

Alapító elnök:
FARSANG CSABA, NAGY JUDIT

Szerkesztőbizottság társelnökei:
DE CHÂTEL RUDOLF, TÚRI SÁNDOR

Nemzetközi szerkesztőbizottság:
Detlev Ganten (Berlin), Lennart Hansson (Uppsala), Gavril Hercz (Toronto), Stevo Julius (Ann Arbor),
László Kovács (Bratislava), Giuseppe Mancia (Milánó), John Reid (Glasgow), Louis M. Ruilope (Madrid),
Stephen Vas (Toronto), Peter A. van Zwieten (Amsterdam)

Szerkesztőbizottság:
Alföldi Sándor, Arnold Csaba, Barna István, Barthá Jenő, Császár Albert, Dzsinih Csaba, Farsang Csaba, Gláz Edit,
Illyés Miklós, Iványi Béla, Járny Jenő, Kárpáti István, Kakuk György, Kékes Ede, Kiss István, Losonczy György,
Nagy Judit, Nemes János, Matos Lajos, Pados Gyula, Polák Gyula, Paulin Ferenc, Préda István, Radó János,
Rosivall László, Sonkodi Sándor, Szegedi János, Székács Béla, Tulassay Tivadar, Walter Judit

Főszerkesztő:
RADÓ JÁNOS

Felelős szerkesztő:
ALFÖLDI SÁNDOR

Társszerkesztők:
PÉCSVÁRADY ZSOLT, REUSZ GYÖRGY

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA

A Magyar Hypertonia Társaság és a Magyar Nephrologiai Társaság lapja

ISSN 1418 477X

A Hypertonia és Nephrologia szerkesztőség címe:

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar,
I. Sz. Belgyógyászati Klinika
1083, Budapest, Korányi S. u. 2/a
Tel.: 210 0279 Fax: 313 0250
E-mail: hunghyp@axelero.hu
Szerkesztő: Vincze Judit
Borítótér: Gál Tibor
Nyomdai előkészítés: VincArtGroup, Creo Kft.
Grafika: Ángyán Gergő

Megjelenik negyedévente. A társaságok tagjai számára ingyenes.

A társaságon kívüli megrendelők számára az éves előfizetési díj összege: 6500.- Ft + postaköltség.

Példányonkénti ára: 1950.- Ft + postaköltség.

A folyóiratban megjelenő közleményekről külön lenyomat 80.- Ft + postaköltség áron rendelhető.

(Áraink 5%-os általános forgalmi adót tartalmaznak.)

A lapot kiadja:

MEDINTEL Egészségügyi Szakkönyvkiadó Kft.
1138 Budapest, Váci út 132/a Tel.: 239 5319 Fax: 340 9709
Felelős kiadó: Gál Tibor

Szerzői jog és másolás: minden jog fenntartva. A folyóiratban valamennyi írásos és képi anyag közlési joga a szerkesztőséget illeti. A megjelent anyag, illetve annak egy részének bármilyen formában történő másolásához, ismételt megjelentetéséhez a szerkesztőség hozzájárulása szükséges.

Tartalom / Content

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2007; 11 (4):163–214.

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK / REVIEW ARTICLES

- Az új európai hypertonia ajánlásról
About the new European guidelines for the management of hypertension
Farsang Csaba 165
- A cardiovascularis rizikófaktorok jelentősége a depresszió kialakulásában
Importance of cardiovascular risk factors in the development of depression
Rihmer Zoltán, Seregi Krisztina, Harmati Lidia, Ágoston Gabriella 168
- A felnőttkori belgyógyászati vesebetegségek ultrahangvizsgálatának jelentősége
The importance of ultrasonography in adult kidney diseases
Fehér Eszter, Battyányi István, Wittmann István, Nagy Judit 180

EREDETI KÖZLEMÉNYEK / ORIGINAL ARTICLES

- Humán farmakológiai kutatásaink desmopressinnel és más készítményekkel neurohypophysealis és nephrogen diabetes insipidusban
I. NEUROHYPOPHYSEALIS DIABETES INSIPIDUS
Human pharmacological studies with desmopressin and other drugs in neurohypophyseal and nephrogenic diabetes insipidus
I. NEUROHYPOPHYSEAL DIABETES INSIPIDUS
Radó János 181

KONGRESSZUSI BESZÁMOLÓ

- Beszámoló az I. Hámori Artur Belgyógyászati Napról
Wittmann István 199

TÁRSASÁGI HÍREK 202

Az új európai hypertonia ajánlásról

About the new European guidelines for the management of hypertension

Farsang Csaba

Fővárosi Szent Imre Kórház

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2007; 11 (4):165–167.

ÖSSZEFOGLALÁS Az Európai Hypertonia / Kardiológus Társaságok közös útmutatója 2003-ban jelent meg. Azóta számos jelentős új tanulmány eredménye látott napvilágot, mely szükségessé tette bizonyos részek újragondolását. Az új ajánlás 2007 júniusában megjelent a Journal of Hypertension hasábjain. Szerző röviden összefoglalja az általa legfontosabbnak tartott szempontokat és újdonságokat felkeltve a figyelmet a lapunkban nemsokára megjelenő magyar fordítás iránt.

Levelezési cím:

Dr. Farsang Csaba
Főv. Szt. Imre Kórház
Kardiometabolikus Centrum
Budapest XI. Tétényi u. 12-16.
Tel.: 464 8632
E-mail: hunghyp@t-online.hu

Kulcsszavak: hypertonia, Európai Hypertonia / Kardiológus Társaságok közös útmutatója

SUMMARY The last publication of hypertension Guidelines of the European Societies of Hypertension / Cardiology appeared in 2003. Since then many important trials have been published making it necessary to reconsider and renew some parts. The new Guidelines were published in the June issue of Journal of Hypertension. The author summarizes the most important aspects and new recommendations with the intention of raising the interest for its translated Hungarian version to be published in the near future in this journal.

Key-words: hypertension, Guidelines of the European Societies of Hypertension / Cardiology appeared

RÖVID TARTALOM

Bevezető
Az új ajánlás jellemzői

BEVEZETŐ

Sokáig az Európai Hypertonia Társaság (European Society of Hypertension – ESH) és az Európai Kardiológus Társaság (European Society of Cardiology – ESC) nem jelentetett meg önálló útmutatót a hypertoniás betegek kezelésére, hanem elismerte az Egészségügyi Világszervezet (WHO) és a Nemzetközi Hypertonia Társaság (ISH) által publikáltat. (Ennek egyik legtöbbet idézett kiadása 1999-ben jelent meg.) 2003-ban azonban az ESH és az ESC úgy döntött, hogy önálló, az európai populáció cardiovascularis és gazdasági jel-

lemzőit is jobban figyelembe vevő ajánlást hoz létre (1). E publikáció széleskörű elismertségére és fogadtatására jellemző, hogy jelenleg több mint 1000 citációval vezeti a legtöbbet idézett orvostudományi közlemények listáját. Megjelenése óta azonban számos új eredmény látott napvilágot (1. táblázat).

Ezek a közlemények számos változtatást tettek szükségessé, ezért a két európai társaság 2007 júniusában megjelentette az új ajánlást (2). Az alábbiakban röviden összefoglalom ennek legfontosabb megállapításait. Az új ajánlás magyar fordításban is rövidesen megjelenik lapunkban.

AZ ÚJ AJÁNLÁS JELLEMZŐI

- Megtartja a korábbi elveket, a rendelkezésre álló legjobb, a kiegyensúlyozott vélemény kialakításához vezető bizonyítékokat (randomizált, kettős vak, kontrollált vizsgálatok, metaanalízisek, esetkontrollos tanulmányok és, ha szükséges, nemzetközileg ismert és elismert szakértők véleménye) használja fel.
- Kritikusan elemzi a publikált eredményeket.
- Nem írja kötelezően elő a teendőket, hanem a képzést és a továbbképzést tartja szem előtt segítve az önálló véleményalkotást.
- Igyekszik elkerülni a rugalmatlan beosztásokat és ajánlásokat.

1. táblázat. 2003 óta publikált legfontosabb vizsgálatok, ill. metaanalízisek. A Táblázat nem tartalmazza a csak a szerzők nevével közölt cikkeket

AASK	INCLUSIVE
ACCESS	INVEST
ACCOMPLISH	INTERHEART
ACTION	JUKEI HEART
ALPINE	LIFE
ALERT	MIW
APSYS	MOSES
ARIC	NEPHROS
ASCOT	OPTIMAL
BENEDICT	PAMELA
BPLTTC Metaanal.	PEACE
CAFE	PERTINENT
CAMELOT	PHARAO
CHARM	PHYLLIS
CAMELOT	PREAMI
CHARM	PREMIER
CHOIR	PREVAILED
CIBIS-III	PRIME
COLA-II	PEACE
CONVINCE	Rein-2
COMET	SCOPE
COOPERATE	SECURE
DETAIL	SENIORS
DECREASE	SHAPE
DIAB-HYCAR	SHEPext.
DREAM	SILVHIA
ECHP	SILVIA
ELSA	SMILE
EPHESUS	SMOOTH
EPIC	STAR
EUROPA	TOHP
FEVER	TRACEext.
FORLIFE	TROPHY
GATES	VALIANT
GEMINI	VALSYST
HOPE	VALUE
HOPE-TOO	WHI
IDNT	WHS

A **kórosan magas vérnyomás** (hypertonia) megfogalmazása újszerűvé vált, hiszen az a vérnyomás-emelkedés és a cardiovascularis kockázati tényezők együttese alapján állapítható csak meg. Ennek egyik példája, hogy míg egyéb rizikófaktorok híján kórosnak

tartjuk a vérnyomást, ha az $\geq 140/90$ Hgmm, ugyanakkor diabetes mellitus társulásakor már hypertoniát állapítunk meg, ha a vérnyomás $\geq 130/80$ Hgmm. Az új ajánlás tehát az előzőnél jobban hangsúlyozza, hogy a teljes cardiovascularis kockázatot kell figyelembe venni. Az egyes kockázati besorolások közötti határ azonban nem tekinthető élesnek.

A **hypertonia osztályozása** lényegében nem változott, nem vettük át az amerikai beosztást. Nagyobb hangsúly került az ún. „*álcázott*” (*masked*) hypertoniára, hiszen kiderült, hogy ez nagyobb cardiovascularis kockázatot jelent, mint a fehérköpeny hypertonia. Álcázott hypertóniának nevezzük azt a kórformát, amikor a rendelői vérnyomás normális, de az ambuláns vérnyomás (ABPM-mel vagy otthoni mérésekkel) ismételten magas. A „*társult betegségek*” (*associated clinical conditions*) elnevezés helyett a minden vérnyomáshoz tartozó legsúlyosabb kockázati kategória a „*megállapított cardiovascularis betegség*” (*established cardiovascular disease*) elnevezést kapta. Ez tehát eltér a hazai Terápiás Irányelvekben lefektetettektől. Az új ajánlás hangsúlyozza, hogy mind a systolés, mind a diastolés vérnyomás emelkedése jelentős kockázattal jár, és időskorban a pulzusnyomás jelentősége is nagyobb hangsúlyt kapott. A kockázati tényezők közé az előzőek megtartása mellett – a hazai útmutatóval megegyezően – a diabetes mellitus mellé bekerült a metabolikus szindróma, a csökkent kreatininclearance, a koncentricus balkamra hypertrophia, a pulzushullám terjedési sebességének növekedése, a boka/kar index csökkenése ($<0,9$) és a szívfrekvencia növekedése.

A **hypertonia diagnosztikája** fejezet részletesebbé vált és külön kiemelt kapott az otthoni vérnyomásmérés jelentősége. Erre is és a nappali/éjszakai/24órás ABPM értékekre is meghatároztuk a kóros tartományt. Az utóbbi néhány évben megjelent fontos tanulmányok alapján a *centrális vérnyomás* meghatározása és jelentősége is megfogalmazódott. Az anamnézis, a fizikális vizsgálat és az eszközös vizsgálatok fejezete is kibővült, s a la-

boratóriumi vizsgálatok javaslata is megújult. Külön ajánlás foglalkozik a *szubklinikus szervkárosodások* (*subclinical organ damage*) részleteivel, mégpedig a szervi lokalizáció és a diagnosztikai tevékenység szerint. Érdekes és a szövegbírálok között is nagy vitát váltott ki az, hogy a szemfenék vizsgálatát csak a súlyos (III. fokozatú) hypertóniásoknál tartja az új ajánlás elengedhetetlennek.

Az antihypertensív terápia leglényegesebb elve, miszerint legfontosabb a vérnyomás célértékének elérése, nem változott. A kezelésben nagy hangsúlyt kapott továbbra is a nem gyógyszeres terápia. A kezelés elkezdése a beteg rizikóhelyzetétől, s ezen belül a vérnyomásszinttől függ. Továbbra is fontos hangsúlyozni, hogy diabeteses beteg gyógyszeres antihypertensív kezelése már $>130/80$ Hgmm-es vérnyomás esetén indokolt, míg a metabolikus szindróma esetén ez csak a nemfarmakológiai kezelés eredménytelenségénél javasolt. A kezelési stratégia taglalásakor külön indokolást kapott, hogy mikor javasolt monoterápiát (pl. kis cardiovascularis kockázat esetén) és mikor rögtön gyógyszer-kombinációt (beleértve a „fix” kombinációkat is) alkalmazni (pl. nagy cardiovascularis kockázat: diabetes mellitus, metabolikus szindróma, megállapított cardiovascularis betegség) esetén. Az ajánlás kemeli, hogy a placebokezeléshez vagy a kezeletlen hypertóniásokhoz hasonlítva a tiazid diureticumok, a béta-blokkolók, az ACE-gátlók és a kalciumantagonisták cardiovascularis mortalitást/morbiditást csökkentő hatása jól dokumentált. Ilyen vizsgálatokat az ARB-kkel már etikai okból nem lehetett végezni, de bizonyítékok sora mutatja, hogy ez a csoport is egyenértékűnek tekinthető az előbbiekkkel.

Természetesen a kezelés *individualizálásának kérdése* is nagyon fontos, hiszen az egyes gyógyszer-csoportok között a farmakodinámiai hatás eltéréseiből adódóan jelentős különbségek vannak. Hangsúlyozom azt a tényt, hogy az új ajánlásban a klinikai farmakológiai szemlélet jelentős teret kapott. A gyógyszer-csoportok közötti

legfontosabb különbségek között említendő a kedvező vagy kedvezőtlen metabolikus hatások, ezért pl. a béta-blokkolók között kiemelt lett a carvedilol és a nebivolol, valamint a sokirányú (inzulinrezisztenciát, lipidszinteket, testsúlyt és kismértékben vérnyomást is csökkentő) cardiovascularis preventív hatású rimonabant. Noha az evidenciák még nem tekinthetők teljesen egyértelműeknek, úgy tűnik, hogy az ACE-gátlók és az ARB-k összehasonlításakor a coronariabetegségek megelőzése tekintetében az ACE-gátlók, a stroke megelőzés szempontjából pedig az ARB-k kedvező hatása emelhető ki. Ugyanakkor az is említendő, hogy a stroke megelőzésben az ARB-k mellett a kalciumantagonisták, míg a szívelégtelenség és az új diabetes mellitus megelőzésében az ACE-gátlók és az ARB-k szerepe a legjelentősebb.

A *gyógyszer-kombinációk* alkalmazásának hangsúlyozása jellemző az új ajánlásra. A javasolt kombinációkat bemutató hatszögben a béta-blokkoló + diureticum kombinációt szaggatott vonal jelzi, tekintettel e kombináció egyértelműen előnytelen metabolikus (cukor- és lipidháztartás) hatásaira. Ugyanakkor az előzőeknél nagyobb hangsúly került a kalciumantagonista + ACE-gátló, az ACE-gátló + diureticum, az ARB + diureticum és az ARB + kalciumantagonista kombinációkra.

A *speciális hypertóniás esetek* kezelésére vonatkozó támpontokat ad az ajánlás az időskori, a diabeteses, a metabolikus szindrómás, a cerebrovasculáris betegségben szenvedő, a kognitív diszfunkciós, a coronariabeteg, a szívelégtelenségben szenvedő, a pitvarfibrilláló, a nem diabeteses vesebete-

gek és a nőbetegek kezelésére. Kitér az orális contraceptivummal kezelt, a hormonpótló terápiában részesülő és a várandós hypertóniások terápiás problémáira is. Külön fejezetet szentel a *rezisztens hypertonia*, a *hypertóniás sürgősségi állapotok* kezelésének, a társuló rizikófaktorok (pl. dyslipidaemia) problémájának, a thrombocytaaggregációt gátló, a vércukorcsökkentő kezelésnek, valamint a szekunder hypertóniák kérdéskörének. Utóbbiak között kiemelem az obstructív alvási apnoe jelentőségének taglalását.

A fentiekből kitűnik, hogy az új ajánlás szerepe a hypertonológus képzésben és továbbképzésben egyaránt kiemelkedő jelentőségű, ezért részletes tanulmányozása nemcsak az e tekintetben már jártas, hanem a hypertonia iránt érdeklődő kollegáknak is melegen ajánlható.

Irodalom

1. Mancia G, Agabiti-Rosei E, Cifkova R, Debacker G, Erdine S, Fagard R, Farsang C, Heagerty A M, Kawecka Jaszcs K, Kiowski W, Kjeldsen S, Luscher T, McInnes G, Mallion J M, Brien E O, Poulter N R, Priori S G, Rahn K H, Rodicio J L, Ruilope L M, Safar M, Staessen J A, van Zwieten P, Waeber B, Williams B, Zanchetti A, Zannad F (Guidelines Committee). 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J. Hypertens. 2003; 21:1011-1053.
2. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty A.M, Kjeldsen S.E, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder R.E, Struijck Boudier H.A.J, Zanchetti A. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. J. Hypertens. 2007; 25:1105-1187.

A cardiovascularis rizikófaktorok jelentősége a depresszió kialakulásában

Importance of cardiovascular risk factors in the development of depression

Rihmer Zoltán¹, Seregi Krisztina¹, Harmati Lidia², Ágoston Gabriella³

¹Országos Pszichiátriai és Neurológiai Intézet, III. sz. Pszichiátriai Osztály és Kedélybetegségek Szakambulanciája, Budapest

²Semmelweis Egyetem, Kútvölgyi Klinikai Tömb, Kardiológiai Szakambulancia, Budapest

³Forrás Magánrendelés, Budapest

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2007; 11 (4):168–174.

ÖSSZEFOGLALÁS A depressziós betegek markánsan fokozott cardiovascularis morbiditása és mortalitása régóta ismert. Ennek oka – elsősorban – abban rejlik, hogy major vagy minor depresszióban az ischaemiás szívbetegség több rizikófaktor (hypertonia, diabetes mellitus, dohányzás stb.) halmozottan, illetve gyakrabban fordul elő. Major depressziós epizód alatt fokozott a thrombosiskészség, romlik az endothelfunkció és kifejezetten emelkedett sympatoadrenalis aktivitás is igazolható. Nagyon valószínű, hogy ezen utóbbi eltérések magyarázzák, hogy a hosszú távú követéses vizsgálatokban a depressziós betegek kb. kétszeres cardiovascularis mortalitása akkor is kimutatható, ha az egyéb rizikófaktorokat (vérnyomás, dohányzás, szérumkoleszterin, testtömeg-index stb.) korrigálják. A depresszió tehát a cardiovascularis és cerebrovascularis betegségek független rizikófaktorának tekinthető, de az összefüggés fordítva is igaz: mivel a cardiovascularis/cerebrovascularis betegségek (hypertonia, ischaemiás szívbetegség, stroke) a depresszió rizikófaktorainak tekinthetők. Az ún. vascularis depresszió nemrég felvetett kérdésköre még további vizsgálatokat igényel. Újabb, de még megerősítésre váró eredmények szerint a depresszió hatékony akut és hosszú távú kezelése nemcsak a szuicid, hanem a cardiovascularis és cerebrovascularis morbiditást és mortalitást is lényegesen csökkenti.

Kulcsszavak: depresszió, cardiovascularis betegségek, rizikófaktorok, antidepresszívum

SUMMARY Evidence from many studies has demonstrated that depression plays an important role in the development of ischemic heart disease (IHD) and is associated with an adverse prognosis in patients with IHD. Depression confers a relative risk between 1.5 and 2 for the onset of CAD in healthy individuals, whereas depression in patients with existing CAD confers a relative risk between 1.5 and 2.5 for cardiac morbidity and mortality. This increased risk for adverse clinical events has been found to be independent of conventional risk factors, that is age, gender, hypertension, level of cholesterol, and smoking. Depression has been shown to be an independent risk factor for the development of coronary artery disease, and also is associated with greater risk of mortality in patients with IHD. Several potential mechanisms have been suggested as being responsible for the increased risk of IHD in patients with depression, including hypothalamic-pituitary axis hyperactivity, autonomic nervous system dysfunction, and increased platelet reactivity, endothel dysfunction. Adequate treatment of depression may reduce the suicid mortality, and may improve not only the depressive symptoms, but the poor prognosis of depressed patients with ischemic heart disease. SSRI-s are safe in the treatment of depression in patient with IHD. Further investigations are needed to evaluate the “vascular depression”.

