metropoliszban élő emberek egészségére is. Az épületek összeomlása miatt több millió tonna porrá égett építőanyag, bútor, berendezési tárgy, valamint el nem égett repülőgép-üzemanyag került a levegőbe. További szennyező anyagok szabadultak fel a hosszan tartó tűz miatt is – mely egészen 2001. december 20-ig tartott –, s füsttel, porral terítette be Manhattan teljes déli részét hónapokon át. Közvetlenül az összeomlás során, illetve a feltárási, területrendezési, eltakarító munkálatok alatt a túlélők, tűzoltók, helyi lakosok, diákok, szociális munkások ezreinek életét, s egészségét fenyegette a gáz alakú és részecske eredetű veszélyes, toxikus anyagokból származó expozíció.

A szerzők megvizsgálták – az Egyesült Államok Nemzeti Környezet-egészségügyi Tudományok Kutatási Intézetétől (US NIEHS) kapott azonnali felkérésnek megfelelően – az összeomlást követő napokon vett porminták fizikai és kémiai összetételét, hogy minél pontosabban nyomon tudják követni a szennyező anyagtömegből származó korai, káros egészségi hatásokat. Egyik legfontosabb céljuk volt feltárni az ott lakók által panaszolt ún. „Világgazdasági Központ-köhögés" okát, mivel a lakosság panaszai éles ellentétben álltak a kormány által sürgősen „egészségre ártalmatlannak" nyilvánított levegőszennyezéssel.

A porral lepett járókelők, túlélők, mentők, tűzoltók fényképei azonnali aggodalmat keltettek az óriási portömeg belélegzése és annak káros hatásai miatt, hiszen egyértelmű volt, hogy az a por potenciálisan mérgező anyagokat tartalmazhatott. Első és legfontosabb szennyező anyag, amelynek koncentrációját vizsgálták, az azbeszt volt, mivel a Világgazdasági Központ alsó szintjeit még az azbeszt felhasználást megtiltó kormányintézkedés előtt építették fel, így tehát bizonyos mennyiségben kijuthatott a levegőbe. Más lehetséges toxikus szennyező anyagként merültek fel: az üvegszál, dioxin és egyéb klórozott szénhidrogének, amelyek az égett műanyagokból származtak; freon, nehézfémek, illékony szerves anyagok, mint a benzol, amely a kerozinnal átitatott építőanyagok égése, robbanása során szabadulhatott fel. A New York Egyetem Környezet-egészségügyi tanszékének kutatócsoportja minden pormintát a Világgazdasági Központ közvetlen környezetében, háborítatlan felszínekről gyűjtött (autók tetejéről, ablakközökből, sima felületű járdaszegélyről), s megvizsgálták azok fém- és szervesanyag-tartalmát, hogy a lakosságot ért expozíciót megállapíthassák. Ezenkívül a szerzők felállítottak egy folyamatosan működő, levegőmintavételi állomást is abban a saját egyetemük által működtetett, közeli kórházban (New York University Downtown Hospital), amelyet éppen egy régebbi, a pénzügyi központot ért terroristatámadás miatt hoztak létre Manhattanben 1920. szeptember 16-a után. Itt mérték a külső s belső téri levegőben szálló korom mennyiségét, a részecske eredetű szennyezők összetételét, nagyságát (PM_{10}, $PM_{2,5}$).

Az Egyesült Államok Környezetvédelmi Hivatala (US EPA) szintén gyűjtött mintákat a Világgazdasági Központ körül, és számos azbesztmérést is elvégzett. S míg a Hivatal csak a leginkább egészségkárosító, finom, mélyen tüdőbe lélegezhető porfrakció ($PM_{2,5}$) meghatározására koncentrált, addig a szerzők kiterjesztették méréseiket az összes analizálható részecskeméret-tartományra, amely kulcsfontosságúnak bizonyult a „Világgazdasági Központ-köhögés" okának felderítésében.

A részecskeexpozíció hatásának megértéséhez legfontosabb a részecskék átmérőjét figyelembe venni. A 10 µm-nél nagyobb átmérőjű partikulumok az orrban és a torokban akadnak fenn, még mielőtt elérhetnék a tüdőt. A 2,5 µm és 10 µm közötti részecskéket a felső légút védelmi rendszerei távolítják el a szervezetből, míg a legkisebb, s ezért legveszélyesebb részecskék, amelyek 2,5 µm-nél kisebb átmérőjűek, mélyen bejutnak a tüdőbe, s egészen az alveolusokig hatolnak. A szerzők mérési eredményei azt bizonyították, hogy a porminták 95%-a 10 µm-t meghaladó átmérőjű volt, sőt 50%-uk még az 53 µm-es átmérőt is meghaladta. A kormány nem mérte ezeket a nagy részecskéket, mert ezek egészségügyi határértékét nem is szabályozzák az Államokban, így rutinszerű mérésük sem követelmény. Kevesebb nagy átmérőjű részecske fordult elő a belső térben vett mintákban, mint a külső térben gyűjtőttekben, de mindkét esetben a részecskék szinte teljes mennyisége olyan nagyságú volt, amely az orrban és torokban okozhatott irritációt.

A részecskék összes frakciójának kémiai elemzése kiterjedt az azbeszt, vízoldékony ionok, toxikus komponensek és a rákkeltő policiklusos aro-

más szénhidrogének koncentrációjának meghatározására. A minták fénymikroszkópos elemzése kimutatta, hogy legnagyobb részük rostos, szálas szerkezetű, amelyben üvegszál, farostok, gyapjúszálak fordultak elő jelentősebb mennyiségben. A különböző pontokon gyűjtött minták összetétele megegyezett, ami arra utalt, hogy a por egyenletesen borította be Manhattan déli részét. Igen kevés azbeszt jelenlétét tudták igazolni s ez megegyezett az Egyesült Államok Környezetvédelmi Hivatala által végzett több ezer mérés eredményével, amelyekből csak körülbelül egy tucat minta napi koncentrációja haladta meg az azbeszt egészségre káros határértékét.

A megsemmisült Világgazdasági Központ porának maró tulajdonsága közrejátszott irritáló hatásának kiváltásában. A nagy átmérőjű részecskék pH-értéke 10 feletti volt, amely a mucosalis membránt károsíthatta. A bázikus nagy porrészecskék, üvegszálak, amelyek az emberek szemébe, orrába, torkába jutottak, lehettek felelősek a manhattaniek krónikus köhögési tüneteiért. A finom szemcsék pH-értéke közel neutrális volt, s így a tüdőt érő kis méretű részecskékből álló porterhelés kevésbé volt maró jellegű. Ebből a szerzők arra következtetnek, hogy bár a lakosságnak súlyos akut panaszai voltak, az őket ért átlagos porterhelés feltehetően nem okoz majd összegződő, hosszú távú egészségi hatást, amennyiben a lakók a belső lakótereket megfelelően kitakarították, s onnan nem kaphattak további porexpozíciót.

Fontos közegészségügyi következményei vannak a Világgazdasági Központ elleni támadásnak. Igaz ugyan, amit az Egyesült Államok Környezetvédelmi Hivatala által megjelentett riport állít, s valóban csekély volt a finom részecskék 24 órás határérték- ($65\ mg/m^3$) túllépéseinek száma a támadást követő héten. Viszont a szerzők számos olyan mérési eredményt regisztráltak, amelyek például az 1 járás határértéket messze meghaladták, s ezeknek lehettek káros, rövid távú egészségi hatásai a lakosságra, főként a levegőszennyezésre érzékeny populációk (idősek, kisgyermekek, már fennálló légzőrendszeri és keringési problémákkal küzdők) körében. A legtöbb tünetet azonban a nagy átmérőjű, egészségügyi határértékkel nem szabályozott, lúgos természetű porrészecskék váltották ki. Ezek nem hatoltak be ugyan a tüdőbe, s így valószínűleg nem okozhattak hosszú távú, súlyos következményeket, de egyértelműen felelőssé tehetők a lakosság légúti problémáiért.

A kis- és nagyméretű részecskék eltérő tulajdonságai magyarázhatták, hogy bár a kormány „biztonságosnak" deklarálta a kültéri levegőt, ugyanakkor tömegek szenvedtek szem-, orr- és felső légúti panaszok miatt. Bármilyen hasonló katasztrófahelyzetben a kormányhivataloknak a legszélesebb spektrumú, igen körültekintő méréseket kell végezniük, el kell kerülni a biztonságérzet keltését, mielőtt a tények teljes mértékben nem állnak a kutatók rendelkezésére. Ez ugyanis még akkor is, ha a kormányzati szerveknek alapvetően igazuk van, mint a cikkben leírt helyzetben is, ellenkező hatást ér el; s inkább aláássa a lakosság biztonságérzetét, szakértőkbe vetett bizalmát, mintsem megerősíti azt.

Erdei Eszter dr.

Mikrobiológia és fertőző betegségek

Antivirális interferonstratégiák: mechanizmusuk és klinikai jelentőségük. Weber, F., Thimme, R. (Abt. Virologie, Inst. für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Universität Freiburg i. Br. Abteilung Innere Medizin II, Medizinische Universitätsklinik Freiburg i. Br., Németország): Dtsch, Med., Wochenschr., 2003, *128*, 323-325.

Az 1957 óta felismert interferonok (IFN) a citokinek csoportjához tartoznak, lényeges alkotórészei a nem specifikus immunválasznak, emellett antivirális, antiproliferatív és immunmoduláló folyamatokat szabályoznak. Szerepük van az adaptív immunvédelemben, szabályozzák az I. osztályú MHC expressziót és stimulálják a $CD8^+$ memóriasejteket. Széles hatásspektrumuk miatt vérképzőszervi neoplasmákban, valamint B- és C-hepatitisben effektívek, akárcsak egyéb akut vírusinfekciókban.

Általában két osztályba sorolhatók: I. típusú interferonok (IFN-α és IFN-β); II. típusú INF-γ. Az I. típusúak vírusinfekció hatására termelődnek a szervezet legtöbb sejtjében, míg az IPN-γ csak indirekt úton a fertőzött sejtek felismerése után az immunrendszer sejtjeiben. Az I. típusú IFN gének direkt aktiválásának legjobban vizsgált rendszere az IFN-β indukciója a fibroblastokban. Feltehető, hogy a kettős spirálú RNS (dsRNS), a virális RNS-szintézis melléktermékе az AP-1, NF-κB és IRF-3 transzkripciós faktorokat aktiválja, melyek aztán az IFN-β gén promoteréhoz kötődve annak transzkripcióját váltják ki. Az NF-κB és IRF-3 intracellularis eloszlása után az aktiváció következtében a sejtmagba transzportálódnak. Az NF-κB általános immunaktivátor, és szerepe van egyéb anyagok, többek közt az MHC I. osztályú és különbféle adhéziós molekulák szintézisében. Az IRF-3 ezzel szemben kizárólag az interferonszintézisre specializált transzkripciós faktor. Az elválasztott IFN-β csak egyetlen autokrin és parakrin körben az α-IFN-ok szintézisét váltja ki, így aztán pozitív visszakapcsolás útján nagy mennyiségű vírusellenes citokin termelődik.

IFN a TH1 $CD4^+$ helper sejtekben és gyakorlatilag az összes $CD8^+$ sejtben termelődik, antigénprezentáló sejtek kontaktusa után. Függetlenül az antigéntől, IL-12 és IL-18 közti kötődés is létrejöhet IFN hatására nem stimulált T-sejtekben, ami aktiválja az NK-sejteket.

Az IFN-ok szekréciója után ezek a szomszédos sejtek receptoraihoz kötődnek, és a sejt belsejében szignálkaszkádot indítanak el. A JAK/STAT úton ismert intracelluláris folyamatok az I. és II. osztályú INF-ok esetében hasonlóak. IFN-γ esetében a receptor a citokinhez kapcsolódva dimerizálódik és ezzel aktiválja a JAK1 és JAK2 Januskinázokat, melyek a receptor belső részéhez kötődnek. A JAK enzimek ezután a STAT1-et foszforilálják („signal transducer and activator of transcription"), mely molekula, amint arra elnevezésre is utal, az IFN-γ által stimulált gének transzkripciójában illetékes. A foszforilált STAT1 dimerizáció után a sejtmagba vándorol, ahol az indikált gének specifikus promoter elemeihez kötődik; 1-es típusú IFN-ok esetében a szignáltranszdukció hasonló, ahol a dimerizált 1-es típusú receptor a Januskinázokat aktiválja, mely molekulák a STAT1-et és STAT2-t foszforilálják, és dimer formájában a sejtmagba kerülnek. Az 1-es és 2-es típusú szignáltranszdukció közti különbség lényege a STAT1 homodimerek (IFN-γ), ill. STAT1/STAT2 heterodimerek (IFN α/β) termelésében van. Ezek specifikus promoterszekvenciákhoz kötődnek, és gének egymást fedő spektrumát aktiválják.

Interferon által indukált géntermékek a vírusreplikációt minden szinten képesek gátolni. Antivirális fehérjék közül egyesek gátolják a vírusok transzkripcióját (pl. Mx-GTP-áz mechanokémiai enzim), mások lebontják a virális mRNS-eket (pl. RNáz). Stimulálják emellett az MHC-proteinek szintézisét a sejtfelszínen, aminek következtében aktiválódik a specifikus immunrendszer. Amény-

nyiben ez a folyamat elakadna, akkor az interferon által indukált géntermékek megszakítják a sejtciklust, v. apoptosist indukálnak.

A dsRNS a rendkívül aktív víruspolimeráz melléktermék, ugyancsak lényeges kofaktor. Az IFN-rendszer a nem specifikus immunvédekezés első gátja és lényeges kapocs a specifikus immunválaszhoz. Az ún. INF-antagonisták képesek interferonok indukcióját gátolni és egy későbbi lépésben a JAK/STAT pályán blokkolják az antivirális enzimeket. A vírus olyan faktort exprimál, ami a vírus dsRNS-hez kötődik, amivel az NK-κB és IRF-3 transzkripciós faktorok aktivációját, ezzel együtt az 1-es típusú IFN-κ szintézisét fékezi. A dsRNS-hez kötődve az antivirális enzimek – PKR és RNáz L –, aktivációja gátolt lesz. Példa rá az influenza A-vírus NSI fehérjéje és a vakciniavírus E3L proteinje. Másik lehetőség az IFN transzkripciós faktorok közvetlen elfogása. Ilyen stratégiával működik a 8-as humán herpesvírus (HHV-8), a Kaposi-sarcoma kórokozója. A HHV8 egy sor IRF-homológot exprimál (vIRFs), melyek kölcsönhatásba jutnak a celluláris IRF-kel és így inaktiválják. A 16-os humán papillómavírus (HPV-16), ami cervixcarcinomát képes kiváltani, egy fehérjét exprimál (E6), ami specifikusan blokkolja az IRF-3-at. Hasonló stratégián alapszik az adenovírusok effektusa, grippés infekciók, kötőhártya-gyulladás és intestinalis infekciók kiváltásában. Az adenovírusok E1A-fehérjéje esszenciális transzkripciós kofaktorokhoz – CBP/p300 és PCAF – kapcsolódik, melyek során a celluláris gének, azaz IFN-ek transzkripciója gátolt lesz. Több trópusi vírusban, melyek haemorrhagiás lázat okoznak, sikerült INF-antagonista géntermékeket felismerni.

A vírusok az IFN-szignáltranszdukcióba is beavatkoznak. A B19R-proteint a fertőzött sejt választja ki; ez elfogja a célzott IFN-molekulákat. Ilyen oldható receptort írtak le a variolavírusban. A JAK1-kinázt a murin polyomavírus T-antigénje gátolja. A Sendai-vírus és a rokon hörcsögvírus-5 C és V proteinjei a STAT1-t inaktiválják.

Elképzelhető, hogy az interferon által indukált effektorfehérjék önmagukat gátolják, ami a dsRNS elfogásával történhet, a PKR és RNáz aktiválását gátolja. Másik lehetőség a PKR a hepatitis C-vírus (NSSA-fehérjéje) közvetlen kapcsolódása v. célzott degradációja (poliovírus). Végeredményben a vírusok az IFN által indukált effektorproteinek szabályozásába is beavatkozhatnak. HIV-fertőzött sejtekben egy celluláris inhibitornak, az RNáz L fokozott szabályozása következik be (RLI), aminek a vírustermelés fokozódása a következménye.

A terápiás stratégiák javításához újabb vakcinákat kell előállítani. Hepatitis C-vírus esetében kiderült, hogy az IFN-terápia effektusa az NSSA-fehérje kapcsolódásával korrelál a PKR-n. A PK kötődési domének szekvenciaanalízise így képes a prognózis megítélésére. Elképzelhető, hogy a vírus-antiinterferon mechanizmust sikerül gyógyszerekkel v. molekuláris biológiai eljárásokkal célzottan áttörni.

Litikus vírusokat az experimentális daganatterápiában alkalmaznak. Ideális onkolitikus vírus specifikusan a tumorsejteket támadja meg az egészséges szomszédsejtek nélkül. Több tumorban található 1-es típusú IFN-defektus, aminek következtében a sejtek vírusinfekciókra nagyon érzékenyek. A tumorszelektivitás fokozásához olyan vírusokat alkalmaznak, melyeknek magas az IFN-szenzitivitása. A sérült sejtek az IFN-rendszer defektusa következtében eliminálódnak, míg az IFN-kompetens sejtek vírusrezisztensek maradnak. Az IFN-antagonisták génmanipulációjával az onkolitikus vírusok szelektivitása tovább javítható. Kísérleti vizsgálatokban olyan influenza A-vírusok, melyek többé nem exprimálnak NS1-t, effektív vakcinák lehetnek. Az NS1 gén teljes deléciójával visszatérés a vad típusú funkcióhoz nagyon valószínűtlen.

Bán András dr.

Neonatológia

A kognitív funkció változása igen alacsony súlyú koraszülöttek életkorának előrehaladtával. Ment, L. R. és mtsai (Laura R. Ment), Departments of Pediatrics and Neurology, Yale University School of Medicine, 333 Cedar St, New Haven, CT 066520, USA (e-mail: laura.ment@yale.edu): JAMA, 2003, *289*, 705-711.

Az igen alacsony súlyú koraszülöttek körében magas arányban fordul elő idegrendszeri károsodás, az életkor előrehaladtával azonban a fejlődő agy kompenzáló és regenerációs folyamatai bizonyos tünetek enyhülését és megszűnését is eredményezhetik. A szerzők az igen alacsony súlyú koraszülöttek indomethacin-kezelése és az agyvérzés gyakorisága közötti kapcsolat tanulmányozása során tett megfigyeléseiket 1994-ben publikálták, összesen 505 koraszülöttet vizsgáltak (súlyuk 600 g és 1250 g között volt), akiknél már az élet első 12 órájában a koponya ultrahangvizsgálatával megállapították, hogy van-e agyvérzésük (korai agyvérzés).

Az 505 koraszülöttből 440 életben maradt, 36–54–72–94 hónappal a szülés várható időpontját követően vizsgálták kognitív funkciójukat és intelligenciájukat különböző tesztekkel (Peabody Picture Vocabulary Test-PPVT; Stanford-Binet Intelligence Scale-SBIS, Wechsler Preschool and Primary Care Scale of Intelligence-WPPSI). Valamennyi vizsgálat 296 gyermek esetében történt meg, 261-nél nem volt korai agyvérzés, esetükben a hydrocephalus, a periventricularis leukomalacia és a vakság szignifikánsan kisebb arányban fordult elő, mint a korai agyvérzettek csoportjában.

Megállapították, hogy a PPVT értéke a 36. hónapban talált 88-ról 99-re emelkedett 94 hónapos korra. Multivariancia analízissel azt igazolták, hogy a növekvő életkor, a 2 szülős családmodell, valamint az anya iskolázottsági foka és a magasabb PPVT érték között szignifikáns a kapcsolat. Azoknál a gyermekeknél, akiknél korai agyvérzést igazoltak, a PPVT értékek alacsonyabbak voltak és csökkenő tendenciát találtak. Az intelligenciavizsgálatok hasonló eredményt adtak.

Ertl Tibor dr.

Nefrológia

Akut veseelégtelenség. Singri, N., Ahya, S. N., Levin, M. L. ([Shuhhada N. Ahya] Division of Nephrology/Hypertension, Dept. Medicine, Feinberg School of Medicine, Olson Pavilion, 4-500, 710 N Fairbanks St, Chicago, IL 60611, USA, e-mail: sahya@nmoff.org): JAMA, 2003. *289*, 747-751.

Az akut veseelégtelenség (acut renal failure: ARF) manapság is gyakori és komoly probléma, mely jelentős mortalitással jár. Sajnos a kórállapot 20–70%-os mortalitási aránya a mai korszerű kezelési elvek mellett sem javult, ennek az érintett betegek magasabb életkora és a gyakori komorbid állapot az oka.

Az akut veseelégtelenséget a vese kiválasztó funkciójának károsodása, a folyadék- és elektrolitegyensúly felborulása jellemzi. Általában akkor beszélünk akut veseelégtelenségről, ha a vesefunkciók romlása két hét vagy kevesebb idő alatt következik be

(221 mmol/l alatti szérumkreatininszint esetén a szérumkreatinin-szint legalább 44,2 mmol/l-rel, 221 mmol/l feletti alap szérumkreatinin-szint esetén legalább 20%-kal emelkedik).

Az ARF tünetei széles skálán mozognak, mely függ az állapot fennállásának időtartamától és súlyosságától. Enyhébb esetekben tünetmentes lehet, csak más okból elvégzett laboratóriumi vizsgálat derít rá fényt. Súlyosabb esetben gyengeség, haematuria, derékfájdalom, dyspnoe, oedema, magas vérnyomás vagy encephalopathia alakul ki.

Az akut veseelégtelenség járhat oliguriával (a napi vizeletmennyiség 400 ml alatt marad) vagy a nélkül (non-oliguriás típus). Az oliguria általában súlyosabb vesekárosodást jelez. Leggyakrabban a kontrasztanyag és az aminoglikozid kiváltotta ARF nem jár oliguriával.

Ritkábban alakul ki anuria (napi vizeletmennyiség 100 ml alatt van), melynek hátterében vascularis laesiók, teljes obstrukció, akut tubularis necrosis és súlyos glomerulonephritis áll. A halál a tudatállapot fokozatos beszűkülése, hányás, majd coma kialakulását követően áll be. A súlyos folyadék- és elektrolitzavar tüdőoedemához, hyperkalaemiához és következményes arrhythmiákhoz, valamint súlyos acidosishoz vezethet. Ez utóbbiak is a beteg halálát okozhatják.

Az ARF okait praerenalis, intrarenalis és postrenalis okok szerint csoportosíthatjuk. A praerenalis okok a vese perfúziójának csökkenéséhez vezetnek, és így okoznak veseelégtelenséget. Ez lehet súlyos intravascularis volumenveszteség, hypotonia, szívelégtelenség vagy hepatorenalis szindróma.

Az intrarenalis okok a nephron állományát károsítják, érinthetik a glomerulusokat, a tubulusokat, a vesereket vagy az interstitiumot. A leggyakoribb kórok az ischaemia és a toxikus károsodás. A praerenalis azotaemia és az ischaemiás tubularis necrosis teszi ki az akut veseelégtelenség 75%-át.

Postrenalis ok a vizeletelfolyást jelentősen akadályozó szűkület.

Területen a leggyakoribb okok a gyógyszer-, vegyszertoxicitás (gyógyszerek közül: ACE-inhibitorok, nem szteroid gyulladáscsökkentők), akut interstitialis nephritis, volumenveszteség, obstrukció, glomerulonephritis, vasculitis vagy szepszis.

Kórházban fekvő betegeknél volumenveszteség, gyógyszerártalom, kontrasztanyag alkalmazása, hypotonia és szepszis az akut veseelégtelenség leggyakoribb oka.

A kórkép diagnosztikájában felbecsülhetetlen értékű a pontos és részletes anamnézis és fizikális vizsgálat. Laboratóriumi leletek közül a karbamidnitrogén és szérumkreatinin abszolút értéke, valamint növekedése jelenti a diagnózis alapját.

A következő lépés a vizeletvizsgálat. Akut veseelégtelenség klinikai képe mellett jellegtelen vizeletlelet (nincs cilinder, nincs proteinuria) a vese elégtelen perfúziója vagy obstrukció miatt kialakult állapotot jelent. Proteinuria, dysmorph vörösvértestek és vvt-cilinderek glomerulonephritisre és vasculitisre utalnak. Vörös színű vizelet vvt-k nélkül hemolysist vagy rhabdomyolysist jelezhet.

400 mosmol/kg feletti ozmolaritás praerenalis azotaemia vagy glomerulonephritis következménye lehet. Tubularis károsodásra és a koncentrálóképesség zavarára utal az ismételt isosthenuria.

Fontos differenciáldiagnosztikai vizsgálati lelet a vizelet elektrolittartalmának alakulása. Az ARF két leggyakoribb oka a praerenalis azotaemia és az akut tubularis necrosis elkülöníthető a vizelet nátriumkoncentrációja alapján: az előbbi esetén 20 mEq/l alatt van, míg tubularis necrosis esetén 30 mEq/l és 40 mEq/l között.

Egyéb laboratóriumi vizsgálatok a veseelégtelenség hátterében meghúzódó betegség szempontjából lehetnek kórjelzőek (vérkép, alvadási rendszer vizsgálata, kreatinfoszfokináz aktivitása stb.).

A műszeres vizsgálatok közül az ultrahangnak az obstrukció kizárásában, a vese nagyságának és szerkezetének megítélésében van szerepe.

A vesebiopszia elsősorban nephritis, illetve nephrosis szindróma és tisztázatlan eredetű veseelégtelenség esetén jön szóba.

A veseelégtelenség kezelése során fontos a nefrológus mielőbbi bevonása a kezelésbe (vizsgálatok szerint a 48 órán túl történt konzultáció jelentősen növelte a veseelégtelenség mortalitását!). A terápia során az intravasalis volumen, az artériás középnyomás és az elektrolitzavar korrekciója az elsődleges.

A hyperkalaemia kezelésére több alternatíva mutatkozik: inhalációs béta-mimetikumok, inzulin és glükóz együttes adása és nátrium-bikarbonát. A káliumot a bélrendszerben megkötő rezin szintén alkalmazható. Vitatott a „vesedózisban" alkalmazott dopamin adása.

A vesepótló kezelés abszolút indikált súlyos és terápiára rezisztens hyperkalaemia, hypervolaemia, metabolikus acidosis esetén. Ugyancsak indikált uraemiás tünetek jelentkezése esetén (pericarditis, encephalopathia).

Több vizsgálat is megkérdőjelezi a nagy dózisú diuretikum alkalmazását az anuria-oliguria áttörésére. A tanulmányok azt mutatják, hogy a diuretikumok ARF esetén ronthatják a túlélés esélyeit és a vesefunkciók visszatérésének valószínűségét is.

Az akut veseelégtelenség magas mortalitása miatt fontos megelőzni kialakulását. Az egyik lehetőség az intravascularis volumen és az artériás középnyomás fenntartása. Ez különösen idős emberek esetén fontos (pl. műtéti beavatkozás során).

ARF kialakulása szempontjából veszélyeztetettnek kell tekinteni az idős, idült veseelégtelenségben szenvedő, diabeteses, obes, icterusos betegeket. Ezekben az esetekben ki kell számítani az aktuális GFR-t és ennek alapján kell a gyógyszerek dózisát meghatározni.

A magas rizikójú egyéneknél végzendő kontrasztanyagos vizsgálatot előkészítés után kell végezni. Az előkészítésre per os acetilcisztein (600 mg kétszer a beavatkozás előtti napon és a beavatkozás napján) és parenteralis 0,45% sóoldat (1 ml/kg a kontrasztanyag beadása előtt) javasolt. Ígéretesnek látszik a szelektív dopaminreceptor-agonista fenoldopam és a parenteralis hidrálás preventív hatása a kontrasztanyag által előidézett nephropathia megelőzésében.

Összefoglalva az akut veseelégtelenség problematikáját, a szerzők a veszélyeztetett egyének kiszűrésére, a veseelégtelenséget kiváltó tényezők csökkentésére, a prevencióra teszik a hangsúlyt. Az ARF kialakulása esetén az intravascularis volumen és az artériás középnyomás fenntartása kritikus lépések. A vesepótló kezelés életmentő lehet, ha a konzervatív kezelés nem hoz eredményt.

Móczár Csaba dr.

A polycystás vesebetegség és a ciliaris diszfunkció kapcsolata. Ong, A. M. C. és Wheatley, D. N. (Sheffield Kidney Institute, Div. of Clin. Sci. Univ. Sheffield, Sheffield S5 7AU, Anglia): Lancet, 2003, *361*, 774-776.

A vesék cystás degenerációjáról – melynek során folyadékkal telt epithelsejtekkel határolt üregek képződnek a glomerulusokban, tubulusokban vagy gyűjtőcsatornákban – 1841 óta van tudomásunk. A polycystás vesét, amelyben a cysták már fiatalkorban bilateralisan megjelennek, 1888-ban írták le klinikai szindrómaként.

Öröklődő jellege 1899 óta ismert, autoszomális domináns típusa egyike a leggyakoribb örökölhető betegségeknek. Oka a PKD1, ill. PKD2 gén mutációja, melyek a polycystin-1, ill. 2 proteint kódolják. A fehérjék valószínűleg heterodimer komplexet alkotnak, bár egymástól független funkciójuk is lehet. A polycystin-1 szerepet játszik a kationtranszportban, a sejtproliferációban, adhézióban, apoptosisban, a polycystin-2 a nem szelektív Ca-áramlást szabályozza.

Az emlős vesében az intercalaris sejteket kivéve a tubularis epithelium apicalis felszínén szoliter csillószőrök észlelhetők. Az elsődleges, szoliter csillószőrről (cilium) korábban azt gondolták, hogy csökevényes sejtszerv. Számos élőlényben észlelték azonban, hogy struktúrájuk vagy funkciójuk zavarához súlyos eltérések társulnak. A máj-, myeloid és lymphoid sejteket kivéve a ciliaris expresszió általános. Az osztódáskor nem marad meg, de az interfázisban gyorsan regenerálódhat. A szoliter csillószőrök is a centriolumból erednek, de a mozgó ciliumoktól eltérően hiányzik belőlük a centrális mikrotubuluspár. Mozgó primer csillószőrök az emlősökben az embriókban találhatók, legkorábbi funkciójuk a jobbal aszimmetria kialakítása, mely a cilia motilitásától függ. A situs inversusszal, sterilitással, sinusitisszel és bronchiectasiával járó Kartagenerszindróma okát az immotilis csillószőröknek tulajdonítják.

Az egyik kétostoros zöld alga intraflagellaris transzportja nagy részecskék egyirányú mozgását jelenti. 5 polipeptidből álló komplex mozog a flagellum alapjától a csúcsáig, és egy 12 polipeptidből álló komplex megy retrográd irányba. Az utóbbi komplex egyik tagja homológ azzal a peptiddel, amelyik mutációja egérben polycystás vesebetegséggel, emellett retinadegenerációval és a testséma zavarával is jár. Ilyenkor rövid, satnya primer ciliák láthatók az embrionális noduszokon, a vesében és a retinán. A fenti orpk mutációt a poláris fehérje hiánya jellemzi, de mellett az egerek egyéb, recesszív polycystás vesebetegsége is ismert (cpk és inv mutáció), ahol strukturális ciliaris eltérés nem látható. Egyik hermafrodita féregben észlelt hasonló mutációk hím párzási rendellenességet okoznak. Itt ezek a fehérjék érzőneuron csillószőrében találhatók.

A ciliaris diszfunkció és a polycystás nephropathia közötti kapcsolatot az egerek polycystin-2 fehérje defektusánál fedezték fel, ahol a testséma zavarát is észlelték. (A polycystin-1 defektus nem okoz az oldaliságban rendellenességet.) Ez arra utal, hogy a polycystin-2 a normális intraflagellaris transzport egyik szállítmánya. Az egér orpk mutációban csökken/hiányzik a poláris fehérje, a polycystin-2 expresszió megnő. A rövidebb cilium polycystin-2-tartalma nagyobb lesz, mert a poláris hiánya akadályozza a peptid visszajutását a csillószőrből a sejt testébe.

A polycystin-1, polycystin-2 együttes lokalizációja egerek corticalis gyűjtőcsatornájában azt mutatja, hogy mindkét peptid fontos szerepet játszik a renalis cilium működésében. A ciliaris membrán gazdag receptorokban, ioncsatornákban, szignálproteinekben. Az emlős vesében elsősorban mechanoszenzor, a luminaris áramlást érzékeli. Szerepe lehet a glomerulo-tubularis egyensúly megteremtésében, a corticalis gyűjtőcsatorna K-Na-szekréciójának változásaiban. A cilium befolyásolhatja az esszenciális sejtfunkciókat, a proliferációt, differenciálódást, adhéziót és apoptosist, számos sejtszervben kimutattak ciliaris peptidtöredéket. Mivel az alapvető sejtműködések számos gén irányítása alatt állnak (c-myc, H-ras, bcl-2, b-catenin), közülük potenciálisan bármelyik károsodása okozhat cystás elváltozást. A cilium működését is befolyásolhatja egyéb sejtérzékelő.

Napról napra növekvő tudásunk ellenére a tubularis sejtbe érkező információk összessége és azok integrálása a sejtműködésbe még megfejtésre vár.

Kovács Andrea dr.

Orvosi szociológia

Szülői mortalitás a gyermek halálát követően Dániában: országos követéses vizsgálat. Li, J. és mtsai (Danish Epidemiology Science Centre, University of Aarhus, DK-8000 Dánia; e-mail: jo@soci.au.dk): Lancet, 2003, *361*, 363.

A közeli családtag halála a hátramaradottak halálozását fokozó, súlyos életesemény. A gyermek elvesztése súlyosabb teher, mint a házastárs halála, az erre irányuló korábbi vizsgálatok szerint azonban többnyire nem mutattak ki kapcsolatot ezen esemény és a szülői többlethalálozás között. A Dániában dolgozó szerzők a központi népességstatisztikai nyilvántartásból kikeresték minden, 1980 és 1996 között 18 évesnél fiatalabb korban meghalt gyermek és szüleik adatait, és 1997 végéig követték az utóbbiak, ill. egy 15-ször akkora illesztett kontrollcsoport sorsát. A szerzők kiemelik, hogy olyan fejlett országról van szó, ahol a termékenységi és gyermekhalandósági ráta is alacsony.

A vizsgálat a szülők összes és okspecifikus mortalitására irányult, a Cox-féle proporcionális kockázati regressziós modell alkalmazásával. A haláleseteket elsődlegesen a szülők neme és az esemény ideje szerint elemezték, majd a gyermek halálának három paramétere [kor, ok (BNO szerint) és jelleg (váratlanság)] alapján.

A gyermeküket elvesztett anyák összes mortalitása szignifikánsan emelkedett (kockázati arány: 1,43), az apáké azonban nem (KA: 1,09). A nem természetes okú anyai halálozás elsősorban az első 3 évben volt fokozott (KA: 3,84), míg a természetes halálokokból eredő többletmortalitás a gyászeset utáni 9–18. évben dominált (KA: 1,44). Az apák esetében csak az első 3 évben mutatkozó nem természetes halálozásban volt szignifikáns többlet (KA: 1,57).

A gyermek halálából eredő lelki teher többféle módon hat az egészségre. Az eseményt nem sokkal követő igen intenzív reakciók a korai nem természetes halálozási többletben nyilvánulnak meg. Hosszabb idő alatt a stresszből származó változatos kórélettani következményekkel – infekciók iránti fogékonyság, a tumorok rosszabb prognózisa, keringési problémák – kell főleg számolni; ami az anyák természetes okú többlethalálozásában tükröződik. A gyász okozta életmódváltozás (pl. fokozott dohányzás vagy alkoholizálás) közvetett módon valamely természetes halálokhoz járul hozzá. A gyermek váratlan, főleg erőszakos halála, mint különösen nagy megterhelés, az anyák mortalitását nagyobb mértékben fokozta. Ugyancsak kiemelkedő tényezőnek bizonyult az egyetlen gyermek elvesztése.

Nem mutatkozott számottevő hatása a szülők életkorának, iskolázottságának és lakóhelyének, házas vagy egyedülálló voltának. A gyermek és a szülő haláloka között sem volt összefüggés, ami az öröklődő tényezők szerepe ellen szól.

Papp András dr.

Pszichológia

A kis növés pszichoszociális következményei. Gerharz, E. W., Rubenwolf, P. és mtsa (Urologische Kli-

nik und Poliklinik, Josef Schneider Str. 2, 97080, Würzburg, Németország): Dtsch. Ärztebl. 2003, *100*, A 925-928.

A kis növésűek hátrányos társadalmi helyzetéről szóló feltételezések olyan régiek, mint azok kompenzálását szolgáló magatartási minták (Napóleon-komplexus, short man). Eredetileg az imponáló testi méretek elismeréssel és tisztelettel jártak együtt *[Ref.: nyilván azoktól az időktől, amikor a nagyobb testi erő nemcsak döntött minden vitás ügyben, hanem jobb élet- és túlélési esélyeket is biztosított]*, majd az idők folyamán, fokozatosan más tulajdonságok révén is elismerésben lehetett része az egyénnek; s ilyen esetben a kis növés ellenére is a *nagy* jelzőt ragasztotta a történelem nem egy szereplőjének neve elé, lásd pl. a porosz Nagy Frigyes, a maga 165 cm magasságával. A kérdés a növekedési hormon (NH) terápiás alkalmazási lehetősége révén került felszínre, különösen amiatt, hogy az idiopathiás, egyébként egészséges kis növésűek kezelési javallatát felállítani nem a legkönnyebb feladat. Ugyancsak nem könnyít a helyzeten, hogy az idevonatkozó irodalmi adatok túlnyomó része az USA-ból származva, csupán feltételesen vihető át más kultúrkörök területére.

A most röviden ismertetett írás nem saját vizsgálatokról szól, hanem irodalmi áttekintést nyújt 38, kizárólag angol nyelvű irodalom alapján. Mindazonáltal elgondolkoztató adatokat olvashatunk:

Valaki testi nagyságának megítélésénél, érdekes módon befolyást gyakorol társadalmi rangja: egyazon személyt diákok különféle csoportjának különféle egyetemi végzettség megjelölésével mutattak be, és a diákok meg kellett ítéljék annak magasságát; eredmény: a megítélt testmagasság párhuzamosan nőtt a fiktív megadott végzettségi szinttel. Ezzel szemben a kontroll csoportban mindig hasonló értékeket találtak.

A kis növésűek hátrányos helyzetéről gazdasági téren elsősorban az USA-ból ismertek felmérések: ha munkaadók 165 és 185 cm magasságúak között választhatnak, akkor 72%-ban a 185 cm magasakat választják ki. Több vizsgálat bizonyította, hogy a magasabb növésűek jövedelme is magasabb szokott lenni, míg mások úgy találták, hogy magasabb beosztásban lévő férfiak magasabb növésűek, mint az alacsonyabb beosztásúakban lévők. *Gowin* 1927-ben rámutatott, hogy iskolaigazgatók kisebb növésűek, mint egyetemi rektorok, falusi papok is alacsonyabb növésűek, mint a püspökök. 1900–1980 között az USA elnökválasztásokon 80%-ban a magasabb növésű győzött.

Amerikai felsőoktatásban részt vevő diákok körében végzett felmérés eredménye szerint, magas és közepes növésű fiúk biztonságosabb fellépést és jobb közérzetet mutattak, mint kis növésű társaik, valamennyi fiktív helyzetben, mint: randevú, sport, bár, partik. Ezzel párhuzamosan, a megkérdezett lányok magasabb növésű férfiakról inkább pozitív tulajdonságokat tételeztek fel, mint a kis növésűekről.

Hasonló módon pozitív összefüggést találtak az önbizalom és a testmagasság között.

Abból a régi véleményből kiindulva, hogy kis növésű férfiak erőszakosabbak, kimutatták (ugyancsak az USA-ban), hogy kis növésűek vitás kérdésekben inkább konfrontációra hajlanak, mint kiegyezésre.

Gyermekek vizsgálatai meglehetősen ellentmondásos eredményekhez vezettek, ami részben annak is tulajdonítható, hogy NH-hiány, vagy családi kis növés esete forgott fenn, de módszertani hiányok is szerepet játszottak. A kis növésűeket magatartásuk szerint jól alkalmazkodnak, de introvertált, visszavonult, félénk, éretlen és kevésbé magabiztos személyiségnek találták. Tanulmányi eredményeik szerint normálisnak, máskor átlag alattinak és csökkent kognitív képességűeknek írták le. Kimutatott NH-hiányosok esetében az iskolai eredményekben (írás, olvasás, számolás) találtak eltérést a kontroll csoporthoz viszonyítva. Kis növésűek nyálában magasabb kortizonszintet találtak stresszhelyzetben, amit felelőssé tesznek az alacsonyabb kognitív képességekért.

Igen átfogó angol vizsgálati eredmények alapján mások arra a következtetésre jutottak, hogy inkább a társadalmi osztály befolyásolja számottevőbben a gyermek szellemi fejlődését, mint a kis növés.

Az NH-terápia idiopathiás kis növés esetében nem járt említésre érdemes eredménnyel. Így marad csak azokban az esetekben indikált, ahol kimutatható NH-hiány áll fenn, hangzik a meglehetősen világos végső következtetés.

[Ref.: az emberiség eddigi kulturális evolúciója során a nagy testi méretek és az azzal járó nagyobb fizikai erő jelentette előny határozta meg mind a mai napig ítélőképességünket és ahhoz használt mércénket.

Elgondolkoztató: ha egy magas növésű férfi ölében ül egy nálánál jóval alacsonyabb nő, ez úgymond normális; ha viszont egy magasabb növésű nőszemély venne ölébe egy kis növésű férfit, azon, enyhén szólva is mindenki derülne, hogy ne neveznénk nevetségesnek. Úgy tűnik ez is egy a priori adott sémánk.

Egy olyan kis növésű férfiú, aki tudományos sikerei és címei alapján nagyon is elégedett lehetett volna, egy alkalommal keserűen mondotta: minden elért eredményét és címét odaadná, ha cserében 10 cm-rel magasabb lehetne.]

Szőcs Károly dr.

Sebészet

Különleges vékonybél-elzáródás. Pranesh, N. és mtsai (Milton Keynes General Hospital, Standing Way, Milton Keynes, Bucks MK6 5LL, Anglia): Postgrad. Med. J., 2002, *78*, 626.

86 éves nőt egy napja fennálló panaszai miatt vesznek fel, melyek: hirtelen fellepő, a has középtáján jelentkező görcsös fájdalmak, erős hányás, puffadás, híg székürítés. Emellett egy hete van gyakori dysuriája. Távolabbi kórelőzményében 11 évvel ezelőtt rák miatti jobb oldali emlőeltávolítás, valamint fiatalkori hysterectomia szerepel szülés utáni vérzés miatt. Felvételekor 88/min szaporaságú érverést, 137/58 Hgmm-es vérnyomást és 37,7 °C hőmérsékletet észlelnek, valamint exsiccosist és alhasi nyomásérzékenységet, hangos, csengő jellegű bélhangokkal. Sérve nincs, rectalis vizsgálat negatív, szívműködés, légzés egyensúlyban.

Laboratóriumi vizsgálatok: hemoglobin: 133 g/l, fehérvérsejtszám: 20,3 $\times 10^9$/l, vérlemezkeszám: 243 $\times 10^9$/l, C-reaktív protein 122 mg/l, szérumnátriumszint: 139, kálium: 2,8, urea: 8,6 és kreatininszint: 134 mmol/l. A középsugarú vizeletmintában 200 gennysejt és 5 vörösvértest látható. Kórisme: mechanikus vékonybél-elzáródás, feltehetően bezoár miatt. Elkülönítő kórismézés terén az alábbiak jönnek szóba: valódi idegen testek (fém, műanyag), táplálékfalat, epekövek, concrementumok. Kezelés: megpróbálható a kisebb és képlékeny terimék óvatos passzálása a coecumba, s így ezek per vias naturales eltávozhatnak. Ha ez nem járható út, enterotomiával kell az akadályt eltávolítani (bélresectióval vagy a nélkül). Betegük műtéti lelete: a középső éhbélben tágult bélkacsok, melyek egy pontján 3 × 2 cm-es elzáró enterbolith; utána a bélkacsok üresek. A flexura duodenojejunalistól 12, illetve, 24 ujjnyira 1–1 diverticulum észlelhető (feltehetően ezek egyikében képződött a bezoár). A bélkövet resectio nélkül távolítják el. Az epehólyag ép, benne kő nem tapintható.

A bezoárok szerves vagy biológiai anyagból képződnek a gyomorban vagy a vékonybélben. 4 fajuk ismert: phyto-, tricho- és lactobezoárok, valamint vegyes jellegűek. Az utóbbiakban lehetnek gyógyszerek (vízszívó hashajtók, cholestyramine, fel nem szívódott savkötők), paraziták (ascaris) és szintetikus rostok. A gurdélyokon kívül kialakulhatnak még vak béltasakokban és daganatokban is. Felismerésük egyszerű radiológiai vizsgálattal ritkán sikerül, de CT-vel gyakran.

A szerzők észlelésüket részben az elzáródás ritka kiváltó oka, részben a gyorsan megállapított kórisme s az ezt követő sikeres műtéti kezelés miatt ismertetik.

Major László dr.

Szerzett immundeffektus (AIDS)

Az antiretrovirális terápia hozzáférhetősége Brazíliában. Galvao, J. [Fogarty International AIDS Training Programme, School of Public Health, University of California, Berkeley, CA, USA (J. Galvao PhD. e-mail: jgalvao@uclink.herkely.edu)]: Lancet, 2002, *360*, 182-195.

1996 óta Brazíliában az Egészségügyi Minisztérium által támogatott program keretében minden AIDS-beteg számára ingyenesen elérhető az antiretrovirális kezelés. A program más elemei a betegek felvilágosítását, a fertőzés prevencióját és epidemiológiai nyomon követését és a kormányzat és az érintett rétegek közötti együttműködés erősítését célozzák meg.

A hivatalos statisztikai adatok szerint 1980 és 2001 szeptembere között a bejelentett HIV-fertőzöttek száma az országban közel 600 000 volt, és a regisztrált AIDS-betegek száma meghaladta a 220 000-t, a halálozás a fenti időpontig 50% körüli volt. A HIV/AIDS epidémia 3 fő vonulatának jellemzője az esetek számának emelkedése a szegény populációban, a nők között, valamint a betegség megjelenése a nagyvárosokon kívül is.

A terápiás költségek az AIDS-betegek számának növekedése miatt a kezdeti évi 34 millió USD-ról 2001-re 232 millió USD-ra növekedtek. A kormány azonban továbbra is kitart a program finanszírozása mellett, mert a halálesetek számának jelentős csökkenésén túlmenően az Egészségügyi Minisztérium becsült számítása szerint az opportunista infekciók visszaszorítása következtében megtakarított kórházi költség 1997 és 2001 között elérte az 1,1 milliárd USD-t.

A Nemzeti AIDS Program létrehozása nagy kihívást jelentett mind logisztikai, mind stratégiai szempontból Brazíliának, hiszen a gyógyszerek elosztására, a terápia monitorozására és a betegek gondozására alkalmas hálózatot kellet létrehozniuk. Jelenleg 424 ilyen gyógyszerellátó hely működik a közkórházakban és egészségközpontokban, ahol számítógépes mágneskártyás rendszer segítségével kontrollálják a gyógyszerek elosztását és a hivatalosan elfogadott terápiás protokollok betartását. Egy másik számítógépes programot is működtetnek a betegek CD4+ sejtszámának és vírusszámának folyamatos követésére és statisztikai analízisére, és ez a két rendszer kulcsfontosságú a gyógyszerellátás gördülékeny megszervezésében.

A magas terápiás költségek csökkentése érdekében a brazil kormány az antiretrovirális gyógyszerek hazai gyártására törekszik, 2001-ben az országban használatos 13-féle szerből 7-et helyben állítottak elő. A kormány a nemzetközi gyógyszergyárakkal vívott árcsökkentő harcban odáig is elment, hogy szabadalomtöréssel fenyegetett meg néhány multinacionális céget, amennyiben nem redukálják az árakat.

Így az érintettek (Merck, Roche), bár nem könnyen, de kénytelenek voltak engedni, sőt Brazília végül még nagy nemzetközi szervezetek, így a WTO (World Trade Organisation) támogatását is elnyerte. A szervezet 2001 novemberi miniszteriális ülésén kiadott nyilatkozatában lehetővé tette nemzeti közegészségügyi vészhelyzet esetén a kényszerszabadalmi jog érvényesítését.

Lieber Zsuzsa dr.

Véralvadás, thrombosis

Diagnosztikus stratégia tüdőembólia gyanúja esetén: prospektív, multicentrikus tanulmány. Musset, D., Parent, F., Meyer, G. és mtsai (Division of Respiratorv Medicine, Hőpital Antoine Béclaire, 157 Avenue de la Porte de Trivaux, 92140 Clamart, Franceiaország): Lancet, 2002, *360*, 1914-1920.

A tüdőembólia (PE) diagnózisának felállítása a klinikai gyakorlatban változatlanul nehéz feladat. A klinikai leletek: nem specifikusak, az objektív vizsgálómódszereknek korlátai vannak. A tüdőangiográfia marad változatlanul az összehasonlítási alap, ez a vizsgálat azonban invazív, tévesen negatív eredményt adhat, a leletek értékelése nehéz és nem minden kórházba elérhető. 10 éve vezették be a PE diagnosztikájában a mellkas kontrasztanyaggal végzett spirális komputertomográfiáját, a spirál-CT-t. E vizsgálat szenzitivitása 53–100%, specificitása 81–100%. Ha a spirál-CT szegmentális, vagy ennél proximalisabb tüdőartériában mutat ki thrombust – a PE diagnózisa megalapozott. Mégis, a vizsgálat szenzitivitása túl kicsi ahhoz, hogy egyedül spirál-CT-vel a PE-t ki lehessen zárni. A spirál-CT és az alsó végtag kompressziós UH-vizsgálatának együttes alkalmazásával nagyobb szenzitivitás érhető el, és ha a két vizsgálat eredménye negatív, a PE biztonsággal kizárható. Jelentős beteganyagon nem vizsgálták eddig ezt a stratégiát.

Prospektív, multicentrikus vizsgálatot terveztek ezért, hogy a klinikai valószínűség, a spirál-CT és az alsó végtag kompressziós UH-vizsgálata alapján kidolgozott diagnosztikus stratégiát kiértékeljék. Céljuk az volt, hogy megvizsgálják: milyen biztonsággal lehet az antikoagulans kezelést elhagyni olyan betegekben, akiknél a PE klinikai valószínűsége kicsi vagy közepes, és a spirál-CT és az UH-vizsgálat lelete is negatív.

A vizsgálatot Franciaország 14 centrumában végezték. PE gyanúja esetén mindenekelőtt a diagnózis klinikai valószínűségét értékelték: a rizikófaktorok jelenléte, a PE-ra jellemző panaszok és tünetek (dyspnoe, tachypnoe, pleuralis fajdalom), a vérgázanalízis és a mellkas-rtg leletek alapján, figyelembe véve más diagnózis lehetőségét is. A betegeket ezek alapján kis, közepes és nagy valószínűségű csoportba sorolták. Valamennyi betegen elvégezték a spirál-CT és az alsó végtagi UH-vizsgálatot. Ha ennek a két vizsgálatnak az eredménye negatív volt, és a beteg a kis vagy közepes valószínűségű csoportba tartozott, az antikoaguláns kezelést elhagyták. Ha a beteg a nagy valószínűségű csoportba tartozott, perfúziós-inhalációs tüdőszcintigráfiát, vagy pulmonalis angiográfiát végeztek (egyes esetekben mindkettőt). A plazma d-dimer-meghatározást azért nem vették fel a diagnosztikus stratégiába, mert ezt a vizsgálatot az egyes centrumokban más-más módszerrel végezték. 3 hónapon keresztül egyaránt nyomon követték a kezelt és nem kezelt betegeket. Az 1. és 2. hónap végén, telefonon kikérdezték a betegeket, a 3. hónap végén ambulanter vizsgálatot végeztek. Az esetleges újabb mélyvénás thrombosis (MVT) vagy PE kialakulását, a vérzéses szövődményeket és a haláleseteket figyelték.

1041 beteget vettek fel a tanulmányba, 360 betegnél találtak PE-t (34,6%). 55 esetben pozitív volt az UH-lelet és negatív a CT-lelet. 601 betegnél az UH- és a spirál-CT-vizsgálat eredménye egyaránt negatív volt. Ezek közül 76-nál nagy valószínűséggel merült fel a PE lehetősége.

Továbbvizsgálva ezeket, a tüdőszcintigráfia vagy angiográfia 4-nél mutatott ki PE-t [5,3% (95% CI 1,5–13,1)].

A többi, 525 beteget úgy értékelték, hogy náluk a PE klinikai valószínűsége kicsi vagy közepes, ezért közülük 507-et nem kezeltek. Ennek az 507 betegnek a spirál-CT- és az UH-vizsgálat lelete is negatív volt. Közülük a 3 hónapos nyomon követés során 3 betegnél MVT, 1-nél PE alakult ki, és 5 olyan beteg halt meg, akiknek halála összefüggésben lehetett PE létrejöttével. Így végeredményben a nyomon követés során az 507 beteg közül 9-nél lépett fel vénás thromboembolia [1,8% (95% CI 0,8–3,3)].

A tanulmány alapján véleményük szerint az antikoaguláns kezelést biztonsággal el lehet hagyni azoknál a betegeknél, akiknél a PE klinikai valószínűsége kicsi vagy közepes, és a betegek spirál-CT- és UH-vizsgálatának eredménye is negatív.

[Ref.: A magyar kórházakban spirál-CT rutinszerű alkalmazása emlőre elérhetetlen, még a kombinált (perfúziós-ventilációs) tüdőszcintigráfia végzése is nehézségbe ütközik. Jelenleg a PE diagnosztikájában sokszor csak a mellkas-rtg-felvétellel kombinált perfúziós tüdőszcintigráfiára, az alsó végtag duplex UH-vizsgálatára és a d-dimer-meghatározásra támaszkodhatunk.]

Sándor Tamás dr.

GYÓGYSZERHÍRADÓ

Az Országos Gyógyszerészeti Intézetben 2003. augusztus 1. és augusztus 31. között törzskönyvezett gyógyszerkészítmények

Készítmény neve	Forg. eng. tul.	Hatóanyag(ok)		Megjegyzés
		neve	tart.	
Zyrtec D filmtabletta	UCB Magyarország Kft.	cetirizine*	5 mg	Orroedema csökkentő
Lymphoglobulin koncentrátum infúzióhoz	Imtix Sangstat	vaccina	–	Vakcina
Thymoglobulin injekció infúzióhoz	Imtix Sangstat	vaccina	–	Vakcina
Fluval AB vakcina	Omninvest Kft.	vaccina	–	Vakcina
ATG-Fresenius koncentrátum infúzióhoz	Fresenius Medical Care Deutschland GmbH	vaccina	–	Vakcina
Immucyst koncentrátum oldathoz	Aventis Pasteur SA	vaccina	–	Vakcina
SSI BCG vakcina 10 adag	Chiron Behring GmbH	vaccina	–	Vakcina
SSI BCG vakcina 20 adag	Chiron Behring GmbH	vaccina	–	Vakcina
Symbioflor 1 cseppek	Symbiopharm GmbH	vaccina	–	Vakcina
Symbioflor 2 cseppek	Symbiopharm GmbH	vaccina	–	Vakcina
Reparon kenőcs	EGIS Gyógyszergyár Rt.	vaccina	–	Aranyérellenes szer
Reparon végbélkúp	EGIS Gyógyszergyár Rt.	vaccina	–	Aranyérellenes szer
Clozapine Enzypharm 25 mg tabletta	Enzypharm GmbH	clozapine	25 mg	Antipsychoticum
Clozapine Enzypharm 50 mg tabletta	Enzypharm GmbH	clozapine	50 mg	Antipsychoticum
Clozapine Enzypharm 100 mg tabletta	Enzypharm GmbH	clozapine	100 mg	Antipsychoticum
Tuberkulin-Human 100 IE injekció	Human Gyógyszergyártó	vaccina	–	Vakcina
Elidel 1% krém	Novartis Hungária Kft.	pimecrolimus	1%	Bőrgyógyászati szer
Panadol rapide filmtabletta	GlaxoSmithKline Consumer Healthcare	paracetamol	500 mg	Fájdalomcsillapító
Zaditen 0,25 mg/ml szemcsepp	Novartis Hungária Kft.	ketotifen	0,25 mg/ml	Szemészeti készítmény
Omeprazol-ratiopharm 20 mg kapszula	Ratiopharm Hungary Kft.	omeprazole	20 mg	Peptikus fekély ellen
Arthryl por oldathoz tasakban	Rottapharm S.r.l.	glucosamine	1,884 g	Nem szteroid gyulladásgátló

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 Törzskönyvi Bejegyzési Osztály
(*Budapest*, Zrínyi u. 3. 1051)

HÍREK

Az Országos Egészségfejlesztési Központ, az Experimentális és Klinikai Kutatások Nemzetközi Orvosi Egyesülete, a Májkutatási Alapítvány és a Danubius Thermal és Sport Hotel Bük *2003. november 26-28.* rendezi meg Bükfürdőn az **„Életöröm–Életmód 2003. *Az Egészség Évtizedének Népegészségügyi Programja: Az idősek életminősége"*** konferenciát.
A rendezvényt az Egészségügyi, Szociális és Családügyi Minisztérium és az Országos Egészségfejlesztési Központ támogatja.

2003. november 26. (szerda)
12^{00}–18^{00} Regisztrálás

14^{00} Megnyitó
Göncz Árpád, Magyarország korábbi köztársasági elnöke
Fehér János, a konferencia elnöke

14^{30}–15^{30} **I. Szekció**
Iván László: Fenntartható egészség az idős korban (20 perc)
Horváth Ágnes: Mélységes mély az álmok kútja: Az alvás és álom jelentősége életünkben (15 perc)
Monspart Sarolta: Mozgás és időskor (15 perc)
Pilt Zoltánné: Az idősek ápolási lehetőségei(15 perc)
Fekete Krisztina: Közétkeztetés idős korban (10 perc)
Selyem Réka: Discopathia és időskor (10 perc)
15^{30}–16^{00} Kávészünet

16^{00}–18^{00} **II. Szekció**
Pucsok József: Fizikai aktivitás és az öregedés (20 perc)
Berkes István: A mozgás szerepe a betegség megelőzésben(20 perc)
Lengyel Gabriella: Gyógyszerek és időskor (15 perc)
Blaskovich Erzsébet: Időskori rehabilitáció aktuális kérdései (20 perc)
Gömör Béla: Balneoterápia idős korban (20 perc)
Boga Bálint: Időskori tanulás (15 perc)
19^{00} *Klezmer Band koncert*
20^{00} *Welcome Party*

2003. november 27. (csütörtök)
8^{00} Regisztrálás

9^{00}–10^{30} **III. Szekció**
Vokó Zoltán: A Népegészségügyi Program várható hatása a lakosság életmutatóira (20 perc)
Kishegyi Júlia: A Népegészségügyi Program gyakorlati megvalósítása (15 perc)
Fehér János: Az idősek egészsége program feladatai és várható eredményei (15 perc)
Donáth László: Egyházak az idősekért (20 perc)
11^{00}–11^{30} Kávészünet

11^{30}–13^{00} **IV. Szekció**
Halmy László: A magyarság életöröme (20 perc)
Hortobágyi T. Cirill: Gyógynövények a Pannonhalmi Apátságban (20 perc)
Szollár Lajos: A lipidanyagcsere és az időskor (20 perc)
Dinya Zoltán és mtsai: A Flavin-7 biokémiája és táplálékkiegészítőként való alkalmazása *(20 perc)*
Keresztes Margit: A táplálkozás szerepe a szív- és érrendszeri betegségek megelőzésében (15 perc)
13^{00}–15^{00} Ebéd

15^{00}–16^{30} **V. Szekció**
Gardó Sándor: A korosodás és a női nem (20 perc)
Donáth Tibor: A játék szerepe a szellemi frissesség megtartásában (20 perc)
Fehér Erzsébet: Endorfinok és az időskor (15 perc)
Haraszti László: Hedónia kertje (15 perc)
Drexler Dóra: Az életkor és a környezet (15 perc)
16^{30}–17^{00} Kávészünet

17^{00}–18^{30} **VI. Szekció**
Szabó Sándorné (államtitkár): A civil társadalom lehetőségei az idősekről és betegekről való gondoskodásban (20 perc)
Schmidt Péter: A városi önkormányzatok az idősekért (20 perc)
Juhászné Árpási Irma: Kistelepülési önkormányzatok a nyugdíjasokért (20 perc)
19^{00} *Gannai Asszonykórus*
Berczelly István operaénekes
20^{00} Gálavacsora

2003. november 28. (péntek)
8^{00} Regisztrálás

8^{30}–10^{30} **VII. Szekció**
Borbély Katalin: A dementia agyi képei (20 perc)
Gábor S. Pál: Korfüggő-e a pánik szindróma? (20 perc)
Farkasvölgyi Borbála: Az időskor és képzőművészet (15 perc)
Szilárd János, Temesváry Beáta: Hanyatlás vagy kreatív öregkor? Az öregedés ellentmondásai (15 perc)
Temesváry Beáta, Szilárd János: Mégis kinek a halála? Eutanázia és az öregkor (15 perc)
10^{30}–11^{00} Kávészünet

11^{00}–13^{00} **VIII. Szekció**
Kerekasztal-konferencia
Tények és hiedelmek – életmód:
A sajtó felelőssége
Moderátor: *Hajba Ferenc*
13^{00} A konferencia zárása
Jelentkezés: *Schäfer Mária*
Tel: (06-30) 984-6954

A **Szent János Kórház Szájsebészeti Osztálya** és a **Tudományos Bizottság** *2003. november 29-én* (szombaton) *9 órától* a Kórház Auditoriumában *a Magyar Arc, Állcsont és Szájsebészeti Társaság Dunántúli Pannon Szekciójának* tudományos ülését rendezi.
Üléselnök: *Dr. Katona József*
A tudományos ülés témája: A Szent János Kórház Szájsebészeti Osztályának története és szakmai munkájának ismertetése, különös tekintettel a fejcstörések kezelésére
Előadó: *Dr. Katona József*

IV. Budapesti Fájdalomcsillapítás Konferencia

A **Semmelweis Egyetem I. Sebészeti Klinika** és a **Magyar Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Társaság** továbbképző konferenciát szervez aneszteziológus-intenzív terápiás szakorvosok, szakorvos-jelöltek, sebészek, gyermekgyógyászok, családorvosok, valamennyi klinikai szakma, aneszteziológus szakasszisztensek, intenzív szakápolók és PhD-hallgatók részére.
Időpont: *2003. november 28–29.*
Helyszín: Hotel Flamenco,
1113 Budapest, Tas vezér u. 7.

Jelentkezés:
Convention Kongresszusi Szervező Iroda
1086 Budapest Szeszgyár u. 6/a.
Tel: 299-0184, fax: 299-0187
e-mail: zspapp@convention.hu
Felvilágosítás: *Dr. Tarjányi Mária*
Dr. Borsodi Marianna
Semmelweis Egyetem
I. Sebészeti Klinika
Tel: 313-5216
B típusú tanfolyam, *kreditpont* tesztvizsgával: 24.
A tanfolyam díja: 6000 Ft, PhD-hallgatóknak ingyenes.

Program:

2003. november 28.
8^{00} Regisztráció

10^{00} Megnyitó
Prof. Dr. Darvas Katalin (szervező)
10^{15}–11^{00} A fájdalomcsillapítók farmakológiájának aktuális kérdései
Prof. Dr. Fürst Zsuzsanna
11^{00}–11^{30} Daganatos betegek gyógyszeres fájdalomcsillapítása
Dr. Tagányi Károly
11^{30}–12^{00} Opiát terápia
Dr. Horváth J. Attila
12^{00}–12^{30} Kávészünet
12^{30}–13^{00} Idegblokádok szerepe a fájdalomcsillapításban
Dr. Embey Isztin Dezső
13^{00}–13^{30} Posztoperatív fájdalomcsillapítás
Prof. Dr. Vimláti László
13^{30}–14^{30} Ebédszünet

14^{30}–15^{00} Szedálás, fájdalomcsillapítás endoszkópia során
Prof. Dr. Darvas Katalin
15^{00}–15^{30} Gyógyszeres fájdalomcsillapítás szövődményei
Prof. Dr. Bogár Lajos
15^{30}–16^{00} Mozgásszervi betegségek gyógyszeres fájdalomcsillapítása
Dr. Géher Pál
16^{00}–16^{30} Gerinc eredetű fájdalom
Dr. Varga Péter Pál
16^{30}–17^{00} Percutan vertebroplastica szerepe az osteoporoticus fájdalom kezelésében
Dr. Szikora István
17^{00}–18^{00} Meglepetés program

2003. november 29.

9^{00}–9^{30} Ultrahangvezérelt ganglion coeliacum blokád
Dr. Borsodi Marianna
9^{30}–10^{00} Izotópterápiák új lehetőségei a fájdalomcsillapításban
Dr. Balogh Ildikó
10^{00}–10^{30} Kávészünet
10^{30}–11^{00} Szülészeti fájdalomcsillapítás
Dr. Hupuczi Petronella
11^{00}–11^{30} Fájdalomcsillapítás csecsemő- és gyermekkorban
Dr. Németh Éva
11^{30}–12^{00} Akut fejfájás
Dr. Ertsey Csaba
12^{00}–12^{30} Neuralgia
Dr. Bozsik György
12^{30} Tesztvizsga
Tanfolyam zárása

Az Orvosi Hetilap 2003, *144*, 2000. oldalán megjelent OH-QUIZ-re (CXXXIX. sorozat) két helyes megfejtés érkezett, beküldőjük *Dr. Szalóki Tibor* (Vác) és *Dr. Tóth-Harsányi István* (Madaras). Mindkettőjüknek szívből gratulálunk. A szerencse ezúttal *Dr. Szalóki Tibornak* kedvezett. Nyereményét – a Medicina Könyvkiadó 5000 Ft értékű könyvutalványát – a kiadó postán küldi el.

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

Az **Országos Vérellátó Szolgálat** Központja (1113 Budapest, Karolina út 19–21.) orvos munkatársakat keres rutin laboratóriumi (szerológiai), illetve kiemelt kutatási feladatok ellátására. A munkakör betöltésénél előnyt jelent a hasonló területen szerzett szakmai gyakorlat, illetve a laboratóriumi, gyermekgyógyászati vagy belgyógyászati szakvizsga megléte.
Pályakezdők jelentkezése esetén lehetőség nyílik az ellátandó területhez kapcsolódó szakvizsga megszerzésére is. Bérezés megegyezés szerint. További felvilágosítást *Dr. Pallagi Anna* szaktanácsadó ad a 372-4127-es telefonszámon.

A **Fővárosi Szent István Kórház** (1096 Budapest, Nagyvárad tér 1.) főigazgatója pályázatot hirdet az alábbi osztályokon betöltendő szakorvosi állásokra:
– *Szülészet-Nőgyógyászati Osztály, Újszülött részleg: neonatológus*
Többéves neonatológus gyakorlattal rendelkező gyermekgyógyász is pályázhat.
– *Vérellátó Osztály: belgyógyász* szakorvos (donor kivizsgálásra)
Alkalmazás:
Főállás, részmunkaidő, készenléti ügyelet.
Pályázatot a fenti címre kérjük benyújtani.

A **Ferencvárosi Egészségügyi Szolgálat** (1095 Budapest, Mester u. 45-49.) igazgató főorvosa pályázatot hirdet a *József Attila lakótelepi* kihelyezett szakrendelőbe 1 fő részmunkaidős, akupunktúrás végzettséggel rendelkező szakorvos részére, közreműködői szerződéssel.
Feltételek:
– orvosi diploma
– közreműködői szerződéshez szükséges iratok
– szakmai önéletrajz
A pályázat benyújtása: *Dr. Kovács József* igazgató főorvos titkárságán.

Városi Kórház – Rendelőintézet Tapolca [8300 Tapolca, Ady E. u. 1–3., tel: (06-87) 411-655, fax: (06-87) 412-446] orvos-igazgatója pályázatot hirdet *Belgyógyászati Osztályára 1 fő szakorvos* vagy szakvizsga előtt álló orvos (lehet rezidens is) részére.
Az állás azonnal betölthető.
Szolgálati férőhelyet szükség esetén biztosítunk.

A **Szent Pantaleon Kórház** (2400 Dunaújváros, Korányi Sándor utca 4–6.) főigazgatója *Dr. Máté-Kasza László* az alábbi állásokat hirdeti meg:
Traumatológia: szakorvos, szakvizsga előtt álló orvos; *Ortopédia:* szakorvos; *Belgyógyászat:* szakorvos; *Fül-orr-gégészet:* szakorvos; *Radiológia:* szakorvos, szakvizsga előtt álló orvos; *Általános Sebészet:* szakorvos, szakvizsga előtt álló orvos; *Pszichiátriai – Pszichoterápiás Osztály:* szakorvos; *Urológia:* szakorvos, szakvizsga előtt álló orvos; *Neurológia:* szakorvos; *Reumatológia:* szakorvos; *TBC Gondozó Intézet:* szakorvos; *Csecsemő és Gyermekosztály:* szakorvos, szakvizsga előtt álló orvos; *Kardiológia:* szakorvos.
Az állások mindegyike a pályázat benyújtása és elbírálása után azonnal betölthető.
Kiemelt bérezést biztosítunk a Traumatológia Osztályon, az Általános Sebészeti Osztályon, a Csecsemő és Gyermekosztályon, a Belgyógyászati Osztályon, a TBC Gondozó Intézetben valamint a Neurológia Osztályon.
A *lakhatási lehetőség* eseti megbeszélés tárgyát képezi.

A **Ferencvárosi Egészségügyi Szolgálat** (1095 Budapest, Mester u. 45–49.) igazgató főorvosa pályázatot hirdet *Ideggyógyászati Szakrendelésre* 1 fő *részmunkaidős neurológus szakorvos* részére, közreműködői szerződéssel.
Feltételek:
– orvosi diploma
– neurológus szakvizsga
– közreműködői szerződéshez szükséges iratok
– szakmai önéletrajz
A pályázat benyújtása: *Dr. Kovács József* igazgató főorvos titkárságán.

Városi Kórház – Rendelőintézet Tapolca [8300 Tapolca, Ady E. u. 1–3., tel: (06-87) 411-655, fax: (06-87) 412-446] orvos-igazgatója pályázatot hirdet *részlegvezető traumatológus főorvosi* állás betöltésére.
Egyéb információk:
Műtétek száma: évi 400–500 eset.
Lakás: megbeszélés szerint.

HYPERTONIÁBAN NAPI 1X

ZANIDIP

lercanidipin

ÚJ GENERÁCIÓ

» **24 ÓRÁN TÚLI HATÉKONYSÁG***
a veszélyes reggeli órákban is

9059 ELYPSE

» **KIMAGASLÓ TOLERÁLHATÓSÁG****

828 COHORT

Rövidített alkalmazási előirat **Javallatok:** Enyhe és mérsékelten súlyos essentialis hypertonia. **Adagolás:** Az ajánlott dózis 1x10 mg. A napi egyszeri adag 20 mg-ig növelhető. Körülbelül 2 hét alatt érhető el a maximális antihypertensiv hatás. **Ellenjavallatok:** Dihydropyridin vagy a gyógyszer egyéb komponense iránti túlérzékenység. Terhesség és szoptatás. Bal kamrai kiáramlási pálya obstrukciója. Kezeletlen decompenzált cardialis insufficiencia. Instabil angina pectoris. Súlyos vese- vagy májfunkció károsodás. (creatinine clearance <10 ml/min.). Myocardialis infarctus után 1 hónapon belül. **Mellékhatások:** Általában jól tolerálható. A leggyakrabban megfigyelt mellékhatások: kipirulás, perifériális oedema, palpitatio, tachycardia, fejfájás, szédülés és gyengeség. Nem figyeltek meg klinikailag számottevő változást a laboratóriumi paraméterekben. Nincs negatív hatása a vércukor- vagy szérum lipidszintre. **Farmakologia:** A lercanidipin a dihydropyridin-csoportba tartozó kalcium-csatorna blokkoló. Rövid plazma felezési idejének ellenére, a magas membrán megoszlási hányadosa miatt nyújtott hatással rendelkezik. Nagy érszelektivitása miatt nincs negatív inotrop hatása. Mivel a Zanidip hatására a vasodilatatio csak lassan következik be, csak nagyon ritkán észleltek akut hypotensiót reflex tachycardiával. **Farmakokinetika:** A magas lipid membrán kötődés miatt a terápiás hatékonyság időtartama 24 óra. Részletesen lásd: 0GYI-T-7553/01; alkalmazási előirat 0GYI-eng. szám: 8912/2001

* Curr. Ther. Res. Clin. Exp., 2001; 62: 236-253
** Am. J. Hypertens 2002; Vol. 15, No. 11: 932-940

Kwizda Pharma

MEDICO UNO

Gyártja: Kwizda Pharma, Bécs
a Recordati licence alapján

Forgalmazza: Medico Uno Rt.
2051 Biatorbágy, Viadukt u. 12.
E-mail: zanidip@medicouno.hu

ZNDS/001

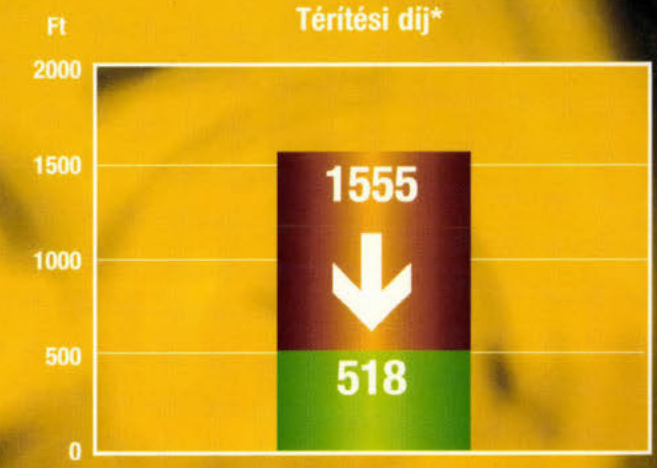
90%-os TÁMOGATÁS

SIMVOR
simvastatin

ELÉRHETŐ CÉLOK MÉG ELÉRHETŐBB ÁRON

SIMVOR **40 mg**





A SIMVOR 20 ÉS 40 MG-OS FILMTABLETTÁK TÉRÍTÉSI DÍJA HARMADÁRA CSÖKKENT***

		TB támogatás	Térítési díj
Simvor 40 mg	filmtabletta 28x	4 667	**518**
Simvor 20 mg	filmtabletta 28x	3 339	**371**
Simvor 10 mg	filmtabletta 28x	1 701	839

A táblázatban szereplő árak 2003. szeptember 1-jétől érvényesek.***

RANBAXY

MEDICO UNO

Forgalmazza: Medico Uno Rt.
2051 Biatorbágy, Viadukt u. 12.
E-mail: simvor@medicouno.hu

SIM03/001

* A betegek által fizetett díj különbsége a 40 mg-os Simvor korábbi és 90%-os támogatása esetén (Magyar Közlöny, 2003. augusztus 14.).

** Jones P, Kafonek S, Laurora I, Hunninghake D: Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES study). Am J Cardiol. 1998; 81: 582-587.

*** A beteg által fizetendő térítési díj (Magyar Közlöny, 2003. augusztus 14., 96. szám, 121/2003. (VIII.14) Korm. rendelet).

ORVOSI HETILAP

A l a p í t v a 1 8 5 7 - b e n

144. évfolyam, 46. szám 2003. november 16.

560 Ft

A follicularis lymphoma 2253

IRODALMI ÁTTEKINTÉS

A humán szöveti (felnőtt) őssejtek kutatása és klinikai alkalmazási lehetőségei 2263

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

Pozitronemissziós tomográfiás humán vizsgálatok orálisan adott [^{11}C]vinpocetinnel 2271

AKTUÁLIS KÉRDÉSEK

A BITE kérdőív használata/hasznossága az evészavarok szűrővizsgálatában 2277

RITKA KÓRKÉPEK

Congenitalis vena cava inferior malformatio és thrombosisra hajlamosító genetikai tényezők kombinált megjelenése fiatal férfi mélyvénás thrombosisában 2283

MINDENNAPOK GYAKORLATA

A pajzsmirigyrákok kezelése 2287

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 2289

HÍREK 2296

ELMÉLETI ORVOSI KÖZÖS KÖNYVTÁRA 1089 Budapest Nagyvárad tér 4.

A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

MEDICINA

ORV. HETIL. HU ISSN 0030-6002 144 (2003) 46 • 2249-2296 • Printed on acid free paper Indexed in Index Medicus, Medline, Excerpta Medica, Index Copernicus



AKTIL® DUO

otthonosan

a légúti fertőzések gyógyításában

Aktillal aktívan!

RICHTER GEDEON RT.

lek

1103 Budapest, Gyömrői út 19-21.

Orvoslátogató Hálozat: 431-4010, Orvostudományi Főosztály: 431-5773

További részletes információt az alkalmazási előírás tartalmaz!

ORVOSI HETILAP

144. évfolyam 46. szám – 2003. november 16.



A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

Alapította • Established by
MARKUSOVSZKY LAJOS (1857)

Főszerkesztő • Editor in Chief
FEHÉR JÁNOS DR.

Főszerkesztő-helyettes • Deputy Editor
KELLER LÁSZLÓ DR.

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

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

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

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

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

G. Ács dr. (New York), A. Bignamini dr. (Milano), 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), A. Mogyorósi dr. (Richmond), 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
Tördelőszerkesztők: Fenyő Zsuzsanna és Zacsik Annamária
Nyomdai előkészítés: Trajan Könyvesműhely
Nyomás és kötés: Széchenyi Nyomda Kft., Győr, 2003
Felelős nyomdavezető: Nemere Zsolt ügyvezető

Terjeszti a Magyar Posta Rt. ÜLK és a Medicina Könyvkiadó Rt.
Előfizethető a kiadónál 1054 Budapest, Zoltán utca 8.,
telefon: (361) 331 0781, fax: (361) 312-2450, postautalványon vagy átutalással a kiadó 10200940-21511787 számú ABN-AMRO Banknál vezetett számlájára.
Előfizetési díj egy évre 18 000,- Ft, fél évre 10 000,- Ft, negyedévre 6000,- Ft.
Egyes szám ára 560,- Ft.

Subscription with postage and handling:
EUR 250 per vol.
INDEX: 25674 - ISSN 0030-6002

ELMÉLETI TÖMB KÖZÖS KÖNYVTÁRA
1089 Budapest Nagyvárad tér 4.

ORVOSI HETILAP

144. évfolyam 46. szám – 2003. november 16.

A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

HUNGARIAN MEDICAL JOURNAL

November 16., 2003. Volume 144. No. 46.

OFFICIAL JOURNAL OF MARKUSOVSZKY LAJOS' FOUNDATION

A follicularis lymphoma
Illés Árpád dr., Krenács László dr., Borbényi Zita dr. 2253

IRODALMI ÁTTEKINTÉS

A humán szöveti (felnőtt) őssejtek kutatása és klinikai alkalmazási lehetőségei
Galamb Orsolya, Molnár Béla dr., Sipos Ferenc dr., Tulassay Zsolt dr. 2263

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

Pozitronemissziós tomográfiás humán vizsgálatok orálisan adott [^{11}C]vinpocetinnel
Vas Ádám dr., Halldin Christer, Sóvágó Judit dr., Sandell Johan, Cselényi Zsolt dr., Kiss Béla, Kárpáti Egon dr., Farde Lars dr., Gulyás Balázs dr. 2271

AKTUÁLIS KÉRDÉSEK

A BITE kérdőív használata/hasznossága az evészavarok szűrővizsgálatában
Resch Mária dr. 2277

RITKA KÓRKÉPEK

Congenitalis vena cava inferior malformatio és thrombosisra hajlamosító genetikai tényezők kombinált megjelenése fiatal férfi mélyvénás thrombosisában
Vidra Tímea dr., Szomor Árpád dr., Battyáni István dr., Mühl Diana dr., Losonczy Hajna dr. 2283

MINDENNAPOK GYAKORLATA

A pajzsmirigyrákok kezelése
Ésik Olga dr. 2287

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 2289

HÍREK 2296

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK 2296

The follicular lymphoma
Illés, Á., Krenács, L., Borbényi, Z. 2253

REVIEW OF LITERATURE

Possibilities of researching and clinical applications of human adult stem cells
Galamb, O., Molnár, B., Sipos, F., Tulassay, Zs. 2263

ORIGINAL ARTICLES

Human positron emission tomography studies with orally administered [^{11}C] vinpocetine
Vas, Á., Halldin, C., Sóvágó, J., Sandell, J., Cselényi, Zs., Kiss, B., Kárpáti, E., Farde, L., Gulyás, B. 2271

ACTUAL QUESTIONS

The employment and the effectiveness of the BITE test in the screening by eating disorders
Resch, M. 2277

RARITIES

Inferior vena cava agenesia combined with multiple genetic predisposition to thrombosis in the case of deep venous thrombosis in a young male
Vidra, T., Szomor, Á., Battyáni, I., Mühl, D., Losonczy, H. 2283

EVERYDAY PRAXIS

Treatment of tumors of the thyroid gland
Ésik, O. 2287

FROM THE LITERATURE 2289

NEWS 2296

MABTHERA®

RITUXIMAB



Célzott immunterápia

Rövidített alkalmazási előirat

Mabthera® (rituximab)

koncentrátum infúzióhoz 10 mg/ml, 100 mg, 500 mg

Kvaliatív és kvantitatív összetétel: egy egyszer használatos fiola 100 mg rituximabot tartalmaz 10 ml-ben vagy 500 mg rituximabot tartalmaz 50 ml-ben (10 mg/ml).

Gyógyszerforma: koncentrátum infúzióhoz.

Terápiás indikációk: A MABTHERA a CD 20 pozitív, diffúz nagy B sejtes non-Hodkgin lymphomás betegek kezelésére CHOP kemoterápiával kombinálva, valamint a III-IV. stádiumban lévő kemorezisztens vagy kemoterápia után másodszor vagy többedszer recidíváló follikuláris lymphoma kezelésére szolgál.

Adagolás és beadás módja: ajánlott adagja felnőtt betegeknek 375 mg/m^2 testfelszín, intravénás infúzióban hetente egyszer, négy hétig. A MABTHERA infúziót kórházban kell beadni.

Ellenjavallatok: A MABTHERA ellenjavallt a készítmény bármely komponense, vagy egér fehérje iránti túlérzékenység esetén.

Speciális figyelmeztetések: akikben a keringő malignus sejtek száma nagy, vagy akik tumor terhelése magas, azokat a citokin felszabadulási szindróma nagyobb rizikója miatt csak nagyon nagy gondossággal szabad kezelni.

Gyógyszerkölcsönhatások: jelenleg nincs adat.

Nem kívánatos hatások: láz, borzongás, rigor, kipirulás, angioödéma, hányinger, urticaria/kiütés, fáradtság, fejfájás, torok irritáció, rhinitis, hányás, tumor fájdalom, vérnyomáscsökkenés, bronchospasmus, citokin felszabadulási szindróma, anemia, neutropenia, thrombocytopenia, anaphylaxiás reakció, bullás bőrreakciók (egyéb: ld. alkalmazási előirat).

Eltarthatóság, tárolás: 2 év 2-8°C-on. Csomagolás: 2 db 100 mg-os ampulla, 1 db 500 mg-os ampulla.

Gyártja: F. Hoffman - La Roche Ltd., Grenzach-Wyhlen, Germany.

OGYI-T: 8193/01 (100 mg/10 ml), 8194/01 (500 mg/50 ml)

Részletesen ld. alkalmazási előirat!

Roche

További információval rendelkezésre áll:
Roche (Magyarország) Kft.
2040 Budaörs, Edison u. 1.
Tel.: (06-23) 446-800 • Fax: (06-23) 446-860
E-mail: info@roche.hu • Web: www.roche.hu

ÚTMUTATÓ AZ ORVOSI HETILAP SZERZŐI SZÁMÁRA

A folyóirat célja. Az Orvosi Hetilap összefoglaló közleményeket, eredeti tudományos munkákat és rövid kísérletes tanulmányokat, esetismertetéseket közöl a klinikai kutatás bármely területéről. Előnyben részesülnek azok a közlemények, amelyek a mindennapos klinikai orvosi gyakorlattal szoros kapcsolatban vannak.

Közlünk még folyóiratreferátumokat, leveleket a Szerkesztőhöz, beszámolókat, könyvismertetéseket, valamint egyéb, az orvostudománnyal kapcsolatos aktuális írásokat.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

A statisztikai módszereket és azok irodalmát is meg kell adni.

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

Az eredmények és megbeszélés részeket külön és világosan kell megszerkeszteni.

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

A módszerek, eredmények, megbeszélés részek megfelelő alcímeket kapjanak.

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

6. Irodalmi hivatkozások. Csak azok az irodalmi hivatkozások sorolhatók fel, melyekre a szövegben utalás történt és direkt kapcsolatban vannak a kutatott problémával. A hivatkozásokat ábécésorrendben kell megadni, folyamatosan gépelve, az egyes tételeket gondolatjellel elválasztva. Háromnál több szerző esetén a három szerző neve után „és mtsai" (4 szerző esetén a három szerző neve után „és mtsa") írandó. A folyóiratok nevének nemzetközi rövidítését kell használni.

Példák:

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

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

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

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

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

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

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

Az ábrákon és táblázatokon ugyanazon adatok ne szerepeljenek.

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

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

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

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

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

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

Az el nem fogadott kéziratokat nem küldjük vissza.

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

A follicularis lymphoma

Illés Árpád dr.[1], Krenács László dr.[2] és Borbényi Zita dr.[3]

Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum Általános Orvostudományi Kar, III. Belgyógyászati Klinika (igazgató: Bakó Gyula dr.)[1]
Bay Zoltán Alkalmazott Kutatási Alapítvány, Biotechnológiai Intézet, Daganatpatológiai és Molekuláris Diagnosztikai Laboratórium, Szeged (igazgató: Kálmán Miklós dr.)[2]
Szegedi Tudományegyetem, Szent Györgyi Albert Általános Orvostudományi Kar, Orvos és Gyógyszerésztudományi Centrum, I. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ, Hematológiai Osztály (igazgató: Forster Tamás dr.)[3]

A follicularis lymphoma az egyik leggyakoribb indolens nodalis nem Hodgkin-lymphoma, amelyet fontos elkülöníteni egyéb nodalis, de nem csíracentrum eredetű lymphomáktól. A follicularis lymphoma esetek 80–90%-ában mutatható ki a bcl-2 gén transzlokációja, amely felhasználható a diagnózis megerősítésére, a kezelés hatásának lemérésére, a prognózis megítélésére és a betegség nyomon követésére. A follicularis lymphoma kezelése nem egységes, függ a malignitás fokától, a betegség stádiumától és dinamikájától, a prognosztikai faktoroktól, valamint a beteg korától és állapotától. Mivel a betegség hagyományos dózisú kezeléssel általában nem gyógyítható – a beteg állapotához és a betegség súlyosságához igazodó – a leghosszabb és legjobb életminőséget biztosító kezelési formát kell választani. Ennek kapcsán a szerzők áttekintik a diagnosztika és kezelés elkezdésének kérdéseit, majd a radioterápia és kemoterápia eredményeit mutatják be. Kitérnek az interferon-α, a purin analógok, a monoklonális ellenanyagok, továbbá a nagy dózisú kemoterápia szerepére.

Kulcsszavak: follicularis lymphoma, hisztopatológia, bcl-2, terápia

The follicular lymphoma. Follicular lymphoma is one of the most common indolent nodal non-Hodgkin's lymphomas. The follicular lymphoma should be differentiated from other nodal non-germinal centre derived lymphomas. Since bcl-2 gene translocation can be detected in 80–90% of the cases, it could be used for the confirmation of the diagnosis, measure of the treatment efficacy as well as for the evaluation of the prognosis and follow-up of the disease. There is no uniform therapy employed for follicular lymphoma patients. The treatment depends on the histological grade, stage, age and condition of the patients. Since disease cannot be cured by conventional dosage therapy in the vast majority of the cases, a treatment – adjusted to the condition of the patients as well as the stage and grade of the disease – ensuring the longest period and best quality of life should be selected. The authors review the questions of diagnosis and treatment, including the results of radiotherapy and chemotherapy and discuss the role of the interferon-α, purine analogues, monoclonal antibodies and high-dose therapy.

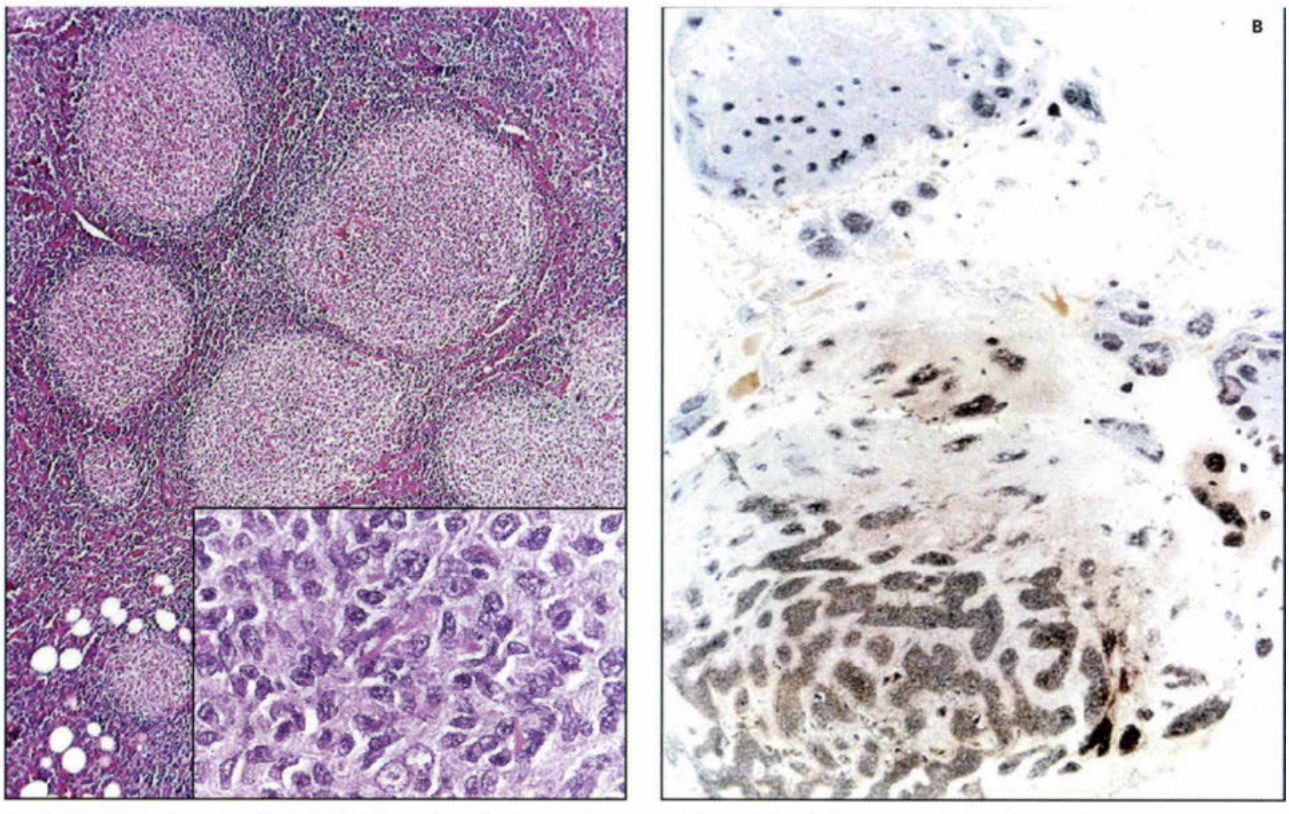
Key words: follicular lymphoma, histopathology, bcl-2, therapy

A follicularis lymphoma (FL) az egyik leggyakoribb nem Hodgkin-lymphoma (NHL) forma. Az esetek jelentős részében indolens, 7–10 éves átlagos túléléssel, de agresszív formája is előfordul (20, 21, 24, 33, 49). Az Amerikai Egyesült Államokban és Nyugat-Európában jóval gyakoribb, mint Ázsiában, Délkelet-Európában vagy akár Magyarországon is (3, 13). Az előfordulás gyakoriságát tekintve hazai friss adatok sajnos nem állnak rendelkezésre, a közelmúltban talán emelkedett az FL-ként diagnosztizált esetek száma, de még így sem éri el a nyugat-európai, vagy tengerentúli gyakoriságot. A hazánkban tapasztalható ritkább előfordulás hátterében a genetikai és környezeti hatásokon túl valószínűleg a morfológiai szemlélet különbségei is szerepet játszanak, ezért fontosnak látszik patológiai áttekintést is adni a betegségről. Az utóbbi évtizedben az FL-ek esetében ismereteink nemcsak az immunológiai és molekuláris biológiai adatokat illetően gyarapodtak, hanem terápiás lehetőségeinkben is változás következett be. Közleményünkben – a terjedelem lehetőségeihez igazodva – az FL-el kapcsolatos legújabb ismeretanyagot tekintjük át.

Rövidítések: BCL-2 = B-sejtes lymphoma-2; CB-CC = centroblastos-centrocytás; CD = cluster of differentiation; CHOP = cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin, prednisolon; CHVP = cyclophosphamid, doxorubicin, teniposid, prednisolon; CLL = krónikus lymphoid leukaemia; CVP = cyclophosphamid, vincristin, prednisolon; DLCBL = diffúz nagy B-sejtes lymphoma; EF = kiterjesztett mezős (RT); FDC = follicularis dendriticus sejt; FL = follicularis lymphoma; FLD = fludarabin; FND = fludarabin, mitoxantron, dexamethason; HDT = nagy dózisú kezelés; HSCT = haemopoeticus őssejt pótlás; IF = érintett mezős(RT); IFN-α = interferon-alfa; IPI = Nemzetközi Prognosztikai Index; KR = komplett (teljes) remisszió; KT = kemoterápia; MCL = köpenysejtes lymphoma; moAb = monoklonális ellenanyag; MRD = minimális reziduális betegség; MZL = marginális zóna lymphoma; NHL = nem Hodgkin-lymphoma; NNTL = nagy nagyítású látótér; OS = teljes túlélés; PCR = polimeráz láncreakció; R-CHOP = rituximab + CHOP; RIT = radioimmunterápia; RT = radioterápia; t = transzlokáció; WF = Working Formulation

Patomorfológia, klasszifikáció, hisztomorfológiai grading

A WHO osztályozás szerint az FL a csíracentrum B-sejtjeinek (centrocyta – cleaved follicle center cell és centroblast – noncleaved follicle center cell) lymphomája, amely legalább részben follicularis szerkezetet mutat (33). Legtöbb esetben dominálóan follicularis megjelenést találunk, a germinális centrum világos zónájára emlékeztető szerkezettel (*1. és 2. ábra*). A daganatos csíracentrumok elveszítik polaritá-



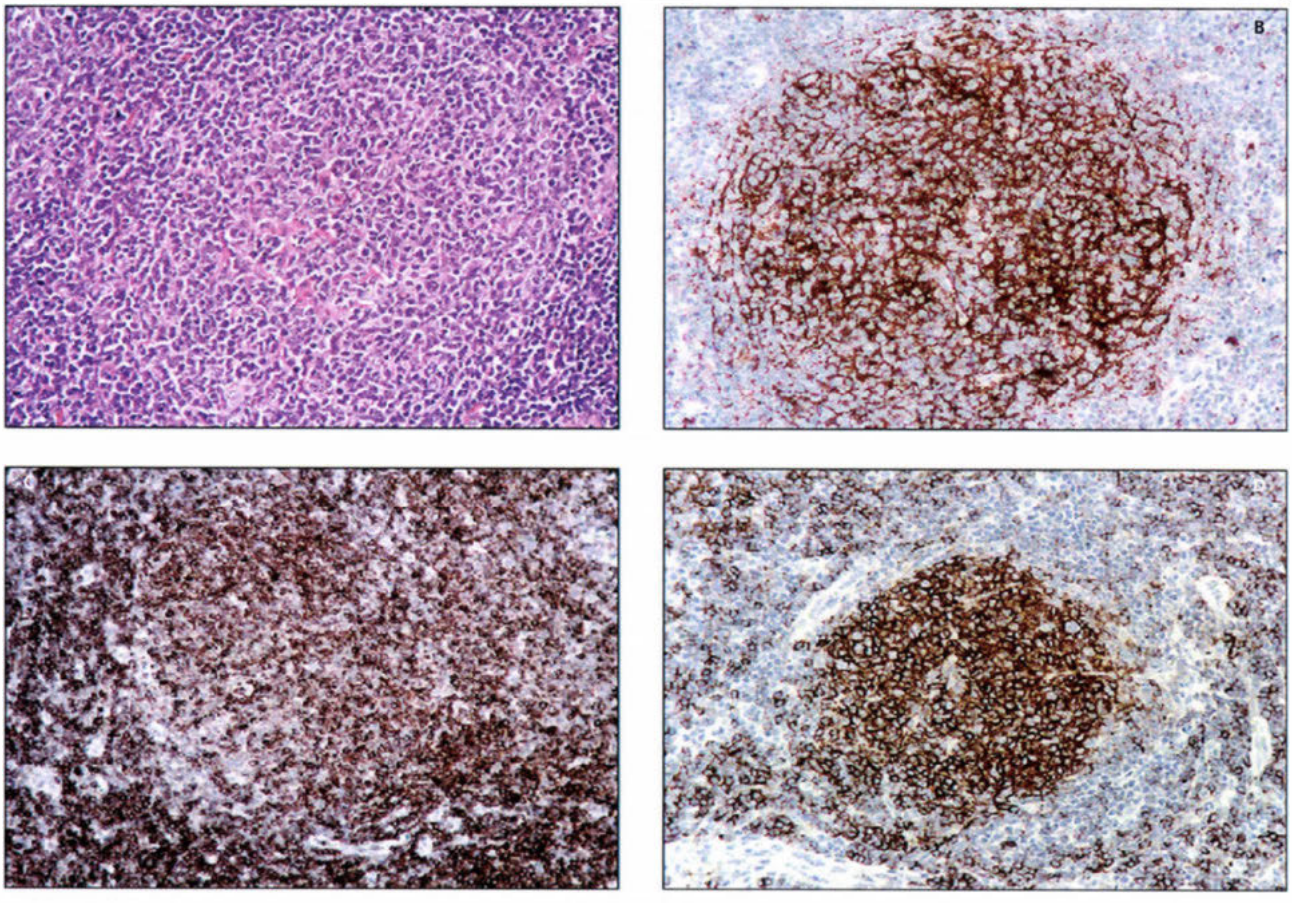
1. ábra: Jellegzetes morfológiai eltérések follicularis lymphomában. **(A)** A kóros follicilusok elvesztik polaritásukat és általában nagyobbak, mint reaktív hyperplasiában. A betéti kép a jellegzetes sejtes összetételt mutatja: cb (centroblastok – a „b" száránál), fdc (kétmagvú follicularis dendriticus sejt). A többi sejt centrocyta (HE). **(B)** A kóros follicilusokban a follicularis dendriticus sejthálózat a világos zónára emlékeztető denzitást mutat. A képen CD35 immunreakció tünteti fel a follicularis szerkezetet. Felül egy reaktív nyirokcsomó, alul follicularis lymphomás infiltratum látható (Envision-peroxidáz detektálás)

sukat, és hiányoznak belőlük a tingibilis macrophagok. A gyakran elmosott szélű neoplasticus follicilusok mentén gyakran hiányzik a köpenyzóna (*2. ábra A*). A kóros follicilusok a nyirokcsomó tokján kívül is megjelennek. Diffúz területek is jelen lehetnek, nemritkán sclerosist mutatva (20, 33, 39). A patológiai leírás során follicularisnak nevezzük a folyamatot, ha a follicularis megjelenés a vizsgált terület több mint 75%-ában jelentkezik; follicularis és diffúznak, ha ez 25–75%, és minimálisan follicularisnak, ha a follicularis szerkezet kevesebb mint 25%-ban látható (33).

Az esetek mintegy 10%-ában többnyire a neoplasticus follicilusok mentén marginális zóna („monocytoid") B-sejtes mezők jelentkezhetnek. Ritkán plasmasejtes differenciálódás, vagy pecsétgyűrűsejtes megjelenés is előfordulhat (33). A neoplasticus (CD10+) sejtek gyakran interfollicularisan is megjelennek (*2. ábra D*), ez azonban még nem jelent diffúz növekedést (12). Az FL-ben általában a centrocyták (megnyúlt, szabálytalan alakú, magvacska nélküli mag, alig kivehető cytoplasma) dominálnak, és bár kevés centroblast (kerekded, vesicularis mag, számos perifériás magvacskával, basophil cytoplasmával) mindig jelen van, a neoplasticus follicilusok relatíve monomorf megjelenést mutatnak a viszonylag follicilusokhoz képest (*1. ábra*). Az esetek egy részében a centroblastok száma kissé több, amely kevert sejtes jelleget kölcsönözhet a folyamatnak, míg néhány esetben a centroblastok dominálhatnak.

Az FL morfológia grade megállapítása a malignus lymphomák legújabb WHO klasszifikáció ajánlása szerint a Berard-módszert alkalmazva történik (33). Ennek az alapja a centroblastok abszolút száma mikroszkóp nagy nagyítású (40-szeres) látóterenként (NNLT) számolva, 10 véletlenszerűen választott látótér átlagát figyelembe véve. Minél több centroblast észlelhető, annál nagyobb a grade. Ezek alapján: 0–5 centroblast/NNLT = grade 1; 6–15 centroblast/NNLT = grade 2; > 15 centroblast/NNLT = grade 3. A morfológiai grading a szerkezeti jellemzőkkel (follicularis/diffúz) együtt prognosztikai jelentőségű lehet. A grade 1 és 2 a klasszikus indolens (mérsékelt malignitású) FL-nek felel meg, míg a grade 3 agresszív lymphomaként kezelendő (20, 21, 24, 33, 36). Újabban a grade 3 FL-t további két csoportra osztják – grade 3a és 3b. A grade 3a-ba sorolhatók a még kevert sejtes, de predominálóan centroblastos formák. Ezek legtöbb tulajdonságukban [pl. t(14;18) jelenléte] még a klasszikus FL-el egyeznek meg, és nemritkán lehet a háttérben alacsonyabb grade-ű follicilusokat találni. A grade 3b csoportba a centrocyták hiányával járó, tisztán centroblastos esetek sorolhatók. Ezekre kevésbé jellemző a bcl-2 génátrendeződés jelenléte; általában monomorf, élesen körülírt follicilusokat tartalmaznak, és átmenetet képeznek a diffúz nagy B-sejtes lymphomák (DLCBL) irányába (37).

Nagyon ritkán előfordulhat olyan az FL-hez hasonló, dominálóan centrocytákból és kisebb részben centroblas-



2. ábra: A follicularis lymphoma immunmorfológiája. **(A)** A kóros folliculusokban hiányzik a köpenyzóna (HE). **(B)** Az alapszerkezetet vaskos, CD 35+ follicularis dendriticus sejt hálózat képezi, amely nem mutat poláris elrendeződést. **(C)** A kóros follicularis sejtek bcl-2 pozitívak. **(D)** A kóros follicularis sejtekben a normálisnál erősebb CD10-expresszió jelentkezik **(B, C, D)** Envision-peroxidáz detektálás

tokból felépülő lymphoma, amely azonban nem alkot folliculusokat (teljesen diffúz!). Ezeket az eseteket a WHO klasszifikáció diffúz follicularis centrumsejtes lymphomának nevezi. A szövettani grading itt is használható, de értelemszerűen csak grade 1 és 2 fordulhat elő, hiszen a centroblastok dominanciája esetén már DLCBL-ről kell beszélni. A diagnózishoz elengedhetetlen a részletes immunfenotipizálás (lásd később), a csíracentrum eredet bizonyítására. A tisztán diffúz centrumsejt eredetű esetekben a lényegesen rosszabb prognózis várható, mint a follicularis (noduláris), vagy a follicularis (nodularis) és diffúz esetekben (7).

A betegség másik variánsaként a cutan follicularis centrumsejtes lymphoma említhető. Ezek az esetek legtöbbször bcl-2 negatívak, és nem szövődnek nodalis lymphomával. Általában a fej vagy a törzs bőrén jelentkeznek, lokalizáltak maradnak, és emiatt a helyi kezeléssel eredményes, szemben a klasszikus nodalis FL-el (33).

Az elmúlt években használatos NHL osztályozások során az FL meghatározás alatt eltérő kategóriákat (entitásokat) értettek, amelynek oka a tumoros sejtek eredetének, összetételének és a follicularitas (nodularitas) különböző értelmezése volt. A citológiai jellemzők alapján az FL a Working Formulation (WF) osztályozásban a follicularis centrumsejtes, a Kiel-i klasszifikációban a centroblastos-centrocytás (CB-CC) NHL alcsoporba került (36, 45). Ezen kategóriák azonban nem ugyanazt a patomorfológiai betegségeket jelentették. A WF-ben olyan korábban follicularis eredetűnek vélt NHL is ezen csoportba (follicularis centrumsejtes) került, amelyről kiderült, hogy csak nodularis növekedésű, de nem csíracentrum kiindulású, mint például a marginális zóna lymphoma (MZL), vagy a tüszők köpenyzónájából eredő köpenysejtes lymphoma (MCL), amelyek esetében a nodularitást a tüszők körüli elhelyezkedés, vagy a folliculus inváziója okozza. Ezzel ellentétben a Kiel-i osztályozás CC-CB follicularis csoportja nem tartalmazta azokat a csíracentrum eredetű, valójában follicularis (nodularis) lymphomákat, amelyek domináns sejttípusa a centroblast volt – ezeket a centroblastos lymphomák közé sorolta. Ilyen értelemben a WHO osztályozás FL terminológiája alatt egy tágabban értelmezhető entitást értünk, mint a Kiel-i, és szűkebbet, mint WF osztályozás alapján. A korábbi klasszifikációknak a jelenleg elfogadott FL kategóriára használt szinonímáit mutatja be az *1. táblázat* (33).

Immunfenotípus, citogenetikai, molekuláris genetikai jellemzők

Az FL tumorsejtjeinek immunfenotípusa a reaktív csíracentrum jellegzetességeit őrzi. Jellemző a B-sejt-antigén (CD19, CD22, CD20, CD79a) pozitivi-

1. táblázat: Korábbi lymphomaosztályozások follicularis lymphoma kategóriára használt szinonimái

Lymphoma-osztályozás	Meghatározás
Rappaport	Nodularis gyengén differenciált lymphocytás, kevert lymphocytás- histiocytás, histiocytás vagy differenciálatlan
Kiel	CB/CC follicularis, follicularis és diffúz; centroblastos follicularis
Lukes-Collins	Kis hasított, nagy hasított, kis nem hasított, vagy nagy nem hasított magvú follicularis centrumsejtes (follicularis)
Working Formulation	Follicularis, kis hasított magvú, kevert, nagy vagy kis nem hasított magvú sejtekkel
REAL	tüsző centrumsejtes lymphoma, follicularis
WHO	follicularis lymphoma (grade 1; grade 2; grade 3)

2. táblázat: Sejtfelszíni antigének a nodularis NHL-k differenciáldiagnosztikájában

	CLL	MCL	MZL	FL
CD5	+	+	–	–
CD10	–	–	–	+
CD23	+	–	±	±
CD43	+	+	±	–

CLL = krónikus lymphoid laukaemia; MCL = köpenysejtes lymphoma; MZL = marginális zóna lymphoma; FL = follicularis lymphoma

tás, valamint a felszíni IgM-expresszió. A csíracentrum B-sejtjei CD10 (*2. ábra D*) és nuclearis bcl-6 fehérje pozitivitást is mutatnak. Előbbi az FL-ben gyakran erősebbé válik. A follicularis szerkezet fenntartásában az erőteljes follicularis dentriticus reticulum-sejtes („FDC") hálózat játszik szerepet, amit a CD21/CD23/CD35 pozitivitással lehet karakterizálni (5) (*1. és 2. ábra*). Érdekesség, hogy a diffúz növekedés során ez az FDC hálózat eltűnik. A proliferációs marker Ki-67/MIB-1 elsősorban a centroblastokban pozitív. A CD23 időnként pozitív a lymphomás sejtekben, míg a CD5 és CD43 negatív. Ezek az immunfenotípus jegyek segítik a többi indolens lymphomától való elkülönítést (15, 20, 28, 33, 39) (*2. táblázat*). Az FL jellegzetes, kórjelző tulajdonsága a reaktív follikulusokkal szemben, hogy a neoplasticus csíracentrum B-sejtjei bcl-2 pozitivvá válnak (*2. ábra C*). Ezen tulajdonság kimutatása a reaktív hyperplasiától való elkülönítést segítheti elő (28, 33). Az FL-re jellemző a follicularis CD4+ T-lymphocyták jelenléte is, amelyek nagyobb száma kedvezőbb klinikai prognózist jelenthet. A p53 fehérje expressziójának kóros eltéréseit a transzformálódott FL-re tartják jellemzőnek (8, 33).

Az elsődleges genetikai károsodás az FL esetében interkromoszomális reciprok transzlokáció, amely során a 18-as kromoszómán (18q21) lévő bcl-2 gén transzlokálódik a 14-es kromoszómán levő immunglobulin nehéz lánc gén (14q32) promoter régiója mögé [t(14;18)], ez az esetek 70–95%-ában van jelen (33). Ritkábban a bcl-2 gén transzlokációja a könnyű lánc génekhez is történhet [t(2;18) vagy t(18;22)] (16). A transzlokációt követően a bcl-2 génszakasz a folytonosan aktív immunglobulin génnek valamelyikének a regulációja (erősítése) alá kerül, amelynek a következménye az antiapoptoticus tulajdonságú bcl-2 onkoprotein nem regulált túltermelődése. A bcl-2 a mitochondrialis membránban helyezkedik el, és hatását úgy fejti ki, hogy heterodimert képez proapoptotikus fehérjékkel, például bax-szal, meggátolva a bax/bax homodimer képződését, amely az apoptosis gátlásához vezet. Ez, egyéb tényezőkkel együtt, a csíracentrum B-sejtjeinek immortalizációjának, felhalmozódásának az első lépése lehet, amely kulcsfontosságúnak látszik az FL kialakulásában.

Az FL-ben, más érett B-sejtes lymphomához hasonlóan, az immunglobulin nehéz és könnyű lánc gének klonális átrendeződése a jellemző. Jellegzetes továbbá a zajló szomatikus hipermutáció és az intraklonális heterogenitás is, amely szintén a csíracentrum B-sejtjeinek sajátja. Az FL ez alapján elkülöníthető az ún. pregerminalis centrum eredetű NHL-áktól, amelyek klonálisan átrendezettek, de nem mutáltak (pl. B-CLL, MCL), valamint az ún. postgerminalis centrum eredetű NHL-áktól, amelyek bár szomatikusan hipermutáltak, de az antigénaffinitás szempontjából már szelektáltak (pl. MZL, myeloma).

Bcl-2 génátrendeződés kimutatásának jelentősége

Hagyományos morfológiai módszerekkel a csontvelő kb. 5%-os lymphomás infiltrációja, Southern blot analízissel, vagy clonal excess technikával 10^3, polimeráz láncreakcióval (PCR) a transzlokáció 10^6 sejt közül egynél is kimutatható. A bcl-2 transzlokáció jelenléte a nyirokszövetben, csontvelőben vagy a vérben segíthet diagnózisunk megerősítésében, a reaktív elváltozásoktól való elkülönítésben és a más eljárásokkal nem tipizálható B-sejt-lymphomák besorolásában.

Óvatosságra int azonban, hogy a fent említett transzlokációk más NHL típusokban is előfordulhat, mint például a DLCBL 20–25%-ában, a hajas sejtes leukaemia esetek 5%-ában. Ritkábban egészséges egyéneknél, reaktív nyirokcsomókban vagy más betegségekben is kimutatható a transzlokáció (15, 16, 20, 39).

Az FL-ben a bcl-2 gén transzlokációja, mint molekuláris tumormarker, kiválóan használható a terápia hatásosságának megítélésére, a minimális reziduális betegség kimutatására (MRD), a beteg követésére és a relapsus korai felismerésére, illetve alkalmas az FL molekuláris remisszió fogalmának bevezetésére (16, 17, 19). A konvencionális radio- és/vagy kemoterápiával klinikai remisszó elérhető ugyan, azonban a molekuláris remisszió kérdéses. Ilyenkor a transzlokáció átmenetileg a detektálhatósági határ alá csökken. „Hatásosabb" kezelés esetén, mely jelentheti a kemo-immunoterápiát, vagy a nagy dózisú polikemoterápiát haemopoeticus őssejt-transzplantációval (HDT + HSCT), eradikáció és gyógyulás is elérhető.

A klinikai kép, a betegség prognózisa

Az FL gyakorisága az életkorral növekszik, leggyakrabban 50–70 év között jelentkezik, enyhe női dominancia észlelhető (3, 24, 35, 36). Felismeréskor a betegek többsége III–IV. klinikai stádiumban van, a generalizált perifériás és hasi lymphadenomegalia mellett gyakran érintett a lép, és a csontvelő is. Nemritkán a perifériás vérben kimutathatóak a neoplasticus sejtek, de csak a betegek 10%-a leukaemiás. A prognózis szempontjából mindenképpen kedvezőtlen jelnek tekinthető a 7 cm-nél nagyobb nyirokcsomó-konglomerátum vagy extranodalis tumor jelenléte. Kedvezőtlen jel a 3 nyirokcsomó régiónál több területre kiterjedő megjelenés, a B tünetek megléte, a jelentős splenomegalia, a serosák, orbita vagy epiduralis tér érintettsége. Jelenleg nem egyértelmű, hogy milyen jelentőségű bír a stádiummeghatározásban, a prognózisban és a kezelésben az, hogy a klinikai stádiumtól függetlenül a vérben és/vagy csontvelőben PCR-val 90%-ban kimutatható lehet a bcl-2 transzlokáció. Az első észleléskor B tünetek az esetek 25–30%-ában vannak, az extranodalis manifesztáció ritka, azonban progresszió esetén gyakran megfigyelhető.

Az FL-ben 10–50%-ban következik be hisztológiai progresszió, amelyre számos eltérés hívhatja fel a figyelmünket (*3. táblázat*), gyakorisága a diagnózistól eltelt idővel növekszik. A klinikai progresszió, vagy az alkalmazott kezelés hatástalansága esetén újabb szövettani vizsgálat elvégzése indokolt, amely a hisztológiai progressziót bizonyíthatja. Az esetek egy részében csak a centroblast számának, vagy a diffúz területek arányának a növekedését, máskor a DLCBL megjelenését, transzformációt igazolhatja. A hisztológiai progresszió során további kromoszómaeltérések, újabb onkogének megjelenése, illetve a tumorszupresszor gének inaktivációja figyelhető meg (13q és 6q deléció, trisomiák, c-myc, p53) (8, 15, 16, 25). Hisztológiai progresszió után tartós remisszió csak ritkán érhető el, az átlagos túlélés általában 2 évnél rövidebb (24).

3. táblázat: Progresszióra utaló eltérések follicularis lymphomában

Klinikai állapot romlása
Aktivitási index csökkenése
B tünetek jelentkezése
Nagy tumortömeg megjelenése
Bulky tumor (> 10 cm)
Nagy lép
Gyors növekedés, különösen, ha abdominalis vagy extranodalis
Extranodalis lokalizáció megjelenése
Ascites, pleuralis folyadék
Csonteltérés
Máj, bőr, gastrointestinalis, neurológiai
Emelkedő LDH, β_2-mikroglobulin-szint
Terápiarefrakteritás
Új eltérések megjelenése, a korábbiak növekedése a kezelés alatt

Kezelés, általános elvek

A hisztológiai grade 1–2 FL indolens lefolyású, de konvencionális kezeléssel nem gyógyítható betegség, a túlélési görbéknek nincs plató fázisa, évente 7–8% a halálozási arány (24, 34). Várakozásunkat vagy kezelési tervünket, annak agresszivitását számos tényező befolyásolja. Mindig szem előtt kell tartani, hogy nem a betegséget, hanem a beteget kell kezelni. Az FL hisztológiai grade 3-ban, intenzív kemoterápiával plató fázis érhető el, mely a betegség gyógyíthatóságát jelenti (6).

A stádiumbesorolásban, mely gyakran a kezelési elvekben és döntésben is segíthet, az Ann-Arbori meghatározás érvényes és használatos. Segítséget jelenthet a kezelés elkezdésében a tumor nagyságát, dinamikáját, illetve a beteg állapotát jobban kifejező nemzetközi prognosztikai index (IPI), amely azonban FL esetén nem használható olyan mértékben, mint az agresszív lymphomákban (17, 35), az új, kifejezetten az FL prognózisára használható score még kezdetleges (42).

Mivel az FL döntően idősek betegsége, a kezelés elhatározásakor figyelembe kell venni panaszaikat, a társbetegségeket és a kezelés lehetséges szövődményeit is. A fentiekből következik, hogy a kezelésnek nincs arany standardja, a beteghez és a betegség kiterjedtségének megfelelően kell azt alkalmazni. Annak ellenére, hogy többen a grade 1–2 FL kezelésében – elsősorban fiatalabb betegek esetében – komplett remisszióra törekszenek (6, 11, 29), tény hogy az igazán kuratív kezelés módja ma még nehezen ítélhető meg (23).

A kezelési elvek az utóbbi 1–2 évben (akár néhány hónap alatt is) döntően változtak. Bár egységesen megállapítható, hogy az ajánlásokban nagyfokú visszafogottság és önmérséklet érvényesül, a kezelés nehézsége éppen annak eldöntésében rejlik, hogy kit és mikor kell kezelni, és milyen agresszív radio- és/vagy kemo(immuno)terápiával (11, 22, 23, 40).

Megfigyelés, várakozás

Figyelő várakozás javasolható kis tumortömeg esetén, még előrehaladott stádiumban lévő idősebb betegeknél is, akiknél kedvezőtlen prognosztikai tényezők nincsenek, panaszmentesek és a betegség nem progrediál. Néha spontán regresszió is előfordul. A kezelés elkezdését szükségessé tevő progresszió (B tünet, tumor nagyságának és kiterjedtségének fokozódása, kompresszió, cytopenia) esetleg csak évek múlva jelentkezik, így a nem kezelt betegek életminősége hosszú ideig megfelelő lehet (1, 34). Hangsúlyozni kell azonban a gondos követést, a betegeket a progresszió megítélése szempontjából 3 havonta indokolt ellenőrizni. A figyelő várakozást erősíti az a tény is, hogy a nem kezelt és a „korai polikemoterápiában" részesülő betegek teljes túlélése (OS) nem különbözött (24).

Radioterápia

Kevés azon I–II stádiumban lévő FL betegek száma, akik prognózisa kedvező, nincs nagy tumortömegük és kuratív célú sugárkezelés (RT) javasolt. Ismeretesek adatok kiterjesztett mezős (EF) besugárzásról is a korai stádiumokban, mégis leginkább az érintett mezős irradiációval (IF) vannak nagy betegcsoportokban eredmények (26, 47). A betegek 50–70%-a 5 év múlva, fele l0 év múlva is betegségmentes, 10 év múlva is él a betegek legalább 60%-a (11, 22, 26, 40, 47). Relapsus a besugárzott régióban és azon kívül egyaránt előfordul, gyakrabban az irradiációs mezőn kívül jelentkezik, de ez nem indokolja annak kiterjesztését a toxicitás miatt. A korai stádiumokban az RT esetén az életkor (> 60év) és a hemoglobinérték egyértelműen prediktív a túlélés szempontjából. A besugárzás után relapsusba kerülő betegek hasonló eredményekkel kezelhetők kemoterápiával, mint azok, akik korábban nem részesültek RT-ban. A relapsus valószínűsége nagyobb a II. stádiumban, nagyobb nyirokcsomók, hasi lokalizáció, B tünetek jelenléte, idősebb kor és az RT nem megfelelő kivitelezése esetén (> 7 nap kezelési szünet, > 20% dózisredukció). Az RT-t sokszor palliatív céllal alkalmazzuk panaszokat okozó jelentős lymphadenomegalia csökkentésére, gyakran a kompresszió megelőzésére, vagy kezelésére.