Key words: depression, cardiac morbidity and mortality, risk factors, antidepressive treatment

Levelezési cím:

Dr. Rihmer Zoltán
Országos Pszichiátriai és Neurológiai Intézet,
III. sz. Pszichiátriai Osztály és Kedélybetegségek Szakambulanciája
1021 Budapest, Hűvösvölgyi út 116.

RÖVID TARTALOM

A depresszió prevalenciája és klinikai jelentősége

Depresszió és cardiovascularis/cerebrovascularis morbiditás, illetve mortalitás

A depresszió, mint a cardiovascularis/cerebrovascularis betegségek rizikófaktor

A vascularis betegségek mint a depresszió rizikófaktorai

A depressziók eredményes kezelésének hatása a cardiovascularis, illetve cerebrovascularis morbiditásra és mortalitásra

Az ún. vascularis depresszió hipotézise
Következtetés

A DEPRESSZIÓ PREVALENCIÁJA ÉS KLINIKAI JELENTŐSÉGE

A depresszió mint orvosi értelemben vett diagnózis nem azonos a mindennapi élettel gyakran együtt járó rossz egyéni és társadalmi közérzettel, szomorúsággal, illetve elkeseredettséggel. Az orvosi értelemben vett major vagy minor depresszió kórisméjének felállításához az érvényes nemzetközi diagnosztikai standardoknak megfelelően (WHO: ICD-10, Amerikai Pszichiátriai Társaság: DSM-IV-TR) meghatározott számú tünetnek meghatározott ideig kell fennállni. Az ilyen ismérvek alapján diagnosztizált major és minor depressziók diagnosztikai validitása és reprodukálhatósága igen jó, ezen betegségek meghatározott genetikai-biológiai komponensekkel rendelkeznek, kezelés nélkül jól meghatározott (rekurrens vagy krónikus) lefolyást mutatnak, és meghatározott (tehát specifikus) farmakológiai és nem farmakológiai terápiákra gyógyulnak. Nemzetközi összehasonlításra alkalmas módszertannal készült, reprezentatív külföldi és hazai felmérések szerint az unipoláris major depresszió és a bipoláris (mániás-depressziós) betegség élettartam 1 éves és 1 hónapos prevalenciája az európai és észak-amerikai országokban 13–17%, 7–9% és 2–4% között van, de a major depressziós betegek csak mintegy 25–45%-a áll kezelés alatt (1). A nem kezelt depressziók miatt fellépő komplikációk (öngyilkosság, másodlagos alkoholizmus, tartós betegállomány, korai rokkantosság, munkanélküliség stb.), a cardiovascularis, cerebrovascularis és egyéb testi betegségekhez hasonlóan, igen nagy terhet rónak az egyénre és a társadalomra egyaránt (1).

DEPRESSZIÓ ÉS CARDIOVASCULARIS/ CEREBOVASCULARIS MORBITÁS, ILLETVE MORTALITÁS

A testi és pszichiátriai betegségek összefüggése évezredek óta foglalkoztatja az orvostudományt. Bár a pszichiátriai betegek fokozott öngyilkossági, baleseti és cardiovascularis morbiditása és mortalitása régóta ismert

volt, a depresszió és a cardialis betegségek közötti kapcsolatának finomabb részletei csak az utóbbi évtizedben váltak ismertté. Az első objektív vizsgálat, amelyben a depresszió és cardiovascularis halálozás kapcsolatát elemezték, *Malzberg*, amerikai pszichiáter nevéhez fűződik (2). A szerző több mint ezer, „involúciós melankólia” (mai terminológiával: késői kezdetű unipoláris major depresszió) miatt hospitalizált New York-i betegnél azt találta, hogy a cardialis eredetű halálozás nőknél 6–8-szor, férfiaknál 6-szor volt magasabb, mint a korban és nemben illesztett kontrolloknál (2). A depressziós betegek fokozott cardiovascularis morbiditásának és mortalitásának kiemelt jelentősége van időskorú betegeknek, amikor a szív- és érrendszeri betegségek incidenciája amúgy is megnő, és az öregedéssel együtt járó biológiai és pszichoszociális rizikófaktorok fokozott lehetőséget teremtenek az időskori depresszió kialakulásának.

Weeks és Vaeth 2168, megelőzőleg pszichiátriai osztályon kezelt mániás-depressziós beteg 6 éves követése során 309 beteg halt meg, és a cardiovascularis, illetve öngyilkossági halálra vonatkozó standardizált mortalitási ráta (SMR) férfiaknál 1,60, illetve 22,21, valamint 1,23, illetve 12,49 volt (3). Egy másik, 427 mániás-depressziós betegről szóló hosszú távú követéses vizsgálat során a szerzők az 57 meghalt beteg klinikai adatait 57, korban, nemben és társadalmi státusban illesztett kontrollal hasonlították össze (4). A betegek között háromszor olyan gyakori volt a cardiovascularis halál, mint a kontrolloknál (42,1% vs 14,0, SMR: 3,0), míg az öngyilkossági mortalitásban még ennél is nagyobb különbség mutatkozott (15,7% vs 0,67%, SMR: 23,4). Több mint 400, megelőzőleg súlyos unipoláris major depresszió, illetve mániás-depressziós betegség miatt hospitalizált beteg 34–38 éves követése során *Angst és mtsai* (5) szintén azt találták, hogy az elhunytak SMR-értékei a cardiovascularis és cerebrovascularis betegségekre, valamint a szuicídiumra, illetve a baleseti halálra vonatkozólag 1,61, 1,33, 18,04, illetve 1,91 voltak.

A *Baltimore Epidemiological Catchment Area Study* keretében a szerzők 1551, a populációból reprezentatív módon kiválasztott felnőttél vizsgálták a pszichiátriai és szomatikus morbiditást 1981-ben, majd 13 év múlva, 1994-ben. Eredményeik szerint azok, akiknél 1981-ben major depresszió állt fent, de cardialis értelemben egészségesek voltak, a 13 éves követés során a cardiovascularis rizikófaktorok (dohányzás, vérnyomás, elhízás, szérumkoleszterin stb.) korrigálása után is 4,5-ször gyakrabban estek át myocardialis infarctuson, mint a nem depressziós egyének (6). Egy Dániában végzett, 27 éves követéses vizsgálat szintén azt találta, hogy a kezdetben depressziós egyének relatív rizikója a myocardialis infarctusra vonatkozólag az ismert cardiovascularis rizikófaktorok korrigálása után is 1,71 volt (7). Egy nemrég lezárult, több mint 5000 főre kiterjedő, hollandiai populációs vizsgálat adatai szerint a cardiovascularis halálozás relatív rizikóját a minor depresszió 1,6-szorosra, a major depresszió 3,8-szorosra növeli. Ugyanakkor minor depresszió és definitív szívbetegség esetén ez az érték 5,1, míg major depresszió és cardiovascularis betegség fennállta során a relatív rizikó 10,5 volt (8).

Miután mind a depressziók, mind a cardiovascularis és cerebrovascularis betegségek magas prevalenciájuk és súlyos szövődményeik miatt külön-külön is komoly népegészségügyi problémát jelentenek, a két betegség együttes megjelenése az egyik legnagyobb kihívást jelenti a pszichiáterek, kardiológusok, neurológusok, de főleg háziorvosok és végző soron az egész egészségügyi ellátás számára.

A DEPRESSZIÓ MINT A CARDIOVASCULARIS/ CEREBOVASCULARIS BETEGSÉGEK RIZIKÓFAKTORA

A depressziós betegeknek észlelhető fokozott cardiovascularis/cerebrovascularis morbiditásnak és mortalitásnak számos oka van, amelyek közül a legkézenfekvőbb az a tény, hogy a (főleg kezeletlen) depressziós betegek nem vagy csak kevésbé működnek együtt a

testi betegségeikre alkalmazott terápiákkal, illetve az életmódbeli tanácsokat is ritkábban követik. Ugyanakkor célzott vizsgálatok szerint, a major depressziós, illetve mániás-depressziós betegeknek 2-3-szor gyakrabban fordul elő hypertonia és 2-es típusú diabetes mellitus, mint a nem depressziós kontrolloknál (9-11), és egy nemrég publikált vizsgálat szerint hypertoniás betegek között az aktuálisan fennálló major depresszió prevalenciája (15,6%) majdnem négyszerese volt a kontrolloknak (4,2%) (12). Egy másik vizsgálatban a kezdetben major depresszióval diagnosztizált, de szomatikusan egészséges betegek között a hypertonia kialakulásának relatív rizikója a 12 éves követés során, a rizikófaktorok (életkor, nem, dohányzás, alkohol, testtömeg-index, diabetes-státus, társadalmi réteghelyzet stb.) korrigálása után is 2,1 volt (13). A depresszió mint szignifikáns rizikófaktor szerepét a coronariabetegek kialakulását illetően *Kopp és mtsai* hazai vizsgálatai is bizonyították (14).

Ismételten bizonyított tény az is, hogy a schizophren és alkoholista, illetve drog betegek mellett a depressziós (és főleg a mániás-depressziós) betegek is szignifikánsan gyakrabban dohányoznak, mint a pszichiátriaiilag egészséges kontrollok (9, 15, 16). Saját vizsgálataink szerint a 152 unipoláris és bipoláris depressziós betegnél a dohányzás (minden esetben annak legveszélyesebb formája, a cigaretta) élettartam és pont-prevalenciája 70% és 56% volt, míg ugyanez az érték Magyarország felnőtt lakosságában 53% és 35%, és ez a különbség, mind az élettartam, mind a pont-prevalenciát illetően erősen szignifikánsnak bizonyult (17).

Mint a fentebb részletezett kövétéses vizsgálatok is kimutatták, a major és minor depresszió szignifikáns és független rizikótényezője a cardiovascularis morbiditásnak és mortalitásnak (6-8, 13), hiszen depressziós betegek-nél a jelentősen megemelkedett szív- és érrendszeri halálozási arány kimutatható a cardiovascularis rizikófaktorok (hypertonia, dohányzás, diabetes-státus stb.) korrigálása után is. Lenni

kell tehát még egy vagy több olyan tényezőnek, amely vascularis rizikófaktorokkal nem rendelkező (tehát nemdohányzó, nem hypertoniás, nem diabéteszes stb.) depressziós betegek esetén is fokozza a szív- és érrendszeri megbetegedések rizikóját.

Az elmúlt évtized intenzív klinikai kutatásai alapján a major depressziós betegek-nél a depressziós epizód alatt kimutatható a megnövekedett hypothalamus-hypophysis-mellékvesekéreg aktivitás, illetve az ezzel együttjáró hypercortisolaemia, a kifejezett sympatheticotonia, a fokozott thrombocytaaggregációs készség (vagyis a fokozott thrombosishajlam), az endotheldiszfunkció, valamint a csökkent szívfrekvencia-variabilitás, amelyek szintén komoly szerepet játszanak a cardiovascularis morbiditásban és mortalitásban de ugyanakkor a depresszió gyógyulása után ezen eltérések többnyire normalizálódnak (18-21).

A VASCULARIS BETEGSÉGEK MINT A DEPRESSZIÓ RIZIKÓFAKTORAI

A major vagy minor depressziós betegek fokozott cardiovascularis, illetve cerebrovascularis morbiditása és mortalitása nemcsak a hosszú távú vizsgálatok során igazolható. Több tanulmány egybehangzó adatai szerint a koszorúsér-betegségben, illetve az akut myocardialis infarctusban szenvedőknél a major vagy minor depresszió 2-4-szer gyakrabban fordul elő, és az aktuálisan fennálló major depresszió (annak súlyosságától függően) 2,5-5,7-szeresre növeli az 1 éven belüli ha-

lálózást, férfiaknál és nőknél egyaránt, és függetlenül attól, hogy a cardialis vagy pszichiátriai betegség állott fent először (18, 19, 22, 23). Láthattuk azt is, hogy depressziós betegek-nél a hypertonia, a diabetes mellitus és a dohányzás a kontrollokhöz képest szignifikánsan gyakrabban fordul elő, az esetek többségében évekkel megelőzve az első depressziós epizód megjelenését (9-12, 15-17), és ezen igen erős statisztikai összefüggés alapján megállapítható, hogy ezen betegségek, illetve állapotok jelentős mértékben hajlamosítanak depresszióra.

Stroke után 1 éven belül a betegek 30-40%-ánál alakul ki major vagy minor depresszió, amelyet az esetek jelentős részében nem ismernek fel, vagy a hangulatzavart az akut agyi történésekre adott („normális”) pszichológiai reakciónak tartják, bár számos vizsgálat igazolta, hogy a poststroke depresszió ugyanolyan jól reagál az antidepresszív farmakoterápiára, mint a testileg egészséges, depressziós betegek (24, 25). Ugyanakkor két, nagy anyagra kiterjedő, randomizált, kontrollált vizsgálat azt is igazolta, hogy az akut ischaemiás strokeon átesett, nem depressziós betegek-nél a preventív alkalmazott antidepresszív farmakoterápia (sertralín, illetve mirtazapín) harmadára, illetve hatodára csökkentette a depresszió kialakulásának gyakoriságát az 1 éves követés során (24, 25).

A depressziós betegek fokozott cardiovascularis és cerebrovascularis morbiditásának és mortalitásának főbb okait vázlatosan az 1. táblázatban tüntettük fel. Mindezek a tényezők – az előzőekben részletezett rizikófaktorok

1. táblázat. A depressziós betegek fokozott cardiovascularis és cerebrovascularis morbiditásának és mortalitásának lehetséges okai

Szignifikánsan (2-3x) gyakoribb:

- Hypertonia
- Diabetes mellitus (elsősorban 2-es típus)
- Dohányzás
- Fokozott hypophysis-hypothalamus-mellékvesekéreg aktivitás (hypercortisolaemia, sympatheticotonia)
- Fokozott thrombocytaaggregációs-készség
- Csökkent endothelfunkció
- Csökkent szívfrekvencia-variabilitás
- Csökkent compliance a gyógyszeres és nem gyógyszeres kezeléssel

(magyarázatot lásd a szövegben)

rok halmozott előfordulásával együtt – jól magyarázzák a (többnyire kezeletlen) depressziós betegek fokozott cardiovascularis / cerebrovascularis morbiditását és mortalitását. Ugyanakkor joggal merül fel a kérdés, hogy a depressziók eredményes kezelése képes-e csökkenteni ezt a fokozott morbiditást és mortalitást. A probléma különösen az utóbbi 10-15 évben aktuális, hiszen az ez idő alatt piacra került új, korszerű (SSRI és egyéb új generációs, szelektív vagy kettős hatású) antidepresszívumok kardiotoxikus hatása – a régebben használt triciklusos/tetraciklusos szerekekhez képest – elhanyagolható, és ezen korszerű antidepresszívumok cardiovascularis, illetve cerebrovascularis betegségben szenvedőknél is nagy biztonsággal és hatékonysággal alkalmazhatók (18-21).

A DEPRESSZIÓK EREDMÉNYES KEZELÉSÉNEK HATÁSA A CARDIOVASCULARIS, ILLETVE CEREBROVASCULARIS MORBITÁSRA ÉS MORTALITÁSRA

Amennyiben a kezeletlen depresszió a cardiovascularis és cerebrovascularis megbetegedések független rizikófaktor, elvárható, hogy a betegség eredményes (akut és hosszú távú) kezelése az öngyilkossági halálozás mellett a szív- és érrendszeri mortalitást is csökkentse.

Abrens és mtsai (26) vizsgálata volt az első, amelyben a mániás-depressziós betegek hosszú távú lithium profilaktikus kezelése során nemcsak az öngyilkossági, hanem az egyéb (pl. cardiovascularis) halálozást is elemezték. A szerzők 827, megelőzően mániás-depressziós betegség miatt kórházban kezelt, majd átlagosan 6,7 éve profilaktikus lithiumkezelésben részesülő betegüknél azt találták, hogy nemcsak az öngyilkossági halálozás, hanem a cardiovascularis mortalitás is szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a lithiumkezelésben nem részesülő kontrolloknál, és mindkét érték a populációban észlelhető arányokhoz állt közel (26).

Hosszú távú (34-38 évig tartó) követéses vizsgálatukban *Angst és mtsai* (5) 158 bipoláris depressziós és 147 unipoláris depressziós elhunyt beteg halálait elkülönítve elemezték a hosszú távú kezelésben részesülőket, és nem részesülőket csoportjaik belül. Túl azon, hogy az öngyilkosságra vonatkozó SMR több mint 70%-kal csökkent mind az unipoláris, mind a bipoláris betegek hosszú távú kezelésben részesülő csoportjaiban, a cardiovascularis halálra vonatkozó SMR a kezelteknél lényegesen alacsonyabb volt, mint a kezelésben nem részesülőknél (unipoláris depressziós betegek: 1,26 vs 1,42, bipoláris depressziós betegek: 1,68 vs 2,23, utóbbi különbség erősen szignifikáns). Érdekes, hogy a rosszindulatú daganatos betegségekre vonatkozó mortalitás is szignifikánsan alacsonyabb volt a hosszú távú terápiában részesülőket között (5). Az említett két vizsgálat (5, 26) adatai tehát arra utalnak, hogy a depressziók eredményes (akut és hosszú távú) gyógyszeres kezelése lényegesen csökkentheti az ilyen betegségben szenvedők fokozott cardiovascularis, illetve daganatos betegség miatti mortalitását (és feltehetően morbiditását is). A daganatos betegség jobb prognózisa mögött feltételezhetően az immunrendszerben bekövetkező kedvező hatás, pl. fokozott ölüsejt-aktivitás állhat (27).

Egy 40 kardiológiai, illetve pszichiátriai centrumban végzett, multinacionális (USA, Kanada, Európa, Ausztrália), duplavak, placebo-kontrollált vizsgálatban a szerzők összesen 369 olyan akut myocardialis infarctusban szenvedő, illetve instabil angina miatt hospitalizált beteget vontak be a vizsgálatba, akiknél a cardialis betegség mellett DSM-IV szerinti major depresszió is fennállott. A betegek 64%-a férfi volt, és átlagos életkoruk 57,1 évnél bizonyult. A vizsgáltak 74%-a myocardialis infarctus, 26%-a pedig instabil angina miatt került kezelésbe. Két hét placebo bevezető szakasz után a betegeket vagy napi 50–200 mg sertralinnal (SSRI típusú antidepresszívum, N=186) vagy placebo (N=183) randomizálták, és a

kezelést 24 héten át folytatták (28). A sertralin napi dózisének titrálása fokozatosan, a depressziós állapot javulását is figyelembe véve történt. A vizsgálat végén megállapítható volt, hogy a sertralint kapó betegek szignifikánsan nagyobb hányada reagált a kezelésre, mint a placebo-csoport tagjai, és a különbség főleg a súlyos depressziós betegek csoportjában volt kifejezett (78% vs 45%). A vizsgálat legfontosabb eredménye az volt, hogy a sertralinnal a cardiovascularis paraméterekre (bal kamrai ejekciós frakció, korai kamrai komplexusok, QTc szakasz hossza stb.) gyakorolt hatása semmilyen formában nem különbözött a placeboétól (vagyis az említett szernek a betegek cardialis állapotára vonatkozólag káros hatása nem volt), de a vizsgálat 24 hete alatt jelentkező súlyos cardiovascularis események (rehospitalizáció, reinfarctus, cardiovascularis halálozás) lényegesen gyakrabban fordultak elő a placebo, mint a sertralint szedő betegek között (22,4% vs 14,5%). Az eredmények szerint tehát az akut myocardialis infarctusban vagy instabil anginában szenvedő major depressziós betegek sertralinnal (és feltehetőleg egyéb SSRI-val, illetve egyéb korszerű antidepresszívummal) történő kezelése biztonságos terápiának számít, és lényegesen csökkentheti a rövid távú cardialis morbiditást és mortalitást (28). Ezen vizsgálat eredményei azért is figyelemre méltóak, mivel az akut myocardialis infarctus miatt hospitalizált betegek 16–27%-a aktuálisan major depresszióban is szenved, de a betegséget ritkán diagnosztizálják, és (talán éppen a hagyományos antidepresszívumok kardiotoxikus hatásától tartva) még ritkábban kezelik (29). A helyzet hasonló a stroke-ot követő depressziók diagnózisával és kezelésével. Ugyanakkor a poststroke depresszió helyes diagnózisának és a megfelelő terápiájának jelentőségét aláhúzza *Jorge és mtsai* vizsgálata (30), amely szerint az akut ischaemiás stroke-on átesett betegek antidepresszív farmakoterápiája (fluoxetin, illetve nortriptylin) szignifikánsan csökkentette a 14 éves követés során észlelt mortalitást.