Hagyományos kemoterápia

Amikor kemoterápia (KT) mellett döntünk – azon túlmenően, hogy a leghosszabb és a legjobb életminőséggel járó túlélés elérésére törekszünk – mindig figyelembe kell venni a mérsékelt malignitású FL-ek indolens jellegét, a lassú progressziót, az esetleges relapsusokat, ami bizonyos mértékig a citosztatikumokkal, illetve azok kombinációival való „takarékoskodást" is szükségessé tesz. Egyes centrumokban, beleértve az európai, illetve amerikai állásfoglalást, igen eltérő kezelési szokások terjedtek el, a *4. táblázat* összefoglaló közleményekben közölt KT-s eredményeket mutatja be (22, 40).

Monokemoterápiaként gyakran használt alkiláló szer a chlorambucil vagy a cyclophosphamid, melyeket kis dózisban tartósan, orálisan adhatunk. Ismert a chlorambucil intermittáló nagyobb dózisú kezelése is, amely során kevésbé alakul ki gyógyszer-rezisztencia, viszont a mellékhatásai gyakoribbak. Szteroiddal történő kiegészítésük nem egyértelműen indokolt. A hatékonyság általában 6 hét után értékelhető, ritkán eredményeznek KR-t, a relapsusok gyakoriak.

A 70-es évek elejétől elterjedten használjuk az FL kezelésére a viszonylag kevés mellékhatást okozó CVP (cyclophosphamid, vincristin, prednisolon) polikemoterápiát, melynek alkalmazását az FL gyors progressziója, bulky tumor és/vagy kifejezett általános tünetek jelenléte, monoterápiarezisztencia indokolhatja. Használata esetén KR-be több beteg kerül, mint monoterápia esetén, de több tanulmány alapján sem javult a betegek átlagos túlélése. A CVP kiegészítése procarbazinnal vagy BCNU-val az eredményeket nem javította.

Az antraciklint is tartalmazó KT-s kombinációk (pl. CHOP) alkalmazása során KR gyakrabban észlelhető, mint CVP esetén, azonban a relapsusmentes és az átlagos túlélésben akkor sem észleltek különbséget, ha a fenti két KT-ás kezelési formát nagy rizikójú FL csoportokban hasonlították össze. Antraciklin bázisú KT-k alkalmazása azonban a kevésbé agresszív kezelések hatástalansága esetén mindenképpen szóba jön. Az ismételt relapsusok esetén újabb és újabb polikemoterápiás kezeléseket alkalmazhatunk, de a tumorsejtek citosztatikumrezisztenciájának fokozódása és a csontvelő csökkenő haemopoeticus őssejt tartalma – a gyakoribb mellékhatások – miatt eredményeink egyre szerényebbek lesznek.

Elfogadhatónak tűnik az álláspont, amely szerint ha előrehaladott stádiumban indokolt kezelést alkalmazni, akkor leginkább chlorambucil vagy CVP jön elsődlegesen szóba. Amennyiben a betegség ezek hatására (legalább 3 ciklus) nem regrediált, mérlegelendő az antraciklintartalmú kombináció. Antraciklintartalmú kombinációt kell alkalmazni azokban az esetekben, ha a betegség agresszív lymphomába transzformálódott.

Interferon-alfa

A 80-as évek közepén igazolódott az interferon-alfa (IFN-α) monoterápia hatásossága az FL-ek kezelésében. Olyan betegek esetében is eredményes volt, akik már korábban citosztatikus kezelésben részesültek. Az additív antitumor hatás és eltérő mellékhatásprofil miatt kézenfekvő volt a későbbi vizsgálatok során KT és az IFN-α kombináció hatását vizsgálni az FL remisszió indukciós és fenntartó kezelése során. Az elmúlt években számos közlemény – egymásnak ellentmondó adatokat közölve – számolt be a KT IFN-α-val történő kiegészítésének előnyéről vagy hatástalanságáról (4, 10, 22, 38, 40, 44). A legismertebb GELF vizsgálat során az egyik csoportban csak CHVP (cyclophosphamid, doxorubicin, teniposid, prednisolon), a másik csoportban CHVP és IFN-α párhuzamos adása történt heti 3 × 5 ME adagban hisztológiai grade 1–2 FL-ban, olyan betegekben, akiknek jelentős tumor tömegük volt. A kombinációs csoportban szignifikánsan többen kerültek remisszióba, a 3 és 5 éves relapsusmentes túlélés és átlagos túlélés szignifikánsan jobb, az átlagos tünetmentes túlélés 15 hónappal hosszabb volt és a különbség a két kezelési csoport között 8 év múlva is fennállt (44). l0 randomizált vizsgálat, 2005 FL-ás beteget magába foglaló metaanalizise során *Rohatiner és mtsai* a KT vs, KT + INF-α csoport között nem találtak különbséget a remisszió arányában. A teljes túlélés az INF-α csoportban jobb volt, ha a KT antraciklint vagy mitoxantront tartalmazott, az IFN-α egyszeri dózisa ≥ 5 ME, kumulatív dózisa ≥ 36 ME/4 hét volt. Bár az INF-α csoportban a remisszió tartama a fenti tényezőktől függetlenül is hosszabb, hatása kifejezettebb volt ezek teljesülése esetén (41).

Purinanalógok

A purinanalógok a DNS- és RNS-szintézist is gátolva, az apoptosist fokozva nemcsak az osztódó, hanem a nyugvó sejtekre is képesek citosztatikus hatást kifejte-

4. táblázat: Kemoterápia előrehaladott stádiumú follicularis lymphomában

Szerző	Terápia	Remissziós ráta (%)	5 éves túlélés (%)	
			tünetmentes	teljes
Portlock, 1987	Cb	33	0	60
Kimby, 1994	CbP	36	–	49
Ezdinli, 1983	CP	64	–	62
Nissen, 1990	Mitox	100	50	85
Kalter, 1987	CVP	53 (KR)	–	46
Steward, 1988	CVP	56	18	54
Hiddemann, 1994	CVP	85	–	–
Dana, 1993	CHOP	64 (KR)	–	35
Kimby, 1994	CHOP	60	–	54
Jones, 1983	CHOP-Bleo	72	38	57
Romaguera, 1991	CHOP-Bleo	77	28	65
Canellos, 1987	m-BACOD	69 (KR)	31	62
Klimo, 1987	MACOP-B	84 (KR)	25	70
Anderson, 1993	CAP-BOP	49 (KR)	16	40

Cb = chlorambucil; CbP = Cb, prednisolon; CP = cyclophosphamid, prednisolon; Mitox = mitoxantron; Ida = idarubicin; CVP = cyclophosphamid, vincristin, prednisolon; PmMitox = prednimustin, mitoxantron; CHOP = cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin, prednisolon; CHOP-Bleo = CHOP, bleomycin; m-BACOD = methotrexat, bleomycin, doxorubicin, cyclophosphamid, vincristin, dexamethason; CAP-BOP = cyclophosphamid, adriablastin, mitoxantron, procarbazin, bleomycin, vincristin, prednisolon; KR = komplett remisszió

ni, így alkalmazásuk kézenfekvőnek tűnik indolens FL-ban (22, 40). A fludarabin (FLD), 2-chlorodeoxyadenosin és a 2-deoxycoformycin közül a FL-ák kezelésében a legtöbb tapasztalat az FLD-vel gyűlt össze. Általában 25 mg/m^2/nap adagban 5 napon keresztül infúzióban adagolva monoterápiaként vagy egyéb citosztatikumokkal (cyclophosphamid, mitoxantron) kombinálva 4 hetente alkalmazzák. Elsődleges alkalmazása során a betegek 60–90%-ában lehet remissziót elérni, az esetek több mint felében KR-t, sőt gyakran molekuláris remisszió is megfigyelhető volt (19, 21, 40, 43). A kezelés hatására a progressziómentes túlélés javul, azonban az átlagos túlélés nem egyértelműen. Az FLD másodlagos alkalmazása esetén a reagálók aránya eléri az 50%-ot, de KR-be csak a betegek 20%-a kerül (21, 32, 40, 46). Amennyiben az FLD-t kombinációban alkalmazták mitoxantronnal és dexamethasonnal (FND), az MDACC adatai szerint 94%-os reagálást és 47% KR-t értek el relapsusokban vagy más kezelésre rezisztens FL-ben (32). Úgy tűnik azonban, hogy FLD-re észlelt jó reagálás ellenére sem javult a gyógyulási esély ebben a betegcsoportban.

Monoklonális ellenanyagok (moAb)

A moAb kezelés lényege, hogy a lymphomasejt egyik antigéndeterminánsához szelektíven és specifikusan kapcsolódó moAb valamilyen mechanizmus útján elpusztítja a daganatos sejtet. A viszonylag egyszerűnek tűnő alapelv gyakorlati megvalósítása számos feltételen alapszik. 1. A célpontantigén csak a daganatsejt felszínén legyen, állandó jelenléttel és megfelelő denzitással, az antitest kötődése kapcsán ne változzon meg a struktúrája. 2. A moAb jusson el minden daganatos sejthez. 3. Az idegen fehérje természetű moAb ne okozzon allergiás reakciót, ellene antitest ne képződjön. Az FL csíracentrumsejtjeinek felszínén a CD19+, CD20+, CD22+ antigéndeterminánsok ellen alkalmazhatunk moAb-t.

Az első moAb-k egér eredetű volt, gyakori volt az allergiás reakció, gyakran alakult ki ellene antitest. Jelenleg géntechnológiával előállított kiméra moAb-ekat használunk, melyek humán konstans és egér variábilis régiót tartalmaznak. A moAb lehetnek natívak, azaz egyéb anyaggal nem konjugáltak (anti-CD20: rituximab, Mabthera, anti-CD22: epratuzumab), ekkor a daganatsejthez való szelektív kapcsolódásuk után a beteg saját immunrendszere antigéndependens vagy komplementmediált cytolysis útján pusztítja el a daganatos sejtet. Hatásukra fokozódik a phagocytosis és apoptosisindukció is bekövetkezhet.

A radioimmunterápia (RIT) során a moAb-et (anti-CD20) radioizotóppal kötjük össze, ^{90}Y-nel (ibritumomab, Zevalin) vagy ^{131}I-gyel (tositumomab, Bexxar) konjugáljuk. A RIT előnye, hogy a moAb és a radioizotóp tumorkárosító hatása összeadódik, célzott és folyamatos sugárterápiát tesz lehetővé, „bystander" hatás révén a tumor kevésbé vascularizált részén és kis antigénsűrűségű sejtjein is érvényesül. A moAb kezelés és a RIT más terápiával (KT, FLD, INF-α) kombinálható.

A moAb kezelés gyorsan elterjedt az indolens lymphomák közül elsősorban a FL-ák második vonalbeli kezelésében. A rituximab bevezetése óta már néhány éves követésre is volt lehetőség. A szert önmagában alkalmazva – hetente 375mg/m^2 adagban 4 alkalommal – a relapsusban lévő betegek fele reagált, 11–12 hónapos átlagos progressziómentes túléléssel, de viszonylag kevés volt a KR-ba kerülők száma, azonban olyan betegeknél is eredményes volt ez a kezelés, akik már kemorezisztensek vagy nagy dózisú kezelés után voltak (30, 31). A rituximab kezelésnek viszonylag kevés mellékhatásáról számoltak be.

Kedvezőnek tűnik, hogy nemcsak hematológiai, hanem molekuláris remisszió is létrejöhet hatására, hiszen az eddigi adatok alapján a molekuláris válasz és a remisszió hossza között biztosan szoros összefüggés van (18, 19) Az eltérő tumorellenes hatásmechanizmus és mellékhatásprofil alapján kézenfekvőnek tűnt a rituximab kombinálása KT-val. Czuczman adatai szerint rituximab és CHOP (cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin, prednisolon)

KT együttes, elsődleges alkalmazása esetén a remissziós ráta 100% volt, az FL-es betegek kétharmada KR-ba került (9). Nem lehet azonban még állást foglalni abban a tekintetben, hogy elsődleges alkalmazása esetén a szer önmagában vagy CHOP-val (R-CHOP) együtt mennyiben javítja a progressziómentes és teljes túlélést. Nem egyértelmű a válasz arra, sem, hogy fenntartó kezelésként alkalmazott rituximab javíthatja-e a progressziómentes túlélést. Bár fegyvertárunk jól használható és kombinálható, kevés mellékhatással bíró szerrel bővült, a jelenlegi követéses vizsgálatok azt mutatják, hogy moAb kezelést követően is folyamatosan alakulnak ki relapsusok, tehát ez a kezelés sem oldotta meg teljesen az FL-ek kezelési gondjait.

A RIT ígéretes lehetőség, bár az eddigi rövid követéses vizsgálatok eredményei alapján jelenleg nem lehet még állást foglalni a tekintetben, hogy a túlélés növekszik-e ezen szerek alkalmazásával. Indolens lymphoma relapsusában alkalmazva az ibritumomabot, hatásososabb volt a rituximabnál (51), illetve az ibritumomabat használva a rituximabra már nem reagáló FL-es betegek háromnegyedénél javulás volt észlelhető (50). Bexxar elsődleges alkalmazásával FL-ben a reagálás 97%, a KR 63%-os volt (27). A RIT nagyobb tumortömeg esetén is alkalmazható szemben a natív anti-CD20-szal, a RIT nagy dózisú kezelés során helyettesítheti a teljestest-besugárzását is.

Nagy dózisú kezelés (HDT) és haemopoeticus őssejtpótlás (HSCT)

A klinikus számára nem könnyű a döntés abban a tekintetben, hogy mely betegek számára jelent egyértelműen előnyt a nagy dózisú kemoterápia autológ vagy esetleg allogén őssejtpótlással kiegészítve. A megfelelő kezelés megválasztásában figyelembe kell venni, hogy a betegség indolens lefolyású, a betegek jelentős részében hosszú túlélés várható. Sok az idős beteg, akik nem alkalmasak HDT és HSCT-re.

Az irodalmi adatok alapján a HDT és autológ HSCT (AHSCT) szövődménye nem jelentős, azonban elsődleges kezelést követő konszolidációként ez az eljárás nem javasolható. Relapsust követően második remisszióban alkalmazva szignifikánsan megnyújthatja a remissziót, de az átlagos túlélés nem javul döntően. *Apostolidis és mtsai* 99 FL-es beteget HDT és AHSCT-vel kezeltek második vagy későbbi remissziókban, az átlagos követési idő 5,5 év volt, ekkorra a betegek harmadában tért vissza a betegség, átlagosan 14 hónap eltelte után (2). A relapsusokban végzett szövettani vizsgálat 67%-ban az eredeti FL-t mutatta, míg 33%-ban DLCBL-t. A HDT-ban részesül betegek 12%-ában alakult ki másodlagos myelodysplasia vagy akut leukaemia, összességében az átlagos túlélés ezen kezelési formában sem tűnt jobbnak a történelmi kontroll csoportéhoz képest, akik konvencionális dózisú kezelésben részesültek. A Dana Farber Intézet 153 betegének kezelési eredményei azt mutatják (minden esetben többszörös KT előzte meg a HDT-t és a betegek felében a csontvelő infiltrált volt), hogy 8 év múlva a betegségmentes túlélés 42%, az OS 42% volt (14). Amennyiben a gyűjtött őssejtpool bcl-2-IgH génátrendeződés tekintetében negatív volt, szignifikánsan jobb túlélést tapasztaltak azokhoz képest, akiknek bcl-2 pozitív őssejtpoolt adtak vissza (2, 14). Elemezve azoknak a betegeknek az adatait, akikben az FL a HDT után tért vissza, az ötéves OS 45% volt. Összehasonlítva ezt a csoportot a „hagyományos" kezelésben részesülőkkel, a relapsus utáni túlélési periódusban nem volt különbség közöttük. Minthogy a relapsusok szempontjából a HDT után döntőnek tűnik az, hogy az AHSCT bcl-2-mentes sejtekkel történt-e, fontos lehet az *in vitro* tisztítás. Ennek során azonban bcl-2 negatív őssejt nyerés teljesen nem biztosítható, legfeljebb nagyságrendekkel csökkenthető a kontamináció. Ígéretes a rituximab és RIT alkalmazása az őssejtgyűjtés előtt tisztítás céljából. Az adagolás módjára, a megfelelő időzítés kiválasztására a vizsgálatok folyamatban vannak.

Az allogén transzplantáció előnye az autológhoz képest a graft versus lymphoma hatás, azonban a beavatkozás toxicitása figyelemre méltó. A T-sejtdepletálás a szövődmények arányát csökkentheti, de hasonlóan az egypetéjű ikertestvér donor transzplantációhoz a graft versus lymphoma hatás csökkenése miatt a relapsus gyakorisága növekszik. Összehasonlítva a relapsusok szempontjából az autológ és allogén eljárást, lényegesen jobb az RFS az allogén transzplantáció esetén, de a beavatkozással kapcsolatos halálozás elérheti a 30%-ot (18, 48). Összegezésként megállapítható, hogy a HDT és AHSCT csak a betegek igen kis csoportjában eredményez gyógyulást, a relapsusok folyamatosak, az allogén transzplantáció jelentősebb arányban biztosíthat gyógyulást, azonban a beavatkozás kockázata, a korai halálozás jelentős. Ez utóbbi kockázatot az ún. minitranszplantáció, a nem myeloablativ előkészítő kemoterápia (FLD, Ara-C) mérsékelheti.

Kísérleti eljárások

A vakcinák előállítása egyre inkább a kutatók és klinikusok érdeklődési körébe kerül. Úgy tűnik, hogy elsősorban a hagyományos KT-t vagy HDT kezelést követően a reziduális betegség kezelésére lesznek használatosak. A különböző típusú, mint 1. idiotípus protein, 2. idiotípust kódoló DNS-sel végzett, 3. idiotípus fehérjét kódoló gén bejuttatásával az antigénprezentáló dendriticus sejtekkel végzett vakcinációtól reméljük, hogy a gazdaszervezet immunrendszerének effektorsejtjei így jobban felismerik és hatásosabban eliminálják a daganatsejteket.

Az antisens oligonukleuotid terápia során kémiailag módosított egyszálú DNS-t használunk, amely bázisösszetétele komplementer a gátolni kívánt célpont mRNS-nek. A DNS-t bejutatva a sejtbe hibridizálódik az mRNS-sel, amelynek a következménye a kívánt gén (onkogén) expressziójának gátlása lesz. FL-ben a bcl-2 onkogén a potenciális célpont, melynek regulálatlan túlprodukciója egyaránt szerepet játszik a FL kialakulásában és progressziójában, multidrugrezisztenciában és a kezelés eredménytelenségében. A bcl-2 antisens terápia kombinálható más hagyományos (KT, RT moAb, RIT) kezeléssel. Az állatkísérletek és a humánfázis I–II. vizsgálatok alapján a bcl-2 antisens (+KT) kezelés hatására a bcl-2 protein szintje csökkent, és számos betegnél jelentős klinikai javulás volt észlelhető (49).

IRODALOM: 1. *Advani, R., Rosenberg, S., Warnke, R. és mtsai:* No inital therapy for stage I-II. follicular lymphomas. Excellent result with long term follow-up. Ann. Oncol., 2002, *13 (Suppl. 2),* 26. – 2. *Apostolidis, J., Gupta. R. K., Grenzalias, D. és mtsai:* High-dose therapy with autologous bone marrow support as consolidation of remission in follicular lymphoma: long-term clinical and molecular follow-up. J. Clin. Oncol., 2000, *18,* 527-536. – 3. *Armitage, J. O., Weisenburger, D. D.:* New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: Clinical features of the major histologic subtypes. J. Clin. Oncol., 1998, *16,* 2780-2095. – 4. *Aviles, A., Duque, G., Talavera, A. és mtsa:* Interferon alpha 2b as maintance therapy in low grade malignant lymphoma improves duration of remission and survival. Leuk. Lymphoma, 1996, *20,* 495-499. – 5. *Bagdi, E., Krenács, L., Krenács, T. és mtsai:* Follicular dendritic cells in reactive and neoplastic lymphoid tissues: a reevaluation of staining patterns of CD21, CD23 and CD35 antibodies in paraffin sections after wet-heat induced epitope retrieval. Appl. Immunohist. Mol. Morphol., 2001, *9,* 117-124. – 6. *Bartlett, N. L., Rizeq, M., Dorfman, R. F. és mtsai:* Follicular large-cell lymphoma:intermediate or low grade? J. Clin. Oncol., 1994, *12,* 1349-1357. – 7. *Brittinger, G., Bartels, H., Common, H. és mtsai:* Clinical and prognostic relevance of the Kiel classification of non-Hodgkin lymphomas results of a prospective multicenter study by the Kiel Lymphoma Study Group. Hematol. Oncol., 1984, *2,* 269-306. – 8. *Cooper, K., Haffajee, Z.:* Bcl-2 and p53 expression in follicular lymphoma. J. Pathol., 1997, *182,* 307-310. – 9. *Czuczman, M. S., Grillo-Lopez, White, C. A. és mtsa:* Treatment of patients with low-grade B-cell lymphoma with the combination of chimeric anti-CD20 monoclonal antibody and CHOP chemotherapy. J. Clin. Oncol., 1999, *17,* 268-276. – 10. *Dana, B. W., Unger, J., Fisher, R. I.:* A randomized study of alpha-interferon consolidation in patients with low-grade lymphoma who have responded to ProMACE-MOPP (SWOG 8809). Proc. ASCO, 1998, *17,* 4a. – 11. *Denham, J. W., Denham, E., Dear, K. B. és mtsa:* The follicular non-Hodgkin's lymphomas-I. The possibility of cure. Eur. J. Cancer, 1996, *32,* 470-479. – 12. *Dogan, A., Du, M. Q., Aiello, A. és mtsai:* Follicular lymphomas contain a clonally linked but phenotypically distinct neoplastic B-cell population in the interfollicular zone. Blood, 1998, *91,* 4708-4714. – 13. *Endrédi J., László T., Kelényi G.:* Lymphoma Referencia Centrum 1987-1988. Orv. Hetil., 1991, *132,* 733-739. – 14. *Freedman, A. S., Neuberg, D., Mauch, P. és mtsai:* Long term follow-up of autologous bone marrow transplantation in patients with relapsed follicular lymphoma. Blood, 1999, *94,* 3325-3333. – 15. *Frizzera, G., Wu, C. D., Inghirami, G.:* The usefulness of immunophenotypic and genotypic studies in the diagnosis and classification of hematopoetic and lymphoid neoplasms. Am. J. Clin. Pathol., 1999, *111 (Suppl. 1),* 13-39. – 16. *Gaidano, G., Pastore, C., Capello, D. és mtsai:* Molecular pathways in low grade B-cell lymphoma. Leuk. Lymphoma, 1997, *26,* 107-113. – 17. *Gallagher, C. J., Gregory, W. M., Jones, A. E. és mtsai:* Follicular lymphoma: Prognostic factors for response and survival. J. Clin. Oncol., 1986, *4,* 1470-1480. – 18. *Gribben, G. J., Neuberg, D., Barber, M. és mtsai:* Detection of residual lymphoma cells by polymerase chain reaction in peripheral blood is significantly less predictive for relapse than detection in bone marrow. Blood, 1994, *83,* 3800-3807. – 19. *Guillermo, L. P., Cabanillas, F., McLaughlin, P. és mtsai:* The clinical significance of molecular response in indolant follicular lymphomas. Blood, 1998, *91,* 2955-2960. – 20. *Harris, N. L., Jaffe, E. S., Stein, H. és mtsai:* A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: A proposal from the International Lymphoma Study Group. Blood, 1994, *84,* 1361-1392. – 21. *Hiddemann, W., Longo, D. L., Coiffier, B. és mtsai:* Lymphoma classification – The gap between biology and clinical management is closing. Blood, 1996, *88,* 4085-4089. – 22. *Hiddemann, W., Unterhalt, M., Buske, C. és mtsa:* Treatment of follicular follicle centre lymphomas:current status and future perspectives. J. Int. Med., 1997, *242 (Suppl. 740),* 55-62. – 23. *Horning, S. J.:* Follicular lymphoma: Have we made any progress? Ann. Oncol., 2000, *11 (Suppl. 1),* S23-27. – 24. *Horning, S. J., Rosenberg, S. A.:* The natural history of initially untreated low grade non-Hodgkin's lymphomas. N. Eng. J. Med., 1984, *311,* 1471-1475. – 25. *Juneja, S., Matthews, J., Lukeis, R. és mtsai:* Prognostic value of cytogenetic abnormalities in previously untreated patients with non-Hodgkin's lymphoma. Leuk. Lymphoma, 1997, *25,* 493-501. – 26. *Kamath, S. S., Marcus, R. B., Lynch, J. W. és mtsa:* The impact of radiotherapy dose and other treatment related and clnical factors on in-field control in stage I and II Non-Hodgkin's lymphoma. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1999, *44,* 563-568. – 27. *Kaminski, M. S., Estes, T., Tuck, M. és mtsai:* Iodine 131 tositumomab therapy for previously untreated follicular lymphoma. Proc. ASCO, 2000, *19,* 11a. – 28. *Krenacs, L., Bagdi, E., Krenacs, T.:* Immunocytopathology of Lymphomas. In Theory and Practice of Histological Techniques, 5th edition. Szerk.: Bancroft and Gamble. Churchill-Livingstone, Edinburgh, 2001. – 29. *Longo, D. L.:* What's the deal with follicular lymphomas? J. Clin. Oncol., 1993, *11,* 202-208. – 30. *Maloney, D. G., Grillo-Lopez, A. J., White, C. A. és mtsai:* IDEC-C2B8 (Rituximab) anti-CD20 monoclonal antibody therapy in patients with relapsed low-grade non-Hodgkin's lymphoma. Blood, 1997, *90,* 2188-2195. – 31. *McLaughlin, P., Grillo-Lopez, A. J., Link, B. K. és mtsai:* Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. J. Clin. Oncol., 1998, *16,* 2825-2833. – 32. *McLaughlin, P., Hagemeister, F. B., Rogaguera, J. E. és mtsai:* Fludarabine, mitoxantrone and dexamethasone: An effective new regimen for indolent lymphoma. J. Clin. Oncol., 1996, *14,* 1262-1268. – 33. *Nathwani, B. N., Harris, N. L., Weisenburger, D. és mtsai:* Follicular Lymphoma. In Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Pathology and Genetics. Szerk.: Jaffe, E. S., Harris, N. L., Stein, H. és mtsai. World Health Organization of Tumours. IARC Press, Lyon, France, 2001. – 34. NCC practice guideline in oncology v.1. 2001 – 35. Non-Hodgkin's lymphoma classification project: A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. Blood, 1997, *89,* 3909-3918. – 36. Non-Hodgkin's lymphoma pathologic classification project. National Cancer Institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphomas: Summary and description of a Working Formulation for clinical usage. Cancer, 1982, *49,* 2112-2135. – 37. *Ott, G., Katzenberger, T., Lohr, A. és mtsai:* A cytomorphological, immunohistochemical, and cytogentic profile of follicular lymphoma: two types of follicular lymphoma grade 3. Blood, 2002, *99,* 3806-3812. – 38. *Ozer, H., Wiernik, P. H., Giles, F. és mtsa:* Recombinant interferon-alfa therapy in patients with follicular lymphoma. Cancer, 1998, *82,* 1821-1830. – 39. *Pálóczi K., Kelényi G. (szerk):* Non-Hodgkin lymphoma. Springer-Verlag, Budapest, 1998. – 40. *Rohatiner, A. Z., Lister, T. A.:* The management of follicular lymphoma. Drugs, 1994, *47 (Suppl. 6),* 10-18. – 41. *Rohatiner A. Z., Gregory W., Peterson B. és mtsai:* A meta-analysis of randomized trials evaluating the role of interferon as tretment for follicular lymphoma. Proc. ASCO, 2002, *21,* 1053a. – 42. *Solal-Celigny P:* Follicular lymphoma International Prognostic Project (FLIPP) Ann. Oncol., 2002, *13 (Suppl. 2),* 18. – 43. *Solal-Celigny, P., Brice, P., Brousse, N. és mtsai:* Phase II trial of fludarabine monophosphate as first-line treatment in patients with advanced follicular lymphoma: a multicenter study by the Gropue d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. J. Clin. Oncol., 1996, *14,* 514-519. – 44. *Solal-Celigny, P., Lepage, E., Brousse, N. és mtsai:* Doxorubicin-containing regimen with or without interferon alfa-2b for advanced follicular lymphomas: final analysis of survival and toxicity in the Gropue d'Etude Lymphomes Folliculaires 86 Trial. J. Clin. Oncol., 1998, *16,* 2332-2338. – 45. *Stansfeld, A. G., Diebold, J., Kapanci, Y. és mtsai:* Updated Kiel classification for lymphomas. Lancet, 1988, *1,* 292-293. – 46. *Sternberg, A. J., Matutes, E., Wotherspoon, A. C. és mtsa:* Prolonged disease-free survival in relapsed/refractory low-grade lymphoma treated with fludarabine: a report of four cases. Br. J. Hematol., 1998, *102,* 532-534. – 47. *Stuschke, M., Hoederath, A., Sack, H. és mtsai:* Extended field and total central lymphatic radiotherapy for early stage lymph node centroblastic-centrocytic lymphomas. Results of a prospective multicenter study. Cancer, 1997, *80,* 2273-2284. – 48. *Verdonck, L.:* Allogeneic versus autologous bone marrow transplantation for refractory and recurrent low-grade non-Hodgkin's lymphoma:updated results of the Utrecht experience. Leuk. Lymphoma., 1999, *34,* 129-136. – 49. *Vose, J. M., Chiu, C-H. Brian, Cheson, B. D. és mtsai:* Update on epidemiology and therapeutics for non-Hodgkin's lymphoma. ASH Education Book, 2002, 241-262. old. – 50. *Witzig, T. E., Flinn, I. W., Gordon, L. I. és mtsai:* Treatment with ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy in patients with rituximab-refractory follicular non-Hodgkin's lymphoma. J. Clin. Oncol., 2002, *20,* 3262-3268. – 51. *Witzig, T. E., Gordon, L. I., Cabanillas, F. és mtsai:* Prospective controlled randomized trial of yttrium-90-labelled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. J. Clin. Oncol., 2002, *20,* 2453-2463.

(Illés Árpád dr., *Debrecen,* Móricz Zs. krt. 22. 4004)

Egyszerűen jobb!

ROFERON®-A

interferon alfa-2a

előretöltött fecskendő



Rövidített alkalmazási előírás

Hatóanyag: Interferonum alfa - 2a, ATC: L03AA04 **Javallatok:** Hajassejtes leukémia, myeloma multiplex, cutan T-sejtes lymphoma, krónikus myeloid leukaemia, myeloproliferatív betegségekhez társuló thrombocitosis, mérsékelt malignitású non-Hodgkin lymphoma, AIDS-hez társuló Kaposi sarcoma, előrehaladott vesesejt eredetű carcinoma, superficialis húgyhólyag carcinoma, metasztatizáló malignus melanoma, sebészi úton eltávolított malignus melanoma (tumorvastagság (1,5 mm), krónikus aktív hepatitis B és hepatitis C, condylomata acuminata. **Adagolás:** Az alkalmazási előirat szerint. **Ellenjavallatok:** A készítmény komponensei iránt ismert túlérzékenység, korábbi vagy jelenleg fennálló súlyos szívbetegség, epilepszia vagy más központi idegrendszeri működési zavarok, súlyos vese- vagy májbetegség, ill. myelodepressio, krónikus hepatitishez társuló előrehaladott dekompenzált májcirrhózis. **Mellékhatások:** Influenzára jellemző tünetek; étvágytalanság, hányinger, hányás, hasmenés, hasi fájdalom; májfunkciós eltérések, (SGPT, ALP, LDH, bilirubin); kábultság, szédülés, álmosság, zavartság; hypotensiv hypertensiv epizódok, szívritmus zavarok, szívdobogás, mellkasi fájdalom; bőrviszketés, bőrkiütés, bőr- és nyálkahártya szárazság; enyhe középsúlyos hajhullás; proteinuria, vesefunkció csökkenés, elektrolit zavar; átmeneti leukopénia, thrombocitopenia (gyakrabban myelosupressio esetén); hypocalcemia, magasabb vércukorszint; az injekció beadásának helyén helyi reakció. **Gyógyszerkölcsönhatások:** A cytochrom P450 enzimcsoport aktivitását csökkenti, ezt figyelembe kell venni azon gyógyszerek adagolásakor, melyek ezen enzimek segítségével metabolizálódnak. Egyidejűleg adagolt gyógyszerek neuro-, cardiotoxikus és haematológiai mellékhatásai felerősödhetnek. **Figyelmeztetés:** Lásd: alkalmazási előirat. **Túladagolás:** nem ismeretes. **Csomagolás:** 1 db előretöltött fecskendőben (0,5 ml) 3, 4, 5, 6, 9 millió NE, 1 db 3 ml-es injekciós oldatban 18 millió NE. Gyermekek elől gondosan el kell zárni! Teljes részletes leírást lásd az alkalmazási előiratban.
Gyártó: F. Hoffmann - La Roche Ltd, Svájc. **Alkalmazási előírás OGYI engedély száma: 14.976/41/00.**

További információval rendelkezésre áll:

Roche (Magyarország) Kft.
2040 Budaörs, Edison u. 1.
Tel.: (06-23) 446-800 • Fax: (06-23) 446-860
E-mail: info@roche.hu • Web: www.roche.hu

Roche

A humán szöveti (felnőtt) őssejtek kutatása és klinikai alkalmazási lehetőségei

Galamb Orsolya, Molnár Béla dr., Sipos Ferenc dr. és Tulassay Zsolt dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. sz. Belgyógyászati Klinika
MTA-Semmelweis Egyetem Gasztroenterológiai és Endokrinológiai Kutató Csoport, Budapest
(igazgató: Tulassay Zsolt dr.)

A multipotens szöveti őssejteket nagyfokú plaszticitás és transzdifferenciációs képesség jellemzi. Az őssejtterápia számos, ma még nehezen kezelhető betegség gyógyításában ígérhet megoldási lehetőséget (osteogenesis imperfecta, májelégtelenség, szívinfarktus miatti szívizom-károsodás, 1-es típusú diabetes, különböző központi idegrendszeri rendellenességek, mint az agysérülések, agyvérzés és a Parkinson-kór, valamint más neurodegeneratív betegségek). Bizonyos típusaik izolálására ma már van lehetőség, ugyanakkor ritkaságuk és azonosításra szolgáló specifikus sejtmarkerek hiánya izolálásukat és vizsgálatukat nehézzé teszi. Az egyre modernebbé váló in vitro tenyésztési technikák, a molekuláris biológia makromolekulák sokszorosítására és vizsgálatára kifejlesztett széleskörű módszerei, valamint a géntechnológia őssejtek módosítására is alkalmazható eszközei nagymértékben hozzájárulnak az őssejtek kutatásához és terápiás alkalmazásukhoz. Új genetikai anyag őssejtekbe vitele pótolhatja a károsodott vagy hiányzó gént, ezáltal hasznos lehet bizonyos öröklött (enzimdeficienciával járó kórképek) és szerzett humán betegségek (tumoros megbetegedések) kezelésében.

Kulcsszavak: szöveti őssejtek, csontvelői őssejtek, haematopoeticus őssejtek, mesenchymalis őssejtek, transzdifferenciáció, chiptechnológia, lézermikrodisszekció, teljes genom amplifikáció

Possibilities of researching and clinical applications of human adult stem cells. Multipotent adult tissue stem cells have high plasticity and transdifferention ability. The stem cell therapy can be the solution of curing many severe diseases such as osteogenesis imperfecta, hepatic failure, heart muscle damage after myocardial infarction, I-type diabetes, variety of central nervous system disorders such as brain injury, stroke, Parkinson's disease and other neurodegenerative disorders. Isolation of certain types of stem cells is solved nowadays, but low frequency of these cells and lack of special identification markers make their isolation and search more difficult. The more and more developed in vitro cell culture technologies, the widespread macromolecule amplification and examination techniques of molecular biology and the gene technology tools for genetic modification of stem (and other) cells contribute to research and therapeutic applications of stem cells. Transfer of new genetic material to stem cells and expression of the gene product in dauther cells – because missing or damaged genes can be replaced – is an exiting approach of the treatment of congenital (enzime deficiencies) and aquired human diseases (cancers).

Key words: adult stem cells, bone marrow stem cells, hematopoietic stem cells, mesenchymal stem cells, transdifferentiation, chip technology, laser microdissection, whole genome amplification

A felnőttkori vagy más néven szöveti őssejtek nem differenciálódott sejtek, melyek a szövetekben, szervekben a differenciált sejtek között helyezkednek el. Önmegújító képességük mellett differenciálódhatnak azon szövet vagy szerv fő sejttípusaivá, amelyben megtalálhatók (*1. táblázat*). A blastocysta belső sejtjeiből képződő embrionális őssejtekkel ellentétben, a szöveti őssejtek eredete nem ismert.

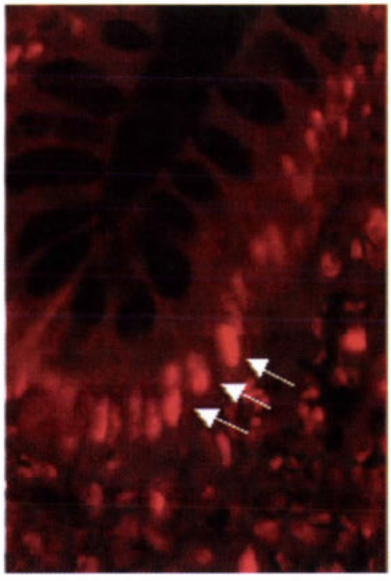
A csontvelő komplex szövet, amelyben két őssejtpopuláció található. A haematopoeticus őssejtekből lesznek a vérsejtek különböző típusai: a vörös vértestek, a T és B lymphocyták, az NK-sejtek, neutrophil, basophil és eosinophil granulocyták, monocyták, macrophágok és thrombocyták. A csontvelői stromaállomány multipotens mesenchymalis őssejtjei különböző nem haematopoeticus eredetű, mesenchymalis szöveti sejtek – csont-, porc-, ín-, zsír-, izom- és haematopoeticus sejteket tápláló stroma – előalakjai.

A többi szöveti őssejttípushoz hasonlóan a csontvelői őssejtek jelentős plaszticitásúak és transzdifferenciációs képességűek. A csontvelői haematopoeticus őssejtek a vérsejteken túl differenciálódhatnak neuronokká, oligodendrocytákká, astrocytákká, vázizomsejtekké, szívizomsejtekké és májsejtekké is. A csontvelő stromaállományának mesenchymalis őssejtjei nemcsak mesenchymalis szöveti sejtekké alakulhatnak, de differenciálódhatnak szívizom-, vázizom- és idegsejtekké is. A csontvelői őssejtek tehát multipotensek, könnyen izolálhatók és kultúrába vihetők, tenyészt-

Rövidítések: cDNS = kiegészítő dezoxiribonukleinsav; DOP-PCR = degenerált oligonucleotide primeres PCR; FCS = foetális borjú savó; LPC = lézerfény-nyomású katapultáció; MALDI = mátrix asszisztált lézer deszorpciós ionizáció (Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization); MSC = mesenchymális őssejt; mRNS = hírvivő ribonukleinsav; PEP-PCR = primer extenziós előamplifikációs PCR; RAP-PCR = RNS tetszőleges primeres PCR (RNA Arbitrarily Primed-PCR) SCID = súlyos kombinált immundeficiencia; WGA = teljes genom amplifikáció (whole genome amplification)

1. táblázat: Humán őssejtek csoportosítása

	Elhelyezkedés	Őssejtek vagy őssejtként viselkedő szöveti sejtek	Differenciálódhatnak
Szöveti őssejtek	csontvelő	haematopoeticus őssejtek	vér-, endothel-, máj- . epithel-, és izomsejtek (3, 4, 14, 17, 22, 26, 31, 36, 37, 41, 46)
		mesenchymalis őssejtek	csont-, porc-, ín-, zsír-, izom-, velő stroma- és neurális sejtek (5, 21, 34, 35, 43)
	gyomor	mirigyek nyaki részének sejtjei	parietalis, zymogen és enteroendokrin sejtek (38)
	vékonybél	crypta bazális őssejtjei	Paneth-, szekretoros, abszorptív és enteroendokrin sejtek (38)
	vastagbél	crypta bazális őssejtjei (*1. ábra*)	nyáktermelő, abszorptív és enteroendokrin sejtek (38)
	epidermis	epithelialis őssejtek	epithel sejtrétegek (10)
	zsírszövet	zsírszöveti őssejt-populáció (barna zsírszövet, adipocyták)	adipocyták, osteoblastok (29, 47), chondrocyták, myocyták, neuronszerű sejtek (47)
	agy	neurális őssejtek	neuronok, astrocyták, oligodendrocyták és vérsejtek (35)
	máj	periportalis hepatocyta és a centrális véna közeli hepatocyták	máj összes sejttípusa (53)
		hepatoblastok, „ovális sejtek", Hering-csatorna sejtjei	érett hepatocyták és cholangiocyták (38, 53)
	pancreas	ductalis sejtszerű „elődifferenciált" epithelsejtek	acinaris vagy szigetsejtek (40)
	vese	ureterbimbó sejtjei (felnőttben is valószínű)	gyűjtőcsatornák epithelsejtjei (2)
		renalis mesenchymasejtek (felnőttben is valószínű)	a nephron epithelsejtjei, endothelsejt-prekurzorok és stromasejtek (2)
		metanephricus mesenchymalis sejtek (felnőttben is valószínű)	a nephron összes epithelsejtje (2)
	tüdő	trachealis bazális sejtek	nyáktermelő, csillós és neuroendokrin sejtek (38)
		trachealis nyálkahártya mirigy-csatorna sejtek	
		trachealis szekretoros sejtek	
		bronchiolaris Clara-sejtek	nyáktermelő, csillós, 1-es és 2-es típusú pneumocyták (38)
		alveoláris 2-es típusú pneumocyta	1-es és 2-es típusú pneumocyták és Clara-sejtek (38)
		neuroendokrin sejtek	pulmonális neuroendokrin sejtek és Clara-sejtek (38)
Embrionális őssejtek	blastocysta belső sejtjei	embrionális őssejtek	összes sejt (35)



1. ábra: PCNA pozitív sejtek coloncrypta bazális őssejtzónájában (nyilak) (PCNA-biotin-streptavidin-texasred jelölés, 200-szoros nagyítás)

hetők, *ex vivo* expanziós potenciáljuk nagy, ezért ígéretes terápiás eszközök lehetnek (35). A felnőttkori őssejtek alkalmazásának további előnye, hogy általuk kiküszöbölhetők az embrionális őssejtek felhasználásával kapcsolatban felmerülő etikai problémák.

Bár az őssejtkutatás klinikailag felhasználható eredményei csak évek múltán várhatók, jelen összefoglaló dolgozatunkban mégis kísérletet teszünk a felnőttkori őssejtek – elsősorban a csontvelői két őssejtpopuláció – legújabb klinikai alkalmazási lehetőségeinek, kimutatási, vizsgálati és módosítási módszereinek áttekintésére.

Az őssejtkutatás legújabb klinikai alkalmazási eredményei

A csontvelői haematopoeticus őssejteket 30 éve használják transzplantáció céljából, leukaemia, aplasticus anaemia és más haemopoesissel kapcsolatos betegségek kezelésére. A '90-es években az őssejtkutatás új lendületet vett a szöveti őssejtek különböző típusai-

nak felfedezésével. Szöveti őssejtek nemcsak a csontvelőben találhatók, hanem az agyban, a perifériás vérben, a bőrben, a vázizomzatban és a májban is.

Napjainkban számos új, a szöveti őssejtek transzdifferenciációs képességével, genetikai módosításukkal és terápiás alkalmazási lehetőségeikkel foglalkozó közlemény jelenik meg világszerte. Csontvelő vagy dúsított haematopoeticus sejtek transzplantációját követően donor eredetű vázizomsejteket (14, 17), szívizomsejteket (22, 37), endothel sejteket (4, 31), máj- és epevezeték-epithelsejteket (3, 26, 41, 46), tüdő-, bél- (36) és bőrhámsejteket (25), valamint neuroectodermalis sejteket (5, 34, 43) lehetett kimutatni a transzplantáción átesett betegek szervezetében.

A kutatás világszerte arra törekszik, hogy kidolgozza a felnőttkori őssejtek sejtkultúrában való tenyésztésének lehetőségeit, és hogy e sejteket terápiás célra, szövetkárosodások és betegségek kezelésére módosítsa.

A csontvelő stromaállományának mesenchymalis őssejtjei alkalmasnak mutatkoznak az 1-es típusú kollagén hiányával járó betegség, az osteogenesis imperfecta kezelésében (21). Számos állatkísérlet és klinikai vizsgálat folyik a csontvelői MSC-k csont-, ín- és porcregenerációs képességének tesztelésére és a kemoterápia utáni transzplantáció hatásainak felmérésére. Figyelemre méltó a csontvelői őssejtek idegsejttípusokká való differenciálódási potenciálja, ami széles távlatokat nyit a különböző központi idegrendszeri rendellenességek, mint az agysérülések, az agyvérzés és a Parkinson-kór, valamint más neurodegeneratív betegségek gyógyításában (5, 34). Az agyi dopamintermelő sejtek pótlása ígéretesnek látszik a Parkinson-kórban szenvedő betegek állapotának javítására(1). Szintén fontos potenciális klinikai alkalmazási terület a májelégtelenség (3, 26, 41, 46) és a szívinfarktus (22, 37) őssejtterápiával való kezelése. Szívinfarktust követően a károsodott szívizomzat őssejtekből differenciáltatott szívizomsejtek segítségével regenerálható (37). 1-es típusú diabetes esetén inzulintermelő sejtek bejuttatása kuratív értékű (27).

Új genetikai anyag autológ haematopoeticus sejtekbe vitele pótolhatja a károsodott vagy hiányzó gént, és az új gén(ek) termékeinek különböző leánysejtekben való expressziója hasznos lehet bizonyos öröklött és szerzett humán betegségek gyógyításában (19). Ezt a technikát kezdetben csak a veleszületett vérképzőrendszeri rendellenességek kezelésére tartották alkalmasnak, újabban azonban genetikai alapú terápia kifejlesztése van folyamatban különböző szerzett betegségek – mint a HIV-fertőzés (51) és a rák – gyógyítására. Az utóbbi eljárás célja az immunválasz módosítása, illetve az, hogy megvédjük az őssejtek utódsejtjeit a virális fertőzéstől vagy a kemoterápia myelosuppressiv hatásától (12). A genetikai módosításról, a génbevitel módszereiről külön fejezetben lesz szó.

Az őssejtek kimutatási módszerei

Az őssejtek lehetnek egyedspecifikus általános őssejtek, szervspecifikus őssejtek (haemopoeticus, epithelialis), illetve patológiás őssejtek (tumorőssejtek, autoreaktív sejtek). Ezen sejtek vizsgálata azonban ritkaságuk miatt korlátozott. Gyakoriságukról ma még nem ismert pontos adat. Ennek egyik oka az, hogy ezeknek a sejteknek az azonosítására még nincsenek pontos markereink. Ezeket a sejteket sokszor szövettani környezetük alapján csak a morfológia és morfometria segítségével tudjuk azonosítani.

Az őssejtek olyan sejtfelszíni markerei, melyek a sejtek azonosítására alkalmasak, ma még nem kellően ismertek. A *2. táblázatban* a legfontosabb őssejttípusok néhány jellemző

2. táblázat: Ritka sejtek és markereik

Állapot	Sejttípus	Marker	Megjegyzés
Embrionális	Embrionális őssejt	Telomeráz, CD10, CD13, CD56, MHC I-es markerek	Egyik marker sem specifikus embrionális őssejtekre, viszont ezekre a sejtekre ezek a legjellemzőbb sejtfelszíni antigének (50)
Fiziológiás	Haemopoeticus őssejt	Telomeráz, CD33, CD34, c-kit, BB9*	Hierarchikusan primitív humán haemopoeticus progentitor sejtekre és a stromális sejtekre jellemző (42)
	Csontvelői mesenchymalis őssejt	SH2, 3, 4, STRO-1, α-simaizom-aktin, MAB 1740, αvβ3, αvβ5 integrinek, CD44, adhéziós molekulák: ICAM-1, ICAM-2, VCAM-1, ALCAM-1, LFA-3, L-szelektin, endoglin, (48)	Mesenchymalis, endothelialis és izomsejtekre jellemző tulajdonságokat egyaránt mutatnak, de nem expresszálnak tipikusan haematopoeticus sejtekre jellemző markereket (35)
	Epithelialis őssejt	*Epidermis:* β1-integrinek (elsősorban α2, 3, 5), α6 β4 integrin, E-kadherin, β-kadherin, plakoglobin *Bélhám:* β1-integrinek (elsősorban α2, 6), tenaszcin, Msi-1	Egyik marker sem őssejt specifikus. *Msi-1:* újonnan felfedezett RNS-kötő fehérje. Bélhámban a β1- integrinek expressziója a bazális crypta területekre jellemző, a tenaszcin expressziója a luminális felszín felé fokozódik (10, 44)
Patológiás	Myeloma multiplex	Telomeráz, CD11a, b, c, CD18, IL-6R, CD95(Fas), HM1.24*,	Érett B-sejtekre jellemző, MM-ben fokozott az expressziója (39)
	Egyéb daganatsejtek	PSCA (prostate stem cell antigen) (8), CD44v (emlőrák),	
	Hámrákok	HEA, CAM5.2, Telomerase	Csontvelőben, vérben $1/10^{7-8}$ sejt.

sejtfelszíni molekuláját tüntettük fel, gyakorta azonban e markerek nem csupán a kérdéses sejttípuson expresszálódnak. Nincsenek egyértelműen specifikus markereink az őssejtek különböző típusaira, azonban bizonyos sejtfelszíni antigének együttes jelenléte, valamint valamely marker expressziós szintjének lényeges eltérése jellemző lehet. Például a csontvelői mesenchymalis őssejtek antigén fenotípusa nem egyedi, hanem mesenchymalis, endothelialis és izomsejtekre jellemző tulajdonságokat egyaránt mutatnak, de nem expresszálnak olyan tipikusan haematopoeticus sejtekre jellemző markereket, mint a CD45, a CD34 és a CD14, így könnyen elkülöníthetők a csontvelő másik őssejtpopulációjától, a haematopoeticus őssejtektől (35).

Őssejtek izolálása és kultúrában történő szaporítása

Az őssejteket szövettani környezetükből kinyerjük és kultúrába visszük. Ehhez használhatunk lézermikrodisszektort (28, 32), amivel lehetséges a sejteket élve katapultálni környezetükből (*2. ábra*). Elkülöníthetjük a kérdéses sejteket a mechanikus szövettördelés után létrejött sejtszuszpenzióból mágneses antitestekkel való jelölés és mágneses sejtszeparálás útján is. A disszektált vagy mágneses szeparációval izolált sejtek ezután sejtkultúrában fenntarthatók, szaporíthatók. E technika hátránya, hogy a kultúrában a sejtek tulajdonságai megváltozhatnak, illetve a kultúrák korlátlan ideig nem tarthatók fenn.



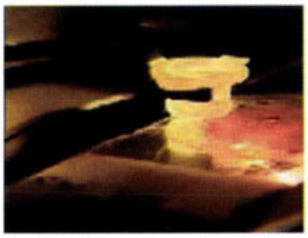
A PALM lézermikrodisszektor-rendszer



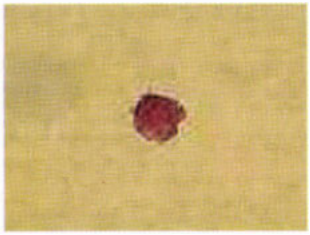
1. A felhasználni kívánt szöveti elemek kivágása fókuszált 337 nm hullámhosszúságú, ún. hideg lézersugárral



2. A minta kiemelése a tárgylemezről a sugárnyomáson alapuló LPC funkcióval



3. Minta a gyűjtőben



4. 50-szeres nagyítással ellenőrizhető a minta helyzete a gyűjtőtetőben

2. ábra: A lézermikrodisszekció fő lépései

Részletesebben a csontvelőben található két őssejt-populáció kinyerésére és tenyésztésére térünk ki. Annak ellenére, hogy az őssejtek az érdeklődés középpontjába kerültek, nincs tenyésztésükre általánosan elfogadott protokoll. A csontvelői mesenchymalis őssejtek izolálása esetén az allogén csontvelő-transzplantációhoz használt normális donor csontvelő aliquotok szolgálnak kiindulási anyagként. Az FCS-sel dúsított médiumot (DMEM-LG) tartalmazó plate-ekben tenyésztett plasztikadherens mononukleáris sejtek tömege a mesenchymalis őssejtek elsődleges *ex vivo* forrása (35). A csontvelői mesenchymalis őssejtek fibroblastszerű homogén populációt alkotnak, a sejtek többsége G0/G1 fázisban van. Tenyésztés során a mesenchymalis progenitor sejtek nagy, de a populáción belül erősen változó növekedési potenciállal rendelkeznek. A megfelelő növekedési faktorok és stimulációs anyagok hatására a mesenchymalis őssejtek differenciáltathatók a már korábban említett különböző típusú sejtekké (35).

A csontvelői haematopoeticus sejtek heparinozott csontvelőmintákból nyerhetők ki. A heparinnal kezelt csontvelőminták sejtjeit kollagenáz és DNáz enzimekkel szabadítják fel, majd Ficoll-Histopaque sűrűséggrádiens centrifugálással szeparálják a mononukleáris sejteket, az így nyert sejtszuszpenzióból mágneses szeparálás útján nyerhetők ki a CD34+ haematopoeticus őssejtek (CD34+ Progenitor Cell Isolation Kit, CD133 Cell Isolation Kit a korai haematopoeticus őssejtek izolálására, Miltenyi Biotech) (49). A kinyert haematopoeticus őssejtek speciális tápfolyadékban tenyészthetők és felszaporíthatók (a-MEM, kiegészítve FCS-sel, lószérummal, folsavval, glutaminnal és -merkaptoetanollal) (33).

A ritkán előforduló őssejtek vizsgálati módszerei

A klasszikus sejtanalitika, amely nagy számban rendelkezésre álló, szuszpenzióban levő sejtek vizsgálatával foglalkozott, az elmúlt években fordulóponthoz érkezett. A sejtanalitika tárgya eddig a kifejezetten nagy sejtszámú minták (vér, sejtkultúra, szövetből izolált sejtek) vizsgálata és értékelése volt. Ehhez flow citometriás módszereket alkalmaztak és 1–4, maximum 6 párhuzamos immunfluoreszcens jelölésre volt lehetőség. Ezzel a módszerrel másodpercenként 100–1000 folyadékban levő sejt kvantitatív immunfluoreszcenciás vizsgálatára van lehetőség.

Az orvosi kutatások súlypontja azonban fokozatosan olyan területekre tolódik át, amelyek ezzel a technikával ma már nehezen vizsgálhatók. Az őssejtek kutatása egyre fontosabbá vált és válik.

Az orvosi kutatási módszerek eszköztára is változott az elmúlt időszakban. A ma még általánosan alkalmazott 1–6 molekula párhuzamos vizsgálata helyett már egyszerre több száz, illetve több ezer sejtalkotó makromolekula vizsgálatára is van technikai lehetőség.

A chiptechnika segítségével, amellyel szilárd fázisú hordozón egyszerre lehet vizsgálni ilyen nagyszámú DNS-, ill. RNS-szekvenciát vagy fehérjemolekulát, új távlat nyílik meg előttünk (16).

Az elmúlt években az RNS-expresszió vizsgálata vált először lehetővé. Ebben a folyamatban először cDNS-t állítunk elő reverz transzkriptáz segítségével, majd a jelölt cDNS-t hibridizáltatjuk az üveg vagy nejlonhordozón levő

3. táblázat: Multifunkcionális chipmódszerek

Sejtalkotó	Hordozó	Jelölés	Szükséges mennyiség	Felszaporítási technika
DNS/metilált DNS	Tárgylemez	Fluoreszcens (Cy3, Cy5)	1 µg vagy 1–200 000 sejt	DOP-PCR (6,18), PEP PCR (18, 52)
RNS	Tárgylemez, nejlon	Fluoreszcens, Izotóp	10 µg/1–200 000 sejt	T7 RNS polimeráz (15), RAP-nested PCR (28)
Fehérje	Tárgylemez	Fluoreszcens	10 µg/1–200 000 sejt	

ismert szekvenciájú és helyzetű DNS-molekulákhoz. Egy RNS-expressziós vizsgálathoz ma 10 µg teljes vagy 2 µg polyA mRNS-re van szükség. Ez 10 mg szövetből vagy 100 000 sejtből nyerhető ki.

A DNS-metilációs elemzés lehetőséget nyújt szuppresszált DNS-szakaszok kimutatására (13). Ezzel a promoter terület CpG szigeteinek metiláltságát lehet vizsgálni. Ezt szintén szilárd hordozón lehet megtenni, fluoreszcens jelölés után. Erre ma még rutinszerűen nincs lehetőség, mivel ezt a különleges technológiát egy cég csak belső, saját kutatásaira használja (Epigenomics). Egy rutin vizsgálathoz 1 µg DNS-re van szükség, ezt 200 000 sejtből lehet kinyerni.

A sejtek fehérjéinek vizsgálatára gélelektroforézist követően kiválasztott fehérjesávok enzimes emésztéses termékeinek tömegspektroszkópiás vizsgálatát lehet elvégezni (MALDI technika) (30). A sejtszuszpenzióból kinyert fehérjéket kétdimenziós gélelektroforézis során választják szét. A vizsgálandó csoportok között levő expressziós különbségek alapján talált fehérjecsoportokat ezután a gélből kivágják, és „enzimkoktéllal" emésztik. Az emésztés során létrejövő fragmentumokat tömegspektrográffal vizsgálják. A spektogramot már ismert fehérjék adataival vetik össze, és így lehetséges a különböző fehérjeexpressziós profilok összehasonlítása (Cyphergen). Egy MALDI vizsgálathoz 25–30 g fehérjére van szükség, ezt 250 000 sejtből lehet kinyerni.

A fehérjeexpresszió vizsgálatára az elmúlt hónapokban nyílt újabb lehetőség a fehérjechipek (antibody array-k) megjelenésével (23). A Clontech cég által kidolgozott technológia segítségével egy üveglemez felületére több száz vagy ezer fehérje ellen termeltetett antitestet rögzítenek. Ebben a technikában először a sejtekből kinyert fehérjéket fluoreszcens festékkel jelölik meg, a két vizsgálandó csoport fehérjéit két különböző festékkel (Cy3, Cy5). Majd ezt a fehérjeoldatot viszik fel a tárgylemezre. Az antitestek a fehérje mennyiségétől függően kötik meg a különböző mintából származó és különböző színnel jelölt fehérjéket. Ehhez a vizsgálathoz 10 µg fehérjére van szükség, ami kb. 100 000 sejtből nyerhető ki.

A kutatások újabb irányát és tárgyát képező ritka sejtek és ezek multiparametrikus vizsgálati módszereinek általános érzékenysége között ma még nagyságrendi különbség áll fent. E probléma feloldását, azaz az egyes sejtcsoportok vagy sejtalkotó makromolekulák szaporítását, multiparametrikus vizsgálatok elvégzéséhez elegendő anyag előállításához a következőkben részletezzük (*3. táblázat*).

Módszerek az őssejtek makromolekuláinak megsokszorozására

RNS

A sejtekből kinyert mRNS mennyisége optimalizált körülmények között állandó.

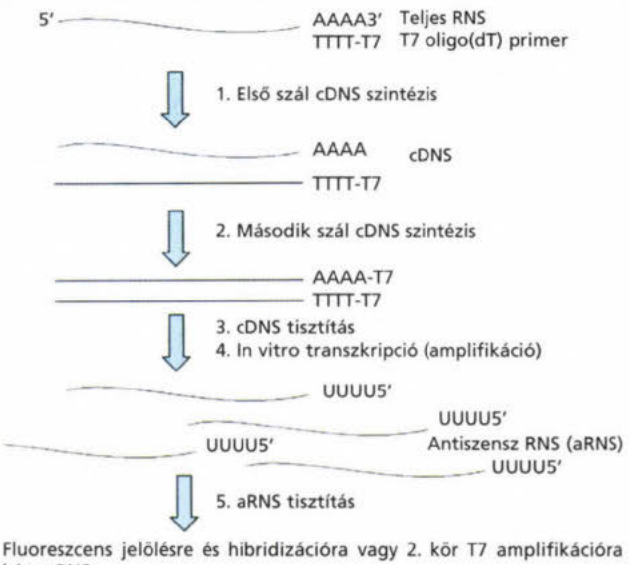
Az RNS mennyiségének sokszorozására új módszer a „kiegészítő" RNS előállítása, T7 RNS polimeráz segítségével (*3. és 4. ábra*). A T7 RNS polimeráz működéséhez speciális promóter szekvenciák és polyA mRNS szükséges (15).

A reverz transzkripció során előállított cDNS mennyisége már reakciófüggő. A cDNS felszaporítása ún. RAP-PCR során lehetséges. Ha az első PCR reakció után nested primerekkel újabb PCR-t végzünk, akkor nagyságrendekkel nagyobb mennyiségű DNS-t tudunk előállítani (28).

A DNS chip fajtája is befolyásolja a szükséges cDNS, így az RNS mennyiségét is. Az izotópos jelölésen alapuló technikák nagyobb mennyiségű DNS-t igényelnek. A fluoreszcens módszerek közül a NEN Tiramin szignál amplifikációs technikája jelent újabb érzékenységi fokozatot, mivel a tiramin segítségével a létrehozott fluoreszcens jel mennyisége szabályozható.

DNS

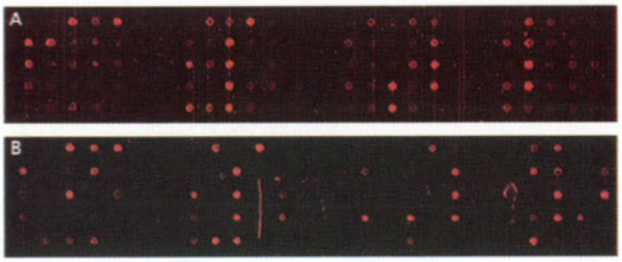
A DNS mennyiségének sokszorozására több technikát dolgoztak ki. A WGA (whole genome amplification), a teljes genom amplifikáció hatékony eljárás a rendkívül kis meny-



Fluoreszcens jelölésre és hibridizációra vagy 2. kör T7 amplifikációra kész aRNS

3. ábra: T7 RNS amplifikáció menete (Ambion, MessageAmp aRNA Kit)

1. Első szál cDNS szintézis: T7 oligo(dT) primer alkalmazásával T7 promóter szekvenciát tartalmazó cDNS szálat szintetizálunk reverz transzkriptázzal az izolált teljes vagy mRNS-ről.
2. Második szál cDNS szintézis: az RNS-cDNS hibridről leemésztjük az RNS-szálat RNáz H enzimmel, majd DNS-polimerázzal megszintetizáljuk a második szál cDNS-t. A létrejövő, mindkét szálon T7 promóter szekvenciát hordozó, dupla szálú cDNS szolgál az in vitro transzkripciós reakció templátjául.
3. cDNS tisztítás: az in vitro transzkripciót gátló primerek, az elemésztett RNS darabok, enzimek és sók eltávolítására szolgál.
4. In vitro transzkripció során T7 RNS-polimeráz enzimmel számos aRNS-másolatot szintetizálunk a dupla szálú cDNS templátról. Ez a lépés a sokszorosító lépés.
5. aRNS tisztítás: eltávolítjuk a beépítésre nem került nukleotidokat, sókat, enzimeket és inorganikus foszfátokat, hogy növeljük a szintetizált aRNS stabilitását és megkönnyítsük a további enzimatikus módosításokat (pl. jelölés)



4. ábra: HT29 coloncarcinoma sejtekből származó RNS és amplifikált RNS (aRNS) chipképe: az amplifikáció nem változtatja meg lényegesen az eredeti génexpressziós mintázatot. **(A)** Nagy mennyiségű HT29 sejtből izolált teljes RNS-ből kiindulva szintetizáltunk fluoreszcensen (Cy5) jelölt cDNS próbát a microarray hibridizációhoz. **(B)** Kevés sejtből származó teljes RNS-ből T7 RNS amplifikációval aRNS-t szintetizáltunk, ebből készült a Cy5 fluoreszcens festékkel jelölt cDNS próba. A T7 RNS-amplifikáció sokszorosító lépése, az *in vitro* transzkripció során a T7 RNS-polimeráz enzim az eredeti mRNS-populáció összetételt megőrizve szaporítja fel az RNS-t. A T7 RNS-amplifikáció nem változtatja meg lényegesen az eredeti génexpressziós mintázatot, az egyes pozíciókban hasonló intenzitású fluoreszcens jelek mutatják a hibridizáció közel azonos mértékét

nyiségű (akár egyetlen sejtből származó) DNS szekvenciafüggetlen felszaporítására. A WGA több módszerét fejlesztették ki (6, 11, 18, 52).

A PEP-PCR (primer extension preamplification-PCR) során 15mer random primert és Taq DNS polimerázt használnak a genomiális DNS amplifikációjára. Mind az 50 ciklus elején 92 °C-on denaturálják a templátot, azután alacsony hőmérsékleten (37 °C) történik az anelláció, majd fokozatos emeléssel érik el az 55 °C-os extenziós hőmérsékletet(52).

Alternatív lehetőség a DOP-PCR (degenerate oligonucleotide primed PCR), amellyel pikogrammnyi mennyiségű genomiális DNS is felszaporítható: 0,25 ng kiindulási DNS-ből a WGA reakció során megközelítőleg 125 ng DNS készíthető, ami 500-szoros amplifikációnak felel meg. A DOP-PCR-ben használt primer 5′ és 3′szekvenciája ismert, ezen régiók között random hexamer szekvencia helyezkedik el. Erre is, akárcsak a PEP-PCR-re, magas ciklusszám, alacsony primerkötési hőmérséklet és hosszú extenziós idő jellemző (6).

Fehérje

A fehérje mennyiségének növelésére még nem rendelkezünk technikákkal. Itt csak a kiindulási sejtek mennyiségének növelésével lehet a módszer pontosságát emelni.

Jelenleg tehát még nem rendelkezünk általánosan elfogadott és standardizált eljárásokkal a ritka sejtes minták multiparametrikus módszerekkel történő vizsgálatához. Az irodalomban azonban egyre több olyan új technika és – ezzel párhuzamosan – új eredmény jelenik meg, amelyek segítségével ezeknek a sejteknek a kutatása egyre szélesebb körű lehet.

Az őssejtek terápiás célú módosításának lehetőségei: virális vektorok, mesterséges kromoszómák

A haematopoeticus őssejtek genetikai manipulálásán alapuló terápia lehetséges célpontjai általánosságban az allogén csontvelő-transzplantációval kezelhető rendellenességek. A károsodott vagy hiányzó gén ismerete fontos, legegyszerűbbek az egyetlen gén károsodásával járó deficienciák (pl. a mucopolysaccharidosis különböző fajtái (Hurler-, Scheie-, Hunter-, Sanfilippo-szindrómák), SCID, X-hez kötött SCID, thalasssaemiák, Gaucher-szindróma, fucosidosis, Krabbe-szindróma, Jak3 deficiencia stb.) (19).

Számos szempontot kell figyelembe venni a haematopoeticus sejtekbe való génbevitelhez használt vektor kiválasztásánál (*4. táblázat*). A transzferált gén

4. táblázat: A génbevitel különböző formái

Vektor	Altípus	Előny	Hátrány
„Csupasz" DNS (nincs vektor)		Nincs virális komponense (a vírusvektorok veszélyei/hátrányai nem állnak fenn)	Csak átmeneti génexpresszió érhető el vele Nehéz specifikusan a szövetekbe irányítani
Plazmid		Nincs virális komponense (a vírusvektorok veszélyei/hátrányai nem állnak fenn)	Csak átmeneti génexpresszió érhető el vele Nehéz specifikusan a szövetekbe irányítani
Liposzóma		Nem immunogén Nagy mennyiségű DNS bevitelére alkalmas	Kis arányú a génátadás Átmeneti génexpresszió érhető el vele
Vírus alapú	Retrovírusok	Hosszú távú génexpressziót biztosít	Csak osztódó sejteket fertőz Mutagenezishez vezethet
	Lentivírusok	Hosszú távú génexpressziót biztosít Nem osztódó sejteket is tud fertőzni	Letális
	Adenovírusok	Nagy hatásfokú génatadást biztosít Nem osztódó sejteket is tud fertőzni	Nagyon immunogén Gyorsan ürül Toxikus
	Adeno-asszociált vírusok	Az adenovírusoknál sokkal kevésbé immunogén és toxikus Hosszú távú génexpressziót biztosít	Nehéz nagy mennyiségben előállítani
	Herpesvírus	Nagy mennyiségű DNS bevitelére alkalmas	Immunogén Potenciálisan toxikus
Mesterséges kromoszóma		Nagy mennyiségű DNS bevitelére alkalmas A gazdaszervezet genomjával párhuzamosan, abba nem integrálódott formában replikálódnak Fajok között is működik (transzgén állatok)	Bevitele egyéb komponenst (kationos lipidek, mikrosejtfúzió, mikroinjektálás) igényel

target őssejt kromoszómájába való beépülése elengedhetetlen ahhoz, hogy a gén az utódsejtekbe is átadódjon és a kívánt hosszú távú terápiás hatást kifejthesse. El kell kerülni az inszercióval járó esetleges mutagenezist (pl. protoonkogének aktiválódása), valamint a növekedési faktorok szabályzó génjeinek károsodását. Mivel az őssejtek nyugvó sejtek, ezért az ideális vektor a nem osztódó sejteket kell fertőzze. Fontos továbbá, hogy a génbevitel következtében ne sérüljön az őssejtek önmegújító képessége, valamint a génbevitelnek elég hatékonynak kell lennie ahhoz, hogy a betegség fenotípusát befolyásolni tudja. A sikeres terápiához szükséges sejtek mennyisége a betegség típusától függően változik. A különböző öröklött enzimdeficienciával járó kórképek esetén elég az őssejtek néhány százalékát módosítani, míg sarlósejtes anemia kezeléséhez több genetikailag módosított őssejtre van szükség. A kérdéses génterméknek stabilan kell expresszálódnia a beépült vektorról, a megfelelő mértékben és a megfelelő sejtekben. A stabil génexpresszió elérésére erős konstitutív vagy sejtvonalspecifikus génszabályzó elemek szükségesek. A vektornak ezenkívül könnyen és nagy mennyiségben tenyészthetőnek kell lennie. Az őssejtes génterápiában a fenti követelményeknek megfelelően elsősorban a retrovírus és az adenoasszociált vírus alapú vektorok használatosak. Elsősorban egereken és nem humán főemlősökön végzett kísérletek adatai állnak rendelkezésünkre (12, 19).

Sejtekbe történő génbevitelhez vektorként használhatók a napjainkban kifejlesztett és egyre tökéletesített emlős mesterséges kromoszómák is. Segítségükkel transzgén állatokat lehet létrehozni, és a terápiában fontos humán géntermék(ke)t az állat sejtjeiben lehet termeltetni (7).

Bár még sikeres humán őssejtekbe történő géntranszfer kísérletek ezzel a módszerrel nem történtek, az állatkísérletek eredményessége felveti a humán célokra történő alkalmazás lehetőségeit (9, 20). A mesterséges kromoszómák használatának fő előnye az, hogy nagy mennyiségű DNS vihető be általuk, valamint a gazdaszervezet genomjával párhuzamosan, abba nem integrálódott formában – szemben a vírusvektorokkal – replikálódnak. A mesterséges kromoszómák mikrosejt fúzióval vagy újabban kationos lipidek segítségével juttathatók be az állati sejtekbe (24, 45).

Következtetések

A számos etikai problémát felvető embrionális őssejt terápia mellett a szöveti őssejtek (más néven felnőttkori őssejtek) felfedezésével napjainkban lehetőség nyílhat különböző betegségek és szövetkárosodások gyógyítására, mivel a multipotens szöveti őssejtek jelentős plaszticitásúak és transzdifferenciációs képességűek. Bizonyos típusaik (elsősorban a csontvelőbeliek) izolálására ma már van lehetőség, ugyanakkor ritka előfordulásuk vizsgálatukat nehezebbé teszi. Az egyre modernebbé váló *in vitro* tenyésztési technikák, a molekuláris biológia makromolekulák sokszorosítására és vizsgálatára kifejlesztett széleskörű módszerei, valamint a géntechnológia őssejtek módosítására is alkalmazható eszközei – a még sokszor nem teljesen kidolgozott eljárások ellenére – nagymértékben hozzájárulnak az őssejtek kutatásához és terápiás alkalmazásuk megvalósításához. Az őssejtterápia számos ma még nehezen vagy egyáltalán nem kezelhető betegség esetén jelenthet megoldást [osteogenesis imperfecta (21), májelégtelenség (3, 26, 41, 46), szívinfarktus miatti szívizom-károsodás (22, 37), 1-es típusú diabetes (27)]. A csontvelői őssejtek idegsejttípusokká való differenciálódási potenciálja széles távlatokat nyit a különböző központi idegrendszeri rendellenességek, mint az agysérülések, agyvérzés és a Parkinson-kór, valamint más neurodegeneratív betegségek gyógyításában (5, 34). Új genetikai anyag haematopoeticus őssejtekbe vitele pótolhatja a károsodott vagy hiányzó gént, ezáltal hasznos lehet bizonyos öröklött (enzimdeficienciával járó kórképek) és szerzett humán betegségek (tumoros megbetegedések) gyógyításában (19).

IRODALOM: 1. *Akerud, P., Canals, J. M., Snyder, E. Y. és mtsa:* Neuroprotection through Delivery of Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor by Neural Stem Cells in a Mouse Model of Parkinson' s Disease. J. Neurosci., 2001, *21*, 8108 – 8118. – 2. *Al-Awqati, Q., Oliver, J. A.:* Stem cells in the kidney. Kidney Int., 2002, *61*, 387-395. – 3. *Alison, M. R., Poulsom, R., Jeffery, R. és mtsai:* Hepatocytes from non-hepatic adult stem cells. Nature, 2000, *406*, 257. – 4. *Asahara, T., Masuda, H., Takahashi, T. és mtsai:* Bone marrow origin of endothelial progenitor cells responsible for postnatal vasculogenesis in physiological and pathological neovascularization. Circ. Res., 1999, *85*, 221-228. – 5. *Brazelton, T. R., Rossi, F. M. V., Keshet, G. I. és mtsa:* From marrow to brain: expression of neuronal phenotypes in adult mice. Science, 2000, *290*, 1775-1779. – 6. *Cheung, V. G., Nelson, S. F:* Whole genome amplification using a degenerate oligonucleotide primer allows hundreds of genotypes to be performed on less than one nanogram of genomic DNA. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1996, *93*, 14676-14679. – 7. *Co, D. O., Borowski, A, H. Leung, J. D. és mtsai:* Generation of transgenic mice and germline transmission of mammalian artificial chromosome introduced into embryos by pronuclear microinjection. Chromosome Res., 2000, *8*, 183-191. – 8. *Collins, A. T., Habib, F. K., Maitland, N. J. és mtsai:* Identification and isolation of human prostate stem cells based on alpha(2)beta(1)-integrin expression. J. Cell. Sci., 2001, *114*, 3865-3872. – 9. *Compton, S. T., Henning, K. A., Chen, M. és mtsai:* An improved method for routine preparation of intact artificial chromosome DNA (340-1000 kb)for transfection into human cells. Nucleic Acids Res., 1999, *27*, 1762-1765. – 10. *Cotsarelis, G., Kaur, P., Dhouailly, D. és mtsai:*Epithelial stem cells in the skin: definition, markers, localization and functions. Exp. Dermatol., 1999, *8*, 80-88. – 11. *Dietmaier, W., Hartmann, A., Wallinger, S. és mtsai:* Multiple mutation analysis in single tumour cells with improved whole genomic amplification. Am. J. Pathol., 1999, *154*, 83-95. – 12. *Dunbar, C. E.:* Gene transfer to hematopoietic stem cells: Implications for gene therapy of human disease. Annu. Rev. Med., 1996, *47*, 11-20. – 13. *Esteller, M., Herman J. G.:* Cancer as an epigenetic disease : NA methylation and chromatin alterations in human tumours. J. Path., 2002, *196*, 1-7. – 14. *Ferrari, G., Cusella-De Angelis, G., Coletta, M. és mtsai:* Muscle regeneration by bone marrow-derived myogenic progenitors. Science, 1998, *279*, 1528-1530. – 15. *Van Gelder, R. N., von Zastrow, M. E., Yool, A. és mtsai:* Amplified RNA synthesized from limited quantities of heterogeneous cDNA. Proc. Natl. Acad. Sci, 1990, *87*, 1663-1667. – 16. *Green, C. D., Simons, J. F., Taillon, B. E. és mtsa:* Open systems : panoramic views of gene expression. J. Immunol. Met., 2001, *250*, 67-79. – 17. *Gussoni, E., Soneoka, Y., Strickland, C. D. és mtsai:* Dystrophin expression in the mdx mouse restored by stem cell transplantation. Nature, 1999, *401*, 390-394. – 18. *Hahn, S., Zhong, X.Y, Troeger, C. és mtsai:*Current applications of single–cell PCR. CMLS, 2000, *57*, 96-105. – 19. *Havenga, M., Hoogerbrugge, P, Valerio, D. és mtsa:* Retroviral stem cell gene therapy. Stem Cells, 1997, *15*, 162-179. – 20. *Henning, K. A., Novotny, E. A., Compton, S.*

T. és mtsai: Human artificial chromosome generated by modification of a yeast artificial chromosome containing both human alpha satellite and single-copy DNA sequences. Proc. Natl. Acad. Sci., 1999, *96,* 592-597. – 21. *Horwizt, E. M., Prockop, D. J., Fitzpatrick, L. A. és mtsai:* Transplantability and therapeutic effects of bone marrow-derived mesenchymal cells in children with osteogenesis imperfecta. Natl. Med., 1999, *5,* 309-313. – 22. *Jackson, K. A., Majka, S. M., Wang, H. és mtsai:* Regeneration of ischemic cardiac muscle and vascular endothelium by adult stem cells. J. Clin. Invest., 2001, *107,* 1395-1402. – 23. *Jain, K. K.:* Application of protein chip technology in oncology. Pharmacogenetics, 2000, *1,* 385-393. – 24. *de Jong, G., Telenius, A., Vanderbyl, S. és mtsai:* Efficient in-vitro transfer of a 60-Mb mammalian artificial chromosome into murine and hamster cells using cationic lipids and dendrimers. Chromosome Res., 2001, *9,* 475-485.– 25. *Krause, D. S., Theise, N. D., Collector, M. I. és mtsai:* Multi-organ, multi-lineage engraftment by a single bone marrow-derived stem cell. Cell, 2001, *105,* 369-377. – 26. *Lagasse, E., Connors, H., Al-Dhalimy, M. és mtsai:* Purified hematopoietic stem cells can differentiate into hepatocytes in vivo. Nat. Med., 2000, *6,* 1229-1234. – 27. *Lechner, A., Habener, J. F.:* Stem/progenitor cells derived from adult tissues: potential for the treatment of diabetes mellitus. Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab., 2003, *284,* 259 – 266. – 28. *Lechner, S., Müller-Ladner, U., Neumann, E. és mtsai:* Use of simplified transcriptors for analysis of gene expression profiles in laser-microdissected cell populations. Lab. Invest., 2001, *81,* 1233-1242. – 29. *Lee, J. A., Parrett, B. M., Conejero, J. A. és mtsai:* Biological alchemy: engineering bone and fat from fat-derived stem cells. Ann. Plast. Surg., 2003, *50,* 610-617. – 30. *Leushner, J., Chiu, N. H.:* Automated mass spectrometry: a revolutionay technology for clinical diagnosis. Mol. Diagn., 2000, *5,* 341-348. – 31. *Lin, Y., Weisdorf, D. J., Solovey, A. és mtsa:* Origins of circulating *endothelial* cells and endothelial outgrowth from blood. J. Clin. Invest., 2000, *105,* 71-77. – 32. *Luo, L., Salunga, R., Guo, H. és mtsai:* Gene expression profiles of laser-captured adjacent neuronal subtypes. Nat. Med., 1999, *5,* 117-122. – 33. *Marini, F. C., Snell, V., Yu, Q. és mtsai:* Purging of contaminating breast cancer cells from hematopoietic stem cell grafts by adenoviral GAL-TEK gene therapy and magnetic antibody cell separation. Clin Cancer Res., 1999, *5,* 1557-1568. – 34. *Mezey, E., Chandross, K. J., Harta, G. és mtsai:* Turning blood into brain:cells bearing neuronal antigens generated in vivo from bone marrow. Science, 2000, *290,* 1779-1782. – 35. *Minguell, J. J., Erices, A., Conget, P.:* Mesenchymal stem cells. Exp. Biol. Med., 2001, *226,* 507-520. – 36. *Okamoto, R., Yajima,T., Yamazaki, M. és mtsai:* Damaged epithelia regenerated by bone marrow-derived cells in the human gastrointestinal tract. Nat. Med., 2002, *8,* 1011-1017. – 37. *Orlic, D., Kajstura, J., Chimenti, S. és mtsai:* Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. Nature, 2001, *410,* 701-705. – 38. *Otto, W. R.:* Lung epithelial stem cells. J. Pathol., 2002, *197,* 527-535. – 39. *Ozaki, S., Kosaka, M., Wakahara, Y. és mtsai:* Humanized anti-HM1.24 antibody mediates myeloma cell cytotoxicity that is enhanced by cytokine stimulation of effector cells. Blood, 1999, *93,* 3522-3530. – 40. *Peters, J., Jürgensen, A., Klöppel, G.:* Ontogeny, differentiation and growth of the endocrine pancreas. Virchows Arch, 2000, *436,* 527-538. – 41. *Petersen, B. E., Bowen, W. C., Patrene, K. D. és mtsai:* Bone marrow as a potential source of hepatic oval cells. Science, 1999, *284,* 1168-1170. – 42. *Ramshaw, H. S., Haylock, D., Swart, B. és mtsai:* Monoclonal antibody BB9 raised against bone marrow stromal cells identifies a cell-surface glycoprotein expressed by primitive human hemopoietic progenitors. Exp. Hematol., 2001, *29,* 981-992. – 43. *Sanchez-Ramos, J., Song, S., Cardozo-Pelaez, F. és mtsai:*Adult bone marrow stromal cells differentiate into neural cells in vitro. Exp. Neur., 2000, *164,* 247-256. – 44. *Strater, J., Wedding, U., Barth, T. F. és mtsai:* Rapid onset of apoptosis in vitro follows disruption of beta 1-integrin/matrix interactions in human colonic crypt cells. Gastroenterology , 1996, *110,* 1776-1784. – 45. *Telenius, H., Szeles, A., Keresö, J. és mtsai:* Stability of a functional Murine Satellite DNA-based artificial chromosome across mammalian species. Chromosome Res., 1999, *7,* 3-7. – 46. *Theise, N. D., Badve, S., Saxena, R. és mtsai:* Derivation of hepatocytes from bone marrow cells in mice after radiation-induced myeloablation. Hepatology, 2000, *31,* 235-240. – 47. *De Ugarte, D. A., Ashjian, P. H., Elbarbary, A. és mtsa:* Future of fat as raw material for tissue regeneration. Ann Plast Surg., 2003, *50,* 215-219. – 48. *Vainer, B., Nielsen, O. H., Horn, T.:* Comparative studies of the colonic in situ expression of intracellular adhesion molecules (ICAM-1, -2 and –3), beta2 integrins (LFA-1, Mac-1, and p150,95), and PECAM-1 in ulcerative colitis and Crohn's disease. Am. J. Surg. Pathol., 2000, *24,* 1115-1124. – 49. *Yin, A. H., Miraglia, S., Zanjani, E. D. és mtsai:* AC133, a novel marker for human hematopoietic stem and progenitor cells. Blood, 1997, *90,* 5002-5012. – 50. *Young, H. E., Steele, T. A., Bray, R. A. és mtsai:* Human pluripotent and progenitor cells display cell surface cluster differentiation markers CD10, CD13, CD56, and MHC class-I. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1999, *221,* 63-71. – 51. *Yu, M., Poeschla, E., Wong-Staal, F.:* Progress towards gene therapy for HIV infection. Gene Ther., 1994, *1,* 13-26. – 52. *Zhang, L., Cui, X., Schmitt, K. és mtsai:* Whole genetic amplification from a single cell: Implications for genetic analysis. Proc. Natl. Acad. Sci., 1992, *89,* 5847-5851. – 53. *Zhang, Y., Bai, X-F., Huang, C-X.:* Hepatic stem cells: existence and origin. World J. Gastroenterol., 2003, *9,* 201-204.

(Galamb Orsolya, *Budapest,* Szentkirályi u. 46. 1088
e-mail: orsg@freemail.hu)

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

Pozitronemissziós tomográfiás humán vizsgálatok orálisan adott [^{11}C]vinpocetinnel

Vas Ádám dr.[1], Christer Halldin[2], Sóvágó Judit dr.[2, 3], Johan Sandell[2], Cselényi Zsolt dr.[2, 3], Kiss Béla[1], Kárpáti Egon dr.[1], Lars Farde 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 pozitronemissziós tomográfia (PET) alkalmas pozitront emittáló radiofarmakonok révén az élő szervezeten belüli élettani folyamatok és pozitront emittáló izotóppal jelölt gyógyszermolekulák révén azok szervezeten belüli eloszlásának, receptorkötődésének vizsgálatára. A vinpocetin különböző cerebrovascularis megbetegedések megelőzésében és kezelésében széleskörűen használt neuroprotektív, a regionális agyi keringést és metabolizmust serkentő szer, melyet a klinikai gyakorlatban intravénásan infúzióban, majd ezt követően tartósan tablettában, per os adnak. Kinetikájával, agyi eloszlásával kapcsolatos eddigi humán adatok ex vivo (vér, plazma, liquor, illetve post mortem (agyi autoradiográfia) minták analíziséből ismertek. *Célkitűzés:* A szerzők vizsgálatsorozatukban a szájon át adott vinpocetin cerebralis és extracerebralis kinetikáját és eloszlását kívánták tanulmányozni PET-tel annak igazolására, hogy a PET alkalmas a nem invazív módon történő in vivo adatszolgáltatásra. *Módszer:* A vinpocetint 11-es szénizotóppal ([^{11}C]) jelölték, majd orális adást követően PET-kamerákkal követték egészséges férfi önkéntesekben a ligandot a gyomorban, a májban, a keringésben, az agyban, a colonban, a vesében és a vizeletben. *Eredmények:* A per os adást követően a [^{11}C]vinpocetin gyorsan megjelent a gyomorban, majd ezt követően perceken belül megjelent a májban és az agyban is. A vérben a radioaktivitás mértéke folyamatosan emelkedett a kétórás vizsgálati időtartam végéig, ugyanakkor a változatlan anyavegyület által adott aktivitás fokozatosan csökkent. A jelzett gyógyszer beadását követő tizedik percben a radioaktivitás megjelent az agyban, mértéke a telítés után átlagban elérte a beadott dózis 0,7%-át. Az agyi eloszlás heterogén volt (predilekciós területek: thalamus, bazális ganglionok, occipitalis cortex), hasonlóan a szerzők által korábban leírt intravénás adás utáni eloszláshoz. *Következtetés:* A per os adott [^{11}C]vinpocetin a pozitronemissziós tomográfiás vizsgálatok szerint az emberi szervezetben gyorsan felszívódik és bejut a keringésbe majd a vér-agy gáton átjutva bekerül az agyba. A radioaktivitás a vesében és a vizeletben is megjelent. A pozitronemissziós tomográfia

Human positron emission tomography studies with orally administered [^{11}C]vinpocetine. *Introduction:* Positron emission tomography (PET) is a useful tool for the investigation of certain physiological changes and for the evaluation of the distribution, and receptor binding of drugs labelled with positron emitting isotopes. Vinpocetine (ethyl-apovincaminate) is a neuroprotective drug widely used in the prevention and treatment of cerebrovascular diseases. In the clinical practice vinpocetine is usually administered to the patients in intravenous infusion followed by long-term oral treatment. Until presently human data describing vinpocetine's kinetics and brain distribution came from ex vivo (blood, plasma, liquor) and post mortem (brain autoradiography) measurements. Aim: The authors wished to investigate the kinetics and distribution of vinpocetine in the brain and body after oral administration with PET in order to prove, that PET is useful in the non-invasive in vivo determination of these parameters. *Method:* Vinpocetine was labelled with carbon-11 and the radioactivity was measured by PET in the stomach, liver, brain, colon and kidneys in healthy male volunteers. The radioactivity in the blood and urine was also determined. *Results:* After oral administration, [^{11}C]vinpocetine appeared immediately in the stomach and within minutes in the liver and the blood. In the blood the level of radioactivity continuously increased until the end of the measurement period, whereas the fraction of the unchanged mother compound decreased. Radioactivity uptake and distribution in the brain were demonstrable from the tenth minute after the oral administration of the labelled drug (average maximum uptake: 0.7% of the administered total dose). Brain distribution was heterogeneous (with preferences in the thalamus, basal ganglia and occipital cortex), similar to the distribution previously reported by the authors after intravenous administration. *Conclusions:* Vinpocetine, administered orally to human volunteers, readily entered the bloodstream from the stomach and the gastrointestinal tract and thereafter passed the blood-brain barrier and entered the brain. Radioactivity from [^{11}C]vinpocetine was also de-

megbízható és alkalmas nem invazív módszer lehet az orálisan adott központi idegrendszeri hatású gyógyszerek élő emberi szervezetben való eloszlásának és kinetikájának vizsgálatára.

Kulcsszavak: pozitronemissziós tomográfia, gyógyszereloszlás, vinpocetin, humán, agy

monstrated in the kidneys and in urine. The study demonstrates that PET might be a useful, direct and non-invasive tool to study the distribution and pharmacokinetics of orally administered labelled drugs active in the central nervous sytem in the living human body.

Key words: positron emission tomography, drug distribution, vinpocetine, human, brain

A vinpocetint (Cavinton®, Richter Gedeon Vegyészeti Gyár Rt., Budapest) évtizedek óta számos országban és kiterjedten használják különböző cerebrovascularis eredetű kórképek kezelésére. Mind az infúzióban történő intravénás adás, mind pedig az orális adagolás klinikai hatékonyságát igazolták (2, 3, 6, 11, 15).

A vinpocetin hatásmechanizmusa a mai napig nem kellően tisztázott. Mai tudásunk szerint a vinpocetin a Ca^{2+}/kalmodulinfüggő foszfodieszteráz E1 enzim (cerebrovasculáris hatás) valamint a feszültségfüggő Na^{+}-csatornák specifikus gátlása (neuroprotekció) révén fejti ki agyi keringést javító és neuroprotektív hatását (1, 5, 16, 19, 21) .

A klinikai gyakorlatban a vinpocetinnek tabletta formában történő alkalmazása igen elterjedt. Hagyományos farmakokinetikai eljárásokkal már korábban meghatározták a per os adott vinpocetin felszívódását, biológiai elérhetőségét és plazmakinetikáját (23) . Ezek a módszerek azonban csak *ex vivo* alkalmazhatóak humán vonatkozásban, *in vivo* nem.

Saját, korábbi pozitronemissziós tomográfiás (PET) vizsgálataink, melyeket 11-es szénizotóppal jelzett vinpocetinnel végeztünk majmon (9) és egészséges férfi önkénteseken (22) igazolták, hogy intravénás adást követően a vinpocetin gyorsan átjut a vér-agy gáton és aránylag nagy mértékben jut be az agyba. A beadott radioaktivitásnak átlagosan 3,7%-a volt az emberi agyban az adást követő perceken belül. Az agyi eloszlás heterogén volt, ami arra utal, hogy a vinpocetin bizonyos agyi struktúrákhoz specifikusan kötődhet.

Jelen vizsgálataink során fő célkitűzésünk az volt, hogy megvizsgáljuk, mennyire alkalmas a PET módszer a szájon át adott [^{11}C]vinpocetin kinetikájának és agyi eloszlásának vizsgálatára élő, egészséges emberi szervezetben.

Önkéntesek és módszerek

Önkéntesek

Hat egészséges férfi önkéntes [életkor : 33,7 ± 5,5 év (átlag ± SD); testsúly: 77 ± 8 kg (átlag ± SD)] vett részt a vizsgálatokban. Az önkéntesek szóbeli és írásos tájékoztatást kaptak a vizsgálat céljáról, menetéről és a lehetséges kockázatokról. Az írásos tájékoztatót és az önkéntes nyilatkozatot az önkéntesek a vizsgálatba történt bevonás előtt aláírták. Egészségi állapotukat az anamnézis, a fizikális vizsgálat valamint a vér és vizelet rutin laboratóriumi vizsgálata révén határoztuk meg, összhangban a Karolinska Intézet Klinikai Idegtudományi Intézetének protokolljaival. A vizsgálatot a Helsinki Deklarációban (1964) foglaltak szerint végeztük, a Karolinska Intézet Etikai és Sugárvédelmi Bizottságainak engedélyeivel és a Svéd Gyógyszerészeti Intézet (Läkemedelsverket) megfelelő hozzájárulásával.

Radiokémiai szintézis

A vinpocetint (batch No.: K6B0110) és radiokémiai prekurzorát, az apovinkaminsavat (batch No.: H-2190) a Richter Gedeon Rt-től kaptuk. A többi vegyszert kereskedelmi forrásokból szereztük be, és lehetőség szerint analitikai tisztaságúak voltak.

A [^{11}C]vinpocetin radiokémiai szintézisének és kinyerésének leírása vonatkozásában utalunk korábbi közleményeinkre (8, 12).

PET-kamera-rendszerek

Az agyi mérésekre egy NeuroInserttel felszerelt Siemens ECAT EXACT HR47 PET kamerát használtunk 3D adatgyűjtési módra, míg az egész test felvételek esetében Siemens ECAT EXACT PET kamerákat használtunk 2D adatgyűjtési módban. A térbeli feloldás (FWHM, full width at half maximum) mindkét készülék esetében 3,8 mm volt (24). Az agyi radioaktivitást a [^{11}C]vinpocetin orális adását követően azonnal elkezdtük mérni az előre beprogramozott mérési időablakok szerint. Azoknál az önkénteseknél, akiknél csak 120 perces agyi scan történt, ^{68}Ge radioaktív forrást használva 10 perces transzmissziós scan követte az emissziós scant. Azoknál az önkénteseknél, ahol egész test PET-vizsgálat is történt, ötperces transzmissziós scan követte az emissziós scant. A transzmissziós scannek alapján történt mindkét esetben a rekonstruált parametrikus felvételek attenuációs korrekciója.

A vizsgálat menete

Mindegyik önkéntesnek elkészítettük az egyéni, fejre szabott rögzítő sisakot (7), ami a kamerában lévő fejrögzítő rendszerrel együtt biztosította a fej elmozdulásmentes fekvését a cantomeatalis (4) síkkal párhuzamos síkban. A PET vizsgálatok előtt az önkénteseknél agyi mágneses rezonancia (MRI) vizsgálat történt [1,5 T GE Signa scanner (18)] a későbbi anatómiai összehasonlítás érdekében.

Az önkéntesek a PET-vizsgálatok előtt minimum hat órán át nem étkeztek. A felszívódás mértékének növelése érdekében (14) „standard reggelit kaptak" (két vajas-sajtos szendvics; 200 g) tíz perccel a [^{11}C]vinpocetin adását megelőzően.

Az ábrák közléséhez a European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging hozzájárult (10)

A steril [^{11}C]vinpocetin oldat humán alkalmazását a Karolinska Gyógyszertár engedélyezte. A beadott radioaktivitás 51 és 478 MBq között, a jelölt anyag mennyisége 3 és 15 μg között volt. Az orális adás során az oldatot 200 ml vízben elkeverve itattuk meg. Három önkéntes esetében 10 mg (egyszeri terápiás dózisú) jelöletlen vinpocetint is tartalmazott az oldat. Az oldat lenyelése után az önkéntesek még 200 ml vizet ittak meg az esetlegesen a szájüregben maradt, illetve a nyelőcsőfalhoz tapadt maradványok gyomorba juttatása érdekében. A PET-adatok gyűjtése az oldat elfogyasztását követően kb. egy percen belül megindult.

Egy önkéntesnél, aki csak [^{11}C]vinpocetint (126 MBq) és egy másiknál, aki [^{11}C]vinpocetint (265 MBq) és 10 mg jelöletlen vinpocetint kapott, egész test PET-vizsgálatot is végeztünk. Ebben a két esetben a méréseket harminc perces szkennel indítottuk, mely letapogatta a felső hasi régiót a gyomorral és a májjal együtt (6 × 5 perces felvételi időablak). A vizsgálat agyi scannnel folytatódott (6 × 5 perces felvételi időablak), majd az önkénteseknek a testi mérésekre szolgáló PET-készülékbe való áthelyezése után újabb scan következett a veserégióban [6 × 5 perces felvételi időablak; az áthelyezéshez szükséges idő miatt 79 perccel (egyik önkéntes) és 66 perccel (másik önkéntes) a jelölt anyag beadása után]. A többi négy önkéntes esetében a képalkotó protokoll 120 perces agyi scanból állt (24 × 5 perces felvételi időablak). A vizsgálatok alatt az önkénteseket folyamatosan megfigyeltük, rögzítettük vérnyomásuk, pulzusszámuk és spontán szubjektiv érzéseik alakulását.

A plazma- és vizeletradioaktivitás mérése

Vénás kanült illesztettünk az önkéntesek cubitalis vénájába. Öt önkéntes esetében 14, egyenként 2 ml térfogatú vérmintát vettünk a [^{11}C]vinpocetin adását követő 4., 10., 15., 20., 25., 30., 40., 50., 60., 70., 80., 90., 105. és 120. percben a plazmaradioaktivitás meghatározása céljából. A plazma és vér radioaktivitásának teljes mértéke a jelölt anyavegyület és jelölt metabolitjai radioaktivitásának összegét jelenti. Egy önkéntes esetében a vérvétel technikailag nem volt lehetséges. Mind a hat önkéntes a vizsgálat után kiürítette húgyhólyagját. Meghatároztuk az ürített vizelet mennyiségét és radioaktivitását.

Plazmametabolitok vizsgálata

A [^{11}C]vinpocetinnek és [^{11}C]-gyel jelzett metabolitjainak megfelelő plazmaradioaktivitást a PET-ligandokra korábban kidolgozott HPLC-eljárással határoztuk meg (13, 20). A plazmát (0,5 ml) a vérminta gyors centrifugálása (egy perc, 2000 g) után 10 μg standard vinpocetint tartalmazó acetonitrillel (0,7 ml) elegyítettük. Újabb gyors centrifugálást követően (egy perc, 2000 g) a keletkezett felülúszót (1,1 ml) elkülönítettük és radioaktivitását a beütésszámláló kamrában meghatároztuk. Ezt követően 1 ml mintát injektáltunk a HPLC-oszlopra. A kromatográfiás elválasztás után az UV-abszorpciós és radioaktivitás csúcsokat integráltuk. További részletek vonatkozásában utalunk közleményünkre (8).

Térfogat mérések az egyes szervekben

Az emberi agy globális és regionális radioaktivitás felvételének elemzése céljából a rekonstruált PET-képeken a Human Brain Atlas System (HBA) segítségével (17) jelöltük ki a vizsgálandó térfogatokat (VOI, volume of interest). A HBA lényegében egy számítógépes agyi atlasz, amelynek agytemplátja a Talairach-féle sztereotaxiás konvencióban elhelyezett, a populációs átlagot leginkább megközelítő „standard emberi agy". A számítógépes háttér lehetővé teszi a vizsgált individuális agynak és az egyes agyi struktúráknak a templát agy formájához, méretéhez való igazítását, majd ezt követően az egyes agyi régiók standard formátumként történő rekonstruálását, illetve a struktúrák parametrikus értékeinek (regionális radioaktivitás, véráramlás, kötődési potenciál stb.) mérését. A gyomor, a máj és a vese esetében a megfelelő anatómiai struktúrák kontúrjait rajzoltuk a PET-képekre. Referenciaként a „Visible Human" project (National Library of Medicine) anatómiai templátja szolgált. A regionális radioaktivitásokat bomlásra korrigáltuk, majd az idő függvényében ábrázoltuk.

Eredmények

A [^{11}C]vinpocetin felvétele a gyomorban és a májban

Két önkéntes esetében mértük a gyomor feletti radioaktivitást. A [^{11}C]vinpocetin azonnal megjelent a gyomorban, majd az aktivitás fokozatosan csökkent az ezt követő 30 percben, arra utalva, hogy a jelzett szer felszívódott és/vagy továbbhaladt a gastrointestinalis rendszerben (*1. ábra A, B és C*). A májban a radioaktivitás a beadást követő 10. percen belül megjelent, és a mérési periódus alatt meredeken emelkedett (*1. ábra D*).

A [^{11}C]vinpocetin és [^{11}C]-gyel jelzett metabolitjai a vérben és a plazmában

A HPLC-rendszer érzékenységi korlátai következtében a változatlan radioligandot és jelölt metabolitjait csak három önkéntes esetében tudtuk mérni. Egyúttal ezek az önkéntesek kapták a legmagasabb radioaktivitást (265, 312, 478 MBq) is.

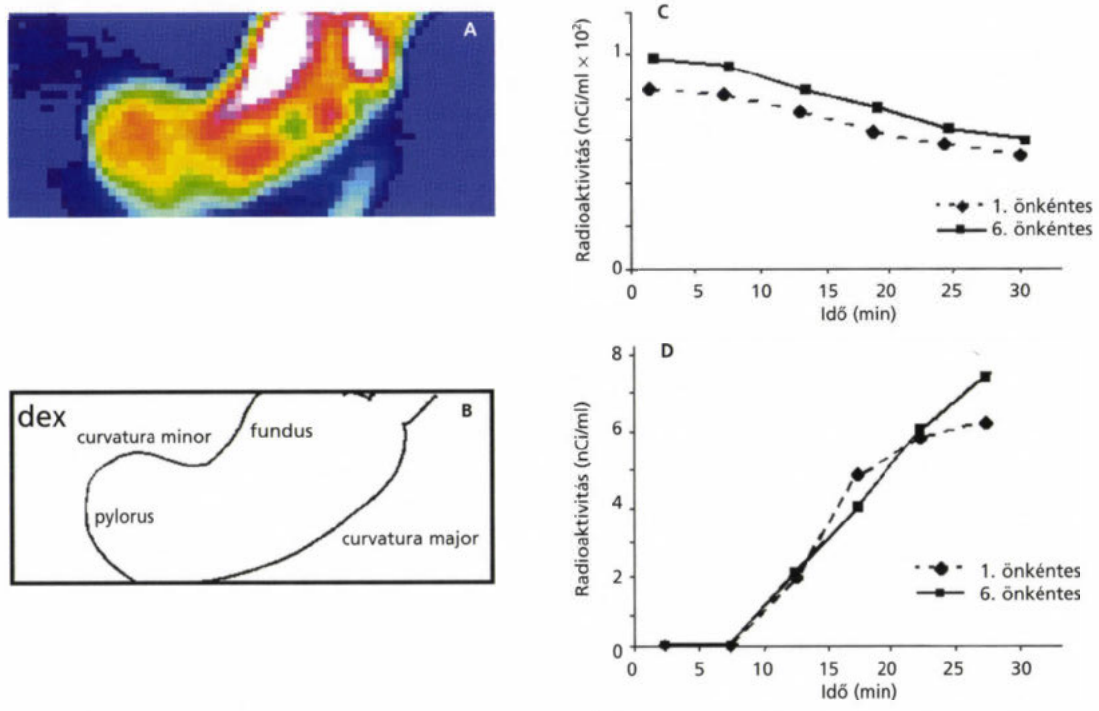
A [^{11}C]vinpocetint tartalmazó folyadék lenyelését követően a vér és a plazma radioaktivitása folyamatosan nőtt egészen a mérési időtartam (120 perc) végéig (*2. ábra A*). A 120. percben a teljes beadott aktivitás 19,3%-a volt a vérben és 17,25%-a plazmában.

A változatlan [^{11}C]vinpocetin frakció a plazmában ugyanakkor gyorsan csökkent, 38%-a volt a teljes beadott dózisnak a 15. percben és csak 4%-a a 60. percben (*2. ábra B*).

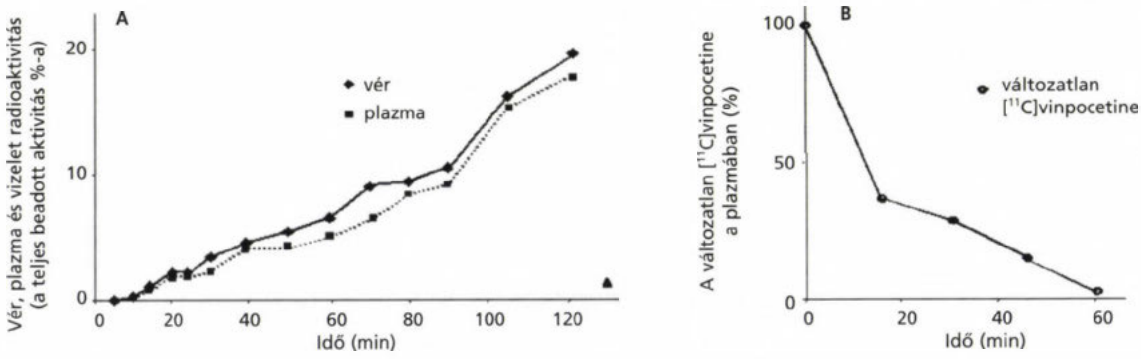
A [^{11}C]vinpocetin felvétele az agyban

A globális agyi radioaktivitást a [^{11}C]vinpocetin adása után 10 mg jelöletlen vinpocetin együttadásával (3 önkéntes), illetve a nélkül (3 önkéntes) mértük. Célunk ezzel egy esetleges tömeghatás vizsgálata volt, feltételezve, hogy a több nagyságrenddel nagyobb tömegű jelöletlen (hideg) vinpocetin befolyásolhatja az agyi penetrációt és kinetikát.

Mivel mind a két csoportnál megvoltak a beadást követő 45. és 63. percben vett felvételek, ezeket vetettük össze. Nem volt lényeges különbség a két csoport között. Ezért a továbbiakban a 6 önkéntest egységes csoportként kezeltük és elemeztük, azzal a



1. ábra: (**A**) A gyomorban lévő radioaktivitás-eloszlás PET-képe a [^{11}C]vinpocetin orális adását követően egy önkéntesnél (átlagolt kép, gyűjtési idő: a 2. és a 22. perc között; frontális sík). (**B**) A régió sematikus anatómiai rajza. (**C**) A gyomorban lévő radioaktivitás alakulásának időgörbéje (n = 2). (**D**) A májban lévő radioaktivitás időgörbéje (n = 2)



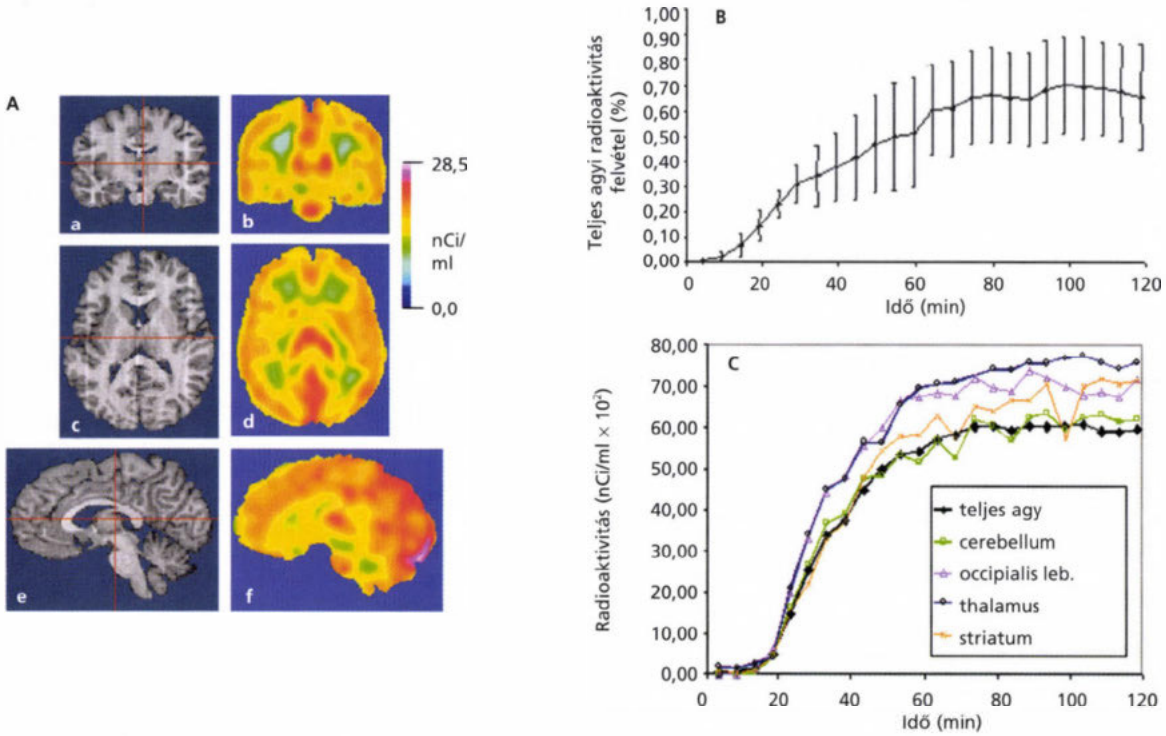
2. ábra: (**A**) A vér, a plazma és a vizelet radioaktivitásának időgörbéje a teljes beadott dózis százalékában kifejezve (n = 3). (**B**) A változatlan [^{11}C]vinpocetin plazmaaktivitásának időgörbéje a teljes beadott dózis százalékában kifejezve (n = 3)

megszorítással, hogy azon két önkéntes esetében, ahol az agyi szkent egész test scan-t előzte meg (gyomor, máj) majd követte (vese) csak a 35. és 70. perc közötti adatok (agy) szerepelnek.

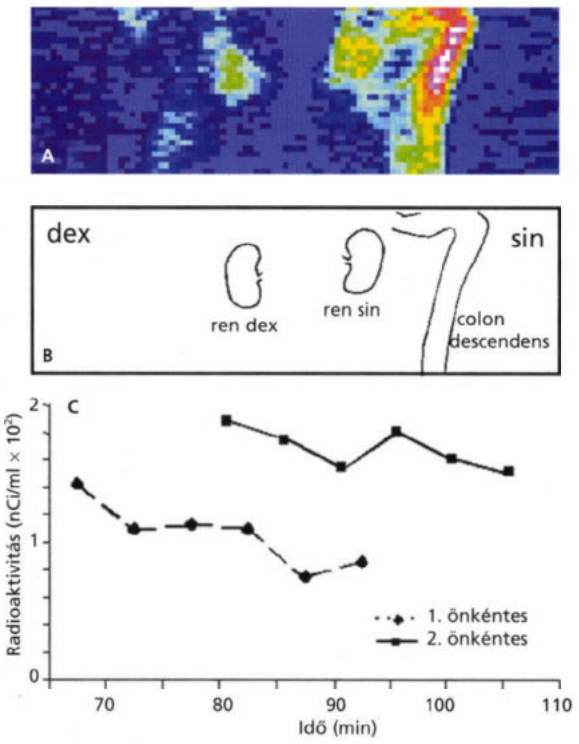
A *3. ábra A* részén mutatjuk be egy önkéntes regionális agyi [^{11}C]vinpocetin felvételét mutató színkódolt képeket. Az orális adást követően a [^{11}C]vinpocetin gyorsan megjelent az agyban és koncentrációja folyamatosan növekedett kb. a 100. percig (*3. ábra B*). A 100. percben a beadott teljes radioaktivitás 0,71 ± 0,19%-a (átlag ± SD , sáv: 0,2–0,9%) volt az agyban. A [^{11}C]vinpocetinnek az egyes agyi struktúrákban való megoszlása heterogén volt: a legmagasabb aktivitásokat a thalamus, az occipitalis cortex, a bazális ganglionok és egyéb kérgi struktúrák mutatták. Az egyes kijelölt VOI-k idő-aktivitás görbéit a *3. ábra C* része mutatja, utalva a heterogén eloszlásra. Ez az egész vizsgált populációra érvényes volt, és jó egyezést mutatott a korábbi, intravénás adást követően végzett humán PET-vizsgálatok eredményeivel (*1. táblázat*).

1. táblázat: A radioaktivitás regionális agyi eloszlása [^{11}C]vinpocetin orális és intravénás (ref.: 21) beadását követően a teljes agyi felvételhez (100%) viszonyítva

Agyi régió	Radioaktivitás (%)	
	orális adás (n = 6)	intravénás adás (n = 4)
Thalamus	122	124
Striatum	113	117
Parietalis lebeny	107	106
Frontalis lebeny	104	101
Temporalis lebeny	107	102
Occipitalis lebeny	111	109



3. ábra: (**A**) Egy önkéntes MRI (**a, c, e**) és színkódolt PET (**b, d, f**) képei, melyek jól mutatják az orálisan adott [^{11}C]vinpocetin agyi eloszlásának heterogén voltát. A coronalis (**a, b**) , horizontális (**c, d**) és saggitalis (**e, f**) metszetű MRI képeken jelölve vannak azok a síkok (piros vonalak), melyeknek magasságában a PET-felvételek történtek. A radiológiai konvenciónak megfelelően a bal félteke a kép jobb oldalán látható. (**B**) Az átlagos agyi radioaktivitás időgörbéje (átlag ± SD) (**C**) A kijelölt agyi régiók radioaktivitásának időgörbéje [n = 4 + 2 (magyarázatot lásd a szövegben)]



4. ábra: (**A**) A felső hasi tájék, a vese és a colon radioaktivitásának képe (frontalis sík) a [^{11}C]vinpocetin orális adását követően egy önkéntes esetében (PET adatgyűjtési periódus a 78. és 108. perc között). (**B**) A régió sematikus anatómiai ábrázolása. (**C**) A vese radioaktivitásának időgörbéje (n = 2)

A [^{11}C]vinpocetin kiválasztása a vesében és a vizeletben

A vesében és a vizeletben az adatgyűjtés kezdetekor (65. és 76. perc, 1. és 6. önkéntes) a radioaktivitás mérhető volt. A mérési idő alatt a radioaktivitás folyamatosan csökkent (*4. ábra*). Mindegyik önkéntes kiürítette a vizsgálat végén a húgyhólyagját [térfogat 263 ± 142 ml (átlag ± SD)]. A minták átlagosan a bomlásra korrigált teljes beadott radioaktivitás 1,01 ± 0,48%-át (átlag ± SD) tartalmazták.

Megbeszélés

A neuropszichofarmakológiailag aktív gyógyszerek leggyakoribb alkalmazási módja az orális adás, és ez igaz a vinpocetinre nézve is. Korábbi, a vinpocetinnel kapcsolatosan indított PET-vizsgálatsorozatunk újabb állomásaként arra voltunk kíváncsiak, hogy a PET, mint nem invazív, *in vivo* méréseket lehetővé tevő módszer mennyire alkalmas az orálisan adott jelzett vinpocetin szervezeten belüli sorsának követésére egészséges önkéntesekben. A PET-eljárást eddig, tudomásunk szerint, még nem használták szájon át adott, jelölt központi idegrendszeri hatású szer szervezeten belüli nyomon követésére emberben.

Kimutattuk, hogy a [^{11}C]vinpocetin az orális adást követően hamar megjelenik az agyban, és agyi kon-

centrációja folyamatosan nő a 100. percig, majd a 110. perctől kezdve a 120. percig (mérési idő vége) lassan csökkenni kezd.

A [^{11}C]vinpocetin agyi eloszlása orális adást követően is hasonló volt a majmon (9) és emberen (22) intravénás adást követően korábban észleltekhez. Orális adást követően a maximális átlagos agyi felvétel a teljes beadott aktivitás 0,7%-a volt. Noha ez a felvétel kisebb, mint az általunk embernél tapasztalt, intravénás adást követő 3,7%-os maximális átlagos felvétel, mégis az adat arra utal, hogy abban az esetben, amikor a gyógyszert a szokásos orális napi dózisban (3 × 5–10 mg) alkalmazzák, farmakoterápiás szempontból jelentős mennyiségben lehet jelen a vinpocetin az agyban. Míg az agyi radioaktivitás koncentráció az orális adást követő 100. és 110. perc között érte el a csúcsát, a vér radioaktivitása egészen a mérési periódus végéig növekedett (120 perc). Ebben szerepet játszhat az, hogy a vinpocetin metabolizmusa során keletkező poláris metabolitok (23) benne vannak ugyan a vérkeringésben, de valószínűleg nem jutnak már át a vér-agy gáton. A [^{11}C]vinpocetin az orális adás után gyorsan megjelent a keringésben és hamarosan a máj feletti aktivitás is mérhető volt. A májbeli aktivitás a jelölt anyavegyület és esetleges jelölt metabolitjai aktivitásának összessége.

A plazmametabolitok mérése arra utal, hogy a [^{11}C]vinpocetin frakciója a vérben csak 38% volt akkor, amikor a jel megjelent a májban. Ez ily módon is megerősíti azt, hogy a vinpocetin first-pass metabolizmusa jelentős.

A szokásos terápiás dózistól eltérően a radiokémiai jelölés technikája és a PET-módszer adottságai miatt a jelzett vinpocetint igen kis mennyiségben és oldatban adtuk be az önkénteseknek. Ez befolyásolhatta kapott eredményeinket a valós adagoláshoz (5–10 mg egyszeri orális dózis) viszonyítva, de nem vonhatja kétségbe a PET-módszer használhatóságát jelölt, központi idegrendszeri hatású, orálisan adott gyógyszerek szervezeten belüli eloszlásának mérésére az élő emberi szervezetben. A gyakorlatban külön előnyt jelenthet az, hogy orális adás esetén nem olyan szigorúak a jelölt vegyületre vonatkozó sterilitási és pirogénmentességi előírások, mint a jelenleg általánosan elterjedt intravénás adásnál.

Köszönetnyilvánítás: A szerzők köszönetet mondanak a Karolinska Hospital PET csoportja tagjainak, továbbá Kjerstin Lind asszonynak technikai asszisztenciájáért. A vizsgálatot a Gedeon Richter Rt. és a Karolinska Insitute anyagi támogatása tette lehetővé.

IRODALOM: 1. *Ádám-Vizi, V.*: A Na^+-csatorna-gátlók neuroprotektív hatása ischaemiában: az ischaemia patomechanizmusának elméleti alapjai. Orv. Hetil., 2000, *141*, 1279-1286. – 2. *Bereczki, D., Fekete, I.*: A systematic review of vinpocetine therapy in acute ischaemic stroke. Eur. J. Clin. Pharmacol., 1999, *55*, 349-352. – 3. *Bereczki, D., Liu, M., Prado, G.F. és mtsa*: Cochrane report: a systematic review of mannitol therapy for acute ischemic stroke and cerebral parenchymal hemorrhage. Stroke, 2000, *31*, 2719-2722. – 4. *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, *198*, 136-141. – 5. *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. – 6. *Feigin, V. L., Doronin, B. N., Popova, T. F. és mtsai*: Vinpocetine treatment in ischaemic stroke: a pilot single-blind randomized clinical trial. Eur. J. Neurol., 2001, *8*, 81-85. – 7. *Greitz, T., Bergström, M., Boethius, J. és mtsai*: Head fixation device for integration of radiodiagnostic and radiotherapeutic procedures. Neuroradiology, 1980, *19*, 1-6. – 8. *Gulyás, B., Halldin, C., Karlsson, P. és mtsai*: Brain uptake and plasma metabolism of ^{11}C-vinpocetine. A PET study in cynomolgus monkey. J. Neuroimaging, 1999, *9*, 217-222. – 9. *Gulyás B., Halldin C., Karlsson P. és mtsai*: [^{11}C]Vinpocetin agyi felvétele és metabolizmusa majomban: PET vizsgálatok. Orv. Hetil., 1999, *140*, 1687-1691. – 10. *Gulyás, B., Halldin, C., Sóvágó, J. és mtsai*: Drug distribution in man: a positron emission tomography study after oral administration of the labelled neuroprotective drug vinpocetine. Eur. J. Nucl. Med., 2002, *29*, 1031-1038. – 11. *Gyuris J.*: Vinpocetin hatóanyagú infúziók hatása cerebrális ischaemiás neuropszichiátriai betegeink esetében. Ideggyógyászati Szemle, 2000, *7-8*, 249-254. – 12. *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. – 13. *Halldin, C., Farde, L., Högberg, T. és mtsai*: Carbon-11-FLB 457; a radioligand for extrastriatal D2 dopamine receptors. J. Nucl. Med., 1995, *36*, 1275-1281. – 14. *Lohmann, A., Dingler, E., Sommer, W. és mtsai*: Bioavailability of vinpocetine and interference of the time of application with food intake. Arzneimittelforschung ,1992, *42*, 914-917. – 15. *Nagy Z., Vargha P., Kovács L. és mtsa*: Cavinton metaanalízis. Krónikus cerebrovascularis betegségek vinpocetin kezeléséről folytatott duplavak, placebokontrollált nemzetközi vizsgálatok metaanalízise. Praxis, 1998, 7, 63-68. – 16. *Obrenovitch, T. P.*: Neuroprotective strategies: voltage-gated Na^+-channel down-modulation versus presynaptic glutamate release inhibition. Rev. Neurosci., 1998, *9*, 203-211. – 17. *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. – 18. *Savic, I., Gulyás, B., Larson, M. és mtsa*: Olfactory functions are mediated by parallel and hierarchical processing. Neuron, 2000, 26, 735-745. – 19. *Sitges, M., Pena, F., Chiu, L. M. és mtsa*: Study on the possible involvement of protein kinases in the modulation of brain presynaptic sodium channels; comparison with calcium channels. Neurochem. Int., 1998, *32*, 177-190. – 20. *Swahn, C. G., Halldin, C., Farde, L. és mtsai*: Metabolism of the PET ligand ^{11}C SCH 23 390. Identification of two radiolabelled metabolites with HPLC. Human Psychoparmacol., 1994, *9*, 25-31. – 21. *Tretter, L., Ádám-Vizi, V.*: The neuroprotective drug vinpocetine prevents veratridine-induced (Na^+)i and (Ca^{2+})i rise in synaptosomes. Neurorep., 1998, *9*, 1849-1853. – 22. *Vas Á., Sóvágó J., Halldin C. és mtsai*: [11C]-vinpocetin agyi felvétele és regionális eloszlása egyszeri intravénás adás után emberben: PET vizsgálatok. Orv. Hetil., 2002, *143*, 2631-2636 – 23. *Vereczkey, L.*: Pharmacokinetics and metabolism of vincamine and related compounds. Eur. J. Drug. Metab. Pharmacokinet., 1985, *10*, 89-103. – 24. *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.

(Vas Ádám dr., *Budapest*, Pf. 27. 1475)

„A penicillint senki sem találta fel, mert végtelen idő előtt a természet és egy bizonyos penész már előállította... Nem én találtam fel a penicillin alapanyagát, csupán felhívtam rá az emberek figyelmét és nevet adtam neki."

Alexander Fleming

A BITE kérdőív használata/hasznossága az evészavarok szűrővizsgálatában

Resch Mária dr.

Sopron Megyei Jogú Város Erzsébet Kórház, Pszichiátriai Osztály
(megbízott osztályvezető: Payer Erzsébet dr.)

Célkitűzés: A tanulmány célja egy új kérdőív, a bulimia vizsgálati teszt, Edinburgh (BITE) bevezetése, amely a falásrohamokkal járó evészavar (binge eating disorder) és a bulimia nervosa kérdőves szűrésére szolgál. *Módszer:* A BITE teszt leírása, amelyet *Henderson* és *Freeman* tett először közzé 1987-ben. A skála mind a táplálkozási magatartászavar tüneteinek, mind súlyosságának mérésére egyaránt alkalmas. *Eredmények:* A hazai tanulmányok adatai alapján határoztuk meg a teszt validitását, a használhatóságának körét. Eszerint a BITE teszt a hazai viszonyok között is kiválóan alkalmas a falásrohamokkal járó kontrollvesztett állapotok, a bulimia nervosára való hajlam kimutatására. Önmagában azonban nem elegendő a falásrohamokkal járó evés (BED) és a bulimia diagnózisának kimondásához. A teszt nemcsak a keresztmetszeti állapot, hanem egy adott terápia hatásának lemérésére, a tünetek változására is kellően érzékeny. *Következtetések:* A teszt a diagnosztikus rendszerek által definiált bulimia nervosa kritériumait öleli fel, de alkalmas a BED szűrésére is a kövérek körében.

Kulcsszavak: BITE, bulimia nervosa, binge eating, kövérség, szűrővizsgálat, validitás

The employment and the effectiveness of the BITE test in the screeneng by the eating disorders. *Objective:* The purpose of study was to describe a new brief questionnaire, the Bulimic Investigatory Test, Edinburgh (BITE), for detection of binge eating disorder and bulimia nervosa. *Method:* Description of the BITE test wich was developed by Henderson and Freeman in 1987. The scale measures of both symptoms and severity by the eating disorders. *Results:* Data from some Hungarian studies demonstrate satisfactory reliability and validity. The BITE test is well suited in the national circumstance to demonstrated the controllost status with binges and the predisposition to bulimia nervosa. The test alone it isn't enough to diagnose of binge eating disorders and bulimia nervosa. The test is well sensitive to measure the efectiveness of the therapy and the changes of symptoms. *Conclusion:* All items of BITE test are covered the diagnostic criteria by Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders of bulimia nervosa. The BITE can be as a screening method for binge eating disorder in obese patients too.

Key words: bulimic investigatory test Edinburgh, bulimia nervosa, binge eating disorder, obesity, screening method, validity

Hazánkban 1989-ben az evészavarokról (szűkebb értelemben az anorexia nervosáról és a bulimia nervosáról) még csak az első leíró jellegű közleményeket publikálták, tesztek ebben az időben még nem kerültek ismertetésre. Az elmúlt tíz év alatt számos, a témakörrel kapcsolatos magyar nyelvű tanulmány született (11, 13–18). Természetesen, később az információk bővülésével a szerzők több, az evészavarral kapcsolatos nemzetközi kérdőív fordítását, ill. validitási vizsgálatát is elvégezték (13, 15, 16, 18). Ma már ezekből csak néhányat használunk, többségük különböző megfontolások miatt (vagy a kitöltése bonyolult, ezért segítséget, magyarázatot igényelhet, vagy a kiértékelése körülményes, nehézkes, ezért hosszadalmas) kiszorult a mindennapi gyakorlatból.

A jelen tanulmányban ismertetésre kerülő BITE (bulimic investigatory test, Edinburgh) tesztet 1987-ben *Henderson* és *Freeman* vezette be az evészavarok epidemiológiai szűrővizsgálatában (3, 4). *Zucchi és mtsai* (19), valamint *Ricca és mtsai* (10) az általuk kiválasztott populációkban a tesztet hetenkénti felvétellel (weekly-BITE) a megfigyelendő, értékelendő állapot folyamatának a felmérésére használták. A magyarra fordítást *Resch és mtsai* (5, 6, 7) végezték el, kibővítve néhány speciális – menstruációs zavarra, depresszióra, addiktív szokásokra – vonatkozó tétellel.

A teszt egyszerű és gyors használhatósága, valamint a könnyű kiértékelése miatt praktikus lehet az evészavarok, elsősorban a bulimia nervosa és a binge eating disorder (csak falásrohamok, súlycsökkentő manőverek alkalmazása nélkül) szűrővizsgálatában. A klinikai vizsgálatok során nyert tapasztalatok és eredmények alapján a teszt a hazai viszonyok között is pontosnak tűnik, validitási vizsgálatát elvégeztük.

A jelen tanulmány célja az általános ismertetésen túl a korábbi adatok felhasználásával a teszt előnyeire és esetleges hátrányaira való rámutatás. A cél tehát egy praktikus eszköz adása a gyakorló orvos kezébe, amely orvos-beteg-környezet számára egyaránt hasznos lehet.

A kérdőív ismertetése

1987-ben *Henderson* és *Freeman* publikálta először a BITE (bulimic investigatory test, Edinburgh) tesztet, mint a bulimia nervosa (BN) szűrővizsgálatában használatos önkitöltős kérdőívet (4). Magyar nyelvre 1997-ben jelen közlemény szerzője fordította. A skála mind az egyes tüneteket, mind pedig a kórkép súlyossági fokát méri. Az egyes tételek a nemzetközi diagnosztikus rendszer, a DSM-III (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 1980) szerinti bulimia diagnosztikus feltételeit és a Russell által megfogalmazott kritériumokat együttesen vették figyelembe (1, 12).

Freeman és *Henderson* három populációt szűrtek teszttel és félig struktúrált interjúval: az első vizsgálatban 1333 diákot (624 fiú, 709 lány), a másodikban 441 nőt és a harmadikban 692 nőt kérdeztek meg (4). Az első esetben 1,9%, a másodikban 5,7% és a harmadikban 4,3% volt a teszt alapján a bulimia nervosa prevalenciája (3, 4). Háromfázisú vizsgálatuk során a teszt 57 esetben jelzett evészavart, amelyet 53 esetben alátámasztott a klinikai interjú is, 4 esetben nem. A 107 biztosan negatív kontroll a teszt alapján is annak bizonyult (4). A diagnosztikus rendszerek változásával a szerzők a teszt egyes tételek szerinti helytállóságát is megvizsgálták: a tüneti skála lényegében változatlan maradt, a súlyossági alskála pedig szigorúbbá vált. A ma használatos diagnosztikus rendszer, a DSM-IV (= Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 1994) szerint ugyanis a bulimia nervosa fenállásához legalább heti két falási epizód, minimum háromhónapos időtartammal szükséges. Közzétették a teszt validitási eredményeit: szenzitivitás = 1,00, specificitás = 0,96, álnegatív érték = 0, álpozitív érték = 0,04, pozitív prediktív érték = 0,93, negatív prediktív érték = 1,00 (3).

A teszt felépítése

A bulimia nervosa önbecslő kérdőív (BITE) két részből áll. Az első rész az ún. általános kérdőív, amely *Henderson* és *Freeman* közleményei nyomán 16 tételből áll. A szerzők az általános demográfiai adatokon túl az ideális testsúlyra és a táplálkozási szokásokra kérdeztek rá. Ezt a kérdőívet a saját vizsgálataink során további 7 + 3 tétellel egészítettük ki, amelyek az addiktív szokásokat, azaz a dohányzást, a drog- és alkoholfogyasztást, valamint a depressziót (öngyilkossági késztetés és kísérlet a családon belül is) mérték. Nők esetében az utolsó 3 kérdés a menstruációs ciklussal kapcsolatos panaszokat érinti.

A táplálkozási magatartás második rész 33 kérdésből áll. Ezek a 6., 7. és 27. kérdések kivételével eldöntendő jellegűek. Ezt nevezzük tüneti alskálának. Általában az „igen" válasz jelent 1 pontot, öt kérdés (1., 13., 21., 23. és 31. számúak) kivételével. Ezek fordított pontozásúak, vagyis itt a „nem" válasz értékelendő 1 ponttal. Eszerint a maximálisan elérhető pontszám a tüneti alskálában 30 lehet.

A súlyossági alskálát a fennmaradó három tétel (6., 7., 27.) foglalja magában. Ezek a falásrohamok meglétére, gyakoriságára, ill. a súlycsökkentő manőverek mennyiségére és minőségére (fajták) kérdeznek rá. Itt a táblázatban megadott számértékek jelentik a válaszra adott pontokat (l. Függelék).

A teszt kiértékelése

Az általános kérdőív válaszaiban a demográfiai adatokból gyakori a testtömegindex (BMI: body mass index) számítása. A kiegészített részben az utolsó tíz kérdés az evészavaroknak az addikcióval és a depresszióval való szoros kapcsolatára, valamint a menstruációs zavarok gyakori jelenlétére kérdez rá.

A tüneti alskálában, ahol az összesített pontszám maximum 30 lehet, három csoportot képezünk. Az elsőben a 20 és az a feletti összpontszám jelenti a súlyos evészavart. Ez gyakorlatilag a DSM-III szerinti bulimia nervosa klinikumát fedi le. A másodikba a 19 és a 10 pontok közötti összpontszámok tartoznak. Ez a középsúlyos evészavart jelöli. Klinikailag az evészavarok nem minden tünete egyforma súlyosságú. Különbség jelentkezhet például a kényszeres, ill. a perfekcionista jelleg, a kognitív torzulások, a falásrohamok minősége és mennyisége, vagy bármely más tünet terén. Ez a klinikailag sokszor „szub" formának nevezett tünetcsoport lehet egy újonnan induló kórkép, vagy a korábbinak a relapsusa. A harmadik csoport a 10 pont alatti, ez a normális. Ebben az esetben nem beszélhetünk evészavarról, a táplálkozási szokások a „normális övezetben" vannak, a konvencionalitásnak megfelelnek.

A súlyossági alskála a falás-súlycsökkentés gyakoriságát, súlyossági fokát vizsgálja, értékeli. Az 5 és az a feletti pontszámot nevezzük klinikai súlyosságúnak. A 10 és az a feletti összpontszám a fenti tünetek nagyon súlyos zavarát jelzi (l. Függelék).

Saját eredmények

A kövérek körében végzett vizsgálatunkban az EDI (Eating Disorder Inventory) bulimia alskáláját, illetve a BITE tesztet használtuk a bulimia nervosa és a BED (binge eating disorder) szűrésére (5, 6). Ebben az evészavarok szempontjából magas kockázatú populációban a BED 7,7%-os prevalenciát mutatott. Figyelemre méltó, hogy a BITE általi összpontszámok alapján 24 (18,5%) nő és 2 (8%) férfi kapta meg a bulimia nervosa diagnózisát, míg az EDI bulimia alskálája szerint 36 (28%) nő és 2 (8%) férfi szenvedett ebben az evészavarban, klinikai interjúval megerősítetten pedig 21 (16%) nő és 1 (4%) férfi.

Vizsgáltuk és összevetettük az infertilis nők körében az EDI bulimia alskálája és a BITE kérdőív eredményeit. A két teszt a klinikai bulimia nervosa kórképre vonatkozóan közel azonos prevalenciát jelzett. A bulimia alskála szerint 15 (20%), a BITE összpontszáma alapján pedig 18 (24%) infertilis nő szenvedett evészavarban a megkérdezett nők (n = 75) közül (7).

A teszt hazai validálását (n = 52) az EDI teszttel összevetve végeztük el: az EDI bulimia és testi elégedetlenség alskálái szignifikánsan korreláltak a BITE tüneti alskálájával, de szoros volt a korreláció a karcsúság iránti késztetés és a perfekcionizmus alskálákkal is. A teszt megbízhatóságát jelentő Cronbach-féle alfa-érték az EDI-bulimia (0,7433) és a BITE tüneti skálánál (0,8674) volt a legmagasabb, a karcsúság iránti késztetés, a hatékonyság hiánya és az interperszonális bizalmatlanság alskáláknál viszont nem érte el a 0,6-os küszöböt. Ez is jelzi, hogy a BITE a bulimiás tüneteket hatékonyan méri, de nem olyan „széleskörű", mint az EDI.

Következtetések

A jelen tanulmányban bemutatott, az evészavarok epidemiológiai szűrővizsgálatában használatos BITE teszt:

1. Önkitöltős kérdőív, amely a válaszadáshoz 10 percet sem vesz igénybe. Az egyes kérdések jól érthetőek, külön magyarázatot, ismertetést a kitöltéskor nem kívánnak. Az értékelés könnyű, csak néhány percig tart.

2. Szűrővizsgálathoz a háziorvosi praxisban, vagy más olyan szakorvosi (nőgyógyászat, fogászat, belgyógyászat) területeken, ahol az evészavarban szenvedő betegek a különböző szomatikus szövődményekkel, mint panaszokkal előfordulhatnak, hasznos segítséget nyújthat.

3. Önmagában a teszt az evészavarok, ezen belül is a bulimia nervosa és a binge eating disorder diagnózisok kimondásához nem elegendő. A részletes exploratiót és az anamnesztikus adatok felvételét nem helyettesítheti, de jelentősen megkönnyítheti, megerősítheti.

Az időnkénti falásrohamokkal járó evés (binge eating) nem egy klinikailag jól körülhatárolt diagnózis, azonban a skála néhány kulcskérdése elég pontosan meghatározza, osztályozza ezt a szubklinikai formát. Míg az EAT (eating attitudes test) teszt már széles körben elterjedt kóros evési szokások, attitűdök mérésére az anorexia nervosára hajlamos egyének körében, úgy a szerzők tapasztalata szerint a falásrohamokkal járó, ún. kontroltvesztett állapotok BITE általi vizsgálata a bulimia nervosára való hajlam szűrésére alkalmas.

Ricca és mtsai a kövérek (BMI < 30 kg/m^2) között a BED prevalenciáját mérték. A megkérdezettek (n = 344) közül a BED-ben szenvedők (7,5%) nagyobb testtömegindexszel rendelkeztek, mint a falásrohamok nélküli csak kövérek (9, 10).

A teszt érzékenységét mutatják az alábbi számadatok: A BES (binge eating scale) alkalmazásával végzett szűréssel a 17-es küszöb mellett a szenzitivitás 84,8%, a specificitás 74,6%, a pozitív prediktív érték 26,2% és a negatív prediktív érték 97,9%. A BITE teszttel való szűréskor a 10-es küszöb mellett a szenzitivitás 91%, a specificitás 51,4%, a pozitiv prediktív érték 71,8% és a negatív prediktiv érték 98,2% (10).

Ismert epidemiológiai adat, hogy obesitasban magas a BED prevalenciája. Ennek felismerése a specifikus terápia szükségessége miatt is fokozott jelentőségű. *Ricca és mtsai* másik vizsgálatában 84 kövér (217 nem kövér kontroll) beteg között a BED prevalenciáját 11,9%-nak találták. Náluk a Hamilton depressziós skála (Ham-D) által mért depressziós tünetek ($p < 0,005$) és a BITE által mért szubklinikai evészavarok ($p < 0,01$) prevalenciája szignifikáns. A BITE teszt, valamint a Ham-D és a STAI (spielberg's state trait anxiety inventory) skálák között igazolódott szoros összefüggés ($p < 0,01$), a testtömegindexszel (BMI) azonban nem (9).

A teszt kellően érzékeny a táplálkozási magatartás, az evészavar tüneteinek változására is a kezelés folyamán, illetve az után (4, 8).

A ma használatos diagnosztikus rendszer, a DSM-IV által leírt bulimia nervosa és a normális táplálkozási szokások között számos átmeneti állapot, szubklinikai forma létezhet. *Zucchi és mtsai* kövérek körében (n = 107) a menstruációs ciklus ideje alatt az evési attitűdöt, a táplálkozási magatartás zavarát vizsgálták (19). Azt találták, hogy a praemenstruumban az evészavar tünetei (amit BITE-vel mértek) mind a kövéreknél, mind a kontrollcsoportban jelentősek ($p < 0,05$). Korreláció a praementsruum nőgyógyászati panaszai és az evészavar tünetei között csak a kontrollcsoportban volt mérhető ($r = 0,5$, $p < 0,05$), a kövérek csoportjában nem ($r = 0,2$, p = NS.). Összegzésük alapján a praemenstruum fizikai és pszichológiai változásai között az összefüggés szoros, de csak a kövérek körében. A szerzők az evészavarok „praemenstrualis" variációjáról beszélnek. Véleményük szerint ez a populáció specifikus, célzott terápiát igényelhet (12).

Saját tapasztalataink alapján azonban azt gondoljuk, hogy a különböző szerzők által megfogalmazott altípusok differenciálására és bizonyítására a teszt nem alkalmas (2, 6, 7). Közleményünk az evészavarok, ezen belül is a binge eating disorder, ill. a bulimia nervosa szűrővizsgálatára alkalmas BITE tesztet ismerteti. A skála a nemzetközi viszonylatban gyakran használt, a hazai gyakorlatba való szélesebb körű bevezetése még folyamatban van. A jelen tanulmány jelentheti az első lépést ezen az úton.

IRODALOM 1. *American Psychiatric Association:* Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Third ed. Washington, DC APA, 1980. – 2. *American Psychiatric Association:* Practice guideline for the treatment of patients with eating disorders (revision). Am. J. Psychiatry, 2000, *157 (Suppl. 1)*, 1-39S. – 3. *Freeman, C. P. L., Henderson, M.:* The „BITE": Indices of agreement. Brit J Psychiatry, 1988, *152*, 575. – 4. *Henderson, M., Freeman, C. P. L.:* A self-rating scale for bulimia. The „BITE". Brit. J. Psychiatry, 1987, *150*, 18-24. – 5. *Resch M., Sidó Z.:* Obesitas a pszichoszomatikus tükör előtt. A bulimia nervosa, a depresszió és a személyiségzavarok előfordulási gyakorisága az obesek között. LAM, 1997, *7*, 802-807. – 6. *Resch, M., Hadsz, P., Sidó, Z.:* Obesity as psychosomatic disease. Eur. Psychiat., 1998, *13 (Suppl. 4)*, 315S. – 7. *Resch, M., Nagy, Gy., Pintér, J. és mtsai:* Eating disorders and depression in Hungarian women with menstruated disorders and infertility. J. Psychosom. Obstet. Gynecol., 1999, *20*, 152-157. – 8. *Resch M.:* Az obezitás pszichoszomatikus szemléletű gyógyítása, különös tekintettel a fluoxetin és a kognitiv-behaviorális terápia hatékonyságára. Komplementer Medicina, 2001, *2*, 15-19. – 9. *Ricca, V., Manucci, E., Di Bernardo, M. és mtsai:* Psychopathological and clinical features among the ambulatory population of obese patients. Minerva Psychiatr., 1996, *36*, 53-58. – 10. *Ricca, V., Mannucci, E., Moretti, S. és mtsai:* Screening for binge eating disorder in obese outpatients. Comprehensive Psychiatry, 2000, *41*, 111-115. – 11. *Riskó Á. (szerk.):* Étkezési zavarok. Magyar Pszichiátriai Társaság, Budapest. 1993. – 12. *Russell, G.:* Bulimia nervosa: an ominous variant of anorexia nervosa. Psychol, Med., 1979, *9*, 429-448. – 13. *Simon L., Tölgyes T.:* A bulimia nervosa II. Ideggyógyászati Szemle, *43*, 484-500. 1990. –14. *Tölgyes T, Simon L:* A bulimia nervosa I. Ideggyógyászati Szemle, 1989, *42*, 397-407. –15. *Túry F., Szabó P., Szendrei G.:* Evészavarok prevalenciája egyetemista populációban. Ideggyógyászati Szemle, 1990, *43*, 409-418. –16. *Túry F., Kollár M., Szabó P.:* Táplálkozási attitűdök középiskolások között. Ideggyógyászati Szemle, 1991, *44*, 173-181. –17. *Túry F., Szabó P.:* Bulimia nervosa. Irodalmi áttekintés. Psychiat Hung, 1991, *6*, 43-59. –18. *Túry F., Szabó P.:* A táplálkozási magatartás zavarai: az anorexia nervosa és a bulimia nervosa. Pszichiátria az ezredfordulón. c. sorozat, Medicina Könyvkiadó Rt, Budapest, 2000. – 19. *Zucchi, T., Mannucci, E., Ricca, V. és mtsai:* Eating attitudes and behavior throughout the menstrual cycle in obese women: a case-control study. Eat Weight Disord., 2000, *5*, 31-37.

(Resch Mária dr., *Budapest*, Bajcsy-Zs. út 22. 1051)

FÜGGELÉK

BITE

Általános kérdőív

1. Neme: 1. nő 2. férfi
2. Ön jelenleg 1. házas 2. nőtlen/hajadon 3. elvált 4. egyedül él 5. özvegy
3. Foglalkozása:.....
4. Amennyiben házasságban él, házastársának foglalkozása: .....
5. Kora: .....év.
6. Magassága: .....cm.
7. Jelenlegi súlya:.....kg.
8. Jelenlegi magassága mellett eddigi legnagyobb súlya: ..... kg.
9. Jelenlegi magassága mellett eddigi legkisebb súlya: ..... kg.
10. Kívánatosnak tartott testsúlya: ..... kg.
11. Úgy érzi, hogy most
    erősen túlsúlyos
    túlsúlyos
    átlagos súlyú
    alacsony súlyú
    nagyon alacsony súlyú
12. Átlagban milyen gyakran táplálkozik?

	Mindennap	Hetente 5 ×	Hetente 3 ×	Hetente 1 ×	Soha
Reggeli					
Tízórai					
Ebéd					
Uzsonna					
Vacsora					

13. Szabályozottak evési szokásai? 1. igen 2. nem
14. Kérte szakember véleményét táplálkozási, diétázási szokásai miatt? 1. igen 2. nem
    Ha igen, akkor kitől? orvos, pszichológus, természetgyógyász, egyéb: .....
15. Járt már fogyókúraszalonban vagy kondiklubban? 1. igen 2. nem
16. Kezelték már valamilyen evészavar, testsúlyzavar miatt? 1. igen 2. nem
17. Ha igen, hogyan kezelték?
    1. gyógyszerrel 2. pszichológiai segítségnyújtással 3. kórházban 4. egyéb: .....
18. Volt az életében olyan időszak, amikor legalább egy hétig levert, szomorú volt, mindent feketén látott, nem törődött semmivel és nem tudott örülni semminek?
    1. igen (hányszor: .....) 2. nem
19. Jelölje be a megfelelőt:
    1. sohasem volt öngyilkossági késztetésem
    2. foglalkoztam az öngyilkosság gondolatával
    3. volt öngyilkossági kísérletem
20. Jelölje be a megfelelőt:
    1. családomban volt öngyilkos
    2. családomban fordult elő öngyilkossági kísérlet
    3. családomban van/volt depressziós beteg
    4. családomban van/volt alkoholista
21. Az alkoholfogyasztásról:
    1. nem iszom alkoholt
    2. alkalmanként, társaságban iszom
    3. rendszeresen, keveset iszom
    4. havonta egyszer lerészegedem
    5. havonta többször lerészegedem (hányszor: ....., hány hónapja .....).
22. Dohányzik? 1. igen 2. nem
23. Kábítószert fogyasztott már? 1. igen (milyen gyakran és mióta.....) 2. nem

CSAK NŐKRE VONATKOZIK:

Hány éves korában volt az első havivérzése?.....

Hány éves korától vált rendszeressé? .....

Előfordult, hogy vérzése három hónapnál tovább kimaradt és nem volt terhes?
1. igen, egyszer 2. igen, többször 3. nem

I – N 1. Szabályozottak mindennapi evési szokásai?

I – N 2. Szigorúan diétázik?

I – N 3. Kudarcnak érzi, ha a diétát csak egyszer is megszakítja?

I – N 4. Mindent, amit megeszik kiszámolja hány kalória, még akkor is, ha nem diétázik?

I – N 5. Előfordult, hogy egy teljes napon át semmit nem evett?

I – N 6. Ha igen, milyen gyakran

1. összesen csak egyszer fordult elő
2. néha-néha
3. hetente egyszer
4. hetente 2–3-szor
5. minden második napon

I – N 7. Használ valamit az alább felsoroltak közül, hogy csökkenjen a testsúlya?

	Soha	Alkalmanként	Hetente 1 ×	Hetente 2–3 ×	Naponta 2–3 ×	Naponta 5 ×
Súlycsökkentő tbl.	0	2	3	4	6	7
Vízhajtó tbl.	0	2	3	4	6	7
Hashajtó tbl.	0	2	3	4	6	7
Önindukált hányás	0	2	3	4	6	7

I – N 8. Evési szokásai szétrombolják az életét?

I – N 9. Elmondható, hogy a táplálkozás uralja az életét?

I – N 10. Mindaddig eszik és eszik, amíg a testi diszkomfort érzés meg nem akadályozza ebben?

I – N 11. Volt idő, amikor csak az ételre tudott gondolni?

I – N 12. Zavarja, ha mások előtt eszik, ezért csak magában, egyedül eszik?

I – N 13. Mindig abba tudja hagyni az evést, amikor csak akarja?

I – N 14. Tapasztalt olyan ellenállhatatlan késztetést, hogy csak egyen és egyen?

I – N 15. Ha szorong, hajlamos arra, hogy többet egyen?

I – N 16. A kövérség gondolata megrémíszti?

I – N 17. Fordult-e már elő, hogy egyszerre hirtelen nagy mennyiségű, szénhidrátban gazdag ételt fogyasztott el?

I – N 18. Szégyelli az evési szokásait?

I – N 19. Aggódik amiatt, hogy elveszíti a kontrollt afelett, naponta hányszor egyen?

I – N 20. Vigaszként is az evéshez fordul?

I – N 21. Képes arra, hogy hagyjon ételt a tányérján az evés befejezése után?

I – N 22. Becsap másokat azzal, hányszor eszik?

I – N 23. Az, hogy mennyire érzi éhesnek magát, meghatározza azt, mennnyit eszik?

I – N 24. Volt már falásrohama (hirtelen nagy mennyiségű étel elfogyasztása)?

I – N 25. ha igen, nyomorultul érezte magát egy ilyen falásroham után?

I – N 26. Csak akkor van falásrohama, ha egyedül van?

I – N 27. Milyen gyakran van falásrohama?

1. szinte sohasem
2. havonta egyszer
3. hetente egyszer
4. hetente 2–3-szor
5. naponta
6. naponta 2–3-szor

I – N 28. Mindent megtesz azért, hogy kielégítse a faláskényszerét?

I – N 29. Bűnösnek érzi magát, ha túl sokat eszik?

I – N 30. Mindig titokban eszik?

I – N 31. Normálisnak tartja a saját maga által kontrollált ervési szokásait?

I – N 32. Saját kontrollja szerint kényszerevőnek tartja magát?

I – N 33. Előfordult már olyan, hogy rövid idő alatt (egy hét) többet változott a súlya 5 kg-nál, mert „túlevés" után súly csökkentő módszereket alkalmazott?

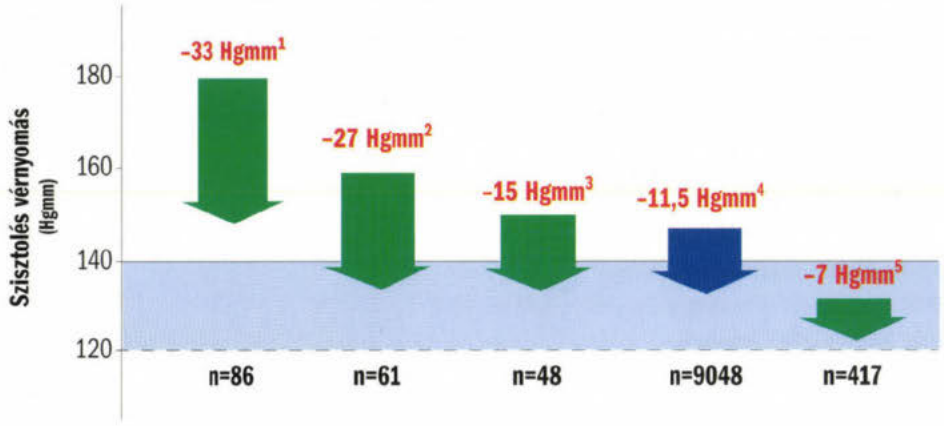
Fordította: Resch Mária dr.



NORVASC®
amlodipin
Minden milliméter számít...

Minden milliméter számít...

NORVASC – a kiindulási értékkel arányosan csökkenti a vérnyomást



NORVASC-kal

- a nagy rizikójú hipertóniás betegek többsége eléri a célvérnyomást[4]
- kevesebb stroke fordul elő[4]
- kevesebb új diabetes[4]
- kevesebb K-anyagcserezavar keletkezik[4]

Rövidített alkalmazási előírás

Hatóanyag: 5 mg, illetve 10 mg amlodipinum tablettánként.
Javallatok: Hypertonia vagy ischaemiás szívbetegség kezelése.
Ellenjavallat: Hatóanyag iránti túlérzékenység, gyermekkor, instabil angina, szignifikáns aorta stenosis, terhesség, szoptatás.
Adagolás: Naponta egyszer 5 mg, ami szükség esetén 10 mg-ra emelhető.
Mellékhatások: Fejfájás, ödéma, fáradékonyság, álmosságérzés, hányinger, hasi fájdalom, kipirulás, palpitatio és szédülés. Ezenkívül a bélműködés megváltozása, arthralgia, asthenia, dyspnoe, dyspepsia, gingiva hyperplasia, gynaecomastia, impotencia, gyakoribb vizelés, hangulati változások, myalgia, viszketés, kiütések, látászavar és ritkán erythema multiforme fordult elő, igen ritkán – leginkább cholestasissal összefüggő – sárgaságot és májenzim-emelkedést jelentettek.
Gyógyszerkölcsönhatások: Ez ideig nem ismeretesek.

Figyelmeztetés: Terhesség és szoptatás időszaka alatt csak az előny/kockázat gondos mérlegelésével adható, mivel biztonságos alkalmazhatósága nem bizonyított. Időseknek, vesebetegeknek és szívelégtelenségben szenvedőknek a szokásos adagok adhatók. Májkárosodás esetén fokozott körültekintéssel kell adni. Az amlodipin nem dializálható.
Megjegyzés: Csak vényre adható ki.
Csomagolás: 30 tabl. (5 mg) – Fogy. ár: 3020 Ft, Tb.-tám.: 1624 Ft
30 tabl. (10 mg) – Fogy. ár: 5144 Ft, Tb.-tám.: 2814 Ft
További információkért kérjük, tanulmányozza a részletes alkalmazási előírást.
Az előirat OGYI eng. száma: 516/41/2002

A NORVASC® a Pfizer bejegyzett védjegye
© 2003 Pfizer Inc. Minden jog fenntartva
Pfizer Kft. 1123 Budapest, Alkotás utca 53. MOM Park „F" épület
NORV-2003/III/35

Pfizer

Irodalomjegyzék
1. Calvo et al. Clin Drug Invest (19) 317-26, 2000 **2.** Putnam et al. Am J Hypertens (13 pt2) 139A, 2000 **3.** Grimm et al. Am J Hypertens (13 pt2) 134A, 2000 **4.** Major Outcomes in High-Risk Hypertensive Patients Randomized to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Calcium Channel Blocker vs Diureticum. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT), JAMA, 2002; 288:2981-2997
5. Pitt et al. Circulation (102) 1503-10, 2000

Congenitális vena cava inferior malformatio és thrombosisra hajlamosító genetikai tényezők kombinált megjelenése fiatal férfi mélyvénás thrombosisában

Vidra Tímea dr.[1], Szomor Árpád dr.[1], Battyáni István dr.[2], Mühl Diana dr.[3] és Losonczy Hajna dr.[1]

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Belgyógyászati Klinika (igazgató: Mózsik Gyula dr.)[1]
Radiológiai Klinika (igazgató: Battyáni István dr.)[2]
Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Intézet (igazgató: Bogár Lajos dr.)[3]

A fiatalkori alsó végtagi mélyvénás thombosisok kialakulásában, a hajlamosító genetikai eltérések mellett, ritkán a vena cava inferior fejlődési rendellenességei is szerepet játszanak. A szerzők egy 25 éves férfi beteg esetét ismertetik, akinél bal alsó végtagi, a vena iliaca communis középső harmadáig terjedő thrombosis hátterében CT-vizsgálattal vena cava inferior agenesiát igazoltak. A molekuláris genetikai vizsgálatok két vénás thrombosis képződésre hajlamosító mutációt is igazoltak (FV Leiden heterozygota, protrombin G20210A heterozygota). A szerzők a fiatalkori mélyvénás thrombosisok esetében indokoltnak tartják a vénás thrombophiliára hajlamosító genetikai vizsgálatok teljes paneljének elvégzését, amit érmalformáció gyanúja esetén, képalkotó radiológiai eljárásokkal is szükséges kiegészíteni. Az irodalom áttekintése alapján a szerzők megállapítják, hogy a vena cava inferior fejlődési rendellenessége ritkán társul thrombosisra hajlamosító genetikai eltéréssel, a többszörös thrombophiliás genetikai prediszpozícióval való együttes előfordulását eddig nem közölték.

Kulcsszavak: mélyvénás thrombosis, thrombophilia, vena cava inferior agenesia

Inferior vena cava agenesia combined with multiple genetic predisposition to thrombosis in the case of deep venous thrombosis in a young male. Deep venous thrombosis in the young age may be a complication of the rare congenital abnormality of the vena cava inferior. Genetic factors predisposing to thrombophilia in coincidence with vena cava malformation put the patients at much higher risk to develop thrombosis. The authors report a case of a 25-year old male who suffered from a massive deep venous thrombosis derived from the vena poplitea involving the vena iliaca communis. The molecular genetic examination of the patient revealed his combined genetic predisposition to venous thrombosis (Heterozygosity for Factor V. Leiden, Heterozygosity for prothrombin G20210A). Authors conclude that it is essential to perform all the relevant molecular genetic examinations to identify the presence of thrombophilic vulnerabilty and radiological imaging procedures in all cases of young patients with deep venous thrombosis if the suspition of vascular malformation arises. The review of the literature revealed that the vena cava malformation in association with genetic factor predisposing to thrombophilia is an infreqent condition. In the authors knowledge this is the first report presenting a multiple combined genetic predisposition of risk factors in deep venous thrombosis.

Key words: deep venous thrombosis, thrombophilia, vena cava inferior agenesia

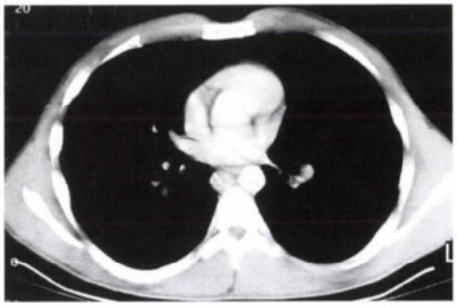
Már az embriogenesis harmadik hetében fejlődésnek indul az emberi szervezet vénás rendszere. A több véna anastomosisából kifejlődő vena cava inferior felső szakaszát a vena revehens hepatis, a középsőt a jobb vena subcardinalis, a vena revehens hepatis communis, az alsót a vena supracardinalis és a subcardinalis anastomosisai alakítják ki. Az így létrejövő fő véna gyűjtőterületét az alsó végtagok, a kismedence és zsigerei, valamint a hasüreg páros szervei alkotják, ágai a venae hepaticae, vena suprarenalis, venae renales, venae testiculares, vagy ovaricae. Ha az embrionális vénák bonyolult egyesülése zavart szenved, a vena cava inferior fejlődési rendellenessége – agenesia vagy hypoplasia – alakul ki. Irodalmi adatok szerint ezek előfordulási gyakorisága 0,07%–8,7% között van (6). Ha a vena cava in-

ferior fejlődési zavara más szerv fejlődési rendellenességével kombinálódik, akkor az érfejlődési anomália korai gyermekkorban felismerésre kerül. Felnőttkorban rendszerint véletlenül – más célból elvégzett sebészeti beavatkozás vagy radiológiai vizsgálat során – diagnosztizálják. Olyan esetek is ismertek, amelyekben a vena cava inferior fejlődési anomáliáját alsó végtagi mélyvénás thrombosis kialakulása után fedezték fel (1, 2, 5, 6, 7, 8, 9). Közleményünkben alsó végtagi mélyvénás thrombosisban szenvedő fiatal férfi beteg esetét mutatjuk be, akinél vena cava inferior fejlődési anomáliára, valamint többszörös, thrombosisra hajlamosító genetikai eltérésre derült fény.

Esetismertetés

A 25 éves férfi beteget 15 éves kora óta sclerosis multiplex miatt gondozták, 3 éve interferon-β kezelésben részesül. Észlelésünk előtt kb. 4 héttel kezdődtek alhasi panaszai, amelyeket urológiai vizsgálat prostatitisnek tulajdonított, emiatt antibiotikum terápiát indítottak. Néhány nap múlva, nehéz súly emelését követően, a beteg heves, éles hátfájdalmat érzett. Két héttel később a bal alsó végtag megduzzadt, ennek hátterében alsó végtagi ultrahangvizsgálat a vena popliteától a vena iliaca communis középső harmadáig terjedő thrombosist mutatott ki. Thrombolyticus terápia sürgős elindítását és vena cava filter behelyezést terveztünk. A kismedencei és hasi CT-vizsgálat kiterjedt bal vena iliaca externa és communis thrombosist igazolt, emellett a vena cava inferior teljes vagy részleges hiányának gyanúját vetette fel, valamint kiterjedt tág kollaterális rendszert mutatott ki. A mellkas-CT alapján az alsó testfél felől érkező vér a tágult vena azygoson keresztül jutott a jobb szívfélbe, emiatt a szív konfigurációja kórosnak ábrázolódott (*1. ábra*). A kismedencében bal oldalon körülírt, lágyrész denzitású terime látszott. Ezen bizonytalan eredetű terime miatt vérzéses szövődmény lehetősége állt fenn, és a CT lelet alapján a tüdőembóliát kivédő transiens vena cava filter behelyezése nem volt kivitelezhető, ezért a thrombolysistől eltekintettünk. A beteg kezelése 5000 NE bólus, majd aktivált parciális tromboplastin időhöz adaptált Na-Heparin infúzióval indult. A kontrasztanyagos CT-vizsgálat során, a hypovascularizált térfoglaló terimébe a kontrasztanyag nem jutott be. A beteget 7 nap múlva LMWH (kis molekulatömegű heparin) terápiára állítottuk be. MR-angiográfiás vizsgálat is történt, mely megerősítette a vena cava inferior agenesiát (*2. ábra*), továbbá felmerült, hogy a kismedencei terime nem tumor, hanem kollaterális érkonglomerátum. A hasi Doppler-UH-vizsgálat alapján a kérdéses terime egyértelműen thrombotizált érkonglomerátumnak látszott. A nagyfokú, nem szűnő duzzanat (lábkörfogatok közötti különbség bokánál 1 cm, lábszárnál 3,5 cm, térd alatt 4 cm), az erős fájdalom és a kivitelezhetetlen lysis miatt, tekintettel a magasra terjedő thrombosisra, a betegnél 7 napon keresztül thrombolysisfokozó hatással is rendelkező, folyamatos intravénás natrium pentosan polysulfát (SP54) 300 mg/nap infúzió adását kezdtük (4). Kontrollvizsgálatok során a recanalisatio megindulása igazolódott. A 7. napon subcutan adagolásra tértünk át (reggel 200 mg, este 100 mg). Kéthetes SP54 terápia után a májfunkciós értékek emelkedése miatt (GOT: 144 U/l, GPT: 288 U/l, LDH: 498 U/l) a kezelés felfüggesztésére kényszerültünk. Átmeneti heparinizálás után a beteget 2,5–3 közötti INR-érték mellett, kumarin terápiára állítottuk. A beteg családi anamnézise – felvételekor – thrombosis vonatkozásában negatív volt, azonban egy évvel később édesapjánál jobb oldali iliofemoralis mélyvénás thrombosis alakult ki, szintén erős fizikai megterhelés után.

Elvégeztük a beteg koagulációs és molekuláris genetikai vizsgálatát, ami során a rutin szűrővizsgálatokon kívül aktivált protein C rezisztencia, antitrombin III aktivitás,



1. ábra: A mellkas-CT-vizsgálaton az aorta mellett, az alig kisebb átmérőjű, tágult vena azygos látható



2. ábra: A hasi és kismedencei MR-angiográfián a hólyagtól jobbra folyadékkal telt tubularis képletek ábrázolódtak, amik környezetüktől élesen határoltak. A kismedencei vénás rendszer kifejezetten tág, az erekben áramlás nem mutatható ki. Bal oldalon a vena femoralis communis ugyancsak tág, benne jelgazdag terület figyelhető meg. A hasi aorta lefutása, oszlása normális. Vena cava inferior a hasban nem ábrázolódik, mind a kismedencében, mind a hasban tág kollaterális hálózat van

1. táblázat: A beteg és szüleinek genetikai eltérései

A vizsgált mutációk	Anya	Apa	Beteg
FV Leiden	normális	heterozygota	heterozygota
FII	heterozygota	normális	heterozygota
PL^{A2}	normális	normális	heterozygota
MTHFR	normális	heterozygota	heterozygota

FV = V. faktor (Leiden); FII = II. faktor (protrombin), PL^{A2} = thrombocyta ^{A2}; MTHFR = metil-tetrahidrofolsav-reduktáz

protein C, protein S aktivitás, lupus antikoaguláns, homocisztein szint, PL^{A2} polimorfizmus, metil-tetrahidrofolsav-reduktáz C677T mutáció, protrombin gén G20210A mutáció, faktor V Leiden-mutáció (FVQ506) kimutatása történt. Vizsgálataink alapján V. faktor (Leiden) heterozygota, protrombin gén heterozygota mutációi, mint vénás thrombosisra hajlamosító tényezők, ezenkívül PL^{A2} heterozygota és MTHFR heterozygota (normális homocisztein-szint mellett) mutációk is igazolódtak. A beteg szüleinek genetikai vizsgálatának eredményeit a *1. táblázat* foglalja össze. Az apa thrombophiliára hajlamosító genetikai eltérését tekintve heterozygota faktor V Leiden, míg az anya protrombin gén mutációt hordoz. A többszörös, thrombosisra hajlamosító genetikai eltérések, illetve érfejlődési rendellenességére való tekintettel, a beteg számára élethosszig tartó kumarin terápiát javasoltunk.

Megbeszélés

A vena cava inferior fejlődési rendellenesség kialakulását több hipotézis is magyarázni igyekszik. A részleges vagy teljes embrionális dysontogenesis mellett az intrauterin köldökvéna thrombosis kóroki szerepét feltételezik (8). Az érfejlődési anomáliát – amennyiben más szervfejlődési rendellenességgel, hyperspleniaval, aspleniaval vagy situs inversusszal társul – általában már gyermekkorban diagnosztizálják. A vena cava inferior fejlődési rendellenességek mélyvénás thrombosissal való szövődése esetében az érfejlődési zavar felfedezése általában már fiatal felnőttkorban megtörténik. A vena cava inferior anatómiai zavarára hívja fel a figyelmet, ha fiatal felnőttekben, a vena iliaca communisra terjedő, bilateralis, vagy rekurráló alsó végtagi thrombosisok alakulnak ki. *Ruggeri és munkacsoportja* az idevonatkozó, 1966–1999 közötti irodalom áttekintése során kevesebb mint 10 ismertetett esetet talált. Az általuk vezetett thrombophilia centrumban 5 év alatt, 75 fő 30 évnél fiatalabb mélyvénás thrombosisos esetet észleltek, közülük 5 betegben találtak vena cava inferior agenesiát, ami 5,3%-os gyakoriságnak felelt meg. A koagulációs és molekuláris genetikai vizsgálatok (antithrombin, protein C, protein S, plasminogen, lupus antikoaguláns, antifoszfolipid antitest, homocisteinszint, V. faktor mutáció, protrombin gén mutáció, MTHF-reduktáz mutáció) egyik esetben sem mutatott ki thrombophiliára prediszponáló tényezőt (7). Egy másik munkacsoport 1997–1999 között 97 mélyvénás thrombosisban szenvedő beteget vizsgált. Közülük 31 betegnek volt a vena iliacára terjedő thrombosisa, és 5 esetben igazolódott a vena cava, hepaticus szegmentum hypoplasia, a renalis vagy a postrenalis szegmentum hiánya. Koagulációs vizsgálatokkal az egyik esetben csökkent protein S-szintet mutattak ki. A vénafejlődési zavarban szenvedő 5 beteg átlagos életkora (25 év) szignifikánsan alacsonyabb volt a többi beteghez (53 év) képest (6). Egy munkacsoport 23 hónapos periódus alatt 21 fiatal thrombemboliás beteget észlelt. Közülük két huszonéves betegben vena cava inferior agenesiát találtak, ami mindkét esetben V. faktor Leiden-mutációval is társult (9). Egy 16 éves mélyvénás thrombosisban szenvedő beteg esetében az aktivált protein C rezisztenciához társuló vena cava inferior részleges (hepaticus szakasz) hiányáról számoltak be (5). *Schneider és munkatársai* egy 44 éves férfi esetét ismertetik, ahol visszatérő mélyvénás thrombosisok hátterében derült fény a vena cava agenesiára, ami V. faktor Leiden heterozygota mutációval is társult (8). *Chee* munkacsoportja hároméves periódus alatt 4 mélyvénás thrombosisos esetben észlelt vena cava malformációt, közülük egyhez társult Leiden-mutáció. A 4 beteg közül kettőben kétoldali alsó végtagi thrombosis alakult ki (1).

A vena cava fejlődési anomáliáinak kimutatásához B-mód ultrahangvizsgálat, komputertomográfiás (CT), és/vagy mágneses rezonancia (MR) angiographia vizsgálatok szükségesek. A klinikai kép alapján a vena cava fejlődési zavarára hívja fel a figyelmet: a) a beteg fiatal életkora, b) mindkét alsó végtagra terjedő, c) visszatérő thrombosis, d) thrombosisra prediszponáló tényezők (fogamzásgátló, immobilisatio, trauma, műtét stb.) hiánya. A thrombosis közvetlen kiváltó oka az elégtelen vénás elvezetés, mivel a kialakult kollaterális erek és a tágult vena azygos vérelvezető képessége nem elegendő. A vena cava malformatióhoz minden esetben a vena azygos extrém tágulata is társul, ami CT-vizsgálattal szintén detektálható.

A vena cava fejlődési anomáliáihoz társuló mélyvénás thrombosisok terápiája az egyéb mélyvénás thrombosisok kezelési protokolljához hasonló. Kérdéses lehet, hogy mennyi ideig szükséges a beteg antikoagulálása. Az esetimertetésekben változó hosszúságú, 1–3 évig tartó kumarin kezelés tapasztalatairól számolnak be. Az irodalom alapján konszenzusnak tekinthető, hogy a visszatérő, masszív, mindkét végtagot érintő, vagy genetikai eltéréssel társuló thrombosisok esetében élethosszig tartó kumarin terápia javasolt.

A fiatalkorban (30 év alatt) kialakuló alsó végtagi, a vena iliacára terjedő, és az ismétlődő thrombosisok esetében a teljes vénás thrombophilia panel elvégzése indokolt. Emellett gondolni kell a különböző vé-

nás fejlődési rendellenességek jelenlétére is, kimutatásukhoz a rutin duplex scan mellett CT- és/vagy MR-, MR-angiográfiás vizsgálat elvégzése szükséges.

Esetünkben bal alsó végtagi mélyvénás thrombosisban szenvedő, 10 éve sclerosis multiplex miatt kezelés alatt álló, 25 éves férfiban találtunk vena cava inferior agenesiát. E thrombosisra hajlamosító fejlődési anomália mellett többszörös, thrombophiliára hajlamosító genetikai eltéréseket is kimutattunk. Az érfejlődési malformáció és thrombophiliás genetikai eltérések együttes előfordulása a mélyvénás thrombosisos esetekben ritka. Multiplex thrombophiliás genetikai hajlam és a vena cava inferior malformáció együttes előfordulását tudomásunk szerint eddig nem észlelték. Véleményünk szerint a bemutatott betegben korábban diagnosztizált sclerosis multiplex és az arra alkalmazott interferon-béta terápia a mélyvénás thrombosis kialakulásában nem játszott szerepet. Az irodalmi adatok alapján sclerosis multiplexben a thrombemboliák – az átlagpopulációhoz képest – ritkábban fordulnak elő (3).

Az irodalomban javasolt, korábban ismertetett átvizsgálási és terápiás protokoll alkalmazásának szükségességét esetünk is megerősíti.

IRODALOM: 1. *Chee, Y-L., Culligan, D. J., és Watson, H. G.:* Inferior vena cava malformation as a risk factor for deep venous thrombosis in young. Br. J. Haemat., 2001, 114, 878-880. – 2. *Hamoud, S., Nitecky, S., Engel, A. és mtsai:* Hypoplasia of the inferior vena cava with azygous continuation presenting as recurrent leg deep vein thrombosis. Am. J. Med. Sci., 2000, 319, 414-6. – 3. *Kaufmann, J., Khatri, B., O., Riendl, P.:* Are patients with multiple sclerosis protected from thrombophlebitis and pulmonary embolism? Chest, 1988, 94, 998-1001. – 4. *Losonczy, H., David, M., Nagy, I.:* Effect of pentosan polysulfate on activated partial thromboplastin time, thrombin time, euglobulin clot lysis, and on tissue-type plasminogen activator inhibitor activities in patients with thromboembolic disease. Seminars in Thrombosis and Haemostasis, 1991, 17, 394-398. – 5. *Molina, A.:* Massive deep venous thrombosis, congenital interruption of the inferior vena cava and heterozygosity for faktor V Leiden. Thromb. Haemost., 2000, *84*, 1121-1122. – 6. *Obernosterer, A., Aschauer, M., Schnedl, W. és mtsai:* Anomalies of the inferior vena cava in patients with iliac venous thrombosis. Ann. Intern. Med., 2002, *136*, 37-41. – 7. *Ruggeri, M., Tosetto, A., Castaman, G. és mtsa:* Congenital absence of the inferior vena cava: a rare risk factor for idiopathic deep-vein thrombosis. Lancet, 2001, *357*, 441. – 8. *Schneider, J., G., Eynatten, M., V., Dugi, K., A. és mtsai:* Recurrent deep venous thrombosis caused by congenital interruption of the inferior vena cava and heterozygous factor V Leiden mutation. J. Int. Med., 2002, *252*, 276-280. – 9. *Siragusa, S., Anastasio, R., Falaschi, F. és mtsai:* Congenital absence of inferior vena cava. Lancet, 2001, *357*, 1711.

(Vidra Tímea dr., *Pécs*, Ifjúság u. 13. 7624)

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

Szkrjabin

FEKETÉN-FEHÉREN
ULTRAHANG-DIAGNOSZTIKA!

Itt a soha vissza nem térő alkalom,

hogy világszínvonalú General Electric ultrahang-diagnosztikai készüléket szerezzen be, rendkívül kedvezményes áron!

A Medicare Kft. év végi akciója keretében, egy összegben, vagy finanszírozással most akár 0% előleggel, havi bruttó 60.000,-Ft törlesztő részlettől juthat új Logiq készülékhez. A GE által kínált termékpaletta minden felhasználói igényt képes magas színvonalon kielégíteni.



web: www.medicare.hu
e-mail: medicare@medicare.hu

1092 Budapest, Ráday u. 31/J. Tel/Fax:+ 36 (1) 455-7000

GE Medical Systems
Ultrasound

MEDICARE KFT.

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.

A pajzsmirigyrákok kezelése

Ésik Olga dr.

Pécsi Tudományegyetem, Onkoterápiás Intézet (igazgató: Ésik Olga dr.)

A rosszindulatú pajzsmirigydaganatok 95%-át négy szövettani típus teszi ki, melyek megoszlása az összes malignus pajzsmirigydaganat %-ában a következő: papillaris carcinoma (cc) 70–80%, follicularis cc 10–15%, medullaris cc 5% és anaplasticus cc 2–5%. A pajzsmirigyrákos betegek daganatspecifikus túlélésének mutatói az elmúlt évtizedekben folyamatosan javultak az iparilag fejlett országokban, s jelenleg a mortalitás az évenként regisztrált új megbetegedések mindössze 10%-át teszi ki. A húszéves átlagos daganatspecifikus túlélési valószínűségek a következőképpen alakulnak: papillaris rák 80–90%, follicularis rák 70–80%, medullaris rák 60–70%. Az anaplasticus rák kórismézével a betegek a diagnózistól számított 1 év múltán már nem élnek. Az elmúlt évtized hazai túlélési adatai a különböző szövettani típusokban 10–20%-kal rosszabbnak bizonyultak, mint a legjobb nemzetközi értékek.

Etiológia

A papillaris és follicularis cc-k jellemzően nem öröklődnek, hanem sporadikusan fordulnak elő, jóllehet bizonyos halmozódás figyelhető meg a földrajzi régió jódellátottságának és háttérsugárzásának függvényében: jódhiányos területeken (hazánk nagy része) a follicularis cc, jódgazdag vidéken (Szolnok környéke), illetve magas háttérsugárzás (Hiroshima, Nagasaki, Marshall-szigetek, Csernobil) mellett pedig a papillaris cc jelentkezik endémiásan. Az anaplasticus cc-k a follicularis és papillaris rákok terminális transzformációjával alakulnak ki, így előfordulási gyakoriságuk nagymértékben függ e két tumor ellátásának minőségétől: az utóbbi időben világszerte (és hazánkban is) megfigyelt incidencia-csökkenés elsősorban e daganattípusok megfelelő (javuló) gyógykezelésének tulajdonítható.

A papillaris cc mintegy 3%-ban örökletes módon fordul elő. Beszámoltak familiaris adenomatosus colonpolyposishoz és Gardner-szindrómához (az előző kórkép és jóindulatú mesenchymalis tumorok) kapcsolt megjelenéséről. Papillaris pajzsmirigyrák kísérheti a ritka Cowden-betegséget (multiplex hamartoma-szindróma). Mindhárom kórkép autoszomális domináns módon öröklődik; az első kettő emelkedett vastagbélrák-, az utóbbi emlőrákkockázattal jár.

A medullaris cc 70–75%-ban sporadikus módon, 25–30%-ban pedig autoszomális, domináns öröklődésmenetet mutató, három jól definiált formában jelentkezik. Leggyakoribb a multiplex endokrin neoplasia 2A (MEN2A) szindróma (60–90%), amely a medullaris pajzsmirigy cc, a phaeochromocytoma és a primer hyperparathyreosis triász közül legalább kettő előfordulását jelenti ugyanazon egyénben vagy közeli vérrokonaiban. A familiaris medullaris pajzsmirigy-cc (5–35%) ugyanazon család 10 vagy több tagjánál – további kísérő endokrin daganatok nélkül – kialakuló medullaris cc-t jelent. A kb. 5%-ban előforduló multiplex endokrin neoplasia 2B (MEN2B) szindrómát medullaris cc, phaeochromocytoma és bizonyos stigmák (emésztőrendszeri ganglioneuromatosis, szívmanifesztáció nélküli marfanoid habitus, cornealis idegmegvastagodás, csontfejlődési rendellenességek) jellemeznek.

Patogenezis

A pajzsmirigyrák kiindulhat a lebenyekből, az isthmusból, az aberráns elhelyezkedésű pajzsmirigyből, illetve a ductus thyreoglossus maradványából. A pajzsmirigy-cc a pajzsmirigy állományát – elsősorban a szöveti réseken át és az erek mentén előrehaladva – akadály nélkül infiltrálja. Az első anatómiai akadály a pajzsmirigytok, melyet áttörve a tumor a környező képletekre (gége, légcső, garat, v. jugularis interna, carotishüvely, n. recurrens stb.) terjed. A papillaris cc főleg lymphogen úton képez áttéteket, melyhez a mirigy gazdag nyirokérhálózata teremti meg az alapot. Bár a medullaris és az anaplasticus cc is betör a pajzsmirigy nyirokhálózatába, ezekre a szövettani típusokra nem a pajzsmirigyen belüli, hanem inkább a nyirokcsomókba történő áttétképződés a jellemző. A papillaris rák ritkán, a medullaris, a follicularis és az anaplasticus cc rendszerint betör a pajzsmirigyállomány vénás hálózatába.

A pajzsmirigy regionális nyirokcsomói a nyaki, illetve a felső mediastinalis nyirokcsomók. Az áttétképződés leggyakoribb és általában első állomása a centrális nyaki kompartment. Innen a lymphogen terjedés útvonala kettős: egyrészt a kétoldali parajugularis nyirokláncon át (lateralis kompartmentek) a koponyaalap, másrészt a praetrachealis-paratrachealis-parapharyngealis nyirokláncon keresztül a felső mediastinum.

A papillaris cc igen gyakran (az esetek 84–90%-ában) ad mikroszkopikus méretű cervicalis nyirokcsomóáttétet, melyeknek csupán fele kórismézhető klinikailag A felső mediastinalis nyirokcsomóáttétek a műtéti preparátumok részletes feldolgozása alapján szintén gyakorinak (kb. 50%) mondhatók A medullaris cc is szokványosan idéz elő nyirokcsomóáttéteket, a nyaki nyirokcsomók érintettsége pT1 daganat esetén 31–33%, pT2 mellett 53%, pT3-4 esetén pedig már 100%. A mediastinalis nyirokcsomók tumoros érintettségét 22–50% között adják meg medullaris rákban. A follicularis cc ritkán, csak egyes rossz kórjóslatú szövettani variáns esetén képez nyirokcsomóáttétet. Az anaplasticus rákot a nyirokcsomóáttétek jelenléte jellemzi, melyeket azonban nehéz elkülöníteni a primer tumortól.

A haematogen terjedés következtében elsősorban a tüdőben és a csontokban (papillaris és follicularis rák), illetve a májban, a tüdőben és a csontokban (medullaris cc) alakulnak ki áttétek. Az anaplasticus rák az előzőek mellett gyakran idéz elő mellékveseáttétet is. Az agyi metastasis kialakulását többnyire tüdőáttét előzi meg.

Terápia*

A papillaris carcinoma primer kezelése

pT1 (egygócú) pNX
féloldali totális lebeny- és isthmus-eltávolítás
tiroxinpótlás

pT1 (többgócú) pN0
kétoldali totális pajzsmirigy-eltávolítás
centrális nyirokcsomó-eltávolítás diagnosztikai céllal
5 évig TSH-szuppresszió, majd a TSH szubnormális szinten tartása
radiojód-ablatio (magas kockázati csoport)

pT2-3 pN0
kétoldali totális pajzsmirigy-eltávolítás
centrális nyirokcsomó-eltávolítás diagnosztikai céllal
radiojód-ablatio
5 évig TSH-szuppresszió, majd a TSH szubnormális szinten tartása
tartós TSH-szuppresszió (magas kockázati csoport)

pT0-3 pN1a-b
kétoldali totális pajzsmirigy-eltávolítás
a tumorosan érintett kompartment(ek) terápiás dissectiója, minden esetben kiegészítve centrális nyaki dissectióval
radiojód-ablatio/terápiás radiojóddózis
5 évig TSH-szuppresszió, majd a TSH szubnormális szinten tartása
tartós TSH-szuppresszió (magas kockázati csoport)

pT4 pN1a-b
kétoldali totális pajzsmirigy-eltávolítás
a tumoroson érintett kompartment(ek) terápiás dissectiója, minden esetben kiegészítve centrális nyaki dissectióval
terápiás radiojóddózis (jódfelvevő tumorok estében)
külső sugárkezelés (jódfelvételt nem mutató szövettani típusok válogatott eseteiben) a nyakra és szükség esetén a felső mediastinumra
tartós TSH-szuppresszió

M1
a pT pN-statustól függő műtét, terápiás radiojóddózis, szükség esetén külső besugárzás, tartós TSH-szuppresszió

A follicularis carcinoma primer kezelése

pT1 pN0/N0
féloldali totális lebeny- és isthmus-eltávolítás
tiroxinpótlás

pT2-3 pN0/N0
kétoldali totális pajzsmirigy-eltávolítás
radiojód-ablatio
5 évig TSH-szuppresszió, majd a TSH szubnormális szinten tartása

pT4 pN0/N0
kétoldali totális pajzsmirigy-eltávolítás
radiojód-ablatio
külső sugárkezelés (jódfelvételt nem mutató szövettani típusok válogatott eseteiben) a nyakra
tartós TSH-szuppresszió

pT1-4 pN1a-b
kétoldali totális pajzsmirigy-eltávolítás
a tumorosan érintett kompartment(ek) terápiás dissectiója, minden esetben kiegészítve centrális nyaki dissectióval
radiojód-ablatio/terápiás radiojóddózis
külső sugárkezelés (jódfelvételt nem mutató szövettani típusok válogatott eseteiben) a nyakra és szükség esetén a felső mediastinumra
tartós TSH-szuppresszió

M1
a pT pN-statustól függő műtét, terápiás radiojóddózis, szükség esetén külső besugárzás, tartós TSH-szuppresszió

A medullaris carcinoma primer kezelése

C-sejt-hyperplasia génhordozóban
kétoldali totális pajzsmirigy-eltávolítás
tiroxinpótlás

pT1-4 pN0
kétoldali totális pajzsmirigy-eltávolítás
centrális nyirokcsomó-eltávolítás diagnosztikai céllal
pT4 esetén külső sugárkezelés a nyakra
tiroxinpótlás

bármely pT pN1a-b
kétoldali totális pajzsmirigy-eltávolítás
a tumorosan érintett kompartment(ek) terápiás dissectiója, minden esetben kiegészítve centrális nyaki dissectióval
szükség esetén külső sugárkezelés a nyakra és a felső mediastinumra
tiroxinpótlás

M1
a pT pN-statustól függő műtét, szükség esetén külső besugárzás
radionuklid-kezelés (MIBG, szomatosztatin-analóg)
tiroxinpótlás

Az anaplasticus carcinoma primer kezelése

kétoldali totális (kiterjesztett) pajzsmirigy-eltávolítás
a tumorosan érintett kompartment(ek) terápiás dissectiója
külső sugárkezelés a nyakra és szükség esetén a felső mediastinumra
kombinált citosztatikumos kezelés (3–6 ciklus adandó akkor is, ha nincs kimutatott távoli áttét)
tiroxinpótlás

(Ésik Olga dr., *Pécs*, Édesanyák útja 17.
e-mail: olga.esik@aok.pte.hu)

* A TNM 5. kiadása alapján

GYEDÜLÁLLÓ EREDMÉNYEK

X-SOLVD

Az X-SOLVD[3] vizsgálatban a SOLVD[1,2] vizsgálat közel 7000 betegét követték nyomon a vizsgálat lezárása után 9 éven át.



Az X-SOLVD[3] vizsgálat eredménye bizonyította, hogy a SOLVD Prevenciós ágában[a] néhány éves

Renitec-kezelés

behozhatatlan előnyt

jelentett 12 éven keresztül.

[a] A SOLVD Prevenciós ágban 4228 tünetmentes balkamra-diszfunkciós beteget randomizáltak 3 éves Renitec- vagy placebokezelésre.[1]

TERVEZZEN HOSSZÚ TÁVRA! Renitec BIZONYÍTOTT KARDIOPROTEKCIÓ

X SOLVD

A Renitec

a legtöbbet vizsgált[4] és az egyetlen ACE-gátló, mely több mint egy évtized után is bizonyítottan előnyt nyújt.[3]



A Prevenciós ágban a korábban megkezdett Renitec-kezelés még

- **12 év múlva is**
- **16%-kal csökkentette a kardiovaszkuláris mortalitás** (p=0,0008) **és**
- **14%-kal az összmortalitás** (p=0,001) **rizikóját.**[3]

Referenciák:

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

Copyright © MERCK & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A., 2003.
*A MERCK & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A. leányvállalata
A RENITEC a MERCK & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A. bejegyzett védjegye
06-2004-RNT-03-H-05-JA

MSD

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

TERVEZZEN HOSSZÚ TÁVRA! Renitec BIZONYÍTOTT KARDIOPROTEKCIÓ

Alternatív medicina

Gyógynövény-készítmények. De Smet P. A. (Scientific Institute Dutsch Pharmacists, Alexander str. 11. 2514 JL. The Hague, Hollandia): N. Engl. J. Med.

A gyógynövény-alapú gyógyszereket az Egyesült Államokban egyre gyakrabban alkalmazzák az alternatív gyógyászatban. Ezt bizonyítja egy 1997-es felmérés, amely szerint az előző 12 hónapban a felnőttek 12,1%-a használt gyógynövénykészítményt – szemben az 1990-es 2,5%-kal –, amely 5,1 milliárd dollár kifizetését jelenti. A gyógynövény-készítményeket használók 15,1%-a természetgyógyásszal kezeltette magát és 10,5 millió alkalommal ment el a rendelőbe, amelynek 19,8%-át teljesen vagy részben a betegbiztosítás fedezte.

Szabályozás: A legtöbb gyógytermék az Egyesült Államokban ún. táplálékkiegészítő – nem esik a gyógyszerszabályozás alá, nem igényel standardizálást, mint a gyógyszerek, melyeket a Szövetségi Élelmiszer-, Gyógyszer és Kozmetikum törvény szabályoz. Egyetlen kívánalom az állandó minőség, amit a DSHEA (Dietary Supplement and Health Education Act. 1994. = táplálékkiegészítő és egészségnevelő törvény) előír. A növényi készítmények az előírások garanciája (GMP) nélkül készülnek és piacra kerülnek a hatás és a biztonság bevizsgálása nélkül (FDA – Food and Drug Administration). A feliratok egy része azt tartalmazza, hogy a gyógynövénykészítmény betegség(ek) gyógyítására alkalmas.

Számos európai ország (Németország, Franciaország, Svédország, Ausztria) kidolgozott stratégiával rendelkezik a gyógytermékek engedélyezésére, Németországban gyógyszerként nyilvántartásba vehetők, ha az ún. pozitív monográfiákba tartoznak (információt szolgáltatnak a terminológiáról, összetételről, adagolásról, mellékhatásról, kontraindikációról, alkalmazás módjáról és a hatásról). Ilyen monográfia 300 db van Németországban. A negatív monográfiák kifejtik az elégtelen gyógyhatás mikéntjét vagy az elfogadhatatlan kockázatot. Az Európai Kommissió (Unio) előterjesztett egy javaslatot a tradicionális gyógynövénykészítmények engedélyeztetésére. Amennyiben ez a javaslat elfogadásra kerül, a cikk szerzője javasolni fogja, hogy a tradicionális felhasználás módjáról kaphassanak az érintettek egy kimutatást, anélkül, hogy randomizált kísérletre lenne szükség a hatás igazolására. A referens itt jegyzi meg, hogy a WHO mostanra feldolgozta a tradicionális gyógynövények 3. kötetét, beépítve az eredményes, szakszerűen végrehajtott farmakológiai vizsgálatokat is!

A leegyszerűsített engedélyezési szemlélet előírja a minőség és a biztonság megállapítását kereskedelmi forgalomba hozatal előtt, és lehetővé teszi kereskedelmi forgalomban a felügyeletet, valamint a forgalomból való kivonást is.

Minőség: szükség van a minőségi biztonságra az esetben különösen, ha a hatás nincs dokumentálva. Szükség van a hamisítások és a fertőzöttség kiszűrésére. A szerző az 1. táblázatban botanikai hamisításokat, mikrobiológiai, peszticid, ill. gáznemű, toxikus – nehézfém és gyógyszer – szennyezéseket mutat be. A 2. táblázatban a biztonságra vonatkozóan mutat be cardiotoxicus, hepatotoxicus, neurotoxicus növényi anyagokat. Vesetoxicitásra példa a -aescin szaponin a vadgesztenyéből, vagy az arisztolochiasav tartalmú farkasalma stb. A 3. táblázat interakciókról számol be. Pl. a Ginkgolevél (melyből a referens szerint nálunk is forgalomban vannak készítmények) összeférhetetlen az acetilszalicilsavval, együtt adva fokozottabb vérzést vált ki. A kava-rhizoma alprazolam vagy cimetidin, terazosin nevű gyógyszerek mellett letargiát és tájékozódási zavarokat okozhat stb.

Hatás: Az ellenőrzött, randomizált kísérletek egy részét az 5. táblázatban találjuk. A teljes táblázat elérhető a NAPS- (National Auxiliary Publ. Service) nél West-Hempstead NY 11552. Néhány részletesen vizsgált gyógynövény, mint pl. a Ginkgo (páfrányfenyő), galagonya, törpepálma, orbáncfű, kúpvirág (Echinacea) egyenként is tárgyalásra kerül.

A szerző azt ajánlja a cikk végén: Az orvosok nem ajánlhatnak, vagy írhatnak fel gyógynövénykészítményeket anélkül, hogy azok farmakológiai vizsgálatát szigorú szabályok szerint ne végezték volna el. A klinikusnak tudnia és ismertetnie kell a beteggel a gyógynövénykészítmények hatását. Az orvosnak lehetősége van, hogy kiválassza a lehetséges klinikai adatokat a hatásra nézve, és elmagyarázza mi az a potenciális kockázat, amelytől nem lehet eltekinteni. Nincs formula egy ingadozó szemlélet véghezvitelére, a vitát a pácienssel kell lefolytatni, hogy megértse és akceptálja a gyógynövényterápiát – írja a szerző. A cikk 127 irodalmat idéz, amelyek az utolsó 10 évet ölelik fel, neves szaklapokból.

Petri Gizella dr.

Diagnosztikai kérdések

26 éves beteg lázas respiratorikus infekciója erythemával. Hammerschmidt, S. és mtsai (Medizinische Klinik I, Pneumologie Kardiologie und Intensivmedizin, Universität Leipzig, Németország): Dtsch. Med. Wochenschr., 2003, *128*, 261-264.

Lázas állapotban keletkező bőrtünetek differenciáldiagnosztikájában elég gyakran nehéz a folyamat pontos megítélése és kapcsolata az anamnézissel, valamint a beteg fizikális státusával, pl. exanthemás gyermekbetegségekben. Erythema leginkább lázas, de ezenkívül láztalan betegségekben, így allergiás reakciókban és cutan T-sejtes lymphomában fordul elő. Lokalizált és generalizált előfordulás esetén egyaránt felvetődhet pl. reumás lázban erythema annulare marginatum, borreliosisban erythema chr. migrans és különböző betegségekben erytheme nodosum. Generalizált erythema sokszor gyors lefolyású, a nyálkahártyákra is ráterjed hólyagképződéssel, infekciós betegségekben, azonkívül gyógyszeres eredetű bőrreakciókban.

A 26 éves férfinek mindeddig nem volt lényeges betegsége és Portugáliából hazatérve hirtelen belázasodott. Hőmérséklete 39 °C-ig emelkedett, köhög, nyaka és feje fáj. Négynapos lázas állapot után orvosa amoxicillint és clavulánsavat rendelt, de állapota nem változott. Nyeléskor és hidegrá-

zás alkalmával jobb mellkasi fájdalmai voltak, ezért a konzultáló fül-orr-gégész jobb oldali barotraumára gondolt rhinopharyngitisszel, és a kezelést cefuroximmal folytatta, de ennek ellenére általános állapota rosszabbodott.

Vizsgálatakor a törzs bőrén elvétve kokárdaszerű, 1–2 cm átmérőjű erythemás effloreszcentia volt látható, hólyagképződéssel. A garatmandula fehér-sárgás lepedékkel fedett, a glans penisen erosio látható hámlással. A kötőhártyákon genny. Mindkét tüdő felett vesicularis légzés mellett búgás és sípolás hallható. A has, a végtagok és az idegrendszer lelete normális.

A laboratóriumi leletek közül emelkedett volt a vvs.-süllyedés, a C-reaktív protein és az LDH. Mérsékelten emelkedett volt az α-1- és az α-2-globulin, kapilláris vérgázanalízis szerint respiratorikus parciális insufficiencia volt kimutatható. Mellkasröntgenfelvételen és az echokardiogramon nem találtak kórosat.

A bőrgyógyásznak az volt a véleménye, hogy gyógyszeres v. infekciós erythema exsudativum multiformé-ról van szó, differenciáldiagnosztikusan pedig vírusfertőzés jön szóba.

A mikrobiológiai/szerológiai vizsgálatok sem derítették ki a kórokozót, ezek szerint gyógyszeres reakció volt a legkézenfekvőbb. Atípusos kórokozó gyanúja miatt a kezelést 3 × 1 g erythromycinnel folytatták, lokális terápiával kiegészítve (fundinsavtartalmú kenőcs, szemcseppek, szájöblítés myrrha tincturával). A beteg állapota ezután fokozatosan javult, és a szerológiai vizsgálat alkalmával később kiderült, hogy *mycoplasma pneumoniáról* van szó. A beteg állapota gyorsan javult, a kezelés 6. napján láztalanná vált, a bőrelváltozás halványodott, a vérkép, a vérgázok normalizálódtak a többi elváltozásokkal együtt, ezért a beteget a 18. napon hazaengedték.

Végleges dg.: respiratorikus mycoplasma infekció interstitialis pneumoniával és erythema exsudativum multiformével.

Mycoplasmák gyakran okoznak légúti infekciókat, tünetmentes elváltozásoktól súlyos pneumonáig, ami 3–10%-ban fordul elő. A fizikális lelet atípusos, a fvs.-szám csak mérsékelten emelkedett és a bőrelváltozás kétségtelenül ritka szövődmény, amit gyógyszerek (sulfonamidok, ritkábban más antibiotikumok és antikonvulzívumok, valamint különböző infekciós noxák (mycoplasma, HSV) váltanak ki. A közölt esetben HSV-infekció biztosan kizárható (neg. szerológia), így több, mint valószínű, hogy az antibiotikus terápia következménye volt. Mycoplasma infekciókban gyakran közöltek pulmonalis, hematológiai, neurológiai és dermatológiai szövődményeket. Kisfokú exanthemák ugyan előfordulnak, viszont súlyos erythema exsudativum multiforme ritka komplikáció. A leszűrhető tanulság szerint a bőrelváltozás pozitív szerológia nélkül differenciáldiagnosztikus problémát vet fel.

Bán András dr.

Mégis csak egyszerű mononucleosis infectiosa eset? Chen J. és mtsai (Blair D. C. = Dept. of Med., Div. of Infectious Diseases, SUNY Upstate Med. Univ., 750 Adams Streey Syracuse. NY 13210, USA): Lancet 2003, *361*, 1182.

Adott esetben egy olyan viszonylag egyszerű kórkép is diagnosztikai problémákat okozhat, mint a mononucleosis infectiosa.

A szerzők 19 éves és előzetesen egészséges nőbetege 39,4 °C lázzal, lymphadenopathiával, myalgiával, rossz közérzettel, éjszakai izzadással, fáradtságérzéssel és lábán intermittáló kiütésekkel jelentkezett felvételre. A fehérvérsejtszám ekkor 4,2 × 10^9/l volt, a minőségi képben a lymphocyták aránya 42%, a monocytáké 13%. Az ekkor elvégzett Monospot-teszt negatív volt. Doxycyclin terápiát javasoltak és hazabocsátották. Miután állapota semmit nem változott, betegsége 7. napján újból felvették a Syracuse-ban lévő egyetemi kórházba. Ekkor már a Monospot-teszt pozitív volt, és a kórképet mononucleosis infectiosának tartották. Négynapos klinikai bentlét után vizelete sötétebb színű lett, láza 39,4 °C volt ismét. Cervicalisan kétoldalon lymphadenopathiát, mindkét combján kiütéseket találtak. Tonsillái megnagyobbodottak voltak, de váladékot nem tudtak belőlük kipréselni. Ekkorra a fehérvérsejtszám már 13,0 × 10^9/l-re emelkedett és benne 78%-ban találtak atípusos lymphocytákat. Enyhe thrombocytopenia és diszkrét anaemia is volt ekkor már. Az ún. májműködési próbák valamennyien emelkedettebbek voltak, hepatitis irányában történt vizsgálatai negatívak. Mellkasi és hasi CT-vizsgálat részben pleuralis, részben hasi folyadékgyülem jelenlétét mutatta. Borrelia burgdorferi, valamint Babesia niciroti szerológia negatívnak bizonyult.

A lymphocyták immunfenotipizálása heveny Epstein–Barr-vírus-infekcióra volt jellemző, és nem voltak bizonyítékok esetleges lymphoproliferativ megbetegedés fennállására. Összesen 37 nappal a betegség kezdetétől számítva lett a beteg teljesen egészséges klinikailag és kóros laboratóriumi értékeit tekintve is.

Bár a mononucleosis infectiosa kórképe kezdettől fogva bizonyítottnak tűnt, a pleuralis és hasi folyadékgyülem fellépte megnehezítette a pontos megítélést, az irodalomban előbbiből mindössze 20, asciteses szövődményből mindössze 7 eset ismertetése szerepel, utóbbiakból 5-nek pleuralis folyadékgyüleme is volt. E 2 utóbbi szövődmény ritkasága miatt tartják a szerzők közlésre érdemesnek esetüket.

Iványi János dr.

A „benignus" mutációk súlyossága és prevalenciája a α-miozin nehéz lánc, a cardialis troponin T és az β-tropomiozin génekben hypertrophiás cardiomyopathiában. Van Driest, S. L., Ackerman, M. J., Ommen, S. R. és mtsai ([Michel J. Ackerman], Sudden Death Genomics Laboratory, Guggenheim 501, Mayo Clinic, Rochester, USA MN 55905): Circulation, 2003, *106*, 3085-3090.

A hypertrophiás cardiomyopathiát (HCM) bal kamrai hypertophia jellemzi, kimutatható elsődleges ok nélkül és a myocardiumban myocytadezintegráció, interstitialis fibrosis található, megtartott systolés funkció mellett. Eddigi ismereteink szerint a cardialis sarcomer kódolásáért felelős 10 gén áll kapcsolatban a HCM kialakulásával. A „Familial Hypertrophic Cardiomyopathy Mutation Database" több mint 150 egyedi mutációt sorol fel az érintett génekkel kapcsolatban *[Ref.: Elérhetőség: http//www.angis.org.au/Database/Heatt/heartbreak.html]*.

Számos genotípus-fenotípus korrelációs tanulmány szerint egyes speciális mutációk malignus klinikai lefolyást eredményeznek, mások ún. „benignus" betegségre utaló lefolyást mutathatnak. A β-miozin nehéz láncot kódoló génben (MYH7) legalább 4 mutáció malignus: ezek az R403Q, R453C, G716R és R719W mutációk. Ezzel szemben 6 részleges misszensz mutáció a MYH7 génben (N232S, G256E, F513C, V606M, R719Q és L908V), valamint az S179F mutáció a troponin T-t kódoló génben (TNNT2) és a D175N mutáció az α-tropomiozint kódoló génben (TPM1) benignus mutációként jelennek meg, és nem fokozzák a hirtelen szívhalál kockázatát.

A HCM-es betegek rutinszerű szűrése a speciális mutációkra korai felismerhetőségi lehetőséget nyújt és a korai diagnózis felállítása mellett prognosztikai információt is adhat.

A szerzők 293 nem rokon HCM-es beteg esetében végezték el a genotipizálást a jóindulatú mutációk kimutatására. DNS-minta nyerése írásos bele-

gyezés után történt, és a specifikus *MHY7, TNNT2* és *TPM1* fragmentumokat PCR-technikával vizsgálták, a meghatározásra kerülő DNS-molekulában 8 ilyen jellegű mutációt tartalmazó exont amplifikálták. A szekvenciavariációkat kromatográfia (DHPLC = denaturing high-performance liquid chromatography) segítségével detektálták.

A 293 beteg között összesen 5 (1,7%) benignus mutációt találtak. A betegek közel fele (n = 133,45%) tünetmentes volt. Az átlagos NYHA stádium a 160 tünetekkel jelentkező betegnél 1,9-nek adódott, 27 beteg NYHA 3. vagy 4. stádiumban volt. A betegek kétharmada (67,6%) HCM családi előfordulása szempontjából pozitív anamnézisű volt, háromnegyedük esetében (76,5%) nem volt hirtelen szívhalál jelentkezése familiárisán. Az 5 beteg közül kettőnél R719Q-MYH7 és 3 betegnél L908V-MYH7 mutációkat tudtak kimutatni, de N232S- MYH7, G256E-MYH7, V606M-MYH7, illetve S179F-TNNT2 vagy D175N-TPM1 mutációkat nem találtak. Emellett mind az öt egyénnél a benignus mutációnak tulajdonított eltérések mellett klinikailag már kifejezett súlyos HCM volt igazolható, mind az öt beteg sebészi myectomiára szorult, 3 közülük hirtelen szívhalál szempontjából pozitív családi anamnézisű volt, és egy serdülő korú beteg esetében orthotop szívátültetésre is sor került. Az átlagos életkor a diagnózis felállításakor 25 év volt. A szerzők ezt követően ismertetik az öt beteg kórtörténetét is.

A HCM molekuláris alapjainak megismerésére vonatkozó tegnapi felfedezések után, a genotípus-fenotípus korrelációs tanulmányok megismeréséből adódó kombinációk a vázát adják a holnap jobb megértéseihez azokról a pontos mechanizmusokról, amelyek révén csökkenteni lehet a bal kamra hypertrophiát és a hirtelen szívhalál kockázatát. Bár lehetőség adódik 4 rutin szűrés során azon egyének kiemelésére, akik malignus vagy benignus mutációt hordoznak a szerzők eredményei szerint a célzott szűrés során kevés ilyen esetet fognak találni. A betegek tájékoztatása ezen genetikai eltérésekről nagy jelentőségű klinikai szempontból, de a terápiában például a profilaktikus implantálható cardioverter defibrillátor (ICD) indikálása nem a beteg specifikus genotípusán fog alapulni. Mindazonáltal a genotipizálás kétségtelenül fontos szerepet fog játszani azon családtagok kiemelésében, akik valamilyen sarcomereltérést hordoznak magukban HCM-re utaló jel vagy tünet jelentkezése nélkül.

Orosz István dr.

Immunológia

Shattuck-előadás – Az immunrepertoár diverzitása és az immunreguláció. Schwartz, R. N. Eng. J. Med., 2003, *348*, 1017-1026. (www.NEJM.ORG)

A szerző érintve az immunológia történeti fejlődését, kitűnő összefoglalóját adja az immunválasz mechanizmusának és szabályozásának.

Említi Paul Ehrlich zseniális első hipotézisét (1900), majd Burnet klónszelekciós elméletét (1950). Miután Kabat (1980) sikeresen felvázolta, hogy az immunglobulinláncok konstans és variabilis gének által kódoltak, a szerző egy jó ábrán bemutatja, hogyan alakul ki az immunglobulinok specificitás tekintetében meglévő diverzitás.

Röviden érinti a T-sejtek antigénfelismerési mechanizmusát – az antigénprezentálással együtt. Ezt követően foglalkozik a T-sejt érési folyamatával a thymusban, azaz a pozitív és negatív szelekcióval – különös tekintettel az autoimmunitás elkerülésére.

A következő rövid szakaszok a T-sejtek aktiválásával, annak szabályozásával foglalkoznak, beleértve a T-szuppresszor sejtek sokáig vitatott létezését.

Egy következő fejezet az orvosi gyakorlatban alkalmazott immunszuppresszív szerek kérdését érinti, majd rövid áttekintést nyújt a monoklonális antitestekről, a rekombináns fúziós proteinekről.

A közlemény formában megjelent előadást a szerző 103 irodalmi citátummal zárja.

[Ref.: Az összefoglaló értékelése ebben az esetben ízlés dolga, hiszen lehetetlen egy ekkora témáról nem szubjektív áttekintést nyújtani.]

Kétyi Iván dr.

Mikrobiológia és fertőző betegségek

Az antibiotikummal kapcsolatos hasmenés. Lenzen-Grolβimlinghaus, R., Strohmeyer, G. (Evangelisches Geriatriezentrum Berlin Krankenhaus Mörsenbroich Rath, Düsseldorf, Németország): Dtsch. Med. Wochenschr., 2003, *128*, 437-439.

Az antibiotikummal kapcsolatos diarrhoea olyan hasmenés, ami valamilyen antibiotikus terápia mellékhatása; gyakorisága elég változó, hiszen ampicillin szedése után 5–10%-ban, ampicillin + klavulánsav esetében 10–25%-ban, cephalosporinokkal, chinol-származékokkal, clarythromycin és tetracyclinek esetében 2–5%-ban fordul elő. Megjelenése független az alkalmazásmódjától, azaz per os és parenteralis terápia egyaránt képes hasmenést kiválatani.

A klinikai tünetek változatosak: izolált hasmenéstől súlyos colitisig terjedhetnek, hasi görcsökkel, lázzal, leukocytosissal, hypalbuminaemiával, aminek fehérjevesztés, exsiccosis, elektrolitzavar a következménye. Endoszkópos vizsgálatnál, elsősorban Clostridium difficile toxin indukált gyulladás esetében pseudomembranosus colitis észlelhető a nyálkahártya típusos sárgás lerakódásaival.

A kiváltó ok a betegek 10–20%-ában Cl. difficile infekció, de egyéb enteropatogén kórokozók is képesek rá; Salmonellák (S. newport multiresistent, gyakran chinolok adásával kapcsolatban), Clostridium perfringens A (enterotoxintermelődés), Staphylococcus aureus (methicillinrezisztens, S. metronidazolrezisztens). A candida speciesek patogenitása kérdéses, de ha a székletben a csíraszám > 100 000/g, nystatin terápiára van szükség. A folyamatnak lehet nem infekciós oka is, többek közt a gastrointestinalis motilitás közvetlen stimulálása pl. erythromycinnel (motilinagonista, klavulánsav), a colon fiziológiás baktériumflórájának megváltozás/csökkenése, emésztetlen szénhidrátok v. primer epesavak okozta ozmotikus diarrhoea. Ezenkívül olyan gyógyszerek, melyek a bélmotilitást fokozzák (pl. laxativumok, nem szteroid antireumatikumok, kolinerg szerek, valamint laktóz- és/vagy szorbittartalmú készítmények. A leggyakoribb kórokozó a *Cl. difficile*, melynek szerepét a pseudomembranosus colitis patogenezisében 1978-ban ismerték fel. A bakteriális toxinok a vastagbél gyulladásán kívül ellenanyag-képződést is kiváltanak. Rizikófaktorok közül 60 éven felüli életkor, hosszú idejű hospitalizáció, előzetes antibiotikum kezelés, citosztatikumok említendők. Újabb vizsgálatok szerint *Cl. difficile* toxin A elleni IgG antitestek hatására a klinikai tünetek enyhülnek, és gátolják a folyamat recidíváját.

*A diagn*osztika felöleli a vér- és a székletvizsgálatot, a kolonoszkopiát, UH- és CT-vizsgálatot, viszont döntő jelentősége van a mikrobiológiai vizsgálaton kívül az A és/vagy B toxin meghatározásnak, ami történhet szövetkultúrából – roppant érzékeny, mivel 10 pg koncentráció is kimutatható – azonkívül ugyancsak toxin-

vizsgálat ELISA-val, mellyel a határérték 100–1000 pg A v. B. toxin. A téves negatív vizsgálatok aránya a szövetkultúrával szemben 10–20%. Ajánlatos több székletminta egyidejű vizsgálata.

A tüneti terápia elsődleges célja a folyadék és a sóvesztés pótlása, lázcsillapítás és a keringés kontrollja. A gyanús antibiotikum további adását azonnal fel kell függeszteni; mindez a legtöbb esetben eredményes. Lényeges, hogy a terápia feltétlenül per os készítményekkel történjen. Metronidazol dózisa 3500 mg/d v. 4250 mg/d vancomycint 4125 mg/d adagban ajánlatos adni; erre betegek 90–97%-ra reagál. Legalább tíznapos terápia szükséges, melynek során a láz már az első napon csökken és 4–5 nap múlva a széklet is rendeződik.

Metronidazol általában effektívebb, mint vancomycin, mivel kevésbé költséges és gátolja a vancomycinrezisztens törzsek kialakulását, sőt szükség esetén parenteralisan is adható, mivel így is megfelelő koncentrációra képes a colonban. Iv. vancomycin nem kerül a colonba. Ha a klinikai kép 3–5 nap múlva nem javul, akkor szondán keresztül v. közvetlenül a vastagbélbe kell adni, főleg akkor, ha a betegnek ileusa is van. Terápiarezisztens esetekben sor kerülhet colectomiára is.

Effektív terápia ellenére a betegek 20–25%-ában recidíva jön létre, aminek időpontja változó, néhány nap v. akár két év, leggyakrabban két hónap. Legfőbb oka endogén reinfekció spóraképződéssel – vancomycin spórákkal szemben inaktív – szerepe lehet azonban szelektív IgG1- és IgA-hiánynak is, sőt mutáns Clostridium törzseknek a normális bélflóra hiánya esetében.

A recidíva kezelése is különféleképpen történik. Az első recidívában ugyanaz a kezelés ajánlott, mint az első infekcióban, azaz metronidazol v. vancomycin per os, mivel az utóbbi a spórákkal szemben inaktív. Intermittálva tanácsos adni, pl. 125 mg kétnaponta 4–6 héten keresztül. Emellett az első recidívában *Saccharomyces boulardi* (Perenterol®) ajánlott, mivel csökkenti az ileumban az A-toxin termelését és proteázszekréciót vált ki, ami az A-toxinhoz kötődik.

Általában egyhónapos szedését javasolják, multiplex recidívák esetében 12 hónapig. Alternatív terápia: cholestyramin (34 g/d) a Cl.-toxinok megkötéséhez, továbbá immunglobulinhiány esetében 200–400 mg/kg minden 3. héten, míg a tünetek meg nem szűnnek.

Bán András dr.

A Lyme-borreliosis cardiovascularis megnyilvánulásai. Scheffold, N., Klein-Berger, J., Sucker, Ch., Cyran, J. (Klinikum Heilbronn; Am Gesundbrunnen 20-24, D-74078 Heilbronn, Németország): Dtsch. Ärztebl. 2003, *100*, A, 912-920.

A Lyme-kór dermatológiai, neurológiai és ízületi tünetekből álló kórképét cardiovascularis szövődmények egészíthetik ki, ha ritkábban is (4–10% gyakoriságban). A kórokozó (Borrelia burgdorferi) átvivője az Ixodus ricinus kullancs. Ausztriában és Szlovéniában a megbetegedés gyakorisága évente 120–140 eset 100 000 lakosra számítva. A kullancs Borreliával való fertőzöttségét Európában 20%-ra becsülik.

A Lyme-kór cardialis megnyilvánulását 1980-ban írták le. A nemek aránya borreliosisban megközelítőleg 1:1, a cardialis szövődményeknél 3:1 (női túlsúly). A Lyme-carditis korai tünete elsősorban AV vezetési zavar, ami a perimyocarditis része; reverzibilis és jó prognózisú. Ezzel szemben a gyulladásos cardiomyopathia ritkább, de rosszabb prognózisú késői manifesztáció.

Az akut Lyme-carditis nemritkán izoláltan lép fel, 4–83 napra az erythema migrans után 3 héttel, leggyakrabban átmeneti, múló jellegű AV-blok formájában. Harmadfokú blokk 50%-ban fordul elő, rendszerint 6 hét alatt spontán gyógyul. Kb. 8%-ban perzisztáló AV-blokk, néha pedig megnyúlt PQ-idő (I. fokú AV-blokk) marad vissza. Ritka esetben pacemaker szükséges állandósult bradycardiás vezetési zavar miatt. Gyakran megfigyelhető nem specifikus elváltozás, mint süllyedt ST-szakasz és negatív T-hullám.

A krónikus cardialis manifesztáció a dilatativ gyulladásos cardiomyopathia, ami azonban nagyon ritka.

Treponema pallidum és Borrelia burgdorferi következményeként kialakult vasculitisről többször is történt esetismertetés.

A Lyme-kór diagnózisa az anamnézis és a klinikai kritériumok alapján probléma nélkül történik. A leggyakoribb tünet, az erythema migrans klinikailag egyértelműen felismerhető, mégis a pácienseknek csak 58–82%-a veszi észre. Az akut perimyocarditis tünetei ezzel szemben nem specifikusak: dyspnoe terhelésre, szívdobogás, tachycardia, mellkasi fájdalom, esetleg pericardialis dörzszörej. Ha az EKG Lyme-carditisre utaló leletet eredményez, laboratóriumi vizsgálatok vezetnek tovább.

Mivel a szerokonverzió 4–6 hét között következik be, szűrésre ELISA használatos Borrelia-specifikus IgM és IgG antitestek kimutatására. Sajnos e vizsgálatok szenzivitása és specificitása jelentősen ingadozik, s hamisan pozitív lelettől pozitív keresztreakciók Treponema pallidumra, és Epstein–Barr-vírusra, E. colira, valamint autoimmun betegségekre bizonytalanságot okoznak. Negatív lelet nem zárja ki a korai infekciót. További laboratóriumi lehetőségek: kórokozó bizonyítása DNS segítségével, gallium-szcintigráfia, antimiozin-szcintigráfia (indiummal jelzett monoklonáris antitestekkel) valamint MR *[Ref.: Igen drága, alig elérhető vizsgálatok.]*

A kullancs eltávolítása a legfontosabb feladat, mivel a Spirochaeták generációja 6–20 órát vesz igénybe; sajnos, gyakran vagy észrevétlenül marad a kullancs, vagy későn kerül felismerésre és eltávolításra. *[Ref.: fontos azonban, hogy eltávolítása csipesszel történjen és nem a régen propagált „megfullasztással" olajcseppel, vagy ragasztóval!]*

A klinikailag megnyilvánuló bradycardia kórházi kezelést igényel. A magas spontán remisszióra való hajlam miatt a pacemaker beültetését nem kell elsietni.

A doxycyclin a választandó antibiotikum, akut Lyme-carditis esetében pedig a ceftriaxon. Szteroid alkalmazása nem általánosan ajánlott.

Az USA-ban 1999-ben oltóanyagot hoztak forgalomba (LYMErix): jó tolerancia – hatékonyság jellemzi. Most van folyamatban egy európai oltóanyag kifejlesztése is.

[Ref.: A Lyme-kórt 1975-ben írták le Steere és mtsai a Connecticutt állambéli Lyme városkában. A kórokozót Willy Burgdorfer azonosította 1981-ben. Mindazonáltal Polly Murray háziasszony kitartó és analitikus látásmódjának köszönhetően 48 esettel kapcsolatos részletes feljegyzései alapján tette meg jelentését a hatóságoknak, akik ennek alapján látva munkához tisztázták az addig „nyári grippének" vélt betegséget.

Az NSZK-ban egy falusi körzeti orvos (D. Hassler) szerzett maradandó érdemeket a kórkép ismertté válásában. A fiatal orvosnak feltűnt körzetének átvétele után, hogy a lakosság majdnem 20%-a köszvényesként szerepelt az orvosi kartotékrendszerben. Kitartó munkával és ráérzéssel sikerült bizonyítania, hogy a lakosság 17%-a Borrelia pozitív volt: nyilván a kórképhez tartozó ízületi panaszokat értelmezték előtte tévesen köszvényes eredetűnek.

A kullancsról már régóta tudott, hogy az emlős állatot annak vajsavszaga alapján találja meg, erre pedig vagy a füvön vagy egy ágon várakozik, s mikor egy emlős állat alatta vagy mellette elhalad, egyszerűen ráereszti magát, majd vékony és hő vérellátású bőrt keres, ahol befurakodva tele szívja magát vérrel.

A kullancs legfontosabb „zsákmányállata" az egér, Lyme városka körül az őz és szarvasállomány.

Lyme városka körül a betegség egyre gyakoribb fellépésének oka az volt, hogy a mezőgazdaság hanyatlását követően a felhagyott szántóterületek helyét erdők foglalták el, ami a szarvasállomány nagymérvű elszaporodása révén az Ixodus dammini (a szarvasok kullancsa) extrém elszaporodásához vezetett. Tanulságos eset a természetben érvényesülő kölcsönös kapcsolatok és befolyások megvilágítására is.]

Szőcs Károly dr.

Onkológia

Az emlő invazív lobularis és ductalis carcinomája gyakoriságába észlelhető változások. Li, Ch. I. és mtsai (Division of Public Health Sciences, Fred Hutchinson Cancer Research Center, 1100 Fairview Ave N. Mp. 3810, P.O.Boksz 19024, Seattle, WA 981009-1024, USA e-mail: cili@fhcrc.org): JAMA, 2003, *289*, 1421-1424.

Az utóbbi években több olyan közlemény vetette fel annak lehetőségét, hogy a kombinált ösztrogén és progeszteron szubsztitúciós terápia hatására az emlőrákok gyakorisága megemelkedett. A szerzők az egyesült államokbeli 9 centrumban vizsgálták ezt a kérdést és foglalták össze eredményeiket. Azt találták, hogy a vizsgált 198 140, 30 évnél idősebb, invazív emlőrákos nőbeteg közül a ductalis emlőrákok gyakorisága nem emelkedett, a lobularisoké viszont igen. Míg utóbbiak aránya az emlőrákok között 1987-ben csupán 9,5% volt, 1999-ben már 15,6%. Osztják az irodalomban található azon véleményeket, hogy a kombinált hormonszubsztitúciós kezelésnek szerepe lehet a lobularis invazív emlőrákok gyakoribbá válásában.

Besznyák István dr.

Túlsúly, obesitas és rákhalálozás. Calle, E. E és mtsai (Amer. Cancer Soc., Atlanta: 1599 Clifton Rd., NE, Atlanta,USA e-mail: jcalle@cancer.org.): N. Engl. J. Med., 2003, *348*, 1625-1638.

Több mint 900 000 felnőtt prospektív, 16 éves kísérése történt, melynek során az 1982-ben észlelt testtömegindexük és a bekövetkezett 57 145 rák okozta halálozás kapcsolatát kereséték. Azon férfiak sorában, akiknek 40 feletti volt a BMI-jük, 52%-kal, a nők között 60%-kal volt gyakoribb a rákhalálozás. Ez 1,52, illetve 1,62 relatív rizikót jelent. Elsősorban az emésztőrendszeri megbetegedések voltak gyakoribbak, de a veserák, a non-Hodgkin-lymphoma és a myeloma multiplex is gyakrabban fordult elő. A növekvő BMI-vel arányosan nagyobb számban jelentkezett a gyomor és a prostata, illetve az emlő, az uterus, a cervix és az ovarium rákja. A túlsúly és obesitas jelenlegi előfordulása az USA-ban a férfiak összes rákjának 14, a nők rákjának 20%-áért okolható.

Apor Péter dr.

Orvos és jog

Figyelem! Orvosi indikáció nélkül testi sértés a kívánságra végzett császármetszés. Schuld, G., Otterjahn, H. (München, Németország) Fortschr. Med., 2003, *145*, 18.

A folyóirat 11. idei számában egy cikk jelent meg a kívánságra történő császármetszésről *[Ref.: Ezt referáltam is.]* és már az ezt követő harmadik számban, a 14-ben, meg is jelenik a hozzászólás.

Egy nőgyógyász professzornő szerint akkor kerül ez szóba, ha a terhes és a szülész mindketten felette félősek.

Egy jogász szerint kizárólag kérésre történő műtét esetén túl nagy a műtéti kockázat és per esetén a bíróság elmarasztalhatja az orvost az orvost azért, mert előre nem hívta fel a terhes figyelmét arra a lehetőségre, ami adott esetben fel is lépett, és így végső soron testi sértést okozott az orvos.

Kizárólag hiúság miatt nem végeztetnek császármetszést, hisz akik ezt kérik, utánanéznek minden mellékhatásnak, mindent meggondolnak, mégpedig jobban, mint akik a hüvelyi szülést vállalják minden meggondolás nélkül, pedig ennek is van veszélye. Jobb lenne, ha a terhesek mindkét variációra, azok veszélyeire kapnának felvilágosítást, hogy reálisan döntsenek.

Aszódi Imre dr.

Orvosi szociológia

Egyedül élő szülők gyermekeinek halálozása, súlyos betegségei és sérülései Svédországban: népességi adatokon nyugvó vizsgálat. Weitoft, G. R., Hjern, A., Haglund, B. és mtsa ([Gunilla Ringback Weitoft] Centre for Epidemiology, Swedish National Board of Health and Welfare, 106 30 Stockholm, Svédország, e-mail: gunilla.ringback@sos.se): Lancet, 2003, *361*, 289-295.

A válás pszichésen megviseli a gyermekeket – ezen a közismert tényen túl vizsgálódott az a svéd orvoscsoport, akiknek a Lancetben megjelent cikkét a szerkesztőség felkérésére ismertetem.

Az egységes és pontos népességi adatnyilvántartásnak köszönhetően a szerzők közel 1 millió gyermek sorsát vizsgálták 8 év leforgása alatt. Az adatok alapján 65 085 gyermeket találtak, akit 1 szülő nevelt. 921 257 olyan hasonló korú gyermek adataival hasonlították össze őket a vizsgálandó szempontok szerint, akik mindkét szülőjükkel együtt laktak (1999-ben a 17 éves svéd gyermekek $^1/_4$-e egyszülős családban élt). A családokat több szempont szerint vizsgálták: a szülők életkora, iskolázottsága, szociális helyzete, születési helye (svéd, európai, egyéb), nagy- vagy kisvárosban laknak, illetve hogy van-e pszichiátriai betegsége, alkohol vagy drogfüggősége. A vizsgált 8 év alatt összesen 1912 gyermek halt meg. Az egyszülős családban élő 13–17 év közötti fiúk másfélszer gyakrabban haltak meg, mint azonos korú kétszülős társaik, a lányoknál jelentős különbség nem volt. Az alacsony képzettségű szülő esetében, ha egyedül nevelte gyermekét, szintén emelkedett a halálozási arány.

Az egyszülős család – a halálozás szempontjából – előnyt jelentett, ha nem európai származású volt, 4 vagy annál több gyermeket nevelt. A kétszülős családban a szülők alkohol- és drogfüggősége a gyermek magasabb halálozási esélyével járt az egyszülős családdal szemben. A halálozási okok közül az öngyilkosság a lányoknál, az erőszakos halál, a mérgezés és a drogfüggőség a fiúknál jelentett nagyobb kockázatot az egyszülős családokban.

A kórházi ápolást igénylő betegségek közül a közlekedési balesetek és az esések + mérgezések arányában nem volt különbség az egy- és kétszülős családok között, az összes többiben (pszichiátriai betegség, öngyilkossági kísérlet, erőszakos sérülés, alkohol és drog okozta megbetegedés) a kétszülős családok gyermekei kevésbé voltak érintve.

A statisztikai adatok alapján a szerzők kiszámolták: ha a gyermekeket 2 szülő nevelte volna, 52 haláleset, 608 öngyilkossági kísérlet, 497 alkohollal és 454 droghasználattal

összefüggő kórházi ápolási eset lett volna elkerülhető 1 millió svéd gyermek körében.

Hidvégi Edit dr.

Sportorvostan

A belégzőizomzat edzésének specifikus hatása és a hatás tartama. Romer, L. M. és MCConnell, A. K. (John Ronkin Lab. of Pulm. Med., Univ. of Wisconsin, 504 Walnut St, Madison, USA WI 53726, e-mail: romerlm@hotmail.com): Med. Sci. Sports Exerc., 2003, *35*, 237.

Vajon a légzőizomzat fejleszthetőségére is érvényes-e az edzéshatás specifikus volta, és az edzés abbahagyását mennyire követi a teljesítmény csökkenése? Egészséges, 25–30 éves férfiak és nők három csoportja a Power-breathe eszközzel 9 héten át, heti 6 napon, naponta kétszer a következő belégzőizom-edzést (IT) végezte: 310 maximális erejű, 1–2 másodperces belégző erőkifejtést 1 mm-es lyukú nyíláson át, a reziduális volumentől indulva (A). A másik csoport külső ellenállás nélkül végzett 30 maximális belégzést (B), míg a harmadik csoport a maximális belégzőerő felével végezte a 30 belégzést (C). A negyedik az edzést nem végző kontrollcsoport volt. A 9 hét elteltével az A, B és C csoportból random kiválasztással a fenntartó vagy az edzést teljesen abbahagyó társaságba kerültek a személyek. A fenntartás az eredeti edzés folytatását jelentette, de csak heti két napon, tehát egyharmadnyi edzésadagot. További 9, illetve 18 hét múlva ismételték a méréseket.

A maximális belégzőnyomás az A, B és C csoportban 48, 25 és 64%-kal nőtt. A nyomás kifejtésének sebessége („izomkontrakció sebessége") 59, 10 és 29%-kal nőtt. Az A csoportban a maximális nyomás, a B csoportban a maximális áramlás fejlődött a legnagyobb mértékben, a C-ben harmonikus volt a növekedés – tehát az edzésspecificitás elve érvényesült. A hatások az edzésperiódus hatodik hetében már megközelítették a 9. héten elért maximumot. A spirometriás mutatók nem változtak az edzés folyamán, a kontrollcsoport összes adata változatlan maradt.

A fenntartó edzést végzők megtartották a 9 hét alatt elért légzőizomteljesítményt, a detréning az izomteljesítmény és az erő 17 és 7%-os – nem teljes – csökkenését hozta.

A légzőizomzat fejlesztésében is szem előtt tartandó az edzésspecificitás elve („az a funkció fejlődik leginkább, amelyet gyakorlunk"). A hatás 3–6 hét alatt bekövetkezik, tetőzésjelenség észlelhető. Az elért hatás megtartható egyharmadnyi edzésmennyiséggel is, egyébként néhány hónap alatt elvész.

Apor Péter dr.

Az izom vérátáramlása, a mitokondriumok működése és az öregedés. Terjung, R. L. és mtsai (Coll. Vet. Med., Univ. of Missouri, Columbia, USA MO 65211): Intern. J. Sport Nutr. Exercise Metab., 2002, *12*, 368.

A vázizom mitokondrium kapacitása, a szövet vérátfolyása és az oxigénkinyerés erősen összefüggő funkciók, kísérletesen nem is lehet egymástól függetlenül változtatni ezeket. Ha a szív elegendő vért szállít, az izom vérátáramlása szabja meg az oxigénfelhasználás nagyságát, amely az izom kapillárisellátottságától függ. A „kapillaritás" azonban nem egyszerűen diffúziós távolságot jelent az endothelsejt és az izomrost között. Az állóképes vörös rostok (I és IIa) körül több a kapilláris, nagyobb a rostokban a mitokondriumok összvolumene. Az állóképességi jellegű edzés mindezeket növeli, az inaktivitás csökkenti.

Az egész testtel végzett izommunka során egy izomba kevesebb vér jut, mint amennyi az izmon maximálisan átáramolni képes, amint ezt a klasszikus, egylábas kerékpárterhelések során végzett mérések igazolták. A szív perctérfogata és a vér eloszlása ilyenkor a korlátozó tényező. Az idősek maximális szívperctérfogata kisebb, mint a fiataloké, és a redisztribúció sem annyira „tökéletes": a vér nagyobb hányada áramlik a nem izom szervekbe, (splanchnicus, vese, bőr), mint a fiatalokban. A 60 éves kor felett az izmon átfolyó vérmennyiség ugyanazon terhelésnél kisebb, mint fiatalokban, s ez csak úgy lehetséges, ha az oxigénkinyerés nagyobb mértékű, ami elsősorban az idős sportolókat jellemzi. Az egész test maximális oxigénfelvevő képessége lineáris kapcsolatban van az izomtömeggel, de ez az egyenes az idősebbek esetében alacsonyabban fut. Az izom maximális oxigénfelhasználó képessége a korral nem változik, 140 ml/perc/kg izom érték körülire tehető minden életkorban.

Az izom kapillárisellátottságának jellemzésére a rosttal kontaktusban lévő kapillárisok számát tartják a legjobbnak a szerzők, ez a rostatrófia és az angiogenezis történéseit is követi. Ha egy rosttal 5 helyett 7 kapilláris érintkezik, nagyobb a diffúziós felszín, rövidebb a diffúziós távolság, hosszabb ideig lehet kapcsolatban a vörösvértest az izomrosttal (transit time). Az öregedés vagy a (relatív) inaktivitás az oka, ha csökkent a kapillaritás? A veterán sportolók izmainak kapillarizációja kedvezőbb lehet, mint a fiataloké, és ez nemcsak az egész életen keresztül végzett edzéseknek, hanem tréningbe állva az idős korban is nagymértékű angiogenezisnek köszönhető. Azonos oxigénellátottság mellett az edzett izom mintegy 25%-kal több oxigént képes feldolgozni. Az ilyen izom kapillaritása és mitokondriumtartalma nagyobb. Az idős ember izma éppen olyan edzésalkalmazkodásra képes, mint a fiataloké.

A korral a mitokondriális genom mutációinak esélye egyre nagyobb, és nyilvánvaló, hogy a szubletális mutációk egyre gyakoribbak. Ezek klinikai jelentősége azonban nem tisztázott, például az elektrontranszport enzimaktivitásai nem csökkennek a korosodással, a citokrómoxidáz aktivitását a felére csökkentve nem csökken az izom aerob kapacitása. Ha viszont a III. komplex aktivitását csökkentik, az izom teljesítőképessége és oxidatív kapacitása jelentősen sérül. Az edzés a III. komplexen át az elektronfolyamot akár 60%-kal is növelni képes, mialatt az izom aerob kapacitása 30%-kal nő. Vajon a kapillarizáció kisebb mértékű növekedése a magyarázat erre az aránytalanságra?

Hacsak orvosi ellenjavallat nincs, az idősödő ember is nyer az edzéshez alkalmazkodással, ha a fizikailag aktív életformát választja.

Apor Péter dr.

A terhelés anyagcsere- és vérkeringési hatása a subcutan zsírszövetre és az izomra. Boschmann, N. és mtsai (German Inst. of Human Nutr., Arthur-Scheunert Alle 114-116, Bergholz. Rehbrücke, Németország 14558, e-mail: boschman@www.dife.de).

A köldök mellett és a comb zsírszövetébe, valamint a combizom lateralis fejébe mikrokatétert helyezve Ringer + 50 mM etanollal mikrodializist végeztek 33 év körüli, 25% testzsírral bíró férfi és nő kísérleti személyeken annak vizsgálatára, hogy a testtájak és a nemek szerint különbözik-e a vérátáramlás és a zsírfelhasználás a vizsgált szövetekben. A biciklizö terhelés az aerob kapacitás felével, 70 percig tartott, és ezt követően is 40 percen át mérték etanolhígításos módszerrel az etanolarányt, a glicerin-, a tejsav- és piroszőlősav-koncentrációt. Nyugalomban az abdominalis (a) és a femoralis (f) zsírszövet vé-

rátáramlása nem különbözött, de nőkben kissé nagyobb volt. A terhelés alatt az abdominalis zsírszövetben nem változott a véráramlás, míg a femoralis zsírszövetben mintegy 20%-kal, az izomban pedig 4–5-szörösre nőtt. A glicerin a zsírszövet dializátumában 2–3-szorosra nőtt mindkét nemben, az izomban pedig a férfiakban négyszeresre, a nőkben ötszörösre emelkedett a terhelés 60. percében, a nőkben jelentősen magasabb lipolízist jelezve. A férfiak ekkorra steady state állapotot értek el az izom zsírfelhasználásában, a nők glicerinértékei tovább emelkedtek. A tejsav a zsírszövetből megduplázódva folyt ki a terhelés alatt, az izomdializátumban több mint kétszeresére nőtt. A piroszőlősav kis mértékben emelkedett az izomdializátumban a terhelés során. A légzési hányados 0,82-ről 0,85-re, nem jelentősen változott.

Az izom zsírraktára a terhelés alatt sokkal fontosabb energiaforrás, mint a bőr alatti zsírszövet. A nők fokozottan képesek ezt a forrást igénybe venni. További vizsgálatokra van szükség annak megismerésére, hogy az inzulinrezisztenciához, az obesitas kifejlődéséhez és kezeléséhez van-e ennek a felismerésnek köze.

[Ref.: Az alakformáló eljárások – akár a vastagnak tartott testrész alatti izomzat foglalkoztatása, akár egyéb fizikai behatások – tapasztalatokra, anekdotákra és hiedelmekre hivatkoznak, tudományos igazolásukról a referens nem tud. A referált módszer alkalmas lehetne e kérdés vizsgálatára is.]

Apor Péter dr.

Terheléssel kapcsolatos collapsus. Speedy, D. B. és mtsai (Sports Care, 179A Hill Rd, Manurewa, Auckland, Új Zéland): Physician and Sportsmed., 2003, *31*, 31.

A futóversenyek célvonalánál összeeső sportoló az esetek nagyobb hányadában az úgynevezett „terheléssel kapcsolatos collapsus" (TKK, angolul EAC) tüneteit mutatja: öntudata ép, szívműködése és vérnyomása fekvő állapotban normális, a nyálkahártyák nem szárazak, rectalis hőmérséklete nem magasabb 40 °C-nál, nincs kézfejödémája. Az észlelő személyzetnek 1–2 perc alatt kell döntenie a teendőkről.

A célbaérés előtt bekövetkező collapsus csaknem mindig súlyos orvosi probléma tünete – a cikk nem erről szól.

A hosszú távú (tömeg)futóversenyek, a maratoni befutójánál a résztvevők 0,2–3,7%-ánál észleltek collapsust, a Twin Cities Marathon 12 éve alatt 1,13%-ban fordult elő, 5–20 °C-os külső hőmérsékletek mellett. Az ultramaraton 56 kilométerének lefutása vagy az ultratávú triatlon befutójánál 17–27%-ban észlelik a jelenséget. Míg az 1940-es években „hőkimerüléssel" magyarázták, ma a futás abbahagyáskor megszűnő izompumpa hiányát, valamint az alsó végtag kapacitásereinek és vénáinak kitágulását okoljuk a tünetekért, vagyis a posturalis hypotensio speciális esete áll fenn. A vénás telődés hirtelen csökkenése a vérnyomás 20 Hgmmnél nagyobb zuhanásával járhat, s ehhez a jobb pitvari Barcroft–Edholm-reflex által kiváltott vasodilatatio is hozzájárul. Nincs adat arra, hogy a TKK-s sportoló testhője, hidratáltsági állapota, elektrolit- és vércukorszintje eltérne a tüneteket nem mutató befutókétól. A teendő a medence és az alsó végtag felpolcolása, magasabban tartása, amely néhány – legfeljebb 30 perc – alatt megszünteti a collapsust, s ekkor már álló helyzetben is normális a vérnyomás, a szívműködés.

Elkülönítő diagnózis: a szívleállás észlelése a legfontosabb, de ez a befutónál szerencsére igen ritka esemény, még a tömegversenyeken is. A második legfontosabb a mentális funkciók észlelése: ha zavart a sportoló, akkor sürgősségi kezelésre szorul. Hyperthermia és hőstroke, hyponatraemia, hypoglykaemia, speciális esetekben (pl. hegymászáskor) hypothermia a magyarázat ilyenkor.

Csak a rectalisan mért hő informál kellően! Az eszméletlen, 41 °C feletti maghőjű sportoló hőgutát kapott s amíg kórházba nem kerül, babafürdető edény jeges vizébe kell a testét meríteni, ez percenként kb. 1 °C-kal csökkenti a testhőt. Ha az eszméletlen sportoló maghője 40 °C alatt van és normális a pulzusa és vérnyomása is, minden bizonnyal hyponatraemiás.

A pulzust és vérnyomást állva is kell mérni, hogy a posturalis hypotonia bizonyított legyen. A nem TKK jellegű kollapszusok során nem rendeződik percek alatt a keringés a fenti fektetés mellett sem.

A dehidrációt a száraz nyálkahártya, a beesett szemek, képtelenség a köpésre, a csökkent bőrturgor, a rajthoz képest nagy testsúlycsökkenés jelzi; az utóbbi miatt az ultra-számokban kötelezővé szeretnék tenni a rajt előtt a testsúlymérést. A túlhidráltságot az okozza, hogy a sportoló a verseny közben túl sokat iszik. A helyes tanács nem az, hogy „igyék amennyit csak tud", hanem az optimális folyadékpótlás. A hyponatraemia zavart állapottal jár, de a rectalis hő nem magasabb 40 °C-nál. Kézfejödéma, az óraszíj vagy a gyűrű szorítása utal a hiperhidráltságra. A rutinszerű infúzióbekötés collapsus esetében azért sem indokolt, mert ilyenkor legfeljebb hipertóniás sót szabad(na) adni, de a diuresis kivárása vagy kis adagú diuretikum megoldja az állapotot. Ha a klinikai kép súlyos, ha 125 mmol/l alatt van a nátriumszint, akkor feltétlenül szükséges a gyors beavatkozás.