AZ ÚN. VASCULARIS DEPRESSZIÓ HIPOTÉZISE

A cardiovascularis és cerebrovascularis betegségek, illetve vascularis rizikófaktorok és a depresszió szoros – és mint láthattuk kétirányú – összefüggésének ismeretében többen felvetették az ún. vascularis depresszió létezésének lehetőségét, amelyre a 65 év feletti kezdet, a diffúz vascularis laesiók klinikai és laboratóriumi jelei, a jól ismert vascularis rizikófaktorok (hypertonia, diabetes, emelkedett szérumkoleszterin, dohányzás stb.), a pszichomotoros gátoltság, enyhe és lassan progrediáló kognitív zavarok, hiányos betegségbelátás és a depresszió vonatkozásában negatív családi anamnézis jellemző (31, 32). Kétségtelen, hogy az egészséges idős kontrollokhoz képest időskorban kezdődő depresszióban agyi képalkotó eljárásokkal (pl. MRI) gyakrabban mutathatók ki prefrontális és subcorticalis (fronto-thalamo-pallido-striatalis) fehérállományi, illetve mély szürkeállományi microvascularis laesiók. Az elmélet szerint az említett microvascularis laesiók (arteriosclerosis) miatt kialakuló hypoxia, valamint az ilyenkor fokozottan felszabaduló interleukin-6 citotoxikus hatása miatt csökken az agyi neurotranszmitterek (noradrenalin, dopamin, szerotonin stb.) termelődése, amely a depresszió kialakulásához vezet (31). Bár újabb vizsgálatok szerint pozitív korreláció észlelhető a perifériás arteriosclerosis foka és a depressziós tünetek gyakorisága, illetve súlyossága között (32), a rendelkezésre álló adatok még nem elégségesek ahhoz, hogy a vascularis depressziót önálló nozológiai egységként tartsuk nyilván, márcsak azért sem, mert az ilyen depressziók szintén jól reagálnak antidepresszívumokra, amelyek közül elsősorban a kedvező mellékhatás-profillal rendelkező SSRI és egyéb új generációs (ket-tős-hatású, illetve SNRI, valamint RIMA) készítményeket célszerű előnyben részesíteni.

KÖVETKEZTETÉS

Mint láthattuk, a depresszió és cardiovascularis/cerebrovascularis be-

2. táblázat. A pszichoszociális rizikófaktorok a totális rizikótényezők között (ESC, 2003)

- Alacsony szocioökonómiai státusz
- Szociális izoláció és alacsony szociális támogatottság
- Magas stressz-szint (munkahelyi, családi)
- Negatív érzelmi állapot: harag, indulatosság, depresszió

tegségek sokkal gyakrabban fordulnak elő együtt, mint az a véletlen egybeesés alapján várható lenne. A vizsgálatok döntő többsége arra utal, hogy a kezeletlen depresszió cardiovascularis és cerebrovascularis kórképekre hajlamosít, illetve a cardiovascularis és cerebrovascularis betegségek a depresszió szignifikáns rizikófaktorai. Az egyre szaporodó vizsgálati adatok alapján az Európai Kardiológus Társaság felvette a független, pszichoszociális rizikófaktorok közé a stresszt és a depressziót (33). Az úgynevezett pszichoszociális rizikófaktorokat a 2. táblázat tartalmazza.

A cardiovascularis és cerebrovascularis betegségben szenvedők major depressziójának gyógyszeres kezelése – a rendelkezésre álló adatok szerint – jelentősen csökkentheti mind a rövidtávú, mind a hosszú távú mortalitást, bár a kérdés finomabb részleteinek tisztázásához még további vizsgálatok szükségesek. A major depresszió felismerése az érvényes diagnosztikus kritériumok alapján, egyszerű kérdések feltevésével nem pszichiáter kezelőorvos számára sem nehéz. Egy nemzet-

közi ajánlás szerint megkönnyítheti a major depresszió szűrését a beteg által kitölthető Beck depresszió kérdőív (34). A felismert depresszió kezelését azonnal meg kell kezdeni antidepresszívumok forgalmának világszerte észlelhető markáns növekedését (tehát a depressziók korábbi felismerését és egyre szélesebb körű kezelését) Észak-Amerikában, Ausztráliában és a legtöbb nyugat-európai országban az öngyilkossági ráták folyamatos és soha nem látott csökkenése kíséri (35), és a fentiek alapján az is valószínűsíthető, hogy ennek kedvező hatása a cardiovascularis morbiditás és mortalitás még kedvezőbb alakulásában is kifejezésre jut. A cardiovascularis és cerebrovascularis betegek depressziójának gyógyszeres kezelésében feltétlenül preferálandók az új generációs antidepresszívumok, bipoláris depresszióban pedig a hosszú távú kezelés tengelyét a hangulatstabilizátorok (pl. lithium) képezzék. A szelektív szerotoninvisszavétel gátlók (SSRI-k) hatékonyak, jelentősen javítják az életminőséget és biztonságosak szernek te-

3. táblázat. A major depresszió diagnosztikus kritériumai az Amerikai Pszichiátriai Társaság kézikönyve (DSM-IV) alapján (37)

- A Az alábbi tünetek közül legalább öt együttes jelenléte szükséges minimálisan két héten keresztül, amely a megelőző állapothoz képest kifejezett változást jelent. Az első kettő közül az egyiknek legalább jelen kell lennie:
1. lehangoltság, szomorúság, érzelmi üresség
 2. jelentősen csökkent érdeklődés, örömtelenség
 3. jelentős mértékű fogyás vagy hízás (egy hónap alatt a testsúly 5%-a)
 4. álmatlanság vagy aluszékonyság
 5. pszichomotoros agitáció vagy retardáció
 6. fáradtság, erőtlenesség, gyengeség
 7. érzéketlenség érzése, indokolatlan önvádlatok, bűntudat
 8. döntésképtelenség, dekoncentráltóság, feledékenység
 9. halállal való gyakori foglalkozás, öngyilkossági gondolatok, terv, kísérlet
- B A tünetek nem kevert (mániás depressziós) szindróma részei
- C A tünetek klinikailag jelentős szenvedést, illetve kifejezett szociális funkció-romlást okoznak
- D A tünetek nem toxikus anyagok (alkohol, illetve gyógyszerabúzus), illetve nem testi betegség (pl. hypothyreosis) következményei
- E A tünetek nem magyarázhatók gyászreakcióval (vesztés után két hónapon túl is fennáll)

kinthetők cardiovascularis megbetegedések esetén (36, 28). Szükség esetén a szorongás csökkentésére valamint az alvás javítására a nagypotenciálú benzodiazepinek is indikáltak lehetnek. Ne feledkezzünk meg arról, hogy a farmakoterápiát minden esetben szupportív pszichoterápiával is ki kell egészíteni, és adott esetben akár specifikus pszichoterápiákkal helyettesíteni (18-21, 29).

A cardiovascularis és/vagy cerebrovascularis betegségben szenvedők major vagy minor depressziójának kezelése a háziorvos, a kardiológus, a neurológus és a pszichiáter szoros, és jól összehangolt munkájával ma már eredményesen, nagy biztonsággal és az esetek döntő többségében ambulánsan kezelhető. A depresszió diagnózisának felállítását segítik a pontos

diagnosztikus kritériumok (3. táblázat).

Mindezek mellett az utóbbi néhány évben felmerült ún. vascularis depresszió hipotézise és nozológiai hovatartozása azonban még további vizsgálatokat igényelhet.

IRODALOM

1. Rihmer Z, Angst J. Mood Disorders – Epidemiology. In.: Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, 8th Ed., (Eds.: Sadock B.J. és Sadock V. A.), Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2005, pp.: 1575-1582.
2. Malzberg B. Mortality among patients with involuntal melancholia. *Am J Psychiat* 1937; 93: 1231-1238.
3. Weeke A, Waeth M. Excess mortality of bipolar and unipolar manic-depressive patients. *J Affect Disord* 1986; 11: 227-234.
4. Sharma R., Markar HR. Mortality in affective disorder. *J Affect Disord* 1994, 31: 91-96.
5. Angst F, Stassen HH, Clayton P. et al. Mortality of patients with mood disorders: follow-up over 34-38 years. *J Affect Disord* 2002; 68: 167-181.
6. Pratt LA, Ford DE, Crum RM, et al. Depression, psychotropic medication, and risk of myocardial infarction. *Circulation*, 1996; 94: 3123-3129.
7. Barefoot JC. és Schroll M. Symptoms of depression, acute myocardial infarction, and total mortality in a community sample. *Circulation*, 1996; 93: 1976-1980.
8. Penninx BW, Beekman AT, Honig A, et al. Depression and cardiac mortality: results from a community-based longitudinal study. *Arch Gen Psych* 2001; 58: 221-227.
9. Yates WR. és Wallace R. Cardiovascular risk factors in affective disorder. *J Affect Disord* 1987; 12: 129-124.
10. Lilliker SL. Prevalence of diabetes in manic-depressive population. *Compr Psychiat* 1980; 21:270-275.
11. Regenold WT, Thapar RK, Marano C, et al. Increased prevalence of type 2 diabetes mellitus among psychiatric inpatients with bipolar I affective and schizoaffective disorders independent of psychotropic drug use. *J Affect Disord* 2002; 70: 19-26.
12. Wei T, Zeng C, Chen L. et al. Predicting factors of depression in patients with primary hypertension: a community-based study. *Int J Psychiat Clin Pract* 2004; 8: 213-217.
13. Meyer CM, Armenian HK, Eaton WW. Et al. Incident hypertension associated with depression in the Baltimore Epidemiologic Catchment area follow-up study. *J Affect Disord* 2004; 83: 127-133.
14. Kopp M. és Skrabski Á. Magyar lelkiállapot. Budapest, Végeken Kiadó, 1995.
15. Itkin O, Nemets B, és Einat H. Smoking habits in bipolar and schizophrenic outpatients in Southern Israel. *J Clin Psychiat* 2001; 62: 269-272.
16. Malone KM, Waternaux C, Haas GL. et al. Cigarette smoking, suicidal behavior, and serotonin function in major psychiatric disorders. *Amer J Psychiat* 2003; 160: 773-779.
17. Döme P, Rihmer Z, Gonda X. et al. Cigarette smoking and psychiatric disorders in Hungary. *Int J Psychiat Clin Pract* 2005, 9: 145-148.
18. Musselman DL, Evans DL, és Nemeroff CB. The relationship of depression to cardiovascular disease. *Arch Gen Psychiat* 1998; 55: 580-592.
19. Zellweger MJ, Osterwalder RH, Langewitz W. et al. Coronary artery disease and depression. *Europ Heart J* 2004; 25: 3-9.
20. Ágoston G. Depresszió belgyógyászati betegségekben. In. Hangulatzavarok (Szerk.: Szádóczy E. és Rihmer Z.), Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2001; pp. 240-266.
21. Rihmer Z, Harmati L, Kecskés I. A cardiovascularis betegségek kapcsolata a depressziós és szorongásos kórképekkel. In. A Pszichiátria Magyar Kézikönyve, 3. kiadás, (Szerk.: Füredi J, Németh A, Tariska P.) Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2003, pp745-751.
22. Frasure-Smith N, Lesperance F, Gravel G, et al. Social support, depression, and mortality during the first year after myocardial infarction. *Circulation*, 2000; 101: 1919-1924.
23. Lesperance F, Frasure-Smith N, Juneau M. et al, Depression and 2-year prognosis in unstable angina. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1354-1360.
24. Rasmussen A, Lunde M, Poulsen DL. et al. A double-blind, placebo controlled study of sertraline in the prevention of depression in stroke patients. *Psychosomatics* 2003; 44: 216-221.
25. Niedermaier N, Bohrer E, Schulte K. et al. Prevention and treatment of poststroke depression with mirtazapine in patients with acute stroke. *J Clin Psychiat* 2004; 65: 1619-1623.
26. Ahrens B, Müller-Oerlinghausen B, Schou M. et al, Excess cardiovascular and suicide mortality of affective disorders may be reduced by lithium prophylaxis. *J Affect Disord* 1995; 33: 67-75.
27. Ágoston G: Depresszió belgyógyászati betegségekben. In: Szádóczy Erika, Rihmer Zoltán (szerk): Hangulatzavarok. Medicina kiadó, Budapest, 2001.
28. Glassman AH, O'Connor CM, Califf RM. et al. Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI and unstable angina. *JAMA*, 2002; 288: 701-709.

29. Luutonen S, Holm H, Salminen JK. et al. Inadequate treatment of depression after myocardial infarction. Acta Psychiatr Scand 2002; 106: 434-439.
30. Jorge RE, Robinson RG, Arndt S. és Starkstein S. Mortality and poststroke depression: A placebo-controlled trial of antidepressants. Amer J Psychiatr 2003; 160: 1823-1829.
31. Camus V, Kraehenbühl H, Presig M, et al. Geriatric depression and vascular diseases: What are the links? J Affect Disord 2004; 81: 1-16.
32. Tiemeier H, van Dijk W, Hofman A. et al. Relationship between atherosclerosis and late-life depression. Arch Gen Psychiatr 2004; 61: 369-376.
33. deBacker et al. European Guidelines on Cardiovascular Prevention in Clinical Practice. Eur J of Cardiovasc Prev 2003; 10 (Suppl 1):2-63.
34. Davidson KW et al. Assessment and treatment of depression in patients with cardiovascular disease: National Heart, Lung, and Blood Institute Group Report. Psychosom Med 2006; 68:645-50.
35. Rihmer Z, Akiskal H.S. Do antidepressants t(h)reat(en) depressives? Toward a clinically judicious formulation of the antidepressant-suicidality FDA advisory in light of declining national suicide statistics from many countries. J Affect Disord, 2006 (nyomdában)
36. Whooley MA. Depression and cardiovascular disease: healing the broken hearted. JAMA 2006; 295:2874-81.
37. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV. Hungarian Translation: Animula Egyesület, 2001.

A Semmelweis Kiadó ajánlata

Kopp Mária, Kovács Mónika Erika (szerk.)

A MAGYAR NÉPESSÉG ÉLETMINŐSÉGE AZ EZREDFORDULÓN

A magyar népesség életminőségét és egészségét bemutató monográfia a XXI. század orvosa, egészségügyi szakembere, döntéshozói, sőt minden polgára számára igen fontos és időszerű témával foglalkozik, az egészséggel, betegségekkel kapcsolatos életminőség kérdésével. Minden orvosi területhez kapcsolódóan vizsgálja az életminőség fogalmát, indikátorait, meghatározóit, így ki-ki a maga területén szembesülhet munkájával, feladataival, céljaival.

Fogyasztói ár: 6300 Ft

Legendus könyvesbolti és internet ár: 4000 Ft



Csépe Andrea (szerk.)

ÖSSZEFOGÁS A DEPRESSZIÓ ELLEN

Kézikönyv a segítő foglalkozásuk számára

A közmondás szerint „ép tesben ép lélek”, de ennek a fordítottja még inkább igaz, a lelki egészség a testi egészség legfontosabb alapja. A kötetben bemutatott európai pályázat célja a modern kor egyik legfenyegetőbb egészségi kihívásának, a lelki egészség romlásának, a depresszióknak és az öngyilkossági veszélyeztetettségnek a korai felismerése és lehetőség szerinti megelőzése. A munka legfontosabb alapköve megtalálni és összefogni azokat a szakembereket, civil szervezeteket, akik sokszor egymásról mit sem tudva próbálnak segíteni a lelki egészségromlás áldozatainak, családtagjainak. A könyv célja is elsősorban ennek a hálózatnak, szövetségnek a továbbépítése, valóban országossá emelése.

Fogyasztói ár: 3000 Ft

Legendus könyvesbolti és internet ár: 2500 Ft

Aszalós Zsuzsa

KRÓNIKUS FÁRADTSÁG SZINDRÓMA

A könyv a legutóbbi irodalmi adatok alapján próbál segítséget nyújtani a krónikus fáradtság szindróma etiológiai, diagnosztikai és terápiás útvesztőjében. A gyakorlatban mind a beteg, mind az orvos, mind az anyagi ráfordítást igénylő, mégis ezidáig alacsony terápiás hatékonyságú kórkép az átlagpopuláció 0,5–1,5%-át érinti, számos szomatikus és pszichés kísérő tünete mellett legfőbb jellemzője a hat hónapon túl fennálló, indokolatlannak tűnő, pihenésre nem csökkenő, az aktivitást nagymértékben korlátozó fáradtság. Kezelésének alapja a jó orvos-beteg kapcsolat és a türelem – mindkét fél részéről. A szerző neurológus és pszichiáter, belklinikai konziliárius.

Fogyasztói ár: 3400 Ft

Legendus könyvesbolti és internet ár: 2300 Ft



Rendelje meg közvetlenül a Kiadótól vagy vásároljon a Legendus Könyvesboltban!

www.semmelweiskiado.hu

Internetes könyvruház
info@semmelweiskiado.hu

Legendus Könyvesbolt

Budapest, Nagyvárad tér 4.
Semmelweis Egyetem, Aula
Tel., Fax: 210-4408

A felnőttkori belgyógyászati vesebetegségek ultrahangvizsgálatának jelentősége

The importance of ultrasonography in adult kidney diseases

Fehér Eszter¹, Battyányi István¹, Wittmann István², Nagy Judit²

¹Radiológiai Klinika, Pécsi Tudományegyetem, Orvostudományi és Egészségtudományi Koordinációs Központ, Általános Orvosi Kar

²II. Sz. Belgyógyászati Klinika és Nephrológiai Centrum, Pécsi Tudományegyetem, Orvostudományi és Egészségtudományi Koordinációs Központ, Általános Orvosi Kar

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2007; 11 (4):175–180.

ÖSSZEFOGLALÁS Az ultrahang-diagnosztika kifinomult módszereivel egyre inkább kulcsszerepet játszik a vese belgyógyászati megbetegedéseinek diagnosztikájában és a betegség lefolyásának követésében. A módszer adta lehetőségekkel nemcsak egy adott stádium rögzíthető, hanem a terápia hatásossága is nyomon követhető. A szerzők összefoglalják a gyakorlati szempontból legfontosabb belgyógyászati vesebetegségeket, azok ultrahang-diagnosztikai jellemzőit, ezzel a napi munkában is használható segítséget adnak a gyakorló orvos számára.

Kulcsszavak: vese-ultrahangvizsgálat, Doppler-vizsgálat, vesebetegségek, renális diagnosztika

SUMMARY The ultrasound techniques with its newest sophisticated methods have a key role in the diagnostics and follow up of kidney diseases. With these methods not only the morphological conditions but also the hemodynamic parameters and therapeutic effects are recordable. The authors are summarize the most important kidney diseases and describe its ultrasound characteristics from the viewpoint of the clinical practice, giving useful aids to the general practitioner.

Key-words: renal ultrasonography, Doppler, kidney diseases, renal diagnostics

BEVEZETÉS

Ma már általánosan elfogadott tény, hogy a belgyógyászati vesebetegségek vizsgálatában az ultrahang az elsőként választandó képalkotó diagnosztikai módszer (1, 2).

Előnyei közismertek:

- nem invazív, a beteget nem terheli
- korlátlanul ismételt
- nem jár ionizáló sugárzással
- nem kell kontrasztanyagot adni
- a nem működő szervet is ábrázolja
- relatíve olcsó

Hátrányai:

- obesitasban kevésbé informatív
- a meteorizmus zavarja (ilyenkor megfelelő előkészítés szükséges, részleteit l. később)
- csontok (bordák) zavarja

- a korrekt vizsgálati lelet vizsgáló függő, azaz nagy gyakorlattal rendelkező vizsgáló tud csak minden részletre kitérő, megbízható leletet adni.

Nemcsak a már ismert vesebetegségek ultrahangos vizsgálata nyújt fontos információkat. Naponta más indikációkkal számos hasi ultrahangvizsgálatot végzünk, melyek során rutinszerűen a vesék vizsgálata is megtörténik. Így minden vizsgáló rendszeresen találkozhat a vesék kóros elváltozásaival, melyek ismerete és leírása az alattomos eredetű, tünetesegény krónikus belgyógyászati vesebetegségek korai felismerésében elengedhetetlen fontosságú (2).

A továbbiakban röviden a vesék ultrahangvizsgálatának technikai részle-

Levelezési cím:

Prof. Dr. Nagy Judit
II. Sz. Belgyógyászati Klinika és Nephrológiai Centrum, Pécsi Tudományegyetem, Orvostudományi és Egészségtudományi Koordinációs Központ, Általános Orvosi Kar
7624 Pécs, Pacsirta u. 1
Tel.: 72/536-074
e-mail: judit.nagy@aok.pte.hu

RÖVID TARTALOM

Bevezetés

A vizelet kiválasztó rendszer ultrahang vizsgálatának technikája
A normális vesék ultrahangképe
Az ultrahang vizsgálattal felismerhető jellegzetességek, kóros eltérések
Az ultrahang vizsgálat indikációi

teit ismertetjük, majd a vizsgálattól várható információkat és azok értékét a felnőttkori belgyógyászati vesebetegségek diagnosztikájában és a gondozás során. A gyakorlati jellegű összefoglaló elsősorban nephrológusok, belgyógyászok és háziorvosok számára készült.

A VIZELETKIVÁLASZTÓ RENDSZER ULTRAHANGVIZSGÁLATÁNAK TECHNIKÁJA

A bélgázok zavaró hatása miatt jobb a vizsgálatot reggel éhgyomorral végezni. Amennyiben a meteorizmus így is fennáll és olyan fokú, hogy zavarja a vesék ábrázolhatóságát, a beteg Espumisannal előkészítjük egy újabb vizsgálatra. Ilyenkor a vizsgálat

előtti napon 3x2, a vizsgálat reggelén 6 óra körül 1x2 Espumisan gyöngyöt kell a betegnek bevennie. Az Espumisan (simeticon) elősegíti a bélgázok felszívódását vagy kiürülését, és így kiküszöbölhetővé válnak a képalkotást zavaró bélgázok a betegek döntő többségénél. Ha a vizsgálatot vizelettel telt hólyagú betegnél végezzük, meg tudjuk ítélni a húgyhólyag falát és a distalis ureterszakaszokat is, valamint a vizeletürítés után fennmaradó esetleges vizeletresiduumot is (3).