Hypothermia a külső körülmények hatására állhat elő: 34–36 °C között enyhe, 32–34 °C között közepes mértékűnek mondott a hőhiány, s ekkor elegendő védeni a lehűléstől a sportolót, míg ennél nagyobb fokú kihűlés feltétlenül kórházi ellátást is kíván a fibrilláció veszélye miatt.

A hypoglykaemia az I. típusú cukorbetegségben szenvedőket fenyegeti leginkább, de az ultra-távokon versenyzőkön is előfordulhat, ha nem fogyasztanak elegendő szénhidrátot a verseny közben.

Kívánatos lenne, ha az egészségügyi sátorban vércukor- és nátriummérésre lenne lehetőség. A legnagyobb biztonságot azonban a szakmát ismerő sportorvos(ok) jelenléte adja, akik tudják, hogy

– a dehidráció nem elfogadható diagnózis a célvonal utáni collapsusokra,

– a posturalis hypotensio ezek leggyakoribb magyarázata,

– a tudatállapot a legfontosabb klinikai jel a teendők megítélésére,

– néhány alapvető vizsgálattal el lehet dönteni a teendőket.

A megelőzés módjai a verseny közben elegendő folyadékpótlás, a hőegyensúly segítése, a befutó után mozgásban kell maradni perceken át, majd ha lehet, fekve kell pihenni.

[Ref.: A kiváló kutatóorvos, Tim Noakes és munkatársai tanácsait érdemes megismerni annak is, aki nem dolgozik rendszeresen az egészségügyi sátorban. Egy kiegészítést tennék: a kézfej feszülése, duzzadása, esetleg zsibbadása a (latens) thoracic outlet szindróma (TOS) jellegzetes megjelenése a hosszan gyalogló (turista) vagy futó embereken.]

Apor Péter dr.

„Szeresd azokat, akik keresik az igazságot, de ne higgy azoknak, akik azt hirdetik, hogy megtalálták!"

Bródy

HÍREK

A **Korányi Sándor Társaság** tisztelettel meghívja az érdeklődőket *2003. november 21-én, pénteken 10* órától a Semmelweis Egyetem ÁOK Fül-Orr-Gégészeti, Fej-Nyaksebészeti Klinikájának tantermében megrendezésre kerülő ***„Az időskori cardiovascularis és idegrendszeri betegségek"*** című tudományos ülésére.

Program:
10^{00} Megnyitó
10^{05}–10^{25} A cardiovascularis és idegrendszeri betegségek időskori morbiditási és mortalitási jellemzői
(*Prof. Dr. Morava Endre*)
10^{30}–10^{50} Az időskori cardiovascularis betegségek gyógyításának stratégiája
(*Prof. Dr. Papp Lajos*)
10^{55}–11^{15} Az időskori hypertonia kezelése
(*Prof. Dr. Farsang Csaba*)
11^{20}–11^{40} Vascularis dementia
(*Prof. Dr. Szirmai Imre*)
11^{45}–12^{05} Parkinson-szindróma idős korban (*Dr. Takáts Annamária*)
12^{10}–12^{30} Az Alzheimer-kór etiológiája, patológiája és gyógyítása
(*Prof. Dr. Kása Péter*)
12^{40}–13^{00} Közgyűlés
13^{00} Állófogadás

Prof. Dr. Ribári Ottó elnök
Dr. Szathmári Miklós főtitkár

A szimpózium a Semmelweis Egyetem ÁOK Továbbképzési Központja által akkreditált továbbképzés. A jelenléti ívvel igazolt részvétel szerint a Továbbképző Központ a megszerzett továbbképzési pontokat nyilvántartásba veszi.

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

A **Fővárosi Önkormányzat Szent László Kórház** főigazgatója pályázatot hirdet a kórház *III. Fertőző Belgyógyászati Osztályán osztályvezető főorvosi* állás betöltésére.

Pályázati feltételek:
– belgyógyászat szakvizsga,
– fertőző betegségek szakvizsga,
– gasztroenterológiai szakvizsga,
– endoszkópiás gyakorlat,
– tudományos munka, nyelvtudás előnyt jelent.

A pályázathoz csatolandó:
– részletes szakmai önéletrajz,
– diploma és a szakvizsgabizonyítvány másolata,
– három hónapnál nem régebbi erkölcsi bizonyítvány,
– OONY igazolvány másolata,
– MOK tagsági igazolvány másolata,
– működési nyilvántartásba való felvételről igazolás,
– nyilatkozat a pályázati anyag megismeréséhez való hozzájárulásról.

Az állás *2004. január 1-től* foglalható el. A pályázatokat a 233/2000. (XII. 23.) Korm. rendelet 4. § (1) bek. alapján a megjelenést követő 15 napon belül az intézmény orvos-igazgatójához kell benyújtani. A pályázatok elbírálása a benyújtási határidőt követő 30 napon belül megtörténik.

Városi Kórház – Rendelőintézet Tapolca [8300 Tapolca, Ady E. u. 1–3., tel: (06-87) 411-655, fax: (06-87) 412-446] orvos-igazgatója pályázatot hirdet belgyógyászati osztályra *1 fő szakorvos* vagy szakvizsga előtt álló orvos (lehet rezidens is) részére.
Az állás azonnal betölthető.
Szolgálati férőhelyet, szükség esetén biztosítunk.

Városi Kórház – Rendelőintézet Tapolca [8300 Tapolca, Ady E. u. 1–3., tel: (06-87) 411-655, fax: (06-87) 412-446] orvos-igazgatója pályázatot hirdet *részlegvezető traumatológus főorvosi* állás betöltésére.
Egyéb információk:
Műtétek száma: évi 400–500 eset.
Lakás: megbeszélés szerint.

A **Fővárosi Önkormányzat Szent László Kórház** főigazgatója pályázatot hirdet a kórház *Neuroinfektológiai Osztályán osztályvezető főorvosi* állás betöltésére.
Pályázati feltételek:
– neurológia szakvizsga,
– fertőző betegségek szakvizsga,
– belgyógyászat szakvizsga,
– trópusi betegségek szakvizsga,
– vezetői gyakorlat.
A pályázathoz csatolandó:
– részletes szakmai önéletrajz,
– diploma és a szakvizsgabizonyítvány másolata,
– három hónapnál nem régebbi erkölcsi bizonyítvány,
– OONY igazolvány másolata,
– MOK tagsági igazolvány másolata,
– működési nyilvántartásba való felvételről igazolás,
– nyilatkozat a pályázati anyag megismeréséhez való hozzájárulásról.
A pályázatokat a 233/2000. (XII. 23.) Korm. rendelet 4. § (1) bek. alapján a megjelenést követő 15 napon belül az intézmény orvos-igazgatójához kell benyújtani. A pályázatok elbírálása a benyújtási határidőt követő 30 napon belül megtörténik.

A **Fővárosi Önkormányzat Szent László Kórház főigazgatója** pályázatot hirdet a kórház *Gyermekgyógyászati Osztályán osztályvezető főorvosi* állás betöltésére.

Pályázati feltételek:
– csecsemő-gyermekgyógyász szakvizsga,
– fertőző betegségek szakvizsga,
– vezetői tapasztalat, angol tudás,
– tudományos munka előnyt jelent.

A pályázathoz csatolandó:
– részletes szakmai önéletrajz,
– diploma és a szakvizsgabizonyítvány másolata,
– három hónapnál nem régebbi erkölcsi bizonyítvány,
– OONY igazolvány másolata,
– MOK tagsági igazolvány másolata,
– működési nyilvántartásba való felvételről igazolás,
– nyilatkozat a pályázati anyag megismeréséhez való hozzájárulásról.

Az állás *2004. január 1-től* foglalható el. A pályázatokat a 233/2000. (XII. 23.) Korm. rendelet 4. § (1) bek. alapján a megjelenést követő 15 napon belül az intézmény orvos-igazgatójához kell benyújtani. A pályázatok elbírálása a benyújtási határidőt követő 30 napon belül megtörténik.

HYPERTONIÁBAN NAPI 1X

ZANIDIP

lercanidipin

ÚJ GENERÁCIÓ

» **24 ÓRÁN TÚLI HATÉKONYSÁG***
a veszélyes reggeli órákban is

9059 ELYPSE

» **KIMAGASLÓ TOLERÁLHATÓSÁG****

828 COHORT

Rövidített alkalmazási előirat Javallatok: Enyhe és mérsékelten súlyos essentialis hypertonia. **Adagolás:** Az ajánlott dózis 1x10 mg. A napi egyszeri adag 20 mg-ig növelhető. Körülbelül 2 hét alatt érhető el a maximális antihypertensiv hatás. **Ellenjavallatok:** Dihydropyridin vagy a gyógyszer egyéb komponense iránti túlérzékenység. Terhesség és szoptatás. Bal kamrai kiáramlási pálya obstrukciója. Kezeletlen decompenzált cardialis insufficiencia. Instabil angina pectoris. Súlyos vese- vagy májfunkció károsodás. (creatinine clearance <10 ml/min.). Myocardialis infarctus után 1 hónapon belül. **Mellékhatások:** Általában jól tolerálható. A leggyakrabban megfigyelt mellékhatások: kipirulás, perifériális oedema, palpitatio, tachycardia, fejfájás, szédülés és gyengeség. Nem figyeltek meg klinikailag számottevő változást a laboratóriumi paraméterekben. Nincs negatív hatása a vércukor- vagy szérum lipidszintre. **Farmakologia:** A lercanidipin a dihydropyridin-csoportba tartozó kalcium-csatorna blokkoló. Rövid plazma felezési idejének ellenére, a magas membrán megoszlási hányadosa miatt nyújtott hatással rendelkezik. Nagy érszelektivitása miatt nincs negatív inotrop hatása. Mivel a Zanidip hatására a vasodilatatio csak lassan következik be, csak nagyon ritkán észleltek akut hypotensiót reflex tachycardiával. **Farmakokinetika:** A magas lipid membrán kötődés miatt a terápiás hatékonyság időtartama 24 óra. Részletesen lásd: OGYI-T-7553/01; alkalmazási előirat OGYI-eng. szám: 8912/2001

* Curr. Ther. Res. Clin. Exp., 2001; 62: 236-253
** Am. J. Hypertens 2002; Vol. 15, No. 11: 932-940

Kwizda Pharma

MEDICO UNO

Gyártja: Kwizda Pharma, Bécs
a Recordati licence alapján

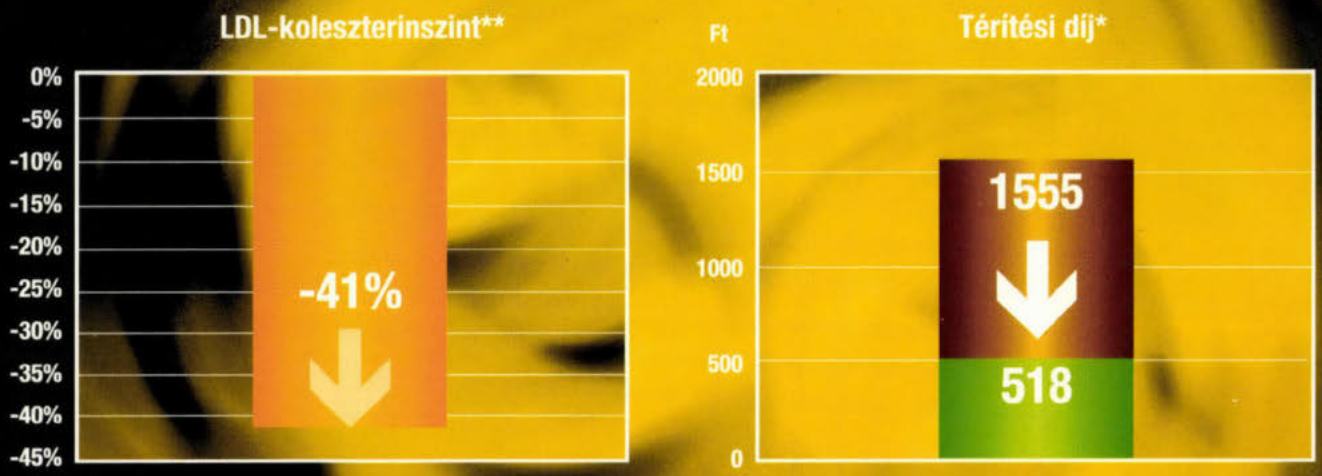
Forgalmazza: Medico Uno Rt.
2051 Biatorbágy, Viadukt u. 12.
E-mail: zanidip@medicouno.hu

90%-os TÁMOGATÁS

SIMVOR
simvastatin

ELÉRHETŐ CÉLOK MÉG ELÉRHETŐBB ÁRON

SIMVOR **40 mg**



A SIMVOR 20 ÉS 40 MG-OS FILMTABLETTÁK TÉRÍTÉSI DÍJA HARMADÁRA CSÖKKENT***

		TB támogatás	Térítési díj
Simvor 40 mg	filmtabletta 28x	4 667	**518**
Simvor 20 mg	filmtabletta 28x	3 339	**371**
Simvor 10 mg	filmtabletta 28x	1 701	839

A táblázatban szereplő árak 2003. szeptember 1-jétől érvényesek.***

RANBAXY

MEDICO UNO

Forgalmazza: Medico Uno Rt.
2051 Biatorbágy, Viadukt u. 12.
E-mail: simvor@medicouno.hu

SIM03/001

* A betegek által fizetett díj különbsége a 40 mg-os Simvor korábbi és 90%-os támogatása esetén (Magyar Közlöny, 2003. augusztus 14.).

** Jones P, Kafonek S, Laurora I, Hunninghake D: Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES study). Am J Cardiol. 1998; 81: 582-587.

*** A beteg által fizetendő térítési díj (Magyar Közlöny, 2003. augusztus 14., 96. szám, 121/2003. (VIII.14) Korm. rendelet).

ORVOSI HETILAP

Alapítva 1857-ben

144. évfolyam, 47. szám 2003. november 23.

560 Ft

A gócos májbetegségek korszerű diagnosztikája és terápiája 2299

KLINIKAI TANULMÁNYOK

Minimálisan invazív beavatkozások szerepe a recidív Klatskin-tumorok szövődményeinek ellátásában 2311

ÖSSZEFOGLALÓ REFERÁTUMOK

Az oxidatív károsodás monitorozásának lehetőségei és a vizsgálatok klinikai vonatkozásai 2315

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

Az abdominalis vizeletvesztési nyomás vizsgálat értéke a stresszinkontinencia differenciáldiagnosztikájában 2321

KAZUISZTIKA

Nodosus struma radiojóddal történő kezelése után jelentkező Basedow-kór 2327

MINDENNAPOK GYAKORLATA

A felnőtt krónikus immunthrombocytopeniás purpura (ITP) kezelése 2331

Az ANCA-asszociált primer kisér vasculitisek kezelése 2333

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 2335

KÖNYVISMERTETÉSEK 2342

HÍREK 2343



ELMÉLETI TÖMB KÖZÖS KÖNYVTÁRA 1089 Budapest Nagyvárad tér 4.

MEDICINA

A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

ORV. HETIL. HU ISSN 0030-6002 144 (2003) 47 • 2297–2344 • Printed on acid free paper Indexed in Index Medicus, Medline, Excerpta Medica, Index Copernicus



AKTIL® DUO

otthonosan

a légúti fertőzések gyógyításában

Aktillal aktívan!

RICHTER GEDEON RT.

lek

1103 Budapest, Gyömrői út 19-21.

Orvoslátogató Hálozat: 431-4010, Orvostudományi Főosztály: 431-5773

További részletes információt az alkalmazási előírás tartalmaz!

ORVOSI HETILAP

144. évfolyam 47. szám – 2003. november 23.



A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

Alapította • Established by
MARKUSOVSZKY LAJOS (1857)

Főszerkesztő • Editor in Chief
FEHÉR JÁNOS DR.

Főszerkesztő-helyettes • Deputy Editor
KELLER LÁSZLÓ DR.

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

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

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

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

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

G. Ács dr. (New York), A. Bignamini dr. (Milano), 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), A. Mogyorósi dr. (Richmond), 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
Tördelőszerkesztők: Fenyő Zsuzsanna és Zacsik Annamária
Nyomdai előkészítés: Trajan Könyvesműhely
Nyomás és kötés: Széchenyi Nyomda Kft., Győr, 2003
Felelős nyomdavezető: Nemere Zsolt ügyvezető

Terjeszti a Magyar Posta Rt. ÜLK és a Medicina Könyvkiadó Rt.
Előfizethető a kiadónál 1054 Budapest, Zoltán utca 8.,
telefon: (361) 331 0781, fax: (361) 312-2450, postautalványon vagy átutalással a kiadó 10200940-21511787 számú ABN-AMRO Banknál vezetett számlájára.
Előfizetési díj egy évre 18 000,- Ft, fél évre 10 000,- Ft, negyedévre 6000,- Ft.
Egyes szám ára 560,- Ft.

Subscription with postage and handling:
EUR 250 per vol.
INDEX: 25674 - ISSN 0030-6002

ELMÉLETI TÖMB KÖZÖS KÖNYVTÁRA
1089 Budapest Nagyvárad tér 4.

ORVOSI HETILAP

144. évfolyam 47. szám – 2003. november 23.

A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

HUNGARIAN MEDICAL JOURNAL

November 23., 2003. Volume 144. No. 47.

OFFICIAL JOURNAL OF MARKUSOVSZKY LAJOS' FOUNDATION

A gócos májbetegségek korszerű diagnosztikája és terápiája
Regöly-Mérei János dr. 2299

KLINIKAI TANULMÁNYOK

Minimálisan invazív beavatkozások szerepe a recidív Klatskin-tumorok szövődményeinek ellátásában
Lukovich Péter dr., Kapcsulik Péter dr., Winternitz Tamás dr., Doros Attila dr., Illyés György dr. 2311

ÖSSZEFOGLALÓ REFERÁTUMOK

Az oxidatív károsodás monitorozásának lehetőségei és a vizsgálatok klinikai vonatkozásai
Kocsis Ibolya, Pallai Zsolt dr., Fehér János dr., Blázovics Anna dr. 2315

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

Az abdominalis vizeletvesztési nyomás vizsgálat értéke a stresszinkontinencia differenciáldiagnosztikájában
Majoros Attila dr., Hamvas Antal dr., Keszthelyi Attila dr., Romics Imre dr. 2321

KAZUISZTIKA

Nodosus struma radiojóddal történő kezelése után jelentkező Basedow-kór
Cseke Béla dr., Balázs Csaba dr. 2327

MINDENNAPOK GYAKORLATA

A felnőtt krónikus immunthrombocytopeniás purpura (ITP) kezelése
Rák Kálmán dr. 2331

Az ANCA-asszociált primer kisér vasculitisek kezelése
Műzes Györgyi dr. 2333

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 2335

KÖNYVISMERTETÉSEK 2342

HÍREK 2343

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK 2344

Modern diagnostics and therapy of focal liver laesions
Regöly-Mérei, J. 2299

CLINICAL STUDIES

Role of the minimal invasiv therapy in the treatment of the complication caused by the recidiv Klatskin tumour
Lukovich, P., Kapcsulik, P., Winternitz, T., Doros, A., Illyés, Gy. 2311

REVIEW ARTICLES

Potential usefulness of methods for monitoring oxidative injury and their clinical relevances
Kocsis, I., Pallai, Zs., Fehér, J., Blázovics, A. 2315

ORIGINAL ARTICLES

The value of the examination for abdominal Valsalva leak point pressure (AVLPP) in the differential diagnosis of stress induced incontinency
Majoros, A., Hamvas, A., Keszthelyi, A., Romics, I. 2321

CASE REPORTS

Development of Graves-disease after radioiodine therapy of nodular goiter
Cseke, B., Balázs, Cs. 2327

EVERYDAY PRAXIS

Treatment of immunethrombocytopenic purpura of adults
Rák, K. 2331

Treatment of ANCA-associated small vessel vasculitides
Műzes, Gy. 2333

FROM THE LITERATURE 2335

BOOK REVIEWS 2342

NEWS 2343

A gócos májbetegségek korszerű diagnosztikája és terápiája

Regöly-Mérei János dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, III. Sebészeti Klinika, Budapest
(igazgató: Regöly-Mérei János dr.)

A daganatos betegségek gyarapodása, a hepatitis B- és C-vírus terjedése, a cirrhoticus betegek számának növekedése előtérbe helyezte a primer és szekunder májdaganatok kezelésének fontosságát. Másik oldalról viszont a képalkotó eljárások fejlődése számos olyan gócos májlaesio felismerését eredményezi, melyek etiologiája tisztázandó, s dönteni kell, hogy a betegnél szükséges-e kezelés, vagy csak obszerváció indokolt. A szerző először ismerteti a leggyakrabban előforduló fokális májlaesiókat és azok terápiás konzekvenciáit. Részletesen foglakozik a sebészi beavatkozások indikációjával, típusaival, rizikófaktoraival, szövődményeivel. Megvilágítja az ablatiós és minimálisan invazív eljárások lehetőségeit és eredményeit, s hangsúlyozza a kombinált kezelés szükségességét. Részletesen ismerteti a különböző eljárásokkal elért eredményeket az irodalmi adatok alapján, és összefoglalja a ma elfogadott terápiás taktikát.

Kulcsszavak: gócos májelváltozások, diagnosztika, májresectio indikációja, technikája, szövődményei, tumorablatiós technikák májdaganatokban, hepatocellularis carcinoma, májmetasztázis

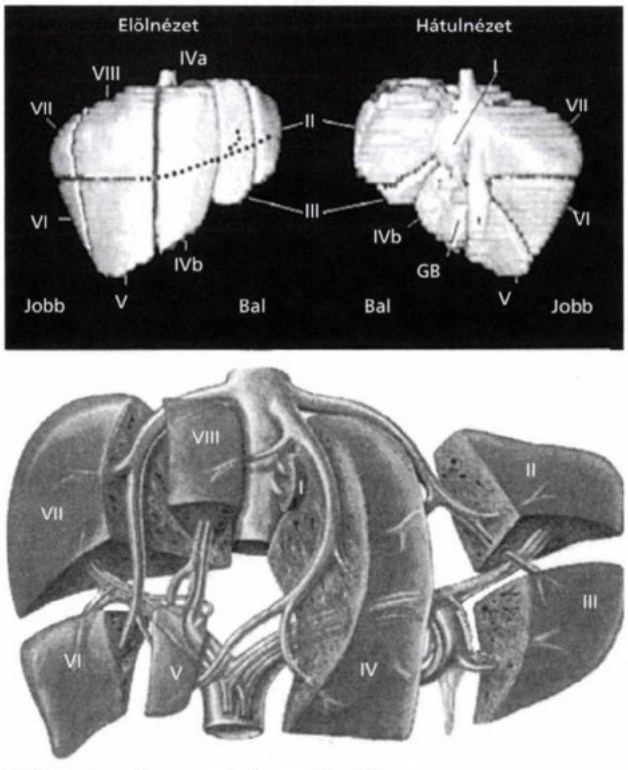
Modern diagnostics and therapy of focal liver laesions. Increasing number of tumorous diseases, the extension of Hepatitis B and C infection, and growing frequency of cirrhotic patients have emphasized the importance of treatment of primary and secondary liver tumors. On the other hand the development in imaging procedures have been resulted in diagnosis of different focal liver laesion with unknown origin, and had to decide whether the patient should be treated or only observation is indicated. First the author gives a review about the most frequent focal liver laesions and their therapeutic consequence. He discusses in detail the indication, risk factors, technics, contraindications and complications of surgical interventions. The possibilities and results of ablative and minimal invasive procedures are analysed, and the author underlines the necessity of combined therapy. The results of different therapeutic modalities are presented according to literary data, and the author summerizes the therapeutic tactics accepted today.

Key words: focal liver lesions, diagnostics, indication, technics, complications of liver resection, tumor-ablative procedures in liver malignancy, hepatocellular carcinoma, liver-metastases

A gócos májbetegségek kezelésében alapvető változást okozott az elmúlt évtizedekben a máj funkcionális anatómiájának megismerése (segmentalis struktúra, Couinaud-beosztás, (*1. ábra*), a máj élettanának mélyebb megismerése (a szövetek akár 70%-a is eltávolítható), a képalkotó eljárások fejlődése, az invazív és minimálisan invazív terápiás eljárások megjelenése, valamint az onkológiai lehetőségek kiszélesedése.

Mindezek hatására a daganatokat korábban felismerjük, a sebészek kiterjesztett resectiókat végeznek kis morbiditással és mortalitással, és az inoperábilis esetek sem teljesen reménytelenek, mert megjelentek az invazív nem sebészi ablatív technikák, valamint az utolsó években a máj daganatokra és a metasztatikus májdaganatokra is hatásos kemoterapeutikumok.

A májdaganatok sikeres kezelésének alapja a korai diagnózis, illetve az agresszív kezelést igénylő elváltozások (primer és metasztatikus malignus daganat, májadenoma stb.) és a csak obszervációt vagy fakultatív terápiát igénylő kórállapotok (májcysta, FNH, haemangioma stb.), illetve a daganatokat utánzó egyéb kórképek (pl. májtályog, regenerációs göb stb.) elkülönítése.



1. ábra: A máj segmentalis anatómiája

A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

A dolgozat egy része előadásként elhangzott a MOTESZ 2003. 04. 05-i szimpóziumon.

A diagnosztika kérdései

A gócos májbetegségek felismerésére leggyakrabban a hasi ultrahangvizsgálat során kerül sor (3). A betegeket az elváltozás felismerésének módja szerint több alcsoportra oszthatjuk, és ez a teendőkre is kihat (a kérdéssel érintőlegesen foglakoztunk az Orvosi Hetilap supplementumában a MOTESZ ülésen elhangzott előadás összefoglalójában):

1. Krónikus májbetegségben szenvedő beteg kontroll ultrahangvizsgálata során gócos elváltozás jelenik meg (ilyenkor azt kell eldönteni, hogy ez hepatocellularis daganat vagy regenerációs göb-e).

2. Daganatos alapbetegségben szenvedő beteg protokoll szerinti nyomon követő vizsgálata során gócos elváltozást észlelünk (ez egyértelműen metasztázis megjelenésére utal).

3. *Az egyéb indikáció miatt végzett rutin ultrahangvizsgálat során a májban gócos elváltozást észlelünk* (ez a csoport jelenti az igazi diagnosztikus problémát, mert el kell különíteni a benignus és a malignus elváltozást, illetve választani kell a lehetséges terápiás eljárások között).

4. A kórelőzmény ismeretében nem jelent diagnosztikus problémát a már korábban gócos májbeteg miatt kezelt beteg nyomon követése, a terápia hatásosságának ellenőrzése, az esetleges recidíva kimutatása.

Az ultrahangvizsgálat segítségével a benignus és malignus elváltozásokat igen sok esetben nem lehet elkülöníteni, mert

1. a cysta és a szolid képlet szonográfiával jól elkülöníthető, de gondolni kell szolid tumoron belüli necrosisra is,

2. a benignus és malignus szolid képletek ultrahang-megjelenési képe hasonló lehet,

3. A primer és metasztatikus tumor szonográfiás képe hasonló lehet,

4. ugyanazon tumor metasztázisa még ugyanazon betegben is megjelenhet eltérő szonográfiás szerkezettel (pl. colorectalis tumornak lehet echoszegény és echodús metasztázisa is.).

Mindezek miatt az ultrahangvizsgálat során váratlanul felfedezett gócos májbetegség esetén alkalmazni kell a diagnosztika egyéb lehetőségeit. *Alapelv, hogy lehetőség szerint a noninvazív eljárások felől haladjunk az invazívak irányába.*

A diagnosztikában az alábbi lehetőségek állnak még rendelkezésünkre:

– Tumormarkerek: Az emelkedő titer ad diagnosztikus segítséget, normális érték mellett is lehet tumor, illetve egyes markerek emelkedhetnek nem tumoros betegben is. Az emelkedett AFP a primer hepatocellularis carcinoma, a magas CEA colorectalis carcinoma áttéte mellett szól.

– CT: kontrasztanyaggal kombinálva a májkeringésről is információt ad. A kiegészítő mellkasi CT az extrahepatcus terjedésről, a kismedencei CT pedig colorectalis tumornál a kismedencei propagációról ad alapvető tájékoztatást.

– MR, illetve MR-angiográfia: jelentősége az újabb kontrasztanyagok megjelenésével egyre fokozódik.

– Izotópvizsgálatok, SPECT, PET: vérpool-szcintigráfia a haemangiomák diagnózisában, a statikus, illetve HIDA-szcintigráfia az FNH kimutatásában ad többletinformációt.

– Angiográfia: a CT és az MR-angiográfia háttérbe szorította, ma jelentősége az intraarterialis kemoterápia tervezésekor, illetve éranomália gyanúja esetén van, illetve kicsiny HCC kimutatásában is hangsúlyozzák szerepét.

– Laparoszkópia: az extrahepaticus terjedés, portalis nyirokcsomók, carcinosis megítélésben segít, illetve egyben lehetőséget ad intraoperatív szonográfia végzésére, vagy pozitív esetben percutan ablatiós eljárás irányítására is.

– Speciális laboratóriumi vizsgálatok: pl. hormontermelő daganatok metasztázisának bizonyítása (phaeochromocytoma, APUD-oma, carcinoid stb.).

– Célzott biopszia.

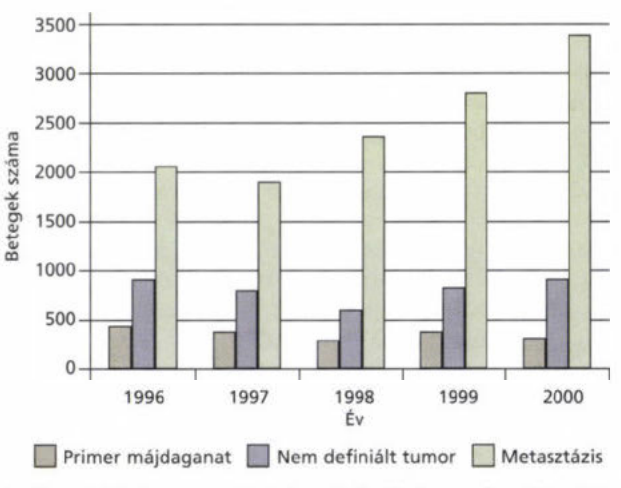
A diagnózis az *ultrahanggal vagy CT-vel irányított biopsziával* tehető biztossá, azonban ezzel kapcsolatban is néhány alapszabályt rögzíteni kell:

1. A biopszia invazív beavatkozás, amelynek ugyan csak kb. 0,5%-ban van szövődménye, de a szövődmény elhárítása műtétet követelhet, *ezért biopsziát csak akkor végezzünk, ha ennek terápiás konzekvenciája van.* (Pl. idős, számos kísérőbetegségben szenvedő betegnél, akinél semminemű kezelés nem jön szóba, önmagunk megnyugtatására, „hogy tudjuk mi a diagnózis" ne végezzünk biopsziát!).

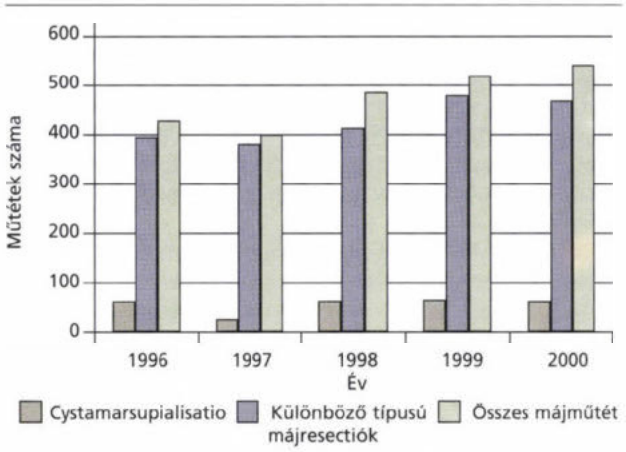
2. Gócos májbetegségek esetén a hisztológiai minta több információt ad, mint a citológiai minta, ezért törekedjünk lehetőleg mindkét módszer együttes alkalmazására.

3. Mint minden más betegségnél, csak a pozitív hisztológia ad biztos diagnózist. Negatív eredmény esetén, ha incongruentia van a klinikum, a képalkotó eljárások és a szövettani lelet között, szigorú nyomon követés, illetve ismételt vizsgálatok indikáltak.

Diagnosztikus kétely esetén exploratív laparoszkópia vagy laparotómia végzendő, melynek feladata nemcsak a máj preoperatív időszakban nem



2. ábra: Májdaganat miatt hospitalizált betegek száma Magyarországon 1996–2000 között (GYÓGYINFOK adatai)



3. ábra: Májműtétek száma Magyarországon 1996–2000 között (GYÓGYINFOK adatai)

detektált további elváltozásainak felismerése, hanem a peritonealis áttétek, illetve tumor pozitív ascites esetén a pozitivitás eredetének tisztázása (26).

Sajnos hazánkban még mindig elégtelen a kivizsgálás, sok a nem kellően tisztázott májtumor *2. ábra*), s ennek következtében a resectiók száma is messze elmarad a becsülhető szükséglettől (*3. ábra*).

A terápia kérdései

Benignus elváltozások

Májcysták kezelésének alapelvei

A májcysták lehetnek parazitás és nem parazitás eredetűek. A májcysták a képalkotó eljárások elterjedése, különösen a rutinszerűen végzett ultrahangvizsgálat miatt igen jelentős számban kerülnek felismerésre, és ez az *indokolatlan műtétek számának növekedéséhez* vezethet. Többségük veleszületett, fejlődési rendellenesség következménye (pl. ductalis eredet, ritkábban Caroli-betegség, polycystás máj stb.), kisebb hányaduk poszttraumás, illetve parasitaer (*Echinococcus granulosus* és *Echinococcus multinodularis*). A cysták csak 15–20%-ban okoznak panaszt, mely lehet tapintható hasi rezisztencia, hepatomegalia és hasi fájdalom, illetve kompressziós tünetek (pl. ritkán icterus).

A májcysták régebben a legkedveltebb májsebészeti beavatkozást jelentették, ma a *műtéti indikáció szigorúbbá vált*, és az indokolt műtétek esetében a minimálisan invazív eljárások kerültek előtérbe.

Műtéti indikációt jelent nem parasitaer májcysta esetén az enormis nagyságú (rupturaveszély, bevérzés), dislocatiót, kompressziós tüneteket (vénakompresszió, icterus, májszövetatrophia) okozó, inficiált, vagy sipolyképződéssel szövődött cysta, illetve ha cystadenoma vagy cystadenocarcinoma gyanúja merül fel. A malignus elfajulás 5 cm-nél nagyobb cysták esetében fordul elő, és igen ritka szövődmény (8).

Májcysták ma elfogadott kezelési módjai:

1. *Sebészi kezelés:* a nyitott műtéti technika háttérbe szorul és egyre több közlemény jelenik meg a laparoszkópos beavatkozásokról (36). Nyitott műtét javasolt biliaris közlekedés esetén. Alkalmazott műtéti eljárások: laparoszkópos fenestratio, marsupialisatio-unroofing, cystaenucleatio, ma csak kivételesen végzünk resectiót.

2. *A percutan kezelés* (leszívás és sclerotisatio) ma előtérbe került a hagyományos műtétekkel szemben, ismételt visszaszorulását a laparoszkópos eljárások megjelenése eredményezi. A percutan eljárás kontraindikációja a vérzészavar, parasitaer cysta (számos szerző nem tekinti ellenjavallatnak), tumoros cysta gyanúja, közlekedés epeúttal, ill. a peritonealis térrel.

Echinococcus esetén a konzervatív kezelés alapja a gyógyszeres kezelés (mebendazol, ill. rokon vegyületei). Műtéti beavatkozás szükséges, ha a cysta növekszik, illetve a konzervatív kezelés eredménytelen. Marsupialisatiót ma már alig alkalmaznak, a cysta radikális eltávolítása pericystectomiával, enucleatióval, esetleg májresectio az elfogadott. Ha a cysta szorosan összekapaszkodik nagyerekkel (pl. v. cava inf. stb.) szóba jön a részleges cystectomia omentumplasztikával. Újabban Echinococcus esetén is alkalmaznak percutan beavatkozásokat, melyet korábban kontraindikáltnak tartottak (10).

Májtályogok kezelésének alapelvei

Májtályog okának ismerete fontos az alkalmazandó terápia megválasztásához. Eredete lehet 1. cholangiogen (kő, tumor, strictura okozta pangás, cholangitis), 2. infekció a v. portae-n át (pl. appendicitis vagy egyéb peritonitis következtében), 3. szisztémás bacteriaemia (contaminatio az a. hepaticán át), 4. trauma (haematomasuppuratio, direkt kontamináció), 5. szomszédos szervekről direkt ráterjedés, 6. parasitaer (pl. amoebás májtályog), 7. de az esetek jelentős százalékában a kórkép cryptogen. A tályogok másik csoportosítási módja posztoperatív és a nem posztoperatív abscessusok elkülönítése.

A májtályogok diagnosztikájában a hagyományos módszerek csak indirekt információkat adtak, felismerésükben az UH, CT, MRI és az izotópvizsgálatok döntő javulást eredményeztek. A diagnózis pontosságát az UH közel 80%-ra, a CT 80–100%-ra javította, azonban egyéb letokolt folyadékgyülemek (haematoma, seroma, biloma stb.) is hasonló morfológiai képpel jelentkezhetnek, ezért a biztos diagnózis gyakran csak UH-val és/vagy CT-vel vezérelt punctióval állítható fel (12, 45).

A pyogen májtályog ritka betegség, az amoebás májtályog a v. portaen át jut a májba, és Afrikában, Ázsiában, ill. Dél-Amerikában gyakori megbetegedés. A terápia függ az etiológiától, a lokalizációtól, a beteg individuális állapotától (immunrendszer, kísérőbetegségek stb.). A kezeletlen tályogok halálozása 80% feletti. A képalkotó eljárások okozta diagnosztikus javulás miatt a korai sebészi kezelés és antibiotikus terápia a halálozást 11–35%-ra csökkentette, majd a percutan eljárások megjelenése a mortalitást 1–11%-ra mérsékelte. Míg a percutan eljárások 70–93%-ban si-

keresek, a nyitott műtét korábban magas mortalitással járó, rossz prognózisa alapvetően megváltozott, eredményessége 51–70%. Multiplex megjelenésnél a prognózis sokkal rosszabb. A közlemények többsége pc. drenázs esetén kevesebb szövődményről, alacsonyabb halálozásról, rövidebb hospitalizációról számol be, de a sebészi kezelés és a percutan feltárás nem kompetitív, hanem komplementer kezelések, s gyakran kombinált alkalmazásuk indokolt. A prognózis javulásában további alapvető szerepet játszott a korábbi diagnózis és az intenzív terápia lehetőségeinek kibővülése is (34).

A percutan beavatkozások előnyeit az irodalmi adatok és saját tapasztalataink alapján az alábbiakban foglalhatjuk össze: High risk betegen, multiplex szervkárosodás esetén az állapot javítható, nagyobb műtét elkerülhető, vagy idő nyerhető, amíg az általános állapot javul. A kontamináció veszélye kisebb, mint nyílt műtétnél, a fertőző anyag szétvitele szintén. Nem kell általános anaesthesia, nem szükséges laparotómia, így kevesebb a posztoperatív komplikáció. Extenzív feltárás nélkül multiplex elváltozások kezelhetőek, többszörös drenázs végezhető. Kisebb a parenchymaroncsolás, mint nyílt műtétnél, pontosabb a lokalizálás, biztonságosabban elkerülhetőek ér- és egyéb tubularis képletek. A beteg azonnal mobilizálható, így az utókezelés is egyszerűbb, s lényeges a cost/benefit viszonya is (31, 46, 49). A *beavatkozás kontraindikációját* ma már gyakorlatilag csak az alvadási zavarok jelentik, illetve ha az elváltozás csak transsinusoidalisan közelíthető meg (mellkasi kontamináció veszélye). Mindkét lebenyt érintő multiplex májtályog esetén még ma is ritkán felmerül az a. hepaticába vagy a v. portae-ba vezetett kanülön keresztül végzett intrahepaticus antibiotikus kezelés alkalmazása.

Amoebás májtályog esetén a kezelés elsősorban belgyógyászati, de nagyobb elváltozás esetén itt is szóba jön a percutan beavatkozás (38).

Benignus szolid elváltozások

Benignus elváltozás esetén terápiás beavatkozás akkor indokolt, ha nagysága miatt ruptura veszélyével jár, vagy malignus átalakulás veszélye fenyeget, kivételt képez az adenoma, mely külön tárgyalandó. Mérlegelni kell a beavatkozás kockázatának és az elváltozás várható szövődményének arányát. Problémát jelent az angiomyolipoma és a gyulladásos pseudotumorok elkülönítése.

Májadenoma

Az anticoncipiensek szedésének szerepe bizonyított, és ennek elterjedt használata jelentősen növelte előfordulási gyakoriságát. 9 évnél hosszabb gyógyszerszedés után a rizikó 25-szörösre nő. Másik rizikótényező a glikogéntárolási betegség. Méretük általában 5–15 cm, de leírtak ennél jóval nagyobbakat is. Gyakori a tumorban a necrosis és a bevérzés. A betegek kb. egyharmada panaszkodik fájdalomról, gyakran az első tünet a ruptura okozta intraabdominalis vérzés. A rupturaveszély miatt, ha biopszia szükségessé válik, többen nem javasolják a percutan módszert, hanem a műtéti mintavételt ajánlják. Adenoma esetén a contraceptivumot el kell hagyni, és a beteget kontrollálni kell. Ha regresszió észlelhető, műtét nem kötelező.

Adenoma esetén műtét indokolt, mivel

1. A tumorruptura gyakorisága elérheti a 20–30%-ot, ezért 5 cm nagyság felett műtét javasolt. Ruptura esetén a műtéti mortalitás 5–10% lehet, míg választott időpontban végzett műtét esetében 1% alatt van (48).

2. Előfordulhat, hogy az adenomának tartott elváltozás már eleve HCC, ezért különösen ha a beteg krónikus hepatitis B- vagy C-infekcióban szenved, a resectio indokolt. A magasan differenciált HCC és az adenoma elkülönítése nagyon nehéz lehet. A malignus átalakulás veszélye nagy, bár a malignus transzformáció még ma is vitatott.

Fokális noduláris hyperplasia (FNH)

A második leggyakoribb benignus májdaganat, prevalenciája kb. 3% és nőknél 6–8-szor gyakoribb, mint férfiaknál. Feltételezik az endogén ösztrogén, illetve az orális contraceptivumok szerepét kialakulásában, de ezt nem bizonyították, ezért bizonyított FNH-ban nem tartják indokoltnak a contraceptivumok elhagyását (3). Általában szoliter, de a betegek 20%-ában 2 vagy több laesio van. Általában kisebb mint 5 cm, de leírtak óriás méretűeket is (44). Necrosis és vérzés előfordulhat, de ez inkább az adenomára jellemző. A centrális hegszövet jellegzetes (CT), de nem pathognomicus, ezt a képalkotó eljárások kb. az esetek 25%-ában mutatják. A diagnosztikában felhasználható, hogy hepatobiliaris scan során a benne lévő epeutak miatt az izotópot halmozza. Kb. 90%-ban tünetmentesek, általában nem szükséges operálni, de ha nagy és kompressziós tüneteket okoz, műtét indokolt lehet.

Ruptura előfordulhat, ilyenkor akut műtét szükséges, de mivel leggyakrabban (70%) 5 cm alattiak, a ruptura ritka. A malignus átalakulás is irodalmi ritkaság, ezért többnyire a kontrollálás mellett döntünk.

Haemangioma

A cavernosus haemangioma, a leggyakoribb májtumor, prevalenciáját 0,4–20% között adják meg. Néhány mm-től több cm nagyságú lehet, a betegek 5–10%-ában multiplex, és esetleg más szervben is van haemangioma (3). A legpontosabb diagnózis (85–95% szenzitivitás és specificitás) MR-vizsgálattal érhető el, a jelzett vvs-tel való szcintigráfia (SPECT) 3 cm feletti laesiók kimutatásában hasonlóan magas érzékenységű.

Többségükben ártalmatlanok, szövődményt ritkán okoznak, elektív műtét csak nagy szoliter laesio esetén jön szóba. Ruptura esetén akut műtét szükséges. Általában nyomon követést végzünk képalkotó eljárások segítségével. Hatalmas haemangiomák ritkán disszeminált intravasalis coagulatiót okozhatnak (Kasabach–Meritt-szindróma).

Kezelési módszerek: resectio, a. hepatica embolisatio, kivételes esetben traszplantáció (extrém méret, intravascularis coagulatio).

Noduláris regeneratív hyperplasia (NRH)

Kórboncolási anyagokban előfordulását 1–3% között adják meg (57). Kialakulásában szerepet játsza-

nak gyógyszerek, ismert családi előfordulás, kimutatták összefüggését lymphoproliferativ és reumatológiai betegségekkel, Budd–Chiari-szindrómával. Általában 50 évnél idősebbeknél jelentkezik, patomechanizmusában a microcirculatio zavara miatti atrophiát és a következményes regeneratiót feltételezik, de felvetették a betegség esetleges proliferativ természetét is. A máj szerkezete hasonló a micronodularis cirrhosishoz, a göbök mérete 0,1–4 cm közötti, de mikroszkóposan nem látható fíbrosis, illetve hegszövet, szemben a cirrhosissal; az atrophiás és a regenerálódó hepatocyták elkülönülnek egymástól. A képalkotó eljárások gyakran tévednek a NRH diagnózisában, és a percutan biopszia is bizonytalan lehet.

A betegségnek nincs elfogadott kezelése. Ha portalis hyperteniso (ascites, oesophagus varicositas stb.) jelentkezik, akkor az ennek kezelésében elfogadott módszerek alkalmazhatóak, illetve parenchymás decompensatio esetén a májtranszplantáció jön szóba (3).

Benignus haemangioendothelioma
Csecsemőknél fordul elő, többnyire 6 hónapos kor előtt diagnosztizálják, néha felnőttkorban észlelik. Az esetek egy része nem kíván beavatkozást, mivel 5–8 éves korig regressziót mutatnak. Műtét szükséges, ha congestiv szívelégtelenséget okoz a masszív AV shunt miatt, ha disszeminált intravasalis coagulatio, ruptura, vérzés, epeúti obstructio vagy portalis hypertensio alakul ki. A beavatkozás lehet resectio, esetleg irradiáció + a. hepatica embolisatio vagy ligatura, esetleg májtranszplantáció.

Máj angiomyolipoma
Igen ritka daganat, mely kevert struktúrája miatt diagnosztikai nehézséget okoz. Néhány mm-től akár 30 cm nagyságú is lehet, s a nagy tumorok okoznak tüneteket. A diagnózis leggyakrabban csak tűbiopsziával állítható fel. Tünetek, illetve bizonytalan diagnózis esetén a műtét indokolt.

Gyulladásos pseudotumorok
Az összes benignus májdaganatok 1%-át képezik. Az etiológia nem kellően tisztázott, valószínűleg krónikus virális, bakteriális, illetve gombainfekció szerepet játszik kialakulásukban, de számos más vitatott patomechanizmust is feltételeznek. A klinikai tünetek gyakran aspecifikusak (fogyás, gyengeség, felhasi fájdalom stb.). A képalkotó eljárások is kevéssé specifikusak, a diagnózis a szövettani vizsgálat alapján állítható fel. A terápia kérdése is vitatott, a konzervatív kezelés mellett végeznek resectiót is, bár utóbbit inkább bizonytalan diagnózis, illetve a konzervatív kezelés mellett kialakuló rosszabbodás esetén ajánlják (3).

Epeút-adenoma
Többnyire ritkaságként írják le, s kisebb mint 1 cm. Legtöbbször véletlenül fedezik fel, kezelést nem igényel, klinikai jelentősége a kis metasztázisoktól, illetve az adenocarcinomától való elkülönítésben van. *A biliaris cystadenoma* nőknél 9–10-szer gyakoribb, mint férfiaknál, a ritkább serosus és a gyakoribb mucinosus típusát írják le. Nagysága 3–28 cm között változik; az irodalmi adatok szerint a betegeknél tapintható rezisztencia, fájdalom, epeúti obstructio, illetve ruptura és vérzés jelentkezhet. Mivel a mucinosus forma malignus átalakulása is előfordul, kezelése a sebészi resectio.

Egyéb benignus elváltozás
A biliaris microhamartoma inkább Von Meyenburg-komplex néven ismert. Általában multiplex, fél cm-nél kisebb laesiók, melyek az epeutakkal közlekednek és belőlük polycystás laesio alakulhat ki.

Malignus daganatok

Primaer májdaganatok
A primer malignus májdaganatok 90%-a hepatocellularis rák (HCC). A HCC gyakorisága nagy etnikai és geográfiai különbözőségeket mutat. USA-ban gyakorisága 1,4/100 000 lakosról 2,4-re növekedett 25 év alatt (20). A gyakoriság növekedésében nagy szerepet játszik a hepatitis B- és C-vírus terjedése, a májcirrhosis szaporodása, valamint Afrikában az aflatoxin okozta gombás májkárosodás. A további 10%-ot cholangiocellularis rák, hepatoblastoma és az igen ritka sarcoma adja.

HCC kb. 75–85%-ban cirrhoticus májban jelenik meg (4, 24), ami magyarázza az alacsony resecabilitasi rátát és a rosszabb prognózist. Májrák esetén kezeletlen betegek túlélése kb. 6–12 hónap. HCC esetén a resecabilitas aránya 10–40%, radikális sebészi kezelés esetén 30–40% hároméves és 10% 32% ötéves túlélés várható (4, 26). Nagy resectiók után a halálozás 5–8% (korábban elérte a 14%-ot).

A centrális cholangiocellularis carcinomák (hilustumorok) lassan növekednek, viszonylag kicsinyek, és az icterussal hívják fel magukra a figyelmet, azonban a hilusképletek közelsége miatt a resectio technikailag nehéz, gyakran lehetetlen. A resecabilitasi ráta kb. 20% (5, 6). A sebészi resectio mellett ezért számos palliatív beavatkozást is alkalmaznak (bypass, percutan vagy endoszkópos stent) radioterápia. A praeoperatív desicterizálásra alkalmazott percutan transhepaticus decompressio vitatott, mert gyakori az exogén infekció, ami növeli a műtéti szövődmények számát. Resecabilis esetben *Bismuth* az I. típusnál lokális excisiót, II. típusnál, lokális excisiót és segment 1 resectiót, IIIa és b típusnál lokális excisiót, segment 1 resectiót és jobb vagy bal hepatectomiát, IV. típusnál pedig hepatectomiát és májtranszplantációt javasol. Bismuth 122 betegből 23-nál tudott resectiót végezni, de a mikroszkóposan is kuratív resectio csak 9/122 esetben, azaz 7,4%-ban volt elérhető (5). *Blumgart* szerint is az esetek felében a resectiós felszín mikroszkóposan tumort tartalmaz (6). A resectiót követő 1, 2, ill. hároméves túlélés 87, 63, ill. 25% volt (5).

Metasztatikus tumorok
Gennari szerint világszerte elfogadott, hogy sebészi resectio csak colorectalis és carcinoid tumor áttéte esetén indikált, relatív indikáció az emlő-, a here- és a veserák, kivételes indikáció az ovarialis malignoma, egyéb esetben nem indokolt a sebészi beavatkozás (18). Ha a vizsgálatok metasztázist igazolnak, a

sebésznek és az onkológusnak a terápia több lehetősége közül kell választani: májresectio, deartelisatio, ablatív eljárások, szisztémás vagy lokoregionális kemoterápia. Az adekvát terápia kiválasztásához azonban figyelembe kell venni és ismerni kell a májmetasztázisok és a primer tumor természetes kórlefolyását.

Az USA-ban évente 129 000–147 000 új beteget kezelnek colorectalis rák miatt és ezen betegek 60%-ában várható májmetasztázis kialakulása (32, 41), e 77 400 beteg 15–25%-ában a primer tumor felismerésekor már májmetasztázis észlelhető (1). Szintén az USA-ban évente 14 300 betegen végeznek colorectalis rák metasztázisa miatt májresectiót. Két évvel a beavatkozás után a betegek 65%-a életben van és 25%-nál nincs detektálható tumor. (16, 23). Sikeres resectio után azonban, ha nem történik valamilyen adjuváns terápia, 2 év múltán a betegek 75%-ában recidíva jelentkezik (6, 14).

A colorectalis daganatok diagnózisakor tehát a betegek közel 25%-ában már májmetasztázis mutatható ki. Occult májmetasztázis a klinikai manifesztáció előtt több mint két évvel már jelen lehet. A májmetasztázisban szenvedő betegeknek csak kb. 15–20%-a alkalmas azonban sebészeti ellátásra (50; 54), ez is indokolja az invazív nem sebészi eljárások alkalmazását.

Mivel a metasztázist hordozó máj többnyire nem cirrhoticus, a nagy resectiók is biztonsággal elvégezhetőek. Colorectalis daganatok *májmetasztázisának resectiójakor a túlélést az alábbi tényezők kedvezőtlenül befolyásolják* (23, 41):

– a daganatok száma négynél több, illetve nagyobb mint 5 cm,
– a beteg életkora (60 év vagy annál magasabb),
– Dukes-stádium (a serosa invasiója a primer tumor által),
– a resectio radikalitása (pozitív hisztológiai határ vagy 1 cm-nél kisebb határ),
– a primer tumor resectiója és a májmetasztázis megjelenése közötti időintervallum (kevesebb mint 2 év, a metasztázis synchron vagy metachron megjelenése),
– CEA-érték,
– mindkét lebeny érintettsége.

Míg HCC esetén resectio után a várható ötéves túlélés 10%, a colorectalis májmetasztázis sebészi resectiója után ez kb. 25–38% (14, 54). A metasztázis miatti resectiókor a mortalitás napjainkra kb. 5%-ra csökkent.

A hormontermelő daganatok májmetasztázisának kezelését és resectióját, a metasztázis által termelt anyagok mennyiségének csökkentése indokolja, mert a beteg számára ennek hatásai jelentenek közvetlen veszélyt (pl. phaeochromocytoma, insulinoma, carcinoid tumor stb.).

Az emlőcarcinoma májmetasztázisának kezelése válogatott beteganyagban az utóbbi években előtérbe került. A betegszelekció elvei még vitatottak, de ha nincs máshol áttét, a tumor hormonérzékeny, kemoterápiával kombinált sebészi vagy egyéb ablatiós eljárás szóba jön. *Carlini és mtsai* (9) 53 hónapos medián túlélést, 65, ill. 46%-os 3, ill. ötéves túlélést értek el 17 betegben, míg irodalmi adatok szerint a kezeletlen, emlőrák eredetű májmetasztázisban szenvedőknél csak 4–8 hónap a túlélés.

Sebészeti módszerek a májdaganatok kezelésekor

Malignus elváltozás esetén törekedni kell a sebészeti resectióra, mivel a legjobb eredmény ettől várható. Amennyiben a sebészeti eljárás a beteg általános állapota miatt kontraindikált, vagy a máj funkcionális rezervje kicsiny, vagy egyidejűleg más lokalizációjú tumor is fennáll, akkor indokolt „nem sebészi" invazív beavatkozások választása.

Az alkalmazható sebészi eljárások a következők:

1. resectio ± intraarterialis katéterimplantáció kemoterápia céljából,
2. ex situ resectio,
3. sebészi resectio helyett hagyományos vagy laparoszkópos behatolással egyéb ablatiós eljárás (pl. intraoperatív kryoablatio, lézeres ablatio stb.),
4. Inoperábilis esetben az exploráció során csak a. hepatica ligatio, illetve katéterimplantáció a kemoterápia előkészítésére,
5. transzplantáció(?).

A májresectio kontraindikációi és határai is jelentősen változtak az elmúlt évtizedekben. Míg a mindkét lebenyt érintő multiplex tumor korábban kontraindikáció volt, ma már colorectalis tumor esetében mindkét lebenyt érintő májmetasztázis esetén is végeznek multiplex resectiót. Kontraindikációt jelent az elégtelen májrezerv, az extrahepaticus tumor-manifesztáció (kivétel colorectalis tumornál a tüdőmetasztázis), a nagyerek, ill. vitális képletek infiltratiója (bár ma már több helyen elvégzik az érintett erek resectióját és pótlását, többek között ennek technikai megoldására dolgozták ki az ex situ technikát), kísérőbetegségek (ha a beteg emiatt alkalmatlan a nagyobb műtétre, vagy életkilátásait ez jobban veszélyezteti, mint maga a daganat).

A legnehezebb preoperatív feladat a máj várható funkcionális rezervjének meghatározása, melyre számos módszert dolgoztak ki. A legelfogadottabb a Childe–Pugh-beosztás szerinti szelektálás. A laboratóriumi módszerek közül legelterjedtebbek az antipyrin clearence, a galaktózeliminációs teszt és a 15 perces indocyanin clearence mérése (20, 26), de alkalmazzák a máj volumenmérést is a képalkotó eljárások segítségével, meghatározván a tervezett resectio után várhatóan visszamaradó májtérfogat mértékét. Mindezen eljárások pontossága bizonytalan, mert főként cirrhoticus betegben a reziduális állomány funkcióképessége nehezen jósolható meg.

Mivel a HCC-ben, illetve epeúti rákban szenvedő betegek jelentős hányadában a májfunkció károsodott, ezért nagyobb resectiók nem végezhetők. A funkcionáló máj állományának növelése céljából alkalmazzák a portalis erek ligaturáját, illetve újabban embolizálását (27) a károsodott májrészben, melyet követően a nem embolizált májállomány hypertro-

phizál. A sebészi beavatkozást a portalis embolisatio után 2 hét, ill. 2 hónap között végzik.

Onkológiai szempontból fel kell adni a resectiót, ha a májkapuban lévő nyirokcsomók pozitívak a fagyasztásos szövettani vizsgálat során (51).

A korszerű májsebészet megvalósulását jelentős technikai fejlődés alapozta meg, s az nem végezhető *intraoperatív UH* nélkül, melynek szerepe a gócos májbetegségek kezelésében a preoperatív időszakban fel nem ismert gócok feltárása, az erekhez, epeutakhoz való viszony kimutatása, az intraoperatív célzott biopszia feltételeinek biztosítása.

A *speciális műtéttechnikai eszközök* kidolgozásának célja a műtéti vérvesztés csökkentése, a szövetkímélő preparatív módszerek biztosítása.

Ezek közül néhányat bemutatunk:

– CUSA (cavital ultrasonic aspirator): 23 000 Hz ultrahangfrekvenciával működik. Kavitációs effektust hoz létre, melyet a szűk üreges csúcs vibrációs aktivitása okoz. A szövetek összenyomása és kinyúlása összetöri a sejteket. A magas víztartalmú szöveteket pusztítja, és megkíméli az ideget, ereket és a kollagénben gazdag szöveteket. (A kollagéngazdag szövetek zúzásához jóval magasabb energia kell.)

– ULTRACISION = Harmonic scalpel (ultrasonically activated scalpel): 55 000 Hz frekvenciával működik, vágás és koagulálás történhet. Az UH mechanikusan denaturálja a fehérjéket (az elektrokoaguláció, illetve a lézer ugyanezt hővel éri el), mivel bontja a hidrogénkötéseket és szétöri a fehérje harmadlagos struktúráját. Eredménye azonnali vérzéscsillapítás, nincs füst, jobbak a látási viszonyok, nincs termikus károsodás.

– Waterjet.

– Argon-beam koagulátor.

Bár a rádiófrekvenciás eljárás a hővel történő tumorablatio egyik formájaként ismert (l. a későbbiekben), újabban helyet kap a hagyományos májresectio eszköztárásban is (58): a rádiófrekvenciás energiával a tumor körül necroticus zónát idéznek elő, és ezáltal az intraoperatív vérvesztés minimálisra csökkenthető.

A májresectio típusai

1. Anatómiai resectiók:
   – jobb lobectomia (= jobb hepatectomia, V–VIII. segm.),
   – bal lobectomia (= bal hepatectomia, II–IV. segm.),
   – bal laterális lobectomia (II–III. segm.),
   – jobb kiterjesztett lobectomia (= anatómiai jobb lobectomia, IV–VIII. segm.),
   – bal kiterjesztett lobectomia (II–V. és VIII. segm.),
   – horizontális májresectio (pl. epehólyagtumornál IVb, V., VI. segm.),
   – segmentectomia, bisegmentectomia.
2. Atypusos resectiok:
   – ékresectio,
   – metastasectomia.

Rizikófaktorok májresectio esetén

Az intraoperatív vérveszteség mértéke szinte az egyetlen faktor, mely szignifikánsan összefügg a posztoperatív mortalitással és morbiditással. Ennek csökkentésére dolgozták ki már a kezdeti időszakban a májkapu ereinek lefogását (Pringle-manőver), majd a kontrollált hypotensio, a vascularis exclusio és a különböző dissectiós technikák módszereit. A vérzés veszélyének csökkentését szolgálják a speciális műtéttechnikai eszközök alfejezetben felsorolt műszerek is. A műtéti kockázatot befolyásolja a resectio típusa és kiterjedése, valamint a műtét időtartama. A posztoperatív vérvesztést fokozhatják a haemostasis zavarai (fibrinolysis, disszeminált intravasalis coagulopathia stb.). A preoperatív rizikófaktorok közül kiemelendő a preoperatív coagulopathia és beszűkült funkcionális rezerv a cirrhoticus betegekben, az extrahepaticus kísérőbetegségek, a magasabb életkor.

Szövődmények májresectio végzésekor

A legsúlyosabb szövődmény a maradék májállomány vérellátásának, illetve epeelfolyásának károsodása, melynek következménye májelégtelenség lehet. Vérzés jelentkezhet intraabdominalisan a resectiós felszínből, ill. erekből, lehet gastrointestinalis, illetve lépruptura következménye. Epeúti szövődményként epesipoly, epeútszűkület, -elzáródás jelentkezhet. A devitalizált szövetek felülfertőződése, illetve elégtelenül drenált haematoma vagy epegyülem következtében tályog alakulhat ki. Egyebekben a más nagy hasi műtétek szövődményeivel kell számolni: infekciós szövődmények (respiratorikus, seb-, húgyúti- stb.), pulmonalis, illetve légembolia, respiratorikus szövődmények (pneumothrax, atelectasia, pleuralis folyadék, pneumonia).

Májtranszplantáció

A HCC kezelésében a májtranszplantáció végzése vitatott, míg cholangiocellularis cc. esetén jobbak az eredmények transzplantációval, mint resectióval (26). A transzplantáció csak akkor jön szóba, ha a tumor kiterjedése, illetve az elégtelen májrezerv miatt resectio nem végezhető. *Iwatsuki és mtsai* (25) 105 betegen végeztek HCC miatt transzplantációt, és 65,7% egyéves, 35,6% négy, ill. u.a. ötéves túlélést értek el. Fiataloknál főként fibrolamellaris HCC esetén tapasztaltak jó eredményeket transzplantációval. A hosszabb ideig túlélők között 40–70%-ban írták le a tumor kiújulást. A cambridge-i, ill. hannoveri anyagban 48,3, ill. 35%-os egyéves túlélést írtak le, ugyanez 2 évnél 38,3, ill. 30% (22).

A metasztatikus tumor a HCC-hoz hasonlóan szintén megjelenik a transzplantátumban, így az indikációt megkérdőjelezik (41). Colorectalis tumor májmetasztázisa miatt végzett májtranszplantációval 28% egyéves, és 14% kétéves túlélést írtak le. Mivel a primer HCC eleve beteg májon alakul ki, melynek funkcionális rezervje korlátozott, a transzplantáció gyakrabban indokolt, mint metasztázisnál, ahol nagyobb resectiók is elvégezhetők.

Újabban a transzplantáció helyett az ex situ resectiót végzik. A beteg májat a transzplantációhoz hasonlóan eltávolítják, a betegben shuntökkel a keringést fenntartják, a kivett májat perfundálják. Ezt követően, ex situ megtörténik a tumor(ok) eltávolítása, esetleg az érintett intrahepaticus érszakaszok pótlása is, majd a rekonstruált májat visszaültetik a betegbe.

Intervencionális radiológiai és percutan ablatiós módszerek a májdaganatok kezelésében

Az interstitialis ablatív technikák értelme az életképes tumorszövetek tömegének redukciója, illetve teljes elpusztítása, és ez által az élettartam javítása.

Dacára annak, hogy a májmetasztázist adó tumorok többsége olyan szervben helyezkedik el, mely a v. portae ágain át drenálódik, az áttét vérellátását elsődlegesen az a. hepatica rendszere biztosítja. Ez a megfigyelés vezetett az elmúlt 40 évben az a. hepatica ligatura, illetve több hepaticus perfúzió technika kidolgozásához, elsősorban colorectalis tumorok májmetasztázisának kezelésében. Habár a metasztázisok fő vérellátása az a. hepaticán át történik, a portalis vénák is részt vesznek, főként a tumor perifériás részének ellátásban, és irodalmi adatok utalnak arra, hogy a collateralisokból artériás revascularisatio is lehet (28).

Az ablativ módszerek legfőbb indikációs területei: sebészi inoperabilitás (elégtelen rezerv, a beteg rossz általános állapota stb.), részleges sebészi eltávolítás kiegészítése, recidív tumor.

Intraarterialis módszerek a májtumorok kezelésében

Az eljárás lehet:

- Transzkatéteres arterialis embolisatio – TAE,
- Chemoembolisatio (lipiodolisatio) – TACE,
- Intraarterialis immunterápia.

A felsorolt eljárásokról a közelmúltban e lap hasábjain *Engloner* (13) részletesen beszámolt, ezért jelenleg csak a leglényegesebb vonatkozásokat emeljük ki. A katéterimplantáció történhet a műtét során vagy percutan módon (pl. transfemoralisan), az eljárás alkalmazható kuratív és palliatív indikációval. Alkalmazható mint adjuváns terápia resectio után, illetve kombinálva különböző ablativ eljárásokkal.

Az intraarterialis chemoembolisatio feltétele az intakt portalis keringés. Az erek elzárása ischaemiás necrosist hoz létre, illetve biztosítja a cytostaticumok helyi magas koncentrációját. Ezt fokozza Lipiodol Ultrafluid vagy polivinil-alkohol granulátum használata. Az alkalmazott gyógyszerek leggyakrabban: fluorouracyl, mitomycin, cisplatine, adriablastine, epirubicin stb. Ismételt intervenciók szükségesek. A nyomon követés: CT, MR és ultrahangvizsgálat (kontrasztanyagos Doppler-szonográfia) segítségével történik.

Az intrahepticus chemoembolisatio kombinálható intrahepaticus immunterápiával is.

A cholecystitis veszélye miatt cholecystectomia indokolt a pumpa beültetésekor. A tartós intraarterialis intrahepaticus cytostaticus infúzió szövődményei: infekció a pumpa körüli tasakban, a. hepatica thrombosis, katéterkimozdulás, a. hepatica pseudoaneurysma, epeutak sclerosisa, gastritis, duodenitis, gastroduodenalis fekély.

Indikációt a 3–8 cm-es tumorok, nodularis típusú májcarcinoma, Child A, B stádiumú cirrhosis jelent, de ma már metastaticus tumorok esetén is alkalmazzák.

A transzkatéteres artériás chemoembolisatio (TACE) kombinálva percutan etanolinjekcióval (PEI) HCC kezelésében alternatív gyógyító eljárásként merül fel megfelelő indikáció esetén. Májmetasztázis esetén azonban a transarterialis embolisatio (TAE) vagy transarterialis chemoembolisatio (TACE) csak mint palliatív eljárás alkalmazandó. Egyik lehetséges magyarázat erre, hogy míg a HCC kumulálja a lipiodolt, mivel hiányoznak, a Kupffer-sejtek, a metasztatikus májdaganatok (kivéve a hormontermelő daganatok metasztázisát) nem halmozzák a lipiodolt.

Ohto és mtsai (37) 102 HCC-ben szenvedő cirrhoticus betegben 2–10 cm-es daganatok esetén 68,2% egyéves, 16,7% kétéves és 2% ötéves túlélést értek el. *Shirabe és mtsai* (47) 1982 és 1987 között 127 resectióra nem alkalmas HCC betegnél alkalmaztak intraarterialis kemoterápiát Lipiodollal. 13 beteg (10,2%) 3 évnél tovább élt. A túlélésben kedvező faktorok voltak, ha a tumor kisebb mint 7 cm, a tumorok száma kevesebb mint 3, az angiográfián jól vascularizált a daganat, nincs érinvázió és a kontroll röntgenvizsgálat szerint jól halmozza a Lipiodolt. *Brone és mtsai* (7) alig néhány hete megjelent tanulmányukban HCC chemoembolisatiós kezelésével mind kétéves, mind a hatéves túlélés szignifikáns növekedését találták, szemben a kezeletlen kontrollokkal (2 évnél 54% vs. 26%, 6 évnél: 14% vs. 0%).

Sanz-Altamira és mtsai (43) colorectalis metasztázis esetén alkalmazták az eljárást, az embolisatiót gelfoammal végezték. Tízhónapos medián túlélést értek el. *Kemeny és mtsai* (29) 156 colorectalis tumor májmetasztázisa miatt resectión átesett beteget randomizáltak két csoportba. Az egyik csoport csak szisztémás kemoterápiát kapott, a másik pedig intrahepaticus és szisztémás cytostaticus kezelés kombinációját. Utóbbi csoportban növekedett az ötéves túlélés és erősen szignifikánsan javult a kétéves májbeli recidivamentesség aránya.

Endotumoralis kemoterápia

Az eljárás lényege képalkotó vizsgálatokkal irányított lokális, percutan kemoterápiás kezelés elsősorban metasztázisoknál. A lokálisan intratumoralisan beadott kemoterápiás hatóanyaggal magasabb koncentráció érhető el a tumorszövetben, és ezáltal csökkenthető a szisztémás toxicitás (11, 30). Ennek az eljárásnak a klinikai értékelése még további vizsgálatokat igényel. *Yamada és mtsai* (59) a közelmúltban 50 beteget kezeltek 68 HCC göb miatt. Transzkatéteres arterialis embolisatio (TAE) gyógyszer (mitomycin/epirubicin, carboplatin) injekciója történt a tumorba percutan ultrahang-irányítással. Szignifikánsan magasabb kumulatív túlélést és kiújulásmentes túlélést figyeltek meg a kombináltan kezelt csoportban.

Intratumoralis etanolinjekció

HCC esetén történő alkalmazásról az első közlés Japánban történt (*Sugiura és mtsai* 1983.). A percutan etanolinjekció alkalmazása HCC esetén elfogadott, de metasztatikus májtumorok esetén a siker limitált (55). Az abszolút alkohol azonnal fixálja, illetve koagulálja

a szöveteket. Alkalmazható lokális anaesthesiában, UH-vezérléssel. Az alkohol bevitele intra- és peritumoralisan, általában hetente két alkalommal történik, amíg a tumor eredeti echo-mintázata meg nem változik. 2 cm alatti tumoroknál általában 3–5 injekciót, 2–3 cm között 4–6 injekciót alkalmaznak. Általában 3 cm-nél kisebb tumoroknál, és ha a tumorok száma 3-nál kevesebb, várható jó eredmény. Szövődményként fájdalom és átmeneti lázas állapot jelentkezhet.

Bartolozzi és Lencioni (2) 105 betegen 125 HCC-t (kisebb mint 5 cm) kezeltek ezzel a módszerrel. Teljes necrosis alakult ki 111/125 elváltozásban (89%). Az ötéves túlélés Child–Pugh A-ban 55%, Child–Pugh B-ben 13% volt. Sikeres kezdeti kezelés után 47/91 (52%) kiújulást észleltek 2–78 (átlag: 22,5 hónap) hónapos nyomon követés során. *Tanikawa és Majima* (52) 250 HCC miatt kezelt betegnél 46,7% ötéves túlélést értek el. A kiújulásokat is ismételt PEI-vel kezelték. Nem volt szignifikáns különbség az ötéves túlélésben a kiújulás miatt újrakezeltek és a recidívamentesek között, ha szoros kontroll és ismételt újrakezdés történt.

Livraghi (35) 30 metasztatikus májdaganatot kezelt etanolinjekcióval. A 2 cm alatti laesiókból 13/17 reagált, míg a 4 cm-nél nagyobbak közül egyik sem (0/8).

Lézeres fotokoaguláció

A beavatkozás történhet hagyományos műtét során, laparoszkóposan vagy percutan. Utóbbi esetben 19 G trokáron át UH- vagy CT-vezérléssel lézer száloptika bevezetése történik a célhelyre. 2 W teljesítményű dióda, illetve Nd-YAG lézer használatos. Szinonim megnevezések: interstitial laser photocoagulation (ILP), ILH (interstitial laser hypertermia), LITT (laser-induced termotherapy), LIIT (laser-induced interstitial therapy).

A lézer lényegében hővel pusztítja el a daganatsejteket. A hőkezelt volumen függ a lézer teljesítményétől, az irradiáció időtartamától, a target area megközelítési útjától, a kezelt szövet optikai és termikus jellemzőitől. A lézerkezelés indikációja (54, 56): kevesebb mint 5 laesio, egyetlen elváltozás sem nagyobb 50 mm-nél; a sebészi resectio kontraindikált, a beteg tumora irresecabilis, mindkét lebenyt érintő daganat, a beteg elutasítja a műtétet.

Heisterkamp és mtsai (21) irodalmi áttekintésben 549 laparotomiás vagy percutan úton lézerrel kezelt colorectalis májmetasztázisban szenvedő beteg adatait elemezték, az eljárás morbiditása 6–10%, mortalitása 0,5–1% volt.

Az egyik legnagyobb esetszámú tanulmányt *Vogl és mtsai* közölték: 676 beteg 1914 tumorát kezelték 1608 ülésben. A primer tumor 376 esetben colorectalis, 122 esetben emlő-, 162 esetben egyéb lokalizációjú volt, primer HCC 16 betegben szerepelt indikációként. Az átlagos kumulatív túlélési idő 35 hónap, és nem volt szignifikáns különbség a colorectalis rák és egyéb primer tumor metasztázisa között. 3 beteg meghalt 30 napon belül. 6 esetben májtályog (0,37%), 3 intraabdominalis vérzés (0,19%), 2 esetben (0,12%) epeútsérülés, 4 betegnél (0,25%) helyi infekció, 52 esetben subcapsularis haematoma (3,2%), 121 esetben (7,5%) mellkasi folyadék jelentkezett, mint szövődmény. Csak 15 beteget (0,9%) kellett azonban a mellkasi folyadék miatt punctióval kezelni (56).

Kriosebészeti ablatio

Az eljárás során folyékony nitrogént cirkuláltatnak az eszközben, melyet a tumorral kontaktusba hoznak, a mai eszközök a célközelben a –190 °C-ot is elérik. A beavatkozás végezhető intraoperatív módon, de percutan is. Az intraoperatív ultrahangos célzás lehetővé teszi, hogy ne csak felületes, hanem mélyen fekvő elváltozásokat is kezeljenek, illetve az érképleteket és epeutakat elkerüljék. Multiplex elváltozásnál a sebészi ékresectio és kriosebészeti ablatio kombinálható. Egy nagyobb tumorba egyszerre több szonda is helyezhető, illetve egyszerre több tumor kezelhető. Az eszköz bevezetésére legjobb eljárás a modifikált Seldinger-technika. A fagyasztásos és felmelegítési periódusok után a szonda csatornáját Gelfoam-mal töltik ki. A chicagoi Rush Medical College Sebészeti Osztályán egy ülésben maximum 6 laesiót látnak el. Maximális nagyság 8 cm.

A fagyasztásos necrosis mechanizmusa az alábbiakban foglalható össze: mechanikus sejtsérülés, a sejtmag és a sejtmembránok rupturája, a sejtmembrán lipoprotein komponenseinek változása, pH-változás, elektrolitok toxikus koncentrációja, a fehérjék polimerizációja, illetve denaturációja, szöveti ischaemia érstasis és microthrombusok miatt (60).

Zhou és mtsai (60) 17 év tapasztalatait foglalják össze 70 primer májtumoros betegen 91 laesio kezelése alapján. Indikációnak tekintik, ha súlyos cirrhosis miatt, még limitált resectio is kontraindikált, ha reziduális tumor van a máj metszlapján resectio után, illetve a resectióra nem alkalmas recurrens tumort nagy májresectio után. Az esetek majdnem felében az eljárást kombinálták resectióval, regionális kemoterápiával, etanolinjekcióval vagy a. hepatica ligaturával. Összességében 12,5%-os (7/56) ötéves túlélést értek el, az ötéves túlélés kis tumoroknál 33,3% (7/21). Feltűnő javulás volt a későbbi periódusban a túlélésben, amit a kis tumorok magasabb aránya, az a. hepatica ligatura és a kombinált kezelés magyarázott.

Ravikumar és munkatársai (40) 24 betegben colorectalis, 2 esetben neuroendokrin tumor, további 3 esetben egyéb tumor májmetasztázisa, ill. 3 betegben hepatoma miatt alkalmaztak fagyasztásos technikát a szokásos exploratio során, ultrahang irányítással. Kétéves medián nyomon követés (5 hónap–5 év) során 9 beteg (28%) betegségmentes, 11 (34%) él, de kiújult daganattal, 12 (38%) pedig meghalt.

Tumorablatio rádiófrekvenciával

A rádiófrekvenciális tumorablatio a thermoablatio egyik formája, melyről a lap hasábjain a közelmúltban *Péter és mtsai* számoltak be (39). A technikai vonatkozások az alábbiakban foglalhatóak össze: hűtött végű RF-elektródák 2–3 cm-es kiálló fémcsúccsal vagy hármas elektródával az RF energia leadására, szonográfiás irányítás, 500 kHz monopolá-

ris RF generátor, 50–100 W teljesítmény, hűtés 0 °C sóoldattal 20–25 °C csúcstemperatúra fenntartására. A necrosis mérete a fizikai tényezők mellett a kezelt szövet tulajdonságaitól is függ, így például a metasztázist adó primer tumor jellegétől is (39, 55).

Malignus májdaganatok (HCC és metasztázis) kezelésére az RF-ablatiót, *Rossi és mtsai* írták le (42). 39 HCC-s betegen 41 laesiót, 11 metasztatikus betegben 13 laesiót kezeltek. Az átlagos nyomon követési idő 11 (3–27) hónap volt.

Lencioni és mtsai (33) 29 betegen különböző eredetű 1,1–4,8 cm átmérőjű, 1–4 májmetasztázis esetén alkalmazták az eljárást. Komplett tumorválaszt 41/53 (71%) esetben észleltek (33/38 = 87% ha a laesio 3 cm vagy kisebb). Kiújulás átlagosan 6,5 ± 2,1 hónap nyomon követés alatt 5/41 (12%). Újabb metasztázis 7 betegnél alakult ki, két beteg halt meg 6, illetve 8 hónap után. *Péter és mtsai* (39) 40 beteg 86 tumorának kezeléséről számoltak be a közelmúltban, s 56%-ban észleltek teljes tumorelhalást. 3,5–4 cm alatti, 4–5-nél kevesebb számú tumor esetén javasolják alkalmazását.

Extenzív irradiáció

Az eljárás lényege külső besugárzással 30 Gy-nél nagyobb dózis leadása az érintett areára lineáris akcelerátor alkalmazásával. Általában heti 5 napig napi 2 Gy vagy másodnaponta 4 Gy dózist alkalmaznak. Egy japán tanulmányban 50% feletti tumorregressziót írnak le a betegek 64%-ában.

Acustic knife = high intensity focused ultrasound (HIFU)

Az eljárás lényege fókuszált ultrahang segítségével a daganat roncsolása olyan módon, hogy a közbeeső szövetek ne károsodjanak. 1927-ben *Loomis* írta le a magas intenzitású UH biológiai hatásait, 1935-ben *Gruetzmacher* igazolta, hogy az ultrahang lencsékkel fókuszálható, és a fokális zónában az energia növelhető. *Lynn és mtsai* 1942-ben *in vitro* marhamájon bizonyították a fokális hatást a környező szövetek károsodása nélküli, majd 1950-ben *Fry és mtsai* kialakították az első készüléket, amely fókuszált UH-generátorból állt.

Pontos alkalmazási területe még ma is kidolgozás alatt áll, főként állatkísérletes tapasztalatok vannak. Alkalmazható műtét közben, extracorporalisan és intracavitalisan is. A ma elfogadott leggyakoribb indikációk: prostata benignus hyperplasia, prostatacarcinoma, májtumor, vesetumor.

Végezetül meg kell említeni a *mikrohullámmal történő tumorablatiót*, mellyel a tapasztalatok az utóbbi két eljáráshoz hasonlóan még szerényebbek.

Következtetések

1. *Ha a daganat (akár primer, akár metasztatikus) resectióra alkalmas, meg kell operálni, a műtétet előnyben kell részesíteni a nem sebészi eljárásokkal szemben!*

2. Sebészi resectio esetén, főként metasztatikus daganatok esetén az adjuváns szisztémás és az intraarterialis kemoterápiát egyaránt alkalmazni kell.

3. Ha sebészeti resectio nem végezhető, akkor kell alkalmazni a percutan tumorablatiós eljárásokat (lézer, rádiófrekvencia, etanolinjekció stb.) kombinálva intravascularis ablatióval és szisztémás kemoterápiával.

4. A percutan és intraoperatív ablativ eljárások kombinálhatóak a sebészeti resectiós eljárásokkal és egymással is. A cél minél több tumorszövet roncsolása.

5. Ha nincs lehetőség percutan tumorablatióra, akkor intravascularis ablatiós eljárásokat kell megkísérelni (chemoembolisatio, intraarterialis cytotoxicus infúziók, tápláló artéria embolisatiója stb.) kombinálva a szisztémás kemoterápiával.

6. Még a májmetasztázis kialakulása előtt, a colorectalis tumor miatt végzett resectio után együtt adott preventív szisztémás és lokális intraarterialis kemoterápia jobb eredményeket ad, mintha csak műtétet végeznek. A szisztémás adjuváns kemoterápia a primer daganat resectiója után nagyobb védelem az extrahepaticus terjedés ellen. A portalis vagy intraarterialis locoregionalis kezelés viszont a primer tumor radikális resectiója után a májmetasztázisok kialakulását jobban megelőzi.

7. Intrahepaticus arteriás infúzió összehasonlítva a szisztémás kezeléssel resectióra nem alkalmas májelváltozások esetében magasabb arányban eredményez részleges választ, de az elmúlt években megjelentek nagy hatású infúziós (pl. CAMPTO) és még újabban per os is alkalmazható cytostaticumok, melyek az incurabilisnak tartott esetekben is a túlélést a korábbi kb. 6 hónapról 20 hónap fölé emelték.

IRODALOM: 1. *August, D. A., Sugarbaker, P. H., Ottow, R. T. és mtsai:* Hepatic resection of colorectal metastases: influence of clinical factors and adjuvant 5-fluorouracil via Tenckhoff catheter on survival. Ann. Surg., 1985. *201,* 210-218. – 2. *Bartolozzi, C. Lencioni, R.:* Ethanol injection for treatment of hepatic tumours. Eur. Radiol., 1996, *6,* 682-696. – 3. *Biecker, E., Fischer, H. P., Strunk, H. és mtsa:* Benign hepatic tumours. Z. Gastroenterol., 2003, *41,* 191-200. – 4. *Bismuth, H., Houssin, D., Ornowski, J. és mtsa:* Liver resection in cirrhotic patients: A western experience. World J. Surg., 1986, *10,* 311-317. – 5. *Bismuth, H., Nakache, R., Diamond, T.:* Management strategies in resection for hilar cholangicarcinoma. Ann. Surg., 1992, *215,* 31-38. – 6. *Blumgart, L. H., Benjamin, I. S.:* Liver resection for bile duct cancer. Surg. Clin. N. Amer., 1989, *69,* 323-337. – 7. *Brone, M., Ettorre, G. C., Ladisa, R., és mtsai:* Transcatheter arterial chemoembolization (TACE) in treatment of hepatocellular carcinoma. Hepato-Gastroenterology., 2003, *50,* 183-187. – 8. *Caratozzolo, E., Massani, M., Recordare, A. és mtsai:* Squamous cell liver cancer arising from an epidermoid cyst. J. Hepato-Biliary-Panc. Surg., 2001, *8,* 490-493. – 9. *Carlini, M., Lonardo, M. T., Carboni, F. és mtsai:* Liver metastases from breast canccr. Results of surgical resection. Hepato-Gastroeneterology., 2002, *49,* 1597-1601. – 10. *Crippa, F. G., Bruno, R., Brunetti, E. és mtsa:* Echinococcal liver cysts: treatment with echoguided percutaneous puncture. PAIR for echinococcal liver cysts. Ital. J. Gastroenterol. Hepatol., 1999, *31,* 884-892. – 11. *Curley, S. A., Fuhrmann, G. M., Siddik, Z. H. és mtsai:* Direct intratumoral injection of a novel collagen matrix gel and cisplatin effectively controls experimental liver tumors. Cancer Res. Ther. Control, 1995. *4,* 247-254. – 12. *Dähnert, W., Günther, R. W., Borner, M. és mtsai:* Die perkutane Drainage abdomineller Abszesse I. und II. Chirurg, 1985, *56,* 579-583 és 584-588. – 13. *Engloner L.:* Szemléletváltás a daganatterápiában: a percutan és vascularis tumor-ablatiok helye az előrehaladott pri-

mer és szekunder májrákok kezelésében. Orv. Hetil., 2002, *45*, 2523-2530. – 14. *Fong, Y., Blumgart, L. H.:* Hepatic colorectal metastasis: current status og surgical therapy. Oncology, 1998, *10*, 1489-1498. – 15. *Fong, Y., Fortner, J., Sunn, R. I. és mtsai:* Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. Ann. Surg., 1999, *230*, 309-318. – 16. *Fortner, J. G.:* Recurrence of colorectal cancer after hepatic resection. Am. J. Surg., 1988, *155*, 378-382. – 17. *Fortner, J. G., Kim, D. K., McLean, B. J. és mtsa:* Major hepatic resection for neoplasm. Personal experience in 108 patients. Ann. Surg., 1978, *188*, 363-371. –18. *Gennari, L.:* Liver metastases. A many-sided therapeutic problem. Hepato-Gastroenterol., 1992, *39*, 5-9. – 19. *Goletti, O., Lippolis, P. V., Chiarugi, M. és mtsa:* Percutaneous ultrasound guided drainage of intraabdominal abscesses. B. J. Surg., 1993, *80*, 336-339. – 20. *Grieco, A., Marcoccia, S., Miele, L. és mtsai:* Transarterial chemoembolization (TACE) for unresectable hepatocellular carcinoma in cirrhotics: Functional hepatic reserve and survival. Hepato-Gatroenterology, 2003, *50*, 207-212. – 21. *Heisterkamp, J. van Hillegersberg, R. Ijzermans, J. N. M.:* Interstitial laser coagulation for hepatic tumours [Review]. B. J. Surg., 1999, *86*, 293-304. – 22. *Houssin, D., Ringe, B.:* Liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. Hepato-Gastroeneterol., 1992, *39*, 141-143. – 23. *Hughes, K., Scheele, J., Sugarbaker, P. H.:* Surgery for colorectal cancer metastatic to the liver. Surg. Clin. North. Am. 1989, *69*, 339-359. – 24. *Iwatsuki, S., Starzl, T. E.:* Experience with resection of primary hepatic malignancy. Surg. Clin. N. Amer., 1989, *69*, 315-322. – 25. *Iwatsuki, S., Starzl, T. E., Sheahan, D. G. és mtsai:* Hepatic resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma. Ann Surg., 1991, *204*, 221-228. – 26. *Jakab F.:* A máj sebészete. In Gastroeneterologiai sebészet. Szerk.: Kiss J. Medicina, Budapest, 2002. – 27. *Kaido, T., Arii, S., Shimada, Y. és mtsai:* Portal embolization in various types of liver novel variables to predict hypertrophy. Hepato-Gastroenterology, 2003, *50*, 140-145. 28. *Kemeny, M.:* Regional chemotherapy for liver metastases from colorectal cancer. Hepato-Gastroenterol., 1992, *39*, 18-23. – 29. *Kemeny, N., Huang, Y., Cohen, A. M. és mtsai:* Hepatic arterial infusion of chemotherapy after resection of hepatic metastases from colorectal cancer. N. Engl. J. Med., 1999, *341*, 2039-2048. – 30. *Kuang, L., Yang, D. J., Inoue, T. és mtsai:* Percutaneous intratumoral injection of cisplatin microspheres in tumor-bearing rats to diminish acute nephrotoxicity. Anti-Cancer Drugs., 1996, *7*, 220-227. – 31. *Lambiase, R. E., Deyoe, L., Cronan, J. és mtsa:* Percutaneous drainage of 335 consccutive abscesses: Results of primary drainage with 1-year follow up. Radiology, 1992, *184*, 167-179. – 32. *Landis, H., Muray, T., Bolden, S. és mtsa:* Cancer statistic 1999, C. A. Cancer. Clin., 1999, *49*, 8-31. – 33. *Lencioni, R., Pinto, F., Cicorelli, A. és mtsai:* Radio-frequency thermal ablation of liver metstases with cooled tip electrode needle: results of a pilot clinical trial. Eur. Radiol., 1998, *8*, 1205-1211. – 34. *Levison, M. A.:* Percutaneous versus open operative drainage of intraabdominal abscesses. Infect. Dis. Clin. North. Am., 1992, *6*, 525-544. – 35. *Livraghi, T.:* Ultrasound guided percutaneous ethanol injection therapy of hepatic tumors and metastases. Z. Gastronterol., 1993, *31*, 260-264. – 36. *Moorthy, K., Mihssin, N., Houghton, P. W.:* The management of simple hepatic cysts: sclerotherapy or laparoscopic fenestration. Ann. R. Coll. Surg. Engl., 2001, *83*, 409-414. – 37. *Ohto, M., Yoshikawa, M., Saisho, H. és mtsai:* Nonsurgical treatment of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. World. J. Surg., 1995, *19*, 42-46. – 38. *Petri A.:* Májtályogok és sebészete. In Gastroenterologiai sebészet. Szerk.: Kiss J., Medicina, Budapest, 2002. – 39. *Péter M., Tóth J., Péter M. jr. és mtsai:* A máj rosszindulatú daganatainak kezelése rádiófrekvenciás tumorablatioval. Orv. Hetil., 2002, *143*, 2229-2234. – 40. *Ravikumar, T. S., Kane, R., Cady, B. és mtsai:* A 5-year study of cryosurgery in the treatment of liver tumors. Arch. Surg., 1991, *126*, 1520-1524. – 41. *Roh, M. S.:* Hepatic resection for colorectal liver metastasis. Haem. Oncol. Clin. N. Am., 1989, *3*, 171-181. – 42. *Rossi, S., Stasi, M., Carini, E. és mtsai:* Percutaneous RF intersititial thermal ablation in the treatment of hepatic cancer AJR, 1996, *167*, 759-768. – 43. *Sanz-Altamira, P. M., Spence, L. D., Huberman. M. S. és mtsai:* Selective chemoembo-lization in the managament of hepatic metastases in refractory colorectal carcinoma: a phasc II trial. Dis. Colon Rectum., 1997, *40*, 770-775. – 44. *Schild, H., Kreitner, K. F., Thelen, M. és mtsai:* Focal nodular hyperplasia of the liver in 930 patients. RöFo, 1987, *147*, 612-618. – 45. *Schoffel, U., Haring, R., Fahrtmann, E. H.:* Diagnose und Behandlungsstrategie intraabdomineller Abszesse. Zentralbl. Chir., 1993, *118*, 303-308. – 46. *Schwerk, W. B., Görg, C., Görg, K. és mtsai:* Percutaneous drainage of liver and splenic abscess. Z. Gastroenterol., 1991, *29*, 146-152. – 47. *Shirabe, K., Kanematsu, T., Matsumata, T. és mtsai:* Long-term survivors after lipiodolization for nonresectable hepatocellular carcinoma. Clinical analysis of 13 patients surviving more than 3 years. Hepato-Gastroenterol., 1992, *39*, 244-249. 48. *Shortell, C. K., Schwartz, S. L.:* Hepatic adenoma and focal nodular hyperplasia. Surg. Gynecol. Obstet., 1991, *173*, 426-431. – 49. *Sonnenberg, E. van, Mueller, P. R., Ferrucci, J. T.:* Percutaneous dramage of 250 abdominal abscesses and fluid collections. Part I.: Results, failures and complications. Radiology., 1984, *151*, 337-341. – 50. *Stangl, R., Altendorf-Hofmann, A., Chamley, R. M. és mtsa:* Factors influencing the natural history of colorectal metastases. Lancet, 1994, *43*, 1405-1410. – 51. *Steves, M. J., Vidal-Jove, J., Sugarbaker, P. H.:* Techniques of hepatic resection. Hepato-Gastroenterol, 1992, *3*, 50-56. – 52. *Tanikawa, K., Majima, Y.:* Percutaneous ethanol injection therapy for recurrent hepato-cellular carcinoma. Hepato-Gastroenterol., 1993, *40*, 324-327. 53. *Vogl, T. J., Eichler, K., Straub, F. és mtsai:* Laser-induced thermotherapy of malignant liver tumors: general principals, equipment(s), procedure(s) – side effects, complica-tions and results. Eur. J. Ultrasound., 2001, *13*, 117-127. – 54. *Vogl, T. J., Müller, P. K., Hammersing, I. R. és mtsai:* Malignant liver tumors treated with imaging guided laser induced thermotherapy, technique and results. Radiology., 1995, *196*, 257-265. – 55. *Vogl, T. J., Müller, P. K., Mack, M. G. és mtsai:* Liver metastases: interventional therapeutic techniques and results, state of art. Eur. Radiol., 1999, *9*, 675-684. – 56. *Vogl, T. J., Eichler, K., Straub, F. és mtsai:* Laser-induced thermotherapy of malignant liver tumors: general pricipals, equipment(s), procedure(s) – side effects, complications and results. Eu. J. Ultrasound, 2001, *13*, 117-127. 57. *Wanless, I. R.:* Micronodular transformation (nodular regenerative hyperplasia) of the liver: a report of 64 cases among 2,500 autopsies and a new classification of benign hepatocellular nodules. Hepatology, 1990, *11*, 787-797. – 58. *Weber, J. C., Navarra, G., Jiao, L. R. és mtsai:* New technique for liver resection using heat coagulative necrosis. Ann. Surg., 2002, *236*, 560-563. – 59. *Yamada, R., Nakamura, K., Nishida, N. és mtsai:* New therapy complementar to transcathter arterial embolization for hepatocellular carcinoma. World. J. Surg., 1001, *25*, 381-386. – 60. *Zhou, X. D., Tang, Z. Y., Yu, Y. Q. és mtsai:* A seventeen-year experince of cryo-urgery for primary liver cancer. Hepato-Gastroenterol., 1992, *39*, 157-162.

(Regöly-Mérei János dr., *Budapest*, Nagyvárad tér 1. 1089)

Kérjük tekintse meg a *Medicina Könyvkiadó Honlapját!*
Információt kap a már forgalomban lévő könyvekről, megismerheti újdonságainkat és megtudhatja 2003-ra mi várható.

Látogassa folyamatosan a

www.medicina-kiado.hu

oldalunkat.

UVEK VESE-EPEKŐZÚZÁS

VESEKŐ EPEKŐ

LITHOTERÁPIÁS (ESWL) KEZELÉS

MI MEGYÜNK A BETEGHEZ

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

1. BUDAPEST: F. Ö. Újpesti Városi Kórház	Tel.: 06 (1) 369-0666
2. BUDAPEST: Semmelweis Egyetem, Budapest Á.O.K. Urológiai Klinika	Tel.: 06 (1) 210-0330
3. BUDAPEST: F. Ö. Bajcsy-Zsilinszky Kórház	Tel.: 06 (1) 432-7600
4. BUDAPEST: F. Ö. Uzsoki utcai Kórház	Tel.: 06 (1) 251-7333
5. PÉCS: Pécsi Tudományegyetem Á.O.K. Urológiai Klinika	Tel.: 06 (72) 507-300
6. SZEGED: Szegedi Tudományegyetem Á.O.K. Urológiai Tanszék	Tel.: 06 (62) 490-590
7. BAJA: Városi Kórház	Tel.: 06 (79) 422-233
8. DEBRECEN: Kenézy Gyula Megyei Kórház	Tel.: 06 (52) 511-777
9. DOMBÓVÁR: Szent Lukács E. Ü. Kht.	Tel.: 06 (74) 564-000
10. EGER: Markhot Ferenc Megyei Kórház	Tel.: 06 (36) 411-422
11. GYŐR: Petz Aladár Megyei Kórház	Tel.: 06 (96) 418-244
12. GYULA: Pándy Kálmán Megyei Kórház	Tel.: 06 (66) 361-833
13. HÓDMEZŐVÁSÁRHELY: Erzsébet Kórház – Rendelőintézet	Tel.: 06 (62) 244-211
14. KAPOSVÁR: Kaposi Mór Megyei Kórház	Tel.: 06 (82) 501-300
15. KISKUNHALAS: Városi Ö. Semmelweis Kórház	Tel.: 06 (77) 522-000
16. KISTARCSA: Flór Ferenc Megyei Kórház	Tel.: 06 (28) 506-600
17. KECSKEMÉT: Bács-Kiskun M. Ö. Kórháza	Tel.: 06 (76) 481-781
18. MAKÓ: Dr. Diósszilágyi Sámuel Városi Kórház	Tel.: 06 (62) 511-151
19. NAGYKANIZSA: Nagykanizsa M. J. V. Kórháza	Tel.: 06 (93) 311-500
20. OROSHÁZA: Orosháza V. Ö. Kórháza	Tel.: 06 (68) 411-166
21. PÁPA: Gróf Esterházy Kórház	Tel.: 06 (89) 324-444
22. SALGÓTARJÁN: Szent Lázár Megyei Kórház	Tel.: 06 (32) 311-222
23. SOPRON: Sopron M. J. V. Erzsébet Kórház	Tel.: 06 (99) 312-120
24. SZÉKESFEHÉRVÁR: Fejér Megyei Szent György Kórház	Tel.: 06 (22) 535-500
25. SZEKSZÁRD: Tolna Megyei Kórház	Tel.: 06 (74) 501-500
26. SZENTES: Csongrád M. Ö. Területi Kórház	Tel.: 06 (63) 313-244
27. SZOLNOK: MÁV Kórház	Tel.: 06 (56) 524-633
28. SZOMBATHELY: Vas Megyei Markusovszky Kórház	Tel.: 06 (94) 311-542
29. TATABÁNYA: Szent Borbála Megyei Kórház	Tel.: 06 (34) 515-488
30. VÁC: Jávorszky Ödön Városi Kórház	Tel.: 06 (27) 317-000
31. VESZPRÉM: Csolnoky Ferenc Megyei Kórház	Tel.: 06 (88) 420-211
32. ZALAEGERSZEG: Zala Megyei Kórház	Tel.: 06 (92) 507-500

Az EPEHÓLYAG-EPEÚT köves megbetegedéseinek ESWL kezelése:

Budapesten a Bajcsy-Zsilinszky Kórház Sebészeti Osztályán történik. Tel.: 06 (1) 432-7600, 06 (1) 260-5460

A köves megbetegedések Lithoterápiás gyógyítását az OEP finanszírozza.

A berendezés várható beosztásáról információ:

UVEK Kft.

1015 Budapest, Hunfalvy u. 8. Telefon/fax: 06 (1) 201-3783, 06 (1) 201-3909

Minimálisan invazív beavatkozások szerepe a recidív Klatskin-tumorok szövődményeinek ellátásában

Lukovich Péter dr.[1], Kupcsulik Péter dr.[1], Winternitz Tamás dr.[1], Doros Attila dr.[2] és Illyés György dr.[3]

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Sz. Sebészeti Klinika, Budapest (igazgató Flautner Lajos dr.)[1]
Transzplantációs Klinika (igazgató: Járay Jenő dr.)[2]
I. Patológiai Intézet (igazgató: Schaff Zsuzsanna dr.)[3]

Bevezetés: A hilaris cholangiocarcinoma lassú növekedésű tumor, mely ritkán ad távoli metasztázist. Feltűnő klinikai jellel – mechanikus icterusszal – jelentkezik. Kis mérete ellenére onkológiailag radikális resectió – az anatómiai lokalizáció miatt – csak mintegy az esetek 35–50%-ában kivitelezhető ezért a recidíva gyakori. A kiújult daganat a májhilus anatómiai képleteit befogva, illetve a környező szerveket komprimálva számos komplikációt okozhat. *Módszer:* Az elmúlt 10 év során a szerzők 37 betegnél végeztek sebészileg radikális műtétet. A műtéti specimen feldolgozása után a műtétek 48,6%-a volt onkológiailag is radikálisnak tekinthető. A betegek átlagos utánkövetése 23,2 (8–47) hónap volt. *Eredmények:* 9 beteget kezeltek recidíva okozta szövődmény miatt. Ezek az epeutak elzáródása következtében megjelenő mechanikus icterus (9 esetben), a vena portae kompressziójának talaján jelentkező portalis hypertonia, nyelőcsővisszerekből származó vérzés (2 esetben), duodenumkompresszió okozta gyomorürülési zavar (2 esetben), a ganglion coeliacum involváltsága miatt kialakult fájdalom (3 esetben) és epeelfolyási akadály eredményeképpen kialakult májtályog (3 esetben) voltak. A szövődmények jelentős része minimálisan invazív terápiával (percutan transhepaticus endoprotézis vagy drenázs, endoszkópos szklerotizáció, ultrahanggal vezérelt drenázs, percutan ganglion coeliacum blokád) ellátható volt. *Következtetések:* Az a tény, hogy resectio után a betegek átlagos túlélése több év is lehet, míg palliatív kezelés esetén (endoprothesis és irradiatio) csak mintegy fél év, szemléletváltozást hoz(ott) a Klatskin-tumorok sebészetében: törekedni kell a tumor – akár R1 resectióval történő – eltávolítására is. Ebben az esetben pedig növekedni fog a recidíva okozta szövődmények száma. A nemzetközi szakirodalomban elsőként foglalkozunk a recidív Klatskin-tumor okozta szövődményekkel.

Kulcsszavak: recidiv Klatskin tumor, minimális invasiv terápia, icterus, varicositas oesophagei, májtályog, fájdalom

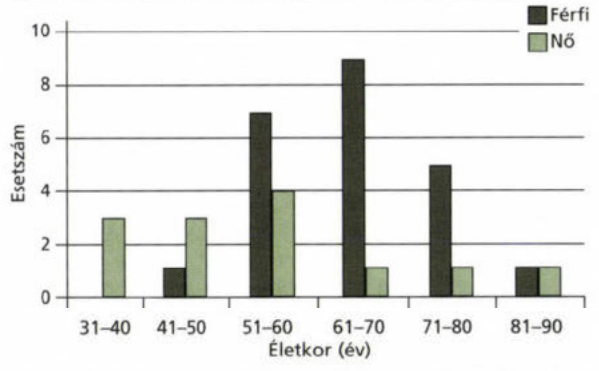
Role of the minimal invasiv therapy in the treatment of the complication caused by the recidiv Klatskin tumour. *Background:* The hilar cholangiocarcinoma grows slowly and gives metastases very rarely. The first prominent sign of this cancer is the jaundice. In spite of the small size of the tumour, oncologically radical resection is only feasible – owing to the anatomical position – in approximately 35–50% of the cases. This makes recidivity frequent. The recidiv cancer involves the hilus of the liver, compresses the surrounding organs and develops different complications. *Methods:* 37 patients underwent surgical resection in the 1st Surgical Department of Semmelweis University in the last ten years. Complete tumour-free surgical margins were found in only 48,6% of the cases. The mean follow-up was 23,2 (8–47) months. *Results:* 9 patients were treated for complication caused by local recurrence. These were mechanical jaundice (9 cases), bleeding oesophageal varices (2 cases), gastric outlet obstruction (2 cases), liver abscess (3 cases) and pain caused by the infiltration of the coeliac ganglion (3 cases). Most part of the complication could be solved by minimal invasiv therapy (percutan transhepatic endoprothesis or drainage, endoscopic sclerotherapy, ultrasound-guided drainage, percutan blockade of the coliac ganglion). *Conclusions:* The fact that resected patients may survive several years as long as patients treated with endoprothesis and irradiation only survive half a year, has brought a change in the way Klatskin cancer surgery is considered: resection of the tumour should be striven for – even by way of R1 resection. Therefore the risk of recurrence will increase. This is the first article in the literature, which has ever dealt with the complication caused by recidiv cancer after resection of Klatskin tumour.

Key words: recidiv Klatskin cancer, minimal invasiv therapy, jaundice, oesophageal varices, liver abscess, pain

Gerald Klatskin 1965-ben 13 betegről írt ismertetése alapján a hilaris cholangiocarcinomát Klatskin-tumornak is nevezik (6). Leggyakrabban a 7. évtizedben jelentkező megbetegedés, a nemi megoszlás 1,38/1 a férfiak javára. Ritka betegség (0,54/100 000), ezért a szakirodalomban közölt legnagyobb sebészi resectióval kezelt beteganyag is csak 138 betegről számol be (8).

Beteganyag és módszer

1991 és 2002 között 37 betegnél sikerült resectiós műtétet végeznünk Klatskin-tumor miatt, mely a szakirodalomban idáig megjelent cikkek alapján a 4. legnagyobb esetszámnak számít. 23 férfit és 14 nőt operáltunk, az átlagéletkor 57,8 év volt. A betegek életkori eloszlását az *1. ábrán* tüntettük fel.



1. ábra: Klatskin-tumor miatt operált betegeink életkor szerinti eloszlása

A görbe csúcsa női betegeink esetében jelentősen a fiatalabb életkor irányába tolódott el, az átlagéletkor így több mint tíz évvel kevesebb, mint a szakirodalomban megadott adat. Bismuth–Corlette-klasszifikáció szerint az I. csoportba 17 beteg, a II. csoportba 5 beteg, IIIa csoportba 3 beteg, IIIb csoportba 4 beteg és a IV. csoportba 8 beteg tartozott. Míg a vizsgált periódus elején csak tumorexstirpatióra törekedtünk, az utóbbi 5 évben a tumor eltávolítása mellett minden esetben hilaris lymphadenectomiát, illetve a ductus hepaticus communist proximalis irányban meghaladó tumorok esetében a máj I. szegmentjének eltávolítását, hemihepatectomiát végzünk. Portalis érképletekre való terjedés miatt 3 esetben az érintett ér resectiója (2 esetben v. portae, 1 esetben a. hepatica), és vena saphenával való pótlása is történt. A Klatskin-tumor átlagos mérete a részletes szövettani feldolgozás alapján 3,28 cm-nek (1,5–6,0 cm) bizonyult. Operált betegeink aktuális ötéves túlélése 20%. 9 betegünk jelentkezett recidíva okozta panaszokkal klinikánkon. Szövődményeiket az *1. táblázatban* foglaltuk össze. (Mivel egy betegnél több szövődmény is kialakult, ezért a szövődmények száma nagyobb a betegek számánál.)

1. táblázat: Recidív Klatskin-tumor okozta szövődmények

Szövődmény	Esetszám
Mechanikus icterus	9
Oesophagusvarix	2
Májtályog	3
Fájdalom	3
Duodenumkompresszió	2

Eredmények és megbeszélés

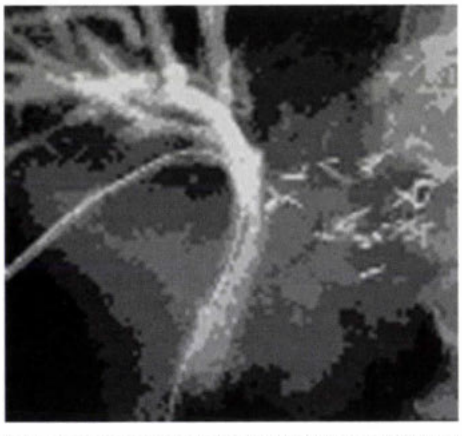
Mechanikus icterus

Az epeúti daganatok egyik jellegzetessége az intramuralis terjedés. Az epeutak intrahepaticus gyors elágazása proximalis irányban határt szab a radikalitásnak. Míg más gastrointestinalis daganatok resectiója esetében néhány centiméteres tumormentes zóna a követelmény, a Klatskin-tumorok esetében meg kell elégedni néhány milliméterrel. A műtét során segítséget jelent ugyan a fagyasztásos hisztológiai vizsgálat a resectiós felszín vizsgálatában, ennek megbízhatóságát azonban jelentősen rontja a gyakori, igen súlyos gennyes cholangitis által okozott dysplasia. Ez magyarázza, hogy a szakirodalomban is a végleges szövettani vizsgálat alapján csak a műtétek 20–54%-a volt R0 resectio, ez a szám esetünkben 50% volt.

Érthető tehát, hogy a Klatskin-tumorok kiújulásának leggyakoribb helye az epeúti anastomosis területe, következménye pedig a mechanikus icterus. 9 ilyen panasszal jelentkező betegünk közül két 40 évnél fiatalabb esetében – elsősorban koruk miatt – re-resectiót végeztünk, egy másik esetben pedig a stent behelyezése műtéti úton történt.

A sárgaság minimálisan invazív technikával történő megoldására – az epeutak Roux kaccsal készített anastomosisa miatt – kizárólag a percutan transhepaticus út jön szóba. Mivel a betegség progressziója lassú, még nagyobb súllyal esik latba az életminőség. Bár minden esetben belső drenázs volt a cél, 4 esetben csak külső drén behelyezésére volt lehetőség és csupán két esetben sikerült a stentimplantáció. A másodlagos epeutakra terjedő tumor miatt végzett kiterjesztett resectiók után több mint 5 epeúttal készítettünk anastomosist tíz betegünknél. E két esetben is a recidíva növekedésével az epepangás megoldására több stent behelyezésére volt szükség (*2. és 3. ábra*).

A mechanikus icterus megjelenése után a betegek átlagos túlélése 4,2 hónap volt, egyik betegünk többszörös epeúti drenázsok után 11,8 hónapot élt.



2. ábra: Percutan transhepaticus öntáguló epeúti stent implantációja recidív hilaris cholangiocarcinoma miatt (a stent mellett a bal oldali hemihepatectomia során behelyezett kapcsok láthatók)



3. ábra: Recidív Klatskin-tumor miatt behelyezett többszörös epeúti stentek (CT-vizsgálat)

Nyelőcső varicositas

A Klatskin tumorok lokális inoperabilitásának egyik leggyakoribb oka a májkapu érképleteire – elsősorban a vena portae-ra – való terjedése. A lokális recidíva is igen hamar komprimálja, involválja a portalis vénát, portalis hypertoniát, illetve nyelőcső-varicositást okozva. Két betegünket kezeltük ilyen panaszok miatt. Egyiknél 16, a másiknál 36 hónappal a primer műtét után jelentkezett haematemesis. Urgens felső endoszkópia során mindkét esetben Paquet IV. fokú nyelőcső-varicositast találtunk. 1%-os polidocanol paravasalis adásával szklerotizációt végeztünk, melyre vérzésük megszűnt. Egyik betegünk 2 hónappal később meghalt, míg másik betegünknél 11 hónap alatt további 5 alkalommal (egyszer elektiven, négyszer újabb vérzés miatt urgensen) végeztünk szövődménymentes szklerotizációt.

Májtályog

Leggyakoribb oka az epeelfolyás zavara miatt kialakult bakteriális infekció. A korai, műtét után 1–2 hónapon belül jelentkező tályog hátterében a preoperatív invazív – elsősorban az endoszkópos – cholangiographiának van szerepe. Amennyiben mechanikus icterus miatt végzett hasi ultrahangvizsgálat proximalis epeúti elzáródást igazol, MR-cholangiographiára kell törekedni. Ha ez nem elérhető, inkább a percutan transhepaticus út a választandó. Nem csökkenti az infekció veszélyét az sem, ha a diagnosztikus endoszkópiát drenázzsal egészítik ki, mivel az epeutak elágazása miatt a minden ágra kiterjedő drenázs nem oldható meg. Anyagunkban a műtét során a proximalis epeutakból vett epeminta bakteriológiai vizsgálata 45%-ban bizonyult pozitívnak. A kitenyészett kórokozó leggyakrabban *E. coli, Enterococcus spp., Klebsiella spp., Pseudomonas aeruginosa* és *Enterobacter cloacea* volt. Az infekciók polimikrobiálisak voltak, a baktériumok pedig általában polireziszensek. (Kimenetelük fatális, 3 betegünk halt meg a korai posztoperatív szakban cholangitis talaján kialakult szepszis miatt.)

Késői májtályog megjelenése szinte mindig recidíva előjele. Az epeúti anastomosis szűkületén, recidiváló cholangitisen keresztül vezet májtályog kialakulásához.

3 betegnél végeztünk a posztoperatív szakban májtályog miatt ultrahanggal vezérelt drenázst. Egy esetben a műtét után egy hónappal bal oldali hemihepatectomia után a jobb májlebenyben alakult ki a tályog (ennél a betegnél a kivizsgálás során ERCP történt). A beteg jelenleg is jól van, recidívára utaló jel nincs. A másik két esetben több mint fél évvel a műtét után észleltük a májtályogot. Mindkét esetben 2–3 hónappal később recidíva igazolódott. Mindhárom esetben sikeres ultrahanggal vezérelt drenázst végeztünk, amit a recidíva okozta esetekben percutan transhepaticus epeúti drenázzsal egészítettünk ki. A két beteg 3, illetve 12 hónappal a beavatkozás után halt meg.

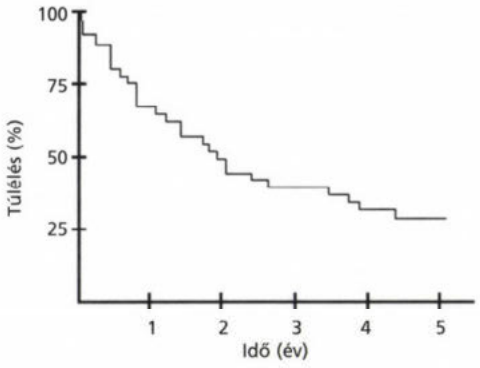
Ganglion coeliacum blokád

Nem ismert pontosan a mechanizmus, amely a recidív Klatskin-tumorok esetében fájdalomhoz vezet. Szerepe lehet benne a májtok feszülésének, az epeúti tumorokra igen jellemző perineuralis terjedésnek, és a ganglion coliacum tumoros infiltrációjának. Fájdalom 3 betegünknél alakult ki a műtét után 2/3/45 hónappal. Utóbbi betegünk jelenleg is él, esetében a fájdalom minor analgetikummal uralható. A másik két esetben röntgenkép-erősítő segítségével localanaesthesiában hason fekvő helyzetben – a recidiva képalkotó vizsgálattal történt igazolása után – 96%-os alkohollal szövődménymentes ganglion coeliacum blokádot végeztünk percutan retrocruralis technikával. A beavatkozást követően a betegek fájdalma megszűnt, 6, illetve 7 hónappal a beavatkozás után haltak meg.

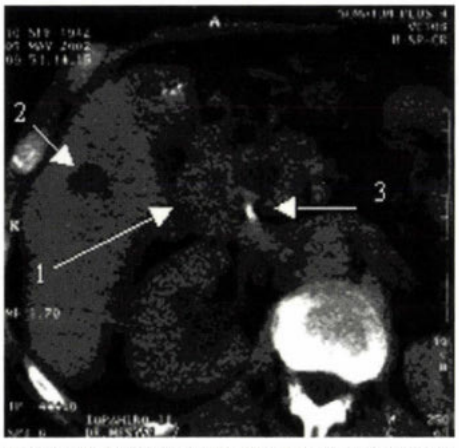
Következtetések

A hilaris cholangiocarcinoma anatómiai lokalizációja miatt az onkológiai szempontból radikális műtét ritka (4–54,5%) (1, 3). Ennek ellenére a betegek túlélése hosszú, ami a tumor lassú növekedésével és a metasztázisok ritkaságával magyarázható. Szerepe lehet benne a tumor kis méretének és korai felfedezésének is. A resectióval kezelt esetek 25–40%-os ötéves túlélése a gastrointestinalis daganatok sebészetében rendkívül jó eredménynek számít: a primer hepatocellularis májdaganatok és a vastagbél daganatok után a 3. helyet foglalja el (4, 5, 9).

Szembetűnő a különbség a csak palliativ kezelésben és a palliativ resectióban részesített betegek túlélésében (6,7 vs. 42,9 hónap) (2, 10). A Klatskin-tumor ezen sajátosságai miatt a recidívának különös jelentősége van: felismerése esetén is években számolt túlélésre számíthat a beteg. Ugyanakkor a kiújult daganat a májkapu képleteire, illetve a környező szervekre kifejtett kompresszió miatt számos szövődményt okoz.



4. ábra: Betegeink ötéves kumulatív túlélése (Kaplan–Meier)



5. ábra: Recidív Klatskin-tumor okozta szövődmények. 1. Recidív hilaris cholangiocarcinoma, 2. korábban UH-gal vezérelt drenázzsal ellátott májtályog, 3. epeúti stentek

A nemzetközi szakirodalomban ezek ellátásával foglalkozó közleménnyel nem találkoztunk.

Tíz év alatt 37 betegnél végeztünk sebészi szempontból radikális műtétet, az onkológiai radikalitás növelése miatt az utóbbi években egyre jobban kiterjesztve a műtétet. A sebészi technika fejlődésével a korábban inoperábilisnak tartott Bismuth–Corlette IV. típusú hilaris cholangiocarcinomáknál is sikeresen végeztünk resectiót (7). Betegeink ötéves túlélése meghaladta a 25%-ot. (*4. ábra*).

A recidíva okozta szövődmények a beteg számára is kisebb megterhelést jelentő minimálisan invazív beavatkozásokkal sikeresen megoldhatók voltak. Két betegnél a duodenum kompressziója miatt kialakult gyomorürülési panaszt bypassműtét-tel oldottuk meg. (Bár pancreastumor okozta duodenumkompresszió esetében sikerrel alkalmaznak már stentbehelyezést is, erre lehetőségünk nem volt.)

Egy a vena portae-t involváló Bismuth–Corlette IV. típusú Klatskin-tumor miatt resectióra került betegünk kimutatott recidíva okozta számtalan szövődménye ellenére négy évet élt. (*5. ábra*) Esete jól példázza, hogy recidív Klatskin-tumor esetében törekedni kell – a beteg életminőségét szem előtt tartva – a szövődmény ellátására.

IRODALOM: 1. *Beckurts, K. T. E., Hölscher, A. H., Bauer, T.: H.* Maligne Tumoren der Hepaticusgabel – Ergebnisse der chirurgischen Therapie und Prognosefaktoren. Chirurg., 1997, *68,* 378-384. – 2. *Figueras, J., Llado-Garriga, L., Lama, C. és mtsai:* Resection as elective treatment of hilar cholangiocarcinoma (Klatskin tumor), Gastroenterol. Hepatol. 1998, *21,* 218-223. – 3. *Gerhards, M. F., van Gulik, T. M., Bosma, A. és mtsai:* Long-term survival after resection of proximal bile duct carcinoma (Klatskin tumors); W. J. Surg., 1999, *23,* 91-96. – 4. *Iwatsuki, S., Todo, Marsh, J. W. és mtsai:* Treatment of hilar cholangiocarcinoma (Klatskin tumors) with hepatic resection or transplantation. J. Am. Coll. Surg., 1998, *187,* 358-364. – 5. *Jarnagin, W. R., Fong, Y., DeMatteo, R. P. és mtsai:* Staging, Resecability, and Outcome in 225 Patients With Hilar Cholangiocarcinoma: Annals Surg., 2001, *234,* 507-519. – 6. *Klatskin, G.:* Adenocarcinoma of the Hepatic duct at its Bifurcation within the porta hepatis. Am. J. Med., 1965, *38,* 241-256. – 7. *Kupcsulik P., Winternitz T., Lukovich P. és mtsa:* IV. típusú hilaris cholangiocarcinoma. Primer reszekció ultrahangos dissectorral. M. Seb., 1994, *47,* 301-309. – 8. *Nagino, M., Nimura, Y., Kamiya, J. és mtsai:* Segmental liver resection for hilar cholangiocarcinoma. Hepato-Gastroenterology, 1998, *45,* 7-13. – 9. *Parc, Y. Frileux, P., Balladur, P. és mtsai:* Surgical strategy for the management of hilar bile duct cancer. Br. J. Surg., 1997, *84,* 1675-1679. – 10. *Roayaie, S., Guarrera, J. V., Ye, M. Q. és mtsai:* Aggressive surgical treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma: predictors of outcomes. J. Am. Coll. Surg., 1998, *187,* 365-372.

(Lukovich Péter dr., *Budapest,* Üllői út 78. 1082)

Eladó **a Bp. XIII. Kerületi Önkormányzat tulajdonában lévő – Újlipótvárosi –**

XIII., Balzac u. 37. I. emeleti

(volt anyakönyvi hivatal) irodahelyiségei.

Felhasználható irodai tevékenységre, orvosi rendelőnek, kis létszámú oktatási célra. Helyiségek: házasságkötő terem, 3 db irodahelyiség, előszoba, közlekedő, 2 db WC.

Összesen: 160 m².

Eladási ár: 250 000 Ft/m² + áfa.

Helyiségek megtekintése időpont egyeztetés szerint.

További információt és részletes dokumentációt az Angyalföldi Vagyonkezelő Rt.-nél lehet kapni (Budapest XIII., Béke út 65. I. em. 107.): Asztalos József, telefon: 450-3123, 450-3125.

Az oxidatív károsodás monitorozásának lehetőségei, és a vizsgálatok klinikai vonatkozásai

Kocsis Ibolya[1], Pallai Zsolt dr.[2], Fehér János dr.[1] és Blázovics Anna dr.[1]

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest (igazgató: Tulassay Zsolt dr.)[1]
Diachem Kft., Budapest (igazgató: Pallai Zsolt dr.)[2]

A szerzők korábbi közleményükben bemutattak néhány, az élő szervezet redox- homeosztázisának jellemzésére alkalmas módszert, amelyek viszonylag egyszerű kivitelezhetőségük miatt alkalmasak rutin laboratóriumi alkalmazásra. Ez a lehetőség új utakat nyithat az általános egészségi állapotot felmérő, betegségmegelőző programok megvalósításához. A dolgozatban a szerzők olyan módszereket tekintenek át, amelyek a szervezetben zajló redoxreakciókban kóros mértékben felszaporodó szabad gyökök sejt- és szövetkárosító hatását jelezhetik. A szövetkárosodást kiváltó, vagy annak következtében felszaporodó szabad gyökök, oxidált lipidek, a károsodott fehérjevegyületek és nukleinsavak megfelelően érzékeny detektálására kifejlesztett módszerek már több éve szolgálják a kutató szakemberek munkáját, segítik a tudományos tapasztalatok gyűjtését, a különböző betegségekkel kapcsolatos ismeretek bővülését. A módszerek gyakorlati felhasználásának újabb iránya a betegségek gyógyítását, az egészséges állapot visszaállítását célzó sebészi és/vagy gyógyszeres terápia eredményének megfelelő monitorozását teszik lehetővé, vagy a hosszú időn át fennálló krónikus betegségek, mint például a diabetes kései szövődményeinek lehetséges kialakulására hívhatják fel a figyelmet.

Kulcsszavak: lipidperoxidáció, protein-karboxilátok, oxidatív DNS-károsodás, malondialdehid

Potential usefulness of methods for monitoring oxidative injury and their clinical relevances. In their earlier work the authors reviewed some methods, which appeared to be suitable for monitoring the redox-status of the human organism and, therefore, may be applied under routine clinical laboratory circumstances. This possibility can lead to a new perspective to set up epidemiological studies in different populations in order to investigate connecting points between the manner of life, alimentary customs (especially consumption of antioxidants), and the risk of chronic or acute illnesses. In this review the authors surveyed different methods for the measurements of end products (lipids, proteins, nucleic acids) produced by cells and tissues through oxidative injury, caused by the free radicals. These methods have already served the work of scientists for many years, helping them to obtain experience about the pathomechanisms of different diseases. With the help of these measurements it could be possible to monitor the results of medical therapy or surgical treatments, or in the field of chronic illnesses e.g. diabetes, to predict the possible development of late complications.

Key words: lipid peroxidation, oxidative DNA injury, protein carbonylates, malondialdehide

A szervezetben az oxidatív stressz talaján kialakuló betegségek, kóros folyamatok hátterében álló biokémiai reakciók főszereplői olyan vegyületek, melyek közül a legismertebbek az ún. reaktív oxigén- és nitrogénintermedierek. Erős elektronakceptor tulajdonságukból eredően, az „egyelektronos" oxidoredukciós folyamatokban nagyon könnyen alakulnak át olyan gyökmolekulákká, amelyek további „elektronrabló" reakciókat indukálnak. A láncreakciókként zajló oxidációs folyamatok eredménye mindenkor a lipid- és a fehérjevegyületek, a DNS, valamint egyéb sejtalkotók károsodása (5). A lipidperoxidáció vizsgálatára alkalmas módszerek a szabad gyökök képződésével járó biokémiai folyamatok kutatásán túl egyre nagyobb szerepet játszhatnak olyan betegségek monitorozásában, melyek a szervezetben kialakuló oxidatív stressz, illetve az általános antioxidáns kapacitás megromlása következtében alakulnak ki (1, 4, 6).

A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

Rövidítések: GPX = glutation-peroxidáz; GR = glutation-reduktáz; MDA = malondialdehid; NOS = nitrogén-oxid-szintetáz; P-MDA = plazmamalondialdehid; SOD = szuperoxid-dizmutáz; TBA = tiobarbitursav

A lipidperoxidációs termékek analízisének lehetőségei

Tiobarbitursav-reaktív anyagok meghatározása

A malondialdehid, a konjugált diéntartalom, a 4-OH-alkenálok mérése tiobarbitursav-reaktivitás alapján valósítható meg. A fotometriás eljárást egyszerűsége és megfelelő érzékenysége tette széles körben elterjedtté a kutatólaboratóriumokban. Igen nagy gond azonban a módszer alacsony specificitása (23), amely körülmény a magas nyomású folyadékkromatográfiás (HPLC) módszert helyezte előtérbe. Az eljárás segítségével a tiobarbitursavval reakciót adó vegyületek szeparálása megfelelő referenciavegyületek alkalmazása mellett valósítható meg. Dán kutatók a plazma malondialdehid- (P-MDA-) tartalmát ez utóbbi módszer segítségével vizsgálták 213 egészséges egyénben. A nemek és a kor szerinti különbségeket figyelembe véve referenciaintervallumokat határoztak meg, és vizsgálták a dohányzás, mint a lipidperoxidáció egyik legfontosabb rizikófaktorának hatását a P-MDA értékeire. Eredményeik sikeresen alátámasztották a plazmamalondialdehidek biomarker szerepét az oxidatív stressz megítélésében (24).

A HPLC-analízisek detektálására spektrofotometriás, valamint fluoreszcens eljárás is alkalmazható (21). A HPLC-vizsgálat azonban költséges, műszerigényes módszer. Ez az oka annak, hogy napjainkban még mindig inkább a spektrofotometriával végzett analízis eredményeivel találkozhatunk az irodalomban, melyek azonban gyakran ellentmondásosak.

Olasz kutatók a humán plazma TBA-reaktivitásának meghatározási körülményeit vizsgálták, változtatva az egyes reakciófeltételeket. Csökkentve a pH-t, vagy különböző olyan adalékanyagokat használva, melyek vagy megkötik a plazma sziálsavtartalmát ($NaSO_4$), közömbösítik a hidroperoxidokat (KI), vagy a peroxidációs folyamatban keletkező színes aldehid-tiobarbitursav kapcsolt termékek létrejöttét gátolják (EDTA), lépésről lépésre sikerült bizonyítani, hogy a tiobarbitursav reaktivitás, mint módszer, nem csak a lipidperoxidációban keletkező specifikus termékeket jelzi (19). A fotometriás ($\lambda = 532$) MDA-TBA-meghatározást az 560 nm-en mérhető bilirubin-TBA adductum is zavarhatja. Ezért azokban a betegségekben, ahol jellemzően a plazma bilirubin tartalma emelkedett, a vizsgálati metodika nem alkalmazható megbízhatóan. A plazmasziálsav tiobarbitursav reaktivitásáról már 1959-ben megjelentek irodalmi adatok (30).

A legutóbbi években is olvashatunk azokról a törekvésekről, amelyek a különféle zavaró hatások kiküszöbölésének és a specificitás növelésének lehetőségeit vizsgálják (16). A malondialdehidek meghatározásának fejlesztésétől várható, hogy egy valóban megbízható eszköz kerül a szakemberek kezébe, a lipidperoxidáció mértékének megítélésére és az oxidatív károsodások laboratóriumi detektálására (31).

Lipid-hidroperoxidok

Az oxidatív stressz mértékének meghatározására kifejlesztett újabb módszer a lipidek peroxidációjának folyamán keletkező közbülső reakciótermékek kimutatására szolgál.

Egyszerű kolorimetriás módszerrel, tris-(2-karboxietil)-foszfin (TCEP) redukálószer alkalmazása után, a lipidek meghatározása a FOX assay (Ferrous Oxidation-Xylenol Orange) segítségével, külön extrakció nélkül kivitelezhető. A reakcióban a Fe^{2+} katalizálja a peroxidok redukcióját, miközben a keletkező Fe^{3+} mennyisége (mellyel a xylenol-orange 560 nm-en fotometrálható színes komplexet képez), egyenesen arányos a vizsgálati minta lipidperoxid tartalmával. Vizsgálati mintaként mind szérum, mind plazma, sőt különböző szöveti homogenizátum is felhasználható. A módszer érzékenysége 1,2 mol. Irodalmi adatok alapján az egészséges populációra jellemző plazma lipid-hidroperoxidok koncentrációjának normálértéke is ismert (3, 02 ± 1, 85 mol/l) (25). A reakcióban kataláz enzim előkezeléssel közömbösíthető a biológiai minta lehetséges H_2O_2 tartalma.

Ciklooxigenáz enzim alkalmazásakor az oxigén fogyását mérik. Megfontolandó azonban, hogy a mintában előforduló lipidperoxid típusa befolyásolja a ciklooxigenáz mérhető aktivitását. Az enzimatikus reakciók eredményei jól korrelálnak a fent említett kolorimetriás meghatározás eredményeivel.

Kemilumineszcens detektorral kombinált HPLC alkalmazásával a lipidperoxidok mennyisége és típusai is jól detektálhatók. A peroxidáz-specifikus „postcolumn" (az oszlopot követő) reagens peroxidáz és luminol/izoluminol keverékéből áll, ami a kemilumineszcens detektor előtt éri el az eluátumot. A módszer foszfolipid- és koleszterinészter-peroxidok elválasztását és mérését teszi lehetővé. Egészséges humán plazmában az irodalomban közölt maximális lipidperoxid-koncentráció 0,03 nmol/l. Az eljárás segítségével már korábban lehetővé vált a foszfolipid- és koleszterinészter-peroxidok elválasztása, és mennyiségük meghatározása (11). A módszer hátrányai közé tartozott azonban a körülményes és ebből adódóan jelentős veszteséget okozó mintaelőkészítés. A vizsgálati eljárás módosított változatában, a lipidperoxidokból heminnel történő bontás során keletkező intermedierek is kemilumineszcens jelet adnak luminol jelenlétében. Az eljárás megfelelően érzékeny, így alkalmas a plazma lipidperoxid-tartalmának meghatározására. A legalacsonyabb mérhető koncentrációnak 250 nmol/l (27).

Egyéb módszereket is bevezettek a lipidperoxidok bontásában szerepet játszó enzimek aktivitásának meghatározására. A glutation-peroxidáz alkalmazásán alapuló eljárásban vagy a keletkező redukált glutation (GSSG) koncentrációját, vagy a reakcióban felhasználódó NADH fogyását határozzák meg 340 nm-en. Az abszorbenciacsökkenés egyenesen arányos a koenzimaktivitás csökkenésével, azaz a reakcióban lebomló lipidperoxidok kiindulási koncentrációjával.

A biológiai szövetekben zajló lipidperoxidációs folyamatok kutatására, az állapotváltozás monitorozá-

sára kanadai kutatók a kilélegzett levegő illékony szénhidrogén (etán-, pentán-) tartalmának meghatározását alkalmazták. Ezek a szénhidrogének a többszörösen telítetlen zsírsavak (omega-3, omega-6, PUFA) peroxidációja során keletkeznek, és mennyiségük a kutatási eredmények szerint antioxidáns-, illetve lipidtartalmú diéták alkalmazásával szignifikánsan befolyásolható. Dohányzók körében végzett vizsgálatok adatai egyértelműen alátámasztják, hogy az általuk kilélegzett levegőben mind az etán-, mind a pentántartalom szignifikánsan emelkedett (2). A dohányzás lipidperoxidációs hatásának vizsgálata mellett gyulladásos bélbetegségben szenvedő, valamint a HIV-fertőzött betegcsoportban végzett vizsgálati eredményekről is beszámoltak.

Az oxidatív károsodás egyéb biomarkerei

8-epi-prosztaglandin $F_{2\alpha}$ (izoprosztánok)

A nem enzimatikus eredetű eikozanoidok családját alkotó izoprosztánvegyületek a szöveti foszfolipidek oxidációja során keletkeznek, a reaktív oxigénintermedierek és szabad gyökök közreműködése révén, majd a foszfolipázok hatására szabad formában kerülnek a keringésbe. A nem megfelelően tárolt vizsgálati mintákban (plazma, szöveti minták) azonban melléktermékként is megjelenhetnek a hosszas tárolás alatt bekövetkező oxidatív bomlás eredményeként. Mérésükre ma már immunoassay is rendelkezésre áll (28), azonban igazán megbízható, specifikus eredmények még ma is csak a nagyon speciális technikai felkészültséget igénylő tömegspektrometriával kombinált gázkromatográfiás eljárásokkal várhatóak (9).

Oxidatív stressz állapotban gyűjtött vizelet- és plazmamintákban szintén magas izoprosztántartalmat mérhetünk. Az izoprosztánok közül a 8-epi-posztaglandin $F_2\alpha$ rendelkezik biológiai aktivitással, mint pulmonalis és renalis vasoconstrictor. A kutatási eredmények alapján a vegyületet a gyengült antioxidáns kapacitás és az oxidatív stressz markerének tartják számon. Erős dohányosok vizsgálati mintáiban magas koncentrációban fordul elő. Crohn-betegségben szenvedőkben végzett vizsgálatok eredményei szignifikánsan magasabb izoprosztán $F_{2\alpha}$-koncentrációkról számoltak be az egészséges kontrollcsoporthoz hasonlítva. Az izoprosztán $F_{2\alpha}$ és a plazma C-reaktív fehérje koncentrációk között pozitív korrelációt mutattak ki, ami a lipidperoxidáció és a gyulladásos folyamatok közötti kapcsolatra utalhat (9).

8-OH-2'-dezoxiguanozin (a DNS dezoxiguanin egységeinek lebomlási terméke)

Az idősödés élettani folyamatának, valamint a daganatos betegségek kialakulásának kutatásában rendkívüli szerepe van a DNS-károsodások, és az ebből származó génmutációk vizsgálatának. A redoxfolyamatokban kóros mértékben felszaporodó szabad gyökök a lipid- és fehérjevegyületek mellett a sejtmag génállományát sem kímélik (3). A 8-OH-2'-dezoxiguanozin a DNS oxidatív károsodásának egyik legfontosabb lebomlási terméke, amely egészséges körülmények között is detektálható a sejtszintű repair mechanizmusok működésének köszönhetően. A vegyület analitikai vizsgálatának fejlődése lehetőséget teremtett fontos élettani kutatási eredmények és tapasztalatok megszerzésére. Megállapították, hogy a a vizeletben ürített 8-OH-2'-dezoxiguanozin koncentrációjának emelkedése a szervezet sejtjeiben, szöveteiben zajló promutagén oxidatív folyamatok fokozott mértékét és kockázatát jelzi. A meghatározás segítségével lehetővé vált a szervezet redoxhomeosztázisának vizsgálata, és az alkalmazott, antioxidánssal is kiegészített terápia hatásosságának monitorozása. Az immunoassay és elektrokémiai detektálással kiegészített HPLC segíthetik a kutató és talán a jövőben majd az alapellátásban dolgozó, gyógyító és diagnosztikai munkát végző szakemberek munkáját (20).

Fehérjék oxidációja, fehérjék karbonilcsoportjának kimutatása és jelentősége patofiziológiai szempontból

Az oxidációs közti termékek károsító hatásának következményeként keletkező lipid- és DNS-vegyületek mellett, az utóbbi évtizedben egyre több tudományos beszámoló foglalkozik azokkal a kutatási eredményekkel, amelyek a fehérjék oxidációs termékeinek, a fehérje-karbonilcsoportok emelkedett koncentrációjának jelentőségét vetik fel. Ez utóbbi vegyületek jelenléte, illetve a vizsgálati mintákban (plazma, szérum, szöveti homogenizátum) meghatározható magas koncentrációjuk fontos diagnosztikai információt hordozhat olyan humán megbetegedésekben (akut respiratorikus elégtelenség szindróma, gyulladásos bélbetegségek, rheumatoid arthritis, diabetes mellitus, krónikus veseelégtelenség), melyek patomechanizmusában az oxidatív folyamatok szerepe jól ismert. Az aminosav-oldalláncok (prolin, arginin, lizin) direkt oxidációja eredményeként keletkező karbonil-csoportot hordozó vegyületek kémiailag igen stabilak, ami előnyös tulajdonság a vizsgálati minták tárolása és a detektálás szempontjából. A meghatározásra alkalmas fotometriás eljárások viszonylag egyszerűek (2,4-dinitrofenilhidrazinnal történő redukció). A keletkező reakciótermék az UV-tartományú fényt jól abszorbeálja, így könnyen fotometrálható. Az eljárás érzékenysége HPLC-vel történő kombinálással növelhető, és ez lehetővé teszi a fehérje-karbonilok egymástól izolált detektálását különböző fehérje vegyületek elegyét tartalmazó vizsgálati mintában is. Vizsgálati módszerként enzimkötéses immunoassay, egy- vagy kétdimenziós gélelektroforézis (SDS) és Western-blot immunoassay is alkalmazható. Az előbbiekben említett humán betegségek közül az akut respiratorikus szindróma kutatá-

sa során a bronchoalveolaris folyadék fehérjevegyületeinek vizsgálatakor szignifikánsan magasabb koncentrációban mutattak ki oxidált fehérjéket.

Gyulladásos bélbetegségekben, Crohn-betegségben és colitis ulcerosában szenvedők bélnyálkahártyájából biopsziás mintái vizsgálatakor magas koncentrációban mutattak ki oxidációval módosult fehérjevegyületeket. Az atheroscleroticus laesiók területéről vett mintákban vizsgált klorotirozilmolekulák vagy a lizinoldalláncok amino-acil adduktumai egyértelműen és specifikusan igazolták a neutrofil granulocyták és/vagy a monocyták révén zajló oxidatív stressz fehérjekárosító hatását.

A fehérje-karbonilcsoportokat az oxidatív stressz további biomarkereiként tarthatjuk számon. Analízisük újabb lehetőséget nyújthat az egyes betegségek kialakulási mechanizmusának mélyebb megértésére az oxidatív folyamatok szerepének tisztázásán keresztül (10).

A redoxhomeosztázist jellemző „globális" paraméterek

A szervezet antioxidáns kapacitását a biokémiai folyamatokban szerepet játszó valamennyi antioxidáns tulajdonságú vegyület együttesen határozza meg, ezért az antioxidáns vegyületek közötti lehetséges szinergizmust is figyelembe véve egyetlen marker koncentrációjának, vagy egy adott enzim aktivitásának a meghatározása nem tükrözheti megfelelően a szervezet redoxegyensúlyának valódi állapotát. Ezért az oxidatív reakciókban, illetve az azokban keletkező közti termékek eliminálásában jól ismert szerepet játszó enzimek (SOD, GPX, kataláz, GR, NOS stb.), oxidációs és peroxidációs termékek (malondialdehidek) vizsgálatán túl az utóbbi években a szakemberek a redoxhomeosztázis egységes, átfogó megítélésére alkalmas paraméterek kidolgozásán fáradoznak. Feltételezik, hogy a teljes antioxidáns kapacitás laboratóriumi meghatározásának igen jelentős szerepe lehet a gyulladásos bélbetegségekben szenvedő betegek állapotváltozásának követésében (17).

A fluoreszcencia és a lumineszcencia jelenségén alapuló mószererek

A fluoreszcencia és kemilumineszcencia jelenségének vizsgálatán alapuló módszerek is alkalmasak lehetnek szélesebb körű vizsgálatok elvégzésére, bár a szakirodalomban eddig még erre kevés példát találunk. A „total radical trapping antioxidant parameter" (TRAP) vizsgálat a szabadgyök-közömbösítő, antioxidáns kapacitás meghatározására alkalmas, fluoreszcencián alapuló módszer. Olasz kutatók többek között paraméter meghatározásával vizsgálták 2-es típusú diabetesben szenvedő betegek állapotát, és fokozott oxidatív stressz jelenlétét mutatták ki az étkezések utáni órákban. Az étkezéseket lényeges TRAP-csökkenés és jelentős malondialdehid- (MDA-) koncentráció-emelkedés követte (8).

Következtetések

A bemutatott metodikai eszköztár alkalmazásával kapott eredményekről általánosan elmondható, hogy új lehetőségeket nyújtanak a diagnózisok megállapításához és a terápiás célok megvalósításához.

2-es típusú diabetesben szenvedő betegekben végzett vizsgálatokkal a húgysav, a teljes gyökfogó kapacitás, a malondialdehid-koncentráció, a szabad szulfhidril-csoport koncentráció, valamint az antioxidáns tulajdonságú vitaminok szintje szignifikánsan különbözött egészséges kontrollokhoz hasonlítva (7, 22). Úgy tűnik, hogy hosszú távon ezek a paraméterek megfelelően jellemzik a cukorbetegek redoxhomeosztázisát, és segítségükkel lehetővé válik a késői szövődmények kialakulásának előrejelzése is.

Az oxidatív stresszt jelző paraméterek vizsgálata a nagy dózisban alkalmazott nem szteroid gyulladáscsökkentők vesekárosító hatásának szövettani elemzésével nyert eredményeket is egyértelműen alátámasztotta (13). A szöveti károsodás mértékének megítélésére a kemilumineszcencia, ill. spincsapda alkalmazásával végzett ESR mérőmódszerek is alkalmasnak bizonyultak az oxidációs folyamatok tanulmányozása során (14).

Az atherosclerosis és a coronariabetegségek kialakulásával kapcsolatban 10 európai ország részvételével végeztek multicentrikus eset-kontroll vizsgálatot (12). A program a zsírszövet antioxidáns státusa, a zöldségfogyasztás és a myocardialis infarktus kialakulása közötti összefüggést vizsgálta. Az eredmények alapján a coronariabetegséggel szembeni védőhatást egyértelműen a táplálék likopintartalmának tulajdonították. Svéd és litván populációban végzett vizsgálatok eredményei szintén hozzájárultak a karotinoidok protektív hatásának igazolásához. Alacsony szérumlikopinszint esetén a coronariabetegség miatt bekövetkező halálozás növekedését mutatták ki, ami szintén alátámasztotta a korábbi eredményeket (18).

A reaktív oxigén közti termék vegyületek, valamint lipidperoxidációs termékek detektálására alkalmas módszerek alkalmazásával sikerült egyes gyógyszervegyületek oxidációt vagy peroxidációt megakadályozó, a reaktív vegyületeket közömbösítő, azaz antioxidáns hatását is igazolni. Erre szolgáltatnak példát az antidiabeticumokról közölt kutatási eredmények (15, 26). Természetesen ennek ellenkezőjére is találunk példát, amikor egy gyógyszervegyületnek káros, oxidatív mechanizmusokon keresztül kialakuló mellékhatását sikerült bizonyítani (29). A szervezet általános redoxhomeosztázisának megítélésén túl, a gyógyszervegyületek hatásmechanizmusainak pontosabb megismeréséhez is előnyös lehet

az egyszerűen elvégezhető, viszonylag nagy számú minta feldolgozására alkalmas, jól standardizálható, megfelelő érzékenységű és specifcitású laboratóriumi vizsgálati módszer.

A dolgozatban áttekintett vizsgálati eljárások, mint az oxidatív stressz monitorozására alkalmas módszerek, napjainkban leginkább kutatási célok megvalósítását szolgálják. A segítségükkel nyert eredmények és tapasztalatok, különösen az egyes betegségek patomechanizmusának alaposabb megismerésével kapcsolatban egyre inkább felvetik lehetséges szerepüket a betegellátásban, az alkalmazott terápiás eljárások hatékonyságának ellenőrzésében, a szervezet általános egészségi állapotának felmérésében. A vizsgálati eredményekből levonható következtetések további irányt adhatnak az egyén egészsége szempontjából a legmegfelelőbb életmódbeli és táplálkozási szokások kialakításában.

IRODALOM: 1. *Abuja, P., Albertini, R.:* Methods for monitoring oxidative stress, lipid peroxidation and oxidation resistance of lipoproteins. Clin. Chim. Acta, 2001, *306,* 1-17.– 2. *Aghdassi, E,. Allard, P.:* Breath alkanes as a marker of oxidative stress in different clinical conditions. Free Rad Biol and Med., 2000, *28,* 880-886. – 3. *Ames, B. N., Shigenaga, M. K., Hagan, T. M.:* Oxidants, antioxidants and the degenerative diseases of aging. Proc. Natl. Acad. Sci., 1993, *90,* 7915-7922.– 4. *Boyd, N., McGuire, V.:* The possible role of lipid peroxidation in breast cancer risk. Free Rad. Biol. Med., 1991, *10,* 185-190. –5. *Braugler, J., Hall, E.*: CNS and stroke. I. Biochemical considerations for oxygen radical formation and lipid peroxidation. Free Rad. Biol. Med., 1989, *6,* 289-301. – 6. *Buffinton, G.D., William, F.D.*: Depleted mucosal antioxidant defences in inflammatory bowel diseaese. Free Rad. Biol. Med., 1995, *19,* 911-918. – 7. *Ceriello, A., Bortolotti, N., Falleti, E. és mtsai*: Total radical-trapping antioxidant parameter in NIDDM patients. Diabetes Care, 1997, *20,* 194-197. – 8. *Ceriello, A., Bortolotti N., Motz, E. és mtsai:* Meal-generated oxidative stress in type 2 diabetic patients. Diabetes Care, 1998, *21,* 1529 – 1533. – 9. *Cracowski, J., Bonaz, B., Bessard, G. és mtsai*: Increased urinary F2-isoprostanes in patients with Crohn's disease. Am. J. Gastroenterol., 2002, *97,* 99-103. – 10. *Dalle-Donne, I., Rossi, R., Giustarini, D. és mtsai*: Protein carbonyl groups as biomarkers of oxidative stress. Clin. Chim. Acta, 2003, *329,* 23-38. – 11. *Frei, B, Yamamoto, Y, Niclas D, Ames, B.*: Evaluation of an isoluminol chemiluminescence assay for the detection of hidroperoxides in human blood plasma. Anal. Biochem., 1988, *175,* 120-130. – 12. *Gomezaracerna, J., Sloots, I., Garciarodriguez, A. és mtsai*: Antioxidants in adipose tissue and myocardial infarction in a mediterranean area: the EURAMIC study in Malaga. Nutr. Metab. Cardiovasc. Disease, 1997, *7,* 376-382. – 13. *Hickey, E., Raje, R., Reid, V. és mtsai*: Diclofenac induced in vivo nephrotoxicity may involve oxidative stress-mediated massive genomic DNA fragmentation and apoptotic cell death. Free Rad. Biol. Med., 2001, *31,* 139–152. – 14. *Iwamoto, A., Egashira, T., Takayama, F. és mtsai*: Change in free radical-related substances in plasma following ischemia-reperfusion in rat liver. Pathophysiology, 2002, *8,* 167-174. – 15. *Jennings, P, Belch, J.*: Free radical scavenging activity of sulfonylureas: A clinical assesment of the effect of glyclazide. Metabolism, 2000, *49 (Suppl. 1),* 23-27. – 16. *Jentzsch, A, Bachmann, H, Fürst, P és mtsai.*: Improved analysis of malondialdehyde in human body fluids. Free Rad. Biol. Med., 1996, *20,* 215-256. – 17. *Koch, T. R., Stryker, S. J., Telford, G. L. és mtsai*: Total antioxidant capacity is reduced in Crohn's disease. Nutr. Res., 2002, *22,* 825-833. – 18. *Kristenson, M., Zieden, B., Kucinskiene, Z. és mtsai*: Antioxidant state and mortality from coronary heart disease in Lithuanian and Swedish men: concomitant cross sectional study of men aged 50. Br. J. Med., 1997, *314,* 629-633. – 19. *Lapenna, D., Ciofani, G., Pierdomenico, S. D.*: Reaction conditions affecting the relationship between thiobarbituric acid reactivity and lipid peroxides in human plasma. Free Rad. Biol. Med., 2001, *31,* 331-335. – 20. *Lunec, J., Herbert, K., Jones, G. és mtsai*: Development of a quality control material for the measurement of 8-oxo-dihidro-2'-deoxyguanosine, an in vivo marker of oxidative stress, and of results from different laboratories. Free Rad. Res., 2000, *33 (Suppl.),* S27-31. – 21. *Lykkesfeldt, J.*: Determination of malondialdehyde as ditiobarbituric acid adduct in biological samples by HPLC with fluorescence detection: Comparison with ultraviolet-visible spectrophotometry. Clin. Chem., 2001, *47,* 1725-1727. – 22. *Maxwell, S., Thomas, H., Sandler, D. és mtsai*: Antioxidant status in patients with uncomplicated insulin dependent and non-insulin dependent diabetes mellitus. Eur. J. Clin. Invest., 1997, *26,* 484-490. – 23. *Moore, K., Roberts, L.*: Measurement of lipid peroxidation. Free Rad. Res., 1998, *28,* 659-671. – 24. *Nielsen, F., Mikkelsen, B., Nielsen, J. és mtsai*: Plasma malondialdehyde as biomarker for oxidative stress: reference interval and effects of lifestyle factors. Clin. Chem., 1997, *43,* 1209-1214. – 25. *Nourooz-Zadeh, J., Tajaddini-Sarmadi, J., Ling, K. és mtsai*: Low-density lipoprotein is the major carrier of lipid hidroperoxides in plasma. Relevance to determination of total plasma lipid hydroperoxide concentrations. Biochem. J., 1996, *313,* 781-786. – 26. *Noda, Y, Mori, A, Cossins, E, Packer, L.*: Gliclazide scavenges hydroxyl and superoxide radicals: an electron spine resonance study. Metabolism, 2000, *49 (Suppl. 1),* 14-16. – 27. *Pastorino, A., Zamburlini, A., Zennaro, L. és mtsai:* Measurement of lipid hydroperoxides in human plasma and lipoproteines by kinetic analysis of photon emission. Methods Enzymol., 1999, *300,* 33-42. – 28. *Patrignani, P., Santini, G., Panara, M. és mtsai*: Induction of prostaglandin endoperoxide synthase-2 in human monocyta associated with ciclooxigenase-dependente F2 – isoprostane formation. Br. J. Pharmacol., 1996, *118,* 1285-1293. – 29. *Vereckei, A., Fehér, E., Blázovics, A. és mtsai:* Further evidence for the role of oxidative stress in the pathogenesis of amiodarone toxicity. XXth. Congress of the European Society of Cardiology, Vienna, Austria, 1998. Eur. Heart. Journal., 1998, *19,* 91, – 30. *Warren, L.*: The thiobarbituric acid assay of sialic acids. J. Biol. Chem., 1959, *234,* 1971-1975. – 31. *Wasowicz, W., Neve, J., Peretz, A.*: Optimized steps in fluorometric determination of thiobarbituric acid-reactive substances in serum: importance of extraction pH and influence of sample preservation and storage. Clin. Chem., 1993, *39,* 2522-2526.

(Kocsis Ibolya, *Budapest,* Szentkirályi u. 46. 1088)

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 *könyveiből*



Belgyógyászati ultrahangdiagnosztika

Szerkesztette: Dr. Szebeni Ágnes

Második, átdolgozott és bővített kiadás

A könyv első kiadása 1988-ban jelent meg. A szerkesztő és a szerzők ebben azt a célt tűzték ki maguk elé, hogy miközben alapot nyújtanak a módszert megtanulni vágyóknak, egyben a módszer eredményeit interpretáló belgyógyászoknak, sebészeknek vagy egyéb klinikai szakmát művelőknek is segítsenek abban, hogy az ultrahangvizsgálat eredményét jó hatásfokkal tudják beilleszteni a klinikai képbe. Az eltelt több mint egy évtizedben az ultrahangdiagnosztika a technika fejlődése révén sok új területtel bővült, ezért indokolt az újabb kiadás kibővítése is ezek alapismereteivel, így például az ultrahangdiagnosztika fizikai alapjainak átdolgozott változatával, továbbá a hasiultrahang-diagnosztikát tárgyaló fejezet kibővítése az endoszonográfia, a Doppler és a színes Doppler, valamint a 3D-vizsgálat alapjaival. Indokolt a kardiológiában ma már elavult M-mód echokardiográfia helyett a 2D-technika mellett a transoesophagealis, ill. a 3D-vizsgálat lehetőségeit magában foglaló fejezetek beiktatása. Kibővült a kismedence vizsgálatát tárgyaló, valamint az angiológiai, onkológiai és sürgősségi ellátással foglalkozó fejezet is.

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

Czuriga István

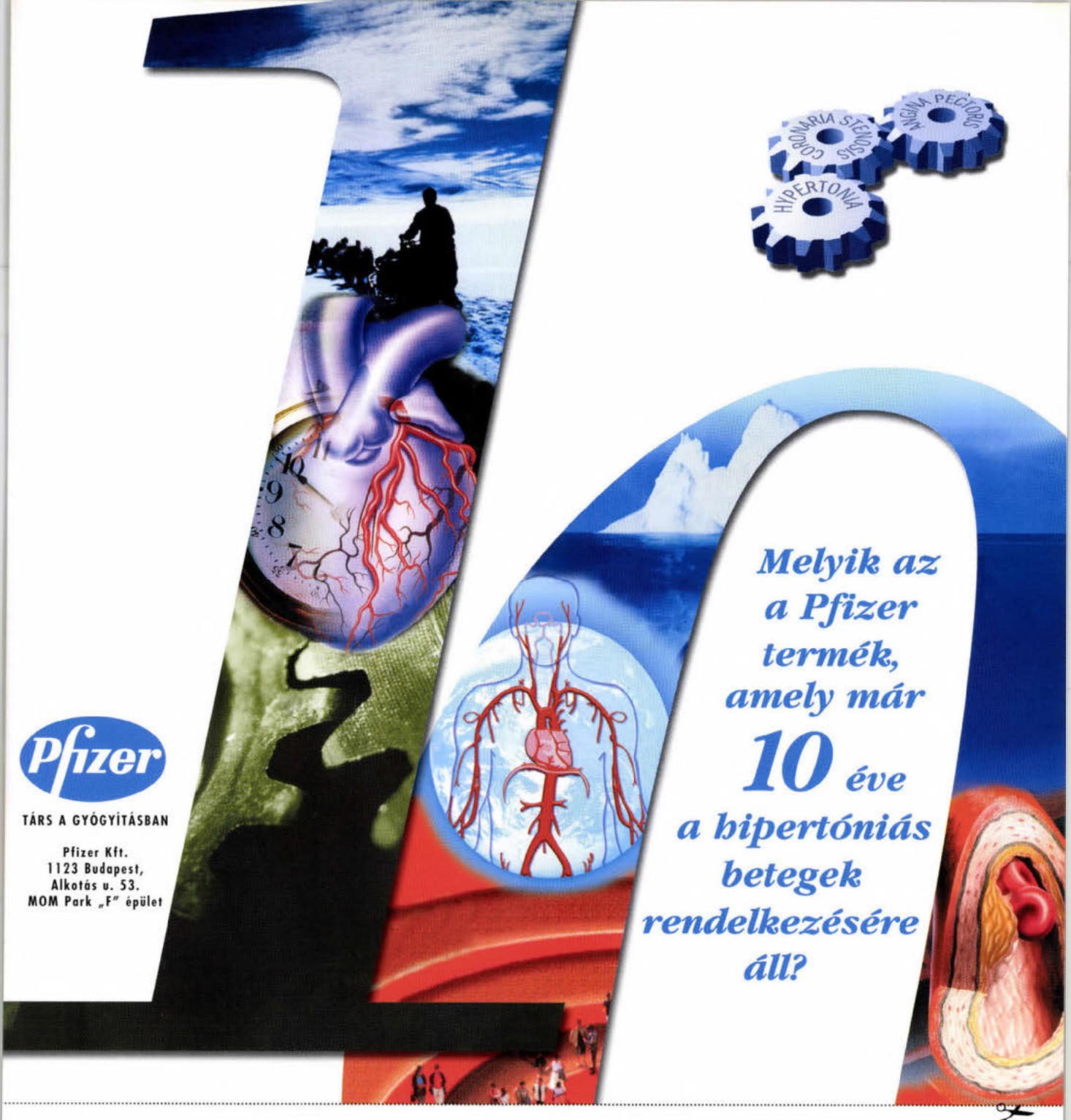
Szívinfarctus utáni szekunder prevenció

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



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

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



Pfizer

TÁRS A GYÓGYÍTÁSBAN

Pfizer Kft.
1123 Budapest,
Alkotás u. 53.
MOM Park „F" épület

V Á L A S Z K Á R T Y A

A

.....

az a Pfizer termék, amely már 10 éve a hipertóniás betegek rendelkezésére áll!

Kérjük, hogy a VÁLASZKÁRTYÁT helyezze borítékba és postai úton juttassa el címünkre!

MINDEN HELYES VÁLASZT AJÁNDÉKKAL JUTALMAZUNK!

1. **Hatékonysága** biztosítja a kívánt célérték elérését.[1]
2. **Biztonsága** és **jó tolerálhatósága** megfelelő életminőséget biztosít.[2]
3. **24 órás hatástartama** – napi egyszeri adhatósága elősegíti a jó beteg-compliance-t.[3]
4. **Antianginás hatása** növeli a beteg túlélési esélyét.[4]
5. Az **atherosclerosis** progresszióját megállítja.[5]
6. **Monoterápiában** is hatékony vérnyomáscsökkentő.[3]
7. **Jól kombinálható** más antihypertensiv szerekkel ill. atorvastatinnal.[6]
8. **Speciális előnyökkel** rendelkezik a betegek széles körében: adható fiatal, idős, diabeteszes, dislipidémiás, vesebeteg, perifériás érbeteg, szívelégtelenségben szenvedő betegnek.[6]
9. **Csökkenti a cardiovascularis morbiditási/mortalitási kockázatot** hypertoniás betegeknél, ezt az ALLHAT eredményei is alátámasztják.[6]
10. **Bizonyított** több, mint 88 országban, 28 milliárd kezelési nap tapasztalattal.[7]



(1) Kloner RA, Sowers JR, DiBona GF, Gaffney M,Wein M, for the Amlodipine Cardiovascular Community Trial Study Group. Sex- and age-related antihypertensive effects of amlodipine. *Am J Cardiol.* 1996; 77: 713-722.
(2) Hernandez HR, Armas-Hernandez MJ, Chourio JA, Armas-Padilla MC, Lopez L, Alverez M, Pacheco B. Comparative effects of amlodipine and nifedipine GITS during treatment and after missing two doses. Blood Press Monit 2001; 6: 47-57
(3) Hernández-Hernández R, Armas de Hernández MJ, Armas-Padilla MC, Carvajal AR, Guerrero-Pajuelo J. The effects of missing a dose of enalapril versus amlodipine on ambulatory blood pressure. *Blood Press Monit.* 1996; 1: 121-126
(4) Deanfield JE, Detry JM, Lichtlen PR, et al. Circadian Anti-ischaemia Program in Europe (CAPE II) trial: medical management of myocardial ischaemia. *Eur Heart J.* 2000; 21 (suppl): 363.
(5) Pitt et al. Circulation. 2000; 102: 1503-10.
(6) ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA.* 2002; 288: 2981-2997.
(7) DOF

V Á L A S Z K Á R T Y A

Az Ön neve:

Címe, ahová az ajándékot küldhetjük:

A válaszkártya kizárólag zárt borítékban küldhető vissza a következő címre:

Pfizer Kft.
1123 Bp. Alkotás u. 53.
MOM-Park Centrum, „F" épület

Hamarosan újabb meglepetéssel jelentkezünk!
Köszönjük az együttműködést!
Adatait bizalmasan kezeljük.

Az abdominalis vizeletvesztési nyomás vizsgálat értéke a stresszinkontinencia differenciáldiagnosztikájában

Majoros Attila dr., Hamvas Antal dr., Keszthelyi Attila dr. és Romics Imre dr.

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

Bevezetés: A ma elfogadott álláspont szerint a stresszinkontinencia két fő oka a hólyagalapi descensus (urethra hypermobilitas) és/vagy a záróizom elégtelensége (intrinsic sphincter deficiency). Az elkülönítés a két elváltozás között korábban csak az urethra-nyomásprofil vizsgálatával volt lehetséges. Az utóbbi években elterjedt azonban egy kevésbé invazív módszer is, amely a vizeletvesztési nyomás (AVLPP) alapján tesz különbséget a két állapot között. *Célkitűzés:* Az abdominalis vizeletvesztési nyomás meghatározása olyan egyszerű módszerrel, amely teljes urodinámiás vizsgálat nélkül lehetővé teszi a stresszinkontinencia differenciáldiagnózisát. *Módszer:* A szerzők az említett vizsgálatnak egy minimálisan invazív módszerét mutatják be. Vizsgálataik során 43 stresszinkontinenciában szenvedő nőbetegen végeztek urodinámiás vizsgálatot, és vele párhuzamosan vizeletvesztési nyomás és húgycsőnyomásprofil méréseket is. Meghatározták a két vizsgálatnál talált mérési eredmények azonosságát, illetve különbözőségét. *Eredmények:* Záróizom-elégtelenség esetén a vizsgálat specificitása 98%, szenzitivitása 51% volt. A hüvelyi descensus nélküli esetekben azonban a szenzitivitást 100%-nak észlelték. Urethra hypermobilitas esetén a szenzitivitás 91%, a specificitás 58% volt. *Következtetések:* Tisztán stresszinkontinenciás panaszokkal jelentkező nőbetegeknél, ha nem találunk urethra hypermobilitast, a 40 vízcm alatti abdominalis vizeletvesztési nyomás érték kiválóan jelzi a záróizom gyengeségét. Mindezek alapján úgy vélik, hogy a tisztán záróizom-gyengeséggel magyarázható stresszinkontinenciás esetek kb. 20%-ánál az invazív húgycsőnyomásprofil vizsgálat elhagyható.

Kulcsszavak: stresszinkontinencia, záróizom-elégtelenség, urethra hypermobilitas, abdominalis Valsalva leak point pressure, urethra-nyomásprofil vizsgálat

The value of the examination for abdominal Valsalva leak point pressure in the differential diagnosis of stress induced incontinency. *Introduction:* The two main reasons of stress incontinence, according to the present consensus, are urethral hypermotility due to descended bladder floor and intrinsic sphincter deficiency. Distriction between them used to be achieved by determining urethral pressure profile only. In recent years a less invasive method, measuring the Valsalva Leak Point Pressure, has been developed for a differentiation. *Aims:* To determine Valsalva Leak Point Pressure using a simple technique for differential diagnosis of stress incontinence without a complete urodynamic test. *Method:* A minimally invasive technique is presented. Authors have performed parallel measurements of leak point pressure and urethral pressure profile during urodynamic examination in 43 stress incontinent patients. Difference in the results have also been evaluated. *Results:* A specificity of 98% and a sensitivity of 51% with the method was found in intrinsic sphincter deficiency. In cases without vaginal desecense the sensitivity was 100%, while in patients with urethral hypermobility the sensitivity and the specificity were 91% and 58% respectively. *Consequences:* In stress incontinent patients with ont urethral hypermotility an abdominal leak point pressure of less than 40 H_2O cm perfectly reflects weakness of the urethral spinchter. Based on these data we suggest that the invasive urethral pressure profile test can be avoided in appr. 20% of stress incontinence cases by weakness of the sphincter.

Key words: urinary incontinence, intrinsic sphincter deficiency, urethra hypermobility, Valsalva leak point pressure, urethra pressure profile

Magyarországon évente kb. 7000 inkontinenciagátló műtét történik, ennek 90%-át nőgyógyászok, 10%-át urológusok végzik. Sajnos hazánkban az urodinámiás hálozat nem olyan elterjedt és fejlett, hogy reális elvárás lehetne minden stresszinkontinciában szenvedő nőbetegnél műtét előtt komplex urodinamikai vizsgálat végzése. Jól látható anatómiai eltérés (vaginalis mellső fali descensus) esetén a nőgyógyász többnyire mellső hüvelyfali plasztikát, az urológus colposuspensiós műtétet végez. Az utóbbi évtizedben kialakult álláspont szerint a stresszinkontinencia okaként elkülönítik a záróizom-gyengeséget (ISD), az urethra hypermobilitast (UH) és a kevert formákat. Ennek a beosztásnak terápiás következménye van, hiszen UH esetén elsősorban a vaginalis descensust korrigáló colposuspensiós műtétektől várható jó terápiás eredmény, míg ISD esetén többnyire a belső sphincterhez adott submucosus injek-

ciós kezelések és szalagplasztikák kínálnak jó eredményt. 1996 óta terjedt el a világban egy speciális szalagplasztikai megoldás, a TVT műtét, és egy ehhez teljesen hasonló beavatkozás, az IVS. E műtétek hazánkban is mindennaposak, technikailag viszonylag egyszerűek. Érthető tehát népszerűségük, azonban a speciális szalagok, egyszerhasználatos műtéti szettek magas ára és helyes javallattal történő alkalmazása behatárolja felhasználhatóságukat.

Célunk egy olyan, a drága urodinámiás vizsgálatokat mellőző diagnosztikus módszert javasolni, amely a női stresszinkontinencia műtéti úton történő kezelésekor segítséget nyújt a helyes műtéti típus kiválasztásában.

Első lépésként a stresszinkontinencia diagnózisát kell felállítanunk. Számos tanulmány igazolta, hogy az esetek döntő hányadában a korrekt anamnézis felvételét és az uroginekológiai vizsgálatot követően cisztometria elvégzése nélkül is eljuthatunk a helyes kórisméhez. Ezen vizsgálatok stresszinkontinencia felderítésére vonatkozó szenzitivitását *Lagro-Janssen és munkatársai* 79%-nak, specificitását 84%-nak adták meg (3). Saját anyagunkban 1998-ban a Gaudenz-féle inkontinencia kérdőívvel végeztünk felmérést. Stresszinkontinencia esetén a teszt korrekt pozitivitását 71%-nak találtuk, késztetéses (urge) inkontinencia esetén azonban csupán 21%-nak (6). Ezekből az adatokból következik, hogy azoknál a betegeknél, akik tisztán stressz jellegű panaszokkal jelentkeznek és a Gaudenz-teszt vagy más inkontinencia kérdőívek a stresszinkontinenciára vonatkozóan pozitív diagnózist adnak, továbbá a hüvelyi vizsgálat során a stressz teszt pozitívnak bizonyul, az esetek döntő hányadában egyéb diagnosztikus lépésre nincs szükség a stresszinkontinencia kórismézéséhez.

A stresszinkontinencia pontos típusának meghatározásához, a megfelelő műtét kiválasztásához azonban elengedhetetlen az urethra-nyomásprofil mérésével kiegészített urodinámiás vizsgálat. A technikai lehetőségek hiánya miatt (a mérőberendezés magas ára) ezt a vizsgálatot még az urodinámiás készülékkel rendelkező osztályok jelentős része sem képes elvégezni. Az UPP (urethra-nyomásprofil) meghatározása gyakran hosszadalmas beavatkozás (urodinámiás mérőkatétert kell cserélni a vizsgálat során), és csak több mérés után értékelhető.

Alternatívát kínál a *McGuire* által 1993-ban leírt Valsalva leak point pressure (VLPP) vizsgálat (7), mely azt a Valsalva-manőverrel létrehozott abdominális (abdominalis Valsalva leak point pressure), illetve vesicalis (vesicalis Valsalva leak point pressure) nyomásértéket jelenti, melynél a vizelet éppen elcseppen.

Rövidítések: AVLPP = hasi vizeletvesztési nyomás (abdominalis Valsalva leak point pressure); UPP = urethra-nyomásprofil; UH = urethra hypermobilitás; ISD = belső záróizomelégtelenség (intrinsic sphincter deficiencia); TVT = feszülésmentes hüvelyi szalag (tension free vaginal tape); IVS = intravaginalis szalag (intravaginal sling); CLPP = köhögési vizeletvesztési nyomás (cough leak point pressure); DLPP = m. detruzor összehúzódásakor vizeletvesztési nyomás (detrusor leak point pressure)

Betegek és módszer

A Semmelweis Egyetem Urológiai Klinikáján 2001. március 01. és 2002. január 31. között 603 betegnél végeztünk urodinámiás vizsgálatot. Stresszinkontinenciát véleményeztünk 213 betegnél, késztetéses inkontinenciát találtunk 332 esetben, míg 58 esetben kevert inkontinenciája volt a betegnek. A tisztán stressz jellegű vizeletvesztéssel jelentkező és emiatt klinikánkon műtétre kerülő 63 nőbeteg közül annak a 43 betegnek a vizsgálati eredményeit dolgoztuk fel, akiknél az abdominalis AVLPP mellett UPP-vizsgálat is történt. A vizsgálati protokoll a következő volt.

1. Részletes anamnézis és kérdőíves vizsgálat (a Gaudenz-teszt alapján is tisztán stresszinkontinenciának tartott esetek kerültek a vizsgálatba).
2. Hüvelyi vizsgálat (a vaginalis descensus mértékének megállapítása).
3. Stressz teszt. Csak a pozitív esetek kerültek a vizsgálatba.
4. Vizeletvizsgálat (negatív vizeletüledék).
5. Spontán flow és katéteres residuum vizsgálat.
6. Cisztometria és nyomás-áramlás vizsgálat (mérés ülő testhelyzetben, töltőfolyadék: szobahőmérsékletű fiziológiás konyhasóoldat, töltési sebesség: 50 ml/perc). Csak azok a betegek kerültek be a vizsgálatba, akiknél hyperaktivitásra utaló jelet (akaratlan kontrakció a töltési fázisban, utókontrakció az ürülési fázisban) nem észleltünk.
7. Nyugalmi és stressz húgycsőprofil vizsgálat (150 ml-es hólyagteltség, 4 ml/perc perfundálási sebesség, 2 mm/s katéterkihúzási sebesség, folyadékhídas mérőkatéter). Záróizom-gyengeséget (ISD) kórisméztünk, ha a nyugalmi profil vizsgálat során a maximális húgycsőzárónyomás 20 vízcm alatti volt.

Urtehra hipermobilitást (UH) kórisméztünk, ha a stressz húgycsőprofilvizsgálat során a proximalis szakaszon a nyomástranszmisszió kevesebb mint 70% volt. Kevert esetekben (UH + ISD) mind az ISD-re, mind az UH-ra jellemző eltéréseket észleltük, ugyancsak ide soroltuk a betegeket, ha a csökkent nyomástranszmisszió mellett a maximális húgycsőzárási nyomás 50 éves kor alatt kevesebb mint 50 vízcm, 50 év felett kevesebb mint 100 – életkor vízcm-ben megadva (*1. táblázat*).

8. Abdominalis Valsalva leak point pressure (AVLPP), illetve cough (köhögési) leak point pressure (CLPP) vizsgálat (mérés álló testhelyzetben, 300 ml-es hólyagteltség, vizeletvesztés megfigyelése szem ellenőrzése mellett, (*1. ábra*) AVLPP-t és CLPP-t mértünk, vagyis azt a Valsalva-manőverrel vagy köhögéssel létrehozott hasi nyomásfokozódást néztük, melynél az első elcseppenő vizeletcsepp a



1. ábra: Abdominális Valsalva leak point pressure vizsgálat szemkontrollal

1. táblázat: A stresszinkontinencia felosztása és műtéti kezelése

Diagnózis	Műtéti típus	A műtét lényege
ISD Max. húgycsőzárási nyomás nem több mint 20 vízcm	Hagyományos szalagplasztikák (sling műtét) TVT IVS Submucosus injekciók	A csökkent húgycsőzárási nyomás helyreállítása a húgycső alatt átvezetett szalag segítségével vagy a belső sphincter mellé adott submucosalis kollagén- vagy tefloninjekcióval
UH A stresszprofil során a proximalis urethraszakaszon mért nyomás-transzmisszió kevesebb mint 70%	Colposuspensiós műtétek Tűsuspensiók (pl. Stamey) Burch-féle colposusp. Marschall–Marchetti op.	A hólyagalapi descensust a paravaginalis fasciába helyezett öltésekkel korrigáljuk
Kevert forma (UH + ISD) Az UH-ra vonatkozó urethra-nyomásprofil eltérései mellett a max. húgycsőzárási nyomás < 20 vízcm, vagy a következő mértékben csökkent: 50 év alatt: Max. húgycsőzárási nyomás < 50 vízcm 50 év felett: Max. húgycsőzárási nyomás < 100–életkor (években) vízcm	A műtéti típust a kevert formában nagyobb szerepet játszó eltérés határozza meg. Amennyiben az UH-ra, ill. ISD-re jellemző eltérések közel azonos arányban vannak jelen, akkor az anatómiai eltérés a döntő. Nagy hüvelyi descensus: colposuspensio, nincs jelentős descensus: ISD-ben választandó műtétek	Hólyagalapi descensus és/vagy húgycsőzárási nyomás korrigálása

ISD = belső záróizomelégtelenség; TVT = feszültségmenetes hüvelyi szalag; IVS = intravaginalis szalag

külső húgycsőnyílásban megjelent. A méréshez csak rectalis mérőkatétert használtunk, melyet saját vizsgálatainkban mindig 20 Ch-es ballonos Foley-katéter helyettesített. Az AVLPP ezen változatánál húgycsőkatétert (egyszer használatos női katéter) csak a hólyag feltöltéséhez szükségeltetik.

A stresszinkontinencia beosztása az általunk megadott nyomásértékek alapján:

- AVLPP: 0–40 vízcm → ISD,
- AVLPP: 40–75 vízcm → UH + ISD,
- AVLPP: > 75 vízcm → UH.

A méréseket az Andromeda cég Ellipse 4 típusú urodinámiás berendezésével végeztük.

Eredményeink

Eredményeinket a *2., 3. és 4. táblázatokban* ismertetjük. Vizsgálataink során helyes diagnózisként mindig a legjobb vizsgálóeljárásnak tekintett urethranyomásprofil eredményeit vettük (*1. táblázat*). Ezekkel hasonlítottuk össze az egyéb vizsgálatok (hüvelyi vizsgálat, AVLPP) során kapott iránydiagnózisokat.

A *2. táblázat* mutatja, hogy az esetek több mint felében (53%) hipermobil urethrát észleltünk, záróizom-gyengeség 21%-ban, a kevert forma pedig 26%-ban fordult elő. Műtéti megoldásként 74%-ban colposuspensiot (Burch szerint) választottunk, és csupán kevesebb mint az esetek harmadában végeztünk záróizom-erősítő műtétet [sling (liofilizált dura szalagplasztika) 14%, TVT 12%].

Megvizsgáltuk, hogy milyen arányban kórismézték volna helyesen, illetve választották volna a megfelelő műtéti technikát, ha csak a hüvelyi vizsgálatot, illetve a stressz tesztet végeztük volna el. Így csupán kevesebb mint az esetek felében (47%) született volna helyes diagnózis. Ez esetben a vaginalis

2. táblázat: A helyes diagnózisok és a választott műtétek megoszlása

Diagnózis (n = 43 100%)	Műtét (n = 43 100%)
UH (n = 23,53%)	Burch (n = 32,74%)
UH + ISD (n =11,26%)	Sling (n = 6,14%)
ISD (n = 9,21%)	TVT (n = 5,12%)

Rövidítések lásd az 1. táblázatnál

3. táblázat: A diagnózis és a műtéti típus megoszlása a vaginalis descensus mértéke alapján

Vaginalis descensus mértéke (n = 43)	Diagnózis (n = 43)	Műtét (n = 43)
Nincs: 1	ISD:1	Sling:1
Mérsékelt: 4	ISD:4	Sling:3
		TVT:1
Közepes: 20	UH:12	Burch:15
	UH + ISD:5	Sling:1
	ISD:3	TVT:4
Nagy :18	UH:11	Burch:17
	UH + ISD:6	Sling:1
	ISD:1	

Rövidítések lásd az 1. táblázatnál

4. táblázat: Az abdominalis vizeletvesztési nyomás vizsgálat statisztikai jellemzői a különböző diagnózisok esetén

	Specificitás	Szenzitivitás	Pozitív prediktív érték
ISD (n = 9)	98%	51%	66%
UH (n = 23)	58%	91%	86%
ISD + UH (n = 11)	60%	80%	33%

Rövidítések lásd az 1. táblázatnál

descensus mértéke jelentette a diagnózis alapját. A helyes műtéti típus kiválasztásában azonban így is igen jó eredményt értünk volna el (86%). Ez azzal magyarázható, hogy a kevert jellegű stresszinkontinencia esetén is elsősorban colposuspensios műtéteket választottuk, mert ezen betegek többségének jelentős descensusa volt, és így ahogyan arra a módszertani részben utaltunk (*1. táblázat*), az anatómiai eltérés határozta meg a műtéti típus kiválasztását.

Az UPP önmagában elegendő a helyes diagnózis megadásához (100%), azonban a helyes műtéti típus kiválasztásához a hüvelyi vizsgálat elengedhetetlen, hiszen kevert típusú stressz inkontinencia esetén a műtéti típus kiválasztását a vaginalis descensus mértéke is befolyásolja. Hüvelyi vizsgálat nélkül UPP alapján 77%-ban választottunk volna „helyes" műtétet, hüvelyi vizsgálattal kiegészítve 100%-os a találati arány.

Az AVLPP mérést önmagában végezve 67%-ban kórisméztünk volna helyesen. Ez érthető, hiszen a kevert stresszinkontinenciás csoportban a hüvelyi vizsgálat elvégzése segít a kórismézésben, csak az AVLPP mérést választva 58%-ban (25/43 beteg), hüvelyi vizsgálattal kiegészítve 83%-ban (36/43 beteg) választottunk volna helyes műtéti megoldást. Mind a hét esetben, amikor az AVLPP-vel kombinált hüvelyi vizsgálat alapján rossz műtéti típust választottunk volna, a betegeknek közepes vagy jelentős hüvelyi descensusuk volt.

A *3. táblázatban* a diagnózis és a műtéti típus megoszlását láthatjuk a vaginalis descensus mértéke alapján. Amennyiben nem, vagy csak minimális hüvelyfali süllyedést észleltünk, a helyes diagnózis mindig záróizom-gyengeség volt, és ennek megfelelően TVT vagy szalagplasztikai műtétet végeztünk. Érdekes megfigyelés, hogy a közepes descensusok 14%-ban (3 beteg), a nagy descensusok 11%-ában (1 beteg) ISD-t találtunk, tehát az észlelt anatómiai eltérés a stresszinkontinencia kialakulásában nem játszott szerepet.

Itt kell megemlítenünk, hogy a „helyes műtét" relatív fogalom, hiszen ezt csak retrospektív módon, több év távlatából értékelve az eredményeket lehet megítélni. A kevert forma képez elsősorban műtéti indikációs nehézséget, hiszen ebben a kategóriában a legtöbb a szubjektív elem. Mint már említettük közepes descensusok esetében 14%-ban, a nagy descensusoknál 11%-ban észleltünk ISD-t. Így érthetővé válik, hogy a csupán hüvelyi vizsgálattal megadott „helyes" műtéti indikáció miért lehet több (86%), mint az AVLPP-vizsgálat és a hüvelyi vizsgálat együttes elvégzése során kapott (83%) érték.

Végül a *4. táblázatban* összefoglaltuk az AVLPP-vizsgálat általunk számított statisztikai jellemzőit. ISD esetén a magas specificitás (98%), arra hívja fel a figyelmet, hogy a vizsgálat kiválóan alkalmas a záróizom-gyengeséggel rendelkező betegcsoport kiszűrésére. Az alacsony, 51%-os szenzitivitási, annak tulajdonítható, hogy ebben a csoportban volt a legkisebb a betegszám (n = 9), és három betegnél a záróizom-gyengeség ellenére legalább közepes fokozatú descensust is észleltünk. Az urethra hipermobilitás esetén számított magas szenzitivitás (91%) mutatja, hogy a vizsgálat jól kórismézi ezt a betegcsoportot. A leggyengébb statisztikai paramétereket a kevert formánál (UH + ISD) észleltük, ez érthető, hiszen a legtöbb szubjektív elemmel itt találkozunk a kórismézés során.

Megvizsgáltuk azt is, hogy milyen arányban diagnosztizáltunk volna ISD-t, ha a konvencionális 60 vízcm-es AVLPP-határértéket alkalmaztuk volna. Összes betegünk 80%-ának (34/43 beteg) AVLPP-értéke 60 vízcm alatt volt. ISD-t azonban csupán 33%-ban (11/34 beteg) diagnosztizáltunk (UPP). Tehát 67%-ban (23/34 beteg) álpozitív eredményt kaptunk volna. Ebben a csoportban minden betegnek csökkent nyomástranszmissziója és legalább közepes fokozatú vaginalis descensusa volt.

Megbeszélés

A VLPP-vizsgálatot *McGuire és mukatársai* 1993-ban vezették be a diagnosztikába (7, 9). A mérés során azt a Valsalva-manőverrel létrehozott hólyagnyomást figyeljük, melynél a vizelet éppen elcseppen, ez az érték a vesicalis Valsalva leak point pressure. Abban az esetben, ha az elcseppenés pillanatához tartozó hasi nyomást adjuk meg, akkor abdominalis Valsalva leak point pressure-ról (AVLPP) beszélünk. Ha provokációként a Valsalva-manőver helyett köhögést használunk, akkor cough leak point pressure-ról (CLPP) beszélünk, amennyiben pedig detrusorkontrakció váltja ki a vizeletelcseppenést, akkor detrusor leak point pressure-ról (DLPP) van szó (1, 2, 4).

A gyakorlatban elsősorban a vesicalis és az abdominalis Valsalva leak point pressure vizsgálat terjedt el. A CLPP-vizsgálat során a hirtelen nyomásemelkedés miatt technikailag nehéz meghatározni az elcseppenési nyomást, továbbá több tanulmány igazolta, hogy értéke az azonos térfogatnál mért AVLPP-nél mindig magasabb. *Siltberg és munkatársai* 40 beteget vizsgáltak és 200 ml-es hólyagtöltés mellett a CLPP-vizsgálat szenzitivitását magasabbnak találták, mint az AVLPP esetében, a vizsgálat specificitása az AVLPP estén 82%, CLPP esetén 73% volt. Az AVLPP-értékek minden hólyagtöltési térfogatnál szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyultak, mint a CLPP értékek (10). Mi is hasonló eredményeket észleltünk, ezért az AVLPP méréseket preferáltuk.

A vizeletvesztési nyomást – legyen az vesicalis vagy abdominális – többnyire kétlumenű urodinámiás húgycsőkatéter és rectalis ballonkatéter segítségével mérik. A vizsgálat javaslói szerint a szimultán mérésre az akaratlan detrusor, illetve rectumkontrakciók kizárása miatt van szükség (11). A vizsgálat számos technikai problémát vet fel, melyek egyben a vizsgálat reprodukálhatóságát és standardizálását is megkérdőjelezik. A mérés függ a húgyhólyag töltési térfogatától. Leggyakrabban 200–300 ml hólyagteltség, de minimum a hólyagkapacitás térfogatának fele mellett végzik. A kapacitáshoz közel eső térfogatok mellett többen számoltak be az álpozitív eredmények nagyobb számáról. Befolyásolja a vizsgála-

tot a húgycsőkatéter mérete, továbbá a vizeletvesztés módjának megállapítása (vizuális kontroll, fluoroszkópos detektálás, szimultán áramlás mérés) is hatással van a mérési eredményekre (7, 8). Előnyeiként tarthatjuk ugyanakkor számon, hogy kevésbé invazív (különösen az urethrakatéter nélküli abdominalis Valsalva leak point pressure vizsgálat), gyorsabb és egyszerűbb vizsgálat, mint a hagyományos UPP. *Payne és munkatársai* 86 betegnél végeztek abdominalis és vesicalis Valsalva leak point pressure mérést, és úgy találták, hogy a húgycsőkatéter arteficiálisan emeli a leak point pressure értékét, ezért annak elhagyását javasolták (9).

Az előbbiekben említett vizsgálatok az AVLPP alkalmazása során a stresszinkontinencia besorolását illetően hasonló beosztásokat kínálnak (9, 11):

- 0–60 vízcm: ISD,
- 60–90 vízcm: ISD + UH,
- 90 vízcm < : UH.

A leak point pressure értéke a hólyag töltési térfogatával fordított arányban változik (7, 11). Saját anyagunkban a besorolási kritériumokat a már említett módon csökkentettük, mert úgy találtuk, hogy a 60 vízcm-es határértéket alkalmazva az AVLPP-vizsgálat túlbecsüli az ISD gyakoriságát (67%-ban álpozitív eredmények). Az általunk javasolt értékek 20, illetve 15 vízcm-rel lettek kevesebbek, mint az eredetiek (ISD < 40 vízcm, UH > 75 vízcm). Ez megfelel *Payne és munkatársai* mérési eredményeinek is (9). Több tanulmányban észlelték, hogy az AVLPP-vizsgálat és az UPP eredményei nem korrelálnak. *Larosa és munkatársai* 60 vízcm-es határértéket figyelembe véve az AVLPP-vizsgálat specificitását, illetve pozitív prediktív értékét az ISD detektálására vonatkozóan 32, illetve 11,5%-nak adta meg (5). Saját anyagunkban ez 98%, illetve 66% volt.

Eredményeink azt mutatták, hogy az AVLPP-vizsgálat csupán fizikális vizsgálattal kiegészítve önmagában is eredményesen alkalmazható a stresszinkontinencia diagnosztikájában, ha az AVLPP értéke kevesebb, mint 40 vízcm, illetve ha a betegnek nincs jelentős hüvelyi descensusa. Ilyen esetekben a betegnek mindig záróizom-elégtelensége van, mely a két fenti eljárás együttes alkalmazásával mindig kimutatható. A hüvelyi descensus nélküli esetekben, mint ahogyan az a *3. táblázatból* látható, önmagában a hüvelyi vizsgálat is elegendő lenne a korrekt kórismézéshez. Az AVLPP-vizsgálat minimálisan invazív volta és esetleg az alacsony betegszámból (hiányzó vagy minimális vaginalis descensus összesen 5 esetben) eredő statisztikai hibalehetőségek miatt azonban mindenképpen ebben a csoportban is javasoljuk a vizsgálat elvégzését. Egyéb esetekben a korrekt diagnózis megadásához véleményünk szerint az UPP elengedhetetlen.

Az ISD-re vonatkozó viszonylag alacsony 51%-os szenzitivitási érték abból ered, hogy a 40 vízcm körüli leak point pressure értékkel rendelkező betegeink egy részének legalább közepes fokozatú mellső fali descensusa volt, és így az UPP-vizsgálat alapján ezen betegek a kevert jellegű stresszinkontinencia csoportba sorolódtak. A vizsgálat kiválóan alkalmas posztoperatív utánkövetésre, illetve a konzervatív kezelés eredményességének lemérésére is.

Vizsgálatunk célja az volt, hogy egy olyan egyszerű diagnosztikus alternatívát találjunk, mely teljes urodinámiás vizsgálat és berendezés nélkül alkalmas a stresszinkontinencia differenciáldiagnózisára (csupán rectalis ballonkatéter és egy ehhez csatlakozó infúziós álványra rögzített infúziós szerelék, mint intraabdominalis nyomásmérővel is elvégezhető). A stressz és késztetéses inkontinencia elkülönítő kórismézésében a bevezetőben leírt módszer az esetek döntő hányadában szintén elégséges. Természetesen a cél az, hogy minden beteg műtét előtt komplett urodinámiás vizsgálaton essen át és így a pontos diagnózishoz jussunk. A technikai feltételek hiányában még mindig lényegesen kisebb diagnosztikus tévedést követünk el (20% alatt), ha az AVLPP értéke alapján választjuk a műtéti típust, mint ha csak a hüvelyi vizsgálat alapján operálnánk.

IRODALOM: 1. *Faerber G. J., Vashi, A. R.:* Variations in Valsalva leak point pressure with increassing vesical volume. J. Urol., 1998, *159,* 1909-1911. – 2. *Höfner, K.:* Urodynamik. In Praxisratgeber Harninkontinenz. Szerk.: Jonas, U, Höffner, K. UNI-MED, Bremen., 2000, 99-107. old. – 3. *Lagro-Janssen, A. L. M., Debruyne, F. M. J., Van Weel, C.:* Value of the patient s case history in diagnosing urinary incontinence in general practice. Br. J. Urol., 1991, *67,* 569-572. – 4. *Lane, T. M., Shah, P. J. R.:* Valsalva leak point pressure in the evaluation of stress urinary incontinence. Braz. J. Urol., 2000, *26,* 420-425. – 5. *Larosa, M., Simonazzi, M., Barbieri, A.:* Valsalva leak point pressure (VLPP) and maximal urethral closure pressure (MUCP) in women with stress urinary incontinence. Arch. Ital. Urol. Androl., 1997, *69,* 287-290. 6. *Majoros A., Nagy F., Hamvas A. és mtsa:* A Gaudenz-teszt értéke a stressz- és az urge inkontinencia elkülönítésében az urodinamikai vizsgálatok tükrében. Magy. Urol., 1998, *2,* 133-138. – 7. *McGuire, E. J., Fitzpatrick, C. C., Wan, J. és mtsai:* Clinical assessment of urethral sphincter function. J. Urol., 1993, *150,* 1452-1458. – 8. *Miklos, J. R., Sze, E. H., Karram, M. M.:* A critical appraisal of the methods of measuring leak point pressure in women with stress incontinence. Obstet. Gynaecol., 1995, *86,* 349-352. – 9. *Payne, C. K., Raz, S., Babiarz, J. W.:* The Valsalva leak point pressure in the evaluation of stress urinary incontinence. J. Urol., 1994, *151,* 478A. – 10. *Siltberg, H., Victor, A., Larsson, G.:* Favorable diagnostic properties of cough induced leak point pressure compared with Valsalva leak point pressure. Neurourol. Urodyn., 1991, *10,* 223-225. – 11. *Staskin, D.:* Leak point pressure. In Textbook of female urology and urogynaecology. Szerk.: Cardozo, L., Staskin, D., ISIS, London, 2001, *22-30,* 232-240. old.

(Majoros Attila dr., *Budapest,* Üllői út 78/b 1082)

„A penicillint senki sem találta fel, mert végtelen idő előtt a természet és egy bizonyos penész már előállította... Nem én találtam fel a penicillin alapanyagát, csupán felhívtam rá az emberek figyelmét és nevet adtam neki."

Alexander Fleming

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ *könyveiből*

Deutch Tibor, Gergely Tamás

Kibermedicina

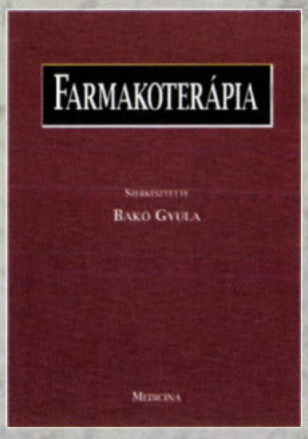


Az utóbbi években elterjedő korszerű diagnosztikus eljárások egyre több adatot szolgáltatnak a betegről, miközben a számítógépes hálózatok lehetővé teszik az adatok és az ismeretek korábban elképzelhetetlen intenzitású cseréjét. A széles körben használt kórházi és háziorvosi információs rendszerek többnyire kielégítő részletességgel rögzítik a különböző ellátási eseményeket. Az Internet rendkívüli gazdagságban tartalmaz orvosi és egészségügyi ismereteket. Valami azonban még mindig nagyon hiányzik: az orvosok és ápolók rendszerint csekély közvetlen számítógépes segítségre számíthatnak, ha valamilyen nehéz problémával szembesülnek. Könyvünk ezt a hiányt szeretné pótolni.
A kötet olyan informatikai módszereket és technológiákat mutat be, melyek segítségével az orvosok és az ápolók értékelhetik a betegtől származó adatokat, hozzáférhetnek a legfrissebb szakmai ismeretekhez és ezek birtokában ki tudják választani a legmegfelelőbb tennivalókat. A bemutatott eszközök egy „intellektuális mikroszkóp" és egy „gondolkodó gép" szolgáltatásait kínálják az egészségügy azon szereplői számára, akik a bizonyítékalapú medicinát az egyén-központú betegellátással szeretnék kombinálni.
A címben szereplő „kiber" előtag azt jelenti, hogy az informatika orvosi alkalmazásait a kibernetikától kölcsönzött újszerű szemléletmóddal mutatják be a szerzők. Ennek lényege, hogy a különböző megbetegedéseket az emberi szervezetben zajló információs folyamatok zavaraival hozzák kapcsolatba, és bonyolult informatikai módszereket használnak ezeknek a zavaroknak a feltárására és leírására. A nagyszámú változó és összefüggés miatt ez rendszerint meghaladja az emberi agy feldolgozóképességét. A bemutatott kibernetikai modellek arról győzik meg az olvasót, hogy a számítógép bevezetése nem feltétlenül az ún. szakácskönyv medicinának kedvez, hanem éppen ellenkezőleg, azt teszi lehetővé, hogy a beteg állapotát komplex módon ragadjuk meg és a terápiát is ezekhez az egyéni sajátosságokhoz illesszük. A kötetben szereplő információs és partner rendszerek sokoldalúan szemléltetik a formális diagnosztikai és terápiás eljárások gyakorlati alkalmazását. Kiemelt helyet kapnak azok az Internet-alapú és telemedicinális egészségügyi szolgáltatások, továbbá beteg köré szervezett ellátási formák, melyek várhatóan egyre nagyobb szerepet fognak játszani a jövő egészségügyi szervezeteiben.
A kötet nyelvezete elsősorban az orvosok és az ápolók igényeinek felel meg, a viszonylag csekély számú képlet a mérnök és informatikus olvasók számára kínál pontosabb megfogalmazásokat. A könyvet az utóbbiak is haszonnal forgathatják, hiszen a leírt módszereket sikerrel alkalmazhatják (intelligens) orvosi információrendszerek elkészítésénél.

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

Farmakoterápia

Szerkesztette: Bakó Gyula



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

Formátum: 168 × 238 mm *Terjedelem:* 628 oldal *Bolti ár:* 5200 Ft

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

Nodosus struma radiojóddal történő kezelése után jelentkező Basedow-kór

Cseke Béla dr. és Balázs Csaba dr.

Kenézy Gyula Kórház és Rendelőintézet, III. Belgyógyászati osztály, Debrecen
(osztályvezető főorvos: Balázs Csaba dr.)

Az utóbbi évek megfigyelései alapján derült fény arra, hogy a radiojódkezelés autoimmun thyreotoxicosist válthat ki. A folyamat patogenezisében szerepet játszhat, hogy a sugárzás által okozott sejtkárosodás során fehérjetermékek jutnak a keringésbe. Azoknál a betegeknél, akik genetikailag fogékonyak autoimmun betegségekre, radiojódterápia után a follicularis sejtből kiszabaduló TSH-receptor ellen autoantitest termelődik. Így fejlődhet ki a Basedow–Graves-kór azokban az esetekben, amikor nodosus struma miatt ^{131}I terápiára kerül sor: nem immun pajzsmirigybetegségből immunogén kórforma keletkezik. A szerzők célja e kórforma bemutatása egy eset kapcsán. A 67 éves nőbeteg anamnézisében 1977-ben euthyreoid nodosus struma miatt műtét szerepel. 2001. novemberben került felvételre lokális panaszokat okozó recidív euthyreoid nodosus struma miatt (TSH-receptor elleni antitest negatív volt), majd 320 MBq radiojódterápiában részesült térfogatredukció céljából. Négy hónappal később TSH-receptor elleni antitest pozitivitás mellett, thyreotoxicosis tüneteivel került újból felvételre. Thyreostaticus terápiát indítottak, amely jelenleg is folyik. A szerzők felhívják a figyelmet arra, hogy nem immun patogenezisű pajzsmirigybetegség radiojódkezelését követően jelentkező hyperthyreosis esetén gondolni kell Basedow–Graves-kórra, főleg azon esetekben, amikor az illető családjában már előfordult az említett betegség.

Kulcsszavak: euthyreoid nodosus struma, radiojód terápia által indukált autoimmun thyreotoxicosis

Development of Graves-disease after radioiodine therapy of nodular goiter. It has been observed in the past few years, that radioiodine therapy triggers autoimmune thyrotoxicosis. The possible mechanism of this phenomenon is that protein fragments enter the circulation after thyroid cell damage induced by radiation. TSH-receptor autoantibodies are produced in genetically susceptible patients after radiotherapy. In treating nodular goiter – a non-immune thyroid disease – with ^{131}I, an immunogenic disorder – Basedow–Graves' disease – may develop. The authors present this phenomenon in a case of a 67 year-old woman with a history of operation for euthyroid nodular goiter in 1977. In November 2001, she was admitted to the hospital with local signs and symptoms of relapse of euthyroid nodular goiter (TSH-receptor antibodies were not detected). She was treated with oral doses of 320 MBq of radioiodine to reduce the thyroid volume. Four months after radioiodine therapy the patient had developed signs of thyrotoxicosis. At that time TSH-receptor antibodies were found to be positive. Thyreostatic therapy was administered and still being in use till today. The authors draw the attention to the fact that, when a hyperthyrosis develops after radioiodine therapy of a non-immune thyroid disease, the possibility of Graves–Basedow disease should be raised, especially in a patient with a positive family history.

Key words: euthyroid nodular goiter, radiotherapy induced autoimmune thyrotoxicosis

A ^{131}I-gyel történő radiojód kezelés rutinszerű alkalmazása 1946 óta ismert. A radiojód hatásának az a lényege, hogy az inaktív formával azonos mértékben koncentrálódik a pajzsmirigyben, így alkalmas a pajzsmirigy funkciójának és méretének csökkentésére. A jód-131-terápia sejtszintű hatásának alapja feltehetően az általa létrehozott apoptosis. A kezelés a nem immunogén és immunogén hyperthyreosison túlmenően az utóbbi évek tapasztalatai alapján a nem toxikus multinodularis strúma esetében, a pajzsmirigy térfogatának megkisebbítése céljából is alkalmazható, mintegy a sebészeti beavatkozás alternatívájaként (2, 3, 4, 8, 9).

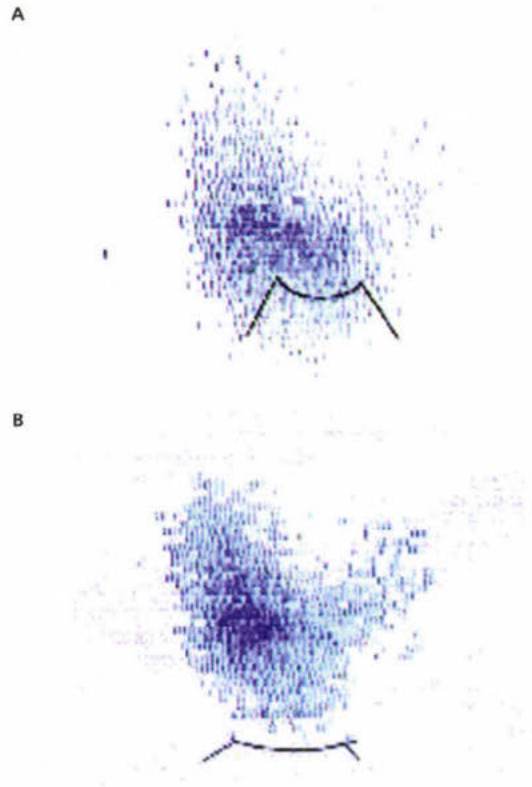
A multinodularis golyva jódizotóppal történő kezelése után jelentkező jól ismert komplikáció a radiációs thyreoiditis: a pajzsmirigysejt-károsodás hatására kiáramló hormonok thyreotoxicosishoz vezethetnek a kezelés utáni első néhány hétben. A nem toxikus golyva radiojódkezelésének legfontosabb késői szövődménye hónapokkal a kezelés után jelentkező autoimmun thyreotoxicosis, amely hátterében a follicularis sejtekből kiáramló antigének által indukált immunmechanizmus állhat. Egyéb Basedow–Graves-szerű megbetegedés kifejlődéséhez vezethet follicularis sejtdestrukció révén a nem

Rövidítések: aHTG = thyreoglobulin elleni antitest; aTPO = pajzsmirigy peroxidáz enzim elleni antitest; fT3 = „free", szabad trijódtironin; fT4 = „free", szabad tiroxin; TRAK = TSH-receptor elleni antitest

pajzsmirigy megbetegedésekben alkalmazott külső radioterápia, a percutan etanol injekciós terápia, az akut vagy szubakut thyreoiditis, illetve parathyreoidectomia céljából végzett sebészeti beavatkozás (4, 6, 7, 8, 11). Jelen esetünkben euthyreoid nodosus struma térfogatredukciója céljából alkalmazott radiojódkezelés után négy hónappal jelentkezett autoimmun hyperthyreosis.

Esetismertetés

A 67 éves nőbeteg anamnézisében 1977-ben euthyreoid kolloid strúma miatt műtét szerepel. 1995 óta ismert orális antidiabeticummal kezelt cukorbetegsége, valamint magasvérnyomás-betegsége. Családjában pajzsmirigybeteg nem ismert. Osztályunk endokrin szakrendelésén 2001. novemberben jelentkezett a nyak körfogatának növekedése, nyaki diszkomfort érzés, nyelési nehezítettség miatt. Az intézeti kivizsgálás során pajzsmirigy-ultrahangvizsgálattal resectio utáni, 14 × 22 × 14 mm-es durva, inhomogén reziduális bal lebeny ábrázolódott, benne két 8 mm-es diszkréten echódús göbbel. A jobb lebeny 28 × 32 × 60 mm-es, alsó pólusa a jugulumba beterjedt, felszíne finoman egyenetlen, szerkezete durva, inhomogén, állományában több apró göb volt megfigyelhető. Az elvégzett pajzsmirigy-szcintigráfia (*1. ábra A*) az alábbi jódfelvételi értékeket mutatta: 2 ó: 9,9%, 6 ó: 16,7%, 24 ó: 31,3%. A hormonmeghatározások euthyreoid statust igazoltak: TSH: 0,44 U/l (0,27–4,20), fT3: 5,01 pmol/l (2,80–7,10), fT4: 19,18 pmol/l (12–22), aHTG: 2,38 U/ml (0–115), aTPO: 104,3 U/ml (0–63), TRAK < 1 U/l (0–1,5). A vizsgálatok alapján euthyreoid multinodularis recidív strúmát diagnosztizáltunk és volumenredukció céljából a beteg (2001 decemberében 320 MBq) ^{131}I radioterápiában részesült.



1. ábra: ^{131}I-felvétel és szcintigráfia radiojódkezelés előtt (**A**) és 6 hónappal a radiojódkezelés után (**B**). Jól látható a pajzsmirigy méretének csökkenése

Négy hónap elteltével a beteg osztályunkra került felvételre háromhetes, hyperthyreosisra utaló panaszokkal (5 kg-os testsúlycsökkenés, remegés, feszültségérzés, izzadás és palpitációérzés). A laboratóriumi vizsgálatok TSH receptor elleni antitest pozitivitást [TRAK: 12,4 U/l (0–1,5)] és hyperthyreosist [TSH < 0,06 U/l (0,49–4,67), fT3: 6,19 pg/ml (1,45–3,48), fT4 > 7,72 pg/ml (0,71–1,85), aTPO: 844 U/ml (0–35), aHTG: 27,4 U/ml (0–80)] igazoltak. Ophthalmo- és dermopathiás tüneteket nem észleltünk. Mindezek alapján a betegnél metimazol terápiát indítottunk. A három hónappal későbbi kontrollvizsgálat során azt észleltük, hogy a beteg panaszai mérséklődtek, de még továbbra is hyperfunctiót mutattak laboratóriumi értékei: TSH < 0,06 U/l (0,49–4,67), fT4: 4,13 pg/ml (0,71–1,85), ezért az eddigi terápiát folytattuk. Ismételten történt pajzsmirigyscan (*1. ábra B*), amely a mirigy méretének csökkenését mutatta. A jódfelvételi értékek: 2 ó: 10%, 6 ó: 18%, 24 ó: 26%. Három hónappal később a beteg panaszmentessé vált, klinikailag euthyreoid, normális tartományban lévő perifériás hormonok mellett kissé emelkedett TSH-szint volt detektálható, TRAK: 13,6 U/l (0–1,5), TSH: 6,34 U/l (0,49–4,67), fT3: 2,46 pg/ml (1,45–3,48), fT4: 0,75 pg/ml (0,71–1,85), aTPO: 553 U/ml (0–35), aHTG < 20 U/ml (0–80) (*1. táblázat*), így az eddigi metimazol adagját a felére csökkentettük. Ophthalmopathiára utaló jeleket továbbra sem észleltünk.

Megbeszélés

A multinodularis golyva kezelésében több alternatíva is létezik. Az egyik lehetőség az L-thyroxin szuppressziós terápia, azonban kevés meggyőző adat szól e kezelési forma mellett: az elvégzett tanulmányok nem, vagy csak mérsékelt hatást mutattak, ráadásul a nagyméretű golyvák thyroxinkezelése még kevésbé volt effektív. A nagyméretű, substernalisan terjedő strúmák esetén a sebészeti megoldás a legtöbb esetben elsőként jön számításba, amellyel jelentős és gyors golyvacsökkenés érhető el. Sajnos a hosszú távú nyomon követés során 15–40%-ban recidíva lép fel, és a posztoperatív szövődmények száma pontosan a nagy, substernalisan is terjedő strúmák esetén magasabb. Ráadásul nem minden esetben operálható a beteg például cardiovascularis kísérőbetegség fennállása, vagy a beteg műtétbe való beleegyezésének hiánya miatt. Az euthyreoid multinodularis strúma térfogatcsökkentésére a harmadik lehetőség az utóbbi időben egyre gyakrabban alkalmazott radiojódterápia. Ez utóbbi terápiás lehetőséggel átlagosan 40%-os volumenredukció érhető el (2, 5, 8).

A radiojódkezelés után jelentkező TRAK pozitivitással járó thyreotoxicosisról először 1987-ben Kay és mtsai számoltak be (4), majd később több közlemény is napvilágot látott e témakörben (1, 2, 3, 5, 7, 8, 9, 11). Úgy tűnik, az autoimmun hyperthyreosis kialakulásában a radiojód által okozott pajzsmirigykárosodásnak van fontos szerepe. Az autoimmun hyperfunctio kialakulását más típusú ágens által

1. táblázat: A plazma TSH, fT3, fT4, aHTG, aTPO, TRAK értékeinek változása radiojódkezelés hatására

	Radiojódkezelés előtt		Radiojódkezelés után			
		normális tartomány*	4 hónappal	7 hónappal	10 hónappal	normális tartomány*
TSH	0,44	0,24–4,20 U/l	< 0,06	< 0,06	6,34	0,49–4,67 U/l
fT3	5,01	2,8–7,1 pmol/l	6,19	–	2,46	1,45–3,48 pg/ml
fT4	19,18	12–22 pmol/l	> 7,72	4,13	0,75	0,71–1,85 pg/ml
aHTG	2,38	0–115 U/ml	27,4	–	< 20	0–80 U/ml
aTPO	104,3	0–63 U/ml	844	–	553	0–35 U/ml
TRAK	< 1	0–1,5 U/l	12,4	–	13,6	0–1,5 U/l

* A kezelés előtti és utáni hormonvizsgálatok eltérő normális tartományának oka a különböző kitek használata
TSH = thyreoideastimuláló hormon; fT3 = szabad tríjódtirozin; fT4 = szabad tiroxin; aHTG = thyreoglobulin elleni antitest; aTPO = pajzsmirigy peroxidáz enzim elleni antitest; TRAK = TSH-receptor elleni antitest

okozott pajzsmirigy-károsodás során is megfigyelték (pl.: percutan etanol injekció, subacut thyreoiditis). A pajzsmirigy károsodása során a follicularis sejtekből nagy mennyiségben szabadulhat fel autoantigén (pl.: szolúbilis TSH-R, thyreoglobulin, TPO). Az antigénkiáramlás stimulálja az immunrendszert, ezáltal az arra hajlamos egyéneknél autoimmun reakciót indukálhat. A folyamat része, hogy az immunregulatorikus T-sejtek egyensúlyában változás áll be: a radioszenzitívebb T-szuppresszor sejtek száma csökken a pajzsmirigyben, míg a radiorezisztensebb T-helper sejtek száma nő, elősegítve az autoantitest szintézist. Így nem immunogén kórformából immunogén kórforma, a Basedow–Graves-kór fejlődik ki. Az elképzelést alátámasztja az is, hogy radiojóddal kezelt Basedow–Graves-kóros betegeknél átmeneti autoantitestszint emelkedés figyelhető meg (TPO, TG, TSH-R-elleni autoantitestek) (2). A multinodularis strúma radiojódterápiája után kialakuló autoimmun hyperthyreosis hátterében genetikai prediszpozíció állhat, amelyet egy felmérés eredménye is alátámaszt: nem toxikus, radiojódterápia hatására Basedow–Graves-kórba átalakuló golyvás betegek esetén a HLA-DR3 antigén kimutatható volt, amely antigént hordozókban a Basedow–Graves-kór gyakoribb. Másik prediszponáló tényező lehet az emelkedett TPO-ellenes antitest megléte. Jóval gyakrabban alakult ki Basedow–Graves-kór radiojódterápia után azoknál a betegeknél, akikben a kezelés előtt is magasabb antiTPO-szint volt mérhető (7, 8, 12).

Esetünkben a betegnél recidív, multinodularis, euthyreoid, substernalisan is terjedő strúmáról volt szó. A sebészi kezelés alternatívájaként elfogadott radiojódterápia mellett döntöttünk a pajzsmirigyvolumen redukciója érdekében. A kezelés után a korábbi TRAK negativitás egyértelműen pozitívvá vált, emellett a betegnél klinikailag és laboratóriumi vizsgálattal alátámasztott hyperthyreosist észleltünk. Figyelmet érdemel az a tény, hogy a betegnél már a kezelés előtt magasabb antiTPO-szintet detektáltunk.

A szerzők felhívják a figyelmet arra, hogy a radiojódterápia kivitelezése előtt a döntésnél figyelembe kell venni a beteg családi anamnézisét (előfordult-e autoimmun pajzsmirigybetegség, különös tekintettel a Basedow–Graves-kórra), valamint a szérum kezelés előtti TPO-antitest-szintjét. A radiojódterápia után rendszeresen ellenőrizni kell a beteget, tájékoztatni a hyperthyreosis tüneteiről, hyperthyreosis jelentkezése esetén pedig gondolni kell Basedow–Graves-kórra, mint a nem toxikus golyva jódkezelésének szövődményére, a kór ugyanis a betegek mintegy 5%-ánál jelentkezhet (3, 7, 8), többnyire súlyos formában. A kezelésben a konzervatív thyreostatikus terápia javasolt (5).

Köszönetnyilvánítás: Munkánk az OTKA T-037184 számú pályázat támogatásával készült.

IRODALOM: 1. *Bonnema, S. J., Bartalena, L., Toft, A. D. és mtsai:* Controversies in radioiodine therapy: relation to ophtalmopathy, the possible radioprotective effect of antithyroid drugs, and use in large goitres. Eur. J. Endocrinol., 2002, *147,* 1-11. – 2. *Huymans, D., Hermus, A. D., Edelbroek, M. és mtsai:* Autoimmune hyperthyreoidism occuring late after radioiodine treatment for volume reduction of large multinodular goiters. Thyroid, 1997, *7,* 535-539. – 3. *Huymans, D., Hermus, A. D., Edelbroek, M. és mtsai:* Radioiodine for nontoxic multinodular goiter. Thyroid, 1997, *7,* 235-239. – 4. *Kay, T., Heyma, P., Harrison, L. és mtsai:* Graves disease induced by radioactive iodine. Ann. Int. Med., 1987, *107,* 857-858. – 5. *Konrády A., Szabolcs I.:* Radiojód kezelés a pajzsmirigy betegségeiben. Merck, Budapest, 1998. – 6. *Monzani, F., Del Guerra, P., Caraccio, N. és mtsai:* Appearance of Graves' disease after percutaneous ethanol injection for the treatment of hyperfunctioning thyroid adenoma. J. Endocrinol. Invest., 1997, *20,* 294-298. – 7. *Nygaard, B., Faber, J., Veje, A. és mtsai:* Transition of nodular toxic goiter to autoimmune hyperthyroidism triggered by 131I therapy. Thyroid, 1999, *9,* 477-481. – 8. *Nygaard, B., Knudsen, J. H., Hegedüs, L. és mtsai:* Thyrotropin receptor antibodies and Graves' disease, a side-effect of 131I treatment in patients with nontoxic goiter. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1997, *82,* 2926-2930. – 9. *Nygaard, B., Metcalfe, R. A., Phipps, J. és mtsai:* Graves' disease and thyroid associated ophtalmopathy triggered by ^{131}I treatment of non-toxic goiter. J. Endocrinol. Invest., 1999, *22,* 481-485. – 10. *Rasmussen, A., Nygaard, B., Feldt-Rasmussen, U.:* ^{131}I and thyroid-assotiated ophtalmopathy. Eur. J. Endocrinol., 2000, *143,* 155-160. – 11. *Regalbuto, C., Salamone, S., Scollo, C. és mtsai:* Appearance of anti TSH-receptor antibodies and clinical Graves' disease after radioiodine therapy for hyperfunctioning thyroid adenoma. J. Endocrinol. Invest., 1999, *22,* 147-150. – 12. *Wallaschofski, H., Müller, D., Georgi, P. és mtsai:* Induction of TSH-receptor antibodies in patients with toxic multinodular goitre by radioiodine treatment. Horm. Metab. Res., 2002, *34,* 36-39.

(Cseke Béla dr., *Debrecen,* Bartók Béla u. 2–26. 4043
e-mail: csekebela@freemail.hu)

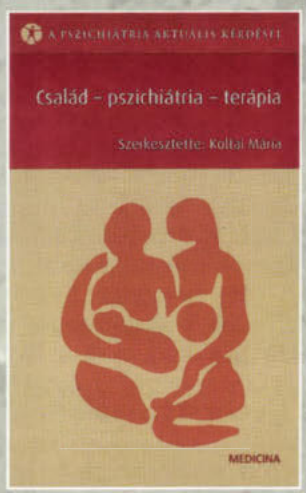
„Be kell vinni az életet a tudományba, hogy a tudományt kivihessük az életbe."

Kossuth Lajos

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ *könyveiből*

Család – pszichiátria – terápia

Szerkesztette: Koltai Mária



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

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



A pszichiátria rövidített kézikönyve

Szerkesztette: Füredi János, Németh Attila, Tariska Péter

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

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

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

A felnőtt krónikus immunthrombocytopeniás purpura (ITP) kezelése

Rák Kálmán dr.

Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika (igazgató: Udvardy Miklós dr.)

Az *immunthrombocytopeniás purpura* (ITP) az autoimmun betegségek prototípusa, nagymúltú immunhematológiai megbetegedés (*Werlhof-kór*). Klinikuma, laboratóriumi jellegzetességei, kórtana, kezelésének fő eszközei fél évszázada ismertek. Tudásunk nem jelentéktelen mértékben gazdagodott ugyan, mégis máig „per exclusionem" a diagnózisa, s az ellátása sem „evidence-based", nem igazodik közös szabályokhoz. Feltűnően kevés a randomizált tanulmány, nem elég jól ismert a betegség természetes lefolyása, a terápiás ajánlások többsége esetelemzéseken, klinikai tapasztalatokon, „expert" klinikusok konszenzusán alapszik. S bár van több, nemzeti (főleg angol és amerikai) „guideline", úgy tűnik, hogy a hazai gyakorlat a lehetségesnél is kevésbé egységes, a kívánatosnál is liberálisabb, és olykor az elvárhatónál kevésbé eredményes. Mint minden ajánlás, a jelen írás is csak terápiás elveket és támpontokat kínál a rendelkezésre álló eszközök korszerű felhasználására.

Epidemiológia

Az idült ITP nem ritka betegség, gyakorisága (angol és USA-beli adatok szerint) 5,8–6,6/100 000 lakos/év. Leggyakrabban a második-negyedik évtizedben lévők korosztálya érintett. Nők és férfiak aránya 3:1. Majdnem hasonló gyakoriságú a gyermekkori ITP, de az többségében heveny, s nincs nemi különbség; a krónikus forma az összesnek alig egytizede. Úgy tűnik, hogy valamelyest növekszik az időskori ITP-sek száma.

Patogenezis

A betegség etiológiája, mint általában az autoimmun kórképeké, ismeretlen, a patogenezise és a patofiziológiája azonban – a lényegét illetően – már jó fél évszázada ismert. Az ITP-s beteg plazmája egészséges recipiensben thrombocytopeniát okoz (*Harrington* híres önkísérlete). A thrombocyta-ellenes autoantitest(ek) fokozott reticuloendothelialis (macrophag-közvetítette) thrombocyta-destrukciót okoz(nak). A képzés többnyire fokozott (ún. megakaryocytás thrombocytopenia), de esetenként egy viszonylagos csontvelő-elégtelenség (antitest okozta csökkent válasz) hozzájárulhat a thrombocytopeniához. A vérlemezek membrán-glikoproteinjeihez kötődő (opszonizáló) antitestek az esetek kétharmadában kimutathatók. A kórtani lényeget fejezi ki az autoimmun thrombocytolytikus purpura (AITP) elnevezés. Közismert, hogy vannak primér („idiopathiás") és másodlagos (SLE-hez, lymphomához, malignomához társuló) ITP-k.

Terápia

Szinte mindegyik betegnek más a terápiás igénye, melyet a klinikai állapot (tünetmentesség, különböző fokú és jellegű vérzékenység, tervezett beavatkozás vagy esemény, mely vérzést provokálhat), s nem utolsósorban a thrombocyta-szám határoz meg. Nem szoros a viszony az utóbbi és a vérzéshajlam között, mégis a 30 ezer (30×10^9/l) vagy az azt meghaladó szint – ha nincs láz és/vagy fertőzés – kielégítő („biztonságos"). Az ITP-s vérlemezek fiatalok, hemosztatikusan aktívak, mégis, olykor „jó" thrombocyta-szám mellett is lehet vérzés, főleg purpura, a feltételezett, de nem tisztázott vaszkuláris érintettség miatt. A 30, idősekben inkább a 40 ezres thrombocyta-szám mellett és felett kezelésre általában nincs szükség! (Ez a szint elegendő az „egyszerű" foghúzáskor, de jó, ha valamivel magasabb egy dentális blokk eltávolításakor, s legyen legalább 50 ezer a kis, és 80 ezer a nagyobb műtéti beavatkozások idején.) Figyelemre méltó adatok a terápiás döntéskor: kezeletlen ITP-sek fatális (többnyire cerebrális) vérzése nem gyakoribb, mint az immunszuppressziónak tulajdonítható halálozás. A mai stratégia alapja: kezelni kell a súlyos (5–30 ezres) thrombocytopeniásokat és a vérző (szimptómás) ITP-seket, eltekintve most a preventív kezelésektől.

Standard (korábban „első vonalbeli") kezelés eszközei a kortikoszteroidok, a vénás immunglobulin (IVIg), a vénás anti-D és a műtét, a splenectomia. (Másodlagos ITP-ben még az alapbetegség kezelése.)

A legtöbb – kezelést igénylő – ITP-s beteg első szere a *Prednisolon*. A kezeltek kétharmada reagál a három- vagy inkább négyhetes kezelésre (1,0 mg/kg/nap, majd fokozatosan csökkentett adagban). A reagálók alig egyharmadában várható tartósan teljes remisszió (100 ezer feletti thrombocyta-szám) vagy parciális válasz (40 ezer feletti sejtszám). Hosszabb távon csak a betegek 10–20%-ában tűnik szükségtelennek egyéb kezelés. A jól reagálók egy kis hányadában napi 5–10 mg Prednisolonnal lesz tartható a 30–50 ezer feletti thrombocyta-szám. Ha ennél több szükséges, vagy ha egyáltalán nem volt kedvező válasz Prednisolonra, s az ITP krónikus (legalább hat hét, de inkább három hónap eltelt a betegség kezdete óta), a *splenectomiát* érdemes és szükséges mérlegelni. Időközben a klinikai kép (vérzés) vagy a hemosztázis várható megterhelése

indokolhatja a thrombocyta-szám átmeneti emelését. Erre alkalmas lehet az *IVIg*-infúzió (0,4 g/kg/nap öt napon át vagy ma inkább 1,0 g/kg/nap két egymást követő napon). A betegek 75%-ában három napon belül akár normalizálódhat a thrombocyta-szám, de a hatás átmeneti (három-négy hetes). A fő mechanizmus bizonyára a macrophagok Fc-receptorainak a blokkolása. A jól ütemezett IVIg, bár drága, igen hasznos lehet, de nem obligát szere a standard kezelésnek. Mint ahogyan nem az a vénás *anti-D* sem. De meg kell említeni, mert egyre több a kedvező tapasztalat, s mert csak a lépeltávolítás előtt (és az Rh-pozitív betegekben) van hatása. Enyhe haemolysist okoz, s ezáltal gátolja átmenetileg a „RES-működést".

Magyarországon kevés a tapasztalat, talán jogos averzió is fennáll alkalmazásával kapcsolatban. 50–75 mg/kg/nap dózis a betegek több, mint felében jó választ indukál. Vannak olyan utalások, hogy az anti-D kezelés nem ritkán kiválthatja a splenectomiát, tehát tartósan jó hatású, s olcsóbb is, mint az IVIg. A jövőben nálunk is több figyelmet érdemel. *Splenectomia* indokolt, aránylag korán (de legyen legalább hathetes a betegség), ha a szteroid ineffektív, a thrombocytopenia súlyos (10 ezer alatti thrombocyta-szám), s nincs ellenjavallata (egyéb betegség, főleg időskorban). Gyakoribb, hogy három-hat hónap vagy még hosszabb idő telik el a diagnózis felállításától (vagy a betegség megbízható kezdetétől) az elektív műtétig, a ritka, késői remisszióra is számítva. Nem kuratív, de az antitest-terhelt thrombocyták élettartama akár normalizálódhat is. A thrombocytaszám maximuma az első hét végén várható, a 100 ezret – akár jelentősen – meghaladó szint kedvező késői eredményt ígér. A betegek kétharmadában tartós klinikai remisszió érhető el. A teljes (három hónap után is 100 ezer feletti) vagy részleges (40 ezret meghaladó thrombocyta-szám) remisszió eseteiben további kezelés legtöbbször szükségtelen. A nem reagálók (vérlemezkeszáma tartósan 40 ezer alatt) is jobb helyzetbe kerülnek a hemosztázist illetően, jóllehet többnyire további kezelésre szorulnak. Ha a műtét előtti thrombocyta-szám 30 ezer alatt van, orális dexamethasonnal (40 mg/nap négy napon át) vagy egy-két IVIg infúzióval érhető el kielégítő szint. Thrombocyta-koncentrátumra ritkán van szükség (ha mégis, a leghatásosabbnak tartják műtét közben, a lépartéria lekötését követően).

A műtétre adott válasz megítélésére korlátokkal alkalmas a korábbi szteroidra, illetve az IVIg-re adott korai válasz, még inkább az indiummal jelölt saját thrombocytákkal készült lép-„scan". Lienalis thrombocyta-destrukció, szemben a hepatikus és a kevert típussal, kedvező prediktív adat. (Képalkotó technika fedheti fel a melléklépet is sikertelen műtét vagy relabáló betegek eseteiben is.) A posztoperatív szövődmények a jó műtéti (egyre inkább a laparoszkópos) technikával, s a műtét előtt két héttel alkalmazott pneumo-, meningococcus- és haemophilus influenzae b-vakcinákkal előzhetőek meg nagy valószínűséggel (nálunk elterjedten nem alkalmazzák, de a gyermekkori splenectomia előtt obligát). Infekciók fokozott figyelmet érdemelnek. Az operáltaknak legyen megfelelő dokumentációja.

Ha a standard kezelés, a splenectomiával együtt, nem eredményez legalább részleges remissziót, tartósan 40 ezer alatt marad a thrombocyta-szám, akkor *krónikus refrakter ITP*-ről van szó. Ez a sorsa – sajnos – a betegek 10–30%-ának. Kezelése nehéz, de csak akkor van rá szükség, ha a hemosztázis zavarának a foka azt indokolja. A megítélés szempontjai: kor, vérzéses jelek és tünetek, thrombocyta-szám, relapszus vagy elsődlegesen refrakter állapot. Fokozott figyelmet érdemelnek a szerek mellékhatásai. A gyakrabban használt szerek: 1. *Nagy-dózisú szteroid:* orális dexamethason (l. előbb, négy hetenként ismételhető); vénás methylprednisolon (1,0 g/nap három napig vagy nagy, majd csökkenő dózisok négy héten át). A kezeltek többségében átmeneti remisszió érhető el, a vénás szteroidot orális készítmény adása követheti. 2. *Nagy-dózisú IVIg,* akár szteroiddal együtt, főleg, ha gyors hatásra van szükség. 3. *Vinca alkaloidák:* vincristin, vinblastin (heti 1,0, illetve 5–10 mg vénásan), a betegek 50%-ában hatásos, de csak ritkán tartósan. 4. *Immunszuppresszív szerek:* azathioprin (2,0 mg/kg, max. 150 mg/nap), cyclophosphamid (1,0–2,0 mg/kg/nap) a betegek alig egynegyedében eredményes. 5. *Egyebek:* dapson, danazol, cyclosporin, plazmaferézis, immunadszorpció stb. Ezeket ma már csak kivételesen alkalmazzák, s nem vagy ritkán ajánlják. *Sürgős* („emergency") kezelésre ma az IVIg, a vénás methylprednisolon és/vagy cyclophosphamid, s thrombocyta-transzfúzió ajánlott. Vannak még előrehaladott *kísérleti fázisban* lévő szerek, ide sorolható két monoklonális antitest: az anti-CD20 (rituximab) és az anti-CD52 (Campath-1H). Az elsővel van több kedvező tapasztalat (375 mg/m^2 hetenként négy héten át). Tartós hatás is várható. Csak a teljesség kedvéért említhető még az antiproliferatív mycophenolat mofetil, a Helicobacter pylori-infekció szanálása, s szinte kuriózumként a vérképző őssejt-transzplantáció (nagy-dózisú kemoterápia után). S végül: gondoljunk melléklép jelenlétére, ha a Jolly testek „eltűnnek" a vörösvérsejtekből, aktív lépműködés jeleként.

A *terhes nők ITP*-je nem ritka, 1–5 eset jut tízezer terhességre (de a gesztációs thrombocytopenia százszor gyakoribb). Tünetmentes ITP-s nők 20–30 ezres thrombocyta-szám esetén csak a harmadik trimeszterben, s főleg a szülés idejének a közeledtekor igényelnek kezelést, ekkor az 50 ezer feletti thrombocyta-szám a kívánatos. A szokásos szteroid, illetve IVIg adása javasolt, az előbbiek szerint, de az anti-D, a kemoterápiás és az immunszuppresszív szerek nem adhatók. Súlyos cytopenia a második trimeszterben splenectomia javallata lehet. A szülés körüli tennivalókról a szülész, a hematológus és a neonatológus (és a szülőnő) közösen döntsön. A szteroid és az IVIg nem árt a magzatnak, de nem igazolt, hogy emeli a thrombocyták számát. A magzati vérzés megelőzése a fő feladat, a császármetszésnek főleg szülészeti javallata lehet (térarántalanság!). Műtétre ezenkívül csak ritkán, súlyos cytopenia eseteiben kerüljön sor. Zavartalan lehet a vaginális szülés 20–30 ezres thrombocyta-szám mellett is. Jobb nyilvánvalóan, ha az a műtét idején legalább 50 ezer, s kívánalom, hogy a spinális és az epiduralis érzéstelenítéskor 80 ezer vagy nagyobb legyen a thrombocyta-szám. A perkután nyert köldökzsinórvérből és a magzati „skalp"-vérből a thrombocyta-számolás megbízhatatlan, ma már nem ajánlják. (Vizsgálni kell viszont az újszülött köldökzsinórvérét.)

Tartsuk szem előtt, hogy az *ITP kezelésének vannak általános elvei, de a tervezése és kivitele egyénre szabott.* A felesleges és az elmulasztott kezelés egyaránt gyakori. Nem indokolt a beavatkozás, ha a beteg tünetmentes és a thrombocyta-szám 30 ezer felett van. A szteroid elhúzódó adagolása szövődményekhez, nem ritkán a splenectomia halogatásához vagy elmulasztásához vezet. Túlzott a félelem a műtét utáni fertőzésektől. Sok (?) a felesleges császármetszés. A kísérleti szerek és eljárások alkalmazása nagy körültekintést igényel. Eddig jogosan azt hangoztatták, hogy az ITP csalárd („tricky") betegség (*Dameshek*); ma azt kell megfontolni, hogy az ITP morbiditása jelentős ugyan, de a mortalitása (amennyire ma a betegség természetes lefolyása megítélhető) aránylag kicsi, ezért a kezelés hasznát és lehetséges ártalmait (a benefit-risk arányt) a korábbiaknál fokozottabban kell figyelembe venni.

(Rák Kálmán dr., *Debrecen,* Pf. 20. 4012
e-mail: krak@jaguar.dote.hu)

Az ANCA-asszociált primer kisér vasculitisek kezelése

Műzes Györgyi dr.

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

A vaculitis az érfal necrosisát és a lumen occlusióját eredményező gyulladást jelent. A változatos klinikai tünetek elsősorban attól függenek, hogy mely szerv(ek) érintett(ek), illetve hogy milyen méretű erekben zajlik a gyulladás. Felosztásuk folyamatosan változik. Az érinvolvációt alapul vevő osztályozás szerint a primer kisér vasculitis csoportba a Wegener-granulomatosis, a Churg–Strauss-szindróma és a mikroszkopikus polyangitis triásza tartozik, melyek ún. pauciimmun, ANCA-asszociált kórképek. WG-ban és CSS-ban hisztológiailag a granulomaképződés is jellegzetes. Ismeretlen etiológiájú, progresszív jellegű, (poli)szisztémás gyulladásos betegségekről van szó, melyre valamelyest a férfiak dominanciája a jellemző.

A lehetséges szervi manifesztációk közül a tüdő- és veseérintettség a leglényegesebb. Viszonylag ritka megbetegedések, így Európában és Észak-Amerikában az 1 millió főre vonatkoztatott éves incidencia WG esetében 4,6–12,9, CSS-nál 0,5–5,3, míg MPA-ben 2,7–11,6. Prevalenciájuk a következőképp alakul: WG-ban 5,3/100 000, CSS-ban 1,3/100 000, míg MPA-ben 5,8/100 000.

Etiológia / Patogenezis

Az idiopathiás vasculitis multifaktoriális megbetegedés, ahol a komplex immunregulációs zavar (az immuntolerancia részleges kisiklása) hátterében lényeges lehet a genetikai prediszpozíció, és sajátos környezeti faktorok provokáló hatása. A jellegzetes marker autoantitest az ANCA: citoplazmatikus formája (c-) a proteináz-3-t, míg a perinukleáris (p-) a mieloperoxidázt ismeri fel. WG-ra általában a c-, CSS-ra a p-ANCA jellemző, míg MPA-ban mindkét autoantitest előfordulhat. Direkt patogenitásuk az érgyulladás kialakulásában nem egyértelmű. Az ANCA – *in vitro* – a microvasculaturán belül aktiválja a citokin (IL-1β, TNF-α)-stimulált neutrophil granulocytákat (és a monocytákat), ezáltal az endothelsejtek károsodását (necrosisát), illetve a mononuclearis sejtek akkumulációjával a gyulladás eszkalációját eredményezheti. A neutrophil aktiváció az Fcγ-R és a PR3 egyidejű keresztkötése révén valósul meg. Az ANCA-aktivált neutrophil granulocytákon csökken az annexin V expressziója, így gátlódik az egyébként apoptotizáló sejtek phagocytosisa.

A bekövetkező secundaer necrosis során pedig a degranulálódott neutrophilok citotoxikus mediátorai a környezetbe jutva további gyulladást okozhatnak. A vasculitis kialakulásához a *T-sejtek* is nélkülözhetetlenek. Igazolt tény, hogy az ANCA-asszociált vasculitises betegek lymphocytái PR3 és MPO jelenlétében proliferálnak, így az antigénspecifikus T-sejtek valódi effektor szerepe is elképzelhető (bár még nem bizonyított). A gyulladt érfalban $CD4^+/CD8^+$ pozitív T-lymphocyták mutathatók ki. A jellegzetes citokintermelés alapján a WG Th1- (IFN-γ, IL-2, IL-12), míg a CSS elsősorban Th2- (IL-4, IL-13) mediált betegségnek tartható. CSS-ban az IFN-α-R-t expresszáló aktivált eosinophilek a legfőbb effektor sejtek. Mivel a szolubilis CD95 – az apoptosis kivédésével – az eosinophil sejtek túlélését biztosíthatja, pathogén szerepe CSS-ban is feltételezhető.

Bár az *MHC-gének* tekintetében megnyilvánuló allotípusvariancia jelentős eltéréseket eredményezhet az antigénprezentáció folyamatában, eddig egyik primer vasculitis formában sem ismert egyértelmű HLA-allotípus-összefüggés. Viszont WG-ban lényeges lehet a szoros kapcsolatság (linkage disaequilibrium) a szerin-proteáz-inhibitor gén-cluster tagjai között (az α1-antitripszin gén is ide tartozik), a PR3 gén polimorfizmusa, vagy éppen az Fcγ-R polimorfizmus.

A p-ANCA-asszociált vasculitis formákban pedig jellegzetes CD18 allélt találtak. A vasculitis szindróma kialakulásához – trigger-faktorként – bizonyos (környezeti) toxinok (például a silica), gyógyszerek (propiltiouracil, monociklin, vagy a ciszteinil-leukotrién-R-1 antagonisták, mint a zafirlukast), illetőleg fertőző ágensek (például a Staphylococcus aureus) is hozzájárulhatnak.

Terápia

Adekvát kezelés nélkül a primer szisztémás ANCA-asszociált vasculitisek magas mortalitású megbetegedések, így például WG kezeletlen eseteiben az egyéves túlélés 20%, míg a kétéves csupán 7%. A kezelést mindig a betegség aktuális aktivitása, vagyis a gyulladás mértéke és az involvált szervek működészavara határozza meg. A terápia mindhárom kórképben *kombinált immunszuppressziót* jelent, *citosztatikum + glükokortikoid* formájában. Fontos megemlíteni, hogy remisszióindukcióra a szteroidok önmagukban elégtelenek. Kellő időben elkezdett terápia mellett az ötéves túlélés WG-ban 80% körüli, CSS-ban kb. 60–70%, illetve MPA-ban és közel 70%-os.

Aktív, progresszív szisztémás vasculitisben a *cyclophosphamid (Cytoxan)* kezdő dózisa általában napi 2–4 mg/kgts po, melyet kortikoszteroiddal egészítünk ki. A szer, mint alkiláló ágnes a DNS-hez kötődik, és a sejtosztódást gátolja. Mellékhatásprofiljából az infekciókra való hajlam, a haemorrhagiás cystitis, ritkábban hólyagcarcinoma kialakulása, myelodysplasia, azoospermia-amenorrhoea, és a teratogenitas emelhetők ki.

A *Prednisolon* bevezető dózisa napi 1–1,5 mg/kgts po. (lehetőleg reggel, egyszeri adagban), melyet 2–4

Rövidítések: ANCA = antineutrophil citoplazmatikus antitest; CD = differenciálódási antigének rendszere; CP = cyclophosphamid; CSS = Churg–Strauss-szindróma; Fcγ = IgG C-terminális szakasza; HLA = humán leukocyta antigén; IFN = interferon; IL = interleukin; MHC = fő hisztokompatibilitási gén; MPA = mikroszkopikus polyangitis; MPO = mieloperoxidáz; NF-AT = aktivált T-sejt nukleáris transzkripciós faktor; PR = proteináz; R = receptor; Th = helper T-sejt; TNF = tumor necrosis factor; WG = Wegener-granulomatosis

hét után lehet elkezdeni óvatosan csökkenteni (kb. kéthetente 5–10 mg-mal) a fenntartó kb. 6–8 mg-os napi adagig. A szteroidok hatása összetett: széles körben gátolják az immunfunkciókat (a citokin- és Ig-termelést, az adhéziós molekulák expresszióját, a fibrogenezist, stb.), illetve gyulladásgátlók (a foszfolipáz-A2 blokkolása révén). Az egyes készítmények adagolásánál mindig figyelembe kell venni az ekvivalens dózisokat (5 mg prednisolon = 4 mg methylprednisolon/Medrol, Metypred/). A szteroidok legfőbb mellékhatásai a cushingizálódás, az infekciók, az osteoporosis és a cataracta kialakulásának veszélye, illetve az ulcerogén hatás. Kombinált terápia mellett WG-ban a remissziós ráta 75–90%-os (általában 1 éven belül). A kezelést – egyes ajánlások szerint – a remissziót követően még legalább egy évig tanácsos folytatni. A kezelés(ek) javasolt időtartamát illetően azonban ma sincs egységes állásfoglalás. A folyamatos napi adagolású po. CP intermittáló iv. bolus kezelésre (kb. 15 mg/kgts dózisban, 3–4 hetente) is átváltható.

A remisszió fenntartására – CP helyett – alternatív lehetőséget jelent a folsav-antagonista *amethopterin (Methotrexat)* (hetente egyszer, po., 0,2–0,3 mg/kgts dózisban), valamint az *azathioprin (Imuran)* (naponta po, 1–2 mg/kgts dózisban). Bár az *amethopterin* általában a dihidrofolt-reduktáz gátlásával hat, kisebb adagokban lokálisan – a gyulladás helyén – megnöveli az immunszuppresszív adenozin koncentrációját. Főbb mellékhatásai a hányinger és a szédülés, míg limitált dózisa a vérképzést alig károsítja. Az *azathioprin* a purinszintézist gátolja. Legfontosabb mellékhatása a csontvelő-depresszió. A betegek relapszusrátája adekvát kezelés ellenére is elég magas, 10 éven belül akár 70%-os is lehet. Gyorsan progrediáló szisztémás vasculitisekben (a fulmináns eseteket is beleértve) – a CP mellé – a kortikoszteroidok iv. bolusban adandók, napi kb. 5–10 mg/kgts dózisban, 3–5 napon át.

Kiegészítő *plasmapheresis*re (relatív indikációval) rapid progressziójú glomerulonephritisben, haemorrhagiás alveolitisben, vagy pulmonalis-renalis szindrómában lehet szükség.

A nagy adagú *intravénás immunglobulin (Sandoglobin, Humaglobin,* stb.) elsősorban a standard terápiára nem (kellően) reagáló esetekben indokolt (relatív indikáció), vagy ha a szokványos kezelés – mellékhatások miatt – nem adható. Átlagos napi dózisa 0,4 g/kgts, 5 napon át, iv. infúzióban. Hatását a benne lévő anti-idiotípus antitestek révén fejti ki az autoantitest-termelés gátlásával. Ritkán anaphylaxiát okozhat, esetleg láz, hidegrázás, olykor asepticus meningitis fordulhat elő.