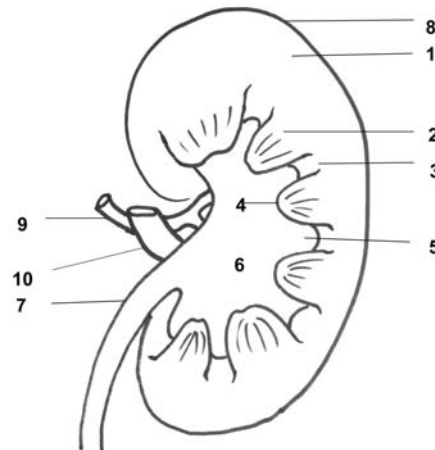
A vesék finomabb szerkezetét csak nagy felbontóképességű ultrahangkészülékkel lehet megítélni. Ha a vesebetegség tisztázásához a vesék keringési viszonyainak ismerete is szükséges, Doppler-lehetőséggel is felszerelt nagyteljesítményű készülékkel kell a beteget vizsgálni. A vizsgálati technika egyéb részletei meghaladják a jelen közlemény terjedelmét. Az ultrahangkontrasztanyagok alkalmazása még nem terjedt el a mindennapos nephrologiai klinikai gyakorlatban (4). Válogatott esetekben azonban a második generációs ultrahangkontrasztanyagok alkalmazása még a kontrasztanyag CT-vizsgálatot is pótolhatja.

A kóros eltérések megítélésében segít a normális vesemorfológia ismerete, ezért először röviden az ezzel kapcsolatos legfontosabb tudnivalókat foglaljuk össze.

A NORMÁLIS VESÉK ULTRAHANGKÉPE

Mind a két vese 8-11 lobulus fúziójából alakul ki az embrionális életben. A vesék parenchymája két részből, a külső cortextből (kéreg) és a belső medullából (velő) áll (1. ábra). Legfelül van a pyelon (üregrendszer). A lobulusok a medullusokat alkotó pyramisból és a hozzájuk tartozó kéreg részből állnak. A lobulusok között helyezkednek el a Bertini-oszlopok (1. ábra). Ha ezek az oszlopok megnagyobbodnak, részben egyenetlenné, lebenyezetté tehetik a vesefelszínt, részben pedig vesetumort utánozhatnak.

A kéreg- és a velőállomány általában jól elkülöníthetők egymástól, a kettő



1. ábra. A normál vese makroszkópos képe (1: kéreg, 2: pyramis, 3: Bertini-oszlop, 4: papillacsúcs, 5: kehelyvég, 6: pyelon, 7: ureter, 8: tok, 9: arteria renalis, 10: vena renalis)

határa a corticomedullaris junctio. A parenchyma reflektivitását általában a normálisnak vélt májéhoz hasonlítjuk. A normális vese parenchyma homogén, echogenitása alacsonyabb a májénál. A parenchymán belül normálisan a kéreg echodúsabb, a velőállomány echoszegényebb. A veseparenchyma által körülvevő központi echodús részt ultrahangos noómenklátúra szerint centrális echokomplexnek nevezik. Itt helyezkedik el a vese üregrendszere (pyelon, kehelyszárak, kehelyvégek),

illetve az üregrendszert körülvevő zsírszövet, a benne futó erekkel, idegekkel. Normális esetben a vese üregrendszere nem vizualizálható, csak akkor válik láthatóvá, ha benne folyadék szaporodik fel, azaz vizelet pangás van. Ilyen obstructio fiziológias állapotban is előfordulhat előrehaladott graviditásban feszesen telt hólyag esetén. Utóbbi esetben mictiót követő kontrollvizsgálattal tisztázni lehet az üregrendszer állapotát (a hólyag kiürülésével együtt a pyelontágulat is megszűnik). A vesék üregrendszere kifejezetten echodús a parenchymához képest (2. ábra). A pyramisoknak a vesemedencébe benyúló részét papilláknak hívjuk, melyek csúcsán nyílnak a ki-vezetőcsövek. A papillák közötti bemélyedések a kelyhek (calyxok) (1. ábra). Ezen anatómiai egységek felismerésének néhány belgyógyászati vesebetegségben nagy jelentősége van (lásd később).

AZ ULTRAHANGVIZSGÁLATTAL FELISMERHETŐ JELLEGZETESSÉGEK, KÓROS ELTÉRÉSEK

1. A vesék száma, helyzete, alakja,
2. a vesék pontos méretei, szerkezete, echogenitása (reflektivitása),
3. a vesék felszíne (kontúrja),

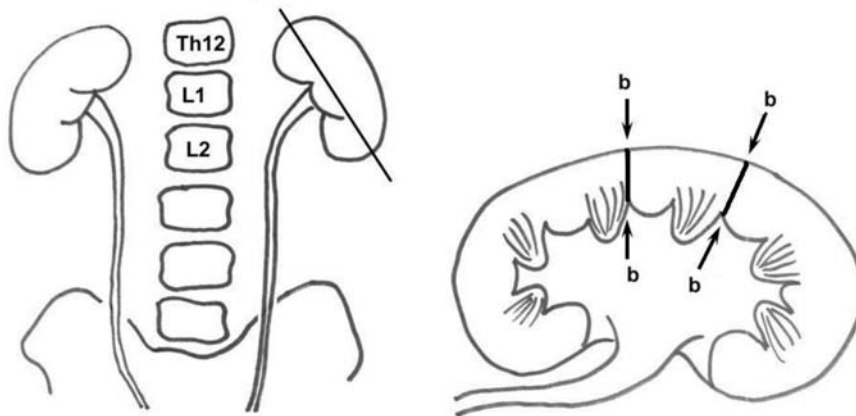


2. ábra. A normál vese ultrahangképe

4. a vizeletelfolyás akadályozottsága (obstructio),
5. intrarenalis meszesedések,
6. cysták és egyéb térfoglaló folyamatok,
7. a vesék érrendszere, artériás és vénás keringése (Doppler-spektrum-eltérések),
8. az ultrahangvizsgálat végül lehetőséget nyújthat ultrahangvezérelt beavatkozások elvégzésére, azok szövődményeinek korai felismerésére és monitorozására.

Ad 1, A vesék száma, helyzete, alakja

A vizsgálat kimutatja, hogy mindkét vese látható-e, vagy csak egy; a vesék a normális helyükön vannak-e (Th XII. és L III. csigolya közti sávban), ptosis gyanúja fennáll-e (állva is vizsgálunk ilyen esetben), dystopiás vese van-e. A vesék alakja normálisan babra emlékeztet, a normális alakot megváltoz-



3. ábra. Veseméretek mérésének típusos helyei (a: a vese pontos hosszmérete: pólusátmérő, b: parenchyma vastagság: középső harmadban Bertini-oszlopnak megfelelően)

tatják a fúziós rendellenességek (pl. patkóvese, sigmavese) (5).

Ad 2, A vesék pontos méretei, szerkezete, echogenitása (reflektivitása)

A vese méretek közül minden esetben meg kell adni a két vese hosszme-

retét és mindkét oldali vesében a parenchymavastagságot. A vesék valós hosszát mindig a két pólus között mérjük (3. ábra), a pólusátmérő normál tartománya 100–200 mm, melyen belül a két oldal között 15–20 mm-es

1. táblázat. Ultrahangvizsgálattal észlelt kisebb vesék kialakulásának leggyakoribb okai a vesefelszín jellemzőivel egybevetve

Egyoldali kis vese		Kétoldali kis vesék	
Sima vesefelszín	Egyetlen vesefelszín	Sima vesefelszín	Egyetlen vesefelszín
• congenitalis hypoplasia • krónikus v. renalis thrombosis	• veseinfarctus • vese-tbc • krónikus pyelonephritis* • a. renalis stenosis és minden ischaemiás állapot	• congenitalis hypoplasia • krónikus v. renalis thrombosis • krónikus glomerulonephritis • krónikus interstitialis nephritis • reflux-nephropathia	• krónikus pyelonephritis* • analgetikum-nephropathia* • nephrosclerosis • időskori atrophias vesék • egyéb krónikus kétoldali végstádiumú vesebetegségek • a. renalis stenosis és minden ischaemiás állapot

*Ezekben az esetekben a vesék felszínén durva egyenetlenség, minden más esetben finom egyenetlenség látható.

2. táblázat. Ultrahangvizsgálattal észlelt nagyobb vesék kialakulásának leggyakoribb okai a vesefelszín jellemzőivel egybevetve

Egyoldali nagyobb vese		Kétoldali nagyobb vesék	
Sima vesefelszín	Egyetlen vesefelszín	Sima vesefelszín	Egyetlen vesefelszín
• kompenzáló hypertrophia • v. renalis thrombosis • hydronephrosis • congenitalis szőlővese • akut pyelonephritis • osztott üregrendszerű vese	• tumor • cysta • ritkán multicystás vese	• infiltrált vesék (lymphoma, myeloma, amyloidosis) • v. renalis thrombosis • akut glomerulonephritisek • diabeteses nephropathia (korai stádium) • szisztémás autoimmun vesebetegségek pl. SLE, Henoch-Schönleinszindróma (korai stádium) • kétoldali osztott üregrendszerű vesék • nephrosis	• polycystás vesebetegség • egyéb multicystás vesebetegség • angiomyolipomatosis

különbség normálisan is lehet. A vesék méretei a nemmel, a korról és a test-súllyal mutatnak normális körülmények között leginkább összefüggést (6).

A parenchymavastagságot a középső harmadban, Bertini-oszlopnak megfelelő helyen mérjük (3. ábra), normál tartománya 10–20 mm (1, 7).

A vesék egy oldalon vagy mindkét oldalon megnagyobbodhatnak, illetve megkisebbedhetnek. A leggyakoribb okokat az 1. és 2. táblázatban foglaltuk össze.

A veseparenchyma echogenitálásának (reflektivitásának) változása szenzitív, de nem specifikus jele a különböző vesebetegségeknek. Azonos betegségekben sem mindig látunk azonos képet, melyet csak részben tudunk a betegség különböző stádiumaival magyarázni. A leggyakoribb vesebetegségekre jellemző megváltozott echogenitást a 3. táblázatban foglaltuk össze. Elsőként az echogenitás fokozódásához vezető betegségeket említjük. A táblázatban nem részletezzük, hogy az echogenitás megnövekedhet csak a kéregben (elsősorban akut glomerulonephritisen, nephrosclerosisban, akut tubularis necrosisban), csak a velőállományban (pl. nephrocalcinosis) és a kéreg- és velőállományban együttesen is (elsősorban krónikus glomerulonephritisen és krónikus pyelonephritisen). A parenchyma echogenitásának növekedése emellett lehet homogén (pl. krónikus glomerulonephritisen) és inhomogén (pl. krónikus pyelonephritisen és általában a kötőszövetes átalakulással járó egyéb parenchymás vesebetegségeken). Az echogenitás csökkenésével jellemezhető leggyakoribb betegségeket is a 3. táblázatban részle-

tezzük. A táblázatból jól látható, hogy ritkán az akut glomerulonephritis és az SLE nephropathia is járhat (utóbbinál sokszor csak átmenetileg) echogenitás csökkenéssel (8).

Moghazi és mtsai vizsgálata alapján a vesebiopsiában észlelhető szövettani elváltozások és a vesék ultrahang-vizsgálati lelete összefügg (9). Az echogenitás növekedése krónikus vesebetegségekben az interstitialis fibrosissal és a tubularis atrophiaival mutatott elsősorban kapcsolatot. Acut glomerulonephritisekben a gyulladásos infiltrátum és az echogenitás fokozódása között találtak összefüggést (10).

Ad 3, A vesék felszíne, kontúrja

Az ép vesék felszíne sima. A többszörösen hullámos kontúr általában veseparenchyma károsodást jelent (lásd az 1. és 2. táblázatban feltüntetett betegségeket). Megtévesztő lehet az ébrényi lebenyezettség maradványaként megfigyelhető finom, hullámos kontúr, mely egymástól szabályos távolságokra elhelyezkedő, azonos mélységű apró behúzódnásokból áll és normális variánsnak tekinthető.

Ad 4, A vizeletelfolyás akadályozottsága (obstructio)

Az obstructio ténye elsősorban a calyxok és a pyelon tágulata alapján vetődik fel, mely lehet mérsékelt fokú (pyelectasia) és nagyobb fokú ideje fennálló (hydronephrosis) is. Csak a calyxok és a pyelon tágul ki akkor, ha az elzáródás a pyeloureteralis határon van. Ha az obstructio az ureterek alsóbb szakaszán helyezkedik el a felette lévő ureterszakasz tágulata is többnyire jól látható. A szűkületet okozó eltérések (kő, tumorok, érrög, necrotizált,

lelőkódott papillacsúcs, külső kompressziót okozó retroperitonealis fibrosis stb.) közül elsősorban csak a köveket képes az ultrahangvizsgálat felismerni a kísérő hangárnyék alapján. Megemlítjük, hogy a dilatáció hiánya nem zárja ki az obstructio tényét. Ugyanis az obstructiót követő dilatáció csak órák múlva, de általában 24 órán belül alakul csak ki. Kisfokú és így elnézhető lehet a tágulat azon esetekben, 1. amikor a vizeletelfolyás jelentősen csökkent (pl. súlyos exsiccosis vagy veseelégtelenség esetén), 2. amikor az obstructio nagyon lassan progrediál (pl. retroperitonealis fibrosis esetén).

Ad 5, Intrarenalis meszesedések

Az intrarenalis meszesedések könnyen felismerhetők, mert kifejezetten echodusak, melyet hangárnyék kísér. Az elkülönítő diagnosztikájuk azonban nem könnyű, melyet segíthet pontos leírásuk részletezve lokalizációjukat, alakjukat, egyszeres vagy többszörös megjelenésüket. Meszesedés a parenchymában, az üregrendszerben, a nagyartériákban és a vesetokban is megjelenhet. A parenchymás meszesedés hegekben, cysták falában, tuberculosisban és tumorokban a leggyakoribb. Jellegzetes megjelenésű a csak a medullára lokalizált, általában kétoldali nephrocalcinosis képe. Az üregrendszerben leggyakoribb a vesekövesség. Kiemelten fontos lehet analgetikum-nephropathiában a papillák meszesedésének felismerése, mely többszörös, gyöngyfűzészerű képet ad a papillák várható helyének megfelelően. A vesetokban régi subcapsularis haematomák okozhatnak gyakran meszesedést (11).

3. táblázat. A veseparenchyma echogenitásának változásai gyakori vesebetegségeken

1. Fokozott echogenitás jellemző	2. Csökkent echogenitás jellemző
- Akut glomerulonephritis - Krónikus glomerulonephritis - Krónikus pyelonephritis - Nephrosclerosis - Akut tubularis necrosis - Szisztémás vesebetegségek (SLE nephropathia stb.) - Végstádiumú parenchymás vesebetegségek egyéb formái	- Akut pyelonephritis V. renalis thrombosis akut szak - Akut glomerulonephritis* - SLE nephropathia*

* ritkán fordul elő

4. táblázat. A vese cysták osztályozása (12)

Típus	Ultrahang-jellegzetességek
1. típus: egyszerű	echomentes, vékonyfalú
2. típus: kissé komplikált	fali meszesedés, septált fali góccok lehetnek
3. típus: komplikált	fali meszesedés, septált fali góccok
4. típus: cystás tumorok	fali meszesedés, septált fali góccok, erezettség

Ad 6, Cysták és egyéb térfoglaló folyamatok

A cysták gyakori, váratlan mellékletei a vesék ultrahangvizsgálatának. Osztályozásukra elsősorban *Bosniak* ajánlása terjedt el (lásd 4. táblázat). Az egyszerű cysták (1. típus) kerekded, éleskontúrú, echomentes képletek. A kissé komplikált vagy komplikált cystákban (2. és 3. típus) meszesedések, septatio és fali góccok lehetnek. Belső echókat tartalmazhatnak pl. bevérvés miatt (12).

A cystákban levő erezettség és lágyrész-tartalom malignitásra gyanús elváltozás és további vizsgálatokat igényel.

A legjelentősebb cystás betegség a polycystás vesebetegség, melyre a mindkét oldalon megnagyobbodott vesékben levő számos kisebb-nagyobb cysta jellemző, esetenként septumokkal, belső echókkal (elsősorban bevérvés esetén).

A nem cystosus tumorok szolid képletekként jelennek meg, melyek lehetnek csökkent echogenitásúak (pl. oncocytoma) és fokozott echogenitásúak (pl. angiomyolipoma). A leggyakoribb malignus vesetumor, a vesesejtes carcinoma (hypernephroma) lehet csökkent vagy fokozott echogenitású és izoechogen is, de szinte mindig echoszegény sávval határolt. Általában felszíni egyenetlenséget okoz, szerkezete inhomogén, néha meszet is tartalmaz. A solid képletek további vizsgálata szükséges egyéb képalkotó eljárásokkal (13).

Ad 7, A vesék érrendszere, artériás és vénás keringése

A vesék érrendszerét és keringési viszonyait a Doppler-technikával vég-

zett ultrahangvizsgálattal elemezhetjük. Az alkalmazott módszerek között szerepel a színes Doppler-vizsgálat, az ultrahang-angiográfia és a spektrális Doppler. A duplex és triplex Doppler-vizsgálatnál a kétdimenziós képet, (triplex esetén a szinkódolt információt is) és az annak egy részéről nyert spektrumot egyidejűleg elemezzük. Az ún. színes Doppler-vizsgálattal csak a felvett spektrumokat analizáljuk. A duplex Doppler-vizsgálatnál a kétdimenziós képet és az annak egy részéről nyert spektrumot egyidejűleg elemezzük. Végül az ún. színes Doppler-vizsgálatnál a kétdimenziós képet az áramlás irányától és sebességétől függő színekkel jelenítjük meg. A vizsgálatok nagy gyakorlatú vizsgálatot igényelnek, és nem tartoznak azon rutinszerűen végzett ultrahangos vizsgálatok közé, melyet belgyógyászati vesebetegség gyanúja esetén rutinszerűen végzünk. Ezért a Doppler-vizsgálatok felhasználhatóságát és gyakorlati jelentőségét csak röviden ismertetjük.

Az a. renalisok Doppler-vizsgálata hypertoniás betegek kivizsgálása során az a. renalisok stenosisának gyanúja esetén, illetve transzplantált veséknél hasonló okból indokolt (14, 15). A v. renalisok Doppler-vizsgálatát pedig elsősorban v. renalis thrombosis gyanúja esetén végezzük. Az a. renalisok stenosisának gyanúja esetén a vesékben levő keringés megítélésére Doppler technikával az intrarenalis rezisztencia indexet is meghatározhatjuk, melynek értéke normális vesekeringés esetén < 0,7. Az intrarenalis rezisztenciaérték a vesearteriák interlobaris ágából felvett spektrumok systolés és diastolés sebességértékeiből számított index. Az eredményt azonban külön-

böző hemodinamikai tényezők (szívfrekvencia, az aorta rigiditása stb.) is befolyásolhatják, nem beszélve a vizsgáló gyakorlottságától (14, 16, 17).

Ad 8, Ultrahangvezérelt beavatkozások

A vesebiopsia vétele ma már nem vakon történik, hanem ultrahangvezérlés segítségével. Ugyancsak ultrahanggal ellenőrizzük a biopsia másnapján az esetleges szövődmények, elsősorban a perirenalis haematoma kialakulását is. Emellett cysták punkciója, illetve vese körüli tályogok vagy egyéb folyadékgyülemek drenázsa esetén is célszerű az ultrahangvezérlés használata, mely az uro radiológiai intervenciók beavatkozásai közé tartozik. Ma már rutin beavatkozásnak számít a vesekövek külső zúzása, percutan eltávolítása és az üregrendszer szűkületeinek katéteres megoldása.

AZ ULTRAHANGVIZSGÁLAT INDIKÁCIÓI

A vesék ultrahangvizsgálatát minden belgyógyászati vesebetegség felismerésekor az egyéb vizsgálatokkal együtt javasolt elvégezni. A vesék ultrahangvizsgálatának előzőekben említett részletei segíthetnek a diagnózis felállításában, az akut vagy krónikus veseelégtelenség problémájának eldöntésében, az akut veseelégtelenség elkülönítő kórismézésében.

A Doppler-vizsgálatok diagnosztikus értékűek az artériás és vénás thrombosis/embolia felismerésében és segítik az a. renalis szűkületének kórismézését.

A nagyszámban rutinszerűen elvégzett hasi ultrahangvizsgálatok során felismert rendellenes méretű (egy vagy kétoldalon kisebb vagy nagyobb) és kóros parenchymaszervezetű vesék leírása nagyfokban elősegítheti a krónikus tünetesegény belgyógyászati vesebetegségek felismerését, kivizsgálását és a betegek korai gondozásba vételét.

IRODALOM

1. Colchlin DL. Urinary Tract in Diagnostic Ultrasound. McCahan JP and Goldberg BB. (eds). Lippincott-Raven, Philadelphia, New York, 1988. pp 787-862.
2. O'Neil WC. Renal Ultrasonography. A Procedure for nephrologists. Am J Kidney Dis 1997; 30:579-585.
3. Claudion M. Technology advances in renal sonography. Diagnostic Imaging Europe, 1997; 1-2:31-37.
4. Harmat Z, Rostás T, Kiss B, Battyáni I. Ultrahang kontrasztanyagok az orvosi képalkotásban. Érbetegségek, 2006; 12:5-14.
5. Schaffer RM, Shih YH, Becker JA. Sonographic identification of collecting system duplications. J Clin Ultrasound 1983; 11:309-312.
6. Thomas B, Riddick LR, Harpen MD. Ultrasonographic determination of renal mass and renal volume. J Ultrasound Med. 1983; 2:151-154.
7. Mounier-Vehier C, Lions C, Devos P. Cortical thickness: An early morphological marker of atherosclerotic renal disease. Kidney Int 2002; 61:591-598.
8. Manley JA, O'Neil WC. How echogenic is echogenic? Quantitative acoustics of renal cortex. Am J Kidney Dis 2001; 37:706-711.
9. Moghazi S, Jones E, Schroepfle J et al. Correlation of renal histopathology with sonographics findings. Kidney Int 2005; 67:1515-1520.
10. Page JE, Morgan SH, Eastwood JB. Ultrasound findings in renal parenchymal disease: Comparison with histological appearances. Clin Rad 1994; 49:867-870.
11. Weyman PJ, McClennan BL, Lee JK. CT of calcified renal mass. Am. J Radiol 1982; 138:1095-1099.
12. Bosniak MA. The current radiologic approach to renal cysts. Radiology, 1986; 158:1-10.
13. Chin HJ. The clinical significances of simple cyst: It is related to hypertension or renal dysfunction? Kidney Int 2005; 70:1468-1473.
14. Krumme B. Renal Doppler sonography – update in clinical nephrology. Nephron Clin Pract 2006; 103:c24-c28.
15. Heine GH, Gerhart MK, Ulrich C et al. Renal Doppler resistance indices are associated with systemic atherosclerosis in kidney transplant recipients. Kidney Int 2005; 68:878-885.
16. Rademacher J, Mengel M, Ellis S. The renal arterial resistance index and renal allograft survival. N Eng J Med 2003; 349:115-123.
17. Ikee R, Kobayashi S, Hemmi N. Correlation between the resistive index by Doppler ultrasound and kidney function and histology. Am J Kidney Dis 2005; 46:603-609.

Humán farmakológiai kutatásaink desmopressinnel és más készítményekkel neurohypophysealis és nephrogen diabetes insipidusban

Gyógyszerek (desmopressin, chlorpropamid, carbamazepin, clofibrat, lithium, glibenclamid, calcitonin, antiprostaglandinok) hatásai

I. NEUROHYPOPHYSEALIS DIABETES INSIPIDUS

Human pharmacological studies with desmopressin and other drugs in neurohypophyseal and nephrogenic diabetes insipidus

Effects of drugs (desmopressine, chlorpropamide, carbamazepine, clofibrate, lithium, glibenclamide, calcitonin, indomethacine)

I. NEUROHYPOPHYSEAL DIABETES INSIPIDUS

Radó János

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2007; 11 (4):181–198.

ÖSSZEFOGLALÁS A nephrogen diabetes insipidus meghatározása szerint egy olyan állapot, mely érzéketlen a vasopressin iránt. Mégis több olyan beteggel is találkoztunk az elmúlt évtizedekben, ahol nem volt „teljes” a rezisztencia. Ilyen kórkép előidézésében gyógyszereknek is (lithium, glibenclamid, calcitonin etc.) lehet szerepe, ami humán farmakológiai kutatásokra ösztönzött bennünket. Ezen állapotok leküzdésére felmerült a természetes (arginin és lizin) vasopressin hormonok molekulájának szerkezeti változtatásával előállított csökkent vasopressor aktivitású, megnövekedett antidiuretikus képességű és hosszú hatástartamú analog, az l-deamino-8-D-arginin vasopressin, a desmopressin (dDAVP) alkalmazása. A desmopressin farmakológia tanulmányozása során elsősorban a maximális antidiuretikus képességet és a hatás időtartamát elemeztük. A desmopressin emelkedő adagjainak intravenás alkalmazása után háromféle vizelet-ozmolalitásban mérhető csúcshatást írunk le: 1. Az első 2 órában bekövetkező maximum, mely már 0,04 µg desmopressin hatására bekövetkezik és az adag 600-szoros emelésével sem növelhető tovább; 2. az első 12 órában, a 6 kétórás vizeletgyűjtési periódusból egyben elérhető maximális 2 óras hatás, mely átlagosan 1 µg-ra (0,5–2 µg) következik be; 3. a nappali maximumnak gyakorlatilag a teljes 24 órára való kiterjesztése (= maximális második 12 óras hatás), melyhez 0,5–24 µg desmopressin szükséges. A fentiekből következik, hogy a desmopressin intravenás beadása után az antidiuretikus hatás maximuma kb. 1–2 µg-mal elérhető és adagemeléssel tovább nem fokozható; a hatás időtartama viszont fokozható az adag további növelésével. Megállapítottuk, hogy a desmopressin adag logaritmus és a 24 órás, ill. második 12 órás vizelet ozmolalitás logaritmus között lineáris összefüggés van. Ez az összefüggés az intravenás és az intranasalis adagolásra egyaránt érvényes és kimutatására a vizelet ozmolalitáson kívül a szabadvíz clearance csökkenése is alkalmas. Az intravenás és subcutan hatás gyakorlatilag megegyezett. A desmopressin adagolás időgörbéi arra utalnak, hogy nagyon jelentős interindividuális differencia áll fenn a különböző súlyosságu neurohypophysealis diabetes insipidus betegek között. Az időgörbét befolyásolja az alkalmazott desmopressin adag az, hogy intravenás v. intranasalis adagolást alkalmazunk, első adagról vagy tartós desmopressin adagolásról van-e szó, alkalmazunk e a vizsgálatok alatt olyan gyógyszeres kezelést (pl. clofibrat) amely (feltehetőleg) a desmopressin lebomlását fokozza. Dolgozatunk következő, II. részében, kipróbáltuk a chlorpropamid, a carbamazepin és a clofibrat antidiuretikus hatását is a neurohypophysealis diabetes insipidusban. A glibenclamid diuretikus hatásának felfedezése után, megvizsgáltuk a desmopressinnel, chlorpropamiddal, carbamazepinnel és clofibrattal való antagonizmusát is. A desmopressin glibenclamid antagonizmus alapján, a glibenclamid

Levelezési cím:

Dr. Radó János
1065 Budapest, Hajós utca 25.
e-mail: janosrado@axelero.hu

RÖVID TARTALOM

Bevezetés

I. Neurohypophysealis diabetes insipidus

Célkitűzések és módszerek

Desmopressin farmakológia

A desmopressin antidiuretikus

hatásának időgörbéi

Interindividuális differenciák vizsgálata

a desmopressin hatásában

hatását úgy tekintettük neurohypophysealis diabetes insipidusban, mint a parciálisan vasopressin érzékeny nephrogen diabetes insipidus „farmakológiai modelljét”. Ezen vizsgálatok során nyert eredmények is késztettek arra bennünket, hogy klinikai célból is kipróbáljuk a desmopressint *parciális nephrogen diabetes insipidusban*. *Eredményeink arra utalnak, hogy a nephrogen diabetes insipidus parciálisan vasopressin érzékeny esete nem oly ritka, mint ezt korábban gondoltuk, ezért érdemes megpróbálnunk ilyenkor a desmopressin nagy adagjának ezért alkalmazását tartós klinikai javulás elérésére.*

Kulcsszavak: desmopressin, chlorpropamid, carbamazepin, clofibrat, lithium, glibenclamid, calcitonin, antiprostaglandinok

SUMMARY Nephrogenic diabetes insipidus is a vasopressin unresponsive condition by definition. However, we met a number of patients in the past decades, in whom unresponsiveness was *not* total. We were prompted to carry out human pharmacological studies by the observation that some drugs (lithium, glibenclamid, calcitonine etc) may have a role in the induction of these disorders. To overcome these abnormalities the administration of 1-deamino-8-D-arginine vasopressin (desmopressin, dDAVP) was considered, one of the newer analogues of the natural (lysine and arginine) vasopressins, produced by structural changes in the vasopressin molecule with augmented antidiuretic activity, long duration of action, and negligible vasopressor effect. In the course of studying desmopressin pharmacology first of all maximal antidiuretic ability and the duration of antidiuretic actions were analysed. *We have described after intravenous administration of graded doses desmopressin 3 types of peak effects:* 1. apparently maximal antidiuretic response was achieved within the first 2 hours after a dose of 0,04 µg desmopressin and it could not be enhanced even by giving 600 times higher doses; 2. peak 2 hr response obtained from the six consecutive 2 hr urine collection period within the first 12 hours after intravenous administration of (0,5 µg -2 µg) desmopressin. 3. The peak effect was gradually prolonged approaching the whole 24 hrs, *it is called: the high-plateau level, (a dose-related effect also in the second 12 hour period) after the administration of 0,5 µg - 24 µg desmopressin intravenously.* It is concluded, that after intravenous injection of desmopressin the maximum antidiuretic effect can be achieved by the administration of 1 or 2 µg, without being enhanced further by increasing the dose. However, by giving higher doses, duration of action could be prolonged. We have found that there was a linear relationship between the log dose and log urine osmolality using either 24 hour or 12 hour urine collection periods. This relationship could be found after both intravenous and intranasal dosing of desmopressin as well as by using urine osmolality or free water clearance. The effect of desmopressin after intravenous or subcutane administration was practically the same. The divergent dose related time curves of the antidiuretic effect of desmopressin suggested significant interindividual differences between the patients with neurohypophyseal diabetes insipidus. Time curves was influenced by the dose of desmopressin, by the intravenous or intranasal route of administration, by the timing of administration (first dose or repeated dosing during long term treatment) as well as by coadministration of other drugs (for example clofibrate), having presumably an influence on the metabolic clearance rate of desmopressin. In the second part of this paper we also have investigated the antidiuretic effect of chlorpropamide, carbamazepine, clofibrate in neurohypophyseal diabetes insipidus. After having learned that instead of antidiuretic action glibenclamide had diuretic activity, coadministration with desmopressin, chlorpropamide, carbamazepine, clofibrate revealed antagonism with the antidiuretic effect. *The diuretic action of glibenclamide was considered in patients with neurohypophyseal diabetes insipidus „as a pharmacological model” for nephrogenic diabetes insipidus with partial sensitiveness to vasopressin.* We were motivated to use desmopressin for clinical purposes in partial nephrogenic diabetes insipidus also by the results obtained in the course of the investigation of desmopressin glibenclamide antagonism. *Our results suggest that the case of nephrogenic diabetes insipidus with partial vasopressin resistance is not so rare as was guessed previously. Therefore it seems worthwhile to administer high doses, daily 120-240 µg of desmopressin intranasally to such patients for achieving long-standing clinical improvement.*

Key words: desmopressin, chlorpropamide, carbamazepine, clofibrate, lithium, glibenclamide, calcitonine, nonsteroid antiinflammatory drugs

BEVEZETÉS

A nephrogen diabetes insipidust erős szomjúság és nagy mennyiségű vizelet jellemzi, amit a vesének az antidiuretikus hormon (vasopressin) iránti érzéketlensége okoz (5, 8, 42, 44, 45, 70, 73, 74). Ezekben az esetekben a vasopressin alkalmazásának természetesen nincs helye. Ez a klaszikus definíció azonban csupán a nephrogen diabetes insipidus „teljes” formáira vonatkozik. Az elmúlt évtizedekben a veleszületett és szerzett nephrogen diabetes insipidus olyan eseteivel magunk is találkozunk, ahol nem állt fenn „teljes” vasopressin-rezisztencia (85-87). Az ilyen esetek azért is különösen felkeltették a figyelmünket, mivel keletkezésükben, egyes esetekben bizonyos fajta gyógyszereknek (93) is szerepe lehetett (lithium, glibenclamid, calcitonin stb.)

Ugyanekkor az is ösztönzött bennünket, hogy a természetes arginin- és lizin-vasopressin hormonok molekulájának szerkezeti változtatásaival a szintetikus analógok hosszú sorát állították elő, így csökkent vasopressor aktivitású, megnövekedett antidiuretikus képességű és hosszú hatástartamú vegyületek lettek ismertté (91). Az így előállított egyik analóg az l-deamino-8-D-arginin vasopressin, a desmopressin (dDAVP), antidiuretikus és vasopressor tulajdonságainak aránya rendkívül kedvező (36, 38, 41, 43, 46-48, 52-54, 56-58, 60-62, 64). A desmopressin teljesen új fejezetet nyitott a *neurohypophysealis (valódi, centrális, neurogen) diabetes insipidus* kezelésében. A természetes vasopressineknél jóval hatékonyabb, rendkívül hosszú hatástartamú, könnyen és pontosan adagolható, az ornyálkahártyáról jól és megbízhatóan felszívódó vegyület, azzal a kiemelkedő előnnyel is rendelkezik, hogy nincs vasopressor és simaizom mellék hatása (1. táblázat). Desmopressinnel kezelt beteganyagunkon nyert tapasztalatok is megerősítik, hogy ez a fokozott antidiuretikus képességű, hosszú hatású, vasopressin-analóg a neurohypophysealis diabetes insipidus kezelésének ideális gyógyszere.

A szakirodalom is és saját munkánkban magunk is több ízben foglalkoz-

VEGYÜLET	ANTIDIURETIKUS AKTIVITÁS E/mg	VASOPRESSOR AKTIVITÁS E/mg	HÁNYADOS
8-L-ARGININ VASOPRESSIN	332 ± 20	376 ± 6	1
1-DEAMINO 8-L-ARGININ VASOPRESSIN	1390 ± 140	370 ± 20	4
8-D-ARGININ VASOPRESSIN	114	4,1	28
1-DEAMINO 8-D-ARGININ VASOPRESSIN (DDAVP)	955 ± 95	0,47 ± 0,02	2000

1. táblázat. Módosítva: Sawyer WH et al: Structural changes in the arginine vasopressin molecule that enhance antidiuretic activity and specificity. *Endocrinology* 1974; 94:1106.

tunk a desmopressinnek a nephrogen diabetes insipidus nem „teljes” formában való kipróbálással, azon megfontolásból, hogy ennek a betegségnek – eltérően a *neurohypophysealis diabetes insipidustól* – *nincs igazán megoldott kezelése*. Ha a vasopressinre szisztémás csupán részleges, elképzelhető, hogy még egy parciális desmopressin hatás is okozhat a betegnek, pl. az éjszakai órákra, némi megkönnyebbülést. Ezért úgy döntöttünk, hogy a *neurohypophysealis diabetes insipidusban szerzett tapasztalataink figyelembevételével* újragondoljuk a desmopressin klinikai farmakológiáját, azért hogy körvonala-
zathassuk a *parciális desmopressin* *neurohypophysealis diabetes insipidus* kezelésében számításbajóvó elveket.

I. NEUROHYPOPHYSEALIS DIABETES INSIPIDUS

CÉLKITŰZÉSEK ÉS MÓDSZEREK

Munkánk első részében a desmopressin dózis-hatás viszonyait tanulmányoztuk 13 neurohypophysealis diabetes insipidusban szenvedő betegen. Egyszeri dózisként intravenásan adott 0,04–24 µg desmopressin, illetve intranasalisán adott 5–320 µg desmopressin után az antidiuretikus hatás időbeli lefolyását, valamint a 24 óra alatt gyűjtött vizeletben az ozmolalitás és szabadvíz clearance változását figyeltük. Tanulmányoztuk, 1. az emelkedő (egyszeri) adagban adott desmopressin antidiuretikus hatásának időgörbéit 2. a csúcserő és a ha-

tástartam dózis függését; 3. a logaritmikusan kifejezett vizeletozmolalitás (emelkedés) és szabadvíz clearance (csökkenés) összefüggését a bevitt dózissal (pontosabban az adag logaritmusával, a log-dózissal, ami a lineáris jellegű összefüggések tanulmányozását teszi lehetővé).

Vizsgáltuk a desmopressinadag növelésének befolyását a szer antidiuretikus hatékonyságára, és hatástartamára; összehasonlítottuk a desmopressin hatását a betegeknek azon két csoportjában, akik (korábbi tanulmányainkban alkalmazott orális antidiuretikus kezelés során) „jól válaszoltak”, ill. „nehezen befolyásolhatók” voltak.

Összehasonlítottuk továbbá a desmopressin emelkedő egyszeri adagjainak és antidiuretikus hatásainak az összefüggését az intravenás, intranasalis, ill. subcutan alkalmazás esetén.

Tizenhárom neurohypophysealis diabetes insipidusos beteget tanulmányoztunk. A 13 beteg közül 3 „nehezen befolyásolható” és 9 „jól válaszoló” volt az orális antidiuretikus kezelés folyamán (Dolgozatunk II. részében mutatjuk be az orális antidiuretikus kezelésben használt gyógyszereket, a chlorpropamidot, carbamazepint és clofibratot). Minden nap 7 clearance periódust vizsgáltunk. Hat 2 órás periódust, reggel 8-tól este 8 óráig és egy 12 órásat: este 8-tól reggel 8 óráig. A napi 7 clearance periódust egyetlen 24 órás periódussá összevonva is felhasználtuk. A desmopressint egyszeri adagban reggel 8 órakor adtuk be intravenásan, intranasalisán vagy subcutan. Az egyszeri dózis hatását rendszerint

24 órán keresztül vizsgáltuk, de esetenként megnéztük 48–72 órán át. Intravenásan 0,04–24 µg-ot, intranasalisán 5–320 µg-ot adtunk. Egy beteg különböző időpontokban több adagot is kapott. A következő adagot csak az előző adag hatásának teljes lezajlása után adtuk. A desmopressint speciális, kalibrált, gyári csövecskével juttattuk az orra. Az „egyszeri” nagy adag intranasalis desmopressint egy órán belül kapták meg a betegek. Minden esetben addig növeltük mind a vénás, mind a nasalis *egyszeri* adagot, míg az éjszakai gyűjtött vizelet ozmolalitása megegyezett a nappaliéval.

További tanulmányaink speciális módszerei idézett munkáinkban szerepelnek, részben ábráinkról is leolvashatók. *Munkánk második részében* különböző gyógyszerhatásokat, valamint a desmopressin és a nephrogen diabetes insipidus létrejöttében (litium, glibenclamid, calcitonin), ill. kezelésében szerepet játszó vegyületeknek (antiprostaglandinok) interakcióit tanulmányoztuk.

DESMOPRESSIN FARMAKOLÓGIA

A DESMOPRESSIN ANTIDIURETIKUS HATÁSÁNAK IDŐGÖRBÉI

0,04 µg–24 µg desmopressin intravenás beadása után a vizelet ozmolalitás szignifikánsan emelkedett, és a $\text{CH}_2\text{O} \times 100/\text{GFR}$ szignifikánsan csökkent (1.–4. ábra). A kis adag (0,04 és 0,12 µg) desmopressin növelte a vizeletozmolalitást, de a csúcserő alacsony és a hatástartam rövid volt. A 0,04 µg desmopressin adag csúcshatása a vizelet ozmolalitására a beadás utáni 1. és 2. óra között van; a hatástartam, pedig kb. 8 óra. A 0,12 µg adag csúcshatása a 4. és 6. óra között van, hatástartama valamivel több, mint 12 óra. A desmopressin intravenás adagjának 1–2 µg-ig való növelése maximumra emeli a vizelet ozmolalitás értékét (átlagosan $720 \pm 46,6 \text{ mOsm/kg-ra}$) – csúcserő –, míg az 1–2 mg feletti desmopressin adagok azt már nem emelik tovább, csupán kiterjesztik a hatás időtartamát (1.–4., 6.–14. ábra).

a) A desmopressin egyszeri intravenás adagját növelve a vizelet ozmola-

litásban a „csúcsérték” időtartamát 1 órától 18 órára, a hatás teljes tartamát, pedig 8 órától kb. 48 órára, tudjuk növelni (3. és 10. ábra). A csúcsérték tartamának 18 órára való fokozása azt jelenti, hogy a desmopressin adag iv. beadása után a 6–24. óráig a vizelet ozmolalitás egyenletesen a maximumán van; más szóval a vizelet ozmolalitása beadás utáni második 12 órában sem csökken a már kifejlődött maximális szint alá (1.-4. ábra). Ezt neveztük el „magas platóhatásnak”. Egy esetben a „magas platóhatás” csak 24 µg-mal volt elérhető, de olyan beteget is észleltünk, aki már 0,5 µg-ra is így reagált (1. és 4. ábra).