A citokin *IFN-α (Intron A, Roferon A, stb.)* alkalmazását eddig súlyos, terápiarezisztens CSS-s betegekben kísérelték meg, hetente 3 × 3 ME sc. dózisban, kedvező eredménnyel. Gátolja az eosinophilek proliferációját, és blokkolja a toxikus proteinek kiáramlását. Mellékhatásként leggyakrabban átmeneti, influenza-szerű tünetek fordulhatnak elő.

A szisztémás vasculitisek (főként a WG) súlyos, progresszív formáinak kezelésében az ún. *szelektív immunszuppresszió*val is történnek – egyelőre limitált – próbálkozások. A *cyclosporin-A (Sandimmun)* komplex hatásának alapja a kalcineurin, és ezen keresztül az NF-AT gátlása: így számos citokin (például az IL-2) termelését, és a $CD4^+$ T-sejtek aktivációját is blokkolja. Átlagos napi dózisa 2–5 mg/kgts szájon át, két részletben. Főként akkor jön szóba alkalmazása, ha a beteg CP kezelésre refrakter, vagy a szer – mellékhatásai miatt – tovább nem alkalmazható. Lehetséges kedvezőtlen hatásai: vesefunkciók károsodása, hypertonia, neurotoxicitás, hypetrichosis.

A *mycophenolat mofetil (Cellcept)* igen erősen lymphocyta-szelektív purinszintézis-gátló, és viszonylag kevésbé csontvelőtoxikus. Kombinációs sémákban, fenntartó kezelésként elsősorban az azathioprin helyettesítésére szolgálhat, de alkalmazása rezisztens esetekben is mérlegelhető. Napi átlagos adagja 2 × 500 mg, po. Mellékhatásprofiljából a hasmenés és a leukopenia emelhető ki.

A makrolid antibiotikum *rapamycin (sirolimus, Rapamune)* multiszisztémás refrakter vasculitisben jelenthet alternatív terápiát. A molekula – a sejten belül az FK-506 kötőfehérjéhez kapcsolódva – elsősorban az IL-2-indukálta T-sejt-proliferációt gátolja, de az IL-2-R (CD25) expresszióra is hat. Átlagos napi dózisa 2–4 mg po. Infekciókra hajlamosít, hasmenést, pancytopeniát okozhat. Az ún. radikális immunszuppresszív vegyületek a lymphomák és egyéb malignus daganatok kialakulásának kockázatát is megnövelhetik.

A *monoklonális (blokkoló) antitest*ek közül az *alemtuzumab (anti-CD52, Campath-1H) (Mabcampath)* adása terápiarezisztens vasculitisekben kísérelhető meg. Főként a T-sejt-működést gátolja. Kezdő dózisa napi 3 mg iv. (mely fokozatosan max. 30 mg-ig növelhető), hetente 3 ×, átlagosan 12 héten át. A kezelést olykor *anti-CD4 antitest* párhuzamos adagolásával egészítik ki. Infúziós reakció mellett lymphopeniát, esetleg pancytopeniát okozhat, és infekcióra hajlamosít. Az *etanercept (anti-TNF-R) (Enbrel)* kezeléssel szintén WG-ban történnek próbálkozások, hetente 2 × 25 mg-os sc. dózisban. A beadás helyén gyakori a lokalis gyulladás, valamint előfordulhatnak infekciók, esetleg pancytopenia. A *rituximab*bal *(anti-CD20) (Mabhtera)* terápiarefrakter WG-ban próbálkoznak, hetente egyszer 375 mg/m^2 dózisban iv., 4 héten át. A kezelés alatt az ANCA-titer általában lényegesen csökken. Mellékhatásként súlyos infúziós reakciók, illetőleg cardialis szövődmények fordulhatnak elő.

Az előzőekben ismertetett (többnyire kombinációban alkalmazott) vegyületekkel történt rövid távú kezelések általában eredményesek, tartós alkalmazásukról viszont még nincsenek értékelhető adatok. Az ANCA-asszociált primer kisér vasculitisekben korrekt terápia ellenére is kialakulhatnak irreverzibilis szervkárosodások, így az esetek kb. 20%-ban végstádiumú veseelégtelenség. Ilyenkor indokolt lehet a *vesetranszplantáció*. Az eredmények általában kedvezőek, például WG-ban a transzplantált betegek tízéves túlélése közel 80%-os. A glomerulonephritis recidívája ritkán, de a graftban is kialakulhat. Ennek ellenére transzplantációt követően a vasculitis relapszusrátája lényegesen alacsonyabb, mint a krónikus dialízis programban lévő betegek esetében.

(Műzes Györgyi dr., *Budapest,* Szentkirályi u. 46. 1088)

Katasztrófamedicina

A bioterrorizmusra adott modern válasz realitása. Barbera, J. A., Macintyre, G. (Inst. For Crisis, Disaster and Risk Management, G. Washington Univ., Washington DC, USA. e-mail: jbarbera@seas.gwu.edu): Lancet, Suppl. 2002, *360*, 33-34.

Azt a terroristatámadást, amelyről szó lesz, nem jelezte robbanás; rendőrök, tűzoltók és katasztrófaorvosok sem gyűltek össze. Ez az esemény egy újsághír kis morajával indult: egy újságíró Floridában anthraxot *(a)* kapott. Nagyobb lett a moraj, amikor máshol is találtak *a*-t. Ezt betetőzte a bejelentés, hogy az USA Kongresszusa egyik vezető szenátorának *a*-kórokozót tartalmazó levelet kézbesítettek. Bár sokkal kevesebb ember halt meg *a*-ban, mint a szeptember 11-i támadásban, sokkal több keresett orvosi segítséget, mint ahányan a szeptemberi támadás áldozatául estek. A két esemény – bár csak egy hónap választotta el őket egymástól – áldozatait az orvosi közösség gyökeresen különböző válasszal fogadta. A legtöbb jelentkező félt az *a*-tól, és potenciálisan exponáltnak érezte magát; sokan fordultak az egészségügyi hálózathoz, védelmet, magyarázatot és bizonyosságot keresve, súlyosan betegek azonban kevesen voltak. A jelentkezőket megrázta, hogy gyakorta az egészségügyiek csak kevéssel tudtak többet az *a* terjedéséről, mint a médiából ők maguk. A Pentagont ért támadás után kiadott katasztrófaorvostani irányelvekkel ellentétben nem léteztek hivatalos protokollok, amelyek irányt mutattak volna az érintetteknek. A média gyakran nem megfelelő vagy ellentmondásos információkat adott arról, mire képes az egészségügy. Sajnálatos módon nem született hatékony terv az *a*-ra adandó válaszról. Nem létezett egységes rendszer, amely a különféle intézkedéseket összehangolta volna. Az *a*-os levelek széles körű hatásának valószínűleg kevesebb köze volt magához az *a*-hoz, mint a megfelelő egészségügyi válasz hiányához.

Az USA nagy gondot fordít a tömegkatasztrófák elleni védelemre, a rendőri, tűzoltói és katasztrófaorvosi szolgálatokra, és ezek összehangolt működésének megvannak a szervezeti keretei. Nincs azonban egyöntetű és világos modell a tömegkatasztrófa esetén fellépő közegészségügyi vagy klinikai-orvosi egységek – amelyek közül sok a privát – működésére; különösen, ha az eseménynek nincs egyetlen központja vagy azonnali hatása. A terrorizmus orvosi következményeinek elhárításához az orvosi, közegészségügyi és katasztrófa-szakembereknek integrált és jól informált közös csapatban kell dolgozniuk, ez pedig egységes orvosi reagáló rendszer megalkotásával érhető el. A vészhelyzetekkel kapcsolatos kutatások szegényes támogatása arra utal, e terület fontosságát sok egészségügyi és kormánytisztviselő sem érti meg.

Milyen előnyöket nyújt egy hatásos vészhelyzetkezelő rendszer? Lehetővé teszi az olyan eredményes katasztrófaelhárítást, mint amilyen a Pentagon elleni támadás során megvalósult, amikor helyi, állami és szövetségi erők számos komplex feladatot láttak el együttesen. Az ilyen típusú válasz az egészségügyi rendszerben nemcsak a sok különböző részt vevő egység miatt lehetetlen, hanem ezek eltérő egyéni céljai és a megfelelő szintű gyakorlati koordináció hiánya miatt is. A számos egészségügyi szervezet megszüli különbözőségeit, de mindegyiket együvé kell terelni, és ki kell fejleszteni egy jól meghatározott reagáló rendszert. Eltérően a katonaságtól és a tűzoltóságtól, az orvosi reagáló szervezet nem parancsra működik, ezt szervezni kell. A nem kormányzati szervek motiválását a szervezők hozzáértése, szolgálataik kompenzálása, informálás és az garantálhatja, hogy a részvétel megnövekedett lehetőségeket és biztonságot ad számukra. Az összetartó erő a megfelelő irányítási rendszer, amely összegyűjti, analizálja és szétosztja az információkat.

Fontos különbséget tenni információ és kommunikáció között. Ez utóbbi csak az információtovábbítás egy módja, és ezért annak mindössze szűk szelete. Fejlett információs felépítményre van szükség, és nem arra, hogy mindenki képes legyen beszélni mindenkivel. Az *a* események során sok nehézség elkerülhető lett volna, ha megfelelő irányító testületek működnek és hatékony az információáramlás. A kórházak jobban látták volna előre, mennyi betegre számíthatnak, és a megelőzési irányelvek csökkenthették volna a társadalom félelmét. Ha a washingtoni orvosok kielégítő információkat kapnak, ez ráébreszthette volna őket a postásokat fenyegető veszélyre. A gyenge kooperáció miatt hajszálon múlt, hogy három államban egymással ütköző ajánlást tegyenek közzé arra vonatkozóan, mikor hagyható abba az *a* profilaxis. Szerencsére a washingtoni és a területi szövetségi hatóságok számos feltárt hiányosságot igyekeznek kiküszöbölni. Az itt leírtak arra szolgálnak, hogy segítsenek más nemzeteknek elkerülni a fájdalmas leckéket a biológiai terror következményeinek kezelésében. A tömeges bioterrorizmus fenyegetés miatt elengedhetetlen olyan vezetési rendszerek kialakítására törekedni, amelyek integrálják a közegészségügyi, a klinikai orvosi és egyéb katasztrófareagálást.

Dési Illés dr.

Máj és epeútbetegségek

Az ascites és a hepatorenalis szindróma gyógyszeres kezelése. Gülberg, V., Gerbes, A. L. (Medizinische Klinik II. Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München-Großhadern, Németország): Dtsch. Med. Wochenschr., 2003, *128*, 375-377.

Májcirrhoticus betegek ascitesének patogenezisében fontos tényezőnek számítanak a hemodinamikai elváltozások és kapcsolatuk a neurohumorális rendszerrel. A refrakter ascites és a hepatorenalis szindróma terápiájában a különböző faktorokat tekintetbe kell venni, hogy a hiperdinamikus keringés további romlását meg tudják akadályozni. Krónikus májbetegek legfontosabb keringési elváltozásai a portalis hypertensio és a perifériás (főleg splanchnicus) artériás vasodilatáció, amiben a teljes vérmennyiség növekedése ellenére csökken a cent-

rális effektív vérmennyiség. Ez a folyamat azután aktiválja a nátrium- és volumenretineáló neurohumorális rendszereket, többek közt a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszert (RAAS), majd a szimpatikus idegrendszert (SNS), melynek nem ozmotikus arginin-vazopresszin (ADH) kiáramlás a következménye. Következménye renalis Na- és vízretenció ascites keletkezésével. Mindennek legsúlyosabb formája a *hepatorenalis szindróma* (HRS) a RAAS és SNS nagyfokú aktivációjával együtt.

Az aktuális terápiás stratégiának tekintetbe kell vennie a következőket: a transjugularis intrahepaticus portosystemás shunt (TIPS) csökkenti a v. portaeben a nyomást, vazopresszinanalógok és plazmaexpanderek növelik cirrhosisban a perifériás ellenállást és az effektív vérmennyiséget.

Májcirrhoticus asciteses betegek jórésze különösebb probléma nélkül kezelhető sószegény étrenddel, spironolactonnal és furosemiddel. Refrakter v. recidiváló ascitesben az *„International Ascites Club"* definíciója alapján az ajánlott terápia, terápiás paracentesis megfelelő plaszmaexpanderek egyidejű infúziójával, melynek során elkerülhetők az elég gyakori szövődmények, többek közt hemodinamikai elváltozások, elektrolitkisiklások és a vesefunkció romlása. Humán albumin alternatívái a dextrán 70 és a hidroxiethil-keményítő, jóllehet ezeknek az effektívitása lényegesen kisebb az albuminánál, ezért 5 liternél több ascites lebocsátása esetén kizárólag humán albumint kell adni. A szintetikus plazmaexpanderek lehetséges mellékhatásai: anaphylaxiás reakció és RES-blokád következményes májelégtelenséggel. Nagy dózisú albumin, továbbá spontán bakteriális peritonitisben javasolt, amivel adekvát antibiotikus terápiával együtt nemcsak a veseműködés zavara, hanem a mortalitás is lényegesen csökken.

A hepatorenalis szindróma cirrhoticus betegek lényeges szövődménye, aminek prognózisa rossz, ha nem történik májtranszplantáció, de prognózisa csak jó vesefunkció esetében jó. Mivel a betegek egy részében nem vihető keresztül, ajánlatos a kis dózisú *dopamin, infúzió*, jóllehet a jobb renalis perfúzió ellenére sem emelkedett a HRS betegek diurézise és glomerularis filtrációs rátája. Viszont újabb stratégiákkal – *ornipressin* – volumenexpanzióval együtt v. nélkül sikerült a vasoconstrictorok effektusát fokozni (Octreotid + Midodrin), melynek során lényegesen javult a vesék működése. Többek közt 1-es típusú HRS betegekben, akik humán albumin és kis adag dopamin volumenexpanziójára nem reagáltak, lényegesen javult glomerularis filtrációs ráta ornipressin infúzió hatására (6 E/h 5–27 napon át folytatva). Az egyik ilyen vizsgálatban 7 beteg közül ez a terápia két esetben 2, ill. 8 hónap elteltével is sikeresnek bizonyult. Hasonló eredményekről a HRS reverzíbilitásáról mások is beszámoltak. Megjegyzendő, hogy a vazopresszinanalóg *terlipressin* kevesebb ischaemiás szövődményt okozott, mint az ornipressin. A betegek 58%-ában az egyhónapos túlélés valószínűsége elérte a 40%-ot. Mindenképpen ajánlatos, még a májtranszplantáció előtti periódusban is.

Cirrhosisban a *hyponatraemia* rossz prognózis jele, és HRS-ben nagy százalékban fordul elő. Mindeddig nem volt effektív gyógyszeres terápiája. Folyadékmegszorítást és humán albuminnal létrehozott volumenexpanziót alkalmaztak. Mivel a beteg jó részében az ADH plazmakoncentrációja magas, experimentális modellben *vazoresszin V2-receptor-antagonistákkal* tettek kísérletet. II. fázisú multicentrikus vizsgálatokban hyponatriaemiás májcirrhoticus betegeken valóban hatásosnak bizonyult folyadékmegszorítással együtt (1000 ml/nap), mivel a betegek felében 100, ill. 200 mg VPA-985 hatására a szérum Na-koncentrációja valóban emelkedett; ezzel párhuzamosan csökkent a vizelet ozmolalitása és a betegek testsúlya. Mellékhatások azonosak voltak a placebo csoportéval. Ezek szerint a vazopresszinreceptor-antagonisták valóban effektívek a cirrhoticus asciteses betegek folyadékretenciójának terápiájában, jóllehet ezt klinikai vizsgálatokkal is alá kell támasztani.

Bán András dr.

A hepatitis C-hez társuló májrákesetek számának emelkedő tendenciája egy egyetemi klinikán Németországban. Erhard és mtsai (Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie, und Infektologie, Universitätsklinikum der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf, Németország): DMW, 2002, *127*, 2665-2668.

Az 1988–1994 közötti időszakot összehasonlítva az 1995–2001 közötti időszakkal, az újonnan diagnosztizált hepatocellularis carcinoma (HCC) esetek száma megduplázódott, 1988–1994 között 68 esetben állították fel a HCC diagnózist, míg 1995–2001 között 137 esetben. A HCC rizikófaktorait illetően is változás történt. A HCV-fertőzés prevalenciája az 1990–1995-ös időszak 31%-áról, 44,6%-ra emelkedett 1996–2001 között: a HBV-fertőzéshez társult HCC esetek száma ugyanebben az időszakban csökkent, az alkohollal összefüggő HCC esetek száma pedig változatlan maradt.

A klinikai paraméterekben (tumorméret, Okuda-stádium, életkor, AFP-értékek, nemek megoszlása) nem történt változás. Az Okuda szerinti II-es, illetve III-as tumorstádium a betegek 66,5%-nál volt megállapítható. A tumor nagysága az első észlelésnél átlagban 6 cm volt, és az összes tumor 69,2%-a volt inoperábilis az első vizsgálatnál. Operábilisnek ítélték a 3 cm alatti szoliter göböt, vagy a maximum 3 db 3 cm alatti gócot. Időközben az operábilis tumorok száma nőtt: amíg 1988–1994 között 25% volt operábilis, addig 1995–2001 között 33,8% volt operálható.

A HCC világviszonylatban az egyik leggyakoribb rákfajta. A nyugati iparilag fejlett országokban a ritkább rákféleségekhez tartozik, de emelkedik az incidencia. A HCC az idősebb korosztály rákfélesége, és mivel a nyugati országokban nő az átlagos életkor, a jövőre nézve a HCC előfordulásának emelkedő tendenciájával kell szembenézni. Németországban a hiányos bejelentések miatt nincsenek megbízható adatok a HCC incidenciájáról és prevalenciájáról, de a közölt adatok, amelyek a HCC esetek megduplázódását mutatják a Düsseldorfi Egyetemi Klinikán, alátámasztják azt a feltételezést, hogy a HCVC incidenciája növekszik.

Az adatok analíziséből az is kiderül, hogy 1990–1995 között a legfontosabb rizikófaktor a HBV-fertőzés volt, de 1996–2001 között már a krónikus HCV-fertőzés volt a legfőbb rizikófaktor. Az egyre következetesebb HBV elleni oltás következtében a HBV-fertőzés Németországban is visszaszorul. Taiwanon a HBV elleni oltás következtében már megfigyelhető a HBV-fertőzés okán kialakult HCC visszaszorulása.

A közölt adatok arra ösztönöznek, hogy javítani kell a szűrővizsgálatokat, hogy a HCC minél korábbi stádiumban felismerhető legyen. Mivel a májcirrhosis praecancerosus állapotnak tekinthető, döntő fontosságú a májcirrhosisos betegek nyilvántartása. Ismert májcirrhosis esetén félévente hasi UH-vizsgálat szükséges, egyidejű AFP-meghatározással. Tekintettel a nagyszámú normális AFP-értékre HCC esetében (a jelen tanulmányban a betegek csaknem $^1/_5$-ében találtak normális értéket) további megbízható paraméterek után kell kutatni. Fontos lehet azon betegek

nyilvántartásba vétele, akiknél magas a májcirrhosis rizikója, mivel ritkán alakul ki HCC májcirrhosis nélkül. Ilyen betegek azok, akik krónikus HCV-fertőzésben szenvednek, hosszú az anamnézisük, magasabb életkorban vannak és rendszeres alkoholfogyasztók.

Kara József dr.

Neonatológia

Kórokozó-változás az igen kis súlyú koraszülöttek sepsisének patogenezisében: a Gram-negatív baktériumok, különösen az E. coli előretörése. Stoll, B. J. és mtsai (Department of Pediatrics, Emory University School of Medicine, 2040 Ridgewood Dr. NE, Atlanta, GA 30322, USA): N. Engl. J. Med., 2002, *347*, 240-247.

A korai sepsis (< 72 óra) az igen kis súlyú koraszülöttek (401–1500 g) megbetegedésének és halálának fontos előidézője. Egyre gyakrabban adnak antibiotikumokat egyrészt szülés alatt, hogy csökkentsék a B csoportú Streptococcus fertőzést, továbbá korai burokrepedés esetén, hogy az újszülöttek fertőzését kivédjék. Egyre növekszik az aggodalom is, hogy az antibiotikumos kezelés nem fogja-e megváltoztatni a kórokozók spektrumát és érzékenységét. E kérdés megválaszolására egy nagy multicentrikus vizsgálatot végeztek, melynek során összehasonlították az 1998-tól 2000-ig született 5447 igen kis súlyú koraszülött adatait 7606, 1991-től 1993-ig születettével. A sepsis gyakorisága lényegesen nem változott: 19,3 ezrelék volt az első, 15,4‰ a második időszakban. Változást észleltek viszont a kórokozók tekintetében.

Míg az első időszakban a B csoportú Streptococcus volt az első számú kórokozó, a másodikban az E. coli előretörését figyelték meg. Az E. coli túlnyomórészt ampicillinrezisztens volt, de gyakran gentamicinnel szemben is ellenálló volt. A harmadik generációs cephalosporinok iránt viszont érzékeny volt. Antibiotikumot kaptak a terhesek vajúdás alatt, ha a rectovaginalisan levett baktériummintában B csoportú Streptococcus volt, vagy ha az újszülött fertőzés iránt fokozottabban volt veszélyeztetett, így például korai burokrepedés, 37. hét előtt születettek esetén.

A fertőzöttek gyakrabban szenvedtek RDS-ben, súlyos agyvérzésben, periventricularis leukomalaciában és BPD-ben. A fertőzöttek halálozása 37% volt szemben a nem fertőzöttek 13%-ával.

Az igen kis súlyú koraszülöttek sepsise gyakran végzetes. Bár a koraszülött terhesek preventív antibiotikus kezelése a sepsisek számát némileg csökkentette, de számolni kell azzal, hogy a kórokozók megváltoznak és a Gram-negatív, különösen az E. coli válik uralkodóvá, mely az eddig alkalmazott antibiotikumra már érzéketlen. Erre a változásra a klinikusoknak fel kell figyelniük!

Hencz Péter dr.

Neurológia

Amnesia, cerebralis atrophia és autoimmunitás. Schott, J. M. és mtsai (Rossor M. N. = Dementia Res. Group. Instit. of Neurol., Univ. Coll. London WC1N 3BG. Anglia): Lancet, 2003. *361*. 1266.

Egy 57 éves férfit szállítottak kórházba 2001 decemberében influenzaszerű betegség utáni hétnapos előzménnyel (emlékezetromlás és konfúzió). A kórházban részleges és generalizált görcsei léptek fel és az alkalmazott aciclovir, nátrium-valproat, phenytoin és egyéb nyugtatók ellenére állapota tovább romlott, ezért neurológiai osztályra szállították. Odaérkezéskor már nem adott választ a hozzá intézett kérdésekre, bal karjával és jobb lábával időnként rángatózott. Fiatalkorában hebephren schizophreniája volt, ezzel azonban évtizedeken keresztül teljesen tünet- és panaszmentes volt.

A neurológiai klinikán történő vizsgálatakor antidiureticus hormon nem megfelelő elválasztását jellemző tünetcsoportot találtak, a cerebrospinalis folyadék lényegében eltérés nélküli volt, a PCR-vizsgálat herpes simplex vírusaira két alkalommal is negatív volt. Esetleges tumor, HIV, vasculitis irányában történő antitestvizsgálatok, tumormarkerek valamennyien eltérés nélküliek voltak, az elektromiográfia, a mellkas CT-vizsgálata és az egész test pozitronemissziós tomográfiája normális, illetve negatív volt. EEG-vizsgálattal meglassúbbodást, fokális tüskeképződést és alacsony hullámokat észleltek a jobb frontalis régióban. Az MRI-kép a medialis temporalis lebenyben *limbicus encephalitis*re utaló jeleket mutatott. A részletes neuropszichológiai tesztek emlékezési és névalkotási deficitet mutattak, a vizuoperceptuális funkciók változatlanul érintetlenek voltak.

Ekkor történt a limbicus encephalitisre kórjelző *káliumcsatorna elleni antitest* vizsgálat, amelyet csak a legutóbbi időben végeznek, és ez a normális érték (< 100 pM) 40-szerese volt. A kórképet e kiegészítő vizsgálat alapján limbicus eredetű encephalitisnek véleményezték, és 5 napon keresztül a beteg intravénás immunglobulint kapott, majd a kezelést napi 60 mg prednisolonnal egészítették ki. Erre a gyógykezelésre az említett káliumcsatorna elleni antitest értéke jelentősen csökkent, és a beteget hazaengedték. 3 hónappal később az ellenőrző vizsgálat során a cerebralis funkciók jelentősen javultak, az antitestvizsgálat eredménye már megközelítette a normálist. Ez alkalommal 5 plazmakicserélés történt. 2 héttel később a görcsök is megszűntek, de a beteg az előző hónapokat illetően teljesen amnéziás volt. Ekkorra normalizálódott a szérumnátrium koncentrációja, és a neuropszichológiai vizsgálatok eredménye is jelentős javulást mutatott. A neurológiai klinikán való jelentkezéstől számítva fél év múlva a megismételt MRI igen jelentős cerebralis atrophiát mutatott zömmel a medialis temporalis agyi lebenyt érintve. Ebben az időben a káliumcsatorna elleni antitest vizsgálat eredménye már normális volt.

A megbetegedés pontos diagnosztizálását nagyban elősegítette a káliumcsatorna elleni antitest vizsgálat, melyről 2 esetközlés is jelent meg 2001-ben, melyekben a tünetek visszafejlődését jól tudták követni az említett antitestvizsgálatokkal (Buckley C. és mtsai: Ann. Neurol., 2001, *50*, 73-78.).

Iványi János dr.

A Creutzfeldt–Jakob-kór. Tyler, K. L. (University of Colorado Health Sciences Center, Denver, CO, 80262, USA): N. Engl. J. Med., 2003, *348*, 681-682.

A Creutzfeldt–Jakob-kór (CJD) 1/1 000 000 gyakorisággal előforduló, különös neurológiai betegség, melyet mégis széleskörű figyelem övez, részben a szarvasmarhák járványos spongiform encephalopathiája („kergemarhakór"), részben a betegségnek az utóbbi időszakban előforduló, eddig 139 esetben jelentett új változata miatt. A CJD egy normális sejtfehérje, a prion protein (PrPC) kóros formájának (PrPCJD) felhalmozódása miatt kialakuló neurondegeneráció következménye. A betegség 85%-ban sporadikus előfordulású, a többi esetben családi, illetve iatrogén etiológiáról

van szó. A familiáris CJD-ben szenvedő betegek PrPC-t kódoló génje (PRNP) mutációt hordoz. Az iatrogén etiológiájú forma igen ritka, olyan betegeknél fordult elő, akiknél emberből származó kemény agyhártya beültetése történt, vagy növekedési hormont szedtek.

A CJD kórleírása sajátos történeti fejlődésen ment át. A Creutzfeldt által ismertetett eredeti eset kifejezetten atípusos volt, napjaink kórszövettani szempontjai alapján maga a diagnózis is kérdéses. Jakob esetei is heterogének voltak, de közülük kettőnél a ma sporadikusnak kategorizált CJD jellegzetes elváltozásait írta le. A betegség sporadikus változatának modern koncepcióját C. Miller Fisher dolgozta ki 1960-ban. Kulcstünete a rendkívül gyorsan, akár napról napra progrediáló dementia, melynek halálhoz vezető végstádiumát a merev, mozdulatlan, néma állapot megjelenése harangozza be. A dementiát változatos tünetek kísérik: a memória súlyos károsodása mellett vizuális illúziók és érzékcsalódások, változatos téveszmék, az érzelmi és hangulati élet szélsőséges labilitása jellemző. Csaknem valamennyi betegnél az arcra és végtagokra kiterjedő clonusos izomrángások és reflexesen kiváltható myoclonus alakul ki. Bár a betegek mindenféle, valaha is leírt agyi működészavar jelét mutathatják, az egyedi klinikai kép maga diagnosztikus értékű.

A CJD új változatának klinikai jelei ettől merőben eltérők. A kezdeti tünetek a sporadikus formához képest négy évtizeddel korábban, átlagosan 26 éves kor körül jelennek meg, döntően a hangulati élet különböző zavarainak – közérzetzavar, ingerlékenység, szorongás, kedvetlenség, enerváltság, alvászavar, visszavonultság – képében. Általában a CJD gyanúja fel sem merül a neurológiai jelek – kognitív károsodások, fájdalmak és érzészavarok, dysarthria, járászavarok – kialakulásáig. A myoclonus késői tünet, a reflexes izomrángások pedig csak ritkán fordulnak elő.

A betegség pontos diagnózisának alapját régóta a klinikai tünetek jelentették, amit az agyállomány szivacsos degenerációjának, az astrogliosisnak és az idegsejtek pusztulásának szövettani jelei erősítettek meg. Jelentős előrelépést jelentettek azon immunológiai módszerek, melyek az agyszövetből speciális antitestek révén a PrP-nek mind a normális, mind a kóros izoformját képesek kimutatni. Ez azonban nem küszöböli ki azt az akadályt, hogy a pontos diagnózis felállításához továbbra is agyi szövetminta szükséges. A kiegészítő vizsgálatok – elektroencefalográfia (EEG), mágneses rezonancia vizsgálat (MRI), liquorelemzés – bár elősegítik a felismerést, de ezek nem teljes mértékben specifikusak és érzékenyek. Az EEG-n látható jellegzetes, periodikus meredekhullám komplexumok más betegségekben is előfordulnak, a törzsdúcok MRI-vel kimutatott hiperintenzitásának specifikussága és szenzitivitása szintén bizonytalan, a liquorlelet egyik legjellegzetesebb eltérése – a 14–3–3 fehérje pozitivitás – pedig akár 95%-ban specifikus, de a szenzitivitás csak 45–85%.

Nagyban javította a CJD kórismézésének feltételeit. *[Ref.: az elérhetőség határain belül]* a National Prion Disease Pathology Surveillance Center létrehozása a Case Western Reserve University-n. A központ felügyeleti tevékenysége mellett ingyenesen végez különböző diagnosztikus teszteket: agyszövet immunhisztokémiai vizsgálatait a PrP kimutatására, agyszövetből vagy vérből nyert DNS vizsgálatát a PRNP kimutatására, illetve liquortesztet a 14–3–3 fehérje kimutatására.

A CJD új variánsa együtt jár a PrPCJD-nek az idegrendszeren kívüli, például a lymphoreticularis rendszerben való megjelenésével is. Ez a felismerés vezetett a mandulabiopszia fontos diagnosztikus értékű vizsgálatához ebben a kórformában. A sporadikus előfordulású esetekre azonban ez nem érvényes. Ellenben egy – a *N. Engl. J. Med.* ugyanezen számában publikált – tanulmány szerint kilenc, sporadikus CJD miatt elhunyt beteg orrnyálkahártyájából származó szaglóhámsejtek citoplazmájában és dendritjeiben mind a kilenc esetben kimutatták a kóros PrP jelenlétét immunhisztokémiai módszerrel, ugyanakkor a kontrollcsoport egyetlen tagjában sem találtak hasonló eltérést. Amennyiben a PrPCJD perifériás lokalizációjára utaló eredmények megerősítést nyernek, a sporadikus CJD korai stádiumban való felismerésére is lehetőség nyílik.

Bár hatékony terápiás módszer egyelőre nem ismert, egy megfelelően érzékeny és specifikus teszt előrelendítheti a további klinikai vizsgálatokat. Ezek egyik ígéretes irányzata olyan vegyületeket tesztel, melyek meggátolhatják a PrPC kóros izoformmá történő átalakulását. Jelenleg quinacrinnal és klórpromazinnal folynak kutatások. Egy másik, egyelőre állatkísérletes fázisú irányzat transzgénes egértörzsekben mutatta ki, hogy a PrPC bizonyos formái ellenállóak a kóros formájú izoformmá való strukturális átalakulással szemben, és ezen „domináns negatív" prionfehérjék fokozott jelenléte a surlókór – főleg juhok között terjedő, átvihető szivacsos agyvelőbetegség – kialakulását kivédte, vagy jelentősen csökkentette. Ez azt jelzi, hogy az átalakulás folyamatába való beavatkozás lehet a kezelés támadáspontja.

A sporadikus CJD patogenezisével kapcsolatban is megfontolásra érdemes kérdéseket vet fel a PrPCJD-nek a szaglóhám neuroepitheliumában való kimutatása. Lehetséges, hogy ez a PrPCJD-nek az agyban való felhalmozódásával és átterjedésével magyarázható. Felmerül az is, hogy az orr a fertőzés lehetséges belépési kapujaként vesz részt a kórfolyamatban, csakúgy, mint a gyomor-bél rendszer a kuru vagy a CJD új variánsa estében.

Szekeres György dr.

Ortopédia

Egészségi állapot és funkció kezeletlen idiopathiás scoliosisos betegeknél természetes lefolyás tapasztalatai 50 év alatt. Weinstein, S. L. és mtsai (Department of Orthopaedic Surgery, University of Iowa Hospitals and Clinics, Iowa City, USA IA 522427/e-mail: stuart-wemstem@uiowa.edu): JAMA, 2003, *289*, 559-567.

A szerzők késői kezdetű, konzervatívan kezelt, idiopathiás scoliosisos betegek hosszú távú követéses vizsgálatát végezték el annak megítélésére, hogy 50 évvel a betegség kezdete után mennyiben különbözik a betegek egészségi állapota, életminősége és pszichés állapota az átlagpopulációt képező kontrollanyaghoz képest. A késői kezdetű 444 scoliosist, mint külön entitást 1932 és 1944 közt diagnosztizálták, és eseteik felülvizsgálatát 1950-ben, 1968-ban, 1978-ban és 1992-ben végezték el. Jelen tanulmányuk az 1992-es felmérés tapasztalatait összegzi, melynek során 117 esetet tudtak értékelni 62 hasonló korú kontroll egyén adtainak összehasonlításával. A 117 beteg 89%-a volt nő, átlagos életkor a felülvizsgálatkor 68 év volt, az átlagos követési idő 51 év. A felülvizsgálatkor a görbületek nagysága a háti szakaszon 23 és 156 Cobbh° közt volt (átlagosan 85°), a thoracolumbalis görbületek 50 és 155° (átlagosan 90°) és a lumbalis görbületek 15–90° (átlagosan 49°) nagyságúak voltak. Mérték az évek során bekövetkezett progresszió mértékét is. A betegek mortalitási rátája nem különbözött lényegesen az USA hasonló korú lakosai mortalitási

értékétől. A betegek fizikális vizsgálati adatai a 2,5 cm alatti mellkaskitérés érték kivételével nem tértek el a normál limittől.

A betegek 22%-a panaszkodott légszomjról a napi aktivitása során, ami a kontrollcsoportban 15%-ban volt megállapítható. Összefüggés volt kimutatható a légszomj jelentkezése, valamint a görbület lokalizációja és nagysága közt. A nagy – 80° feletti – thoracalis görbületű betegeknél nagyobb volt a légszomj jelentkezési aránya mint a nagy (50° feletti) lumbalis görbületű betegeknél. Nagyfokú csigolyarotatio szintén összefüggésbe volt hozható a légszomj jelentkezésével. A skeletalis éréskor 50°-nál nagyobb görbület szignifikáns összefüggőt mutatott a légszomj kialakulásának valószínűségével.

Akut és krónikus háti fájdalom gyakoribb volt a betegeknél, mint a kontrollcsoportban (61, ill. 35%), ugyanakkor a napi aktivitás mértékében nem volt lényeges különbség a scoliosisos és kontroll betegcsoport közt, azonban a scolioticus dolgozó betegek nagyobb arányban csökkentették a napi munkaidejüket, mint a kontrollcsoport egyedei. Mérték a depresszió gyakoriságát, és ebben nem találtak differenciát a két vizsgált csoport közt. Mint az várható volt, testi megjelenésüket illetően több volt az elégedetlen a scolioticus csoportban, mint a kontrollegyéneknél.

A vizsgálat alapján megállapítható, hogy a korábbi feltételezésekkel szemben a késői kezdetű, kezeletlen scoliosisban szenvedő betegek mortalitási mutatói nem rosszabbak, cardialis és pulmonalis eredetű halálozásuk nem nagyobb, kivéve a 100° feletti thoracalis görbületeket. A kumulatív halálozási ráta közel 54% volt, ami nem magasabb, mint ami az átlagpopulációban tapasztalható. Nem volt több légzőrendszeri eredetű szövődmény a scoliosisos, mint a kontrollcsoportban.

Bár a hátfájdalom gyakorisága meghaladja az átlagpopulációét, de ez nem okoz súlyos betegségi állapotot, a hátfájdalom nem jelentős probléma e betegeknél, nem okoz nagyobb nehézséget a munkavégzés és napi aktivitás során, mint a kontrollcsoportnál.

A szerzők azt találták, hogy a háti fájdalom, a légszomj hasonló hatással van a funkcióra és aktivitási szintre mindkét csoportban. Nem volt összefüggés a háti fájdalom és az arthrosis mértéke közt. Ötvenéves követés alapján megállapítható, hogy a kezeletlen késői kezdetű gerincferdüléses betegek fiatal életkorban normális funkciókat mutatnak, munkát vállalnak, megházasodnak, gyermekeket nemzenek és aktív időskort érnek meg. Jelentős fokú deformitásuk miatt kozmetikai szempontból megjelenésük előnytelen. Fontos e betegcsoport elkülönítése a prognózis megítélése szempontjából a korai életkorban kezdődő scoliosistól.

Mike György dr.

Psychiátria

A napfény és az évszak hatása az agy szerotonintermelésére. Lambert, G. W. és mtsai (Human Neurotransmitter Laboratory and Alfred and Baker Medical Unit, Baker Heart Research Institute, P. O. Box 6492, St. Kilda Road Central, Melbourne, Victoria 8008, Ausztrália – e-mail: gavin.lambert@baker.edu.au): Lancet, 2002, *360*, 1840-1842.

Bár ismert a fényterápia hatékonysága a szezonális depresszióban, és a szerotonin-visszavételt gátló szerek (SSRI) a depresszió kezelésének hatékony gyógyszerei, eddig nem volt bizonyított, hogy az agy szerotonintermelése összefügg a környezeti fényhatásokkal. A bizonyítást az tette nehézzé, hogy a szerotonin nagyobb része a szervezetben (a belekben, ill. az izmokban) termelődik. A szerzők 101 egészséges felnőtt férfit választottak kísérleti személynek, újsághirdetés alapján, fizetett módon, és egy általuk kifejlesztett jugularis vénakatéteren át nyertek vért, amely közvetlenül az agyból jött, de mérték az ugyancsak katéteresen nyert artériás vérben is a szerotonin metabolitjait, több más neurokémiai paraméterrel együtt.

A vizsgálat bizonyította, hogy az agy szerotonintermelése szezonálisan is és a napi fénymennyiség intenzitását illetően is összefügg a napfény mennyiségével, minél nagyobb a napfény mértéke, annál nagyobb az agy szerotoninszintézise. A vizsgálat további adalék a szezonális depresszió nozológiai felfogásához és terápiás gyakorlatának helyességét is aláhúzza.

Buda Béla dr.

Pszichológia

Kognitív viselkedésterápia és aerob testgyakorlás az öbölháborús veteránbetegség kezelésében. Randomizált, kontrollált vizsgálat. Donta, S. T. és mtsai [(Peter Peduzzi) Cooperative Studies Program Coordinatmg Center (151A), VA Connecticut Healthcare system, 950 Campbell Ave. West Haven, USA CT 06516, e-mail: peterp5@mindspring.com], JAMA, 2003, *289*, 1396-1404.

Az 1990–1991-es öbölháború után a volt katonák között gyakorivá vált egy közérzeti-viselkedési szindróma, amit öbölháborús veteránbetegségnek neveztek el. Ezt nem sikerült pontosan azonosítani, nem találták meg az okát, a testi és kognitív panaszok együttes előfordulása nyomán diagnosztizálják. Nehezen választható el (sok szerző szerint egyáltalán nem különíthető el) olyan betegségcsoportoktól, mint a fibromialgia vagy a krónikus fáradtság szindróma. Az állapot nehezen reagál a szokványos tüneti kezelésre. A nagyszabású kutatás, amely sok tucat klinikai központban (kb. 30 szerző szerepel a dolgozatban) zajlott, két olyan kezelési forma hatékonyságát vizsgálta, amelyet leginkább ajánlanak a gyógyításban, de amelyet eddig még nem igazoltak, egyik a kognitív-viselkedésterápia, a másik az aerob testgyakorlás.

A vizsgálat 1092 esetre terjedt ki. A betegeket négy csoportba osztották véletlenszerű módon: egy csoport szokványos tüneti ellátást kapott, egy másik kognitív-viselkedésterápiát, egy további csoport fizikai gyakorlást végzett, végül pedig egy csoport mindkét fő terápiaformára járt. A három terápiás csoportban a szokott tüneti kezelésmódokat is alkalmazták (pl. fájdalomcsillapítókat), ha szükség volt erre.

A vizsgálatot gondosan tervezték és végezték, tünetlisták és különféle közérzeti skálák segítségével állapították meg a változást. A kezelésmódok pontosan meghatározottak voltak időben és módszertanban (ún. kézikönyves eljárás, ill. protokoll alapján). A kezelések általában heti egyszer, 12 héten át zajlottak. A kognitív-viselkedésterápia különféle tünetkontrollok és problémamegoldási módok, asszertivitási tréning, alváskontroll, memóriagyakorlatok stb. sorából álltak.

Mindkét terápiás rendszer hatékony volt a szokott tüneti kezeléssel szemben, de a fájdalmakra nem hatott. Az együttes kezelés nem növelte jelentősen a hatékonyságot. A kognitív-viselkedésterápia a mentális funkciókat jobban javította, míg a testgyakorlás önmagában vagy kombinációban a fáradtság ellen hatott. A kezelés jó hatása viszonylag tartósnak bizonyult. A vizsgálat nyomán ezt a terápiát ajánlják a veteránbetegség esetében.

[Ref.: A hatalmas és nyilván költséges vizsgálat olyasmit bizonyított, amit a pszichoterápiás hatáskutatások eddigi eredményeiből rekonstruálni lehetett volna. A diffúz szomatizációs és közérzeti panaszok esetében bármelyik hagyományos terápia hoz bizonyos eredményt, ha következetesen végigviszik. Az ilyen állapotok azért szoktak krónikussá válni, mert a tüneti kezelés általában nem hoz eredményt. Mindenesetre a kutatás nyomán még egyértelműbb, hogy valamilyen rendszeres, strukturált, a beteget aktiváló pszichológiai vagy pszichofiziológiai terápiaformát érdemes indikálni és véghezvinni.]

Buda Béla dr.

Szemészet

Az akut opticusneuritis kezelése. Hickman, S. J. Dalton, C. M., Miller, D. H. és mtsa ([Dr. G. T. Plant] Box 111, The National Hospital for Neurology and Neurosurgery, London WC1N 3BG, Anglia (e-mail: gordon plant.globalnet.co.uk): Lancet, 2002, *360,* 1953-1962.

A referátum aktualitását az adja, hogy az átfogó tanulmányok eredményeinek ismerete ellenére az opticusneuritis kezelése még mindig számos ellentmondást tartalmaz. Ez a közlemény magában foglalja a neuritist utánzó kórképek elkülönítéséhez szükséges speciális vizsgálatokat és a kezelés elveit. A felhasznált irodalom kézikönyvek és a PubMed adatbázisából gyűjtött „evidence based" adatokra épül.

Az opticusneuritis évi gyakorisága 100 000 lakosonként 1–5. A fehér bőrű rassz, a magaslaton élők – különösen a tavaszi időszakban – fokozottan veszélyeztetettek. A subacut látásromlással járó megbetegedés főleg a 20–49 éveseket érinti. A nők kockázata fokozott. A legtöbb opticusneuritis idiopathiás demyelinisatio, ami izolált, vagy a sclerosis multiplex manifesztációja, de számos más összefüggés, ami talán kevésbé ismert, szerepel a közleményben. Az ún. Uthoff-jelenség (látásromlás a test felmelegedése vagy fizikai megterhelés kapcsán) nem szokatlan a sclerosis multiplex korai szakában akár megelőző opticusneuritis tünetei nélkül is.

A közlemény rendszerbe szedetten foglalja össze a téma minden vonatkozását. Az opticusneuritis kulcskérdése, hogy a látászavar mennyiben kapcsolódik a sclerosis multiplexhez. Mindez a terápia és a prognózis vonatkozásában nagy jelentőségű.

E két szempont megvilágítása végigvonul minden fejezeten. Részletes információt kapunk a klinikai tünetek, a differenciáldiagnosztika, valamint a kezelés vonatkozásában. A világos és didaktikus fogalmazáson túl táblázatok segítik a könnyebb áttekinthetőséget. A spontán remisszió lehetősége régóta ismert.

Ma már az is kiderült, hogy a kis dózisú (1 mg/kg/nap) orális prednisolon nem elegendő a racionális kezeléshez. Bár nagyobb dózissal gyorsabb eredményt lehet elérni, a kedvező végkifejlet hosszú távon a látás szempontjából mégsem bizonyított. Ha a szteroid valóban indikált, az USA-ban 1 g/nap intravénás methylprednisolon 3 napig egyszeri dózisban adva indukciós kezelésként elfogadott ajánlás. Az Egyesült Királyságban és Európában ez a szemlélet még nem honosodott meg. Ennek az lehet az oka, hogy hiányoznak a hosszú távú eredményesség bizonyítékai, valamint, hogy a prednisolonnak potenciális mellékhatásai vannak, amit az életkor, a másik szem állapota és egyéb szempontok alapján valóban nem lehet figyelmen kívül hagyni. Az opticusneuritist a klinikai tünetek és objektív vizsgálatok alapján általában egyszerű megállapítani. A kórképet utánzó tünetek azonban a differenciáldiagnosztika fontosságát nem feledtethetik. A tanulmány eredetiben történő elolvasása az érintett társszakmák képviselői számára feltétlenül ajánlott.

Hatvani István dr.

Szexuológia, szexuálpatológia

Diabetes és erectiós zavar. Hilz M. J. (Neur, Klinik Erlangen-Nürnberg.): Fortschr. Med., 2002, *144,* 44.

Németországban kb. 4–6 millióan szenvednek merevedési zavarban és 1,2 millió diabeteses van. E két baj sokszor együtt jár, ezer szükséges az anamnézist, ill.: a kivizsgálást mindkét irányba kiterjeszteni. A cikk lényegileg már többször tárgyalt közismert tényeket közöl, és főleg azért érdemes referálni, mert a háziorvosok továbbképzését is szolgálja. *[Ref.: Hazánkban a diabetesről szóló irodalomban már szerepelt a szex, de feltehetően hasznos lenne a háziorvosok továbbképzésébe is beiktatni e témát.]*

A kivizsgálás ma már az ultrahangvizsgálat is hozzátartozik, amikor gyógyszerrel előidézett merevedéskor is vizsgálható a vérellátás.

A pszichoterápia ma is fontos még a gyógyszeres kezelés alátámasztására is. A Viagra korában is hatékonyak a régi módszerek, beleértve a pumpát s a protézist is.

Aszódi Imre dr.

1-es típusú diabetesesek szexuális diszfunkciójának prevalenciája és előrejelzői. Enzlin, P. és mtsai (UH Gasthuisberg, Seer, Liaison Psychiatry, Herestraat 49, 3000 Leuven, Belgium): Diabetes Care, 2003, *26,* 409-414.

Általánosan ismert, hogy a diabeteses férfiak szexuális funkcióinak csökkenése a diabetes szövődményei közé tartozik. Ugyanez nőkre vonatkoztatva bizonytalan és kevesebb irodalmi adat tárgyalja (erre vonatkozóan *Koch P. és Young E.* közleménye emelhető ki 1988-ból – *Health Care Women Int.*, 1988, *9,* 251-262.) A jelen közlemény szerzői ugyancsak régebben foglalkoznak a diabeteses nők szexuális diszfunkcióival, és legfrissebb közlésük 2002-ből származik (*Enzlin P. és mtsai: Diabetes Care,* 2002, *25,* 672-677.).

A diabetesesek szexuális diszfunkciójának összehasonlítására végeztek a leuveni szerzők olyan vizsgálatot, amelyik többszörös kérdőíves módszer segítségét vette igénybe. Mindezek mellett a szénhidrát-anyagcsere egyensúlyáról (HbA_{1C}), illetve az esetleges microvascularis diabeteses szövődményekről is szereztek információkat.

95 férfi és 97 nő adatait tudták felhasználni, demográfiai adataik nagyjából hasonlóak voltak, az 5 fajta megközelítésű kérdőívre (depresszió, házastárssal való elégedettség, emocionális, kognitív hozzáállás, esetleges psychotrop szerekkel kapcsolatos észrevételek) adott válaszok alapján (a depresszió a nők körében sokkal gyakrabban fordult elő) és a microvascularis szövődményeket tekintve nem voltak jelentősebb különbségek.

Szexuális diszfunkció *27%-ban* fordult elő *nőkön* és *22%-ban férfiakon*, és a nők esetében független volt attól, hogy egyidejűleg volt-e vascularis szövődményük. A *nőkön* a diszfunkció *nem függött* az életkortól, a testsúlytól, a diabetes tartamától vagy a HbA_{1C}-szinttől. Ezzel szemben a *férfiak esetében* a szexuális diszfunkciók a kor előrehaladtával, a nagyobb testsúllyal és a hosszabb diabetestartammal fokozódtak.

A pszichológiai tényezők közül a *depresszió diabeteses nőkben* 4-szer *gyakrabban fordult* elő, mint azokban az asszonyokban, akiknek nem volt szexuális diszfunkciójuk. A depresszió és a diszfunkciók közül a libidó és a szexuális késztetésre bekövetkező nedvesedés csökkenése szignifikánsan gyakrabban fordult elő, orgazmus tekinte-

tében viszont nem volt különbség. Ugyanilyen összefüggés volt a diabeteses nők depressziója és a partner elvárásait tekintve is. *Férfiakra vonatkoztatva* a szexuális előrejelzései között a diszfunkció előrejelzői között *magasabb életkor* és a *vascularis szövődmények* voltak a legfontosabbak.

Érdekes különbséget találtak a szerzők a szomatikus és pszichológiai tényezők, valamint a szexuális diszfunkciók megnyilvánulása között a két nemet illetően. Ugyanis *nőkben* elsősorban a *pszichológiai tényezők* voltak dominánsak, míg *férfiakban* a *szomatikus és pszichológiaiak egyaránt* kimutathatók.

Iványi János dr.

A hypertoniásnak nem kell félnie az impotenciától. Düsing, R. (Bonn) Németország: Fortschr. Med., 2002, *144*, 48.

Közismert, hogy a hypertoniások felének potenciazavara van. Ezért tanácsos, hogy a háziorvos e témát a beteggel való foglalkozáskor verbalizálja, hisz ezen sokszor lehet segíteni.

A panasz alapja az érfalak károsodása és a gyakran használt béta-receptor-blokkolók többnyire tovább rontják a szexuális képességet. Ezzel szemben az AT1-blockoló Diovan az érfal állapotát javítja, így a potenciát is. E szer kedvező hátasát más területen is tapasztalni lehet, tehát több vonatkozásban is hasznos a rendelése.

Aszódi Imre dr.

Négyéves a Viagra. Szostecki, C. Fortscht. Med. 2002, *144*, 51-52.

Montrealban tartották 2002 szeptemberében az ISSIR (International Society for Sexual and Impotence Research) 10. Világkongresszusát, aminek egyik szatelitprogramját a Pfizer cég rendezte. Eddig 20 millió ember szedte a Viagrát (sidenafil). Nagy szenzáció világszerte észlelhető elterjedtsége, hogy ilyen hamar oly sok tapasztalatról számoltak be, hogy forradalmasította a merevedési zavar kezelését.

Fontos a szer azért is, mert a szex az élet minőségét illetően kiemelt helyet foglal el, nagyobb a jelentősége a német 60–69 évesek körében, mint az anyagi, a szociális helyzeté, vagy a munkáé. Világszerte sokan elégedetlenek a nemi „teljesítményükkel", és ennek az is az oka, hogy szaporodott a magas vérnyomásban, cukorbetegségben szenvedők száma.

Ha pedig a sidenafil rendezi a merevedést, az életet is kellemesebbnek ítélik, lelkiekben is egészségesebbnek tartják magukat a férfiak és hozzájuk csatlakozva a nők is.

Az erekciós zavar akár alapbetegséget kisérve, akár önállóan mindenkit elkeserít, tehát depresszióhoz vezet. Az orvos gondoljon arra is, hogy a merevedésben az endothel kóros működése is jelentős szerepet játszik, tehát más érrendszeri megbetegedés is jelen lehet, és megfigyelték azt is, hogy a sidenafil nem kizárólag a hímvessző ereire hat, hanem kedvezően befolyásol más érrendszeri zavarokat is.

Azok a szívbetegek, akik nitráttartalmú szert szednek, nem élhetnek a sidenafil adta lehetőséggel, de ez nem jelenti azt, hogy a szívbeteg nem élhet nemi életet. Aki a második emeletre fel tud menni, az szívbetegsége ellenére elég egészséges a szexuális élethez.

A szert lehet akár évekig is szedni, nem csökken a hatása. A gyógyszer bevétele után kb. egy óra múlva lehet közösülni, mert ha a férjnek eszébe jut, hogy közeledne a feleségéhez és beveszi a sidenafilt, eltelik egy fél óra, amíg a feleségben is felkel a vágy és kell legalább egy negyedóra az előjáték megkezdéséig és egy újabb negyedóra a cél eléréséhez. Vannak azonban, akik már 20 perc múlva is harcra készek.

Számos oka lehet annak, hogy a sidenafil nem hatásos. Így pl. lehet, hogy csak a kisebb adaggal próbálkozott az illető. Mindenképpen szükséges legalább 6–8-szor próbálkozni, mielőtt hatástalannak minősítjük a szert. Azért is ajánlatos a beteget az első eligazítás után visszarendelni, hogy beszámoljon a hatásról, vagy a hatás elmaradásáról, mert ilyenkor kiderülhet, hogy nem a kapott utasításnak megfelelően szedte a gyógyszert. De az is lehet, hogy az alapbetegség elhanyagolódott.

Prostatectomia után általában minden második esetben hatásos a sidenafil, ha az operatőr legalább az egyik oldalon megkímélte az idegeket. Gerincsérülés után ennél kedvezőbbek a kilátások.

Feltételezhető, hogy a közeljövőben olyan készítmény is lesz, ami az érfunkciót a sidenafilnál jobban fogja javítani, és e célból akár naponta lesz rendszeresen szedhető.

Aszódi Imre dr.

Szívbetegek szexualitása. Einecke, D. Fortschr Med., 2002, *144*, 1.

A lap főszerkesztője által írott vezércikk kiemelten foglalkozik azzal, a kérdéssel, hogy szívbetegek élhetnek-e, éljenek-e nemi életet. Aktuálissá a kérdés feltevését az tette, hogy a *European Society for Sexual and Impotence Research* társaság most tartotta 5. kongresszusát, és ott beszámoltak arról, hogy 8893, átlagosan 60 éves férfit másfél évig figyeltek éspedig olyanokat, akik rendszeresen éltek nemi életet. Azt találták, hogy hirtelen szívhalál majdnem 70%-kal ritkábban fordult elő, mint a velük azonos korúaknál várható. A halál főleg akkor következett be, ha a férfi nem volt szextréningben, és egy felette fiatal nővel lépett félre. Feltehetően ebben az is szerepet játszik, hogy a régi feleségnél nem kell „annyira" testileg megerőltetnie magát.

Arra is felhívja a főszerkesztő a figyelmet, hogy napjainkban a nők szexuális problémáival keveset foglalkoznak a szakemberek, mint ez a hamburgi világkongresszuson is kiderült.

Egyúttal arra is utal, hogy most adták el az egymilliárdodik Viagra tablettát, és ezt kék színű pezsgővel ünnepelték.

Mindez sok újat nem mond, nem is lenne értelme a referálásnak, de ha tovább lapozunk, a lap ugyanezen számában, a 62. oldalon találunk egy másik cikket, ami egy másik hasonló nevű társaság 10. üléséről számol be, ami hasonló módon megnyugtathatja a szívbeteg, de szexre vágyó férfiakat, és emellett azt jelzi, hogy most adták el a 836 milliomodik Viagrát.

Fel a fejjel, ne féljünk a Viagrától, de ne higgyünk a számoknak fenntartás nélkül.

Aszódi Imre dr.

Szülészet és nőgyógyászat

Születési sorrend, terhességi kor és magzati perinatalis halálozás kockázata ikrekben: retrospektív vizsgálat. Smith, G. C. S. és mtsai (Department of Obstetrics and Gynecology, Rosie Maternity Hospital, Cambridge CB2 2QQ, Anglia): Br. Med. J., 2002, *325*, 1-5.

A szerzők 1992 és 1997 között 4690 ikerszülés adatait tekintették át a skót morbiditási okiratokban. Halva- vagy élveszületésnek tekintették a 24. terhességi hét utániakat. A 36. hétnél előbb világrajött első és második magzat halálozásában nem volt szignifikáns különbség. A 36. héten, vagy az után világrajött első magzatok közül egy sem halt meg, a másodiknak születettek közül pedig kilenc.

Az első és második iker között a súlydiszkordancia szignifikánsan különbözött az idő előtt és terminusban születettek között. A terminusban elhalt 9 közül 5 szülés közben és 4 újszülöttkorban halt meg.

A 9 közül 7 elhalás a szülés közbeni anoxiával magyarázható. A halál oka a súlyos anoxia miatti 5 esetben mechanikus volt. A súlydiszkrepancia százaléka szignifikánsan nagyobb volt azokban a párokban, amelyekben a 2. iker meghalt, mint amelyekben mindketten éltek.

Négy esetben a második iker volt a nagyobb és ötben a kisebb. A 2. iker perinatalis elhalásának abszolút rizikója a terminusban 1:250 az összeshez viszonyítva és 1:500 a mechanikus okból bekövetkező anoxia esetekben.

Ezeket az adatokat összevetették a szinguláris magzatok születésével. A perinatalis halálozás a nullipara szülőknél 1 fordul elő 1000 közül, multiparáknál 1 aránylik a 2000-hez és mechanikai szülészeti okból csak 20 000 szülésből egy esetben fordul elő.

Az abszolút súlydiszkrepancia azokban a terhességekben volt nagyobb, amelyek a 2. iker halálával komplikálódtak. A tervezett 454 császármetszéssel született közül egy második sem halt meg.

Jakobovits Antal dr.

KÖNYVISMERTETÉSEK

85 éves a Pathologiai Intézet

85 éves a Pathologiai Intézet/Pozsony – Budapest – Pécs 1918 – 2003. Alexandra Kiadó, Pécs. Évszám és ár megjelölés nélkül

A Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kara (a korábbi Pécsi Orvostudományi Egyetem) abban a szerencsés helyzetben van, történetének, megpróbáltatásos és virágzásos korszakainak a feledéstől való megóvása szempontjából, hogy számos kiváló oktatójának egyike az ELTE Bölcsészkarán végzett történész. Dr. Benke József egyetemi docens, „udvari történészünk", az Egyetemi Múzeum – és ennek filiáléja: az Orvoskari Múzeum – igazgatója az elmúlt évek során már több kiváló, az egyetem és az orvoskar történetével foglalkozó művet publikált. Legutóbb az orvoskar Pathologiai Intézetének történetét feldolgozó műve jelent meg. (A neve vajon miért maradt le a könyv címlapjáról?!)

Pajor László professzor, az intézet jelenlegi igazgatója, azzal bízta meg Benke tanár urat, hogy a Pozsonyban 1918 tavaszán alakult, majd kényszerű menekülés után a fővárosban mintegy 5 évet eltöltött, Pécsre 1924 nyarán került kórbonctani (patológiai) „intézet történetét írásos dokumentumok, dokumentum értékű fényképek és az oral history igényeit kielégítő visszaemlékezések alapján írja meg". Ezen teljesen nyilvánvaló szempontok mellett viszont kissé talán meglepő a megrendelő azon instrukciója, hogy bár az írásnak feladata „a dokumentumokból eredő tények értelmezésének segítése, de az ezek feletti értékítélet, valamint a szereplők nem szorosan vett szakmai tevékenységének ismertetése nem". Ez a kikötés nemcsak meglepő, hanem sajnálatos is szerintem, mert Benke József számos írását, minden egyetemtörténeti művét ismerve, tőle a tények makacs keresése és tisztelete mellett, mindig is éppen kritikus megjegyzéseit, találó észrevételeit, tömör, értékelő összegezéseit élveztem, akár a régmúltról, akár a közelebbi múltról szóltak is azok. Ilyen gondolkodási tulajdonság különösen értékes lehet egy olyan egyedülálló jelenség bemutatásánál, mint a Pathologiai Intézet. Ez az intézet ugyanis speciális helyzetben van karunk történetében, mert egyrészt egyike azon kevés intézetnek, amelynek története kezdettől elválaszthatatlan az egyetem, ill. az orvosi kar históriájától. Másrészt nemcsak elméleti intézet, hanem bizonyos szempontból klinika is.

Még tovább menve, ez az az intézet, amelyet az elmúlt 85 év alatt mindössze négy igazgató egyetemi tanár vezetett, és közülük ketten (Entz Béla és Kelényi Gábor) a tanszék és az egyetem (sőt mondhatjuk: az ország) igen kritikus történelmi időszakában nemcsak intézetük, hanem az egyetem vezetői is voltak. Éppen ezért úgy gondolom, hogy – jóllehet magam életem nagy részét (immár csaknem 50 évet) az egyetemen töltöttem, tehát nevezetteket ismerem, életükről, munkájukról sok mindent tudok (tanáraim, később kollegáim voltak, a legfiatalabbnak én voltam oktatója) –, talán érdemes lett volna a történészt hagyni, hogy a bevezetőben említett korlátozás nélkül, minél tágabb perspektívában, több szempontból is értékelje a tényeket vagy egyetemünk szóban forgó kiemelkedő személyiségeit.

Persze azt is észre kell venni, örülni neki és nagyon becsülni, hogy ez a rengeteg dokumentumot tartalmazó kötet az egykori orvosegyetem és Pathologiai Intézet által képviselt szellemiség és értékek őrzésének és remélhető továbbadásának talán a legjobb módja.

A munka tulajdonképpen 3, egymástól jól elkülönülő, mégis a legszorosabban összetartozó fő részből áll. Az első rész az intézet szorosan vett története, amely 8 fejezetből áll. Leírja az intézet pozsonyi megalakulását és sajnálatosan túlságosan rövid időszakát – háttérben a cseh megszállás nyomasztó légkörével, tetteivel és következményeivel –, majd a kényszerű fővárosi tartózkodás fél évtizedét. Itt, a budapesti „száműzetésben" mondta el Entz professzor, akkori orvoskari dékán, 1921-ben az egyetem polgáraihoz szóló szép beszédét, amelyből a könyv hosszasan idéz, és amelyben vázolta „a Mohácsnál is rettenetesebb trianoni szerződés" következményeit és hosszasan buzdított minél több műveltség és tudás megszerzésére, mert „a mai új nemzedéknek az ész fegyvereivel kell kivívnia azt", amit nehéz történelmünk során elvesztettünk (vagy inkább: elvettek tőlünk). Ez sajnos még ma is érvényes vezérelv számunkra.

E rész harmadik fejezete az egyetem egyik legszebb korszakát, a Pécsi Erzsébet Tudományegyetem időszakát taglalja. Ez mintegy két évtizedet fog át és ennek megfelelően az egyik leghosszabb fejezet is. Itt bőséges tájékoztatást kapunk Entz Béla professzor, az intézet és a kar egyik legkiemelkedőbb személyiségének munkásságáról, miközben számos rá vonatkozó dokumentumot és fényképet tanulmányozhatunk és élvezhetünk. Ezután a rövid életű Pécsi Tudományegyetem korszaka (1947–1951) következik, amellyel lezárul az egyetem Entz professzor nevével fémjelzett egyharmad évszázados időszaka. Majd következik a Pécsi Orvostudományi Egyetem, ill. a patológia Romhányi György – a másik legkiemelkedőbb személyiségünk – korszak 25 éve.

A recenzens hadd engedje itt meg azt a szubjektív megjegyzést, hogy

maga az 1957/58-as tanévben, egyetemünk egyik virágzó korszakában hallgatta Romhányi professzor élményszámba menő előadásait. (Mellette – ill. előtte vagy utána – természetesen olyan „konkurenseit" is, mint pl. Szentágothai, Lissák, Grastyán, Kerpel-Fronius, Környey, Donhoffer, Cholnoky, Melczer, Rauss.) E rész utolsó három fejezete az intézet életét a 80-as években tárgyalja (1976-tól Kelényi Gábor vezetésével), majd az intézet és a POTE utolsó évtizede következik, a rendszerváltással és az a körüli eseményekkel.

A sort végül a tanszék ezredforduló környéki helyzete zárja, 1993-tól Pajor László vezetésével. És mind e közben dokumentumok és fotók (feketefehér és színes képek) végtelen sora. A könyvben csak elvétve találni olyan oldalt, amelyen ne lenne illusztráció, kiváló minőségben. Nagyon fontos, hogy a fotók ott vannak elhelyezve, ahol a funkciójuk van.

Azt hiszem nem lehet eléggé értékelni, hogy a fotók nyújtotta közvetlen élmény formájában elevenedik meg számunkra, számos hivatalos dokumentum mellett az is, hogy pl. milyen épületben volt az egyetem Pozsonyban; hogy hol folyt az oktatás Budapesten; hogy láthatjuk a régi Dischka utcai mindig tele tantermet; az intézeti munkatársakat kongresszusokon és fehér asztal mellett; de még a professzori lakások alaprajzát is. És egy pécsi „tüke"– mint e recenzió írója – áhítattal fedez fel egy olyan, a századfordulóról származó panorámikus fényképet az egykori Hadapród Iskoláról (a mai orvoskari elméleti tömb), amely mögött a Mecsek oldal még teljes természeti érintetlenségében tárul elénk.

A második rész a névsorokat tartalmazza. Bárki megszámolhatja: több mint 240 főállású oktató-kutató, ill. diákkörös hallgató dolgozott (és dolgozik) az intézetben, közülük számtalan professzor, sőt akadémikus, még több osztályvezető főorvos lett. Nagyon jónak tartom, hogy a szerző az intézetigazgatók szerint is megadja az ott dolgozottak névsorát. (El tudom képzelni, hogy az adatok hiányosságai és hozzáférhetőségük nehézségei mennyi gondot jelenthetett összegyűjtésükben.) Azt pedig különösen figyelemreméltónak tartom, hogy a hosszú-hosszú névsorokat az egykori (és mai) oktatók-dolgozók fényképei tarkítják (pontosabban: egészítik ki).

A harmadik rész az intézet dolgozóinak bibliográfiája. Elől a négy intézetigazgatónak önálló kötetben és folyóiratokban megjelent munkái. Itt is azt követi a szerző-szerkesztő, hogy az egyes oldalakat könyvek, különlenyomatok fotói díszítik. Külön szeretném kiemelni, hogy Romhányi professzor nem túlságosan sok írása közül a Nature-ben megjelent két tanulmányának teljes szövege itt olvasható.

Összefoglalva: a könyvet értékes, érdekes, jó stílusban megírt könyvnek tartom, amely tárgyát mindig szélesebb társadalmi-kulturális-szellemi-politikai összefüggésekbe ágyazva vizsgálja. E mű nemcsak a pécsi Pathologiai Intézetnek, hanem az egész egyetemnek, sőt az egész magyar orvostörténeti irodalomnak és orvosi közösségnek is nagy nyeresége. A bőséges és alapos lábjegyzetek az érdeklődők számára további, még részletesebb búvárkodást és elmélyülést tesznek lehetővé.

A nagy alakú, színes kemény táblás, 300 oldalas, már említetten nagyon sok, túlnyomó részt színes fotót tartalmazó, gondosan kivitelezett könyv, a pécsi Alexandra Kiadó kiváló, odaadó munkáját dicséri.

Végül még valami, amin töprengek, töprengek, feledni nem tudok: vajon miért rontja e gyönyörűséges mű felett érzett örömünket a kötetet záró tablónak, a társadalmilag szokásos, emberileg elvárható tisztelet formai kifejezésére fittyet hányó, hányaveti összeállítása?!

Vereczkei Lajos dr.

HÍREK

A **Magyar Életbiztosítási Tudományos Társaság** *VIII. Kongresszusán* új elnökséget iktattak be.
Elnök: *Dr. Lengyel Gabriella*
Főtitkár: *Dr. Rádi Attila*
Alelnökök:
Dr. Horváth Imre
Dr. Révész István
Elnökségi tagok:
Dr. Olajos Márta
Dr. Papp János
Szász András
A soron következő elnöki periódus ambiciózus tudományos programjának végrehajtásához munka- és tagtársakat keresünk.
A tudományos munka középpontjába a népbetegségek epidemiológiájának elemzése, és az adatok biztosítási konzekvenciáinak tanulmányozása kerül.
– A vezetőség számba veszi és segíti kiaknázni a hazai és nemzetközi publikációs lehetőségeket.
– A társasági kongresszusainkon pódiumot biztosítunk előadások tartására.
– Feltárjuk a hasonló céllal indult hazai és nemzetközi szakmai programokat. Segítséget nyújtunk az e programokhoz való csatlakozáshoz.
– Támogatjuk önálló kutatások indítását.
– Támogatjuk tagjaink tudományos fokozat-szerző ambícióit.
– Elnökségi jóváhagyással hozzájárulunk a szakmai munka során felmerült költségek térítéséhez.
– További információkért, csatlakozási dokumentumokért olvassa a www.mebot.hu honlapot!

Meghívó
A Szent János Kórház Tudományos Bizottsága tisztelettel várja az érdeklődőket az *I. Belgyógyászati és Gasztroenterológiai Osztály*, a *Magyar Gasztroenterológiai Társaság* és a *Magyar Ultrahang Társaság* tudományos ülésére.
Téma: **Határterületek a gyermek és felnőtt gasztroenterológiában**
Üléselnökök:
Prof. Dr. Tulassay Tivadar
Dr. Székely György
Időpont: *2003. december 04. 14 óra*
Helyszín:
Szent János Kórház Auditóriuma
1125 Budapest, Diós árok u. 1–3.

Pályázati felhívás
A Fresenius Kabi Hungary Kft. pályázatot hirdet a **Magyar Hypertonia Társaság XI. Kongresszusán** való részvételre, melyet *2003. december 3–6.* rendeznek meg Budapesten.
Jelentkezési határidő:
2003. november 28.
A pályázatokat bizottság értékeli, a nyerteseket postán értesítjük.
A pályázatokat a következő címre várjuk:
Fresenius Kabi Hungary Kft.
1036 Budapest Lajos u. 48–66.

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

A **Nagykőrös Városi Kórház-Rendelőintézet** [2750 Nagykőrös, Fáskert u. 1. Tel./fax: (06-53) 351-761] igazgató főorvosa pályázatot hirdet *Belgyógyászati Osztályára 2 fő belgyógyász* szakorvos részére.
Pályázati feltételek:
– orvosi diploma,
– magyar állampolgárság,
– MOK tagság igazolása.
– Közvetlen szakképesítés előtt állók is jelentkezhetnek.
Csatolandó:
– szakmai önéletrajz,
– erkölcsi bizonyítvány,
– diploma és szakvizsgabizonyítvány fénymásolata.
Juttatások, egyéb információk:
– Kiemelt bérezés.
– Lakásbérleti díjtámogatás.
– Az állás azonnal betölthető.
A betölthető állással kapcsolatban részletes információ kérhető az igazgatói titkárságon *Harsányi Zsolt* igazgató főorvostól (53/351-761), illetve *Tankó Ágota* gazdasági igazgatótól (tel.: 53/351-761).

A **Fővárosi Önkormányzat Károlyi Sándor Kórház és Rendelőintézet** (1041 Budapest, Nyár utca 103.) kórházi orvos-igazgatója pályázatot hirdet az Intézet *Központi Laboratóriumába* klinikai kémiai gyakorlattal rendelkező diplomás *vegyészmérnök* vagy diplomás *biokémikus* részére. Pályakezdők jelentkezését is várjuk.
Jelentkezés: *Dr. Csák Éva* osztályvezető főorvosnál, tel: 369-8639

Sopron Megyei Jogú Város Erzsébet Kórház [9400 Sopron Győri u. 15. Tel: (06-99) 311-340] főigazgató főorvosa felvételt hirdet *radiológus, neurológus, pszichiáter, reumatológus, tüdőgyógyász, csecsemő- és gyermekgyógyász, szülész-nőgyógyász, aneszteziológus, gyermekneurológus* és *gyermekpszichiáter szakorvosok* részére.
Közvetlenül szakvizsga előtt állók is jelentkezhetnek. Bérezés megegyezés szerint. Az állások az elbírálás után azonnal betölthetőek. A pályázatok benyújtásának határideje: az Egészségügyi Közlönyben történő megjelenést követő 30. nap.
Érdeklődni *Dr. Baranyai Tibor* főigazgató főorvosnál lehet.

Városi Kórház-Rendelőintézet Tapolca [8300 Tapolca, Ady E. u. 1–3., tel: (06-87) 411-655, fax: (06-87) 412-446] orvos-igazgatója pályázatot hirdet *Belgyógyászati Osztályára 1 fő szakorvos* vagy szakvizsga előtt álló orvos (lehet rezidens is) részére.
Az állás azonnal betölthető.
Szolgálati férőhelyet, szükség esetén biztosítunk.

Fővárosi Szent István Kórház (1096 Budapest Nagyvárad-tér 1.) főigazgatója pályázatot hirdet a *II. Neurológiai Osztályon neurológus* szakorvosi állás betöltésére. Többéves gyakorlattal rendelkező segédorvos is pályázhat.
Pályázatot a fenti címre kérjük benyújtani.

Nagykőrös Városi Kórház-Rendelőintézet [2750 Nagykőrös, Fáskert u. 1. Tel./fax: (06-53) 351-761] igazgató főorvosa pályázatot hirdet a *Rehabilitációs Osztály – Mozgásszervi részlegére 1 fő általános orvos,* vagy *neurológus* vagy *sebész* alapképzettségű *szakorvos* részére.
Pályázati feltételek:
– orvosi diploma,
– magyar állampolgárság,
– MOK tagság igazolása.
Közvetlen szakképesítés előtt állók is jelentkezhetnek.
Csatolandó:
– szakmai önéletrajz,
– erkölcsi bizonyítvány,
– diploma és szakvizsgabizonyítvány fénymásolata.
Juttatások, egyéb információk:
– Kiemelt bérezés.
– Lakásbérleti díjtámogatás.
– Az állás azonnal betölthető.
A betölthető állással kapcsolatban részletes információ kérhető az igazgatói titkárságon *Harsányi Zsolt* igazgató főorvostól (06-53) 351-761, illetve *Tankó Ágota* gazdasági igazgatótól, tel: (06-53) 351-761

A **Fővárosi Önkormányzat Károlyi Sándor Kórház és Rendelőintézet** (1041 Budapest, Nyár u. 103.) szakvizsgával rendelkező *foglalkozás-egészségügyi orvost* keres fő-, illetve részállású foglalkoztatással.
Jelentkezés: *Dr. Király Ferenc* orvos-igazgatónál. Tel: 369-1172

A **Kiskunhalasi Semmelweis Kórház Kht.** (6400 Kiskunhalas, Dr. Monszpart L. u. 1.) felvételt hirdet *gyermekinfektológus, aneszteziológus, traumatológus* és *pszichiáter orvosi* állás azonnali betöltésére szakvizsgával rendelkező vagy szakvizsga előtt álló orvosok részére.
Bérezés és lakásmegoldás megegyezés szerint.
A pályázatok benyújtását a fenti címre *Dr. Bodrogi Tibor* ügyvezető főigazgató részére kérjük.

Városi Kórház-Rendelőintézet Tapolca [8300 Tapolca, Ady E. u. 1–3., tel: (06-87) 411-655, fax: (06-87) 412-446] orvos-igazgatója pályázatot hirdet *részlegvezető traumatológus főorvosi* állás betöltésére.
Egyéb információk:
Műtétek száma: évi 400–500 eset.
Lakás: megbeszélés szerint.

Kérjük Szerzőinket, hogy a **folyóiratreferátumokat, leveleket, beszámolókat, könyvismertetéseket** elektronikus úton (floppy-lemezen vagy e-mailen) és nyomtatott formában jutassák el a Szerkesztőségbe. A **híreket, pályázati hirdetményeket** a gépelt változat mellett lehetőség szerint elektronikus úton is kérjük.

Szerkesztőség

HYPERTONIÁBAN NAPI 1X

ZANIDIP

lercanidipin

ÚJ GENERÁCIÓ

» **24 ÓRÁN TÚLI HATÉKONYSÁG***
a veszélyes reggeli órákban is

9059 ELYPSE

» **KIMAGASLÓ TOLERÁLHATÓSÁG****

828 COHORT

Rövidített alkalmazási előirat **Javallatok:** Enyhe és mérsékelten súlyos essentialis hypertonia. **Adagolás:** Az ajánlott dózis 1x10 mg. A napi egyszeri adag 20 mg-ig növelhető. Körülbelül 2 hét alatt érhető el a maximális antihypertensiv hatás. **Ellenjavallatok:** Dihydropyridin vagy a gyógyszer egyéb komponense iránti túlérzékenység. Terhesség és szoptatás. Bal kamrai kiáramlási pálya obstrukciója. Kezeletlen decompenzált cardialis insufficiencia. Instabil angina pectoris. Súlyos vese- vagy májfunkció károsodás. (creatinine clearance <10 ml/min.). Myocardialis infarctus után 1 hónapon belül. **Mellékhatások:** Általában jól tolerálható. A leggyakrabban megfigyelt mellékhatások: kipirulás, perifériális oedema, palpitatio, tachycardia, fejfájás, szédülés és gyengeség. Nem figyeltek meg klinikailag számottevő változást a laboratóriumi paraméterekben. Nincs negatív hatása a vércukor- vagy szérum lipidszintre. **Farmakologia:** A lercanidipin a dihydropyridin-csoportba tartozó kalcium-csatorna blokkoló. Rövid plazma felezési idejének ellenére, a magas membrán megoszlási hányadosa miatt nyújtott hatással rendelkezik. Nagy érszelektivitása miatt nincs negatív inotrop hatása. Mivel a Zanidip hatására a vasodilatatio csak lassan következik be, csak nagyon ritkán észleltek akut hypotensiót reflex tachycardiával. **Farmakokinetika:** A magas lipid membrán kötődés miatt a terápiás hatékonyság időtartama 24 óra. Részletesen lásd: OGYI-T-7553/01; alkalmazási előirat OGYI-eng. szám: 8912/2001

* Curr. Ther. Res. Clin. Exp., 2001; 62: 236-253
** Am. J. Hypertens 2002; Vol. 15, No. 11: 932-940

Kwizda Pharma

MEDICO UNO

Gyártja: Kwizda Pharma, Bécs
a Recordati licence alapján

Forgalmazza: Medico Uno Rt.
2051 Biatorbágy, Viadukt u. 12.
E-mail: zanidip@medicouno.hu

90%-os TÁMOGATÁS

SIMVOR
simvastatin

ELÉRHETŐ CÉLOK MÉG ELÉRHETŐBB ÁRON

SIMVOR 40 mg





A SIMVOR 20 ÉS 40 MG-OS FILMTABLETTÁK TÉRÍTÉSI DÍJA HARMADÁRA CSÖKKENT***

		TB támogatás	Térítési díj
Simvor 40 mg	filmtabletta 28x	4 667	**518**
Simvor 20 mg	filmtabletta 28x	3 339	**371**
Simvor 10 mg	filmtabletta 28x	1 701	839

A táblázatban szereplő árak 2003. szeptember 1-jétől érvényesek.***

RANBAXY

MEDICO UNO

Forgalmazza: Medico Uno Rt.
2051 Biatorbágy, Viadukt u. 12.
E-mail: simvor@medicouno.hu

SIM03/001

* A betegek által fizetett díj különbsége a 40 mg-os Simvor korábbi és 90%-os támogatása esetén (Magyar Közlöny, 2003. augusztus 14.).

** Jones P, Kafonek S, Laurora I, Hunninghake D: Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES study). Am J Cardiol. 1998; 81: 582-587.

*** A beteg által fizetendő térítési díj (Magyar Közlöny, 2003. augusztus 14., 96. szám, 121/2003. (VIII.14) Korm. rendelet).

ORVOSI HETILAP

Alapítva 1857-ben

144. évfolyam, 48. szám 2003. november 30.

560 Ft

A hazai „népegészségügyi szűrővizsgálatok" programjának epidemiológiai indoklása 2347

KLINIKAI TANULMÁNYOK

Szívműtétek után jelentkező gyulladás és fájdalom kezelése nimesuliddal 2353

Epilepsziasebészet gyermekkorban: elmélet és gyakorlat 2359

Kombinált interferon-alfa-2b és ribavirin terápia májtranszplantációt követő krónikus C-hepatitisben 2367

MINDENNAPOK GYAKORLATA

Az infektív endocarditis kezelése és prevenciója 2371

HORUS

Kórházalapítás az ostromgyűrűben 2377

Vészi Gyula dr. (1888–1918) 2379

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 2381

BESZÁMOLÓK 2391

HÍREK 2392

ELMÉLETI TOMB KÖZÖS KÖNYVTÁRA 1089 Budapest, Nagyvárad tér 4.



A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

MEDICINA

ORV. HETIL. HU ISSN 0030-6002 144 (2003) 48 • 2345–2392 • Printed on acid free paper Indexed in Index Medicus, Medline, Excerpta Medica, Index Copernicus



AKTIL® DUO

otthonosan

a légúti fertőzések gyógyításában

Aktillal aktívan!

RICHTER GEDEON RT.

lek

1103 Budapest, Gyömrői út 19-21.

Orvoslátogató Hálózat: 431-4010, Orvostudományi Főosztály: 431-5773

További részletes információt az alkalmazási előírás tartalmaz!

ORVOSI HETILAP

144. évfolyam 48. szám – 2003. november 30.



A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

Alapította • Established by
MARKUSOVSZKY LAJOS (1857)

Főszerkesztő • Editor in Chief
FEHÉR JÁNOS DR.

Főszerkesztő-helyettes • Deputy Editor
KELLER LÁSZLÓ DR.

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

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

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

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

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

G. Ács dr. (New York), A. Bignamini dr. (Milano), 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), A. Mogyorósi dr. (Richmond), 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
Tördelőszerkesztők: Fenyő Zsuzsanna és Zacsik Annamária
Nyomdai előkészítés: Trajan Könyvesműhely
Nyomás és kötés: Széchenyi Nyomda Kft., Győr, 2003
Felelős nyomdavezető: Nemere Zsolt ügyvezető

Terjeszti a Magyar Posta Rt. ÜLK és a Medicina Könyvkiadó Rt.
Előfizethető a kiadónál 1054 Budapest, Zoltán utca 8.,
telefon: (361) 331 0781, fax: (361) 312-2450, postautalványon vagy átutalással a kiadó 10200940-21511787 számú ABN-AMRO Banknál vezetett számlájára.
Előfizetési díj egy évre 18 000,- Ft, fél évre 10 000,- Ft, negyedévre 6000,- Ft.
Egyes szám ára 560,- Ft.

Subscription with postage and handling:
EUR 250 per vol.
INDEX: 25674 - ISSN 0030-6002

ELMÉLETI TÖMB KÖZÖS KÖNYVTÁRA
1089 Budapest Nagyvárad tér 4.

ORVOSI HETILAP

144. évfolyam 48. szám – 2003. november 30.

A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

HUNGARIAN MEDICAL JOURNAL

November 30., 2003. Volume 144. No. 48.

OFFICIAL JOURNAL OF MARKUSOVSZKY LAJOS' FOUNDATION

A hazai „népegészségügyi szűrővizsgálatok" programjának epidemiológiai indoklása
Ottó Szabolcs dr. 2347

KLINIKAI TANULMÁNYOK

Szívműtétek után jelentkező gyulladás és fájdalom kezelése nimesuliddal
Alotti Nasri dr., Bodó Éva dr., Gombocz Károly dr., Gábor Valéria dr., Rashed Aref dr. 2353

Epilepsziasebészet gyermekkorban: elmélet és gyakorlat
Fogarasi András dr., Neuwirth Magdolna dr., Gyorsok Zsuzsa dr., Czirják Sándor dr., Vajda János dr., Bognár László dr. 2359

Kombinált interferon-alfa-2b és ribavirin terápia májtranszplantációt követő krónikus C-hepatitisben
Lengyel Gabriella dr., Kóbori László dr., Fehérvári Imre dr., Nemes Balázs dr., Görög Dénes dr., Patonai Attila dr., Sárváry Enikő dr., Varga Marina dr., Perner Ferenc dr., Fehér János dr. 2367

MINDENNAPOK GYAKORLATA

Az infektív endocarditis kezelése és prevenciója
Lengyel Mária dr. 2371

HORUS

Kórházalapítás az ostromgyűrűben
Gábor Zsuzsa dr. 2377

Vészi Gyula dr. (1888–1918)
Emed Alexander dr. 2379

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 2381

BESZÁMOLÓK 2391

HÍREK 2392

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK 2392

Epidemiological reasons for screening programmes in the national health service
Ottó, Sz. 2347

CLINCAL STUDIES

Management of postoperative inflammatory response and pain with nimesulid following cardiac surgery
Alotti, N., Bodó, É., Gombocz, K., Gábor, V., Rashed, A. 2353

Epilepsy surgery in childhood: theory and practice
Fogarasi, A., Neuwirth, M., Gyorsok, Zs., Czirják, S., Vajda, J., Bognár, L. 2359

Combined interferon and ribavirin therapy in patients with recurrent chronic hepatitis C after liver transplantation
Lengyel, G., Kóbori, L., Fehérvári, I., Nemes, B., Görög, D., Patonai, A., Sárváry, E., Varga, M., Perner, F., Fehér, J. 2367

EVERYDAY PRAXIS

Treatment and prevention of infective endocarditis
Lengyel, M. 2371

HORUS

Hospital founding in the besieged capital
Gábor, Zs. 2377

Gyula Vészi (1888–1918)
Emed, A. 2379

FROM THE LITERATURE 2381

CONGRESS REPORTS 2391

NEWS 2392

A hazai, „népegészségügyi szűrővizsgálatok" programjának epidemiológiai indoklása

Ottó Szabolcs dr.

Országos Onkológiai Intézet, Központi Klinikai Laboratórium, Budapest
(osztályvezető főorvos: Ottó Szabolcs dr.)

A szerző elemzi a magyar népesség egészségügyi állapotát, s a rosszindulatú daganatos megbetegedések mortalitását és incidenciáját. A hazai adatokat a nagy európai, illetve nemzetközi adatokkal méri össze, amelynek alapján vázolja a magyarországi kedvezőtlen mutatókat, keresve ezek okait, s a lehetséges kitörési pontokat. Ezek között a legnagyobb lehetőség a szervezett, folyamatos szűrővizsgálatokban rejlik, az Egészség Évtizedének Johan Béla Nemzeti Programja keretén belül. Mivel Magyarországon a daganatos megbetegedések különösen súlyos népegészségügyi problémát jelentenek, a kiemelkedően magas daganatos halálozás csökkentése a három tervezett daganatlokalizáció (méhnyak-, emlő-, vastag- és végbélrák) szűrésével feltétlenül indokolt.

Kulcsszavak: népegészségügyi program, rosszindulatú daganatok, epidemiológia, szűrés

Epidemiological reasons for screening programmes in the national health service. The author describes the current health state of the Hungarian population in terms of cancer mortality and morbidity. Based on the comparative analysis of national and international, mainly European, data he describes the unfavourable Hungarian indices trying to identify their causes and the possible breaking free from them, as well. The greatest potential lies in the organised, continuous screenings within the frame of „Johan Béla National Programme of the Decade of Health". Since tumour diseases pose severe and alarming problems in national health care the reduction of extremely high mortality in three tumour localisation (cervix uteri, breast and colorectum) by regular screenings is absolutely justified.

Key words: national health programme, malignant tumours, epidemiology, screening.

A magyar népesség lesújtó egészségi állapota ismert. Néhány példát kiragadva, a tartós egészségromlás, a kiemelkedően magas és korai halálozás, a férfiak „legrövidebb várható élettartama" kedvezőtlenül befolyásolja a hazai lakosság életkilátásait és teljesítőképességét (10).

A rosszindulatú daganatos megbetegedések halálozási aránya is rendkívül kedvezőtlen, a szív és keringési rendszer eredetű halálokok mögött a második helyet foglalja el, kb. 25%-os gyakorisággal. A rokkantsági statisztika alapján, az elmúlt 25 évben a rosszindulatú daganatok miatt rokkantnak nyilvánított betegek aránya 100%-al emelkedett, a rokkantosítási feltételek szigorítása ellenére (17).

A nagy európai, illetve nemzetközi halálozási felmérésekben (3, 9) férfiaknál az első, nőknél pedig a második helyen állunk, s joggal tehetjük fel a kérdést, miért halunk, és *miért nyomorodunk meg rákban ennyien, vannak e kitörési pontok és melyek azok.*

Az utóbbi 10 évben az Országos Onkológiai Intézet folyamatosan elemezte a fenti jelenségeket, létrehozta a nemzetközi elvárásoknak és hazai lehetőségeknek megfelelő Nemzeti Rákkontroll Programot, s közzétette – széleskörű összefogás alapján – azokat a hiánypótló kézikönyveket, amelyek jelentős ismeretanyagot ölelnek fel, vezérfonalként szolgálva az onkológia számos területén (12, 13).

Mivel Magyarországon a daganatos megbetegedések különlegesen súlyos népegészségügyi problémát jelentenek mind az egészségügyi ellátórendszer, mind pedig a társadalom egésze számára, az Egészséges Nemzetért Népegészségügyi Program 2001–2010 beépítette a Nemzeti Rákkontroll Programot, amelynek elemeit külön alprogramba foglalta A daganatos betegségek megelőzése címmel (8). Annak érdekében, hogy a kiemelkedően magas daganatos halálozást valóban csökkenteni tudjuk, meg kell ismerni azokat az adatokat, amelyeket a halálozási statisztika és a 2001-ben már megbízhatóan működő Nemzeti Rákregiszter rendelkezésünkre bocsátott.

A regiszter minden, az előző naptári évben felfedezett daganatos beteg bejelentésére (fekvő és járó beteg) kiterjed, adatigénye magában foglalja többek között a felfedezés évét, a felfedezéskori kiterjedést, a morfológiai kódot, valamint az egyes terápiás beavatkozásokat.

Ezt az ismeretanyagot össze kell vetnünk a nemzetközi – elsősorban európai – felmérésekkel és statisztikai elemzésekkel, hogy a rákellenes küzdelem stratégiáját ennek fényében tudjuk megalkotni (15).

2002 elején látott napvilágot a lyoni epidemiológiai és kutatási központ (Unit of Descriptive Epidemiology, International Agency for Research on Cancer, Lyon) részletes összeállítása, amely 38 ország idevágó adatait foglalta egységbe (3). Az országokat az ENSZ által meghatározott 4 régióra osztották, hazánk a Kelet-Európai csoportba került. A mortalitási adatokat az országjelentések alapján a WHO szolgáltatta, míg az incidenciák a nemzeti és európai rákregiszterekből származtak, illetve szükség szerint becslések és matematikai modellek segítségével alakították ki őket „kor-standardizált" elvek alapján.

Az elemzésekből megállapítható, hogy Európában 1995-ben 1,6 millió ember halt meg rosszindulatú

A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

daganatos megbetegedésben, s bár az adatok jelentős egyenlőtlenséget mutatnak, az arányok Kelet-Európában általában magasabbak, különösen Magyarországon. Az európai halálozási gyakoriságot a tüdőrák vezeti, amely az össz-halálozás 20%-a, amelyet a vastag- és végbélrák, gyomorrák, valamint az emlőrák követ. Férfiaknál a tüdőrák a listavezető, míg nőknél az emlőrák.

Az évi új bejelentett európai esetek száma – az incidencia – 2,6 milliónak bizonyult 1995. folyamán, amely a világ összes adatának 25%-a. A férfiaknál Nyugat-Európa vezet, kivételt képez Ausztria. Ezt követi Kelet-Európa, a legalacsonyabb az arány Észak-Európában. *Magyarország, sajnálatos módon, kiemelkedik az országok sorából, a követő Csehország helyzete is kedvezőbb, a nőknél csak Dánia előz meg minket.*

Magyarország helye az európai daganatos mortalitási és incidencia sorrendben

Hazánk a mortalitási statisztikában férfiaknál az 1., míg nőknél a 2. helyet foglalja el, utóbbinál alig szorulunk Dánia mögé, mindkét esetben jóval meghaladva az európai átlagot (*1. táblázat*). Az incidenciát tekintve, férfiaknál itt is az 1. helyen állunk, míg nőknél 3.-ak vagyunk, magas előfordulási gyakorisággal (*2. táblázat*).

A hazai Népegészségügyi Program a méhnyakrák, női emlőrák, vastag- és végbélrák szervezett tömegszűrését támogatja, míg a jövőben az ajak- és szájüregi rák, valamint prostatarák szűrését is tervezi, tekintettel a halálozási gyakoriság nagyfokú dinamikus emelkedésére, illetve a viszonylagos nagy halálozási és előfordulási gyakoriságra.

Fenti okokra tekintettel, mielőtt a hazai adatokat részletesen ismertetnénk, tekintsük át ezen daganatfajták európai adatait, s ezek között Magyarország helyét (*3. és 4. táblázat*). *Legrosszabb a helyzet a női vastag- és végbélrák, valamint mindkét nemnél az ajak- és szájüregi rákok esetében, mivel ezek esetében mind a mortalitás, mind az incidencia listavezetői vagyunk. A férfi vastag- és végbélráknál „csak" a 2. helyen állunk.* A többi említett lokalizációnál valamivel jobb a helyzet, de itt sem tartozunk a sereghajtók közé (6, 15). Kiemelkedően kedvezőtlen arányokat láthatunk továbbá gége-, hasnyálmirigy-, máj-, tüdő-, pajzsmirigy- és férfi nyelőcsőráknál, illetve leukemiánál.

A nemzetközi kitekintés és összehasonlítás után, nézzük hazai mutatóinkat. Magyarországi adatok. Jelen hazai helyzetkép. A magyarországi halálozási adatok minden esetben a KSH-jelentések és évkönyvek révén válnak nyilvánossá (4).

Az 1999-es és 2000-es halálozási adatok összehasonlítása nyomán szokatlan jelenségre figyeltünk fel. *Ez az egyetlen „évforduló" évtizedek óta, amely az emelkedő halálozási irányvonalat megtöri.* Bár a halálozási arányban bekövetkezett csökkenés mindössze 2%, eddig ilyet sem lehetett megfigyelni. A közelmúltban nyilvánosságra hozott *2001-es KSH-mortalitási adatok szerint ez az irányvonal 2001-ben is kisebb töréssel folytatódott* (*5., 6., 7. és 8. táblázat*).

Az elmúlt évtizedek megoldatlan problémája volt a morbiditási adatok kérdése. Csak becsülni tudtuk, hogy pl. az évi új daganatos megbetegedések fajtája és száma milyen és mennyi lehetett, amely több hibalehetőséget rejtett magában, s a valós eredményeket torzította.

1. táblázat: Magyarország helye az európai férfi-női rákmortalitási sorrendben, 1995 (az adatok 100 000 lakosra vonatkoztatottak)

	Földrajzi hely	Esetszám		Földrajzi hely	Esetszám
	férfiak			nők	
	Európa	275,0		Európa	147,3
	EU	260,4		EU	144,7
1.	*Magyarország*	*392,1*	1.	Dánia	205,4
2.	Csehország	343,4	2.	*Magyarország*	*204,5*
3.	Szlovákia	324,2	3.	Csehország	188,7
4.	Oroszország	308,8	4.	Írország	176,4
5–6.	Észtország	302,8	5.	Grönland	175,5
	Szlovénia		6.	Egyesült királyság	175,6

2. táblázat: Magyarország helye az európai férfi-női rákincidencia-sorrendben, 1995 (az adatok 100 000 lakosra vonatkoztatottak)

	Földrajzi hely	Esetszám		Földrajzi hely	Esetszám
	férfiak			nők	
	Európa	415,1		EU	283,3
	EU	406,4		Európa	268,7
1.	*Magyarország*	*566,6*	1.	Dánia	396,2
2.	Csehország	480,5	2.	Grönland	363,4
3.	Szlovákia	443,1	3.	*Magyarország*	*357,2*
4.	Belgium	440,7	4.	Norvégia	340,7
5.	Svájc	439,9	5.	Csehország	333,6
6.	Olaszország	438,0	6.	Svédország	332,8

3. táblázat: A hazai rákmortalitási adatok helye az európai sorrendben (sorrendi helyüket a számok jelzik)

Lokalizáció	Férfi	Nő
Ajak- és szájüreg	1.	1.
Gége	1.	1–2.
Nyelőcső	2–3.	17–18.
Vastagbél	2.	1.
Hasnyálmirigy	1.	2.
Máj	6.	3.
Tüdő	1.	4.
Pajzsmirigy	2–3.	1–3.
Női emlő	–	8.
Méhnyak	–	5.
Prostata	13.	–
Leukaemia	2.	1.
Összesen	1.	2.

4. táblázat: A hazai rákincidencia adatok helye az európai sorrendben (sorrendi helyüket a számok jelzik)

Lokalizáció	Férfi	Nő
Ajak- és szájüreg	1.	1.
Gége	1.	1–2.
Nyelőcső	2.	13–15.
Vastagbél	2.	1.
Hasnyálmirigy	1.	1.
Máj	6.	5.
Tüdő	1.	4.
Pajzsmirigy	6–7.	4.
Női emlő	–	18.
Méhnyak	–	4.
Prostata	15.	–
Leukémia	2–3.	3.
Összesen	1.	3.

5. táblázat: Daganatos halálozás 1999–2001 között Magyarországon (KSH)

	1999	2000	2001
Összesen	34 255	33 679	33 757
Férfiak	19 227	18 914	19 013
Nők	15 028	14 765	14 744

6. táblázat: Magyarországi daganathalálozási sorrend. A két nem együtt (KSH 1999–2001)

	1999	2000	2001
Tüdő	7 883	7 824	7 902
Colorectalis (C18–21)	4 912	4 910	4 852
Emlő	2 387	2 356	2 342
Gyomor	2 306	2 167	2 166
Nyirok- és vérképző-rendszer (C81–C95)	1 997	1 895	1 936
Ajak és szájüreg (C00–C14)	1 618	1 688	1 737
Hasnyálmirigy	1 562	1 546	1 561
Prostata	1 387	1 399	1 372
Máj	972	946	893
Nyelőcső	923	843	675
Epehólyag	867	815	862
Húgyhólyag	795	722	842
Agy	712	723	756
Összesen	34 255	33 679	33 757

7. táblázat: Férfiak daganatos halálozási sorrendje (KSH 1999–2001)

	1999	2000	2001
Tüdő	5 797	5 727	5 741
2. Colorectalis (C18–C 21)	2 598	2 514	2 594
3. Prostata	1 387	1 399	1 316
4. Ajak és szájüreg (C00– C14)	1 361	1 413	1 372
5. Gyomor	1 354	1 256	1 432
6. Nyirok- és vérképző-rendszeri (C81–C95)	1 048	987	991
7. Hasnyálmirigy	771	789	781
8. Nyelőcső	607	588	566
9. Gége	591	536	525
10. Húgyhólyag	579	600	609
11. Máj	543	563	546
12. Vese	497	475	475
13. Agy	373	367	383
14. Epehólyag	259	266	243
15. Melanoma	157	170	188
Összesen	19 227	18 914	19 013

8. táblázat: Nők daganatos halálozási sorrendje (KSH 1999–2001)

	1999	2000	2001
Tüdő	5 797	5 727	5 741
1. Emlő	2 356	2 316	2 304
2. Colorectalis (C18–C21)	2 314	2 372	2 258
3. Tüdő	2 086	2 097	2 161
4. Gyomor	952	911	850
5. Nyirok- és vérképző-rendszeri (C81–C95)	949	908	945
6. Hasnyálmirigy	791	757	780
7. Petefészek	637	652	617
8. Epehólyag	608	577	619
9. Méhtest	520	496	465
10. Méhnyak	500	481	539
11. Máj	429	383	347
12. Vese	354	363	330
13. Agy	339	256	373
14. Húgyhólyag	216	215	233
15. Melanoma	158	144	137
Összesen	15 028	14 765	14 744

9. táblázat: Az évi új bejelentett daganatos esetek száma mindkét nemre vonatkoztatva 2001-ben a Nemzeti Rákregiszter adatai alapján (58 772 tumor, 51 136 beteg)

1.	Tüdő (C33–C34)8827	
2.	Colorectalis (C18–C21)	7600
3.	Bőr	6379
4.	Emlő	5730
5.	Nyirok- és vérképzőrendszeri (C81-C95)	3034
6.	Prostata	2304
7.	Prostata	2304
8.	Gyomor	2175
9.	Húgyhólyag	2091
10.	Vese	1535
11.	Hasnyálmirigy	1466
12.	Melanoma	1288

Az Országos Onkológiai Intézetben kialakított s évről évre hitelesebben működő *Nemzeti Rákregiszter* adataira egyre jobban tudunk támaszkodni, s a *2001-*

10. táblázat: Az évi új bejelentett daganatos esetek nemek szerinti bontásban 2001–ben a Nemzeti Rákregiszter adatai alapján

	Lokalizáció	Esetszám		Lokalizáció	Esetszám
	férfiak			nők	
	Daganat	29 982		Daganat	28 790
	Beteg	25 660		Beteg	25 476
1.	Tüdő	6 099	1.	Emlő	5 610
2.	Colorectalis	3 981	2.	Colorectalis	3 619
3.	Bőr*	3 072	3.	Bőr*	3 307
4.	Ajak– és szájüreg	2 369	4.	Tüdő	2 728
5.	Prostata	2 304	5.	Nyirok- és vérképzőrendszeri	1 598
6.	Húgyhólyag	1 436	6.	Méhnyak	1 132
7.	Nyirok- és vérképzőrendszeri	1 436	7.	Méhtest	1 119
8.	Gyomor	1 248	8.	Petefészek	1 027
9.	Gége	1 043	9.	Gyomor	927
10.	Vese	886	10.	Hasnyálmirigy	703
			11.	Melanoma	701

* a malignus melanoma külön szerepel

es incidenciaeredmények már nagyban hozzásegítenek bennünket a hazai daganathelyzet áttekintéséhez (9. és 10. táblázat) (Meglepő, hogy a női emlőrák évi új esetszáma megközelíti a férfi tüdőrákot!)

Az elmúlt év folyamán a két nemnél összesen 58 772 daganatot jelentettek be, amely – mivel kettős, vagy többszörös daganatok is előfordultak – 51 136 betegnek felelt meg. Általában megállapíthatjuk, hogy a daganat/beteg arány 112/100-nak bizonyul.

Jelen statisztikában még szerepelnek (nemzetközi statisztikákban nem) a bőr „nem festékes" daganatai is, viszonylag nagy számmal (6379). Nem tudjuk, hogy ezek a daganatok a kettős vagy többszörös tumoroknál milyen arányban jelentek meg, s ezért a betegszámot hogyan befolyásolták? Feltétlenül szükséges az adatok olyan jellegű „tisztítása", olyan program kidolgozása, amely rákregiszterünk adatait tovább finomítja (15).

Miért halunk meg ennyien daganatos megbetegedésben és van-e kiút?

Magyarországon „epidemiológiai válság" van, amelynek lényege, hogy a társadalom és a gazdaság fejlettsége nem indokolja a rendkívül magas halálozási gyakoriságot (10)! Kiemelkedően magas halálozási gyakoriságunkat többféle okra lehet visszavezetni, legalábbis meglehet kísérelni.

Évtizedekre visszanyúló, sokszor önpusztító életmódunk ismert. Táplálkozási stílusunk sem vált előnyünkre, zsírdús, rost-, zöldség- és gyümölcsszegény étkezési szokásaink feltétlenül kockázati tényezőként jelennek meg. Az egy főre eső cigaretta, tömény-szesz-fogyasztásunk igen jelentős, míg pl. fogkrém-fogkefe felhasználásunk viszonylag alacsony. Környezetünk szennyezettsége régi problémánk, csakúgy, mint a reguláris szűrések hiánya (1, 2, 5, 11).

A sugárterápiás fejlesztés az elmúlt években lelassult, s rengeteg a későn felismert, elhanyagolt eset.

Öregedő népesség vagyunk kétségtelenül, de ez a tény is csak egyetlen tényezőként értékelendő, mivel számos európai országban öregebb a népesség, s mégis alacsonyabb a rákhalandóság.

Többen hangsúlyozták már, hogy az ún. „őszinte" orvos-beteg kapcsolat – különböző okok miatt – nem érvényesül maradéktalanul, ami kihat a betegkövetés eredményességére.

A korszerű daganatos betegkövetés alapvető feltétele a programozott tumormarker vizsgálat folyamatos alkalmazása, megfelelő számban és kombinációban. Magyarországon az utóbbi években kb. évi 280 000–300 000 tumormarker-meghatározást végeztek, megyénként szeszélyes megoszlásban, amely szemléletbeli (esetleg anyagi) különbségeket tükröz. Ausztriában, Belgiumban és Hollandiában 2–3,5 millió hasonló vizsgálat történik, megfelelő tervezéssel (7, 14).

A korábban már hivatkozott rokkantsági adatokat is figyelembe véve, feltűnő, hogy míg az utóbbi 25 évben a vezető szív- és keringési halálokok aránya jelentősen csökkent, addig a mentális- és viselkedészavarok, valamint a daganatos betegségek miatti rokkantá nyilvánítás ezzel párhuzamosan kb. 100%-kal emelkedett.

A lelki tényezők, a „lelki egészség" fontosságára már többen felhívták a figyelmet (1). Ausztria és Finnország velünk hasonló gondokkal küszködött a korábbi évtizedekben, daganatos halálozási adataik sok tekintetben nem voltak jobbak, mint a mieink. Tény, hogy a társadalmi fejlődés előnyösebb útján hamarabb tudtak elindulni, amely az anyagi jóléttel párhuzamosan lelki tartást is eredményezett (15).

Eddig nem volt megfelelő szűrési stratégiánk, pedig a reguláris szűrések a halálozási arány csökkentésének elsőrendű zálogát képezik (16)!

Halálozási adatainkból kitűnik, hogy – mint korábban említettük – a gyakoriság állandó emelkedése 1999–2000. között megtört. Okát pontosan nem ismerjük, de elképzelhető, hogy az egészségügy erőfeszítései mellett az emberek többet törődnek magukkal, s egészségi állapotuk észlelése a személyi higiéné részévé kezd válni, amely a szemléletválto-

zással lehet kapcsolatos. Lehetséges, hogy az osztrák-finn utat is be tudjuk majd járni. Ehhez nyújthat vezérfonalat és segítséget az Egészséges Nemzetért Népegészségügyi Program 2001–2010, amely a jövőben az *Egészség Évtizedének Johan Béla Nemzeti Programja* néven bővül és folytatódik.

Itt van tehát a kedvező „lélektani pillanat", amikor az egészségügy munkája és lelkesedése, a lakosság felismerése és aktív részvétele a kormányzati szándékkal találkozhat.

IRODALOM: 1. *Andersen, R. E.:* Healthy people 2010. Physician and Sportsmed. 2000, *28,* 7-8. – 2. *Bodó M, Döbrössy L, Liszka Gy és mtsai:* Rákszűrés Magyarországon: Modellprogramok világbanki támogatással. Orv. Hetil., 1997, *138,* 1801-1804. – 3. *Bray, F., Sankila, R., Ferlay, J., Parkin, D. M.:* Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 1995. Eur. J. Cancer, 2002, *38,* 99-166. – 4. Demográfiai évkönyv kötetei, KSH, Budapest 1975-2000. – 5. *Döbrössy, L. (szerk.):* Prevention in Primary Care: Recommendations for promoting good practice. World Helth Organization, Copenhagen. 1994. – 6. *Döbrössy, L.:* Cancer mortality in central-eastern Europe: facts behind the figures. Lancet Oncol, 2002, *3,* 374-381. – 7. *Eckhardt S.:* A tumormarker kutatás mai helyzete és jövő kilátásai. Orvosképzés, 1995, *3,* 4-11. – 8. Egészséges Nemzetért Népegészségügyi Program 2001–2010. Célprogram a népegészségügyi problémák megelőzésére Magyarországon. Eü. Közlöny, 2001, *51,* 2237-2322. – 9. *Greenlee, R. T., Hill-Harmon, M. B., Murray, T. és mtsa:* Cancer Statistics, 2001. CA. Cancer. J. Clin., 2001. *51,* 15-36. – 10. *Józan P.:* A halandóság alapirányzata a 20. században és az ezredforduló halálozási viszonyai Magyarországon. Magyar Tudomány 2002, *4,* 419-439. – 11. *Kásler M., Ottó Sz.:* A rosszindulatú daganatok másodlagos megelőzése, korai felkutatása („szűrése"). Orv. Hetil., 1993, *134,* 473-480. – 12. *Kásler M. (szerk.):* Onkoterápiás protokoll. Springer Hungarica, Budapest, 1994. – 13. *Kásler M. (szerk.):* Az onkoterápia irányelvei. B+V (medical and technical) Lap- és Könyvkiadó Kft., Budapest. 2001. – 14. *Ottó Sz., Schumann B.:* A tumormarker vizsgálatok tervezése és fejlesztése Magyarországon. Lege Artis Med., 1999, *9,* 114-117. – 15. *Ottó Sz., Kásler M.:* Rákmortalitás és -incidencia hazánkban, az európai adatok tükrében. Magyar Onkol., 2002, *46,* 111-117. – 16. *Smith, R. A., Mettlin, C. J., Johnston, Davis. K. és mtsai:* American Cancer Society Guidelines for the early detection of cancer. CA Cancer J. Clin., 2000, *50,* 34-49. – 17. Statisztikai adatok Magyarország 1999. évi egészségügyi helyzetéről. Népegészségügy, 2000, *6,* 55-57.

(Ottó Szabolcs dr., *Budapest,* Ráth Gy. u. 7–9. 1122)

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

A LOTUS THERME Szállodaüzemeltető Kft.,
a Rogner Hotel & Spa Lotus Therme hévízi szállodájába

reumatológus
vagy fiziotherápiás szakorvosokat keres.

A gyógyidegenforgalomban szerzett tapasztalat, a németnyelv-tudás, a hagyományos orvoslás mellett a wellness, ayurveda, keleti gyógymódok iránti érdeklődés előnyt jelent.

Magyar és német nyelvű, fényképes önéletrajzzal ellátott pályázatát a 8380 Hévíz, Lótuszvirág u. 1. címre várjuk.

Érdeklődni munkanapokon a 06 (83) 500-163-as telefonszámon, munkaidőben lehet.

Aventis

Magyarországon évente legalább további
45.000
kardiovaszkuláris esemény lenne megelőzhető![1]
TRITACE® Terápia és prevenció[2-12]

Miért pont TRITACE®?!

Mert a TRITACE® prevenciós kezeléssel

évente legalább további
45.000
kardiovaszkuláris esemény lenne elkerülhető Magyarországon![1]

1. HTSZ.2003;(Suppl 1)8:43-49
2. 15.398/40/2001. OGYI alk. előírás
3. N Engl J Med 2000;342:145-153
4. Lancet 2000;355:253-259
5. Circulation 2001;103:919-925
6. JAMA 2001;285:2719-2728
7. JAMA 2002;288:2421-2431
8. Diab Care 2002 jan;25(1): 134-147
9. Circulation 2001;104:1577-1579
10. Heart J 2003;24:28-66
11. Agyérbetegségek 2002 július; 8.évf:4-8
12. JAMA 2002;288:1388-1395

Alkalmazás előtt kérjük olvassa el a részletes alkalmazási előírást: OGYI eng.sz.: 15.398/40/2001.
További információért forduljon irodánkhoz: **Aventis Pharma Kft.** 1036 Budapest, Lajos u. 48-66.
Tel.: (1) 4545 400 • Fax: (1) 4545 401 • E-mail: hungary@aventis.com Web: www.aventis.hu, www.tritace.hu

Szívműtétek után jelentkező gyulladás és fájdalom kezelése nimesuliddal

Alotti Nasri dr.[1], Bodó Éva dr.[1], Gombocz Károly dr.[1], Gábor Valéria dr.[2] és Rashed Aref dr.[1]

Zala Megyei Kórház, Szívsebészeti Osztály, Zalaegerszeg (osztályvezető főorvos: Alotti Nasri dr.)[1]
Patológiai Osztály, Zalaegerszeg (osztályvezető főorvos: Sipos József dr.)[2]

Bevezetés: A nimesulid (Mesulid) egy nem szteroid gyulladásgátló gyógyszer (NSAID), mely hatását a ciklooxigenáz-2 (COX-2) izoenzim szelektív gátlása révén fejti ki. A nimesulid hatékonyságát szívműtétek után COX-1 izoenzim inhibitorral hasonlítottuk össze. *Betegek és módszer:* Prospektív tanulmányunkba 200 extracorporalis keringés védelmében operált szívbeteget vontunk be. 100 beteg a posztoperatív időszakban rutinszerűen napi 2 × 100 mg nimesulidot kapott (M csoport). 100 betegnek napi 2 × 275 mg naproxent tartalmazó gyógyszert adtunk (A csoport). Mindkét csoportban vénás vérmintákból határoztuk meg a fehérvérsejtszám (FVS), a vörösvérsejt-süllyedés (We), a C-reaktív protein (CRP) értékét a műtét előtt közvetlenül és a műtét után az első öt posztoperatív napon. Az említett betegek közül 20–20 esetben vénás vérmintából meghatároztuk az interleukin-6 (IL-6) és a szolúbilis tumornekrózis faktor receptor-I (sTNF-RI) szintjét. A két csoportnak a vizsgált gyógyszerekkel összefüggő posztoperatív szövődményeit, és gyógyszer-mellékhatásait hasonlítottuk össze. Vizuális analóg fájdalom skálát használtunk a gyógyszerek alkalmazása előtt és után. A statisztikai feldolgozást student t-próbával és Kruskal–Wallis-teszttel végeztük. *Eredmények:* egyik csoportban sem alakult ki a vizsgált gyógyszerek alkalmazásából adódó, életet közvetlenül veszélyeztető komplikáció. Az A csoportban 7 esetben (7%) lépett fel gastrointestinalis mellékhatás, míg az M csoportban ilyet nem tapasztaltunk. A vizsgálati protokollban megállapított gyógyszeradagot az A csoportban 11, az M csoportban 3 esetben kényszerültünk emelni, ill. a másik gyógyszerrel, kiegészíteni. Sem a laboratóriumi vizsgálatok eredményeiben, sem a vizuális analóg fájdalomskála alapján nem találtunk szignifikáns különbséget a két gyógyszer között. *Következtetés:* A nimesulidnak a posztoperatív gyulladásgátlás és fájdalomcsillapítás terén észlelt hatékonysága megegyezik a vizsgált COX-1 inhibitor készítmény hatékonyságával, de alkalmazása a szívműtétek után kevesebb gastrointestinalis mellékhatással jár.

Kulcsszavak: posztoperatív fájdalomcsillapítás, COX-2-inhibitor, nimesulid, szívsebészet

Management of postoperative inflammatory response and pain with nimesulid following cardiac surgery. *Introduction:* Nimesulid (Mesulid) is a non-steroid anti-inflammatory drug (NSAID), acting by the selective inhibition of the Cyclooxygenase-2 (COX-2) isoenzyme. In this study the efficacy of nimesulid following cardiac surgery has been investigated in comparison with that of a COX-1 isoenzyme inhibitor drug. *Patients and methods:* 200 cardiac surgical patients operated on cardiopulmonary bypass have been involved in this prospective study. 100 patients received 100 mg. nimesulid bd. routinely in the postoperative period (group M). Another 100 patients were given 275 mg naproxen bd. (group A). In both groups the White Blood Cell (WBC), the blood sedimentation (We), the C-Reactive Protein (CRP) levels were determined from venous blood samples before the operation and on the first five postoperative days. Venous blood samples of 20 patients of each group in the same period were used to determine the Interleukin-6 (IL-6), and the Soluble Tumour Necrosis Factor Receptor-I (sTNF-RI) levels. Postoperative complications related to the use of the investigated drugs as well as the side effects have been compared in the two groups. A visual analogue pain scale was used before and after drug administration. Kruskal Wallis and student t tests were used for the statistical analysis. *Results:* No serious complication related to the use of the investigated drugs has developed in either group. In group A gastrointestinal side effect were recorded in 7 cases (7%) whilst in group M no such complaints were found. Drug doses defined in the study protocol had to be raised or another drug had to be added in 11 and 3 cases in group A and M respectively. Neither the laboratory findings, nor the visual pain scale results have not shown any significant difference between the groups. *Conclusion:* the efficacy of nimesulid in postoperative inflammatory inhibition and pain relief has proved equal to that of the investigated COX-1 inhibitor drug, however less gastrointestinal side effects have been related to its administration.

Key words: postoperative pain management, COX-2 inhibitor, nimesulid, cardiac surgery

A világszerte széles körben alkalmazott, nem szteroid gyulladásgátló gyógyszereknek (NSAID) kettős farmakológiai hatásuk van. Gyulladáscsökkentő hatásukat a gyulladásos körfolyamatban kulcsszerepet betöltő helyi hormon, a prosztagalandin szintézisének gátlásával, fájdalomcsillapító hatásukat pedig a

1. táblázat: A perioperatív fő adatok

	M csoport	A csoport	p
Kor	61,1 ± 7,1	61,7 ± 9,1	Ns
Nem (férfi/nő)	72/28	74/26	Ns
Műtét hossza (perc)	221 ± 36	217 ± 33	Ns
Aorta lefogási idő (perc)	66 ± 11	68 ± 9	Ns
Intenzív ápolás (óra)	45 ± 5,1	46 ± 5	Ns
Coronaria műtét (eset)	68	70	Ns

Ns = nem szignifikáns

2. táblázat: A vérvételi protokoll

Vizsgálat típusa	Preop. (T1)	1. posztop. nap (T2)	2. posztop. nap (T3)	3. posztop. nap (T4)	4. posztop. nap (T5)	5 posztop. nap (T6)	Betegek száma
We	+	–	–	–	–	+	200
FVS	+	+	+	+	+	+	200
CRP	+	+	+	+	+	+	200
IL-6	+	–	–	+	+	+	40
sTNF-RI	+	–	–	+	+	+	40

T = vérvétel ideje; We = vörösvérsejt-süllyedés; FVS = fehérvérsejtszám, CRP = C-reaktív protein; IL-6 = interleukin-6; sTNF-RI = szolúbilis tumornekrózis faktor receptor I

szövetsérülés hatására aktivizáló ciklooxigenáz enzim (COX) blokkolásával fejtik ki. Mai ismertünk szerint a COX-nak két formája van: a COX-1 és a COX-2 izoenzim. Az utóbbit 1992-ben *Xie és munkatársai* írták le először (10). A COX-2 izoenzim gyulladás során jelentős mennyiségben képződik. A legtöbb, jelenleg használt NSAID főleg a COX-1 izoenzim gátlásával fejti ki hatását. A COX-1 izoenzim fiziológiás módon szabályozza a gyomornyálkahártya védelmét biztosító intestinalis prosztaglandin (PG_{I2}) szintézisét. Értelemszerű tehát, hogy a COX-1 gátlása – közvetett módon – gyomornyálkahártya-sérülést okoz. E mucosasérülés az egyik klinikai manifesztációja a gyomorvérzés, mely komoly mellékhatása a legtöbb NSAID-nak. A nimesulid (Mesulid®) egy NSAID, fájdalom- és lázcsillapító hatású törzskönyvezett gyógyszer, mely szelektíven gátolja a COX-2 izoenzimet. A gyógyszer fő javallata: akut és krónikus mozgásszervi fájdalmak, gyulladásos és degeneratív ízületi betegségek. A nimesulid fájdalomcsillapító, gyulladásgátló hatékonysága a szívsebészetben nem ismert.