- b) *Egyszeri intranasalis desmopressin adagok hatása.* A desmopressint egyszeri adagban reggel 8 órakor adtuk be intranasalisán (2.4. 6. ábra). Az egyszeri dózis hatását rendszerint 24 órán keresztül vizsgáltuk, de esetenként megnéztük 48–72 órán át. Intranasalisán 5–320 µg desmopressint adtunk, melyet egy speciális, kalibrált, gyári csövecskével („rhynil”) juttattuk az orrba. Az „egyszeri” nagy adag intranasalis desmopressint (folyamatosan csöpögtetve az orrnyálkahártyára, egy erre begyakorolt mindig azonos orvos által) egy órán belül kapták meg a betegek. 5–320 µg intranasalisán adott desmopressin hasonló változásokat hozott létre, mint az 1–24 µg intravenás adag (1. ábra). A maximális kétórás hatást már 10 µg–20 µg létrehozta, ennél nagyobb adag (40 µg–320 µg) a második 12 órás gyűjtött vizelet ozmolalitásának fokozatos növekedését eredményezte, tökéletes „magas platóhatást” biztosított.

Elemeltük a desmopressin maximális antidiuretikus képességét és hatásának időtartamát. Ami a hatásmaximumot illeti, háromféle vizelet-ozmolalitásban mérhető csúcshatást írunk le (12. ábra) desmopressin intravenás alkalmazása után: 1. Az első 2 órában bekövetkező maximum, mely már 0,04 µg desmopressin hatására bekövetkezik és az adag 600-szoros emelése

sével sem növelhető tovább; 2. az első 12 órában elérhető maximális 2 órás hatás, mely átlagosan 1 µg-ra (0,5–2 µg) következik be; 3. a nappali maximumnak gyakorlatilag a teljes 24 órára való kiterjesztése (= maximális második 12 órás hatás), melyhez 0,5–24 µg desmopressin szükséges. A fentiekből következik, hogy a desmopressin beadása után az antidiuretikus hatás maximuma kb. 1–2 µg-mal elérhető és adagemeléssel tovább nem fokozható; a hatás tartama viszont fokozható az adag további növelésével (1–4. 6. és 10. ábra). Megállapítottuk, hogy a desmopressin adag logaritmus és a 24 órás, ill. második 12 órás vizelet ozmolalitás logaritmus között lineáris összefüggés van (7.-9. ábra). Ez az összefüggés az intravenás és az intranasalis adagolásra egyaránt érvényes és kimutatására a vizelet ozmolalitáson kívül a szabadvíz clearance csökkenése is alkalmas (3–4. ábra).

Vizsgálataink szerint szükség esetén napi egyetlen desmopressin adaggal is biztosítható a hatás. Esméletlen betegen rhinitis esetén egyetlen 4 µg-os intravenás (vagy intramuscularis) desmopressin injekció legalább egy napot át jó antidiuresist biztosít. Egyetlen intranasalis adaggal is biztosítható a 24 órára kiterjedő antidiuresis, ha az orrnyálkahártya ép. Eredményeink alapján az átlagos diabetes insipidusos betegen valamely vénás adagával azonos 24 órás hatás létrehozásához 25-ször több desmopressint kell orrba cseppenteni.

A desmopressinnek a vizelet ozmolalitásban (Uosm) mért antidiuretikus hatását határozott dózis-válasz összefüggés jellemzi (7.-9. ábra, 2. táblázat). Az egyszeri intravenás desmopressin adag (0,12–24 µg) regressziós egyenesének egyenlete $\log U_{osm} = 0,287 \log \text{dózis} + 2,494$. A korrelációs koefficiens, $r = 0,81$; $p < 0,001$. Hasonló összefüggést találtunk egyszeri intranasalis adag desmopressin után is; a regressziós egyenes egyenlete $\log U_{osm} = 0,287 \log \text{dózis} + 2,083$. A korrelációs koefficiens, $r = 0,61$ $p < 0,001$ (9. ábra). Az átlagos vénás desmopressin adag 1,64 µg az erre adott átlagos 24 órás (vizelet ozmolalitásban mért) válasz 359 mOsm/kg H₂O volt. Az átlagos nasalis

desmopressin adag 32,30 µg volt, ami 328 mOsm/kg H₂O átlagos választ okozott. A regressziós egyenesek egyenleteiből végzett számítás alapján azonos 24 órás hatás eléréséhez valamely vénás adagnak átlagosan 26,2-szeresét kell intranasalisán alkalmaznunk. Ugyanakkor az ábráinkból való egyszerű leolvasással is megállapítható, hogy azonos csúcshatás létrehozásához 5–10-szer annyi desmopressin szükséges nasalisán, mint intravenásan. Ezek szerint az orrnyálkahártyáról a szer 10–20%-a szívódik fel. A tökéletes antidiuresishez (kevesebb, mint 1500 ml vizelet/24 óra) a 4 µg intravenás desmopressin adagnak valamivel több, mint 25-szöröse, tehát kb. 100–120 µg nasalisán alkalmazott desmopressin szükséges. Gyakorlati szempontból még éppen kielégítő hatást (2500 ml vizelet/24 óra) többnyire kevesebb desmopressinnel is elérhetünk (2 µg intravenásan, ill. 50 µg intranasalisán). Csupán a jellemzés kedvéért említjük meg, hogy egyik betegünkben (K.A.) 0, 5 µg intravenásan adott desmopressinnel 24 órán át maximális antidiuresis volt biztosítható (4. ábra); ugyanilyen maximális hatás eléréséhez naponta egyszer intranasalisán adott 20 µg desmopressinnél kevesebb volt szükséges és a beteg végleges beállítására a naponta egyszer intranasalisán adott 10 µg (!) desmopressin teljesen megfelelt. A betegek 3/4-ében napi 2x10 mcg intranasalis desmopressin teljes 24 órás hatást (kevesebb, mint 1800 ml napi vizeletmennyiséget és több mint 400 mOsm/kg vizelet ozmolalitást) eredményez. Van olyan beteg, akinél ez 2x5 µg-mal, de akár napi egyszeri adással (1x10 vagy akár 1x5 µg-mal) elérhető. Ritka hogy az igény 2x15 µg vagy 2x20 µg esetleg 3x20 µg legyen. A gyógyszerigény változhat, mert az ismételt adás (enyhén) csökkenti a hatékonyságot (15. ábra). 24 órás dózis hatás görbéket vizsgálva elkészített az interindividuais különbözőség tartománya. Semmilyen más gyógykezelésnél nem számítottunk ilyen szórásra.

Antidiureticus válasz egyszeri intravénás vagy intranasális adag DDAVP-re a beadás utáni 24 órában.

Adag (μg)	Betegek száma	GFR (ml/min.)	Vizelet mennyiség (l/24 h)	V (ml/min.)	Cosm (ml/min.)	CH_2O (ml/min.)	$\frac{V \times 100}{\text{GFR}}$	$\frac{\text{Cosm} \times 100}{\text{GFR}}$	$\frac{\text{CH}_2\text{O} \times 100}{\text{GFR}}$	$\frac{\text{Uosm}}{\text{mOsm Kg H}_2\text{O}}$
A) Intravénásan										
Gyógyszer nélkül	6	122	7560	5,25	2,06	3,19	4,30	1,69	2,61	126
1 μg	4	128	3192	2,24	1,95	0,29	1,84	1,55	0,29	319
2 μg	3	136	2543	1,76	1,78	-0,02	1,42	1,38	0,04	352
4 μg	6	128	1455	1,01	1,71	-0,70	0,80	1,34	-0,54	452
8 μg	4	124	1309	0,91	1,56	-0,65	0,72	1,26	-0,54	566
24 μg	2	134	942	0,66	1,72	-1,06	0,49	1,28	-0,79	759
B) Intranasálisan										
5 μg	3	119	3484	2,42	1,60	0,82	2,21	1,40	0,81	274
10 μg	6	125	4700	3,29	2,07	1,22	2,77	1,74	1,03	262
20 μg	4	156	4208	2,93	2,10	0,83	2,22	1,44	0,78	282
40 μg	5	132	2501	1,73	2,16	-0,43	1,46	1,72	-0,26	473
80 μg	4	120	2401	1,66	2,16	-0,50	1,42	1,81	-0,39	429
160 μg	3	129	1338	0,92	1,82	-0,90	0,79	1,49	-0,70	599
320 μg	3	128	1284	0,88	1,62	-0,74	0,68	1,27	-0,59	610

GFR = glomerulus filtratio; V = pereduresis; Cosm = osmolalis clearance; CH_2O = szabad víz clearance;
 Sosm = serum osmolalitás; Uosm = vizelet osmolalitás.

2.táblázat. (módosítva) Radó J, Marosi J, Szende L, Borbély L, Takó J, Fischer J: Vizsgálatok egy új szintetikus vasopressinszármazékkal (DDAVP) embereken. Orv. Hetil. 1976; 117: 775-778.

INTERINDIVIDUÁLIS DIFFERENCIÁK VIZSGÁLATA A DESMOPRESSIN HATÁSÁBAN

Az interindividuális differencia valamennyi vizsgálatunkban extrém volt és a dózis-hatás összefüggésekben, a maximális hatásban és a hatástartamban is megnyilvánult.

Az intravenás időgörbékben, melyek egy „jól válaszoló” és egy „nehezen befolyásolható” (súlyos) esetre vonatkoznak szembevetve az interindividuális differencia a dózis-hatás összefüggésekben, a maximális hatások különbözőségében (650 vs. 1050 mOsm/kg) és a hatástartamban (1. ábra).

A 6 betegből álló centrális diabetes insipidusos populációban az átlagos 24 órás időgörbék különböznek az emelkedő intravenás, ill. intranasális egyszeri desmopressin adagok után (2. ábra).

Jelentős interindividuális differencia mutatkozott a 48 órás (!) időgörbékben intravenásan adott 4 μg egyszeri adag desmopressin (9 beteg), ill. 8 μg (5 beteg) után. Az adag nagyságának a hatástartamra való befolyása volt különösen szembevetve (3. ábra).

Jelentős interindividuális differencia látható a maximális hatásban és a hatástartamban 0,5 μg intravenás des-

mopressin és 40 μg intranasális desmopressin után (4. ábra).

A 6. ábrában egy jól válaszoló beteg szerepel, akiben a különböző nagyságú egyszeri desmopressin intranasális adagok vizelet ozmolalításban mért időgörbéi nagyfokban eltérnek, miközben a GFR %-ában kifejezett szabad víz clearance-ben megnyilvánuló időgörbék csaknem egybeesnek. Ez az eset azt példázza, hogy bár általában felhasználható az utóbbi paraméter is az időgörbék vizsgálatára, megbízhatóbb eljárás a vizelet ozmolalításnak a használata erre a célra.

Az interindividuális differencia különösen jelentős a „hypo-responder” és jól válaszoló betegek között különböző adagokban alkalmazott desmopressin után (10. ábra).

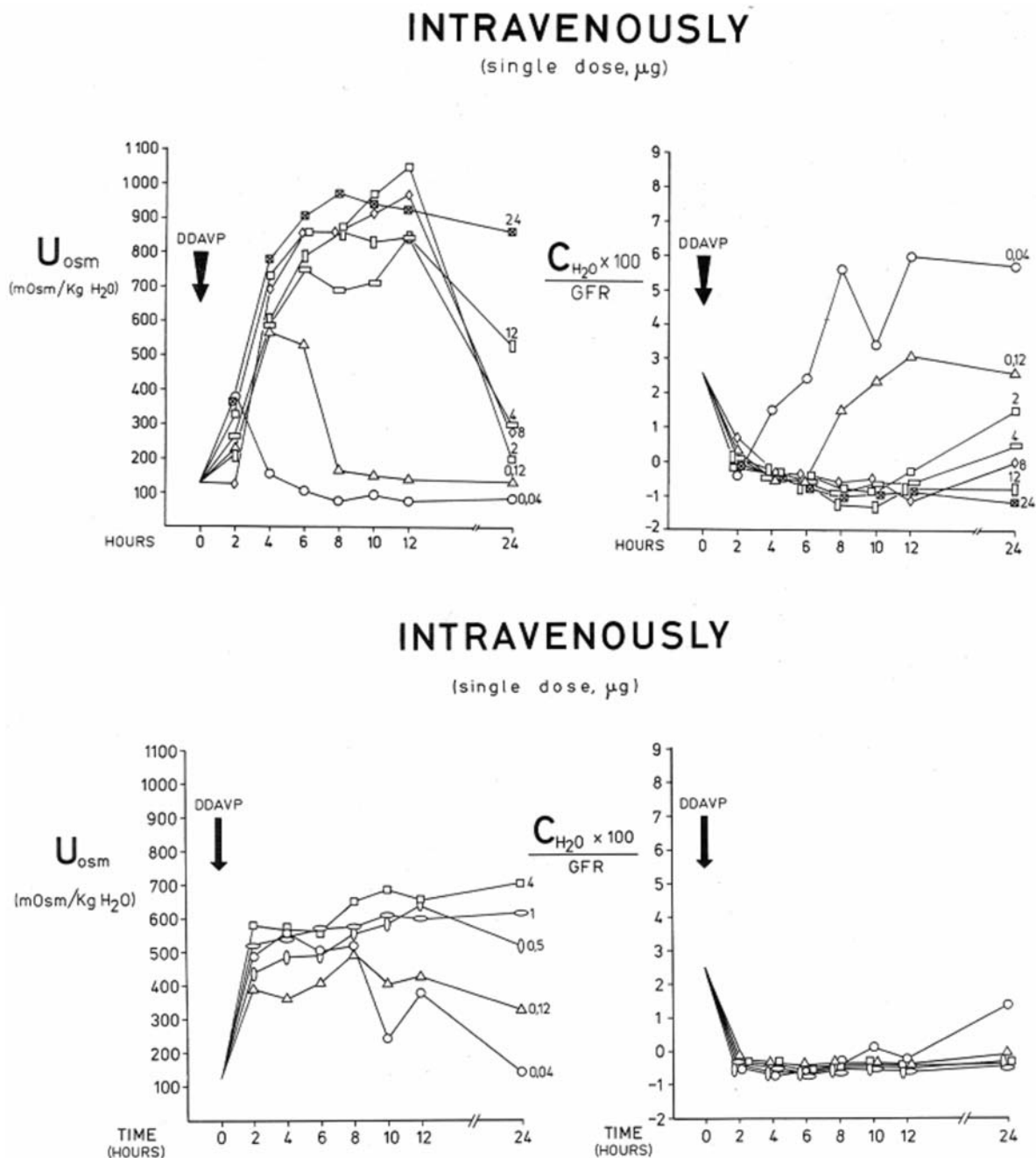
Az intravenás és subcutan adagolás időgörbéi azonos desmopressin adagok alkalmazása esetén nem különböznek, de a dózis-hatás görbék szabályszerűen eltérnek az „idő-kontroll” egyenestől (13. ábra).

Az intravenás desmopressin adagolás időgörbéi azonos adagok alkalmazása esetén különböznek attól függően, hogy történt-e clofibrat előkezelés vagy sem. Más szóval: a clofibrat lényegesen meghosszabbítja a desmopressin hatástartamát (14. ábra).

Az első adag desmopressin időgörbéje jelentősen különbözi a tartós kezelés során újravizsgált adag hatásától, azaz a hosszan tartó ismételt adagolás megrövidíti a hatástartamot (15. ábra).

Eredményeink arra utalnak, hogy nagyon jelentős interindividuális differencia áll fenn a különböző súlyosságú neurohypophyseális diabetes insipidus betegek között a desmopressin adagolás időgörbéi tekintetében. Ebből még beleszól a desmopressin adag nagysága, az, hogy időgörbét, maximális hatást vagy hatástartamot vizsgálunk, intravenás v. intranasális adagolást alkalmazunk, első desmopressin adagról vagy tartós adagolásról van szó, alkalmazunk e olyan gyógyszeres kezelést a vizsgálatok alatt (pl. clofibrat) amely feltehetőleg a desmopressin lebomlását befolyásolja, vizelet ozmolalításban mért időgörbét vagy a GFR %-ában kifejezett szabad víz clearance-ben megnyilvánuló időgörbét, vagy mindkettőt vizsgálunk.

Hogy valóban érdemes adagot növelnünk bármely desmopressinre rezisztens állapotban, azt az összes ábránkban szereplő tapasztalatok támasztják alá. Nagyobb intravenás desmopressin adag tovább hatott, azaz alacsonyabbá vált a szabad víz kiválasztás, jobban emelkedett a vizelet ozmola-



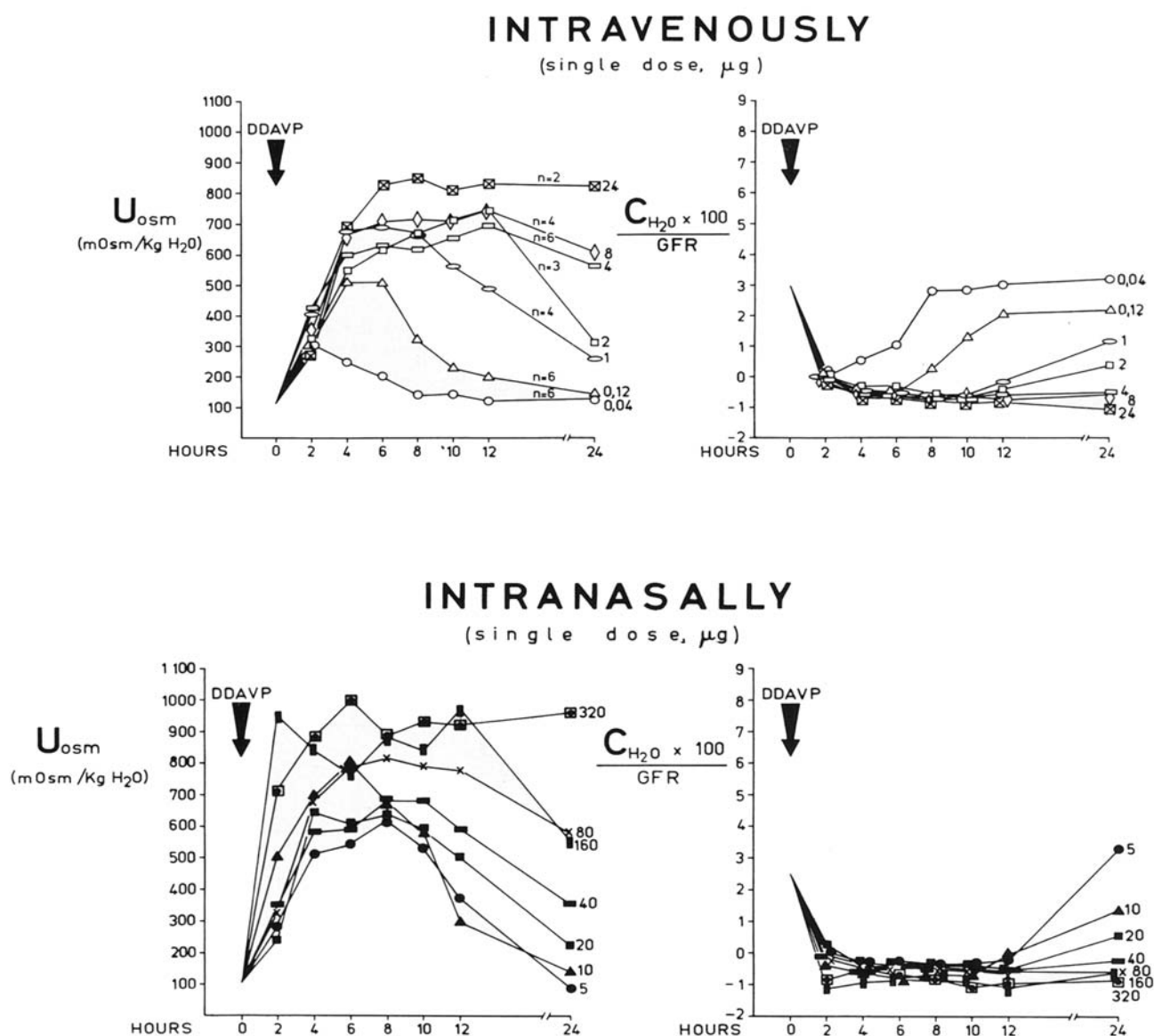
1. ábra. Az antidiuretikus hatás időgörbéi a vizelet ozmolalitásban (U_{osm}) és a GFR %-ában kifejezett szabadvíz-clearance-ben ($CH_2O \times 100 / GFR$) 0,04 μg – 24 μg desmopressin intravenás adása után egy „nehezen befolyásolható betegben” (felső ábrarész), ill. 0,04 μg – 4 μg desmopressin után egy „jól válaszoló” neurohypophysealis diabeteses insipidus esetben (alsó ábrarész). Egy görbe egy adagot jelöl. A hatást itt 24 órán átvizsgáltuk. Látható, hogy a lenti betegben 0,04 μg desmopressin csaknem 24 órán át hatott, míg a fenti betegben alig tovább, mint 2 órán át! A lenti betegben már 1 μg desmopressin is tökéletes „magas platóhatást” biztosított, míg a fenti esetben ugyanehhez 24 μg adására volt szükség. (Radó, J, Marosi J, Szende L, Borbély L, Takó J: Individual differences in the antidiuretic response induced by single doses of 1-Deamino-8-D-Arginine-Vasopressin (DDAVP) in patients with pituitary diabetes insipidus. *Int. J. Clin. Pharmacol.* 1976; 14: 259-265.) Ref. 95. Újraközölve engedéllyel.

litás. A relatív desmopressin rezisztencia ismerete alapján dolgozták ki a diabetes insipidus per os kezelését. A desmopressin peptid könnyen bomlik a béltraktusban és így „normális” adagjai hatástalanok. Extrém adagokat használva (10 és 20 milligrammos tab-

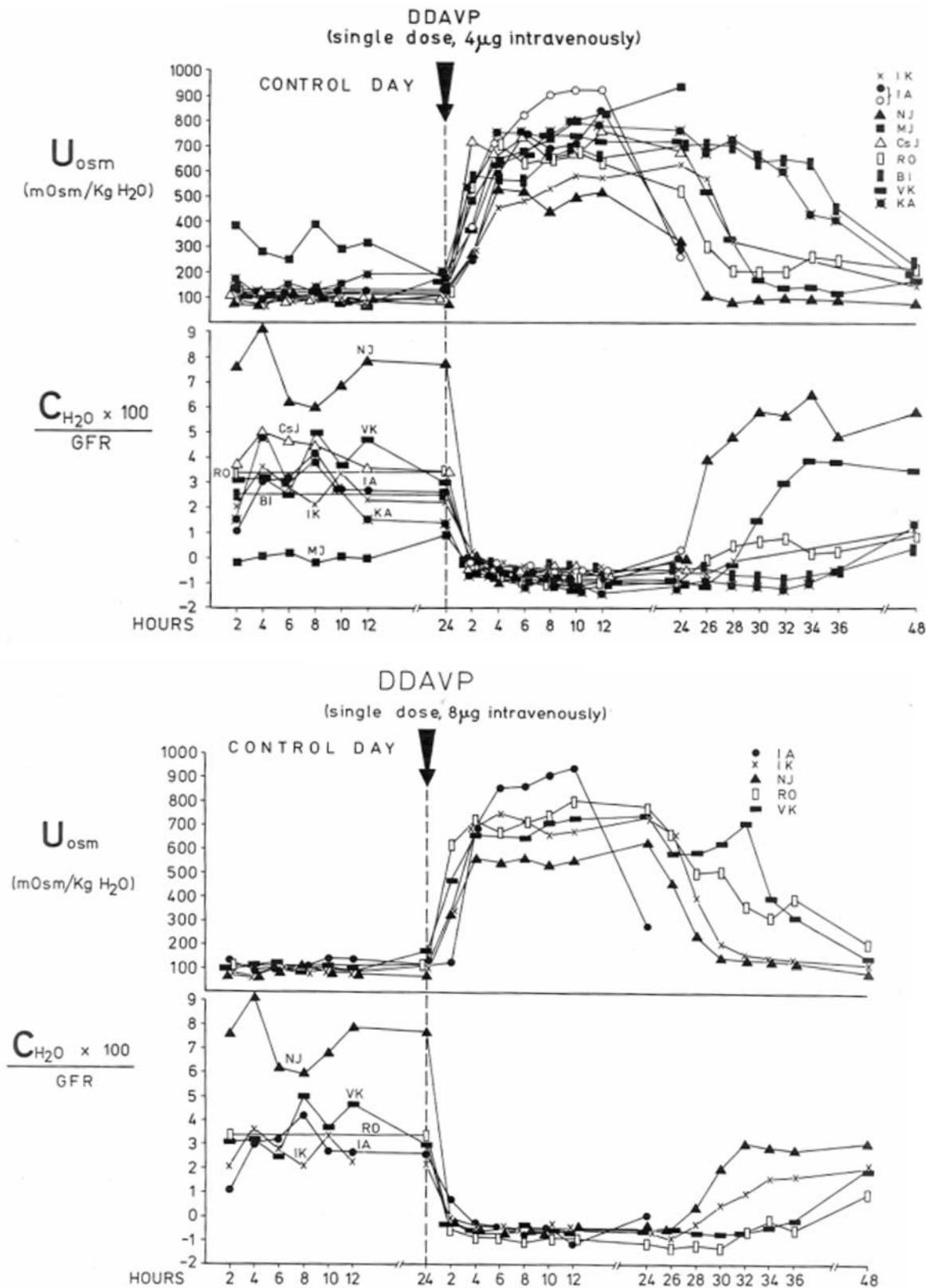
lettában hozták forgalomba) azonban – a diabetes insipidusos betegek örmére – antidiuretikus hatását kifejti és a kezelésben jól használható.

Az adagolásnak ilyen fokú részletezése talán nem lenne indokolt, ha csak a centrális diabetes insipidus kezelésére gondol-

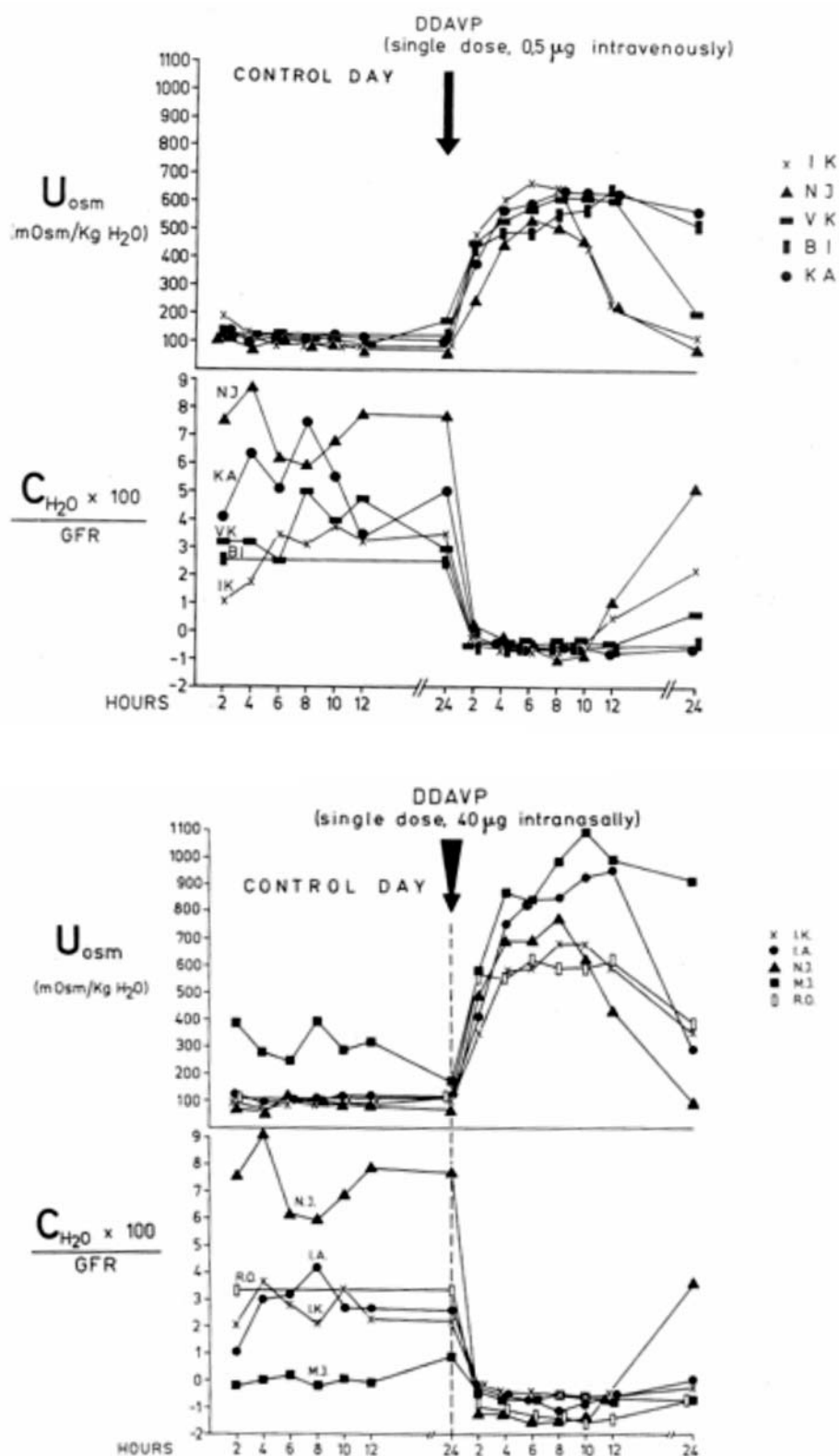
lunk. Ezen a dózishatás összefüggéseknek különleges jelentősége a parciális nephrogen diabetes insipidusnál van. (Erről munkánk következő II. részében lesz szó)



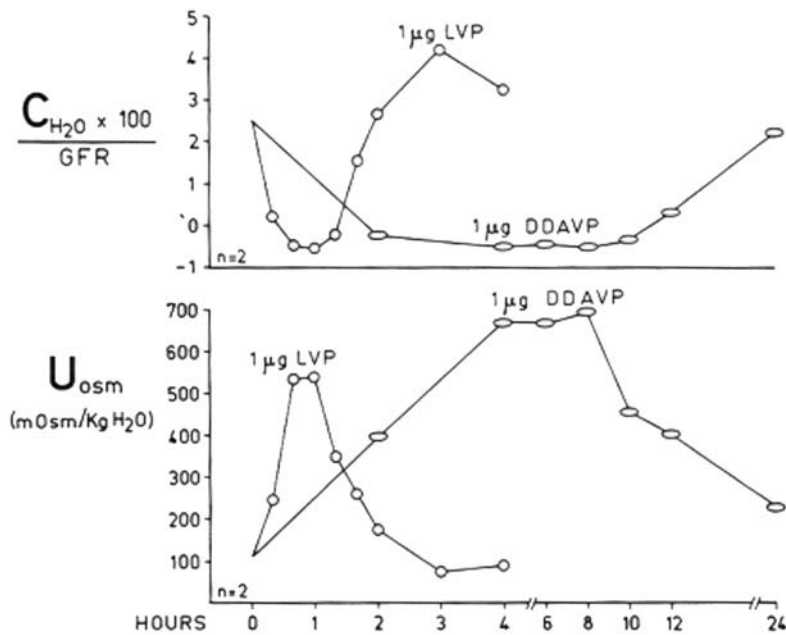
2. ábra. Az antidiuretikus hatás időgörbéi a vizelet ozmolitásban (U_{osm}) és a GFR %-ában kifejezett szabadvíz-clearance-ben ($C_{H_2O} \times 100 / \text{GFR}$) 0,04 μg – 24 μg intravenás desmopressin (felső ábrarész), ill. 5 μg – 320 μg intranasalis desmopressin adása után (alsó ábrarész) 6 neurohypophysealis diabeteses insipidus esetben. Egy görbe egy adagot jelöl. (Nem vizsgáltuk meg valamilyeni desmopressin adag hatását minden betegen. A görbéken lévő szám a vizsgálatban részt vevő betegek számát jelzi.) A hatást itt is 24 órán át vizsgáltuk. Jól látható, a dózis-hatás összefüggés a hatás tartamának vonatkozásában. A hatásmaximumban a dózis hatás összefüggés korlátozott, mert 1000 mOsm vizelet ozmolitáció elérése után hatásnövekedést további adagemelés nem hoz létre. A tökéletes „magas platóhatás”hoz intravenásan és intranasalis is, extrém adagokra volt szükség. (Rado JP, Marosi J, Szende L, Borbely L, Tako J, Fischer J: The antidiuretic action of 1-deamino-8-D-arginine vasopressin (DDAVP) in man. *Int J Clin Pharmacol Biopharm* 1976; 13:199-209.) Ref. 53. Újra közlés engedéllyel.



3. ábra. Az antidiuretikus hatás időgörbéi a vizeletozmolalításban (U_{osm}) és a GFR %-ában kifejezett szabadvíz-clearance-ben ($C_{H_2O} \times 100 / GFR$) 4 µg desmopressin (felső ábrarész), ill. 8 µg desmopressin (alsó ábrarész) intravenás adása után neurohypophysealis diabeteses insipidus betegekben. Egy görbe egy beteget jelöl. A hatást itt 48 órán át vizsgáltuk. Látható, hogy egyetlen nagy adag intravenás desmopressin 48 órán át is hatott, és a 4 µg-os adag hatásánál a 8 µg még tovább és intenzívebben hatott! Az egyes betegek között rendkívüli interindividuális hatástartam differencia figyelhető meg. (Radó J, Marosi J, Szende L, Borbély L, Takó J: Individual differences in the antidiuretic response induced by single doses of 1-Deamino-8-D-Arginine – Vasopressin (DDAVP) in patients with pituitary diabetes insipidus. *Int. J. Clin. Pharmacol.* 1976; 14:259-265.) Ref. 95. Újra-közölve engedéllyel.

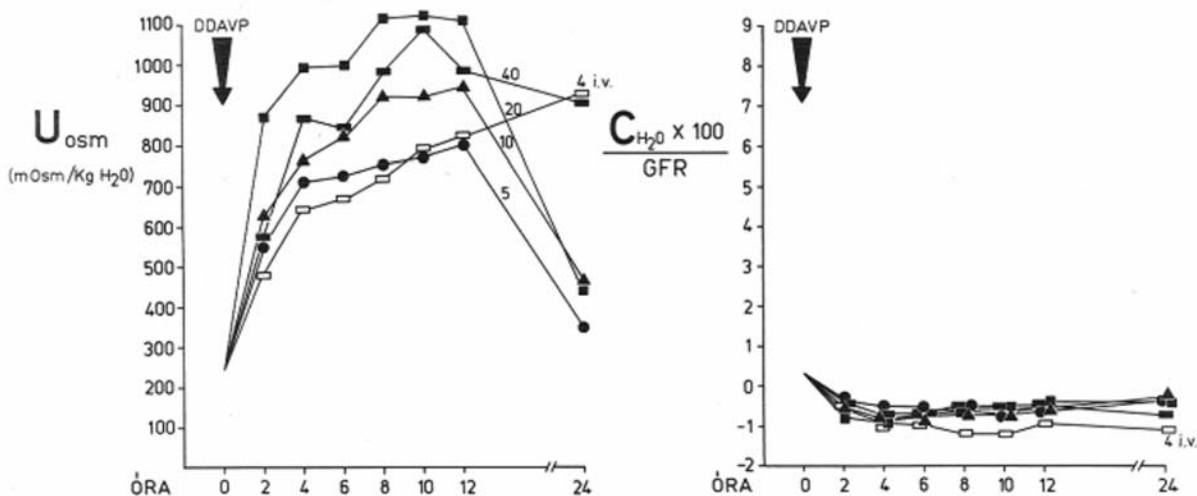


4. ábra. Az antidiuretikus hatás időgörbéi a vizeletozmolalításban (U_{osm}) és a GFR %-ában kifejezett szabadvíz-clearance-ben ($C_{H_2O} \times 100 / GFR$) 0,5 µg desmopressin intravenás (felső ábrarész), ill. 40 µg desmopressin intranasalis (alsó ábrarész) adása után neurohypophyseális diabeteses insipidus betegekben. Egy görbe egy beteget jelöl. A hatást 24 órán át vizsgáltuk. Egyetlen kis adag intravenás desmopressin 5 esetből csak 2-ben hatott 24 órán át igen jól, míg az intranasalis adott egyetlen 40 µg-os desmopressin adag hatástartama az 5 esetből csupán 1-ben nem volt optimális! Az egyes betegek között jelentős interindividális differencia figyelhető meg. (Radó, J, Marosi J, Szende L, Borbély L, Takó J: Individual differences in the antidiuretic response induced by single doses of 1-Deamino-8-D-Arginine -Vasopressin (DDAVP) in patients with pituitary diabetes insipidus. *Int. J. Clin. Pharmacol.* 1976; 14:259-265.) Ref. 95. Újra-közölve engedéllyel.

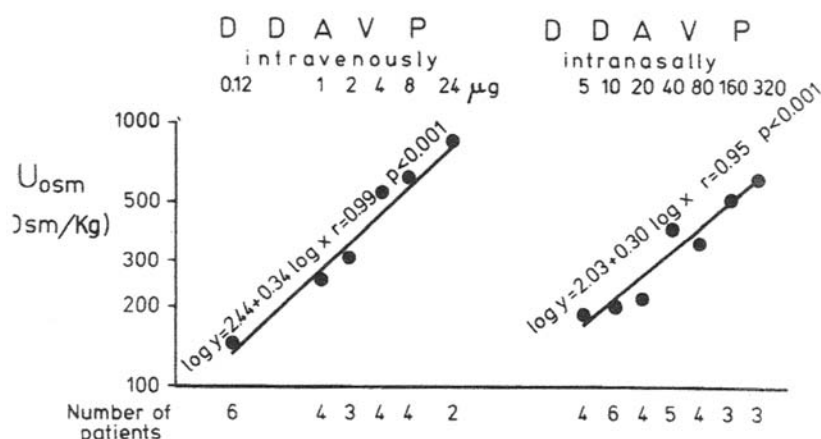


5. ábra. Az antidiuretikus hatás időgörbéi a vizeletozmolításban (U_{osm}) (alsó ábrarész) és a GFR %-ában kifejezett szabadvíz clearance-ben ($\frac{C_{H_2O} \times 100}{GFR}$) (felső ábrarész) 1 μ g desmopressin intravenás, ill. 1 μ g lysinvasopressin (LVP) intravenás adása után neurohypophysealis diabeteses insipidus betegen. Szembetűnik, hogy a (LVP) hatástartama mennyire rövid a desmopressinhez képest. (V.ö. Az 1. táblázattal). (Rado JP, Marosi J, Szende L, Borbely L, Tako J, Fischer J: The antidiuretic action of 1-deamino-8-D-arginine vasopressin (DDAVP) in man. *Int J Clin Pharmacol Biopharm* 1976; 13:199-209. Ref. 95. Újraakozlás engedéllyel).

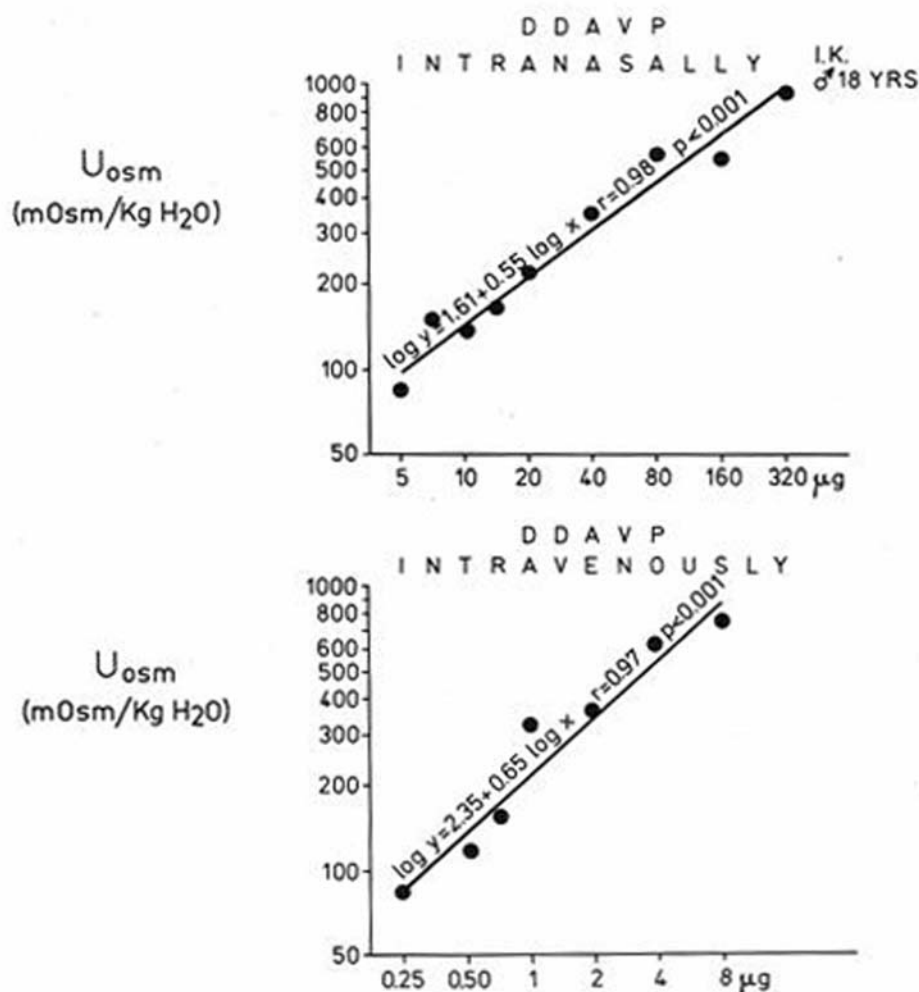
INTRANASALIS ... (egyszeri adag, μ g)