Extracorporalis keringésben végzett szívműtétek után, a korai időszakban fájdalom, ill. gyulladásos válaszreakció figyelhető meg. A gyulladásos válaszreakció gastrointestinalis szövődményként is megnyilvánulhat. A szívműtétek utáni fájdalom jelentős része vázizom, csont, ill. ízületi eredetű.

A legtöbb szívműtét utáni gyógyszeres terápia rövid vagy hosszú távra NSAID, ill. antikoagulációs gyógyszereket tartalmaz. Ilyen értelemben fokozódik a korai és/vagy a késői gastrointestinalis vérzés előfordulási esélye. Jelen prospektív, randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatunkkal a nimesulid hatékonyságát hasonlítottuk össze egy COX-1 izoenzim inhibitor gyógyszerrel a szívműtétek utáni korai időszakban.

Betegek és módszerek

A Zala Megyei Kórház etikai bizottságának engedélye és a vizsgálatba bevont betegek írásbeli beleegyezése, valamint az alábbi kizárási kritériumok alkalmazása után prospektív vizsgálatunkba 200 egymást követő, programozott vagy akut, extracorporalis keringés védelmében operált szívbeteget vontunk be. Közülük random módon 100 betegnek a posztoperatív időszakban rutinszerűen napi 2 × 100 mg nimesulidot adtunk (M csoport). A maradék 100 beteg képezi a kontrollcsoportot, ahol napi 2 × 275 mg naproxent tartalmazó gyógyszert (Apranax) alkalmaztunk (A csoport).

A vizsgálatból való kizárás az alábbi szempontok alapján történt:

1. Hatóanyaggal és segédanyaggal szembeni ismert túlérzékenység. 2. Kórtörténetben szereplő szalicilátokkal vagy NSAID-szerrel szembeni túlérzékenységi reakció (pl. bronchospasmus, rhinitis, urticaria). 3. Aktív peptikus gastroduodenalis fekély. 4. Súlyos vesekárosodás. 5. Májkárosodás. 6. Anginás fájdalom. 7. Amennyiben a beteg nem egyezik a vizsgálatba. 8. Halálozás a vizsgálat befejezése előtt.

A betegek alap demográfiai és műtéti adatait az *1. táblázat* szemlélteti. Mindkét csoportban vénás vérmintákból határoztuk meg a fehérvérsejtszám (FVS), a vörösvérsejt-süllyedés (We), a C-reaktív protein (CRP) értékét a műtét előtt közvetlenül és a műtét utáni első öt posztoperatív napon. Az említett betegek közül 20–20 beteg vénás vérmintájából meghatároztuk az interleukin-6 (IL-6) és a szolúbilis tumornekrózis faktor receptor I (sTNF-RI) szintjét (*2. táblázat*). Az egyórás vörösvérsejt-süllyedést hagyományos eljárással határoztuk meg. A FVS-t (normális tartomány: 4,0–10,0 G/l) CELL-DYN 3500 típusú hematológiai automatával a CRP-szintet (normális tartomány: 0–8 mg/l) immunturbidimetriás úton Olympus AU 600 kémiai automata segítségével határoztuk meg. Az IL-6 és sTNF-RI szintjét –80 °C-on tárolt savókból, ELISA-módszerrel

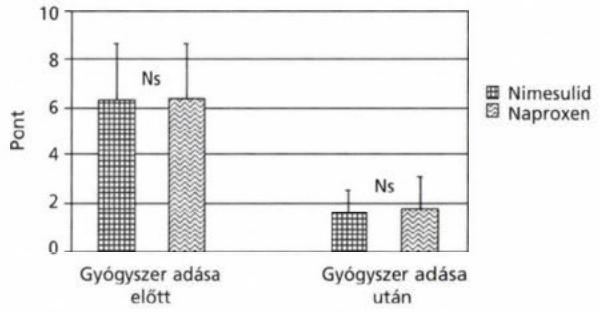
mértük (Quantikine, R & D Systems, Inc. Minneapolis, USA). A fájdalom becslésére 10 fokozatú vizuális analóg fájdalomskálát használtunk a gyógyszerek alkalmazása előtt és után, ahol a 10-es érték a legerősebb fájdalom jelenlétére utalt.

A két gyógyszer használatával összefüggő szövődményeket, ill., mellékhatásokat regisztráltuk. Amennyiben a betegek a gyógyszerbevétele után egy órával olyan fájdalmat jeleztek, mely további fájdalomcsillapító alkalmazását igényelte volna, akkor az alkalmazott gyógyszert a korábbi adagban megismételtük, vagy a másik gyógyszert adtunk.

Statisztikai analízis: Az alap demográfiai adatok valamint a vizuális analóg fájdalom teszt eredményeit átlag ± SD formájában adtuk meg, statisztikai feldolgozására a student *t*-tesztet alkalmaztunk. A laboratóriumi adatokat boksz-plot formájában ábrázoltuk. Az ábrákon a minimum-maximum, medián, interkvartilis tartomány érékeit tüntettük fel. A két vizsgált csoport közötti különbséget a nem parametrikus Kruskal–Wallis-teszttel vizsgáltuk. A szignifikáns különbséget $p < 0,05$ esetén állapítottuk meg.

Eredmények

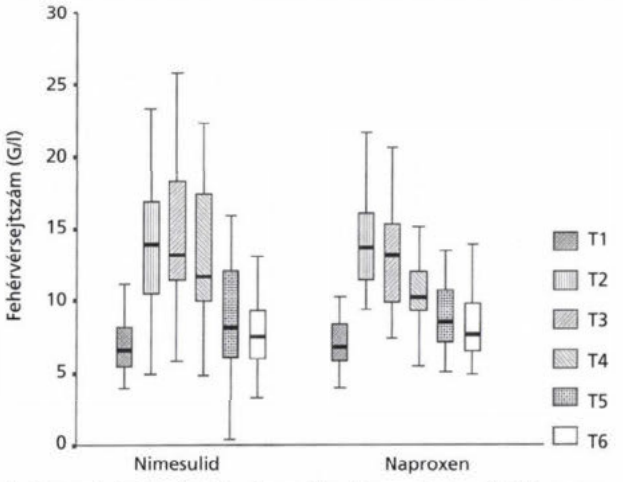
Mindkét csoportban egyértelmű analgetikus hatás mutatkozott (*1. ábra*), azonban az A csoportban 11 alkalommal, az M csoportban pedig csak 3 alkalommal kényszerültünk kiegészítő dózis, illetve gyógyszer adagolására a protokoll szerint. Sem a fájdalomcsillapítás előtt, sem ez után a két csoport között nem volt szignifikáns különbség a vizuális analóg skálán mért értékek vonatkozásában. A *3. táblázat* összefoglalja a két gyógyszer adásával összefüggésben hozható mellékhatásokat, szövődményeket. A naproxen csoportban bekövetkezett gastrointestinalis vérzések közül egy esetben transzfúzióra kényszerültünk. A nimesulid csoportban tapasztalt veseelégtelenség konzervatív terápia hatására megszűnt. A We átlagértéke az 5. posztoperatív napon a műtét előtti átlagértéknek közel háromszorosa volt mindkét csoportban, a csoportok között nem volt szignifikáns különbség [M vs. A csoport: preop. We: 15 (8,7–25,7) vs.17,5 (12,7–37) mm/h, 5. posztop. We: 71,5 (40,7–85,5) vs. 65,5 (46–75,7) mm/h]. Mindkét csoportban jelentős leukocytosis volt megfigyelhető a műtét napján és a második postoperatív napon. A továbbiakban az FVS csökkent, a csoportok között szignifikáns különbség nem volt igazolható (*2. ábra*). A CRP, az IL-6 és az sTNF-RI változásait a *3., 4. és 5. ábrák* szemléltetik. Mindhárom marker szintje szignifikánsan emelkedett a posztoperatív időszakban mindkét csoportban, s még az 5. napon is a normális értéknek a többszöröse volt. A változások tendenciáját illetően nem tapasztaltunk lényeges különbséget a két csoport között.



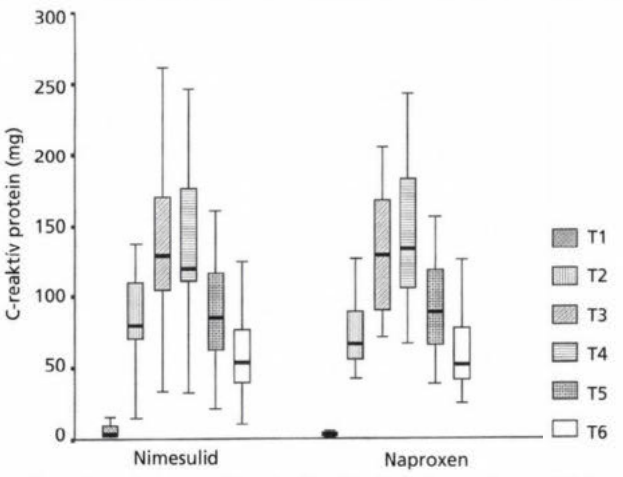
1. ábra: A betegek által becsült fájdalom mértéke vizuális analóg skálán

3. táblázat: A gyógyszer adásával összefüggésbe hozható mellékhatások, szövődmények

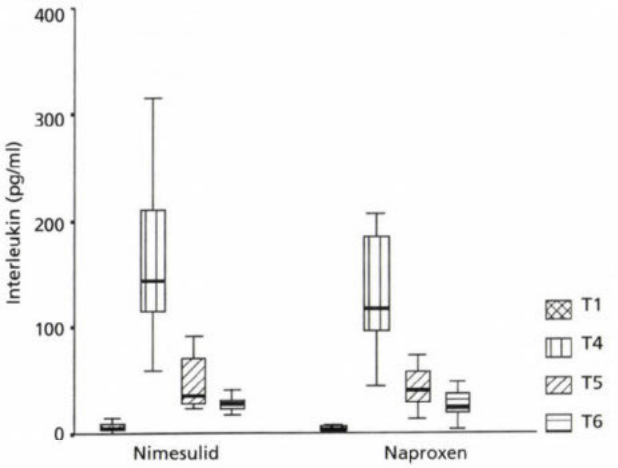
Szövődmény típusa	M csoport	A csoport
Gastrointestinalis vérzés	0	7
Veseelégtelenség	1	0
Allergia	0	0



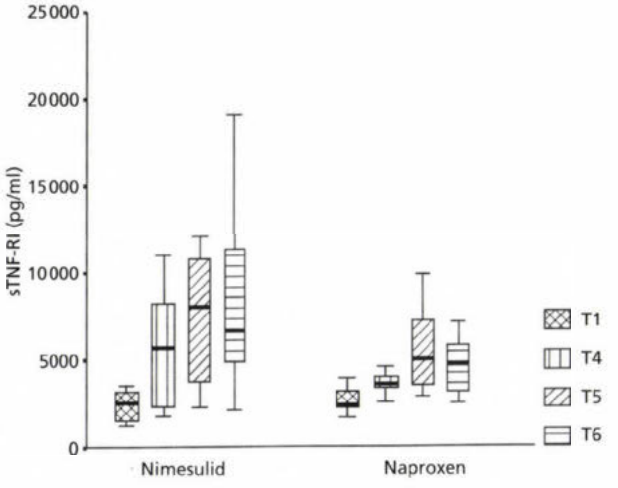
2. ábra: A fehérvérsejtszám változása a nimesulid és a naproxen csoportban
T1–T6 = l. a 2. táblázat



3. ábra: C-reaktív protein szintjének változása a nimesulid és a naproxen csoportban
T1–T6 = l. a 2. táblázat



4. ábra: Az interleukin-6-szint változása a nimesulid és a naproxen csoportban
T1–T5 = l. a 2. táblázat



5. ábra: A szolábilis tumornekrózis faktor receptor I (sTNF-RI) szintjének változása nimesulid és a naproxen csoportban
T1–T5 = l. a 2. táblázat

Megbeszélés

A szívsebészeti műtétek utáni fájdalom jelentős részét a thoracotomiával járó csont-, ízület- és vázizomsérülések okozzák. Természetesen nem elhanyagolható a mellhártya és a medistinalis lágyrész sebészi sérüléseinek szerepe sem. Egy-két nappal a műtétek után a kábító fájdalomcsillapítók elhagyhatók, és a fájdalom enyhítésére NSAID szereket szokás használni. A legújabb klinikai vizsgálatok azt mutatják, hogy a nagy sebészeti beavatkozásoknál is előnyös e szerek korai bevezetése (1). A legtöbb, jelenleg használt NSAID mindkét COX izoenzimet gátolja, bár a gátlás mértékében jelentős különbségek vannak egyes gyógyszerek között (2, 3). Az *in vitro* vizsgálatok azt igazolják, hogy a szelektív COX-2-gátlók ulcerogen hatása jóval gyengébb, mint a többi NSAID szeré (4), e tanulmány szerint a pleurális és peritonealis exsudatumban a COX-2 inhibitor a többi NSAID szernél hatékonyabban gátolja a prosztaglandinok bioszintézisét, a gyomorban és a vesében azonban gyenge szintézisgátlónak bizonyult. A tradicionálisan alkalmazott NSAID szerek használatával járó kedvezőtlen mellékhatások kiküszöbölése miatt a COX-2-gátló fájdalomcsillapítók az utóbbi években nagyon elterjedtek, főleg az osteoarthritis, az akut és idült gyulladásos és degeneratív mozgásszervi fájdalmak kezelésében. A nimesulid egy szelektív COX-2-gátló gyógyszer, melynek COX-1-gátló hatása a terápiás dózisban elhanyagolható, hiszen a COX-1 IC_{50} eléréséhez a maximális plazmakoncentráció legalább 2–3-szorosára lenne szükség (5). A gyógyszer gyorsan felszívódik a gastrointestinalis traktusból, fájdalomcsillapító hatása már 20–30 percen belül jelentkezik, és a teljes klinikai hatás 24 óra alatt felépül (6, 7). Korábbi tanulmányok feltételezik, hogy a nimesulid a TNF-α gátlásán keresztül fejti ki hatását (8, 9). Közismert pedig, hogy a TNF-α szabályozza a hyperalgesiát okozó citokinek (IL-1β, IL-8) képződését. Jelen összehasonlító tanulmányunkban a nimesulid klinikai hatékonyságát vizsgáltuk szívműtétek után. Az összehasonlításra alkalmazott fájdalomcsillapító (naproxen) azonos koncentrációban bénítja mindkét COX izoenzimet (10).

Az általunk alkalmazott laboratóriumi eljárásokkal sikerült igazolni a gyulladás jelenlétét mindkét csoportban a posztoperatív szakban. Ez a jelenség az extracorporalis keringés alkalmazását követő gyulladásos válaszreakcióra jellemző. A mért értékek az ötödik posztoperatív napon csökkentek ugyan, azonban továbbra is a normális tartományok felett voltak. Mivel szignifikáns különbséget nem találtunk az általunk vizsgált, gyulladásos válaszreakciót igazoló markerek viselkedésében, így nem tudtuk igazolni az egyik gyógyszer előnyét a másikkal szemben a gyulladás csökkentése terén. Megjegyzendő, hogy annak ellenére, hogy szignifikáns statisztikai különbség nem volt igazolható, az eredményekből kitűnik, hogy a 3., 4. és 5. posztoperatív napon az sTNF-RI szintje az M csoportban nagyobb volt, mint az A csoportban. Ez a megfigyelés indirekt módon arra enged következtetni, hogy a nimesulid alkalmazása nagyobb TNF-α-gátlással járt. A vizsgálat során alkalmazott két gyógyszer hatásos analgetikumnak mutatkozott.

A nimesulid kedvezőbb klinikai hatását mutatja az, hogy ebben a csoportban kevesebb alkalommal volt szükség kiegészítő fájdalomcsillapításra és szignifikánsan kevesebb gastrointestinalis szövődmény jelentkezett. Kétségtelen, hogy nagyobb populáción végzett klinikai vizsgálat esetleges további mellékhatásbeli különbségekre világítana rá. Vizsgálatunk kimutatta, hogy a nimesulidnak a posztoperatív gyulladásgátlás és fájdalomcsillapítás terén észlelhető hatékonysága megegyezik a vizsgált COX-1-inhibitor készítmény hatékonyságával, de alkalmazása a szívműtétek után kevesebb gastrointestinalis mellékhatással jár.

IRODALOM: 1. *Bálint G.:* Nem-szteroid gyulladáscsökkentők a klinikai gyakorlatban: Golden Book Kiadó, Budapest., 1997, 24. old. – 2. *Bennett, A., Villa, G.:* Nimesulid: an NSAID that preferentially inhibits COX-2, and has various unique pharmacological activities. Exp Opin Pharmacother., 2000, *1*, 277-286. – 3. *Bernareggi, A.:* Clinical pharmacokinetics of nimesulid. Clin. Pharmacokinet., 1998, *35*, 247-274. – 4. *Cryer, B., Feldman, M.:* Cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 selectivity of widely used nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Am. J. Med., 1998, *104*, 413-421. – 5. *Davis, R., Brodgen, R. N.:* Nimesulid. An update of its pharmacodynamic properties, and therapeutic efficacy. Drugs., 1994, *48*, 431-454. – 6. *Engelhardt, G.:* Pharmacology of meloxicam, a new nonsteroidal anti-inflammatory drug with an improved safety profile through preferential inhibition of COX-2. Br. J. Rheumatol., 1996, *35 (Suppl. 1)*, 4-12. – 7. *Ferreira, S. H.:* The role of interleukins and nitric oxide in the mediation of inflammatory pain and its control by peripheral analgesics. Drugs., 1993, *46 (Suppl. 1)*, 1-9. – 8. *Meade, E. A., Smith, W. L., DeWitt, D. L.:* Differential inhibition of prostaglandin endoperoxide synthase (cyclooxygenase) isoenzymes by aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. J. Biol. Chem., 1993, *268*, 6610-6614. – 9. *Mitchell, J. A., Akarasereenont, P., Thiemermann, C. és mtsai:* Selectivity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and inhibitors of constitutive and inducible cyclooxygenase. Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 1993, *90*, 11693-11697. – 10. *Xie, W., Merrill, J. R.:* Mitogen-inducible prostaglandin G/H synthase: a new target for nonsteroidal antiinflammatory drugs. Drug. Dev. Res., 1992, *25*, 205-211.

(Alotti Nasri dr., *Zalaegerszeg*, Zrinyi u. 1. 8900
e-mail: nalotti@hotmail.com)

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ
könyveiből



A pszichiátria rövidített kézikönyve

Szerkesztette: Füredi János, Németh Attila, Tariska Péter

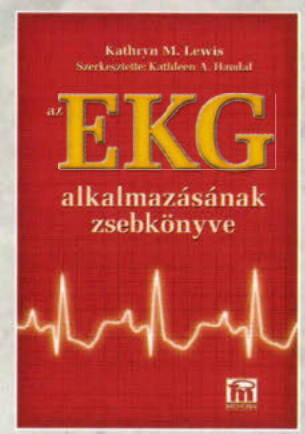
Ez a könyv A pszichiátria magyar kézikönyve és a Magatartástudományok című szakkönyv ismeretanyagának rövidebb, rendszerező összefoglalása. Fejezeteinek szerzői a magyar pszichiátria kiemelkedő tudással és tapasztalattal rendelkező szakemberei; bemutatják a pszichés folyamatok genetikai, neurokémiai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

Formátum: 168 × 238 mm *Terjedelem:* 420 oldal *Bolti ár:* 5400 Ft

Kathryn M. Lewis

Az EKG alkalmazásának zsebkönyve

Szerkesztette: Kathleen Handel
Fordította: Jancsó Ágnes



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

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

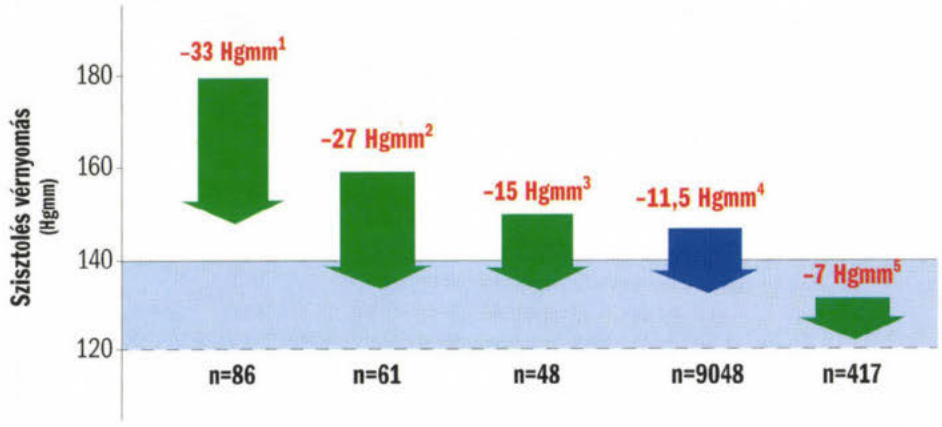
MEDICINA



NORVASC®
amlodipin
Minden milliméter számít...

Minden milliméter számít...

NORVASC – a kiindulási értékkel arányosan csökkenti a vérnyomást



NORVASC-kal

- a nagy rizikójú hipertóniás betegek többsége eléri a célvérnyomást[4]
- kevesebb stroke fordul elő[4]
- kevesebb új diabetes[4]
- kevesebb K-anyagcserezavar keletkezik[4]

Rövidített alkalmazási előírás

Hatóanyag: 5 mg, illetve 10 mg amlodipinum tablettánként.
Javallatok: Hypertonia vagy ischaemiás szívbetegség kezelése.
Ellenjavallat: Hatóanyag iránti túlérzékenység, gyermekkor, instabil angina, szignifikáns aorta stenosis, terhesség, szoptatás.
Adagolás: Naponta egyszer 5 mg, ami szükség esetén 10 mg-ra emelhető.
Mellékhatások: Fejfájás, ödéma, fáradékonyság, aluszékonyság, hányinger, hasi fájdalom, kipirulás, palpitatio és szédülés. Ezenkívül a bélműködés megváltozása, arthralgia, asthenia, dyspnoe, dyspepsia, gingiva hyperplasia, gynecomastia, impotencia, gyakoribb vizelés, hangulati változások, myalgia, viszketés, kiütések, látászavar és ritkán erythema multiforme fordult elő, igen ritkán - leginkább cholestasissal összefüggő - sárgaságot és májenzim-emelkedést jelentettek.
Gyógyszerkölcsönhatások: Ez ideig nem ismeretesek.

Figyelmeztetés: Terhesség és szoptatás időszaka alatt csak az előny/kockázat gondos mérlegelésével adható, mivel biztonságos alkalmazhatósága nem bizonyított. Időseknek, vesebetegeknek és szívelégtelenségben szenvedőknek a szokásos adagok adhatók. Májkárosodás esetén fokozott körültekintéssel kell adni. Az amlodipin nem dializálható.
Megjegyzés: ℞ Csak vényre adható ki.
Csomagolás: 30 tabl. (5 mg) – Fogy. ár: 3020 Ft. Tb.-tám.: 1624 Ft
30 tabl. (10 mg) – Fogy. ár: 5144 Ft. Tb.-tám.: 2814 Ft
További információkért kérjük, tanulmányozza a részletes alkalmazási előiratot.
Az előirat OGYI eng. száma: 516/41/2002

A NORVASC® a Pfizer bejegyzett védjegye
© 2003 Pfizer Inc. Minden jog fenntartva
Pfizer Kft. 1123 Budapest, Alkotás utca 53. MOM Park „F" épület
NORV-2003/III/35

Pfizer

Irodalomjegyzék
1. Calvo et al. Clin Drug Invest (19) 317-26, 2000 **2.** Putnam et al. Am J Hypertens (13 pt2) 139A, 2000 **3.** Grimm et al. Am J Hypertens (13 pt2) 134A, 2000 **4.** Major Outcomes in High-Risk Hypertensive Patients Randomized to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Calcium Channel Blocker vs Diureticum. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT), JAMA, 2002; 288:2981-2997
5. Pitt et al. Circulation (102) 1503-10, 2000

Epilepsziasebészet gyermekkorban: elmélet és gyakorlat

Fogarasi András dr.[1], Neuwirth Magdolna dr.[1], Gyorsok Zsuzsa dr.[2], Czirják Sándor dr.[2], Vajda János dr.[2] és Bognár László dr.[2]

Magyarországi Református Egyház Bethesda Gyermekkórháza, Budapest (főigazgató: Velkey György dr.)[1]
Országos Idegsebészeti Tudományos Intézet, Budapest (főigazgató: Nyáry István dr.)[2]

A gyermekpopuláció 1–1,5%-a szenved epilepsziában, mintegy 20%-uk a legmodernebb gyógyszeres kezelés mellett sem válik rohammentessé. A gyógyszerrezisztens betegségek egy részénél azonban az epilepsziás góc körülírható úgy, hogy annak eltávolítása a rohamokat megszüntetheti vagy számukat jelentősen mérsékelheti deficittünetek kialakulása nélkül. A műtéti kivizsgálás robbanásszerű fejlődéséről az idegsebészeti és aneszteziológiai technikák fejlődésével párhuzamosan az 1990-es évek elejétől beszélhetünk. A felnőttkori epilepsziasebészeti kivizsgálásról és kezelésről a közelmúltban több összefoglaló dolgozat jelent meg, a gyermekkori vonatkozásokról és az eddigi műtéti eredményekről azonban nem készült részletes magyar nyelvű tanulmány. A szerzők dolgozatukban a gyermekkori epilepsziasebészeti kivizsgálás legfontosabb lépéseit (anamnézisfelvétel, fizikális vizsgálat, képalkotó vizsgálatok, standard és tartós video-EEG-felvételek, neuropszichológia) és a leggyakoribb műtéttípusokat (laesionectomiák, standardizált műtétek, rostátmetszések) mutatják be az MRE Bethesda Gyermekkórházában vizsgált és az Országos Idegsebészeti Tudományos Intézet Gyermekosztályán operált epilepsziás betegek anyagával illusztrálva. A két intézet együttműködése keretében az elmúlt tíz évben 58 gyermeknél történt epilepszia miatt műtét, a legfiatalabb páciens a műtét időpontjában 16 hónapos volt. Leggyakrabban dysplasia vagy benignus tumor miatt resectiós műtét történt, de számos callosotomia és hemisphaerotomia is szerepel az összegyűjtött műtéti anyagban. Mivel az időben elvégzett epilepszia műtét a rohamok megszűnésén vagy számának jelentős csökkenésén túl a pszichomotoros fejlődés felgyorsulásában is nagy szerepet játszik, a szerzők javasolják minden olyan refrakter epilepsziában szenvedő gyermeknél, akinél az epilepszia sebészeti beavatkozásnak egyértelmű ellenjavallata nincs, a sebészeti kivizsgálás minél korábbi beindítását.

Kulcsszavak: epilepszia sebészeti kivizsgálás, gyermekek, EEG, diagnosztika, terápia, prevenció

Epilepsy surgery in childhood: theory and practice. 1–1,5% of the Hungarian child population has epilepsy, and around 20% of them produces seizures in spite of modern antiepileptic drugs. A part of the pharmaco-resistant children may benefit from surgical removal of the epileptogenic focus. Presurgical evaluation has been developed a lot since the progress of neuroimaging, video-EEG monitoring, neuropsychology, and neurosurgical techniques in the 1990s. Authors summarize the important steps of presurgical evaluation in epileptic children emphasizing the role of history taking, physical examination, neuroimaging, standard EEG, long term monitoring, and neuropsychology. They describe the surgical treatment of the most important epilepsy syndromes in childhood analyzing the data of 58 epileptic children examined in the Bethesda Children's Hospital and operated in the National Institute of Neurosurgery (Budapest, Hungary). Age of children at surgery was between 16 months and 18 years, dysplasia and benign tumors covered etiology in 59% of the cases. The most frequent intervention was resection; however also some callosotomies and hemispherotomies were completed. Authors emphasize the importance of early surgical intervention of therapy resistant children in order to prevent the deteriorating effects of epilepsy on childhood psychomotor development.

Key words: presurgical evaluation, epilepsy surgery, children, EEG, diagnostic, therapy, prevention

A gyermekpopuláció 1–1,5%-a szenved epilepsziában, mintegy 20%-uk a legmodernebb gyógyszeres kezelés mellett sem válik rohammentessé (20). A gyógyszerrezisztens betegségek egy részénél azonban az epilepsziás góc körülírható úgy, hogy annak eltávolítása a rohamokat megszüntetheti vagy számukat jelentősen mérsékelheti deficittünetek kialakulása nélkül.

Az időben elvégzett műtét előnye nemcsak a beteg életminőségének javulásában nyilvánul meg (rohammentesség, kognitív fejlődés és szocializáció, potenciálisan toxikus gyógyszerek szedésének felfüggesztése), de a társadalombiztosítási költségeket is drasztikusan csökkenti (kevesebb kórházi felvétel,

Rövidítések: EEG = elektroencefalográfia; MRE = Magyarországi Református Egyház; OITI = Országos Idegsebészeti Tudományos Intézet; FCD = fokális corticalis dysplasia; MRI = mágneses rezonancia vizsgálat; CT = komputertomográfia; PET = pozitronemissziós tomográfia; SPECT = foton emissziós komputertomográfia (single); FLAIR = fluid attenuation inversion recovery

alacsonyabb gyógyszertámogatási és gondozási költség, szülők munkavállalása) (34).

A műtéti kivizsgálás robbanásszerű fejlődéséről (nagy felbontású MRI, video-EEG) az idegsebészeti és aneszteziológiai technikák fejlődésével párhuzamosan az 1990-es évek elejétől beszélhetünk. A felnőttkori epilepsziasebészeti kivizsgálásról és kezelésről a közelmúltban több összefoglaló dolgozat jelent meg (22, 28), a gyermekkori műtéti eredményekről azonban hat évvel ezelőtt készült az utolsó magyar nyelvű tanulmány (38). Dolgozatunkban a gyermekkori epilepsziasebészeti kivizsgálás legfontosabb lépéseit és a leggyakoribb műtéttípusokat mutatjuk be az MRE Bethesda Gyermekkórházában kivizsgált és az Országos Idegsebészeti Tudományos Intézet Gyermekosztályán 1992–2002. között operált epilepsziás betegek anyagával illusztrálva.

Epilepsziaműtét feltételei

Első lépésként fontos tisztázni az epilepszia típusát és a műtéttől várható terápiás eredményt. Néhány gyermekkori epilepszia műtéti megoldása kontraindikált; ide tartoznak egyrészt az életkorhoz kötött benignus kórformák (pl. a benignus centrotemporalis epilepszia), illetve azok a progresszív anyagcserebetegségek, melyeknél sebészi beavatkozás után várható javulás.

Nem feltétlenül javasolt a műtét, ha az epilepszia racionális gyógyszeres terápiával kézben tartható és a képalkotó vizsgálatok nem mutatnak eltérést. Ezekben az esetekben a sebészi beavatkozás kockázata nagyobb lehet az antiepileptikumok okozta mellékhatások veszélyeinél. Természetesen a viharosan induló, napi több tíz rohamot vagy epilepsia partialis continuát okozó ún. katasztrófaepilepsziáknál (pl. Rasmussen-encephalitis) azonnal meg kell kezdeni a műtéti kivizsgálást is, a különböző gyógyszerek és gyógyszerkombinációk lépésről lépésre történő kipróbálása csak időveszteség, a műtéti beavatkozás esélyeit rontja (39). Mindamellett gyógyszeres terápiára jól reagáló epilepszia esetén is műtétet végzünk, ha az epilepsziát okozó patológiás állapot megszűntetése idegsebészeti okokból indokolt (pl. hydrocephalus, malignus tumorok, érfejlődési rendellenességek).

1. táblázat: AZ Országos Idegsebészeti Tudományos Intézet Gyermekosztályán 1992–2002 között elvégzett műtéteket szükségessé tevő epilepszás betegségek etiológiai megoszlása

Etiológia	Műtétek száma
Focalis corticalis dysplasia	20
Benignus tumor	14
Lennox-Gastaut-szindróma	10
Rasmussen-szindróma	7
Hippocampalis sclerosis	3
Sturge-Weber-szindróma	2
Cavernoma	1
Stroke	1
Összesen	58

Az OITI Gyermekosztályán 1992 és 2002 között 244, epilepsziás rosszullétet átélő gyermeknél (< 18 év) történt intracranialis műtéti beavatkozás. Közülük 188 esetben a műtét idegsebészeti – legtöbbször vitális – indikációval történt [hydrocephalus (78), malignus tumor (70), cysta (16), vascularis ok (13), subduralis vérzés (5), craniostenosis (5), tályog (5 esetben)], 58 beavatkozásnál azonban az epilepszia betegség megszüntetése volt az elsődleges cél. E műtéteket szükségessé tevő epilepsziák etiológiai megoszlását az *1. táblázat* tartalmazza.

Epilepsziasebészeti kivizsgálás lépései

Anamnézis

A családi anamnézis megismerése segíthet olyan öröklődő epilepszia szindrómák kiszűrésében, melyek műtéti megoldása nem jön szóba (pl. idiopathiás generalizált epilepsziák). A terhességi és perinatalis (kór)történet, illetve a kognitív, motoros és beszédfejlődési anamnézis pedig az etiológiai diagnózishoz vihet közelebb. A részletes anamnézisfelvétel során tisztázzuk a rohamok indulásának idejét, gyakoriságát, szemiológiáját és annak változásait az epilepszia fennállása óta. A műtéti kivizsgálás szempontjából fontos tudni, hogy a kórtörténetben szereplő komplikált lázgörcs a medialis temporalis lebeny epilepszia szindróma részjelensége lehet (12).

Neurológiai vizsgálat

A neurológiai vizsgálat során észlelt aszimmetrikus szenzoros és motoros tünetek (pl. látótérkiesés, hemiparesis) lateralisatiós jelentőségű, az esetleges beszédzavar megjelenése pedig a domináns félteke érintettségére utalhat.

Standard EEG

Az interictalis EEG-felvételen megjelenő fokális tünetek (lassulás, háttéraktivitás-aszimmetria) és epileptiform jelek (spike, szubklinikus rohamminta) értékes információt adhatnak a laesio, illetve az irritatív zóna elhelyezkedéséről. Fontos azonban megjegyezni, hogy kiterjedt féltekei vagy generalizált elektromos jelenségek is kapcsolódhatnak egy körülírt góchoz, másrészt pedig normális EEG-görbe sem zárja ki a fokális kórokot. A standard EEG-felvétel alkalmas lehet arra is, hogy gyanúnkat műtét nélkül gyógyítandó epilepszia szindróma felé terelje (pl. centrotemporalis tüskék, generalizált, fotoszenzitív epileptiform jelek, abscence-ra jellemző 3 Hz-es tüske-hullám minták stb.).

Képalkotó vizsgálatok

Epilepsziaműtéti kivizsgálás során nélkülözhetetlen a jó minőségű, megfelelő szekvenciákkal készült, a témában gyakorlott radiológus által leletezett koponya-

MRI-vizsgálat (3, 4, 7). Az etiológiai diagnózis tisztázásához ma már hazánkban is elvárás a minimum 1,5 Teslás gépen, három síkban, ezen belül a coronalis síkban T1, T2 és FLAIR szekvenciákkal készülő MRI-felvétel. Pénzt és fáradtságot takaríthatunk meg, valamint felesleges aneszteziológiai és sugárterhelési kockázatot kerülhetünk el, ha az epilepsziás gyermeknek CT helyett elsőként nagy felbontású MRI-vizsgálatot kérünk. Még a néhány héttel hosszabb várólista árán is csak olyan centrumban végeztessünk képalkotó vizsgálatot, ahol a – nemritkán értelmileg akadályozott – gyermekek számára a biztonságos aneszteziológiai háttér rendelkezésre áll (2). A gyermekekben gyakoribb (extratemporalis) epilepsziák hátterében leggyakrabban FCD, tumor, illetve érfejlődési rendellenesség áll, szemben a felnőttekkel, ahol a leggyakoribb (temporalis lebeny) epilepsziáért többnyire a hippocampus sclerosisa és atrophiája tehető felelőssé (3, 4). Ez az etiológiai megoszlás az általunk műtött gyermekeknél is megfigyelhető volt: 20 FCD-re mindössze három hippocampalis sclerosis jutott.

Az ún. nonlaesiós epilepsziák esetében funkcionális képalkotó vizsgálatok segítségével próbáljuk az epilepsziás gócot feltérképezni. A hazánkban is elérhető PET az agyi neuronok glukózmetabolizmusát ábrázolja (23, 25, 48). Hypometabolismust láthatunk a kóros működésű területeknek megfelelően, ezek hátterében valamilyen (nem feltétlenül epileptogen!) laesio áll. Ritkán – status epilepticusban vagy epilepsia partialis continuában – készült felvételen az ictalis gócnak megfelelő hypermetabolicus régiót láthatunk. Temporalis lebeny epilepsziában az interictalis PET az esetek 85%-ában mutat hypometabolismust a kóros oldalon, extratemporalis epilepsziákban ennél kevésbé szenzitív (24). A PET-vizsgálat egyes laesiós epilepsziaformákban (pl. Rasmussen-encephalitis) is komoly diagnosztikus segítséget jelenthet, ha a metabolikus funkciózavar megelőzi az MRI-vizsgálattal még nem észlelhető eltéréseket (16). Receptorspecifikus PET-vizsgálatokkal (pl. flumazenil-PET, benzodiazepine-PET) pedig a többgócú laesióban szenvedő beteg epileptogen fókuszát térképezhetjük fel (30, 45).

SPECT-vizsgálattal az agyi régiók perfúzióját követhetjük nyomon (37). Az ictalis vizsgálat magas (95%-os) szenzitivitású (8), de gyermekeknél technikailag nehezen kivitelezhető, hiszen néhány óra alatt elbomló izotópot kell vénásan a betegbe juttatni, lehetőleg az epilepsziás roham első perce alatt, folyamatos EEG-monitorozás mellett. Ráadásul a hyperperfusiót objektíven csak egy másik időpontban készült interictalis felvétellel összevetve lehet megítélni (5). Az interictalis felvételen látható hypoperfusiós területek szenzitivitása és specificitása pedig jóval alulmarad a PET-vizsgálattal észlelt hypometabolismusétól (24).

A PET vagy SPECT által kimutatott elváltozásokra centrált MRI-felvételen gyakran fedezünk fel olyan – korábban rejtve maradt – laesiókat, melyekre a funkcionális képalkotó vizsgálatok hívták fel a figyelmet.

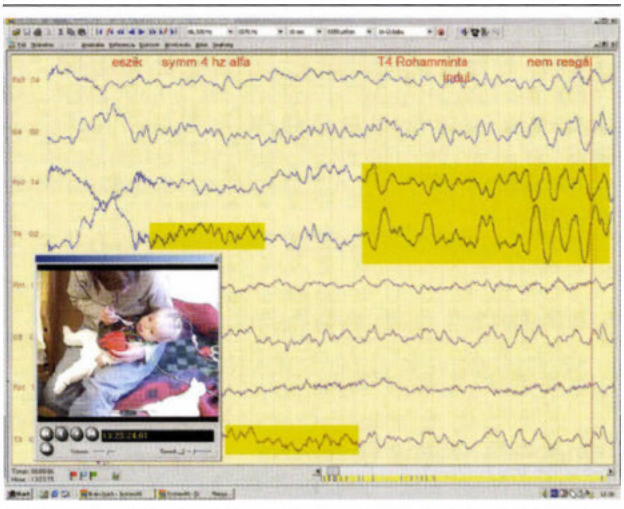
A centrumunkban epilepsziasebészeti kivizsgáláson átesett valamennyi gyermeknél készült koponya-MRI-vizsgálat, míg funkcionális képalkotó vizsgálatot csak az esetek kb. 20%-ában kértünk.

Tartós video – EEG monitorozás

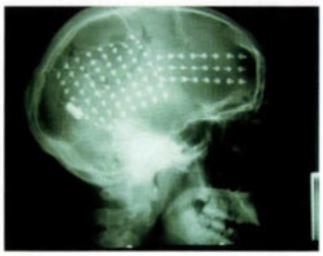
A vizsgálat lényege a folyamatos, általában több napon át zajló skalp-EEG-vizsgálat a beteg folyamatos videokamerás felvétele mellett. A cél minél több típusos epilepsziás roham rögzítése, melyet esetenként az antiepileptikumok lépcsőzetes megvonásával érhetünk el. Az epilepsziás rohamok kor- és lebenyfüggő szemiológiájának ismerete segít a videoszalagon rögzített roham elemzésében (13, 14, 15). Fontos lokalizációs (lebenyre jellemző), illetve lateralisatiós (féltekei) jeleket ismerhetünk fel az aura során, illetve iktálisan és posztiktálisan (6, 13, 14, 15, 26, 27). A videojellel párhuzamosan rögzített iktális EEG a roham kiindulási területéről és esetleges terjedéséről adhat információt (*1. ábra*).

Az agy mélyebb területéről, illetve a számtalan összeköttetéssel rendelkező frontalis lebenyből kiinduló rohamok azonban gyakran generalizált mintát mutatnak vagy tünetszegény EEG formájában jelentkeznek a skalpon. Ilyen esetekben, illetve nonlaesiós epilepsziák vagy kiemelten fontos agyterületek (mozgató-, beszédközpont) közelében elhelyezkedő laesiók esetén második lépcsőben invazív monitorozás végezhető. Ez leggyakrabban közvetlenül az agyfelszínre helyezett subduralis rács- vagy csíkelektródák segítségével történik (19) (*2. ábra*).

A módszer előnye, hogy közvetlenül az agyfelszínről nyerhetünk információkat, így egyrészt nincs izomeredetű műtermék, másrészt az egyébként is alacsony feszültségű agyhullámokat nem gyengítik tovább a skalpelektróda és az agyfelszín közötti szövetrétegek (dura, csont, izom, bőr). Másik előny, hogy 1–1 elektróda kb. 1 cm^2 agyterületről nyújt információt, így sokat javul az EEG „felbontóképessége". A subduralis elektródákkal történő monitorozás során lehetőségünk nyílik az agyfelszín közvetlen elektromos ingerlésére (stimuláció), ezen keresztül az egyes régiókhoz tartozó agyi funkciók (pl. szenzoros, motoros, beszéd) feltérképezésére. A műtétileg eltávolítandó agyi terület határait ebben az esetben



1. ábra: A digitális video-EEG monitorozás lehetővé teszi az epilepsziás rohám és a hozzá tartozó iktális EEG párhuzamos értékelését



2. ábra: Invazív monitorozás során a subduralis EEG-elektródák közvetlenül a cortex működéséről adnak információt. Képünkön egy 17 éves betegnél a primer motoros mezőben zajló rohamok kiindulási helyét próbáltuk pontosítani, a legfontosabb funkcionális anatómiai területek (szenzoros és motoros mező, Broca-beszédközpont) feltérképezése mellett

az epileptogen és irritatív zónán kívül az ép funkciók megőrzése is befolyásolja.

Tartós videó-EEG-monitorozáson ma már valamennyi műtétre készülő gyermek átesik. Egy-egy betegnél átlagosan 3–5 habitualis rohamot tudunk rögzíteni, de katasztrófaepilepsziában előfordult, hogy egy éjszaka alatt 59 rosszullétet észleltünk. Mivel subduralis csíkelektródákkal történő monitorozásra csak a tavalyi évtől nyílt lehetőségünk, gyermekek vizsgálata során szerzett tapasztalataink viszonylag szegények ezen a területen. Invazív monitorozáson átesett legfiatalabb betegünk hat esztendős volt.

Neuropszichológia

A gyermek életkorának megfelelő neuropszichológiai vizsgálatok segíthetnek a kialakult funkcionális deficitek feltérképezésében. A deficit típusa (pl. memóriazavar, magatartászavarok) és foka hozzájárulhat a cerebralis laesio lokalizálásához, másrészt kiindulási alapként szolgálhat a posztoperatív deficitek vagy kognitív fejlődés megítéléséhez (24). A lateralisatiós jelek értékelésében, illetve a beszédközpontot is érintő nagyobb műtéti beavatkozások előtt fontossá válhat a domináns agyfélteke meghatározása (ami nem minden esetben dönthető el egyértelműen a kezesség alapján), jól kooperáló gyermek esetén ebben is gyakran hívjuk segítségül a neuropszichológust.

Fontos kisgyermekkori sajátosság a nagyfokú agyi plasticitas, melynek köszönhetően fontos agyi területek (pl. beszédközpont) átépülését is megfigyelték az iskoláskor előtt végzett domináns féltekei műtétek során.

Műtéttel gyógyítható epilepszia szindrómák gyermekkorban

Temporális lebeny epilepszia

A felnőttkorban leggyakoribb fokális epilepszia betegséggel általában a pubertás idején találkozunk először. Az epileptogen laesio a temporalis lebeny ősi, medialis (angolszász irodalom alapján „mesialis") struktúráit érinti, leggyakrabban hippocampalis atrophia és sclerosis formájában. A betegek anamnézisében gyakran szerepel kisgyermekkori lázgörcs, az első epilepsziás rohamok ötéves kor után indulnak, és tizenéves kor táján válnak gyógyszerrezisztenssé. A roham szemiológiáját az epigastricus, pszichés vagy olfactoricus aura által bevezetett pszichomotoros (komplex parciális) rohamok jellemzik, típusosan szekunder generalizáció nélkül (17). Laesionectomia, illetve standard temporalis lobectomia után a betegek 60–90%-a válik rohammentessé (47). Csecsemő- és kisgyermekkorban is előfordul gyógyszeres terápiával nehezen befolyásolható temporalis lebeny epilepszia, ezek hátterében legyakrabban tumor, dysplasia vagy vascularis eltérés áll (14, 43). Szemben az igen gyakori felnőttkori előfordulással, a gyermekkori epilepsziaműtéteink kevesebb, mint 30%-a korlátozódott a temporalis lebenyre.

Extratemporális epilepsziák

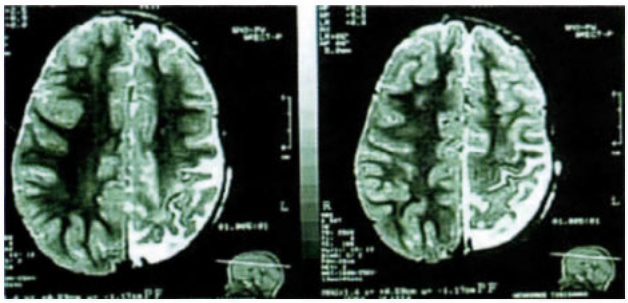
Az extratemporalis epilepsziák közül leggyakrabban a legnagyobb agyi régió, a frontalis lebeny eredetű epilepsziás rohamokkal találkozunk (44). Ezen epilepszia az esetek kb. felében már iskoláskor előtt kezdődik, naponta jelentkező gyógyszerrezisztens rohamok formájában (14, 32, 46). Jellemzője a hirtelen rohamindulás és -leállás, a rövid időtartam és a motoros (tónusos, clonusos) komponensek túlsúlya (14). Mivel hátterében gyakran áll kiterjedt vagy multiplex elhelyezkedésű agyi fejlődési rendellenesség, és mivel a praecentralis régiót is bevonó laesiók nem távolíthatók el maradéktalanul, a posztoperatív eredmények rosszabbak, mint temporalis lebeny epilepsziában.

Az occipitalis és parietalis lebeny eredetű rohamokkal ritkán találkozunk, gyermekkori szemiológiájuk és műtéti kimenetelük feldolgozása is csak a közelmúltban történt meg (15).

Multilobaris és hemisphaerialis kórképek

Több lebenyre kiterjedő gyermekkori epilepsziák hátterében leggyakrabban gyulladások, vascularis történések, corticalis dysplasiák vagy egyéb fejlődési rendellenességek állnak. A postencephalitises és postmeningitises, illetve az újszülöttkori vasculáris történéseket követő epilepsziák általában mind elektroklinikailag, mind képalkotó vizsgálatokkal multiplex fókuszú betegségnek bizonyulnak; sebészi megoldásuk ritkán jár rohammentességgel. Ugyancsak multiplex gócokkal járhatnak az epileptogen phakomatosisok (pl. sclerosis tuberosa), ezeknél az eseteknél az epilepsziasebészeti kivizsgálás feladata, hogy kiválassza a rohamindító zónaként szereplő tuber(eke)t, mely(ek) eltávolítása a rohamok számának csökkenésével vagy megszűnésével járhat (31). Ebben a betegségcsoportban a műtéti indikáció felállítása és a beavatkozás eredményének hosszú távú megítélése különösen nehéz a gyakran folyamatos központi idegrendszeri tumorgenezis miatt. Epileptológiai indikációval eddig két gyermekünknél történt tuberresectio. További négy, sclerosis tuberosában szenvedő gyermek is átesett operáción, de náluk a műtéti indikációt a foramen Monroe

közelében megjelent és liquorelfolyási akadályt okozó astrocytoma jelentette. A több lebenyre kiterjedő corticalis dysplasiák műtéti megoldása attól függ, hogy a fejlődési rendellenesség milyen arányban von be aktív és néma agyi struktúrákat. Szintén multilobaris kiterjedésű laesiót hozhat létre a Sturge–Weber-szindróma, melynek műtéti megoldása – az elváltozást kísérő tág erek miatt – komoly sebészi kihívást jelenthet (1). Az eddig műtéten átesett két Sturge–Weber-szindrómás gyermek közül egynél occipitalis lobectomia, egy esetben pedig hemisphaerotomia történt. Utóbbi esetünk a nemzetközi idegsebészeti statisztikák szempontjából is említésre méltó, hiszen a nagy rizikójú műtétre 16 hónapos korban került sor (*3. ábra*).



3. ábra: 16 hónapos, Sturge–Weber-szindrómában szenvedő kisded T2 súlyozott MRI-képe. Jól megfigyelhető az alapbetegség által okozott, féloldali occipitalis túlsúlyt mutató atrophia

Általában katasztrófa epilepszia formájában jelentkeznek a teljes féltekére kiterjedő (hemisphaerialis) epilepszia szindrómák. A féloldali vascularis történések, a Rasmussen-encephalitis, a hemimegalencephalia és a nagy kiterjedésű corticalis dysplasiák tartoznak e csoportba. Gyakori, súlyos sérülésekkel járó rohamok, nemritkán epilepsia partialis continua, gyors kognitív és motoros hanyatlás jellemzi ezeket a kórformákat. Életmentő lehet a korán felállított diagnózis és az időben elvégzett műtéti beavatkozás (38). A korábban végzett hemisphaerectomiákat a gyakori posztoperatív szövődmények miatt a hemisphaerotomiák váltották fel, nagy centrumok adatai alapján jó posztoperatív eredményekkel és a kiterjedt műtét ellenére – a gyermekkori agyi plasztikának és rehabilitációs programoknak köszönhetően – a beteg számára elfogadható életminőséget biztosítva (49). Rasmussen-szindróma miatt eddig hét betegünknél történt hemisphaerotomia.

Műtéttípusok

Alapvetően három epilepsziaműtéti típus különíthető el. Laesionectomia során a kimutatott patológiai elváltozás kerül eltávolításra. Standardizált műtétek esetén az epilepszia fennállásában szerepet játszó neurontömeg kimetszését végezzük. Rostátmetszések során pedig csak az aktív kérgi területek összeköttetéseit bontjuk meg.

Laesionectomiák

Legjobb eredményt az ún. laesiós epilepsziák sebészi megoldásától várhatunk. Ha a képalkotó vizsgálat egyértelműen körülírt laesiót mutat, mely ráadásul funkció szempontjából néma agyi területeket érint, és a kivizsgálás során sikerül igazolni, hogy a laesio egyben az epilepsziás fókusz is, a laesionectomia utáni kimenetel igen kedvező lesz. Gyermekkorban a körülírt epileptogen laesiók hátterében leggyakrabban FCD vagy benignus tumor áll. Műtéti anyagunkban a szövettani vizsgálat 20 alkalommal igazolt fejlődési rendellenességet, 14 esetben pedig jóindulatú daganatot.

Fontos azonban hangsúlyozni, hogy számos esetben nem maga a laesio, hanem az azt körülvevő, morfológiailag épnek tűnő terület az epileptogen fókusz (29, 30). Ezekben az esetekben kiterjesztett laesionectomiát („lesionectomy plus") kell végrehajtani a posztoperatív rohammentesség reményében. Utóbbi esetre jó példa a cavernoma, ahol az éranomáliát körülvevő, a korábban ép agyszövetet infiltráló hemosideringyűrű – és nem maga a cavernoma – az epileptogen góc. A kisebb laesiók eltávolításakor a lokalizációhoz ma már hazánkban is rendelkezésre áll – akár gyermekkori műtétek során is – a neuronavigáció lehetősége.

Amennyiben a laesio funkció szempontjából fontos agyi területeket (pl. motoros mező, beszédközpont) érint, részleges laesionectomiát („tailored lesionectomy") végzünk, melynek határait az invazív kivizsgálás során szerzett információk határozzák meg.

Egyes esetekben igen nagy kiterjedésű, akár bilaterális laesionectomiára is szükség lehet. Egy veleszületetten vak, bioccipitalis epilepsziában szenvedő négyéves betegünknél pl. csak a két lépésben elvégzett, kétoldali occipitalis lobectomia hozta meg a várt gyógyulást (*4. ábra*).

A laesionectomiák egy specialis formája a craniotomia nélkül, a célzott gamma-sugarak roncsoló hatásán alapuló sugársebészet (radio-surgery), amely során lineáris gyorsítóval (LINAC) vagy az ún. „gamma-kés" fix sugárforrással végezhető műtét. Indikációs területe elsősorban a hagyományos idegsebészeti technikákkal nehezen megközelíthető eltérések. A módszer hazánkban egyelőre a LINAC formájában áll rendelkezésre. Egy hypothalamus hamartoma okozta epilepszia miatt kivizsgált betegünk „gamma-késsel" végzett sugársebészeti műtéte külföldi centrumban történt.

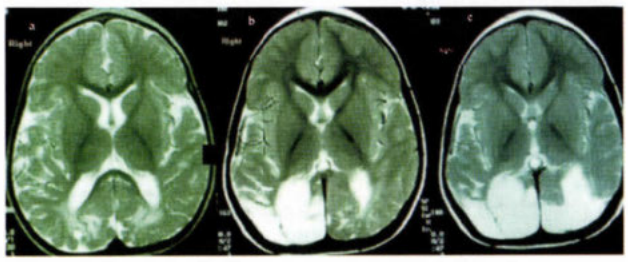
Standardizált műtétek

Elsősorban a fiatal felnőttkorban leggyakoribb típus, a temporalis lebeny epilepsziák műtéti megoldására dolgoztak ki standardizált teljes vagy részleges lobectomiákat. Medialis temporalis lebeny epilepsziában (pl. hippocampalis sclerosis esetén) leggyakoribb eljárás az ún. elülső temporalis részleges lobectomia, melynek során a lebeny csúcsát, a mediotemporalis struktúrákat (amygdala, hippocampus, gyrus parahippocampalis), valamint a laterális neocortex egy részét távolítják el (10). Míg felnőttkorban ez a leggyakoribb epilepsziaműtét-típus, addig 18 év alatti betegeink között mindössze három alkalommal végeztünk standard temporalis részleges lobectomiát hippocampalis sclerosis miatt.

Rostátmetszések

Multiplex subpialis transsectio (Morrell-technika)

E műtéti technika során a felszínre merőleges metszések az intracorticalis U-rostok elroncsolása mellett nem metszik át a cortexből a perifériára haladó pályákat, de izolálják őket egymástól annyira, hogy egyidejű kisülésük ne



4. ábra: Négyéves, kétoldali occipitalis epilepsziában szenvedő gyermek MRI-felvételsorozata. A bal oldali, műtét előtti kép mindkét oldalon, a hátsó kamraszarv mögött mutat kóros T2-jelfokozódást. Az egyik oldali laesio eltávolítása (középső felvétel) csak átmeneti javulást hozott, teljes rohammentességet az ellenoldali fókusz eltávolításával értünk el (jobb oldali kép)

manifesztálódhasson epilepsziás rohamban. Olyan esetekben alkalmazandó – önmagában vagy resectio kiegészítéseként –, amikor az epilepsziás fókusz kiemelt funkciójú agyterületre esik (36).

Indikációja lehet pl. a Landau–Kleffner-szindróma, egy – a beszédközpont területét involváló – gyermekkori epilepszia típus. A posztoperatív kimenetel rohammentesség szempontjából természetesen rosszabb, mint a resectiók során, előnye azonban, hogy nem okoz deficittüneteket.

Hemispherotomia

A korábban említett féltekei kiterjedésű katasztrófa epilepsziák esetében választandó eljárás, a régebben alkalmazott anatómiai hemisphaerectomiákhoz képest jóval kevesebb műtéti szövődménnyel jár. Lényege, hogy az érintett félteke összeköttetéseit átvágva, azt mintegy elszigetelik a központi idegrendszertől (9), így a beteg oldalról induló elektromos rohamok klinikailag nem manifesztálódnak. Osztályunkon eddig nyolc alkalommal történt hemisphaerotomia, hét esetben Rasmussen-szindróma, egyszer pedig Sturge–Weber-szindróma miatt.

Callosotomia

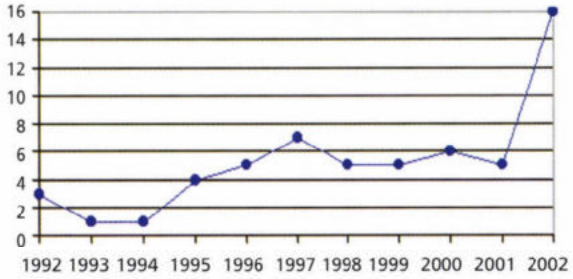
Callosotomia során kisgyermekekben a két féltekét összekötő corpus callosumot (callosotomia totalis) vagy idősebb gyermekekben és felnőttekben – az ún. disconnectiós szindrómát megelőzendő – annak csak elülső kétharmadát (callosotomia anterior) vágjuk át. Teljes rohammentességet ritkán eredményez, megszüntetheti azonban a súlyos sérüléseket okozó tónusvesztéses, illetve tónusos axiális rohamokat, emellett jelentősen javíthatja a kognitív funkciókat (33). Az osztályunkon kivizsgált és callosotomián átesett 13 gyermek (10 Lennox–Gastaut-szindróma, 2 nagy kiterjedésű dysgenesis, 1 stroke) figyelme és mindennapi aktivitása jelentősen javult (40, 41). Hála az epilepszia sebészeti kivizsgálás és ezen belül a képalkotó diagnosztika fejlődésének, ma már mind ritkább esetekben szorulunk erre a beavatkozásra, helyét fokozatosan kiszorítják a laesionectomiák.

Epilepsziaműtét időzítése, hatásai

Az epilepsziasebészeti kivizsgálás lépéseit neurológus tervezi meg, a vizsgálatok eredményeit pedig egy neurológusokból, idegsebészekből, radiológusokból, neuropszichológusokból és szociális szakemberekből álló multidiszciplináris team értékeli (21). Tekintettel arra, hogy szinte nincs két egyforma epilepsziasebészeti eset, fontos, hogy a kivizsgálás és a műtét olyan centrumban történjen, ahol évente jelentős számú beteget operálnak. Az egyesült államokbeli National Association of Epilepsy Centers ajánlása minimális követelményként évi 25 műtéti beavatkozásról beszél centrumonként (18). Az elmúlt évben együttműködésünk keretében 16 gyermekkori epilepszia műtéte zajlott osztályunkon, ami ebben a korcsoportban nemzetközi mércével mérve is számottevő (*5. ábra*).

Az epilepsziasebészeti kivizsgálás és műtéttechnika rohamos fejlődésével lépést tartani nem könnyű feladat, ezt vezető hazai és külföldi centrumokkal történő rendszeres konzultációkkal, továbbképzésekkel igyekszünk segíteni.

A műtét célja az epilepsziás fókusz teljes vagy részleges eltávolításán keresztül rohammentesség, illetve rohamszám-csökkenés elérése. Ezzel párhuzamosan csökkenhet vagy megszűnhet az antiepileptikum-igény, javulhatnak a kognitív funkciók (40, 41). A betegség megszűnése és a szakszerű posztoperatív rehabilitáció segítheti az egyén önértékelését és a családban, társadalomban betöltött szerepének tisztázását, más szóval a gyermek életminősége javulhat (42). Az epilepsziás rohamokkal együtt élve a beteg műtéti esélyei az idő múlásával egyre romlanak: nemcsak az eltávolítandó epileptogen fókusz növekedhet (pl. daganat, cavernoma esetén), de az ismétlődő rohamok, a társadalmi elszigeteltség, a tanulási akadályozottság és az éveken át szedett antiepiletikumok az egyén kognitív és személyiségfejlődését is károsan befolyásolhatják. E számos érv mind a gyógyszerrezisztens epilepsziások korai műtétje mellett szól. Külön problémát jelent ugyanakkor a kisgyermekkori, dinamikus érési folyamatokban lévő központi idegrendszer vonatkozásában a gyógyszerrezisztencia meghatározása. Közismert a gátló receptorstruktúrák (pl. dopamin) relatív éretlensége és az excitatiós folyamatok túlsúlya csecsemő- és kisgyermekkorban (11). Komoly dilemmát jelenthet a naponta rohamozó gyermek kognitív funkcióinak romlását azzal a tudattal figyel-



5. ábra: A Bethesda Gyermekkórházban előkészített és az OITI Gyermekosztályán elvégzett epilepsziaműtétek száma 1992 és 2002 között. A 2001-ben bevezetett többnapos folyamatos video-EEG monitorozásnak köszönhetően 2002-ben lényegesen több epilepsziás gyermek kerülhetett műtétre, mint az azt megelőző években

ni, hogy az életkor előrehaladtával majd várható a gátló folyamatok spontán érése és a rohamok megfékezése konzervatív módszerekkel. Javasoljuk ezért minden olyan refrakter epilepsziában szenvedő gyermeknél, akinél az epilepsziasebészeti beavatkozásnak egyértelmű ellenjavallata nincs, a sebészeti kivizsgálás elindítását ilyen irányú tapasztalattal rendelkező epilepsziacentrumban.

Köszönetnyilvánítás: Ezúton fejezzük ki köszönetünket minden kedves neurológus, gyermekgyógyász és háziorvos kollégánk bizalmáért, akik betegeket referálnak centrumunkba. Köszönet illeti az epilepsziasebészeti kooperáció tagjait, akikkel egymást segítjük a problémásabb esetek átbeszélésében. Végül hálás szívvel emlékezünk a közelmúltban váratlanul eltávozott Dizseri Tamás főigazgató úrra (Bethesda), aki fáradhatatlan munkájával megteremtette a tartós video-EEG-monitorozás technikai lehetőségét kórházunkban.

IRODALOM: 1. *Arzimanoglou, A.*: The surgical treatment of Sturge-Weber syndrome with respect to its clinical spectrum. In Pediatric epilepsy syndromes and their surgical treatment. Szerk.: Tuxhorn, I., Holthausen, H., Boenigk, H. John Libbey Ltd., London, 1998, 353-363. old. – 2. *Balla Zs.*: A műtőn kívüli anesztézia. In Gyermekaneszteziológia és intenzív terápia. Szerk.: Hirsch T., Tekulics P., Újhelyi E. Golden Book, Budapest, 2002. – 3. *Barsi P.* Epilepsziát okozó agyi fejlődési rendellenességek képalkotó diagnosztikája. Kandidátusi értekezés. Budapest, 2001. – 4. *Barsi P, Kenéz J, Várallyai G és mtsai*: Epilepsziát okozó agyi fejlődési rendellenességek CT-MR diagnosztikája. Clin. Neurosci. Ideggy. Szle., 1995, *48*, 364-373. – 5. *Berkovic, S. F., Newton, M. R.*: Single photon emission computer tomography In Epilepsy: a comprehensive textbook. Szerk.: Engel, J., Pedley, T. A. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1997, 969-975. old. – 6. *Chee, M. W., Kotagal, P., Van Ness, P. C. és mtsai*: Lateralizing signs in intractable partial epilepsy: blinded multiple-observer analysis. Neurology, 1993, *43*, 2519-2525. – 7. *Clemens B, Kollár J, Ménes A és mtsai*: Agyi MR-vizsgálatok epilepsziásoknál. Clin Neurosci/Ideggy Szle., 1998, *51*, 25-31. – 8. *Cross, J. H., Gordon, I., Jackson, G. D. és mtsai*: Children with intractable focal epilepsy ictal and interictal 99Tcm HMPAO single photon emission computed tomography. Dev. Med. Child. Neurol., 1995, *37*, 673-681. – 9. *Delande, O., Pinard, J. M., Dardevant, C. és mtsai*: Hemispherectomy: a new procedure for hemispheric disconnection. Epilepsia 1993, *34 (Suppl. 2)*, 140. – 10. *Doyle, W. K., Spencer, D. D.*: Anterior temporal resections. In Epilepsy: A comprehensive textbook. Szerk.: Engel, J., Pedley, T. A. Lippincot-Raven Publishers, Philadelphia, 1997, 1807-1816. old. – 11. *Dulac, O., Chiron, C., Robain, O. és mtsai*: Infantile spasms: a pathophysiological hypothesis. In Childhod Epilepsies and Brain Development. Szerk.: Nehlig A. John Libbey & Co Ltd., London, 1999, 93-102. old. – 12. *Falconer, M. A., Serafetamides, E. A., Corsellis, J. A.*: Etiology and pathogenesis of temporal lobe epilepsy. Arch. Neurol., 1964, *10*, 233-248. – 13. *Fogarasi, A., Janszky, J., Faveret, E. és mtsai*: A detailed analysis of frontal lobe seizure semiology in children under 7 years of age. Epilepsia, 2001, *42*, 80-85. – 14. *Fogarasi, A., Jokeit, H., Faveret, E. és mtsai:* The effect of age on seizure semiology in childhood temporal lobe epilepsy. Epilepsia 2002, *43*, 638-643. – 15. *Fogarasi, A., Boesebeck, F., Tuxhorn, I.*: A detailed analysis of symptomatic posterior cortex seizure semiology in children younger than 7 years. Epilepsia, 2003, *44*, 89-96. – 16. *Fogarasi, A., Hegyi, M., Neuwirth, M. és mtsai:* Comparative evaluation of concomitant structural and functional neuroimages in Rasmussen's encephalitis. J. Neuroimaging., 2003 (nyomtatásban) 17. *French, J. A., Williamson, P. D., Thadani, V. M. és mtsai*: Characteristic of medial temporal lobe epilepsy: I. Results of history and physical eamination. Ann. Neurol., 1993, *34*, 774-780. 18. *Gumnit, R. J.*: Standards for epilepsy surgery centers. Epilepsy Res., 1992, *(Suppl. 13)*, 235-239. – 19. *Halász P., Papp L., Vajda J. és mtsai*: Subduralis csíkelektródák alkalmazása epilepsziás betegek műtét előtti kivizsgálásában. Clin. Neurosci. Ideggy. Szle., 1996, *49*, 83-88. – 20. *Halász P.*: Epilepsziás tünetegyüttesek. Springer, Budapest, 1997. – 21. *Halász P, Vajda J, Czirják S és mtsai.*: Beszámoló a kooperatív epilepsziasebészeti program működéséről (abstract). Clin. Neurosci. Ideggy. Szle., 1998, *51*, 179. – 2. *Halász P, Balogh A, Neuwirth M és mtsai*: A műtéti kezelés helye az epilepszia gyógyításában. Clin Neurosci/Ideggy Szle. 2001, *54*, 89-104. – 23. *Halász P, Neuwirth M., Mikecz P. és mtsai*: A PET helye az epilepsziás agyi működészavar meghatározásában. Orv Hetil 2002, *143 (Suppl.) 3*, 1298-1301. – 24. *Harkness, W. F. J.*: Pediatric epilepsy surgery. Szerk.: Shoroon, S., Dreifuss, F., Fish, D., Thomas, D.: Treatment of epilepsy. Surgery. Blackwell Saience Ltd., London, 1996, 699-712. old. – 25. *Hegyi M., Neuwirth M.*: A terápiarezisztens epilepsziások PET vizsgálatával szerzett tapasztalatok. Pediáter 2000, *9*, 47-48. – 26. *Janszky, J., Fogarasi, A., Jokeit, H. és mtsai*: Are ictal vocalisations related to the lateralization in frontal lobe epilepsy? J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 2000, *69*, 244-247. – 27. *Janszky, J., Fogarasi, A., Jokeit, H. és mtsai*: Lateralization value of unilateral motor and somatosensory manifestations in frontal lobe seizures. Epilepsy Res., 2001, *43*, 125-133. – 28. *Janszky J., Rásonyi G., Fogarasi A. és mtsai*: Műtéttel gyógyítható epilepszia – összefoglaló tanulmány. Orv. Hetil., 2001, *142*, 1597-1604. – 29. *Janszky J.*: Epileptogén léziók szerepe az interiktális és iktális epilepsziás működészavar kialakulásában. Kandidátusi értekezés. Budapest, 2000. – 30. *Juhász, C., Nagy, F., Muzik, O. és mtsai*: (^{11}C) flumazenil PET in patients with epilepsy with dual pathology. Epilepsia 1999, *40*, 566-574. – 31 *Kotagal P, Tuxhorn I.*: Epilepsy surgery in tuberous sclerosis and other phakomatoses. In Pediatric epilepsy syndromes and their surgical treatment. Szerk.: Tuxhorn I, Holthausen H, Boenigk H. John Libbey Ltd, London, 1998, 371-376. old. – 32. *Laskowitz, D. T., Sperling, M. R., French, J. A. és mtsai*: The syndrome of frontal lobe epilepsy: characteristics and surgical management. Neurology, 1995, *45*, 780-787. – 33. *Lassonde, M., Sauerwein, H. C., Geoffroy, G. és mtsai*: Long term neuropsychological effects of corpus callosotomy in children. J. Epilepsy, 1990, *3 (Suppl.)*, 279-286. – 34. *Lindholm, L., Silfvenius, H.*: Cost and cost-effectiveness of epilepsy surgery. Epilepsia, 1999, *40 (Suppl. 8)*, 32-39. – 35 *Lüders, H., Noachtar, S.*: Atlas und Video epileptischer Anfälle und Syndrome. Wehr: CIBA-Verlag, 1995. – 36. *Morrell, F., Whisler, W. W., Bleck, T. P.*: Multiple subpial transection: a new approach to the surgical treatment of focal epilepsy. J. Neurosurg., 1989, *70*, 231-239. – 37. *Neuwirth M., Borbély K., Kopcsányi Zs.*: A 99 m TC-HMPAO SPECT jelentősége a terápiarezisztens epilepsziás gyermek kivizsgálásában. Clin. Neurosci. Ideggy. Szle., 1997, *50*, 386-391. – 38 *Neuwirth M., Vajda J.*: A gyermekkori katasztrofális epilepsziák és műtéti kezelésük: saját tapasztalataink. Lege Artis Med., 1997, *7*, 684-691. – 39. *Neuwirth M., Morvai M., Paraicz É. és mtsai*: A gyermekkori katasztrofális epilepsziák és kezelésük. Gyermekgyógyászat, 1999, *6*, 531-538. – 40. *Neuwirth M., Szakmári Z.*: Cognitív funkciók epilepszia műtét előtt és után. Pediáter, 1999, *8*, 128-129. – 41 *Neuwirth M.*: Késői kimenet gyermekkori epilepszia műtétek után (előadás). Magyar Gyermekneurológiai, Idegsebészeti, Gyermek- és Ifjúságpszichiátriai Kongresszus, Esztergom, 2001. – 42. *Neuwirth M.*: Epilepsziás gyermekek rehabilitációja. Rehabilitáció, 2002, *12*, 19-21. – 43. *Neville B.*: Evaluation of children for epilepsy surgery. Int Paediatr. 1995, *10 (Suppl. 1)*, 5-6. – 44. *Quesney, L. F., Cendes, F., Olivier, A. és mtsai*: Intracranial electroencephalographic investigation in frontal lobe epilepsy. In Epilepsy and the functional anatomy of the frontal lobe. Szerk.: Jasper, H. H., Riggio, S., Goldman-Rakic, P. S. Raven Press, Ltd., New York., 1995, 243-258. – 45. *Ryvlin, P., Bouvard, S., Le Bars, D. és mtsai*: Clinical utility of flumazenil-PET versus (18F) fluorodeoxyglucose-PET and MRI in refractory partial epilepsy: a prospective study in 100 patients. Brain., 1998, *121*, 2067-2081. – 46 *Salanova V, Morris, H. H., Van Ness, P. C. és mtsai*: Frontal lobe seizures: electroclinical syndromes. Epilepsia, 1995, *36*, 16-24. – 47. *Schulz, R., Lüders, H. O., Hoppe, M. és mtsai*: Interictal EEG and ictal scalp EEG propagation are highly predictive of surgical outcome in mesial temporal lobe epilepsy. Epilepsia, 2000, *41*, 564-70. – 48. *Trón L., Ésik O., Borbély K. és mtsai*: Első hazai tapasztalatok pozitronemissziós tomográfiás (PET) vizsgálatokkal. Orv. Hetil., 1997, *138*, 259-269. – 49. *Villemure, J. G., Peacock, W.*: Multilobar resections and hemispherectomy. In Epilepsy: A comprehensive textbook. Szerk.: Engel, J., Pedley, T. A. Lippincot-Raven Publishers, Philadelphia., 1997, 1829-1838.

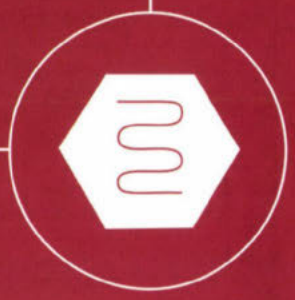
(Fogarasi András dr., *Budapest*, Ilka utca 57. 1143
e-mail: afogarasi@bethesda.hu)

PEG INTRON

peginterferon alfa-2b (12 KD)

krónikus

HepatitisC



A testreszabott megoldás

A testsúlyhoz igazított ***PegIntron*** és ***Rebetol*** terápia alkalmazásával a tartós vírusválasz elérésében a testsúly már nem befolyásoló tényező.

	Tartós vírusválaszt befolyásoló tényező	Tartós vírusválaszt **nem** befolyásoló tényező
Genotípus	x	
Vírusszám	x	
Cirrhosis*	x	
Életkor	x	
Testsúly		X

* cirrhosis vagy áthidaló fibrosis

(Manns et al, The Lancet, Vol 358, September 22, 2001)

A magasabb testsúly már nem csökkenti a tartós vírusválasz elérésének esélyét.

Mérlegeljen és döntsön!

SPHCV-2003/1

Schering-Plough 1134 Budapest, Váci út 35. • Telefon: (06-1) 451-9800 • Fax: (06-1) 451-9810 • Web: www.sp.hu

Kombinált interferon-alfa-2b és ribavirin terápia májtranszplantációt követő krónikus C-hepatitisben

Lengyel Gabriella dr.[1], Kóbori László dr.[2], Fehérvári Imre dr.[2], Nemes Balázs dr.[2], Görög Dénes dr.[2], Patonai Attila dr.[2], Sárváry Enikő dr.[2], Varga Marina dr.[2], Perner Ferenc dr.[2] és Fehér János dr.[1]

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belklinika, Budapest (igazgató: Tulassay Zsolt dr.)[1]
Transzplantációs és Sebészeti Klinika (igazgató: Járay Jenő dr.)[2]

A májtranszplantációt követő visszatérő krónikus C-hepatitis kezelésére az interferon és a ribavirin terápia az elfogadott a szakirodalomban. *Célkitűzés:* Az ajánlott kombinált interferon és ribavirin kezelés hatásosságának megítélése, valamint a tartós remissziós arány értékelése hazai viszonyok között. *Módszer:* A szerzők tizenkét krónikus rekurráló C-hepatitisben szenvedő, HCV-PCR pozitív (genotípus 1b) beteget kezeltek 12 hónapon át májtranszplantációt követően interferon-alfa-2b (3 MU hetente háromszor) és napi 800—1000 mg ribavirin kombinált terápiával. A kezelés megkezdése előtt és befejezésekor minden betegnél májbiopszia történt. A kezelés végpontjaiként a 12 hónapos terápia befejezése, valamint az ezt követő 6 hónapos megfigyelési idő szolgált. *Eredmények:* A 12 hónapos kezelés befejezésekor 3 beteg lett HCV-PCR negatív. A kezelés befejezése után 6 hónappal is negatív maradt mind a 3 beteg. *Következtetés:* A transzplantáción átesett betegek kombinált kezelésének hatásossága lényegében megegyezett a krónikus C-hepatitisben elért terápiás eredményekkel.

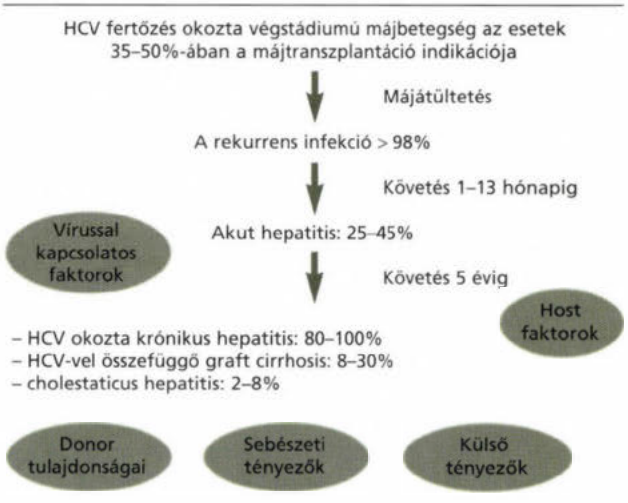
Kulcsszavak: krónikus C-hepatitis, interferon, ribavirin, májtranszplantáció

Combined interferon and ribavirin therapy in patients with recurrent chronic hepatitis C after liver transplantation. Interferon with ribavirin therapy has been proposed for the treatment of hepatitis C recurring in liver transplants. *Aim of the study* was to assess the efficacy of standard combination therapy (interferon plus ribavirin) of chronic hepatitis C in transplanted patients with recurrent severe HCV induced chronic hepatitis. *Methods:* 12 patients with HCV-PCR positive reaction (genotype 1b) were treated with the therapy of interferon-alpha-2b (3 MU three times a week) and 800–1000 mg ribavirin daily. Liver biopsy had been done in every patients before and after the treatment. Study endpoints were the end of treatment and the 6 month post-therapy sustained virologic response. *Results:* At the end of treatment 3 patients were negative for HCV-PCR and all of them had negative reaction after 6 month follow-up period. *Conclusion:* The results are in a good accordance with treatment of patients with chronic hepatitis C without liver transplantation.

Key words: chronic hepatitis C, interferon, ribavirin, liver transplantation

A hepatitis C-vírus (HCV) szervezeten belüli eliminálására biztos terápiás módszer nincs. A tartós interferon kezelés krónikus C-hepatitisben az esetek mintegy 10–20%-ában (6, 11,13), a kombinált interferon és ribavirin kezelés 20–40%-ban (2, 3, 4, 6, 10), a pegylált interferon és ribavirin kombinált kezelés pedig 40–60%-ban vezet a vírus eliminációjához (8, 18). A terápia hatásosabb a HCV 2-es és 3-as genotípusa esetén, míg 1-es és 4-es genotípusban mérsékeltebb eredményességgel jár. A krónikus C-hepatitises betegekben, amennyiben a vírus eliminációja nem lehetséges, végstádiumú májcirrhosis alakul ki. Ilyenkor csak májtranszplantáció biztosíthatja a beteg állapotának javulását.

A transzplantációt követően a HCV-fertőzés azonban rendszerint visszatér az esetek csaknem mindegyikében, ha azt megelőzően nem sikerült a beteget vírusmentessé tenni (1). Az antivirális terápia várólistán levő betegek esetén még dekompenzált cirrhosisban is ajánlatos (5). A májátültetésen átesett betegekben a *de novo* HCV-fertőzés rendkívül ritka a rendszeres HCV-szűrés miatt (14). A rekurráló krónikus hepatitis C-megbetegedés lefolyását az *1. ábra* szemlélteti. A betegség súlyosságát több tényező is befolyásolja (1). Ezek lehetnek a vírus tulajdonságaival kapcsolatosak (vírusszám, a vírus genotípusa), a donortól függőek (életkor, nem, nemi kapcsolatok), a



1. ábra: A transzplantációt követő hepatitis C természetes lefolyása

sebészeti beavatkozás következményei (melegítés, ischaemiás időtartam), a transzplantált egyén tulajdonságai (HLA, immunrendszer állapota), valamint külső tényezők (immunszuppresszió, alkohol, vírusos koinfekció, a transzplantáció óta eltelt évek száma, antivirális terápia) hatására kialakult változások.

Jelen munkánkban azon tapasztalatokat gyűjtöttük össze, melyeket a Semmelweis Egyetem Transzplantációs és Sebészeti Klinikáján májtranszplantációban részesült, visszatérő krónikus C-hepatitisben szenvedő betegek kezelése során a Semmelweis Egyetem II. Belklinikáján szereztünk.

Betegek és módszerek

A vizsgálatba tizenkét 36–63 év közötti (átlagéletkor: 45,1 év), mindkét nemből (ffi: 8, nő: 4) származó krónikus C-hepatitisben szenvedő betegeket válogattunk be. A diagnózist a klinikai tünetek mellett a szérum ALT-aktivitása, a HCV szerológiai és molekuláris markerei (anti-HCV pozitivitás, HCV-RNS-teszt), valamint a máj hisztológiai vizsgálata (Knodell-index) alapján állapítottuk meg. Valamennyi beteg a HCV 1b genotípusát hordozta. A kezelt betegek kindulási adatait az *1. táblázat* szemlélteti.

1. táblázat: A kombinált terápiában részesült betegek induló adatai

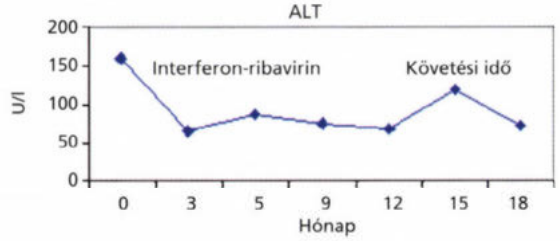
Betegszám	12
Férfi/nő	8/4
Átlagos életkor	45,1 (36–63) év
Rejectiók száma a kezelés előtt	3
Genotípus	
1b	12
ALT (átlag)	159 U/l
Bilirubin átlag	32 µmol/l
HCV-RNS átlag	450 copia/ml (145–1800)
Staging score (átlag)	1,9
Grading score (átlag)	8
Hemoglobin (átlag)	140 g/l
Vérlemezkeszám (átlag)	156 × 10^9/l
Leukocytaszám (átlag)	4,925 × 10^9/l
A májtranszplantációt követő időtartam a kezelés kezdetéig (átlag)	14,3 (3–36) hónap

A gyógyszeres kezelés protokolja szerint az interferon-alfa-2b készítményt (Intron A) hetente három alkalommal 3,0 MU dózisban, subcutan adott injekciós készítmény formájában alkalmaztuk, a ribavirint pedig naponta orálisan 800–1000 mg-os dózisban (testsúlytól függően) adtuk. A kezelés időtartama egy év volt, majd további fél év a megfigyelési idő. A betegek klinikai és laboratóriumi vizsgálata a programba történő felvétel után 1, 2, 4, 6, 8 héttel, majd ezt követően havonta történt. A követéses megfigyelésre a kezelés befejezése után háromhavonta került sor. A kiértékelésnél a kezelés alatti periódus adatait és a kezelés befejezése utáni féléves értékeket vettük figyelembe. Az adatok feldolgozásához a klinikai tünetek mellett figyelembe vettük a szérum ALT-aktivitásának értékét, a HCV-PCR-teszt eredményét, és a kezelés befejezésekor elvégzett májbiopszia szövettanát is. A részletesebb vizsgálati módszerekre vonatkozóan utalunk korábbi közleményünkre (4). A betegeket a kezelés előtt a terápia részleteiről tájékoztattuk, a gyógyszeres kezeléshez előzetesen írásban hozzájárultak. Az adatokat statisztikai módszerekkel (t-próba) analizáltuk.

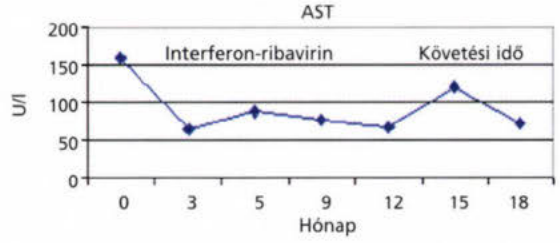
Eredmények

A 12 beteg közül 3 beteg teljes tartós remissziót mutatott, 7 beteg részleges választ adott, 2 beteg pedig nem reagált a kezelésre. Enyhe vagy középsúlyos fokú mellékhatást, mely miatt a kezelést nem kellett abbahagyni, 6 esetben észleltünk. Legtöbbször influenza-szerű panaszok (fejfájás, gyengeség, izomfájdalmak, láz) jelentkeztek, egy-egy esetben mérsékelt leukopenia, thrombocytopenia, mérsékelt fokú haemolysis lépett fel, mint nem kívánt mellékhatás.

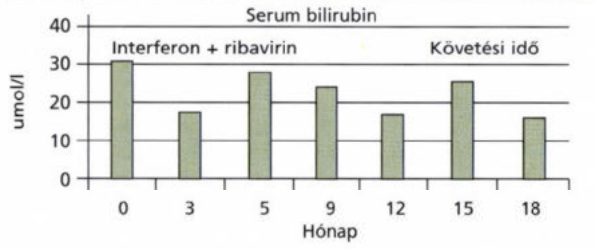
A szérum alanin-aminotranszferáz- (ALT-) értéke általában már néhány hetes kezelés után a kezdeti értékhez viszonyítva jelentősen csökkent, gyakran normális értékre (*2. ábra*), és az ALT átlagértéke ezen a szinten maradt a kezelés befejezéséig. A követési periódus alatt, a 3 hónapos ellenőrzés során az átlagérték szignifikánsan nőtt, de jelentősen alacsonyabb volt, mint kiinduláskor, majd a 6 hónapos kontroll során ugyancsak alacsonyabb ALT-aktivitást találtunk. A szérum aszpartát-aminotranszferáz (AST) lényegében hasonlóan viselkedett (*3. ábra*). A gamma-glutamil-transzpeptidáz (GGT) értékek jelentős szórást mutattak, érdemi következtetésre nem voltak alkalmasak. A szérumbilirubin-érték a kezelés kezdetekor magasabb volt a normálisnál, a kezelés alatt váltakozóan, de általában kisebb volt, mint a kiindulási érték. A kezelés befejezése után hat hónappal a normális tartományban találtuk (*4. ábra*).



2. ábra: Az alanin-aminotranszferáz-aktivitás alakulása interferon-ribavirin kombinált kezelés során, és a követési periódus alatt



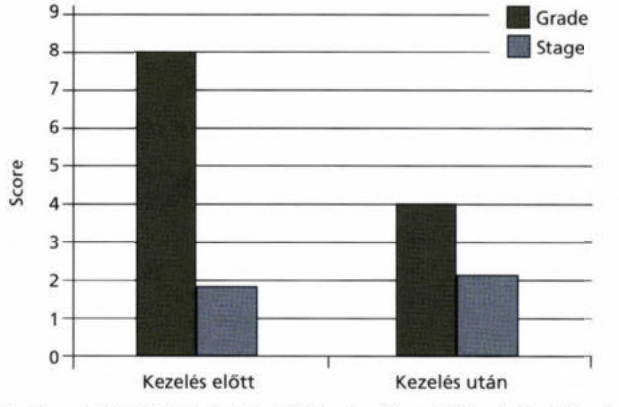
3. ábra: Az aszpartát-aminotranszferáz-aktivitás alakulása interferon-ribavirin kombinált kezelés során, és a követési periódus alatt



4. ábra: A szérumbilirubin-szint alakulása a kombinált kezelés alatt és a kezelést követően

A HCV-RNS-vizsgálatok során a kezelés befejezésekor 3 esetben észleltünk negatív reakciót, és ugyanezt tapasztaltuk a 6 hónapos megfigyelési időben is. Ezekben az esetekben az ALT-érték a vizsgált időszakokban teljesen normális szintet mutatott. E betegeknél rejectio nem fordult elő. Hét esetben a HCV-PCR-vizsgálat mind a terápia befejezésekor, mind a féléves kontroll során pozitív maradt, bár a vírustiter a kezdeti értékekhez képest jelentősen csökkent. Az ALT-aktivitás mindegyik esetben kisebb volt, mint a kiindulási érték. Két beteg a kezelésre nem válaszolt.

A szövettani vizsgálat szoros korrelációt mutatott a HCV-RNS- és az ALT-értékekkel. A három teljes választ adó betegben a kontroll májbiopsziás szövettani lelet negatív volt, a többi esetben a Knodell-index javulását észleltük, amennyiben a grading fokozat jelentősen csökkent, a staging index nem változott *(5. ábra)*.



5. ábra: A hisztológiai aktivitási index (Knodell-index) változása a kezelés alatt

Megbeszélés

Hepatitis C-vírus-fertőzés esetén a betegek 85%-ában krónikus hepatitis fejlődik ki, mely az esetek felében a standard ribavirin és interferon kombinált kezelés ellenére is májcirrhosissá alakul át. A betegség végstádiumában a májtranszplantáció lehet a terápia módja. A májátültetés után 3–36 hónap alatt azonban a betegek nagy részében, ha előtte a vírus eliminációja nem történt meg, akut C-hepatitis fejlődik ki, mely döntő részben krónikus formává alakul át. Ha a transzplantáció előtt a beteg olyan antivirális kezelést kapott, mely a vírus eliminációjához vezetett, a rekurrens hepatitis nem fejlődik ki (1). A transzplantáción átesett betegekben kialakult rekurráló krónikus hepatitis interferon és ribavirin kombinált kezelés eredményességéről eltérőek az irodalmi megfigyelések (7, 9, 16). A tartós teljes válasz, a genotípusokat összességében nézve, általában 22%-nak felel meg, hasonlóan a krónikus C-hepatitishez. Egy nagyobb tanulmányban HCV 2–3 genotípus esetén 43%-os, 1-es genotípusban 12%-os vírus negativitást találtak a hagyományos antivirális kezelést követően (10). Jelen munkánkban a betegek valamennyien az 1-es genotípusú vírust hordozták. Teljes virológiai választ 12 beteg kezelése során 3 esetben észleltünk, ami kissé jobb arány, mint az irodalomban általában található. Hazánkban egy májtranszplantáción átesett krónikus C-hepatitises beteg kezelése során szerzett tapasztalatokról *Telegdy és mtsai* (17) számoltak be. Hathónapos kombinált interferon és ribavirin kezelés után tartósan alacsony vírustitert és normális ALT -értékeket találtak, enyhe fokú májfibrosissal, 18 hónappal a májtranszplantáció után is.

A krónikus C-hepatitis kezelésében a legújabb terápia az interferon pegylált formájának heti egyszeri alkalmazása ribavirin kezeléssel együtt (8, 18). A pegylált interferonnak két formája ismert, egyik a 12 kilodaltonos készítmény (Pegintron), a másik a 40 kilodaltonos gyógyszer (Pegasys). A pegylált interferon és ribavirin kombinált kezelés krónikus C-hepatitisben sokkal hatásosabb, 2–3 genotípus esetén akár 75–80%-os, 1-es genotípus esetén 65–70%-os eredmény is elérhető. Olyan esetekben is lehetséges 40%-os teljes válasz, amikor már jelentős mértékű fibrosis alakult ki (8, 18). Feltételezhető, hogy ez az újabb kombináció májtranszplantációt követő visszatérő krónikus C-hepatitisben is hatékonyabb.

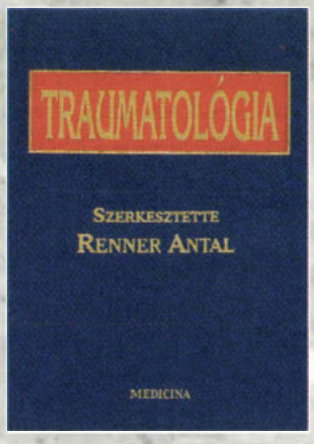
Az irodalmi adatok és a saját megfigyeléseink alapján májtranszplantációt követő HCV-rekurrencia esetén a krónikus C-vírushepatitisre a kombinált interferon-ribavirin kezelést ajánlatosnak tartjuk, akkor is, ha viszonylag kis arányban észlelhető teljes remisszió. A legújabb tapasztalatok alapján májtranszplantáción átesett egyéneknél is a pegylált interferon és ribavirin kombinációja lehetne a választandó kezelési mód.

IRODALOM: 1. *Berenguer, M., Lopez-Labrador, F. X., Wright, T. L.:* Hepatitis C and liver transplantation. J. Hepatol., 2001, *35*, 666-678. – 2. *Bizzolon, T., Palazzo, U., Ducerf, C. és mtsai:* Pilot study of the combination of interferon alfa and ribavirin as a therapy of recurrent hepatitis C after liver tansplantation. Hepatology, 1997, 26, 500-504. – 3. *Brown, J. L.*: Efficacy of combined interferon and ribavirin for treatment of hepatitis C. Lancet 1998; *351*, 78-79. – 4. *Fehér J., Lengyel G., Bálint, T és mtsai*: Interferon-alfa-2b és ribavirin kombinált kezelés krónikus C-hepatitisben. 100 beteg egy évig tartó kezelése során szerzett tapasztalatok. Orv. Hetil., 1999, *140*, 1235-1238. – 5. *Forns, X., Garcia-Retortillo, M., Serrano, T. és mtsai:* Antiviral therapy of patients with decompensated cirrhosis to prevent recurrence of hepatitis C after liver transplantation. J. Hepatol., 2003, *39*, 389-396. – 6. *Keeffe, E. B., Hollinger, B. and the Consensus Interferon Study Group:* Therapy of hepatitis C: Consensus

Interferon Trials. Hepatology., 1997, *26 (Suppl. 1)*, 101-10. – 7. *Lavezzo, B., Franchello, A., Smedile, A. és mtsai*: Treatment of recurrent hepatitis C in liver transplants: efficacy of a six versus a twelve month course of interferon alfa 2b with ribavirin. J. Hepatol., 2002, *37*, 247-252. – 8. *Manns, M.P., McHutchison J. G., Gordon, S. C. és mtsai.:* Peginterferon alpha-2b plus ribavirin compared with interferon alpha-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. Lancet, 2001, *358*, 958-965. – 9. *Mazzaferro, V., Regalia, E., Pulvirenti, A. és mtsai:* Prophylaxis against HCV recurrence after liver transplantation. Effect of interferon and ribavirin combination. Transpl. Proc., 1997, *29*, 519-521. – 10. *McHutchison, J., G., Gordon, S. C., Schiff, E. R. és mtsai*: Hepatitis Interventional Therapy Group. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. N. Eng. J. Med., 1999, *339*, 1485-1492. – 11. *Ouzan, D., Babany, G., Valla, D. és mtsai*: Comparison of high initial and fixed-dose regimens of interferon-alpha-2a in chronic hepatitis C: a randomized controlled trial. J. Viral Hepatitis, 1998, *5*, 53-59. – 12. *Pár A., Telegdy L., Gógl Á. és mtsai*: Krónikus vírushepatitisek interferon kezelése Magyarországon. 5 éves tapasztalatok. Multicentrikus tanulmány. Orv. Hetil., 1999, *140*, 1227-1233. – 13. *Poynard, T., Leroy, V., Cohard, M. és mtsai*: Meta-analysis of interferon randomized trials in the treatment of viral hepatitis C: Effects of dose and duration. Hepatology, 1996, 24, 778-789. – 14. *Prieto, M., Berenguer, M., Rimola, A. és mtsai:* Liver transplantation in hepatitis C.: a Spanish multicenter experience. Eur. J. Gastroeneterol. Hepatol., 1998, *10*, 771-776. – 15. *Reichard, O., Norkrans, G., Frydén, A. és mtsai*: Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of interferon alpha-2B with and without ribavirin for chronic hepatitis C. Lancet, 1998, *351*, 83-87. – 16. *Schirren, C. A., Zachoval, R., Gerlach, J. T. és mtsai:* Antiviral treatment of recurrent hepatitis C virus (HCV) infection after liver transplantation: association of a strong, multispecific, and long lasting CD4+ T cell response with HCV-elimination. J. Hepatol., 2003, *39*, 397-404. – 17. *Telegdy, L. Görög, D., Horányi, M. és mtsa*: Severe relapse of hepatitis C following liver transplantation. Successful treatment with a combination of interferon-alpha + ribavirin. Orv. Hetil., 1999, *140*, 1891-1893. – 18. *Zeuzem, S., Feinman, S. V., Rasenack, J. és mtsai:* Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. N. Eng. J. Med., 2000, *343*, 1666-1672.

(Lengyel Gabriella dr., *Budapest*, Szentkirályi u. 46. 1088)

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ *könyveiből*



Traumatológia

Szerkesztette: Renner Antal

Második, javított és bővített kiadás

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

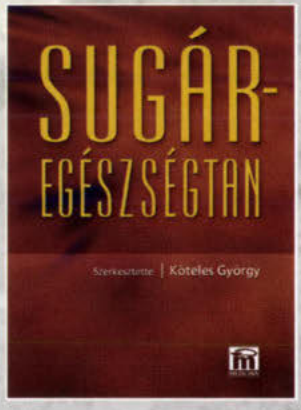
Prof. Dr. Renner Antal

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

Sugáregészségtan

Szerkesztette: Köteles György

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



MEDICINA

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

Az infektív endocarditis kezelése és prevenciója

Lengyel Mária dr.

Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet, Budapest (igazgató: Nyári Ildikó dr.)

Az infektív endocarditis (IE) halálos betegség. Mortalitása a ma rendelkezésre álló diagnosztikus és terápiás lehetőségek mellett is 15–20%.

Definíciók

Infektív endocarditis: a cardiovascularis struktúrák endothelialis felszínén és az intracardialis idegen testek felszínén létrejövő mikrobás infekció. Jellemző megjelenési formája a vegetatio, de intramyocardialis lokalizáció is lehetséges.

Típusok

Natív billentyű IE (NBIE)
Műbillentyű IE (MBIE) Korai MBIE: a műtét után 1 éven belül.
Nosocomialis az IE, ha kórházi keletkezésű, a felvételtől számított 72 óra után, az azt követő 6 hónapon belül lép fel és valamilyen műszeres beavatkozáshoz, intenzív osztályos kezeléshez köthető. Idetartozik a korai MBIE is.
Aktív IE: lázas, szeptikus állapot vagy/és pozitív hemokultúra, műtétnél eltávolított szövetek pozitív tenyésztése, gyulladásos eltérések észlelése a műtét során, a műtét előtt 2 hónapon belül felállított diagnózis.

Diagnózis

A legfontosabb a *gyanú* korai felvetése.

Diagnosztikus kritériumok

A gyanú igazolására diagnosztikus módszerekre van szükség. Ezek alkalmazására épül a *Duke-kritériumok* rendszere, amelyet bizonyos módosításokkal, kiegészítésekkel használunk (*1., 2., 3. táblázat*). Lényege, hogy a patológiai kritériumon kívül olyan major *klinikai* kritériumot is tartalmaz, amely az *in vivo*, echocardiographiával kimutatható „patológiai" eltéréseket jelenti.

Hemokultúra

A bacteriaemia perzisztenciájának a bizonyítására szolgál. Endocarditisben előforduló mikroorganizmus kitenyésztése három, egymás után levett olyan hemokultúra mindegyikében, amely széria első és utolsó vérvétele között legkevesebb egy óra telt el.

1. táblázat: Az IE Duke-kritériumai

1. Definitív IE
a) patológiai kritériumok:
mikroorganizmusok: tenyésztéssel vagy hisztológiai módszerrel vegetatioban, emboliában, intracardialis abscessusban
patológiai elváltozások: vegetatio vagy intracardialis abscessus, aktív endocarditist igazoló hisztológiai lelettel
b) klinikai kritériumok:
2 major vagy
1 major és 3 minor vagy
5 minor kritérium
2. Lehetséges IE
A leletek sem a definitív, sem a kizárt IE kritériumainak nem felelnek meg
3. Kizárt IE
a) biztos alternatív diagnózis
b) az endocarditis tünetegyüttes 4 napon belül gyógyul
c) műtét vagy sectio során IE nem igazolható 4 napos vagy annál rövidebb antibiotikus kezelés után

2. táblázat: A Duke klinikai kritériumok definíciója. Major kritériumok

1. Pozitív hemokultúra
a) típusos mikroorganizmus 2 mintából
Streptococcus viridans, S. bovis, HACEK vagy közösségben szerzett *S. aureus* vagy enterococcus vagy
b) perzisztáló pozitív hemokultúra
12 órás időközben levett 2 mintából vagy
mindhárom vagy 4, vagy több minta többsége pozitív úgy, hogy az első és utolsó között legalább 1 óra legyen
2. Endocardialis érintettség bizonyítása
a) pozitív echocardiogramm
oszcilláló intracardialis terime billentyűn, subvalvularis struktúrán vagy intracardialis idegen testen vagy abscessus vagy
új műbillentyű paravalvularis dehiscencia vagy
b) új regurgitatiós zörej (régi zörej változása nem elég!).

A Kardiológiai Szakmai Kollégium 2003/I. útmutató ajánlásainak figyelembevételével

3. táblázat: A Duke klinikai kritériumok definíciója. Minor kritériumok

1. Prediszponáló szívbetegség vagy iv. kábítószer-élvezet
2. Láz: legalább 38 °C
3. Vascularis tünetek: artériás embólia, szeptikus tüdőinfarktus, mycoticus aneurysma, intracranialis vérzés, Janeway-laesio
4. Immunjelenségek: glomerulonephritis, Osler-csomók, Roth-foltok, rheumatoid factor
5. Echocardiographia: IE-re utaló jelek, de nem elégítik ki a major kritériumokat
6. Mikrobiológiai lelet: pozitív hemokultúra, mely nem elégíti ki a major kritériumokat vagy IE-nek megfelelő kórokozó szerológiai bizonyítéka

A vérvétel ideje. Infektiv endocarditisben a bacteriaemia folyamatos, ezért nem szükséges, hogy a vérvételek a láz emelkedésével egyidőben történjenek. Hemokultúrát lehetőség szerint 24–48 órás antibiotikum-szünetben vegyünk. Hosszan tartó előzetes antibiotikum-kezelés az antibiotikum-adagolás abbahagyása után akár 6–7 napig is gátolhatja a baktérium kitenyésztését.

A hemokultúrás palackok tárolása. A beoltatlan palackokat tárolhatjuk +4 °C-on vagy szobahőn, a vér csak 37 °C-ra vagy esetleg szobahőmérsékletre felmelegített palackba kerülhet! A beoltott palackok termosztátba kerülés előtt 1–2 napig is tárolhatók szobahőmérsékleten.

Echocardiographia

Major Duke-kritériumot jelentő echocardiographiás ismérvek: a vegetatio, az abscessus és a periprostheticus dehiscencia. További strukturális szövődmények: pseudoaneurysma, fenestratio, fistula, billentyűruptúra, inhúrruptúra.

A *transthoracalis echocardiographia (TTE)* alkalmas a NBIE vegetatiók ábrázolására a korábban ép billentyűkön és a ruptúrák, továbbá a hemodinamikai következmények kimutatására. A TTE diagnosztikus értéke korlátozott a paravalvularis üregek tekintetében és nem alkalmas a MBIE diagnosztikájára.

A transoesophagealis echocardiographia (TEE) szenzitivitása lokalizációtól függetlenül közel 100% NBIE-ben és MBIE-ben. Az embóliaveszély rizikófaktorai közé tartozik a baktérium típusa, a fertőzés aktivitása és a vegetatiók morfológiája valamint lokalizációja.

A legfontosabb támpontot az infekció aktivitása nyújtja: az embóliarizikó meredeken csökken az adekvát és hatékony antibiotikus kezelés 2. hetében.

Az echocardiographia indikációi

Klinikai gyanú esetén echocardiographia indikált a hemokultúra levételével *egyidejűen.*

A *TEE első lépésként* indikált MBIE gyanúja esetén.

Negatív vagy bizonytalan TTE eredmény esetén akkor indikált a TEE, ha a *klinikai gyanú* magas fokú.

Pozitív TTE és magas klinikai rizikó esetén is TEE javasolt. Magas rizikót jelentő tényezők: műbillentyű, aortalokalizáció, staphylococcusinfekció, gombainfekció, elégtelen válasz az antibiotikus kezelésre, elhúzódó klinikai lefolyás.

Staphylococcus-bacteriaemiában akkor javasolt a TEE, ha kéthetes antibiotikus kezelés után a TTE negatív, tehát a TEE alapján dönthető el az IE fennállása, amely további antibiotikus kezelést tesz szükségessé.

A *TEE ismétlésének indikációi:* magas klinikai valószínűség és negatív TEE, vagy pozitív TEE, de további klinikai progresszió, szövődmények, magas rizikó.

Terápia

Antibiotikus kezelés

Elvek

Az antibiotikus kezelés legyen célzott, baktericid, parenteralis és kövesse a standard adagolás ajánlásait. Magas rizikójú betegekben 3 hemokultúra levétele után rögtön empírikus terápiát kell kezdeni.

Célzott kezelés

A hemokultúra eredménye alapján a nemzetközi ajánlásoknak megfelelő sémákat használjunk a kórokozók szerint (*4–10. táblázat*).

Empírikus kezelés

A hemokultúra eredményének megérkezése előtt megkezdett kezeléshez a várható kórokozónak megfelelő sémát válasszunk: NBIE-ben szubakut lefolyás

4. táblázat: NBIE kezelése *Streptococcus viridans* vagy *bovis* esetén (MIC ≤ 0,1 mg/l)

Antibiotikum	Napi adag	Időtartam (hét)	Megjegyzés
Penicillin G	12–18 ME infúzió 6 adagban	4	> 65 év vagy beszűkült vesefunkció
Ceftriaxon	2 g iv 1 adagban	4	
Penicillin G + gentamycin	12–18 ME infúzió 6 adagban 3 × 1 mg/kg iv.	2 2	
Penicillin-allergia: vancomycin	30 mg/kg infúzió 2 adagban max 2 × 1 g	4	

MIC = Minimal Inhibitory Concentration

5. táblázat: NBIE kezelése mérsékelten penicillinrezisztens streptococcusok esetén (penicillin MIC 0,1–0,5 mg/l)

Napi adag	Időtartam (hét)	Megjegyzés
Penicillin 18 ME iv. 6 adagban	4	
+ gentamycin 3 × 1 mg/kg	4	
vancomycin 30 mg/kg 2 adagban	4	Magasfokú penicillinrezisztencia vagy allergia esetén

MIC = Minimal Inhibitory Concentration

6. táblázat: Enterococcus NBIE kezelése

Antibiotikum	Adag/nap	Időtartam (hét)*
Penicillin G	18–30 ME infúzió 6 adagban	4–6
+ gentamycin	3 × 1 mg/kg iv.	4–6
Ampicillin	12 g iv. 6 adagban	4–6
+ gentamycin	3 × 1 mg/kg iv	4–6
Penicillinallergia:		
vancomycin	30 mg/kg infúzió max. 2 × 1 g	4–6
+ gentamycin	3 × 1 mg/kg iv.	4–6

*4 hetes kúra, ha a tünetek < 3 hónapja kezdődtek, 6 hetes kúra, ha > 3 hónapja

7. táblázat: Staphylococcus NBIE kezelése

Antibiotikum	Napi adag	Időtartam (hét)
Meticillinérzékeny Staphylococcusok:		
oxacillin	12 g iv. 6 adagban	4–6
+ gentamycin	3 × 1 mg/kg iv.	3–5 nap
Penicillinallergia:		
vancomycin	30 mg/kg infúzió 2 adagban	4–6
	max. 2 × 1 g	3–5 nap
gentamycin	3 × 1 mg/kg iv.	4–6
Meticillinrezisztens Staphylococcusok:		
vancomycin	30 mg/kg infúzió 2 adagban max. 2 × 1 g	4–6

8. táblázat: Staphylococcus MBIE vagy pacemaker/kanül IE kezelése

Antibiotikum	Napi adag	Időtartam (hét)
A. Meticillinérzékeny Staphylococcus:		
oxacillin	12 g iv. 6 adagban	≥ 6*
+ rifampicin	3 × 300 mg po.	≥ 6
+ gentamycin	3 × 1 mg/kg iv.	2
B. Meticillinrezisztens Staphylococcus:		
vancomycin	30 mg/kg infúzió 2 adagban	≥ 6
+ rifampicin	3 × 300 mg po.	≥ 6
+ gentamycin	3 × 1 mg/kg iv.	2

*Penicillinallergia esetén vancomycin javasolt

9. táblázat: HACEK okozta IE kezelése

Antibiotikum	Napi adag	Időtartam (hét)
Ceftriaxon	1 × 2g iv	4
Ampicillin	12 g iv. 6 adagban	4
+ gentamycin	3 × 1 mg/kg iv.	4

HACEK = Haemophilus species, Actinobacillus actinomycetemcomitans, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens, Kingella kingae

10. táblázat: Gomba és negatív hemokultúrájú IE kezelése

Antibiotikum	Napi adag	Időtartam (hét)
Gomba IE:		
amphotericin B	1 mg/kg iv.	6–8
± flucytosine	150 mg/kg po. 4 adagban	6–8
Negatív hemokultura:		
vancomycin	30 mg/kg infúzió 2 adagban	6
+ gentamycin	3 × 1 mg/kg iv.	6

esetén a *4. táblázat,* urogenitalis vagy gastrointestinalis műtét után a *6. táblázat,* septicus lefolyás esetén a *7. táblázat,* korai MBIE-ben a *8/B.,* késői MBIE-ben a *8/A.* ajánlás szerint.

Antikoaguláns kezelés bevezetése kontraindikált. Műbillentyűs betegekben a kumarinkezelés folytatása feltétlenül szükséges, de instabil betegekben a bármikor szükségessé válható műtét miatt a heparinra való áttérés ajánlott.

Szteroidkezelés az IE diagnózisa után rögtön elhagyandó.

Műtéti kezelés

Az IE aktív stádiumában, indikáció esetén a korai műtéti kezelés jelentheti a túlélés egyetlen esélyét.

A műtéti indikációkat a *11–14. táblázat*ban foglaltuk össze.

11. táblázat: Abszolút műtéti indikációk NBIE-ben

Közepes vagy súlyos szívelégtelenség újkeletű akut aorta- vagy mitralis insufficientia következtében
Perzisztáló infekció (láz, bacteriaemia) 7–10 nap adekvát antibiotikus kezelés ellenére, billentyű-diszfunkcióval
Paravalvularis abscessus vagy pseudoaneurysma vagy fistula
Gomba IE

12. táblázat: Relatív műtéti indikációk NBIE-ben

Recidív embólia adekvát antibiotikus kezelés mellett
Nagyméretű (> 10 mm) mobilis vegetatio antibiotikus kezelés előtt vagy annak első hetében
Gram-negatív vagy más, nehezen befolyásolható baktériumok

13. táblázat: Abszolút műtéti indikációk MBIE-ben

Korai MBIE
Műbillentyű-diszfunkció okozta szívelégtelenség (obstructio vagy regurgitatio)
Gomba IE
Paravalvularis leak, abscessus, pseudoaneurysma, fistula, újkeletű vezetési zavar
Antibiotikus kezelésre rezisztens Staphylococcus vagy más organizmus 7–10 nap után
Gram-negatív kórokozó

14. táblázat: Relatív műtéti indikációk MBIE-ben

Perzisztáló bacteriaemia 7–10 napos adekvát kezelés után
Recidív embólia adekvát antibiotikus kezelés mellett

Perioperatív kezelés

Preoperatív szívkatéterezés. Coronarographia a szokásos indikációkkal végzendő (40 éves életkor felett), egyéb szívkatéterezésre nincs szükség. Aortabillentyű IE-ben a coronarographia embóliaveszéllyel járhat az aortás felszínen levő nagy, mobilis vegetatiók esetén, ezért ilyenkor a fokozott kockázat miatt coronarographia előtt TEE szükséges.

Cerebralis embólia után, ha a 48 órás CT alapján haemorrhagiás infarktus kizárható, a műtét optimális időpontja a stroke-ot követő 72 órán belül van.

Lépabscessus esetén a splenectomia a billentyűműtét előtt, urgens műtét esetén egy ülésben végzendő.

Preoperatív antibiotikus kezelés. A preoperatív antibiotikus kezelés időtartamára nincs ajánlás, műtéti indikáció esetén a műtét halasztása nem indokolt rövid ideig tartó antibiotikus kezelés miatt. Billentyűmegtartó műtét előtt viszont egyhetes antibiotikus kezelés ajánlott.

Posztoperatív antibiotikus kezelés

1. Gyógyult, inaktív IE-ben antibiotikus kezelés nem szükséges.
2. A preoperatív antibiotikus kúrát a kezelési táblázatban szereplő időtartamra kell kiegészíteni.
3. Aktív IE-ben mindenképpen szükséges 1 hét posztoperatív kezelés a preoperatív kezelés folytatásaként.
4. Pozitív billentyűtenyésztés esetén legalább 4 hét célzott posztoperatív kezelés kell, de MBIE, Staphylococcus és gomba esetén a kúra ajánlott időtartama legalább 6 hét.

Prevenció

Az IE prevenciós ajánlásait a prevenciót igénylő betegcsoportok, beavatkozások és a javasolt antibiotikumok tekintetében az utolsó amerikai ajánlásra alapozzuk és a *15–21. táblázat*ok tartalmazzák.

Kockázatnak kitett betegcsoportok

A cardialis alapbetegség szerint a betegek magas, közepes és alacsony (elhanyagolható) kockázatú csoportokra (*15. táblázat*) oszthatók. IE profilaxist csak a magas és közepes kockázatú betegek igényelnek (*16. táblázat*).

Bacteriaemiával járó beavatkozások

A leggyakoribb a fogászati, ezt követi az urogenitalis beavatkozás. A fogászatban általában a vérzéssel járó beavatkozásoknál kell profilaxist alkalmazni. A profilaxist igénylő, illetve nem igénylő beavatkozásokat a *17–19. táblázat* foglalja össze.

15. táblázat: IE prevencióra nem szoruló betegek

Izolált ASD
Operált VSD vagy Botallo-vezeték-műtét után 6 hónappal, ha nincs residuum
CABG után
Mitralis billentyű-prolapsus regurgitatio nélkül
Ártatlan szívzörej
Rheumás láz utáni állapot billentyűhiba nélkül
Pacemaker- vagy defibrillator-implantatio után

ASD = pitvari septumdefectus; VSD = kamrai septumdefectus; CABG = coronaria bypass műtét

16. táblázat: IE prevenciót igénylő betegek

Magas kockázatú betegek
- műbillentyűs betegek
- IE a kórelőzményben
- komplex cyanoticus szívbetegség (univentricularis szív, nagyér-transzpozíció, Fallot-tetralogia)
- aorta pulmonalis shunt utáni állapot

Közepes kockázatú betegek
- egyéb congenitalis szívbetegség
- szerzett billentyűhibák
- HCM
- mitralis billentyű-prolapsus regurgitatióval és/vagy megvastagodott billentyűvel

HCM = hypertrophiás cardiomyopathia

17. táblázat: Fogászati beavatkozások IE profilaxisa

Profilaxis szükséges
- foghúzás
- periodontalis beavatkozások beleértve a depurálást
- gyökércsatorna-beavatkozások
- intraligamentaris helyi érzéstelenítés

Profilaxis nem szükséges
- fogpótlás
- fogtömés
- mintavétel
- fogászati röntgen
- varratszedés

18. táblázat: Egyéb beavatkozások IE profilaxisa

Profilaxis szükséges
- Légúti beavatkozások
  - tonsillectomia
  - merev bronchoscop alkalmazása
- Gastrointestinalis beavatkozások*
  - oesophagus varixok sclerotherapiája
  - endoscopiás retrograd cholangiographia epeút-obstructio esetén
  - epeútműtétek
  - bélnyálkahártyát érintő műtétek
- Urogenitalis beavatkozások
  - prostataműtét
  - cystoscopia
  - uretradilatatio

* magas rizikójú betegeknek ajánlott, közepes rizikójú betegeknél választható

19. táblázat: Egyéb beavatkozások IE profilaxisa

Profilaxis nem szükséges
- Légúti beavatkozások
  - intubálás
  - flexibilis bronchoscop
- Gastrointestinalis beavatkozások
  - transoesophagealis echocardiographia
  - endoscopia biopsiával vagy anélkül
- Urogenitalis beavatkozások
  - vaginalis hysterectomia
  - vaginalis szülés
  - császármetszés
- Egyéb
  - szívkatéterezés, PTCA
  - pacemaker-, defibrillator-implantatio

Antibiotikumok

Az antibiotikus kezelés alapelvei:

– a kezelés közvetlenül a beavatkozás előtt történjen;

– a magas rizikójú betegek urogenitalis vagy gastrointestinalis beavatkozásait kivéve egyetlen adag kell;

– az antibiotikum bevitele lehetőleg orális legyen;

– az antibiotikum legyen biztonságos, jól felszívódó és nyújtson megfelelő vérszintet.

A profilaktikus sémákat a *20., 21. táblázat* mutatja be.

A szívműtét antibiotikus profilaxisa

Nyitott szívműtét

Műbillentyű-beültetés előtt és hajlamosító szívbetegség esetén a szívműtét előtt góckutatás, elsősorban fogászati vizsgálat és lehetőség szerint a talált gócok ellátása mindenképpen szükséges. Az elsőgenerációs cefalosporint közvetlenül a műtét előtt kell kezdeni és csak a posztoperatív 24. óráig kell adni a rezisztens kórokozók kialakulásának elkerülésére.

Pacemaker- és ICD-implantatio

Rutinszerű perioperatív antibioticus profilaxis nem ajánlott, de az IE kockázatnak kitett betegcsoportokban a nyitott szívműtéthez hasonló antibiotikus kezelés javasolt.

Fertőzött szövetekben történő beavatkozások során a legvalószínűbb kórokozó szerinti profilaxist választjuk: például meticillin-rezisztens *Staphylococcus aureust* feltételezve vancomycint, urogenitalis infekcióban Gram-negatív bélbaktériumra gondolva 3. generációjú cefalosporint és aminoglikozidot adjunk.

Antikoaguláns kezelésen lévő betegek ne kapjanak intramuscularis injekciót.

20. táblázat: Fogászati, légúti és oesophagealis beavatkozások profilaktikus antibiotikus sémái

Sématípus	Gyógyszer	Dózis
Alap	Amoxicillin	felnőtt: 2 g per os gyermek: 50 mg/kg 1 órával a beavatkozás előtt
Oralis bevitel nem lehetséges	Ampicillin	felnőtt: 2 g iv. gyermek: 50 mg/kg iv. 30 perccel a beavatkozás előtt
Penicillinallergia	Clindamycin*	felnőtt: 600 mg per os gyermek: 20 mg/kg per os 1 órával a beavatkozás előtt
Penicillinallergia és oralis bevitel nem lehetséges	Clindamycin	felnőtt: 600 mg iv. gyermek: 20 mg/kg iv. 30 perccel a beavatkozás előtt

* Clindamycin helyett azithromycin vagy clarithromycin is adható felnőtteknek 500 mg, illetve gyermeknek 15 mg/kg adagban per os, de ezek jóval drágább készítmények

21. táblázat: Urogenitalis és gastrointestinalis beavatkozások profilaktikus antibiotikus sémái

Sématípus	Gyógyszer	Dózis
Magas rizikójú beteg	Ampicillin + gentamycin	felnőtt: 2 g iv. gyermek: 50 mg/kg iv. 1,5 mg/kg iv. beavatkozás előtt 30 perccel
	Ampicillin vagy amoxicillin	felnőtt: 1 g iv. gyermek: 25 mg/kg iv. 6 óra múlva felnőtt: 1 g per os gyermek: 25 mg/kg per os 6 óra múlva
Magas rizikójú penicillinallergiás beteg	Vancomycin + gentamycin	felnőtt: 1 g iv. gyermek: 20 mg/kg iv. 1,5 mg/kg iv. beavatkozás előtt 30 perccel befejezve
Közepes rizikójú betegek	Amoxicillin vagy ampicillin	felnőtt: 2 g per os gyermek: 50 mg/kg per os felnőtt 2 g iv. gyermek 50 mg/kg iv. a beavatkozás előtt 1, illetve 1/2 órával
Közepes rizikójú penicillinallergiás betegek	Vancomycin	felnőtt 1 g iv. gyermek 20 mg/kg iv. beavatkozás előtt 30 perccel befejezve

(Lengyel Mária dr., *Budapest*, Pf. 88. 1450)

„Bizony cseppet sem könnyű a másokon uralkodás tudománya, amikor az önuralom is annyi gondot s bajt okoz."

Montaigne

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ *könyveiből*



Belgyógyászati ultrahangdiagnosztika

Szerkesztette: Dr. Szebeni Ágnes

Második, átdolgozott és bővített kiadás

A könyv első kiadása 1988-ban jelent meg. A szerkesztő és a szerzők ebben azt a célt tűzték ki maguk elé, hogy miközben alapot nyújtanak a módszert megtanulni vágyóknak, egyben a módszer eredményeit interpretáló belgyógyászoknak, sebészeknek vagy egyéb klinikai szakmát művelőknek is segítsenek abban, hogy az ultrahangvizsgálat eredményét jó hatásfokkal tudják beilleszteni a klinikai képbe. Az eltelt több mint egy évtizedben az ultrahangdiagnosztika a technika fejlődése révén sok új területtel bővült, ezért indokolt az újabb kiadás kibővítése is ezek alapismereteivel, így például az ultrahangdiagnosztika fizikai alapjainak átdolgozott változatával, továbbá a hasiultrahang-diagnosztikát tárgyaló fejezet kibővítése az endoszonográfia, a Doppler és a színes Doppler, valamint a 3D-vizsgálat alapjaival. Indokolt a kardiológiában ma már elavult M-mód echokardiográfia helyett a 2D-technika mellett a transoesophagealis, ill. a 3D-vizsgálat lehetőségeit magában foglaló fejezetek beiktatása. Kibővült a kismedence vizsgálatát tárgyaló, valamint az angiológiai, onkológiai és sürgősségi ellátással foglalkozó fejezet is.

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

Czuriga István

Szívinfarctus utáni szekunder prevenció



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

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

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

EGYEDÜLÁLLÓ EREDMÉNYEK

X-SOLVD

Az X-SOLVD[3] vizsgálatban a SOLVD[1,2] vizsgálat közel 7000 betegét követték nyomon a vizsgálat lezárása után 9 éven át.



Az X-SOLVD[3] vizsgálat eredménye bizonyította, hogy a SOLVD Prevenciós ágában[a] néhány éves

Renitec -kezelés

behozhatatlan előnyt

jelentett 12 éven keresztül.

[a] A SOLVD Prevenciós ágban 4228 tünetmentes balkamra-diszfunkciós beteget randomizáltak 3 éves Renitec- vagy placebokezelésre.[1]

TERVEZZEN HOSSZÚ TÁVRA! Renitec BIZONYÍTOTT KARDIOPROTEKCIÓ

X SOLVD

SOLVD

A Renitec

a legtöbbet vizsgált[4] és az egyetlen ACE-gátló, mely több mint egy évtized után is bizonyítottan előnyt nyújt.[3]



A Prevenciós ágban a korábban megkezdett Renitec-kezelés még

- **12 év múlva is**
- **16%-kal csökkentette a kardiovaszkuláris mortalitás** (p=0,0008) **és**
- **14%-kal az összmortalitás** (p=0,001) **rizikóját.**[3]

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

Copyright © MERCK & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A., 2003.
*A MERCK & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A. leányvállalata
A RENITEC a MERCK & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A. bejegyzett védjegye
06-2004-RNT-03-H-05-JA

MSD

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

TERVEZZEN HOSSZÚ TÁVRA! Renitec BIZONYÍTOTT KARDIOPROTEKCIÓ

Kórházalapítás az ostromgyűrűben

A Budapest 1944-es ostromáról szóló monográfia szerzője vetette fel (5), hogy a méreteiben, időtartamában, az utcai harcok intenzitása és a bevetett haditechnika tekintetében hasonló hadieseményeket elszenvedett városokhoz – Sztálingrád, Leningrád, Varsó – képest itt, noha a lakosság evakuálására sem került sor, viszonylag kevesebb volt az áldozatok száma. Ebből a történész a betegellátó rendszer hatékonyságára következtet, anélkül azonban, hogy a feltételezését tényszerű adatokkal alá tudná támasztani. Márpedig az elgondolásnak alapja lehet, különösen, hogy tudnivaló: az ostromlott fővárosban nemcsak a fegyveres összecsapások, a tüzérségi és bombatámadások szedték áldozataikat. Szinte az utolsó percig gyilkolt a nyilas terror, és tömegével pusztultak a gettó embertelen körülmények közé kényszerített lakói (2).

A történetírás egyelőre adós a második világháborús hadszíntérré vált Magyarország kórházainak, egészségügyi intézményeinek krónikájával. Közöttük is minden bizonnyal egyedülálló a budapesti kórházak lajstromából hiányzó, az ostrom idején sebtében létrehozott, s a főváros felszabadulását csak néhány héttel túlélt intézmény, mely a nem kifejezetten bizalomgerjesztő „Nyilas kórház" nevet viselte. Egykori épülete a Vilmos császár (ma Bajcsy-Zsilinszky) út sarkán lévő Zichy Jenő utca 1. sz. lakóház. 1944 őszén ún. csillagos ház volt, amelyben nagyszámú, és a város más részeiből kiköltöztetettekkel, bujkálókkal egyre gyarapodó zsidó élt a szinte naponta szigorodó rendelkezések miatti állandó fenyegetettségben. Kényszermunkára, halálmenetekbe, vagy a gettóba hurcolás várt rájuk. A terület légoltalmi tömbparancsnoka emberségének, szemfülességének, ügybuzgóságának, és szervezőkészségéhez párosult vakmerőségének köszönhető, hogy az ostromlott város szívében itt kórház-rendelőintézet létesült, ahol sikerült megmenteni nemcsak a ház üldözött lakóit, de a közreműködésükkel vagy tízezer beteget és sebesültet: üldözötteket, szökevényeket, menekülteket, civileket és katonákat egyaránt.

A szóban forgó légoltalmi parancsnok, Ara Jeretzian a történet idején 31 éves volt. Az örmény származású férfi a szüleivel kisgyermekként, a törökországi örmény genocídium elől menekülve került hazánkba. A harmincas évek végén jelentős szerepet vitt a Nyilaskeresztes Párt ifjúsági mozgalmi szervezetének országos megszervezésében. Személyes és ideológiai ellentétek miatt hamarosan szakított a mozgalommal, a politikával, és vállalkozást alapított, mely egy találmánya révén virágzó vegyi kisüzemmé nőtte ki magát. Nem lévén magyar állampolgár, nem hívták be katonai szolgálatra. Légoltalmi parancsnokként, az egészségügyi ellátási lehetőségek után kutatva figyelt fel a Zichy Jenő utcai házra, amelynek lakói között több neves, és általa korábbról ismert orvos is akadt, némelyikük svájci védlevéllel is rendelkezett. A célja kettős volt: megkímélni a házba szorultakat a rájuk váró, és a kíméletlenségét illetően egyre kevésbé kétséges atrocitásoktól, egyúttal hasznosítani az ostromlott városban kincset érő, ám a szigorú, zsidóellenes korlátozó intézkedések miatt tétlenségre kárhoztatott orvosok szaktudását. Felesleges lenne méricskélni, hogy az indítékok közül a saját népének megélt szenvedéstörténete, a fiatalkori politikai konfliktusai, a humanitárius, embermentő szándék, vagy a veszélyt kereső kalandvágy, netán a kiszabott feladat ellátására igyekvő kötelességtudat mikor, milyen hangsúllyal estek latba. Az üldözöttek és az ostromlott város súlyos helyzete, tetézve a szervezett tömeges elhurcolásokkal és a féktelenül garázdálkodó terrorral, mindenesetre azonnali elhatározást, kockázatos lépéseket, és hallatlan helyzetfelismerő képességet igényelt attól, aki nem kívánta ölbe tett kézzel szemlélni az eseményeket.

Az alig több mint néhány hét alatti teljesítményeknek már a puszta felsorolása is egy valóságos háborús kalandregény gerincét vázolja fel (4). Sikerült az egész házat svájci diplomáciai védettség alá helyeztetnie. Korábbi ismeretségeit és nyilas kapcsolatait kihasználva, békeidőben merész blöffök sorozatának minősíthető, az adott körülmények között életveszélyes manőverekkel belügyminiszteri felhatalmazást, sőt, megbízást szerzett orvosi-rendelőintézeti ellátásra (innen a fokozottabb védettséget biztosító „Nyilas Kórház" titulus). A kerületi nyilas pártházból szerzett nyomtatványokra hamisított nyílt parancsok segítségével hozzájutott a kényszerkiköltöztetett zsidó orvosok lakásaiban lepecsételt felszerelésekhez, műszerekhez, kötszerhez, gyógyszerekhez, ami a kórház induló készletéül szolgált. Alkalmazotti igazolványokat készíttetett a kórháziak részére, amitől valamivel nagyobb mozgásszabadságot remélhettek (*1. ábra*). Megszervezte a folyamatos kapcsolattartást és készenlétet. Ennek köszönhetően a legváratlanabb időkben sikerült határozott közbelépéssel megakadályoznia a kényszermunkásokért érkezett fegyveres rendőri vagy nyilas-különítmények akcióit. Eközben gondoskodott az időközben több százasra duzzadt létszám (a kórház személyzetét adó üldözöttek és családtagjaik valamint betegeik) ellátásáról, a kórházi működés feltételeinek megteremtéséről, és az utánpótlásáról, fűtésről, élelmezésről stb. Hogy mennyi trükk és lelemény szükségeltetett a saját üzeme tartalékainak felemésztésén túl a háborús szükségraktárak igénybevételé-



1. ábra: A Zichy Jenő utcai ház egyik lakója számára kiállított alkalmazotti igazolvány

hez, méghozzá sűrűsödő bomba- és tüzérségi támadások, majd utcai harcok közepette – elképzelni is nehéz. Ami a dolog szakmai részét illeti: végeredményképpen nagy műtétek végzésére is alkalmas, kiváló szakembereket tömörítő (sebész, idegsebész, szülész, gyermekorvos, szemész, belgyógyász, fogorvos, pszichiáter, tisztiorvos; szinte minden jelentős szakma képviseltette magát), jól szervezett, széleskörű ellátást biztosító központ született, amely, az egyre kegyetlenebb ostrom közepette, éjjel-nappal, végül már a pincében berendezett műtőben, betegágyakon látta el a sérülteket, és a legkülönfélébb ellátásra szorulókat.

A felszabadulást követő zavaros időszakban a kórházalapító máig sem tisztázott okokból (ő maga személyes rosszindulatot sejt a háttérben) orosz fogságba került. Hol a korábban életmentő, de eddigre gyanússá lett nyilas kapcsolatait, hol valamiféle nemzeti földalatti partizánszervezet (melynek a kórház a fedőszerve lett volna) után firtató hosszadalmas vizsgálatnak vetették alá (3). Viszontagságos egy esztendőbe tellett, eközben az ország több távol eső pontjának fogdáit megjárta, míg sikerült tisztáznia magát, és kiszabadult. A kórház addigra feloszlott. A ház eredeti lakói birtokba vették ideiglenesen kórházzá átvedlett otthonaikat, a menekültek szétszéledtek, visszatértek lakóhelyükre, vagy kivándoroltak.

A fiatalember további sorsa is bővelkedik rendkívüli eseményekben. Egy speciális játékelőállító szabadalmáról elmondható, hogy világkarriert futott be, ahogyan sok nemzetközi babért aratott, és a fél világot beutazta az általa vezetett revü is, amelynek ruha- és látványtervezője, rendezője és dramaturgja volt egyszerre. Több házasság és néhány éves ausztriai kitérő után a kilencvenes évek eleje óta ismét budapesti lakos, a Moulin Rouge varieté munkatársa.

Háborús embermentő tevékenységért, az üldözött zsidók melletti bátor kiállásáért 1982-ben a jeruzsálemi Yad Vashem Intézet oklevéllel tüntette ki az akkoriban bécsi illetőségű üzletembert. 1991-ben vette át a Magyar Köztársaság elnökétől az Aranykoszorúval Ékesített Csillagrendet.

Az érdemeiről tanúskodó egykori Zichy Jenő utcai üldözöttek listáján 400 aláírás szerepel. A fennmaradt kórházi dokumentáció szerint a közel öthónapos működés során 10 000 beteget láttak el. Álljon itt néhány a kórházában mindvégig keményen helytállt orvosok nevei közül: dr. Zahler Emil, dr. Völgyesi Ferenc, prof. dr. Flesch Ármin, dr. Somogyi Géza, dr. Benkő Emil, dr.Orbán Sándor, prof. dr. Preisich Kornél, dr. Hőnig Adolf, dr. Stricker Jenő, dr. Szász Zoltán, dr. Kertész Jenő, dr. Rottenstein Endre, dr. Markó Viktor, dr. Hollán Henrik, dr. Gábor György.

Lassan érik a maradandó jelet is hagyó elismerés az ostrom sújtotta főváros lakosságának orvosi ellátásához nyújtott önfeláldozó segítségért. A kitüntetettet méltató újságcikk (2) után a korszak hazai történeti szakirodalma csak legújabban, a Budapest ostromát feldolgozó monográfiában (6) ismerteti az ún. Nyilas Kórház ostrom alatti szerepét, ami láthatólag többet jelentett a zsidóüldözéssel való szembeszállásnál – bár ez önmagában sem lenne kevés.

Az orvostársadalom tiszteletadása se maradjon el. Orvostörténetünk jeles személyiségei kiemelkedő szakmai teljesítményeikkel, erkölcsi példamutatással írták be nevüket a dicsőségkönyvbe. Helye van köztük annak is, aki a méltatlanul üldözött, halálra szánt embereknek – orvos kollégáinknak – nemcsak hogy túlélni segített, de visszaadta elrabolt méltóságukat. Lehetővé tette számukra, hogy az embert próbáló, nehéz időkben, a tudásuk legjavát adva szolgálhassák beteg embertársaikat.

IRODALOM: 1. *Braham R. R.:* A népirtás politikája. A holocaust Magyarországon. 2. kiadás. Belvárosi Könyvkiadó, Budapest 1997. – 2. *Faragó J.:* Kórház a Zichy utcában. Népszabadság, 1991. máj. 11. – 3. *Jeretzian A.:* személyes közlés – 4. *Jeretzian A.:* A védett ház. Intermix Kiadó, Ungvár-Budapest. 1993. – 5. *Ungváry K.:* személyes közlés. – 6. *Ungváry K.:* Budapest ostroma. Corvina, Budapest 1999.

Gábor Zsuzsa dr.

„Az átmenet a tapasztalatból annak megítéléséig, a megfigyeléstől annak alkalmazásáig olyannyira veszélyes, mint áthaladni egy szoroson, ahol az emberre saját belső ellenségei leselkednek: a képzelet, türelmetlenség, elhamarkodottság, előítélet, merevség és önelégültség."

Goethe

Vészi Gyula (1888–1918)

Vészi Gyula Budapesten született zsidó, polgári családban. Apja, *Vészi József* (1858–1940) neves író és újságíró, több magyar és német nyelvű lap szerkesztője, a *Pester Lloyd* főszerkesztője, miniszteri tanácsos volt, akit 1928-ban munkássága elismeréseképpen 1927-től a Felsőház tagjává neveztek ki. (Nevét *Jókai Mór* javaslatára magyarosította Weiszről.) Vészi Gyula nővére, *Margit* (1885–1961) szintén jó nevű író, újságíró, *Molnár Ferenc* első felesége, *Kármán Tódor* élettársa, aki utóbb egy olasz báróhoz ment nőül.*

Gyula 1906-ban tett érettségit Budapesten, a Fasori Evangélikus Gimnáziumban, majd a Göttingeni Egyetem orvoskarán folytatta tanulmányait. Diplomáját Bonnban szerezte, 1912-ben (*1. ábra*).



VIRVM NOBILISSIMVM

IVLIVM VÉSZI

HVNGARVM

MEDICINAE INTRA FINES GERMANORVM QVI EXAMINA SVPERAVIT

POSTQVAM DISSERTATIONE

'UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE ERMÜDBARKEIT DES MARKHALTIGEN NERVEN UND ÜBER DIE GÜLTIGKEIT DES ALLES- ODER NICHTS-GESETZES BEI DEMSELBEN'

SCRIPTA ET TYPIS EXPRESSA ORDINIS ADSENSVM ADEPTVS EST

ET COLLOQVENDO CVM CONCILIO ORDINIS EXAMINA SVPERAVIT

PROPTER DOCTRINAM MAGNA CVM LAVDE COMPROBATAM

EX DECRETO ORDINIS

DOCTOREM MEDICINAE CHIRVRGIAE ARTIS OBSTETRICIAE

RITE CREAVIT

IN EVMQVE HONORES IVRA ET PRIVILEGIA QVAE DOCTORVM NOSTRATVM SVNT

CONTVLIT

IN CVIVS REI FIDEM DIPLOMA HOC SIGILLO ORD. MED. EST MVNITVM
ATQVE AVTOGRAPHO DECANI CONFIRMATVM

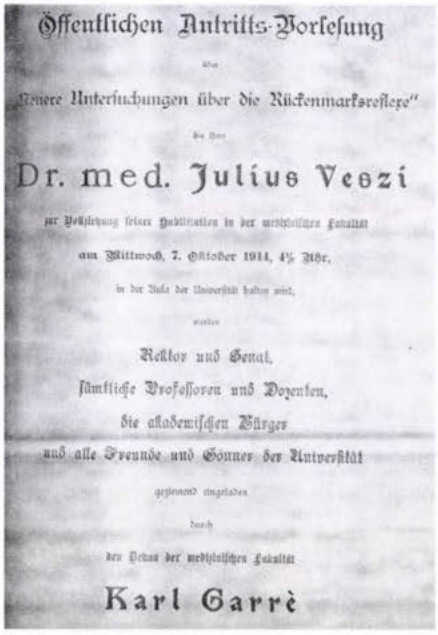
DATVM BONNAE D. X. M. IVNII A. MCMXII

L. S.

1. ábra: Vészi Gyula diplomája 1912-ből

Max Verworn élettanprofesszor asszisztenseként az idegrendszer ingervezetési mechanizmusait kutatta. Több mint 30 tanulmányt publikált a *Zeitschrift für Allgemeine Physiologie* című lapban. A *Deutsches Medizinisches Handelslexicon*-ban pedig ő írta a biológiáról szóló fejezetet. A világháború kitörésekor, 1914-ben, Bonnban magántanárrá nevezték ki (*2. ábra*).

Az egyetemről önkéntesként vonult be a német hadseregbe, ám tekintettel magyar állampolgárságára hamarosan leszerelték. Magyarországon újra bevonult, majd rövid frontszolgálat után egy bakteriológiai laboratórium vezetésével bízták meg, ennek köszönhetően családja közelében élhetett. Német felesége is Magyarországra költözött, és hamarosan



Öffentlichen Antritts-Vorlesung

über

„Neuere Untersuchungen über die Rückenmarksreflexe"

von

Dr. med. Julius Veszi

zur Vollziehung seiner Habilitation in der medizinischen Fakultät

am Mittwoch, 7. Oktober 1914, 4½ Uhr,

in der Aula der Universität halten wird,

wozu

Rektor und Senat,

sämtliche Professoren und Dozenten,

die akademischen Bürger

und alle Freunde und Gönner der Universität

gehorsamst eingeladen

durch

den Dekan der medizinischen Fakultät

Karl Garrè

2. ábra: A magántanári kinevezés 1914-ből

gyermeket szült neki. Ez idő tájt a Budapesti Egyetem Gyógyszertani Intézetében is dolgozott: innen származik utolsó közleménye: *Die physikalisch-chemische Theorie der Narkose*, amely a *Zeitschrift für Allgemeine Physiologie*-ban jelent meg 1918-ban.

A háború befejeztével nagy megtiszteltetés érte: Az új Debreceni Egyetem élettani tanszékének nyilvános tanárává, tanszéki igazgatójává nevezte ki. A laboratórium felszerelése, a kísérletek megindítása foglalkoztatta, mikor Debrecent elérte a spanyolnáthajárvány, amelynek ifjú feleségével együtt, mindössze harminc évesen áldozata lett.

IRODALOM: 1. Grote, J. levele A. Emedhez. (kézirat) – 2. *Újvári P.* (szerk.): Magyar zsidó lexikon. Magyar Zsidó lexikon Kiadása, Budapest, 1929. 948 old. – 3. *Verworn, M.:* Julius Vészi – Nekrolog. Bibiothek der Universität Bonn. (kézirat) – 4. *Vészi, J.:* Lebenslauf. – Bibliothek de Universität Bonn (kézirat).

Emed Alexander dr.

* **Szerkesztői megjegyzés:** Vészi Gyula az 1918-ban megalakult debreceni orvosi fakultás egyik első kinevezett tanára volt, azonban sajnos, korai halála miatt egyetlen napot nem tanított, ezért nem szerepel az aktív professzorok arcképcsarnokában, bár a kinevezés tényét minden egyetemtörténet hangsúlyozza. E tragikusan rövid pályafutás ismertetése mindenképp indokolt. Ha már a Vészi-családra szépirodalmi utalás történik, nem érdektelen megemlíteni, hogy ugyanaz a Vészi Margit volt Ady Endre Margita élni akar című hosszú versciklusának ihletője

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

Santayana

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ *könyveiből*



A pszichiátria magyar kézikönyve

Szerkesztette: Füredi János, Németh Attila, Tariska Péter

Harmadik kiadás

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

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

Gyermekkori légzőszervi megbetegedések

Szerkesztette: Cserháti Endre, Gyurkovits Kálmán, Nagy Béla



A könyv általános része a légzőrendszer fejlődését, élettani működését, elváltozásainak anamnézisét, diagnosztikáját, a gyógyszeres és a nem gyógyszeres terápiaformák általános ismertetését tartalmazza. A második rész az újszülöttkori, a harmadik a csecsemő- és gyermekkori légzőszervi működészavarokat veszi sorra. A negyedik nagy fejezet a kóros immunválaszon alapuló – sajnos egyre gyakoribb – gyermekkori légzőszervi megbetegedéseket ismerteti, az ötödik, Egyéb légzőszervi betegségek cím alatt foglalja össze az akut sürgősségi ellátást igénylő állapotokat, a krónikus progresszív betegségeket, a mediastinum megbetegedéseit, a gyógyszerek és mérgezések okozta légzőszervi betegségeket, a neuromuszkuláris megbetegedések légzőrendszert érintő, valamint a csontos mellkas rendellenességeiből eredeztethető pulmonális következményeket. Tárgyalja az apnoéval járó csecsemőkori szindrómákat, a tüdőembóliát, az atelectasiát és a pulmonológiai érintettséggel járó szisztémás betegségeket. A hatodik rész a gyermekkorban előforduló légzőszervi tumorokat mutatja be. A könyv három, szakterületén nagy elismertségnek örvendő szerkesztője mellett a részterületek 23 specialistája vett részt az összefoglaló munka megírásában.

Formátum: 202 × 285 mm *Terjedelem:* 404 oldal *Bolti ár:* 6200 Ft

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

Bioetika

Japán orvosi kísérletek a második világháború alatt Kínában. Jing-Bao Nie (Bioethics Centre, Univ. of Otago Dunedin, Új Zéland. P. O. Box 913. e-mail: jingbao.nie@stonebow.otago.ac.nz): Lancet Suppl., 2002, *360*, 5-6.

Az orvosok hidegvérű gyilkosokká is válhatnak, állapítja meg a szerző olyan cselekményekre utalva, amelyeket orvosok követtek el a tudomány és az állam nevében. A náci orvostudomány megfelelője létezett Keleten is, japán orvosok embertelen kísérletei során a háború alatt Kínában, ahol 1932–1945 között számos vivisectiót és barbár vizsgálatot végeztek. A cél hatásos fegyverek kifejlesztése volt a biológiai hadviselés számára, de ennél több is. Emberkísérletek során egészséges férfiakat és nőket megfertőztek pestissel, anthraxszal, cholerával és typhus abdominalisszal, majd a fertőzötteken élve boncolásokat végeztek, hogy kövessék e betegségek kezelés nélküli lefolyását. Embereket hosszú ideig hűtöttek, illetve fagyasztottak, majd kiolvasztották őket, hogy vizsgálják az alacsony hőmérséklet hatását, és fagyásellenes módszereket kísérletezzenek ki. Férfiakat és nőket kényszerítettek baktériumbombák elviselésére, hogy kipróbálják e fegyverek hatékonyságát. Vizsgálták légmentes kamrák és nagyfeszültségű áramütés hatásait is. A japán hadsereg több biológiai hadviselési programot folytatott Kínában és Szingapúrban; emberek ezrein kísérleteztek, akiket ezekkel gyilkoltak meg. A japánok nemcsak csatákban alkalmaztak biológiai hadviselést, hanem Kína-szerte a városokban és falvakban, ahol civilek ezrei haltak meg vagy károsodtak a szándékosan elterjesztett fertőző betegségekben.

Az ilyenfajta orvosi kísérletek nem lettek volna lehetségesek a japán társadalom nacionalizmusa nélkül. Akárcsak a náci orvosok kísérletei, a japánok által végzettek is gyilkolással és kínzásokkal jártak, mégis politikai okok miatt az utóbbiak sokkal kevésbé ismertek. A japán orvosokat nem állították olyan bíróság elé, mint a nácikat Nürnbergben, kivéve egy habarovszki orosz katonai bíróság által folytatott 1949-es tárgyalást. A japán orvosokat a japán és az amerikai kormány védte.

Az embereken folytatott kísérletekben szerzett biológiai hadviselési ismeretei alapján sok orvos folytatta karrierjét elismert kutatóként a háború utáni Japánban. Az amerikai kormány is dicstelen szerepet játszott a háború után; viselkedését nemzeti érdekkel kísérelte meg igazolni. Saját biológiai háborús programja fejlesztése érdekében a japán orvosoknak mentességet ígért adataik átengedése fejében. Ez ugyanakkor történt, amikor Nürnbergben a náci orvosok pere zajlott. A Nemzetközi Katonai Törvényszék 1946-os tokiói tárgyalásán eltitkolták e bűnöket. Ha a japán és az amerikai kormány szerepe felháborító, de bizonyos értelemben érthető, a kínai – nacionalista, illetve kommunista – kormányok magatartása zavarba ejtő. Úgy tűnik, a nemzeti érdek a kulcs a kínai kormányok hallgatásának a megértéséhez. A tokiói perben csak az orosz képviselő hozta szóba ezt a kérdést, Kína képviselője hallgatott.

A nacionalista, majd a kommunista Kína bíróságai vizsgálták ugyan a japán biológiai hadviselési programot, de ítéleteik igen enyhék voltak. Nürnbergben a 23 vádlott náci orvos közül hetet felakasztottak, de az orosz és kínai bíróságok ugyanilyen vagy még embertelenebb bűnökért senkit sem ítéltek halálra. Csu-en Laj Kína akkori miniszterelnöke hivatalosan bejelentette, hogy ezeket a háborús bűnösöket a tárgyalás után néhány évvel átadták Japánnak, mert ők is a háború áldozatai voltak, Kína barátai lesznek, és elő fogják segíteni a kínai-japán barátságot. Az enyhe eljárást tehát az állam érdekével igazolták. Ugyanakkor a kommunista kormány könyörtelenül kivégeztette kínaiak ezreit, akiket osztályellenségnek minősített.

A különböző korok és elkövetési helyek közös vonása, hogy az üldözők nem tekintik az üldözötteket embertársaiknak. Valahányszor orvosok embereket alsóbbrendű emberként vagy nem emberként kezelnek, az orvostudomány őrületté válik. A japán orvosok még csak állatnak sem tekintették a kínaiakat, hanem kísérleti anyagnak, és számokkal jelölték őket. Orvosok ezrei vettek részt ezekben a kísérletekben. Nehéz morális kérdés, milyen szerepet játszott az egyes orvos. Miért vett részt akár aktívan, akár passzívan? Hogy maradhat egy egyén morális egy immorális társadalomban? Milyen az etikai felelőssége az egyénnek etikátlan körülmények között? Kijelenthetjük-e, hogy mi sosem fogunk részt venni ilyen atrocitásokban? A leírt kísérletek nemcsak a nyugati etikai normákat sértették, de a kínaiakat és japánokat is, amelyek a tradicionális kelet-ázsiai orvoslásban a konfucianizmuson alapulnak.

Sajnálatos módon a kelet-ázsiai etika és orvostudomány nem nézett szembe ezen események kihívásával, úgy kezelik őket, mint amelyek kis jelentőségűek az orvostudományra és a kutatásra nézve a jelenlegi Kínában és Japánban.

Dési Illés dr.

Valljuk be nyíltan a műhibát. Holzgreve, H. (München, Németország): Fortschr. Med., 2003, *145*, 12.

A szerző kommentárral ismerteti a JAMA 2002, *289*, 1001. oldalán közölt cikkét, ami a betegek és az orvosok véleményét vizsgálja a műhiba vonatkozásában. A vizsgálat úgy történt, hogy egy beteg-, és egy orvoscsoport megbeszélt egy orvosi „tévedési" esetet egy egymástól elkülönítve, majd együtt. A vitára bocsátott eset az volt, hogy 10 NE inzulin helyett 100 NE-et adtak be. Ennek következtében a beteg súlyos állapotba került, de végleges károsodás nem érte.

A betegek szélsőséges kiterjesztésben fogalmazták meg az esetet, az előre nem látható szövődményeket is ide sorolták. Az orvosok pedig csak az általában elfogadott standardtól való eltérést minősítették tévedésnek. Mindkét csoport fél a tévedéstől, de az orvosokat nyomasztja a kártérítés súlya és az is, hogy a tévedésért az orvoskollégák, betegek és ismerősök bizalma megrendülhet, ezért önmaga is bizonytalanná válhat.

Egyetértett a két csoport abban is, hogy ne hallgattassék el a tévedés, de

az orvosok szerint felesleges talán a beismerés, ha a beteg nem vett észre semmit, nem is érte károsodás. Lehet, hogy ez így a betegnek is jobb, mert elveszthetí bizalmát orvosában, feleslegesen. De a betegek elvárják az igazság közlését, mert nem szeretnének anyagi hátrányba kerülni *[Ref.: Tehát károsodás esetén kárpótlást igényelnek.]* és jár nekik a bocsánatkérés.

A kommentátor kiemeli, miszerint minden gondosság és pontosság ellenére előfordulnak tévedések. A jogászok pedig a „nem várt kezelési eredmények" megállapítására törekednek. A leírt vizsgálat a maga nemében a legelső, ami a műhibákra vonatkozó orvosi és páciensi reakciókat vizsgálja. Végső soron az eredmény nem tükrözi a gyakorlatban előforduló magatartásokat. Az orvosok félnek a tévedéstől azért is, mert azt rossz néven veszi a munkaadó, a biztosító egyaránt. Az utóbbiak attól is tartanak, hogy a tévedés a költségeket emeli. A betegek pedig árgus szemekkel tekintenek azon orvos működésére, aki egyszer tévedett.

[Ref.: És akkor még nem is szólt senki a szenzációt hajhászó újságírókról, akik tényként beszélnek még az ítélethozatal előtt és felmentő ítélet esetén többnyire elmarad a bocsánatkérés. Mit tanítanak e vonatkozásban az újságíró-iskolában?]

Aszódi Imre dr.

Bioterrorizmus

Amerika felkészül, hogy Irak kémiai és biológiai fegyvereket alkalmaz. McCarthy, M.: Lancet, 2003, *361*, 628.

Amerikai katonai tisztségviselők úgy vélik, hogy Irak háború esetén kémiai és biológiai fegyvereket fog bevetni. Az iraki kormány azt bizonygatja, hogy már nincsenek ilyen anyagai, az amerikaiak azonban feltételezik, hogy nagy mennyiségekben állnak az irakiak rendelkezésére, és fel is akarják használni őket.

Irak már alkalmazott ideg- és hólyaghúzó gázt katonai célokra 1983–1988 között az irániak ellen, és 1988-ban kurd nemzetiségű iraki állampolgárok ellen.

Az amerikaiak úgy vélik, Szaddam Husszein azért nem vetett be vegyi és biológiai fegyvereket az első öbölháborúban, mert az USA súlyos válasszal fenyegette, továbbá mert az USA vezette koalíció célja ekkor csak korlátozott volt, Kuvait felszabadítása. Most azonban Amerika világossá tette, hogy célja a rezsim elpusztítása; úgy gondolják ezért, hogy a diktátor minden rendelkezésére álló eszközt fel fog használni.

Amerikában úgy vélik, hogy az irakiak rendelkeznek tabun, szarin, szomán és VX ideggázokkal, mustárnitrogén hólyaghúzógázzal, továbbá biológiai anyagokkal, mint anthrax, botulinumtoxin és talán himlő. Ugyancsak feltételezik, hogy Iraknak különböző célba juttató eszközei is vannak, speciálisan tervezett repülőgépek, rakéták, tüzérség, aknák és permetező járművek. Az amerikai katonai szakértők azonban remélik, olyan gyorsan lecsaphatnak, légitámadással és speciális erőkkel, hogy semlegesíteni tudják ezt az arzenált. Ugyancsak remélik, hogy az iraki tisztek, félve a háború utáni felelősségre vonástól, nem teljesítik a parancsot e fegyverek használatára.

Azonban a katonai szakértők úgy gondolják, akármilyen jól halad a Szövetségesek támadása, alkalmaznak majd biológiai és kémiai fegyvereket ellenük. Ilyen támadásra felkészülve az amerikai csapatokat már vakcinálták anthrax és himlő ellen.

A csapatok detektorokkal törnek előre, amelyek jelzik, ha bármi vegyi vagy biológiai fegyverre emlékeztetőt észlelnek. Ha ez bekövetkezik, a katonák vegyi-biológiai védőruhát öltenek, míg a szakértők vizsgálatokat végeznek, vajon a riadót valóban harcanyag okozta-e, vagy valami más, pl. dízelkibocsátás. A detektorok nagysága változó, kis kézi szerkezetektől gyorsan mozgó 19 tonnás, páncélozott, hatkerekű járművekig, amelyek képesek levegő, talaj és víz gyűjtésére, és ezek gyors analízisére.

Hólyaghúzó gáz alkalmazásakor, amilyen gyorsan csak lehetséges, dekontaminációt végeznek. Ideggázok ellen a csapatok el vannak látva öninjekciókkal, így a katonák azonnal beadhatják maguknak az antidotum atropint, majd a 2-pralidoximot.

A legtöbb ideggáz szerves foszfát, amely gátolja az acetil-kolin-észteráz enzimet, ezáltal felszaporodik bizonyos idegi és a neuromotoros szinapszisokban a neurotranszmitter acetilkolin. A halál oka légzési elégtelenség, de görcsök is fellépnek. Az atropin kompetitív antagonistája az acetil-kolinnak, csökkenti a mérgezés hatását a muszkarinos helyeken, ellene hat a bronchusgörcsnek, a bradycardiának, hat a perifériás ganglionokra és a központi idegrendszerre. A 2-pralidoxim reaktiválja az acetil-kolin-észterázt. A katonákat megtanították, hogy a görcsök ellen diazepamot alkalmazzanak. Kiképezik a csapatokat piridoxin bromid használatára is, az acetil-kolinhoz irreverzíbilisen kötődő szománnal végrehajtott támadás kivédésére. A piridostigmin meggátolja a szomán kötődését az acetil-kolin-észterázhoz, de csak akkor, ha a támadás előtt alkalmazzák. Az expozíció után továbbra is atropint és 2-pralidoximot kell adni.

Dési Illés dr.

A dohányzás ártalmai

A polipoprotein E4 és koszorúérbetegség középkorú, dohányzó férfiaknál: prospektív tanulmány. Humphries, S. E., Talmud, Ph. J., Hawe, E. és mtsai [Cenre for Cardiovascular Genetics, Dept. of Medicine, Royal Free and University College London Medical School, Rayna Institute, London WC1E GJJ, Anglia (Prof. Store E. Hamphries)]: Lancet, 2001, *358*, 115-119.

A koszorúér-betegség kialakulása örökletes és környezeti tényezők összegződésének és kölcsönhatásának következménye. Az egyik legjelentősebb környezeti tényező a dohányzás. A cigaretta égéstermékei közvetlenül károsítják az érendothelt, ami elősegíti a vérlemezkék és a monocyták érfalhoz történő tapadását, előidézve a vérrögképződést és az atherosclerosist. A dohányzás károsítja a lipoproteinmetabolizmust és növeli az inzulinrezisztenciát és a lipidintoleranciát, ami LDL-koleszterin termelésével szövődik. Dohányosoknál az antioxidánskoncentráció alacsonyabb, mint a nem dohányzóknál. Az apolipoprotein E (apoE) leggyakoribb izoformái az E_2, E_3 és E_4, a plazma lipidkoncentrációjának lényeges meghatározói, az ε4 alléi összefüggést mutat a koszorúérbetegségek emelkedett kockázatával. A szerzők közleményükben azt tanulmányozták, hogy az APOE genotípus vajon befolyásolja-e a dohányzás hatását a koszorúér-betegség kockázatára.

3052 koszorúér-betegségben nem szenvedő középkorú férfit választottak ki a koszorúér-betegség prospektív nyomon követésére a második Northwick Park Heart Study (NPHSII) keretében. A dohányzási szokásokat évente kérdőívvel mérték fel. Az APOE genotípust PCR-módszerrel és restrikciós enzimhasítással azonosították. Halálos koszorúér-betegség, nem végzetes myocardialis infarctus, koszorúérműtét és csendes myocardialis infarktus esetén befejezték a vizsgálatot.

18 836 esetből 96-nál akut myocardialis infarctus, 26-nál koszorú-

érműtét és 14-nél csendes myocardialis infarctus zajlott le a vizsgált időszakban.

A soha nem dohányzóknál a koszorúér-betegség kockázata 1,34 (95% CI-0,86–2,08) volt, összehasonlítva a dohányosok 1,94-es (1,25–3,01) kockázati értékével. A kockázat valamennyi egyéb klasszikus rizikótényezőtől független volt. A soha nem dohányzó férfiaknál a kockázat a különböző genotípusok esetén hasonló volt. Az ε3 allélra homozigóta férfiak kockázati értéke a volt dohányosok csoportjában 1,74-nek (1,1–2,77), míg a dohányosokéban 1,68-nak adódott. Az ε2 alléit hordozó 317 esetben nem volt jelentős különbség a két csoport között. Az ε3 allélt hordozóknál a genotípus hatása a klasszikus rizikófaktorokhoz képest nem volt jelentősebb. Az ε4 allélt hordozó dohányosoknál azonban a koszorúér-betegségek rizikója lényegesen emelkedett a nem dohányzó csoporttal összehasonlítva (2,79, 1,59–4,91).

Vizsgálataik összegzéseként a szerzők megállapították, hogy a dohányzás valamennyi genotípus esetén emeli a koszorúér-betegségek kockázatát, de különösen az ε4 allélt hordozók csoportjában.

Horváth Emese dr.

Enzymopathiák

Alkaptonuria természetes kórfolyamata. Phornphutkul, Ch., Introne, W. J., Perry, M. B. és mtsai (10 Center Dr., MSc 1851, Bldg 10., Rm. 10C-103, Medical Genetics Brand, National Human Genome Research Institute, National Institute of Health, Bethesda, MD 20892-1851, USA [Dr. W. A. Gahl]): N. Engl. J. Med., 2002, *347*, 2111-2121.

A 2002-es év a századik évfordulója Sir Archibald Garrod leírásának, miszerint az alkaptonuria az első autoszomális recesszív örökletességű humán betegség (Mendelian Inheritance in Men 203500), előfordulási gyakorisága 1:250000–1 millió.

Garrod 1908-ban megalkotta „a veleszületett anyagcsere-rendellenesség" fogalmát, és megállapította, hogy az alkaptonuria kialakulása egy, a homogentizinsav aromás gyűrűjét hasító enzim hiányának a következménye.

A szerzők közleményükben bemutatják az alkaptonuria kialakulásáért felelős génmutációkat, a homogentizinsav felhalmozódásából adódó klinikai tüneteket, laboratóriumi értékeket és nitisinone nevű enziminhibitor alkalmazásával nyert kezelési eredményeiket, felvetik az újszülöttkori szűrés bevezetésének gondolatát.

Alkaptonuriában a homogenizált 1,2-dioxigenáz (HGO) enzim hiánya vezet a homogentizinsav felszaporodásához. Az enzim kódoló génjében (HGO gén) a szerzők 23 új mutációt azonosítottak (nonsense, missense, frame-shift és intronikus mutációk) amelyek a hasító hely rendellenességeit eredményezték, de nem találtak összefüggést egyik mutáció esetén sem a homogentizinsav (HGA) szintje, sem a betegség klinikai súlyossági megjelenése között. A mutációk az 1-13-as exont érintették, de nem jelentkeztek a 14-es exonnál. A H80Q mutáció a szerzők szerint gyakori polimorfizmusnak tekinthető.

A HGO enzim defektusa a homogentizinsav nagy mennyiségű, vizelettel történő kiválasztásához vezet. A vizeletben felszaporodott HGA állás közben benzokinonná oxidálódik, és sötét elszíneződést okoz. A HGA és metabolitjainak felhalmozódása a szövetekben ochronosist, azaz a porc és a csontok elszíneződését, valamint ízületi destrukciót és a szívbillentyűk károsodását eredményezi.

A szerzők a klinikai tüneteket 58 (4–80 éves) betegen vizsgálták. A radiológiai vizsgálataikkal elemezték a gerinc- és ízületi károsodások súlyosságát. A vizsgálatok szerint az artropathia általános tünet volt, és átlag 55 éves korra a betegek 50%-ánál ízületi rekonstrukció történt. A vesekövesség átlag 64 éves, a szívérintettség 54 éves, illetve a koszorúér-mesezesedés 59 éves korra alakult ki. A radiológiai vizsgálatok és elemzések azt mutatták, hogy a betegség súlyosbodása 30 éves kortól észlelhető, a férfiaknál várhatóan gyorsabb ütemben, mint a nőknél.

A páciensek 52 százalékánál semmilyen kezelés nem történt, 38 százalékuk C-vitamint szedett 0,25-4 g/die adagban, de a vizeletükben meghatározott homogentizinsav mennyisége azonosnak bizonyult a nem kezelt csoportéval.

A szerzők 2 betegüket kezelték respektív módon nitisinone (Orfadin) alkalmazásával. A szer gátolja a homogentizinsavat termelő enzim működését. Kémiai szerkezete 2-(2-nitro-4-trifluorometilbenzoil)-1,3-ciklohexándion. Az egyik kezelt 51 éves nőbetegüknél a HGA-kiválasztás tíznapos nitisinone kezelés hatására napi 2,9 g-ról 0,13 g-ra csökkent. A másik kezelt 59 éves nőbeteg eredményei hasonló tendenciát mutattak. Mindkét betegüknél a plazma tirozinszintje emelkedett a kezelés hatására.

A szerzők véleménye szerint a kezelés hosszú távú hatékonyságának és biztonságának elemzésére további vizsgálatok szükségesek, amelyhez jó alapot adnak az alkaptonuria természetes kórfolyamatáról megállapított adataik.

Horváth Emese dr.

Genetika

Hallervorden–Spatz-szindróma genetikai, klinikai és radiológiai bemutatása. Hayflick, S. J., Westaway, S. K., Levinson, B. és mtsai (Dept. of Molecular and Medical Genetics, Oregon Health and Science University, 3181 IW Jam Jackson Park Rol., L-103a, Portland OR, 97201-3098 USA): N. Engl. Med., 2003, *348*, 33-40.

A Hallervorden–Spatz-szindróma megjelölés egy sor olyan betegségre érvényes, amelyek közös vonása a neurodegeneráció és a vas agyi felhalmozódása. A betegség klasszikus formáját korai megjelenés és gyors progresszió jellemezi. Gyermekkorban dystonia, dysarthria, rigiditas tüneteivel jelentkezik, és korai halállal végződik. A retina pigmentdegenerációja kísérheti és MRI-vizsgálattal vasfelhalmozódás mutatható ki a bazális ganglionban.

A Hallervorden-Spatz-szindróma atipikus formájánál (klinikailag heterogén csoport) az extrapyramidalis zavar később jelentkezik, és a tünetek progressziója lassabb és változatosabb. Újabb vizsgálatok igazolták, hogy sok betegnél mutáció található a 20p13 kromoszómára lokalizálódé pantotenát-kináz 2-t (PANK2) kódoló génben. A pantotenát-kináz a koenzim A bioszintézisének kulcsenzime.

A szerzők úgy gondolják, hogy az enzimhiány neurodegenerációhoz, illetve a vas agyi felhalmozódásához vezet, javasolják egy új terminus alkalmazását a kialakuló autoszomális recesszív örökletességű anyagcserezavar megjelölésére: pantotenát-kináz-asszociált neurodegeneráció (Online Mendelian Inheritance in Man 234200). A szerzők célja, hogy közleményükben összehasonlítsák a Hallervorden–Spatz-szindrómában szenvedő PANK2 mutációs és mutációt nem mutató betegeik klinikai és radiológiai tüneteit.

A szerzők, 145 családból 186 olyan beteget találtak, akiknek extrapyramidalis zavara és a bazális ganglionban vasfelhalmozódása volt. 63 beteg-

nél a klinikai adatok elégtelennek bizonyultak, így 98 családból 123 Hallervorden-Spatz-szindrómában szenvedő beteget osztályoztak klinikai lefolyás alapján klasszikus (n = 66), illetve atipikus megbetegedés csoportjába (n = 57). Genomikus DNS-mintájukat szekvenálták PANK2 mutáció vizsgálatára. A PANK2 gén mind a hét exonját vizsgálták, a kapott DNS-szakaszokat PCR útján amplifikálták és szekvenálták két irányban.

Valamennyi klasszikus Hallervorden-Spatz-szindrómában szenvedő betegnél (n = 66), illetve az atipikus betegek egyharmadánál (n = 17,35%) kimutatták a PANK2 mutációt. A betegséget okozó allélek egyharmadát 2 missense típusú PANK2 mutáció, úgymint G411R és T418M képezte. A G411R mutációt egyedüli mutáns alléiként is észlelték, aminek az alapján felmerült, hogy bizonyos mutációk nem kerültek felismerésbe, illetve hogy a fenti mutáció szemidomináns jellegű. Azonban a G411R heterozigóta hordozó szülőknél klinikai tünetek nem alakultak ki, ami alapján feltételezhető a környezet, vagy egyéb, a koenzim A szintézisében szerepet játszó enzimeket kódoló gének módosító szerepe is. Az atipikus betegeknél csaknem minden mutáció aminosavcserét eredményezett, a klasszikus betegeknél a fehérjelánc szintézise idő előtt leállt.

A klasszikus, PANK2 mutációt hordozó Hallervorden-Spatz-szindrómában szenvedő betegek (n = 66) klinikai tünetei homogének voltak. A pantotenát-kináz-asszociált neurodegeneráció általában hatéves kor előtt jelentkezett, vezető klinikai tüneteik extrapyramidalis jellegűek voltak, úgymint dystonia, dysarthria, rigiditas. 66 betegből 44-nél retinopathia is észlelhető volt. A PANK2 mutációt hordozó atipikus betegeknél a tünetek heterogénebbek voltak, a retinopathia és az opticus atrophia sokkal ritkábban fordult elő, azonban beszédzavar vagy pszichiátriai tünetek (depresszió és psychosis) nagyobb valószínűséggel alakultak ki, mint a klasszikus betegeknél, vagy a mutációt nem hordozó atipikus betegeknél. Valamennyi pantotenat-kináz-asszociált neurodegenerációs betegeknél, mind a klasszikus, mind az atipikus csoportban, az agy T2 súlyozott MRI-vizsgálata a hiperintenzitás specifikus jelét mutatta (hipointenz medialis globus palidusban „tigris szem jel"), ami szöveti elhalást és vizenyőt jelezhet.

A szerzők vizsgálataik alapján megállapították, hogy valamennyi klasszikus Hallervorden-Spatz-szindrómában szenvedő betegnél, illetve az atipikus betegek egyharmadánál kimutatható a PANK2 mutáció. Specifikus MRI-jel alapján elkülöníthetők a PANK2 mutációt hordozó betegek. A „tigris szem jel" és a PANK2 mutáció között szoros korrelációt igazolt a statisztikai elemzés ($p < 0,001$). A pantotenat-kináz 2 fehérje szintje összefüggést mutat a betegség súlyossági fokával. A B_5-vitamin (pantoténsav) kezelés eredményes lehet azoknál a betegeknél, akiknek van reziduális pantotenat-kináz aktivitásuk, azonban ez a feltételezés további vizsgálatokat tesz szükségessé.

A szerzők javasolják a „pantotenat-kináz-asszociált neurodegeneráció" terminus alkalmazását a PANK2 mutációt hordozó Hallervorden-Spatz-szindrómában szenvedő betegnél, a fennmaradó csoport betegeinek megjelölésére pedig a „neurodegeneráció agyi vas felhalmozódással" kifejezést ajánlják.

Horváth Emese dr.

A primer pulmonalis hypertensio genetikai megközelítése. Loscalzo, J. (Boston University Medical Center, Boston, MA 02228, USA): N. Engl. J. Med., 2001, *345*, 367-371.

A primer pulmonalis hypertensio megfelelő kezelés nélkül halálhoz vezető, súlyos betegség. A szindróma megjelölés azonban helyénvalóbb a betegség helyett, tekintettel arra, hogy különböző kórfolyamatok (környezeti, autoimmun, genetikai tényezők és gyógyszerhatás) eredményeként kialakuló közös klinikai, patofiziológiai tünetegyüttes jellemzi.

Az örökletes forma az ún. familiáris primer pulmonalis hypertensio 1948 óta ismert, előfordulási gyakorisága 1–2:1 millió, autoszomális domináns öröklődés jellemzi inkomplett penetranciával (a betegség a genetikailag érintettek 20%-ában jelentkezik). A familiaris primer pulmonalis hypertensio esetén az erek sejtproliferációját elsődlegesnek gondolják. Noha a familiaris forma egy ritka kórkép ritka megjelenési formája, az örökletesség ténye lehetőséget ad a betegség genetikai-molekuláris biológiai megközelítésére.

Newman és mtsai végeztek genetikai vizsgálatokat egy familiaris primer pulmonalis hypertensióval érintett kiterjedt rokonságban. Úgy gondolják, hogy a betegség lehetséges génlokusza a 2q31–32 régióban található. A kórfolyamat kialakulásában szerepet tulajdonítanak a TGF- (transforming growth factor) receptorcsalád egyik tagjának, a BMPR2-nek (bone morphogenetic protein receptor II). A BMPR2-receptor génjében valamennyi érintett családtagnál a 3. exon 354-es pozíciójában azonosítottak egy missense mutációt okozó guanin-timin szubsztitúciót. A TGF-β-receptor-család feltételezhetően befolyásolja az érfal sejtjeinek növekedését, pleiotrop hatást fejt ki az erek endothel- és simaizomsejtjeire, illetve indukálhatja apoptosisukat. A TGF-β-receptor-család három osztályt foglal magában: I-es, II-es és III-as típust. Az I-es receptortípushoz tartozik a BMPR1, és az activinreceptor I, a II-es típushoz a TGF-β-receptor II és BMPR2 és az activinreceptor II. A TGF-β-receptor-család specifikus tagjai az I-es és II-es típus különböző tagjaihoz kapcsolódhatnak, és pleiotropikus hatást válthatnak ki a sejtekben. A TGF-β-receptor-család egy szerin-treonin kináz aktivitású transzmembrán jelközvetítő fehérje megkötése révén fejti ki hatását. A sejtek proliferációját előidéző, illetve gátló sejtválasz kialakulásában fontos szerep jut a Smad fehérjék családjának, amelyek foszforilációja és egy – a sejtmagba áthelyeződő komplex – kialakítása befolyásolja a génexpressziót szabályozó specifikus fehérje működését.

A BMPR2 génben észlelt mutáció eredményeként elvész a kódolt fehérjének a tüdőerek simaizomsejtjeire kifejtett növekedést és sejtszaporodást gátló hatása, ami sejtproliferátiót eredményez és pulmonalis hypertensio kialakulásához vezet. Primer pulmonalis hypertensio esetén kialakuló arteriopathia azonban nemcsak a simaizomzatot érinti, hanem az endothelsejteket is. Azonban a BMPR2 endothelsejtek szaporodására gyakorolt hatása nem egyértelmű, ezért a szerzők úgy gondolják, hogy a familiáris kórformánál az endothelsejt-proliferáció a perifériás érellenállás megnövekedése miatt másodlagosan kialakult jelenség.

Trembath és mtsai a primer pulmonalis hypertensio másik örökletes formáját, a hereditaer haemorrhagiás teleangiectasiát (Rendu–Osler–Weber-kór) tanulmányozták, ahol a betegeknél értágulat, arteriovenosus fistula és érelzáródás észlelhető. Vizsgálataikkal az endothelsejteknek a kórfolyamatban játszott szerepéhez nyújtottak újabb adatokat. Az activin-receptor-like kináz I. génjében azonosítottak mutációkat. *Oh és mtsai* adták meg a magyarázatot az activin-receptor-like kináz I. génjében észlelt mutáció jelentőségére a primer pulmonalis hypertensio kialakulásának molekuláris mechanizmusában. Felismerték, hogy a TGF-β, kötődése az activin-receptor-like kináz I. heterometrikus komplexéhez gátló hatást

fejt ki egy olyan transzkripciós aktivitásra, amely végső soron a kapillárisok endothelsejtjeinek fokozódó szaporodásához és migrációjához vezet.

A közleményben említett szerzők és munkatársaik a primer pulmonalis hypertensio bizonyos formáiban igazoltak ugyan genetikai jelzőket, tanulmányuk azonban ugyanannyi kérdést is felvet, mint amennyit megválaszol. Először is hiányoznak, illetve korlátozottak az állatkísérletek a mutációk sejtszintű hatásának bizonyítására. A BMPR2 génben észlelt mutáció esetén az állatkísérlet hasznos segítséget adna ahhoz, hogy megválaszolhassuk, miért a tüdőben és nem szisztémásán jelentkeznek az érrendszeri változások. Másodszor mindeddig nem nyilvánvaló, hogy az activin-receptor-like kináz I. és a BMPR2 direkt kölcsönhatásban lenne egymással. A szindróma inkomplett penetranciája és az a tény, hogy az ún. „sporadikus" esetek egynegyedében azonosítható a BMPR2 génben mutáció, felvetik a lehetőségét annak, hogy a betegség megjelenését epigenetikai tényezők, illetve egyéb genetikai meghatározók is befolyásolják. A kérdésekre csak állatmodellek és kiterjedt inkomplett penetranciájú családok vizsgálata adhat választ.

A beszámolók olyan új genetikai markerekre irányítják a figyelmet, amelyek alkalmazhatóak a primer pulmonalis hypertensióra fokozott kockázatú családtagok azonosítására. A mutáns gént hordozó egyének szoros nyomon követése a pulmonalis hypertensio kialakulása előtt a genotípus és a fenotípus közötti összefüggés újabb megközelítésére ad majd lehetőséget.

Horváth Emese dr.

Szív- és keringési betegségek

Az előrehaladott pangásos szívelégtelenség belgyógyászati kezelése. II. rész. Norhia, A. és mtsai ([L. W. Stevenson] Cardiovascular Division, Brigham and Women's Hospital, 75 Francis St, Towre 3-A, Boston, USA MA 02115 [e-mail: Istevenson@partners.org.]): JAMA, 2002, *287*, 628-640.

Mivel tiszta, nem kevert hemodinamikai profilú esetek ritkán fordulnak elő, helyénvaló, ha az AHF kezelésében bizonyos *általános elveket* követünk, kezelési stratégiánkat *lépcsőzetesen* építjük föl és a terápiát minden esetben szigorúan *személyre szabottan* végezzük:

Az angiotenzinkonvertáló enzim gátlókat (ACEIs) a betegség súlyosságának minden szintjén alkalmazzuk, de adásuk leállítására kerülhet sor a betegség végstádiumába jutók 10–30%-ánál (tüneti hypotonia vagy a vesefunkciók progresszív romlása miatti). Az angiotenzinreceptor-blokkoló szerek alternatívát jelentenek olyan betegek részére, akik angiooedema vagy erős köhögés miatt nem tolerálják az ACE-inhibítorokat. A béta-receptor-blokkoló készítmények olyanok számára javalltak főleg, ahol a szívelégtelenség (HF) tünetei mérsékeltek, adásuk nem indikált súlyos, más terápiára nem reagáló krónikus szívelégtelenségben (CHF).

Ha a klinikai jelek és a noninvazív adatok folyadékretencióra utalnak, első lépésként a diureticumok adagját kell növelni, ennek eredménytelensége esetén többféle támadáspontú diureticum kombinációját alkalmazzuk (kacsdiureticum, intermittáló thiazid és/vagy káliumspóroló vizelethajtó). Átmenetileg intravénás diureticus kezelés is szükségessé válhat (kacsdiureticum bolusban vagy infúzióban). Ha a bal pitvari töltőnyomás emelkedésének jelei továbbra is fönnállnak, akkor az ACE-gátlók adagjának fokozatos emelése – a maximális tolerált adagig – és direkt vasodilatator beépítése lehet a következő lépés. Súlyos folyadékretenció, refrakter vizenyő, dilúciós hyponatraemia esetén intermittáló ultrafiltrációs, hemofiltrációs terápia jöhet számításba. Előfordulhat, hogy a nagy dózisú diureticum hypovolaemiát okoz, ilyenkor a vizelethajtó adagját kell csökkenteni.

Ha a kezelés a klinikai jelek és a noninvazív módszerekkel mért hemodinamikai adatok alapján nem vezet eredményre, akkor *invazív monitorozás* válik szükségessé (pulmonalis kapilláris éknyomás, jobb pitvari nyomás, szisztémás vascularis rezisztencia, perctérfogat mérése). Az aktuális hemodinamikai állapot szerint irányított („tailored") kezelés célja a kóros hemodinamikai paraméterek korrekciója, illetve normalizálása, valamint a panaszok és a klinikai tünetek enyhítése. *[Ref.: az egyes célértékek a következők: a pulmonalis kapilláris éknyomás (PCW) ≤ 16 Hgmm; szisztémás vascularis rezisztencia ≤ 1200 dyn s/cm^5; jobb pitvari töltőnyomás ≥ 8 Hgmm; systolés vérnyomás ≥ 80 Hgmm és a szívindex ≥ 2,5 l/perc/m^2].* A hemodinamikai paraméterek szerint irányított kezelés során, ha a perifériás ellenállás emelkedett, elsőként értágító kezelés (iv. nitroprussid nátrium, nitroglicerin), normális rezisztencia esetén inodilatator (dopamin, dobutamin, milniron) adása javallt. Ha a hemodinamikai paraméterek célértékeit sikerül elérni, akkor 24–48 órás parenteralis kezelés után a megfelelően kititrált, magasabb dózisú orális vasodilatatorok (ACE-gátlók és izoszorbid dinitrát + dihydralazin) adására át lehet térni.

Ha a fenti célértékeket nem sikerül elérni és a bal pitvari töltőnyomás tovább nő, akkor az értágítók és/vagy az inodilatatorok dózisát mindaddig tovább növelhetjük, amíg a systolés vérnyomás 80 Hgmm felett van, és/vagy a veseműködés jelentősen nem romlik (a szérumkreatinin és a karbamid-nitrogén értéke a kiindulási szint kétszeresét meghaladja). A hemodinamikai monitorozás mellett szükséges a szérumelektrolitek és – lehetőség szerint – a digoxinszint (1,0–2,0 ng/dl) folyamatos ellenőrzése is.

A hemodynamikai célok mellett irányított kezelés az előzetesen terápiarefrakternek minősített akut szívelégtelenségben (AHF) az esetek jelentős részében eredményes lehet, és tartós hemodinamikai, valamint klinikai stabilitást eredményezhet. Amennyiben ez a terápiás stratégia nem vezet eredményre, akkor intravénás pozitív inotrop kezelést (dobutamin, milniron) lehet megkísérelni, melynek haszna ugyan kérdéses, mindazonáltal gondosan megválasztott esetekben azoknál, akiknek egyéb terápiára nem reagáló súlyos szívelégtelenségük van, átmenetileg javíthatja a klinikai állapotot, és áthidalhatja a szívátültetésig szükséges időszakot.

Az utóbbi időkig kérdéses volt, hogy a súlyos HF-ben szenvedő betegek kaphatnak-e béta-receptor-blokkolót. Az újabb klinikai vizsgálatok szerint *[Ref.: COPERNICUS, CIBIS II és MERIT-HF]* a béta-receptor-blokkolók (bisoprolol, carvedilol, metoprolol) még a legsúlyosabb cardialis elégtelenségben szenvedő betegek kezelésében is eredményesek, mind a klinikai javulás, mind a halálozás csökkentése szempontjából, ezért alkalmazásuk – ellenjavallat hiányában – ezekben az esetekben is indokolt, kivéve a hemodinamikailag instabil eseteket.

A súlyos állapotban lévő betegek a megfelelően kititrált béta-receptor-blokkolók magasabb adagjait is jól viselik, és a gyógyszer elhagyása általában nem szükséges. Hypotensio esetén előbb az ACE-gátlók és a diureticumok adását csökkentsük, és csak ennek eredménytelensége esetén a béta-receptor-blokkolók dózisát. *[Ref.: Feltétlenül egyet kell érteni a közlemény szerzőivel abban, hogy az AHF-ben az ACE-inhibítorok és a béta-receptor-*

blokkolók alkalmazását leggyakrabban korlátozó alacsony vérnyomás esetén érdemesebb mindkét gyógyszert alacsonyabb adagban tovább alkalmazni, mint bármelyiket önmagában (!)]

AHF-ben válogatott esetekben ne mulasszuk el alkalmazni az ún. *kiegészítő kezelési stratégiákat:*

– AHF-ben szenvedő betegeknél a jelentősen tágult szívkamra atrioventricularis és intraventricularis vezetési zavart (megnyúlt AV-idő, bal Tawara-szár-blokk), ez pitvar-kamrai aszinkróniát, valamint mitralis és tricuspidalis elégtelenséget válthat ki (systolés és diastolés regurgitatio); ezekben az esetekben az optimális pitvar-kamrai szinkrónia helyreállítására *kétüregű DDD pacemakerkezelés* eredményes lehet.

[Ref.: Súlyos HF-ben bal Tawara-szárblokk vagy egyéb jelentős intraventricularis vezetési zavar mellett újabban a kamrai összehúzódás reszinkronizációja céljából biztató eredménnyel biventricularis pacemakerterápiát alkalmaznak.]

A mechanikus keringéstámogató eszközök *[Ref.: Mechanical circulatory support – MCS]* számos formáját alkalmazzák súlyos HF-ben, melyek vagy a szívhez csatlakoztatva vagy a szívbe helyezve segítik a kamrák működését: a) az *intraaorticus ballonpumpa* (IABP) néhány napra biztosítja a keringés támogatását, b) *a teljes műszív]Ref.: total arteficial heart – TAH]* mindkét kamrát helyettesíteni képes pumpa *[Ref.: A CardipWeat TAH több hónapon át képes a keringés biztosítására, amely átmeneti hidat jelenthet a szívtranszplantációhoz]* c) a bal kamrát támogató eszközök *[Ref.: Left ventricular assist devices – LVAD]* már egy évnél tovább is képesek a bal kamra működését segíteni *[Ref.: A nem pneumatikus, elektromos vezérlésű készülékekkel (Thoratec VAD, Novacor LVAD és a HeartMate LVAD] kedvezőbbek a tapasztalatok.)*

A végstádiumú AHF-ben a szívsebészeti beavatkozások közül a legeredményesebb módszer a szívtranszplantáció. *[Ref.: 1967 óta több mint 250 centrumban csaknem 40 000 szívátültetést végeztek.]* A *szívtranszplantáció* azoknál a betegeknél jön szóba, akiknél nincs más kezelési lehetőség, és betegségük olyan súlyos (NYHA III–IV.), hogy gyakori kórházi kezelésre szorulnak, és műtét nélkül félegy éven belül meghalnának. Objektív paraméter a maximális gyógyszeres kezelés melletti, terheléses vizsgálattal meghatározott csúcs-oxigénfogyasztás mértéke *[Ref.: Abszolút javallat: MO2 ≥ 10 ml/kg/perc]*. A szívátültetés az AHF-ben szenvedő betegek csupán mintegy 5%-ánál jöhet szóba. A beavatkozás ellenjavallatát képezi bármely olyan betegség, amely a műtét utáni túlélést csökkentené. Abszolút kontraindikációt jelentenek a malignus betegségek, a súlyos, irreverzíbilis szervi betegségek (súlyos máj- és veseelégtelenség, szervi károsodással járó inzulindependens cukorbaj, jelentős légzésfunkció-romlással járó tüdőbetegség és a pulmonalis hypertonia). A kombinált immunszuppresszív kezelésnek köszönhetően a szívátültetés korai és késői eredményei rendkívül kedvezőek: az egyéves túlélés 85%, az ötéves túlélés 70% körül van *[Ref.: Sajnos hazánkban elsősorban financiális okok miatt az eredmények messze elmaradnak a nemzetközi átlagtól (évente mindössze néhány szívátültetés történik a szükséges 8–100 helyett)]*.

AHF-ben – a fenti terápiás stratégiák mellett – a túlélés tartománya a kétéves 80%-os (pangástól mentessé tett betegek) és a hathónapos 50%-os (betegek nyugalmi refrakter tünetekkel) szélső értékek között változik. A klinikai osztályozás – noha pontatlan is – következetesen lehetővé teszi a prognózis megközelítő becslését. A stabilan II. osztályba sorolt betegek között az éves mortalitás 10–15%, 15–25% a III. osztályban és 30–50% a IV. osztályban. CHD-ban a prognózist rosszabbnak írják le, de a hozzáadódó rizikó ilyenkor azoktól a betegektől származhat, akik cukorbetegek is. Fontos prognosztikus jel a bal kamra progrediáló tágulata, amely a betegség minden stádiumában nagyobb halálozással jár. A jobbkamra-működés megőrzésének foka is prognosztikus az előrehaladott szívbetegség végpontjára.

A prognózist minden stádiumban már enyhe fokú veseelégtelenség is rontja. A szérumnátrium-koncentráció a túlélés erős prediktív tényezője. A tény, hogy a HF késői stádiumában szenvedő betegek még agresszív kezeléssel sem tarthatók egyensúlyban, illetőleg nem tehetők tünetmentessé, főként az újabban jelentőségében fölértékelődött cardiorenalis szindrómára vezethető vissza. Egyes betegeken – különösen azoknál, akiknek már kiinduláskor vesekárosodásuk volt – a veseműködés progresszív romlását észlelhetjük akkor is, ha a vizelethajtók enyhítik a tüneteket: a fokozódó vesefunkció-zavar többnyire a hosszú ideig fönnálló volumenterhelés, a jobb kamra működészavar és a már induláskor nagy diureticumigény esetén fordul elő. A beszűkült veseműködés (és annak további romlása) a HF miatt kórházban kezelt betegek mintegy 25%-ában mutatható ki. A cardiorenalis kölcsönhatások magukban foglalják a vasodilatator és a -constrictor hormonok egyensúlyi állapotának fölborulását, és ezt a cardiopulmonalis nyomások gyakori és tetemes váltakozásai indukálhatják. A magas kreatin- és karbamid-nitrogén-szintek csökkentik a pangásmentes állapot fenntarthatóságának, illetve növelik a halál bekövetkezésének valószínűségét.

A cardiorenalis szindróma egyike azoknak a fontosabb tényezőknek, amelyek inotrop infúziók gyakori adását teszik szükségessé, melyek ugyan átmenetileg csökkentik a pangást, de az inotrop terápia abbahagyásakor a helyzet többnyire ismét megoldhatatlanná válik. Az ACE-gátlók szedésének tartós fölfüggesztése és hydrazalin-nitrát kombinációra történő átállítás válhat szükségessé, ha a szérumkreatinin szintje 3 mg/dl-nél (265,2 mikromól/l) nagyobb, és/vagy a vér karbamid-nitrogén-koncentrációja 80–100 mg/dl-nél (28,6–35,7 mmol/l) magasabbra emelkedik. Ilyen körülmények között az ACE-gátlók – hasonló vesehatásaikra való tekintettel – nem helyettesíthetők angiotenzinreceptor-antagonistákkal. Ritkán előfordulhat, hogy egyébként jó hemodinamikai stabilitás mellett ilyenkor krónikus peritonealis vagy hemodialízis mérlegelendő.

HF miatt kórházban kezelt betegek 30–50%-ánál kerül sor 6 hónapon belül újabb kórházi felvételre. A *kibocsátás kritériumai* közé tartozik többek között a legalább 24 órás stabil folyadékegyensúly, a vérnyomás és az otthonra tervezett orális kezelési program melletti vesefunkció valószínű stabilitása. Kibocsátáskor a beteg nyugalomban, mosakodáskor és az osztályon végzett séta alatt ne érezzen légszomjat, és ne legyen tünetekkel járó hypotoniája. Az intravénás inotrop szereket kapó betegeket még legalább 48 óráig megfigyelés alatt kell tartani annak érdekében, hogy a kibocsátási gyógyszeres kezelési program esetlegesen elfedett, nem megfelelő volta és intolerálhatósága elkerülhető legyen.

Az AHF-ben szenvedő betegek számára az *életminőség* legalább olyan fontos, mint a *várható túlélés*. A betegek sokrétű frusztrációja részben abból ered, hogy a jelenlegi gyógyszeres terápia csak korlátozott hatással van az életminőségre. A diureticus kezelés jár a tünetek leggyorsabb és legdrámaibb mértékű javulásával. Bár az ACE-gátlók nem javítják az életminőséget következetesen, de lehetővé teszik az aktuális életminőség jobb megőrzését, és a betegek ezt ritkán javulásként élik meg. A béta-receptor-blokkoló adása – egyes vizsgálatok szerint – jobb életminőséggel járt, mint a placebokezelés. Egyik-másik

tartós béta-receptor-blokkoló terápiában részesülő beteg tüneti javulását ronthatja az ilyen betegek kis részében kifejlődő súlyosbodó fáradtságérzés vagy depresszió.

Az AHF-ben szenvedő betegek nemritkán kifejezésre juttatják, hogy az egészség érzését vagy a túlélés hosszát részesítik-e előnyben. A NYHA I–II. osztályba tartozó betegek ritkán kívánják a hátralévő időt megrövidíteni, vagy vállalnak jelentősebb kockázatot a jobb egészségi állapot eléréséért, ugyanakkor a súlyos tünetek miatt a IV. osztályba sorolható személyeknek több mint 50%-a hajlandó a hátralévő idejéből feláldozni, vagy akár a halálos kimenetel kockázatát is vállalni annak érdekében, hogy jobban érezze magát. Az élet minőségének előnyben részesítése (az élethosszal szemben) korrelációt mutat a jugularis vénás nyomás emelkedésével, a nehéz légzés mértékével és az oxigénfogyasztás csúcsértékével. Egyes betegek a rossz életminőség ellenére mindenáron a túlélés mellett vannak. A funkcionális kapacitás, az életminőség vagy mindkettő már korán, a kezelés megkezdésekor javul egyes szerek adásakor, de ezekről a későbbiekben kiderült, hogy növelik a halálozást, amint az a vasodilatator és az enyhén inotrop hatású flusequinan és az inotrop primobendan és vesarinon esetében bebizonyosodott. Jelenleg nem ismert olyan szer, amelynek alkalmazása az életminőség tartós javulásával járna, és ugyanakkor a halálozás kockázatát csak kismértékben növelné.

A sokféle intervenció ugyan a túlélés javulásával jár, de a HF továbbra is progresszív betegség maradt. A szívtranszplantációra váró betegeken áthidalásként alkalmazva a *beültethető cardioverter defibrillátor*ral megfordítható az életet fenyegető hypoperfusio: ezek az eszközök célterápiaként használva javíthatják az inotrop infúzióra szoruló betegek túlélését, de alkalmazásuk komoly mechanikai, élettani problémákba ütközhet. Tény, hogy a HF miatt a kórházi kezelések gyakoriságának fokozódása növeli a megfigyelhető nem tartós kamrai tachycardiák valószínűségét, és ezek sikeres de fibrillatiója kitolhatja a halál bekövetkezését olyan betegek esetében, akik életminősége már elviselhetetlen szintre csökkent.

Az élet elkerülhetetlenül egyre közeledő végével szembenézni nem tudás oda vezet, hogy nemritkán bonyolult, otthoni inotrop infúziók adását írják elő, amelyhez tartós, fertőzések magas kockázatával járó centrális katéterek alkalmazása és a körzeti ápolók precíz munkájára van szükség. A más kezelésre valóban refrakter beteg részére mindez megkeseríti az élet végét, ugyanakkor az életet csupán napokkal vagy hetekkel nyújtja meg, az otthoni inotrop infúzió mellett a várható túlélés a betegeknek legfeljebb 50%-ában éri el a 3–6 hónapot.

A végstádiumú beteg ellátásakor – amennyiben felismerjük a diszkomfort elemeit, amelyek gyakran terminális keringési elégtelenség alatti fájdalomérzésből és a helyzet iszonyúságából-szörnyűségéből adódnak – a diureticumok mellett szorongásgátló gyógyszereket és narkotikumokat kell adni. A beteg és családjának kérésére – ha a társadalmi erőforrások lehetővé teszik – a végstádiumú HF-ben szenvedő betegek ellátása egyre gyakrabban történik hospice-okban, ilyenkor a beültetett defibrillátorokat kikapcsolják.

Az AHF kezelése jelenleg sokkal inkább megegyezésen, mint randomizált vizsgálatokon alapul. A jövő kutatásnak nemcsak új terápiás lehetőségek keresésére kell irányulnia, de meg kell keresni a már rendelkezésre álló és elérhető terápiás stratégiák optimális kombinációs hadrenbe állítását.

Amikor bátorítjuk az AHF-ben szenvedő betegeinket helyzetük megértésében és befolyásolásában, és amidőn maximálisan tiszteletben tartjuk egyéni választásukat az élet minősége és hossza között, tulajdonképpen egymást kalauzoljuk az előrehaladott szívelégtelenség változó kezelésének nehéz, embertpróbáló, rögös útjain.

Fischer Tamás dr.

Koszorúér-betegség. Von Schacky, C. (Medizinische Klinik Innenstadt Klinikum der Innenstadt München, Ziemssentrasse 1, 80336 München, Németország): Dtsch. Med. Wschr., 2002, *127*, 2429-2431.

A szerző bevezetőjében hangsúlyozza, hogy a cardiovascularis betegségek az új évezred elején is a morbiditás és mortalitás fő okai maradtak. Az orvosi és ápolási költségek gyakran jelentős terheket jelentenek ezen betegségek kezelésében. A megelőzés (prevenció) egyenlő értékűnek tekinthető a cardiovascularis betegségek esetében az oki kezeléssel. A megelőzést nemcsak költség/kockázat, hanem költség/hatékonyság szerint is elemezni kell.

Az utóbbi években egyre nagyobb számban jelennek meg a betegszámban és minőségben megfelelő intervenciós tanulmányok, amelyekben a klinikai végpontok: összhalálozás, cardiovascularis halálozás; a nagyobb cardiovascularis események alakulása mellett nagyobb súlyt helyeznek a tünetek csökkentésére. Ezek a vizsgálatok metaanalizisekbe kerülhetnek be, és például a Cochrane Collaboration révén elérhetővé válnak az érdeklődők számára. Alapos elemzések során ezen eredmények alapján alakítják ki a kardiológiai társaságok a prevenciós irányelveket. Ennek a következménye az, hogy ezek nagyon hasonlítanak egymáshoz, így például az amerikai és a német kardiológus társaságé is (Circulation, 2001, *104*, 1577–1579. és Z. Kardiol. 2001, *90*, 148–149.). A European Society for Cardiology (ESC) irányelvei jelenleg átdolgozás alatt állnak. A szerzők közleményének célja egy szinopszis kialakítása a két kezelési irányelv felhasználásával.

Az *elsődleges megelőzés* a még be nem következett cardiovascularis események prevencióját jelenti, abból a célból, hogy kivédjék azok bekövetkezését. A másodlagos megelőzés például lezajlott myocardiuminfarctus utáni prevenciós tevékenységet jelent. Minthogy például egy cukorbeteg esélye, hogy myocardiuminfarctust kap, hasonló ahhoz a beteghez, aki nem cukorbeteg, de már myocardiuminfarctuson átesett (N. Engl. J. Med., 1998, *339*, 229–234.). A primer és szekunder prevenció közötti különbségek hangsúlyozása mellett a szerző fő célja ráirányítani a figyelmet az egyéni kockázathoz adaptált megelőzés koncepciójának jelentőségére. Az egyéni kockázat becslése egyébként a Sheffield-tábla (BMJ, 2000, *320*. 671–676.) vagy a PROCAM algoritmus (www.chd.taskforce.com) segítségével is lehetséges.

Másodlagos megelőzés. Dohányzás: Cél a beteg és családjának absztinenciája. Módja: tanácsadás, leszokási programon való részvétel, nikotinpótlás (ha < 5 db cigaretta/nap fogyasztás).

Vérnyomás: Cél a < 140/90 Hgmm elérése, vagy < 130/85 Hgmm szív- és veseelégtelenségben, és < 130/80 Hgmm cukorbetegek esetében (JNC VI, NIH Publication *98*, 4080. és DMW 2001, *126*, Suppl. 4). Módszer: testsúlycsökkentés, tréning, kevés alkoholfogyasztás, kevés sóbevitel, főzelék-, gyümölcsfogyasztás, zsírszegény tejtermékek minden betegnél. Gyógyszeres kezelés a mellékhatások figyelembevételével: béta-receptorblokkolók, ACE-gátlók, diuretikumok, hosszú hatású kalciumantagonisták (pl. amlodipine).

Lipidterápia:

1. Cél: LDL < 100 mg/dl. Mód: 1. Diétás tanácsadás, kalória- és zsírszegény étrend (< 7% telített zsírsav, <

200 mg koleszterin/nap), rendszeres testmozgás, testsúlycsökkentés. 2. Statinok, fibrát vagy cholestiramin, alacsony HDL/magas trigliceridszint esetén: niacin.

2. Cél: A) triglicerid < 200 mg/dl. Mód: testsúly csökkentés, testmozgás, fibrát vagy niacin, halolaj. B) HDL > 35 mg/dl. Módja: A) testsúlycsökkentés, tréning, B) fibrát, pl. gemfibrozil.

Testmozgás. Hetente 3–4 alkalommal, 30–30 percig végzett aerob tevékenység (futás, kerékpározás). A tréningpulzust a terheléses EKG alapján kell meghatározni (Circulation, 2001, *104*, 1694–1740.). Testsúly: BMI 18,5–25 kg/m^2. Módja: tanácsadás, kisebb energiabevitel/fokozott energiafelhasználás. Diabetes kezelés: Cél: HbA_{1C} < 7%. Mód: megfelelő vércukorcsökkentő kezelés, kiegészítésképpen fizikai aktivitás, testsúlycsökkentés, vérnyomás és LDL-szint csökkentése. Mediterrán diéta (az AHA ajánlások szerint nem explicit). Több főzelék, gyümölcs, szárnyas, hal, kenyér, kevés vaj, tejszín, ω-3-zsírsavak. 2–3-szor hetente hal vagy naponta kb. 900 mg tengeri ω-3-zsírsav kapszulában.

Gyógyszeres kezelés: Thrombocytaaggregáció-gátlók, antikoaguláns kezelés. *ACE-gátlók:* minden postinfarctusos betegnél, különösen károsodott bal kamra funkció esetében, cukorbetegek körében. Béta-receptor-blokkolók: akut ischaemia, myocardiuminfarctus, CABG-műtét, bal kamra funkció csökkenés, például hypertonia miatt. Statinok: fokozatosan dózisemeléssel, LDL < 100 mg/dl szint eléréséig. Hormonkezelés. Jóllehet egyes megfigyeléses tanulmányok protektív hatást mutattak, de az intervenciós vizsgálatok alapján nemhogy kedvező hatás, hanem a cardiovascularis rendszerre veszélyes mellékhatások jelentkeznek: myocardiuminfarctus incidenciájának növekedése, mélyvénás thrombosisok, tüdőembolia vagy agyvérzés gyakrabban fordult elő hormonkezeltek körében (Circulation, 2001, *104*, 499-503.; JAMA, 2002, *288*, 321–333.). Hatástalan vagy nem igazolt beavatkozások: vitaminok (Lancet, 2002, *360*, 23-33.), szelén, koenzim-Q, karnitin, fokhagyma, akupunktúra stb.

Elsődleges megelőzés. A másodlagos megelőzés során felsoroltakon túl a konvencionális vérnyomáscsökkentés (JNC VI; NIH Publication *98*, 4080. és DMW 2001, *126*, Supp. 4.).

Lipidcsökkentés. (Circulation, 1997, *95*, 2329-2331., DMW, 2000, *125*, 881–887.). Cél: LDL = 160 mg/dl, amikor legalább egy rizikótényező jelen van (például 10 cigaretta/nap), LDL = 130–135 mg/dl, amikor egy kifejezett rizikótényező (pl. 20 cigaretta/nap), vagy két rizikófaktor is igazolható (koleszterin 200–300 mg/dl és HDL < 40 mg/dl). Mód:

1. Diétás tanácsadás. Kalória- és zsírszegény étrend (< 7% telített zsírsavak, < 200 mg koleszterin), rendszeres testmozgás, testsúlycsökkentés.

2. Statinok alkalmazása emelkedő dózisban az LDL =160 mg/dl eléréséig.

A szerző hangsúlyozza, hogy a másodlagos megelőzés kapcsán a dohányzás elhagyása 50%-kal, a thrombocytaaggregáció-gátlók, béta-receptor-blokkolók és ACE-gátlók alkalmazása 20–30%-kal csökkenti a relatív mortalitási kockázatot. A vérnyomáscsökkentés, a testmozgás és a diabetes megfelelő kezelése meghatározott mértékig dózis-hatás összefüggést mutat. A haszon-kockázat reláció ezen pozitív eredményei ellenére a másodlagos megelőzés nem teljes mértékben és mindenki által akceptált és alkalmazott módszer (Lancet, 2001, *357*, 995–1001.). Jelentős költségeket és eszközöket igényel a koszorúér-betegségek kezelésének kutatása, de érdemes a költségtakarékos lehetőségeket is kihasználni, így pl. a homociszteinszint csökkentését folsav alkalmazásával, vagy a költségkímélő egészséges táplálkozás kialakításának jelentőségét hangsúlyozni.

A cardiovascularis betegségek területén csak a tartós, éveken át folytatott prevenciós tevékenység lesz eredményes. A hagyományos háromhetes rehabilitációs kezelés alatt csak ezen tevékenység elindítása lehetséges, amelyet speciális ambulanciák folytatnak a beteg lakóhelyén, amelyhez az egészségügyi ellátó rendszer jelentős változtatására és fejlesztésére lesz szükség.

Orosz István dr.

Tüdőgyógyászat

Folyamatos vagy intermittáló béta-receptoragonista kezelés akut asthmában. Rodrigo, G. J. és Rodrigo, C. (Montevideo) Ungvár e-mail: guodrig@adinet.com.uy Chest, 2002, *122*, 160.

A vélemény az, hogy gyermekekben a folyamatos albuterolbeszívás kedvezőbb, míg felnőttekben kérdéses, hogy az első órákban 2 órán át tartó folyamatos hörgőtágító beszívás-e a hatékonyabb kezelés. A nebulizert infúziós pumpával utántöltve, vagy nagy térfogatú spacert használva oldható meg a High-output Extended Aerosol Respiratory Therapy (HEART). Hatvankét tanulmányból hatot találtak összevont analízisre alkalmasnak, 393 felnőtt beteg adataival. Az első órában 2,5 mg (ez a standard adag) és 16 mg közötti dózisokban kapták a betegek az albuterolt, szisztémás corticosteroid mellett. Háromórás megfigyelési időt követő légzésfunkció-változás, másodlagos végpontként a sürgősségi ellátóhelyről elbocsátás/felvétel és a mellékhatások szerepeltek.

Az intermittáló albuterolkezeléssel szemben nem látták a folyamatos belégzés előnyét egyik vizsgált mutatóban sem. A szérumkálium az intermittáló kezelés során 3,87-ről 3,76 maeq/l-re csökkent.

Ennek alapján a nem életet fenyegető asthmás roham kezelésében nem indokolt rutinszerűen folyamatos albuterol- (hörgőtágító-) kezelést alkalmazni, annak magasabb költségei és személyzeti igénye miatt sem.

Apor Péter dr.

Tüdőtuberkulózis

A gümőkóros betegek tuberkulin pozitív (TST) kontaktjainak felismerését segítő prediktív modell. Bailey, W. és mtsai (University of Alabama at Birmingham Lung Health Center, 620 S 20th St, NHB 104, Birmingham, AL 35233, USA): JAMA, 2002, *287*, 996-1002.

Az utóbbi időben a tbc-kutatás elsősorban az esetfelismerés, illetve a terápia területére koncentrálódott, és a kontaktok felkutatására nem fordítottak elég figyelmet. Régebben a kontaktkutatás csak a betegség/beteg jellemzőinek (köpetvizsgálat eredménye, rtg-elváltozás jellege stb.) alapján történt, és nem foglalkozott a kontaktok jellemzőivel (kor, immunstatus, szociális körülmények, környezeti ártalmak, expozíció ideje stb.), így tehát a beteg- és a kontaktfaktorok együttes értékelésével sem foglalkozhattak.

Mivel egyre nő az igény a magas rizikócsoportba tartozó kontaktok meghatározására, a szerzők több változó felhasználásával olyan egyenletet (GEE) készítettek, amellyel az aktív tbc-s betegek magas rizikójú kontaktjai kiválaszthatók. Az értékelés, valamint a dokumentáció standardizálása és a személyzet megfelelő kiképzése után 366 új tbc-s beteg 3162 kontaktját vizsgálták prospektív módon. Egy betegnek átlagosan 10

(1–181) kontaktja volt, az infekciós ráta elérte a 20%-ot. Az alkalmazott modellben 7 olyan változót találtak (életkor, rtg-elváltozás jellege, expozíciós hely szellőzése, az expozíció időtartama és gyakorisága, HIV-status, hajléktalanság), melyek szignifikánsan előrejelzik az aktív tbc-s betegek kontaktjainak tuberkulin pozitivitását. A modell szenzitivitása 89, specificitása 36, pozitív prediktív értéke 26%, a téves pozitívak aránya 10%-nál kevesebb. Így tehát a felesleges kontaktvizsgálatok mintegy 40%-a elkerülhető.

Tehát a modell alkalmazása segít meghatározni a nagy rizikójú TST pozitív populációt. Az egészségügyi dolgozók pedig a célzott szűrés alkalmazásával több időt fordíthatnak az ellenőrzött antituberkulotikus kezelésre, valamint a rászorulók gondozására.

A szerzők a jó tapasztalatok ellenére hangsúlyozzák, hogy a kontaktok felkutatása nagy gyakorlatot és intuíciót igénylő munka, tehát a modell és a személyzet tudása/tapasztalata csak együttesen segítheti a tbc eliminációját.

Károlyi Alice dr.

A tbc terjedésének felfedezése és megelőzése céljából végzett vizsgálatok értékelése. Reichler, M. R. és mtsai (Centers for Disease Control and Prevention, 1600 Clifton Rd, Atlanta, GA 30333, USA): JAMA, 2002, *287*, 991-995.

A fertőző tbc-s betegek kontaktjainak nagy a rizikója a gümős infekció, illetve a megbetegedés kialakulására. Tehát kontaktszűrést kell végezni minden fertőző, vagy fertőző gyanús tbc-s beteg környezetében, hogy a másodlagos megbetegedések és fertőzések kezelése mielőbb elkezdődhessen.

A kontaktszűrést a beteg célirányos kikérdezésével kell kezdeni, és a lehetséges fertőzöttek – először a közvetlen környezet – kivizsgálásával folytatni. Az exponáltaknál először tuberkulin bőrpróbát (TST) kell készíteni, majd a TST negatívaknál 3 hónappal az utolsó expozíció után megismételni (a tuberkulinkonverzió később is kialakulhat!). Mellkas-röntgenfelvételt kell készíteni minden TST pozitív, valamint valamennyi tuberkulin negatív gyermek és immunszuprimált kontakt esetében. A fertőző tbc-s betegek kontaktjainak vizsgálata a tbc-kontroll-program része, de a kivizsgálás végrehajtásáról, illetve ennek eredményéről nem lehet sokat tudni.

A kérdések megválaszolására a szerzők retrospektív vizsgálatot végeztek, hogy megállapítsák, jelenleg hogyan, és milyen eredménnyel végzik a kontaktszűrést. 349 aktív tbc-s beteg 3824 kontaktjának adatait elemezték. A betegek 13%-ának nem volt kontaktja. A kontaktok 55%-át szabályszerűen kivizsgálták, 27%-uknál *csak* kezdeti (negatív) TST volt, tehát a tuberkulinkonverziót nem lehetett detektálni, 12%-uk nem volt szűrve, 7% már előzőleg is TST pozitív volt. A 2095 szabályosan szűrt kontakt közül 68% maradt TST negatív, 24% TST pozitív volt, de régebbi tuberkulinstatusuk nem volt ismert, 7% bizonyítottan konvertált, 1%-nak a kivizsgálás idején aktív tbc-je volt. A közeli kontaktok közül a 15 éven aluliak, illetve a mikroszkóposan Koch-pozitív betegek környezetéhez tartozók esetében szignifikánsan gyakoribb volt a teljes szűrés, mint az egyéb alcsoportokban. A mikroszkóposan Koch-pozitív és cavernás betegek kontaktjai között szignifikánsan gyakoribb volt a tbc-s fertőzés, illetve a gümőkóros megbetegedés, mint az egyéb csoportokban. Hiányosságot észleltek a tbc-s betegek fertőzőképességének, a kontaktok infekcióra való érzékenységének, a kontaktok rizikójának és expozíciós idejének, valamint esetleges régebbi tbc-s fertőzésének dokumentálásában.

Egy aktív tbc-s betegnek átlagosan 1,9 (a mikroszkóposan pozitívaknak 2,6, a negatívoknak 1,2) fertőzött kontaktja volt. Ez azt jelenti, hogy figyelmesebb kontaktszűrés esetén (a kontakt nélküli betegek, valamint a nem kompletten kivizsgáltak magas aránya stb.) a fertőzött kontaktok aránya minden bizonnyal magasabb lenne.

A vizsgálatból egyértelműen következik, hogy a kontaktszűrés komplex, többlépcsős folyamatát javítani kell. Ehhez pontosan meg kell határozni a vizsgálat során beszerzendő adatokat, pontosan definiálni kell a „kontakt" és a „szoros kontakt" fogalmát, közelebbről fel kell tárni a kontaktus időbeli jellemzőit, meg kell állapítani milyen mértékben kell kiterjeszteni a kontaktszűrést, megfelelően kell megtervezni az adatkezelési rendszert.

Ezek figyelembevételével, megfelelően továbbképzett és gyakorlott személyzet jelenleg prospektív kontaktszűrést végez, mivel a tbc terjedésével megfékezése érdekében igen fontos, hogy a kontaktok szűrése, illetve kezelése az ajánlások pontos betartásával történjen.

Károlyi Alice dr.

Toxicománia

Egyéves kezelésben maradás és a szociális funkció szintje buprenorfinnal támogatott visszaesésmegelőző kezelésben heroinfüggők esetében Svédországban: randomizált, placebokontrollos kipróbálás. Kakko, J. és mtsai (Division of Psychiatry, NEUROTEC, Karolinska Institute, Huddinge University Hospital, S-141 86 Stockholm, Svédország, [(Dr. Marcus Heilig) e-mail: markus.heilig@neurotec.ki.se], Lancet, 2003, *361*, 662-668.

A heroinfüggőség kezelésében a hagyományos módszerek eredményessége csekély, míg a metadonszubsztitúciós programok eredményesek. A métádon az opiátreceptorokat elfoglalja, ám a metadon kevésbé addiktív, és nem okoz tolerancianövekedést. A buprenorfin nem teljes, csak részleges opiátreceptor-agonista, kezelését a metadonhoz hasonlóan ajánlják, főleg azért, mert kisebb a toxicitása és könnyebb áttérni róla más kezelési módokra. Eddig azonban hatékonyságát nem tudták kielégítően bizonyítani, főleg a placebokontroll hiánya és a rövid kezelési és követési idő miatt.

Különösen azt nem sikerült igazolni, ami a fő indikáció volt, hogy a szer használata benntartja a kezelésben a heroinfüggőket, és ezáltal lehetővé teszi a kísérő viselkedésterápiás és más, pszichoszociális módszerekkel folyó ellátást, anélkül, hogy a tiltott drogfogyasztás más szerek vonatkozásában növekedne.

Ezt próbálta meg pótolni a jelen vizsgálat. Ebben 40 krónikus heroinfüggőt választottak ki, aki nem volt alkalmas a metadonfenntartó kezelésre, és nem szenvedett más függőségben, nem használt más szereket. Őket randomizált módon osztották be a buprenorfinnal kezelt csoportba és a placebóval kezelt csoportba, miután az első hat napban mindkét csoport kapott buprenorfint, hogy az elvonási tünetek hasonló módon legyenek elmulaszthatók. Ezután a betegek naponta jártak be a klinikára a szubsztitúció s gyógyszerért (ill. a placebóért). Mindkét csoport részt vett a Marlatt-féle – kézikönyv alapján folytatott – relapszustréningben.

Az eredmények igen jók voltak, a buprenorfinnel kezelt (és a kontrollcsoporthoz hasonlóan intenzív pszichoszociális kezelésben is részesülő) betegek gyógyeredményei jobbak voltak, mint a placebokezelést és az intenzív pszichoszociális terápiát ka-

póké, akik közül kevesebben maradtak benne a terápiás rendszerben a tapasztalatok szerint megfelelő eredményt biztosító egyéves időtartamra.

A szerzők igen részletesen mutatják be a kutatás adatait, kitérve a metadonnal nem, vagy nem optimálisan kezelhető heroinfüggők kezelésének ajánlott módszertanára és a buprenorfin javasolt fenntartó adagjaira.

Buda Béla dr.

Urológia

Hypospadiasis és hólyagexotrophia. Stein R., Thüroff W. (Langenbeck-strasse 1, D-55131 Mainz, Németország): Curr. Opin. Urol., 2002, *12*, 195-200.

A hypospadiasis és exotrophia kihívást jelent a gyermekurológusok számára. A nehézségeket tükrözi, hogy eddig 300–400-at meghaladó műtéti megoldást ismertettek. A választási lehetőségek ellentmondásosak. A retardált újszülöttekben tízszer gyakrabban fordulnak elő, különösen akik lepényi és magzati súlya kisebb.

A hypospadiasist okozhatják külső tényezők, mint az anya drog-, ösztrogén- vagy antiandrogénhasználata. Egyes szerzők a hypospadiasis gyakoriságának ötszörös növekedését találták in vitro fertilisatio révén fogamzottakban. Kaliforniában a súlyos hypospadiasis előfordulásának 50%-os növekedését észlelték a 35 évesnél idősebb anyák fiainál szemben a 20 évesnél fiatalabbakéval.

A leírt sok technika közül egy sem alkalmazható a hypospadiasis minden alakjára. Az ideális technika funkcionálisan és kozmetikailag normális phallust kell eredményezzen. A húgycsőközépi és distalis hypospadiasis 65%-os gyakoriságú. A műtétek leggyakoribb szövődménye a fistulaképződés.

A hólyagexotrophia kezelése során az elsődleges cél megőrizni a vesefunkciót, continentiát elérni és a nemi szerveket rekonstruálni. A cloaca exotrophia műtéteknél a colont kell megmenteni és nem felhasználni a rekonstrukcióra. Jelenleg a hólyagexotrophiával közel normális az életkilátás. Az összetett rekonstrukciókat gyermekurológiai központokban kell végezni olyan szakembereknek, akik nem csak elvétve operálnak hypospadiasist vagy exotrophiát, mivel a szövődményeket nehéz kezelni.

Jakobovits Antal dr.

Véralvadás, thrombosis

Thrombosis-diagnosztika szonográfiával. Dietrich, C. F., Bauersachs, R. M. (Medizinische Klinik II, Universitätsklinikum Frankfurt, Medizinische Klinik I, Schwerpunkt Angiologie, Universitätsklinikum Frankfurt, Németország): Dtsch. Med. Wschr., 2002, *127*, 567-572.

Mai ismereteinket összefoglaló közlemény különböző szonográfiás módszerekről és ezek alkalmazásáról különböző thrombosisokban.

A közlemény első részében részletesen ismertetik a felszínes és mélyvénás rendszer anatómiáját és topográfiáját a perforans vénákkal együtt. Hasonlóképpen adnak betekintést a vénás rendszer fiziológiájába, kitérve az abdominothoracalis kétfázisú pumpafunkcióra és a különböző áramlási hangjelenségekre (S-sound; spontán hangok), provokált hangjelekre (A-sounds; augmented sounds), a forszírozott légzés alatt keletkező spontán és provokált hangjelenségekre, továbbá a Valsalva-manőverre.

A szonográfiás módszerek közül ismertetik a folyamatos Doppler-szonográfiás (cw) vizsgálat lényegét, a B-kép szonográfiát, a kompressziós szonográfiát, kitérve kritériumaira, a thromboticus folyamat kizárására a B-képen, a vizsgálat menetére (milyen esetekben végezhető), valamint a perforans vénák vizsgálatának indikációjára. Ezt a fejezetet követi a színkódolt duplex szonográfia ismertetése, melylyel könnyebben ismerhető fel a mélyvénás thrombosis (MVT). A módszertani rész, topográfiától függő szonográfiás vizsgálatok technikájának az ismertetésével zárul.

Az elzáródás az esetek felében a mélyvénás rendszerben térd felett, harmadában alatta, 20%-ban a felszínes vénás rendszerben történik. Akut tüdőembolián kívül egyéb szövődménye lehet az elpusztult vénás billentyűkön kívül az obstructio és a reflux. Ebben szerepe van a thrombus élettartamának és átmérőjének. Ha a véna/arteria (V és A) hányados 2 felett van, a thrombus életkora 10 napnál rövidebb, ha pedig 2-nél kevesebb, 10 napnál hosszabb. Meglehetősen nehéz a primer thrombust a rethrombosistól elkülöníteni. Csupán folyamatos vizsgálatok vezetnek célhoz, ezért félegy évvel a folyamatot követően újabb szonográfiára van szükség, hogy valós kezdeti statust kaphassanak. Újabb vagy rethrombosissal a betegek felében kell számolni. Különböző vizsgálatok szerint az alvadék regenerációja 3–6 hónap, legkésőbb egy év elteltével fejeződik be (oldódás, retrakció, fragmentáció). Ha eddig a vénák nem lesznek átjárhatók, a folyamat akár véglegesnek tekinthető.

A lábszárthrombosisok sajátosságai közül kiderült, hogy az esetek harmadában az alvadék proximalis irányban progrediál és ezeknek a betegeknek a felében poplitealis, illetve combrégióra terjed. Fordítva viszont comb MVT-ok $^{2}/_{3}$-ában járulékos thrombosis következik be a lábszár vénáiban.

A felszínes vénás rendszer thrombosisainak az utóbbi időben szenteltek nagyobb figyelmet. Klinikailag primer és szekunder varixokat kell elkülöníteni; ezenkívül többször vizsgálták többek közt a v. saphena magna vénás billentyűinek elégtelenségét, amiben elsősorban a színkódolt duplex szonográfia bizonyult diagnosztikusnak.

Thrombophlebitis leggyakrabban károsodott vénákban keletkezik, ismert klinikai tünetekkel. A nagy felbontóképességű szonográfiával kimutatták, hogy a folyamat mintegy 30%-ban szövődményekkel jár, például az alvadék ráterjed a mély vénákra.

A billentyűelégtelenség, mint az akut vénás thrombosis következménye, rendszerint 4–6 hónap múlva alakul ki, elsősorban térdtől distalisan. A lágyékrégióban észlelt reflux indirekt módszerrel differenciálható vénás pangás létrehozásával. Ha a végtagot leszorítják, a keringés a felszínes vénákban megszűnik, és ha ezt megszüntetve a reflux fennmarad, akkor a mély vénák elváltozásáról van szó.

Az ultrahangvizsgálat diagnosztikus hitelessége a phlebographiával összehasonlítva nagyfokú. Diagnosztikus bizonyító erejének átlagos szenzitivitása proximalis thrombusokban 97%, ha a betegnek tünetei vannak, tünetmentes esetekben viszont 62%. Ebben az összehasonlításban és egyéb vizsgálatokban, valamint a szerzők saját tapasztalatai alapján az a benyomás alakult ki, hogy a duplex vizsgálat, elsősorban a színkódolt duplex szonográfia megbízhatósága akár nagyobb is lehetne. A színkódolás mindenesetre fokozza az erek ábrázolhatóságát, amellett a vizsgálati idő is rövidebb lesz. A színkódolt duplex szonográfia a B-mód kompressziós szonográfiával együtt pontosan tájékoztat a v. iliaca communis és v. iliaca externa hemodinamikájáról, ahol kompresszió nem végezhető. Emellett adatok nyerhetők egyéb vénás betegségekről, például billentyűelégtelenségről.

A D-dimer-meghatározás több prospektív vizsgálat szerint negatív esetben megerősítheti a thrombosis

kizárását, viszont pozitív esetben figyelembe kell venni, hogy több olyan kórkép van, ahol D-dimerek kimutathatók – például trauma, tumor, műtét, terhesség stb.

Végül táblázatban mutatják be a diagnosztikai eljárásokat thrombosis gyanúja esetében. Az első szerint tisztázandó, hogy történt-e valamilyen terápia vagy a folyamatot nem kezelték. A következő lépés az UH-vizsgálat, amennyiben negatív, klinikai valószínűségi score alapján lehet a folyamatot feltételezni, illetve kizárni. Ha a D-dimer-vizsgálat pozitív, phlebographiára van szükség vagy egy hét után újabb UH-vizsgálatra. Amennyiben ez is negatív, a beteg hazabocsátható.

Bán András dr.

A pulmonalis embolia következményeként kialakuló pleuralis folyadék biokémiai és citológiai jellemzői. Candeira, S. R. és mtsai (C/ Italia, No. 30. Esc 2A, 1 DCHA, 03003 Alicante, Spanyolország): Chest, 2002, *121*, 465-469.

A pulmonalis embolia (PE) gyakran előforduló, jelentős morbiditással és mortalitással járó betegség. Kezeletlen esetben mortalitása meghaladja a 30%-ot, míg a kezeltek halálozása 10% alatt van. Mellkasi folyadék (mf) a PE-s betegek 30–50%-ában fordul elő. Ha PE gyanúja esetén mf észlelhető, a mellkascsapolást differenciáldiagnosztikus célból (tbc, tumor, parapneumoniás) még a tüdőszcintigráfia előtt feltétlenül el kell végezni.

A szerzők a PE-t kísérő mf biokémiai és citológiai jellemzőit vizsgálták. Retrospektív módon elemezték a kórház hétéves beteganyagából azokat a betegeket, akiknél PE, mf és mellkascsapolás volt. A PE-t kísérő pleuralis folyadékban észlelhető mesothelialis hyperplasiát más eredetű mf-ban találhatóval hasonlították össze.

60 PE-s beteg mf-ja minden esetben exsudatum volt. Az mf vizsgálata során az esetek 67%-ában (40 beteg) találtak 10 000/mikroliternél több vörösvérsejtet. A makroszkóposan észlelt véres exsudatum és a már alkalmazott anticoagulans kezelés között nem találtak összefüggést. Polymorphonuclearis leukocyta dominanciát 36, lymphocytadominanciát 24 betegnél észleltek, és a vizsgáltak 18%-ában az eosinophil arány 10%-nál nagyobb volt. Mesothelialis hyperplasia szignifikánsan gyakoribb volt a PE-ban szenvedők között, mint a kontrollcsoportban.

Megállapítják, hogy a PE-t kísérő mf általában exsudatum, gyakran véres és benne jelentős mesothelialis hyperplasia van. Amennyiben ezek a jellemzők észlelhetők és az anamnézisben nem szerepel trauma, illetve citológiai módszerrel igazolt malignus betegség, azonnal PE irányában kell vizsgálatokat végezni. Transszudatum észlelésekor nem kell emboliás eredetet feltételezni addig, amíg a transszudatum egyéb lehetséges okait nem zártuk ki.

Károlyi Alice dr.

BESZÁMOLÓK

A krónikus C-hepatitis kezelésére alkalmazott, élvonalbeli gyógyszerekkel direkt összehasonlító első vizsgálat

A Schering-Plough Co. *2003. szeptember 23*-ikán Kenilworthben (New York, USA) nagyszabású klinikai vizsgálat tervét jelentette be. A 2880 beteg részvételével lebonyolítandó vizsgálat elsőként hasonlít össze közvetlenül kétféle, (ribavirinnel kombinációban) az idült C-hepatitis kezelésére törzskönyvezett pegilált interferon készítményt (peginterferon alfa-2b – Schering-Plough Co., és peginterferon alfa-2a – Roche, Inc.).

Az IDEAL (Individualized Dosing Efficacy *vs.* flat dosing to Assess optimaL pegilated interferon therapy) vizsgálat a személyre szabott, testtömegtől függő dózisban adagolt peginterferon-alfa-2b és ribavirin hatékonyságát és biztonságosságát hasonlítja össze a testtömegtől függetlenül, állandó dózisban adagolt peginterferon-alfa-2a és ribavirin kombinációval, 1-es genotípusú vírus okozta idült C-hepatitisben szenvedő, amerikai betegekben. Világszerte az 1-es genotípusú vírus a legelterjedtebb, mely a kezelésre legkevésbé reagál, és az Egyesült Államokban a hepatitis C vírusfertőzések mintegy 70%-áért felelős. A pegilált interferon a kémiai „pegilációnak" köszönhetően a szokványos interferonnál hosszabb ideig marad a szervezetben, és ezért elegendő hetente csupán egyszer adagolni.

„Ez a vizsgálat rendkívül nagy jelentőségű, mert ez idáig még sohasem hasonlították össze közvetlenül ezt a két terápiás módot", fejtette ki *J. McHutchinson*, a Duke Egyetem Orvostudományi Központja Hepatológiai Kutatások Részlegének orvosigazgatója, az IDEAL egyik vizsgálatvezetője. Elmondta, hogy „Az IDEAL vizsgálat a nagy létszámú betegpopuláció következtében elegendően nagy statisztikai erővel rendelkezik, hogy elsőként mutathassa ki a kétféle kezelés hatékonysága és biztonságossága közötti különbségeket".

M. Sulkowszki docens, a Johns Hopkins Orvostudományi Egyetem Infektológiai Tanszéke Vírushepatitis Központjának orvos-igazgatója, az IDEAL másik vizsgálatvezetője kifejtette, hogy a hepatitis C vírussal fertőzött betegek és kezelőorvosaik választ várnak ezekre a fontos kérdésekre, hiszen mindannyian az egyes betegek egyedi körülményei között a lehető legjobb terápiás lehetőséget keresik.

Robert J. Spiegel orvosigazgató a vizsgálati tervvel kapcsolatosan elmondta, hogy a krónikus C-hepatitis interferon-alapú terápiájának fejlesztésében vezető szerepet vállaló gyógyszergyártóként nagy várakozással tekintenek ez elé a kiemelkedő statisztikai erejű klinikai vizsgálat elé, mely tudományosan közelíti meg ezt az orvosi kérdést és várhatóan az eredmények megkönnyítik az orvosok számára a terápiás döntést, melylyel betegeik számára a legnagyobb esélyt biztosíthatják a tartós virológiai hatás eléréséhez.

Lévai Sándor dr.

HÍREK

A **Fővárosi Önkormányzat Uzsoki utcai Kórház** *Radiológiai Osztálya 2003. december 10-én (szerda) 14 órakor Jubileumi tudományos ülést* rendez a kórház (1145 Budapest Uzsoki u. 29.) új (C) épület földszinti előadótermében.

Program:
Képalkotó diagnosztika 15 éves fejlődése az Uzsoki utcai Kórházban
(*Forgács Sándor dr.*)
A CT laboratórium másfél éves működése. A máj CT vizsgálata
(*Bindics György dr., Turda Éva dr., Mezőfi Beáta dr.*)
Digitális képalkotás az Uzsoki utcai Kórház Radiológiai Osztályán
(*Borsi László dr., Hajnal Klára dr., Keresztury Ágnes dr., Nagy Ildikó dr.*)
Az osteoporosis diagnosztika és terápia aktuális kérdései
(*Gergely Mária dr., Borsi László dr.*)
Mammográfiás változások hormonpótló kezelés során
(*Szekér Gyöngyi dr., Gergely Mária dr., Nahm Krisztina dr., Borsi László dr.*)
Mamma intervenciós vizsgálatok
(*Mezőfi Beáta dr., Nahm Krisztina dr., Gergely Mária dr., Keresztury Ágnes dr., Szekér Gyöngyi dr.*)
Rectalis ultrahangvizsgálatok szerepe a végbélrák diagnosztikájában
(*Nahm Krisztina dr., Blans Beáta dr., Bajcseva Jordánka dr.*)
A vékony- és vastagbél korszerű röntgendiagnosztikája
(*Kövesdi Kinga dr., Turda Éva dr., Bajcseva Jordánka dr., Hajnal Klára dr., Keresztury Ágnes dr., Nagy Ildikó dr.*)
Destruktív spondylarthropathia dializált betegben
(*Turda Éva dr., Borsi László dr., Bindics György dr., Szalay László dr.*)

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

Nagykőrös Városi Kórház-Rendelőintézet [2750 Nagykőrös, Fáskert u. 1. Tel./fax: (06-53) 351-761] igazgató főorvosa pályázatot hirdet *Belgyógyászati Osztályára 2 fő belgyógyász* szakorvos részére.

Pályázati feltételek:
– orvosi diploma,
– magyar állampolgárság,
– MOK tagság igazolása.
– Közvetlen szakképesítés előtt állók is jelentkezhetnek.

Csatolandó:
– szakmai önéletrajz,
– erkölcsi bizonyítvány,
– diploma és szakvizsgabizonyítvány fénymásolata.

Juttatások, egyéb információk:
– Kiemelt bérezés.
– Lakásbérleti díjtámogatás.
– Az állás azonnal betölthető.

A betölthető állással kapcsolatban részletes információ kérhető az igazgatói titkárságon *Harsányi Zsolt* igazgató főorvostól, (06-53) 351-761, illetve *Tankó Ágota* gazdasági igazgatótól tel: (06-53) 351-761

Nagykőrös Városi Kórház-Rendelőintézet [2750 Nagykőrös, Fáskert u. 1. Tel./fax: (06-53) 351-761] igazgató főorvosa pályázatot hirdet a *Rehabilitációs Osztály – Mozgásszervi részlegére 1 fő általános orvos,* vagy *neurológus* vagy *sebész* alapképzettségű *szakorvos* részére.

Pályázati feltételek:
– orvosi diploma,
– magyar állampolgárság,
– MOK tagság igazolása.
Közvetlen szakképesítés előtt állók is jelentkezhetnek.

Csatolandó:
– szakmai önéletrajz,
– erkölcsi bizonyítvány,
– diploma és szakvizsgabizonyítvány fénymásolata.

Juttatások, egyéb információk:
– Kiemelt bérezés.
– Lakásbérleti díjtámogatás.
– Az állás azonnal betölthető.

A betölthető állással kapcsolatban részletes információ kérhető az igazgatói titkárságon *Harsányi Zsolt* igazgató főorvostól (06-53) 351-761, illetve *Tankó Ágota* gazdasági igazgatótól, tel: (06-53) 351-761

A **Kiskunhalasi Semmelweis Kórház Kht.** (6400 Kiskunhalas, Dr. Monszpart L. u. 1.) felvételt hirdet *gyermekinfektológus, aneszteziológus, traumatológus* és *pszichiáter orvosi* állás azonnali betöltésére szakvizsgával rendelkező vagy szakvizsga előtt álló orvosok részére.

Bérezés és lakásmegoldás megegyezés szerint.

A pályázatok benyújtását a fenti címre *Dr. Bodrogi Tibor* ügyvezető főigazgató részére kérjük.

Az **Országos Idegsebészeti Tudományos Intézet** (1145 Budapest, Amerikai u. 57.) pályázatot hirdet *Intenzív Osztályára aneszteziológiai orvosi* állásra.

Feltétel:
– aneszteziológusi szakképesítés
– aneszteziológiai gyakorlat

Pályázatot kérjük az intézet fenti címére *Prof. Dr. Nyáry István* főigazgatóhoz benyújtani.

A **MÁV Kórház és Központi Rendelőintézet** (1062 Budapest, Podmaniczky u. 109–111.) felvételt hirdet *Neonatológiai részlegére* ügyeleti szolgálat ellátására, *gyermekgyógyász szakorvos* vagy szakvizsga előtt álló orvos részére.

Bérezés megegyezés szerint.
Jelentkezés: *Dr. Szentpéteri Judit* részlegvezető főorvosnál.
Telefon: 475-2625

Az **Országos Baleseti és Sürgősségi Intézet** (1081 Budapest, Fiumei u. 17.) pályázatot hirdet az *Idegsebészeti Osztályra idegsebészeti szakorvosi* állásra, 2 fő részére.

Feltétel:
– orvosi diploma
– idegsebész szakorvosi képesítés

Előnyt jelent:
– traumatológiai szakvizsga
– gerincsebészeti jártasság
– nyelvvizsga
– PhD képzésben való részvétel

Bérezés: megegyezés szerint, a szolgálati idő és szakvizsgák számának figyelembevételével, plusz traumatológiai pótlék.

Jelentkezés: *Dr. Szita János* orvos-igazgatónál, a fenti címen.
Telefon: 299-7700

HYPERTONIÁBAN NAPI 1X

ZANIDIP

lercanidipin

ÚJ GENERÁCIÓ

» **24 ÓRÁN TÚLI HATÉKONYSÁG***
a veszélyes reggeli órákban is

9059 ELYPSE

» **KIMAGASLÓ TOLERÁLHATÓSÁG****

828 COHORT

Rövidített alkalmazási előirat **Javallatok:** Enyhe és mérsékelten súlyos essentialis hypertonia. **Adagolás:** Az ajánlott dózis 1x10 mg. A napi egyszeri adag 20 mg-ig növelhető. Körülbelül 2 hét alatt érhető el a maximális antihypertensiv hatás. **Ellenjavallatok:** Dihydropyridin vagy a gyógyszer egyéb komponense iránti túlérzékenység. Terhesség és szoptatás. Bal kamrai kiáramlási pálya obstrukciója. Kezeletlen decompenzált cardialis insufficiencia. Instabil angina pectoris. Súlyos vese- vagy májfunkció károsodás. (creatinine clearance <10 ml/min.). Myocardialis infarctus után 1 hónapon belül. **Mellékhatások:** Általában jól tolerálható. A leggyakrabban megfigyelt mellékhatások: kipirulás, perifériális oedema, palpitatio, tachycardia, fejfájás, szédülés és gyengeség. Nem figyeltek meg klinikailag számottevő változást a laboratóriumi paraméterekben. Nincs negatív hatása a vércukor- vagy szérum lipidszintre. **Farmakologia:** A lercanidipin a dihydropyridin-csoportba tartozó kalcium-csatorna blokkoló. Rövid plazma felezési idejének ellenére, a magas membrán megoszlási hányadosa miatt nyújtott hatással rendelkezik. Nagy érszelektivitása miatt nincs negatív inotrop hatása. Mivel a Zanidip hatására a vasodilatatio csak lassan következik be, csak nagyon ritkán észleltek akut hypotensiót reflex tachycardiával. **Farmakokinetika:** A magas lipid membrán kötődés miatt a terápiás hatékonyság időtartama 24 óra. Részletesen lásd: OGYI-T-7553/01; alkalmazási előirat OGYI-eng. szám: 8912/2001

* Curr. Ther. Res. Clin. Exp., 2001; 62: 236-253
** Am. J. Hypertens 2002; Vol. 15, No. 11: 932-940

Kwizda Pharma

MEDICO UNO

Gyártja: Kwizda Pharma, Bécs
a Recordati licence alapján

Forgalmazza: Medico Uno Rt.
2051 Biatorbágy, Viadukt u. 12.
E-mail: zanidip@medicouno.hu

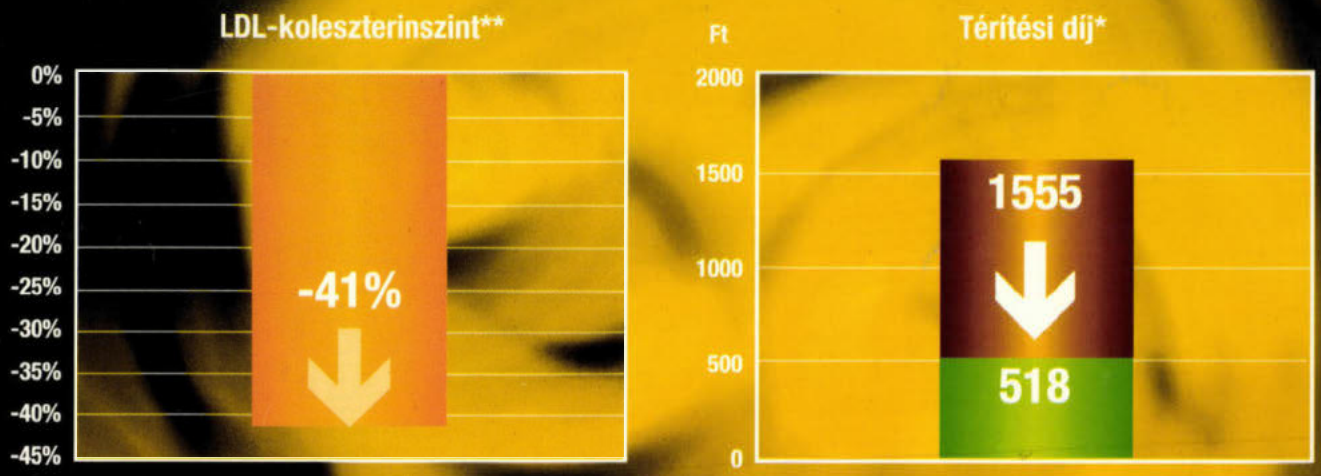
ZNI03/001

90%-os TÁMOGATÁS

SIMVOR
simvastatin

ELÉRHETŐ CÉLOK MÉG ELÉRHETŐBB ÁRON

SIMVOR 40 mg



A SIMVOR 20 ÉS 40 MG-OS FILMTABLETTÁK TÉRÍTÉSI DÍJA HARMADÁRA CSÖKKENT***

		TB támogatás	Térítési díj
Simvor 40 mg	filmtabletta 28x	4 667	**518**
Simvor 20 mg	filmtabletta 28x	3 339	**371**
Simvor 10 mg	filmtabletta 28x	1 701	839

A táblázatban szereplő árak 2003. szeptember 1-jétől érvényesek.***

RANBAXY

MEDICO UNO

Forgalmazza: Medico Uno Rt.
2051 Biatorbágy, Viadukt u. 12.
E-mail: simvor@medicouno.hu

SIM03/001

* A betegek által fizetett díj különbsége a 40 mg-os Simvor korábbi és 90%-os támogatása esetén (Magyar Közlöny, 2003. augusztus 14.).

** Jones P, Kafonek S, Laurora I, Hunninghake D: Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES study). Am J Cardiol. 1998; 81: 582-587.

*** A beteg által fizetendő térítési díj (Magyar Közlöny, 2003. augusztus 14., 96. szám, 121/2003. (VIII.14) Korm. rendelet).