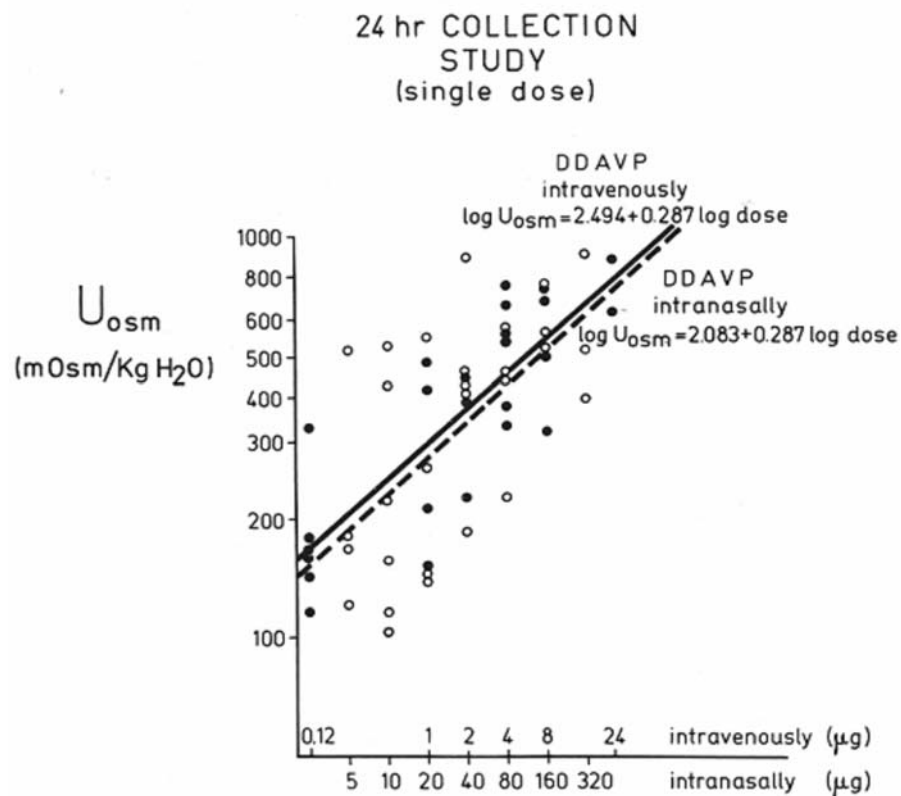
6. ábra. Az antidiuretikus hatás időgörbéi a vizeletozmolításban (U_{osm}) és a GFR %-ában kifejezett szabadvíz clearance-ben ($\frac{C_{H_2O} \times 100}{GFR}$) 5-40 μ g desmopressin intranasalis adása után, ill. 4 μ g intravenás desmopressin után egy igen jól válaszoló 42 éves enyhe neurohypophysealis diabeteses insipidusos férfibetegben. A legkisebb 5 μ g-os intranasalis adag is jó 24 órás hatást biztosít. Meggyőző a dózis-hatás összefüggés a hatás maximum vonatkozásában. A 40 μ g-os intranasalis és a 4 μ g-os intravenás adag egyenértékű a „maximális platóhatás” fenntartásában. A vizelet ozmolitása itt érzékenyebb marker a desmopressin hatás lemerésében, mint a szabadvíz clearance. (Rado JP, Marosi J, Fischer J, Tako J, Kiss N: Relationship between the dose of 1-deamino-8-d-arginine vasopressin (DDAVP) and the antidiuretic response in man. *Endokrinologie* 1975; 66:184-195.). Ref. 52.-ből ábra módosítva



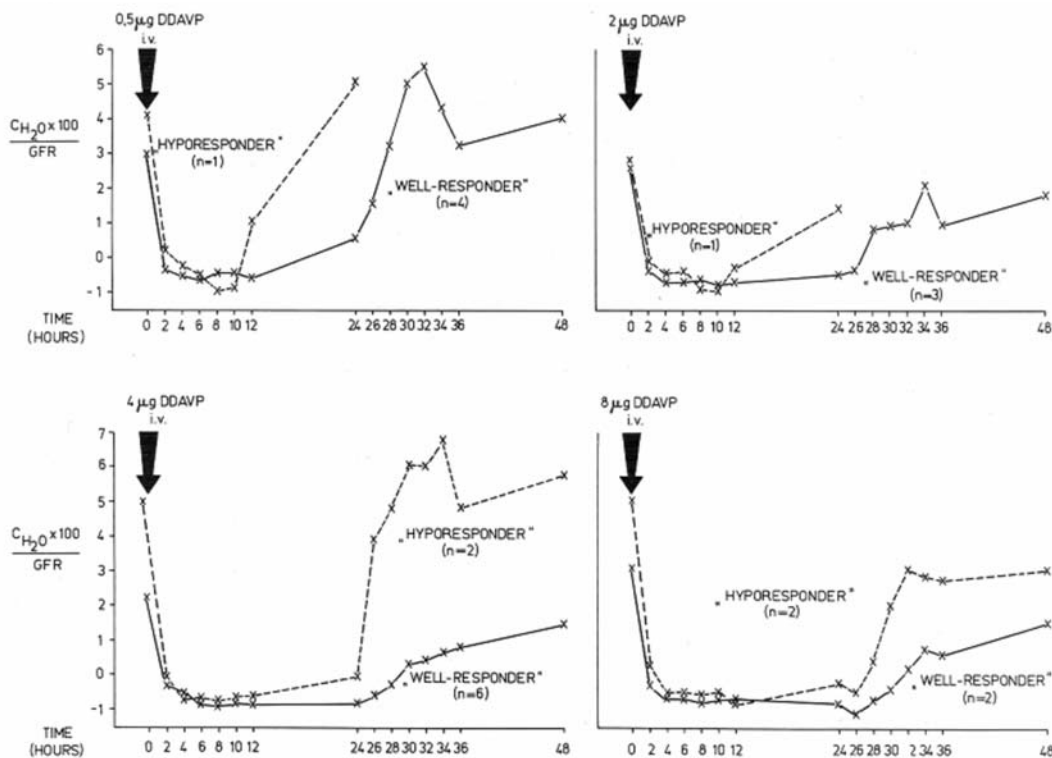
7. ábra. A betegek átlagos értékeinek felhasználásával végzett regressziós analízis alapján a desmopressin adag és a 24 órán át gyűjtött vizelet ozmolalitás (logaritmusai) közötti összefüggés neurohypophysealis diabeteses insipidusos betegekben. Az intravenás és intranasalis adagolás egyenesei gyakorlatilag egybeesnek. (Rado JP, Marosi J, Szende L, Borbely L, Tako J, Fischer J: The antidiuretic action of 1-deamino-8-D-arginine vasopressin (DDAVP) in man. *Int J Clin Pharmacol Biopharm* 1976; 13: 199-209). Ref. 95. Újraközlés engedéllyel.



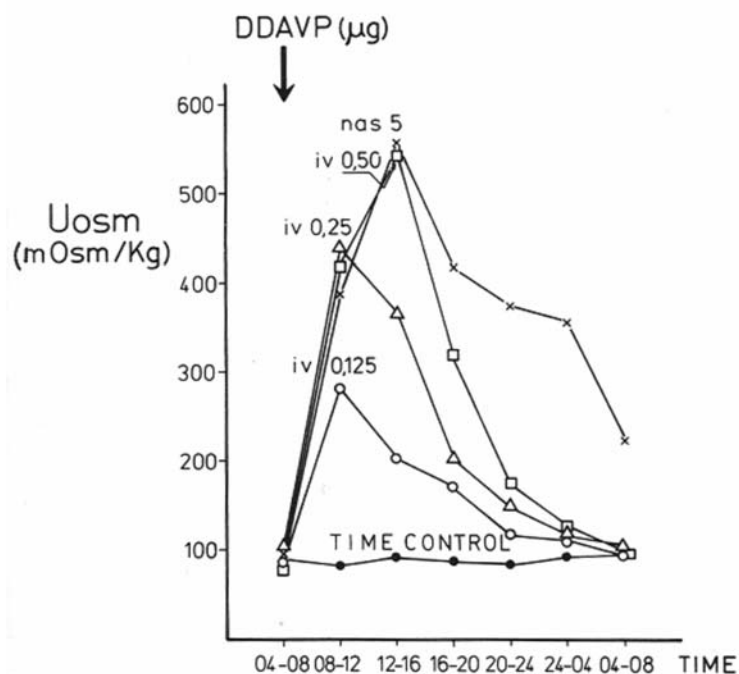
8. ábra. Egyetlen (15 éves ffi) betegen is bemutatható az előző (7. ábrában) jellemzett loglineáris összefüggés a desmopressin adag és a 24 órán át gyűjtött vizelet ozmolalitása között. Rado JP, Marosi J, Fischer J, Tako J, Kiss N: Relationship between the dose of 1-deamino-8-d-arginine vasopressin (DDAVP) and the antidiuretic response in man. *Endokrinologie* 1975; 66:184-195 Ref. 52. Újraközlés engedéllyel



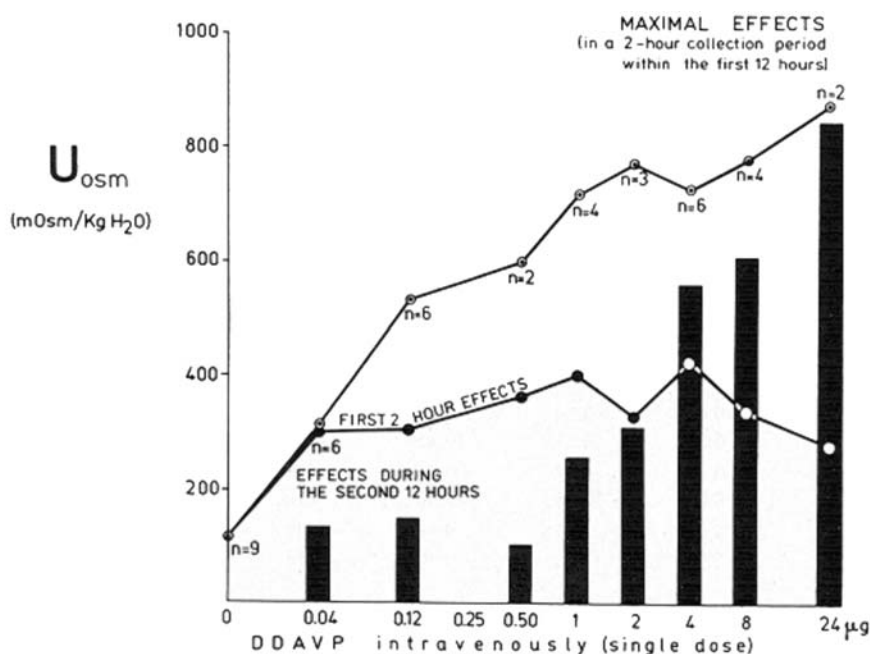
9. ábra. Valamennyi egyedi vizsgálati adatnak a statisztikai elemzésbe való bevonásával a desmopressin adag és a vizeletozmolalítás (logaritmusai) közötti összefüggés neurohypophyseális diabeteses insipidusos betegekben. Az intravenás és intranasalis adagolás egyenesei gyakorlatilag egybeesnek. (24 órán át gyűjtött vizeletminták alapján) (Rado JP, Marosi J, Fischer J, Tako J, Kiss N: Relationship between the dose of 1-deamino-8-d-arginine vasopressin (DDAVP) and the antidiuretic response in man. Endokrinologie 1975; 66:184-195.) Ref. 52. Újraközlés engedéllyel.



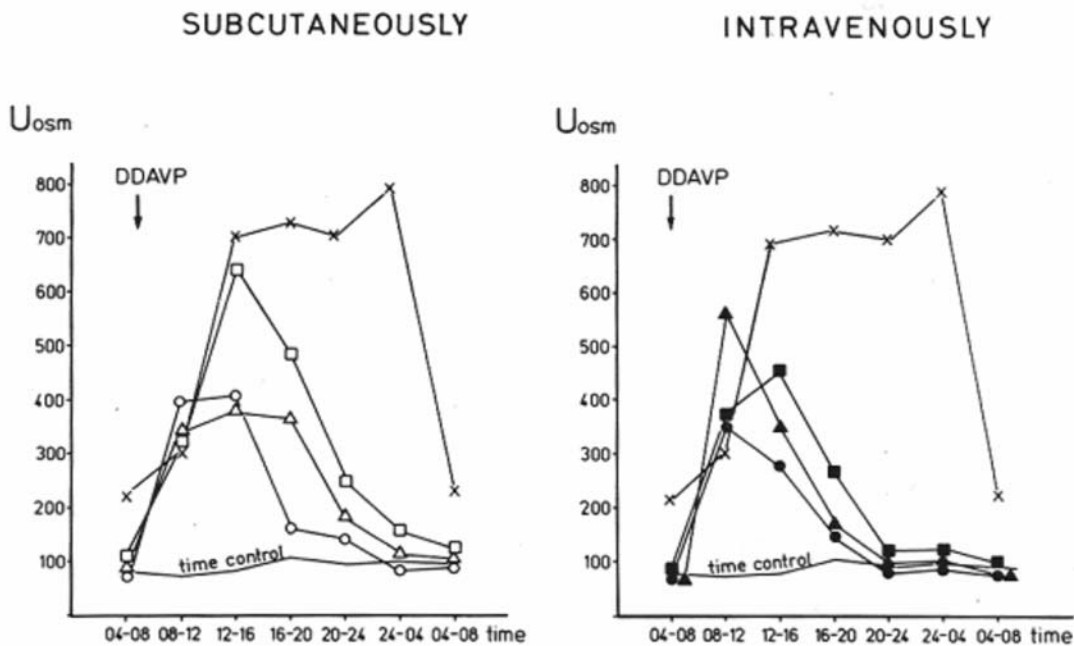
10. ábra. Az intravenás desmopressin adag (0, 5 μg – 2 μg – 4 μg – 8 μg) és a hatástartam közötti összefüggés 6 jól válaszoló („well-responder”) és 2 nehezen befolyásolható (hyposponder) neurohypophyseális diabeteses insipidusos betegben. A hatástartamot a glomerulus filtráció százalékában kifejezett szabad víz clearance ($C_{H_2O} \times 100/GFR$) változásában mértük. A magasabb desmopressin adagok jobban csökkentették a szabad víz kiválasztást mint a kisebb adagok, és a hatás is tovább tartott 48 óránál. A jól válaszoló betegekben ezek a változások kifejezettebbek voltak, mint a rosszul válaszolóokban. A rosszul válaszoló = „hyposponder” meghatározás alapja a per os antidiuretikumokra adott gyenge válasz volt. (Radó, J, Marosi J, Borbély L, Takó J,; Individual differences in the antidiuretic response induced by DDAVP in diabetes insipidus. Horm Metab Res. 1976;8:155-156.) Ref. 96.

DOSE-RESPONSE RELATIONS
IN 5 PATIENTS WITH CDI

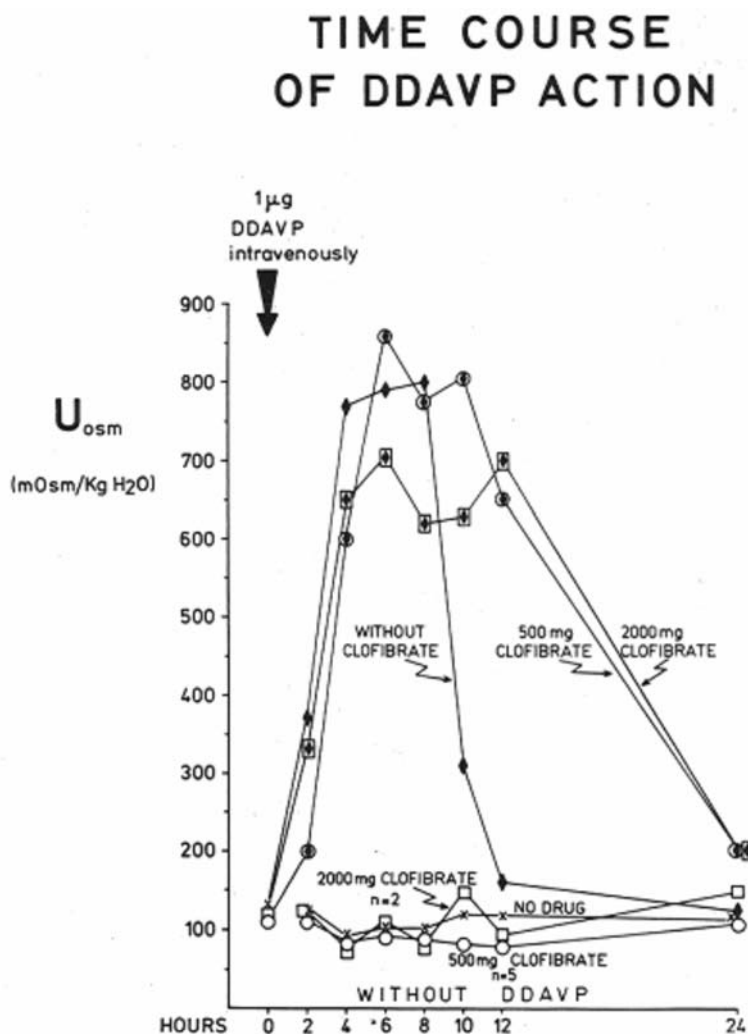
11. ábra. Intravenás *kis* desmopressin adagok átlagos hatásmaximuma és hatástartama összehasonlításban az intranasalisan, egyízben adott 5 µg hatásaival. Az intranasalis adagolás előnye látható. 5 neurohypophysealis diabeteses insipidusos betegben átlagos vizelet ozmolalitásban kifejezve. (Radó J. Nem közölt adatok.)



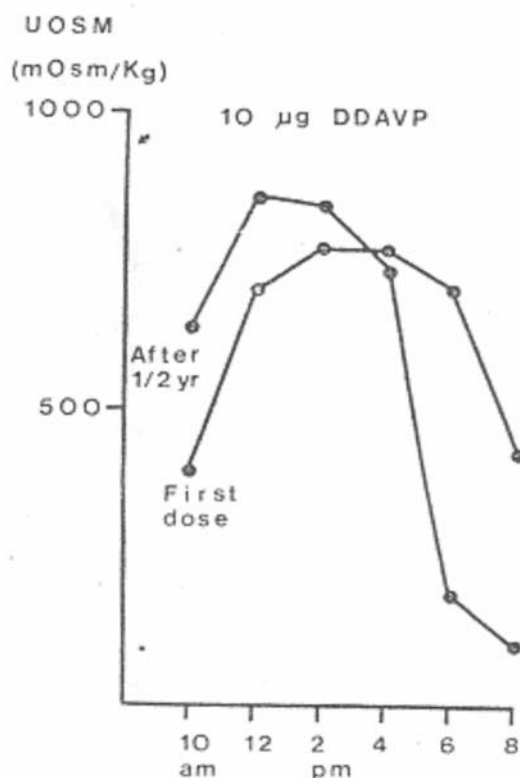
12. ábra. Az intravenásan adott desmopressin emelkedő adagjainak vizelet ozmolalitás hatás maximuma a beadás utáni első 2 órában gyakorlatilag azonos minden adag esetében; összehasonlításban az erősen dóziszfüggő „csucshatással” (csucshatás= az első 6 két óras vizeletgyűjtésből bármelyik 2 óras időszak, amelyikben a vizelet ozmolalitás a legmagasabb) és az egy porcióban gyűjtött második 12 óras vizelet (este 8-reggel 8-ig) ozmolalitásával. A nagyon nagy adagok csucshatása és az éjszakai 12 óras gyűjtés ozmolalitása közel megegyezett (tökéletes „plato” hatás). Rado JP, Marosi J, Szende L, Borbely L, Tako J, Fischer J: The antidiuretic action of 1-deamino-8-D-arginine vasopressin (DDAVP) in man. *Int J Clin Pharmacol Biopharm* 1976;13: 199-209). Ref.95. Ujra közlés engedéllyel.



13. ábra. Subcutan, illetve intravenásan adott azonos desmopressin adagok (0, 04 μ g – 0,12 μ g – 0,5 μ g – 1 μ g – 4 μ g) hatás maximuma, ill. hatástartama átlagosan 3 neurohypophysealis diabeteses insipidusos betegben. A hatás közel azonos volt függetlenül az adagolási módtól. (Radó J és Radó Julia: Nem közölt adatok)



14. ábra. Az antidiuretikus hatás időgörbéi 1 μ g desmopressin intravenás adása után clofibrat nélkül majd 500 mg, ill. 2000 mg clofibrat adása után, ill. desmopressin nélkül („idő kontrol”) egy „neurohypophysealis diabeteses insipidus” esetben. A hatást 24 órán át vizsgáltuk. (Rado JP, Marosi J: Prolongation of duration of action of 1-deamino-8-D-arginine vasopressin (DDAVP) by ineffective doses of clofibrate in diabetes insipidus. Hormone metabolic research 1975 Nov; 7(6):527-8. (47) Újra közlés engedéllyel)



15. ábra. 10 µg intranasalis desmopressin hatása a kezelés bevezetésekor majd fél év múlva egy neurohypophysealis diabetes insipidus esetben. Rado JP: Response to vasopressin analogues in diabetes insipidus, *New Engl J Med* 295: 393 (1976) (54) (Újra közlés engedéllyel)

IRODALOM

1. Rado JP: Mechanism of „thiazide” antidiuresis. *Lancet* 1965; (2) 1015.
2. Rado JP, Tako J, Szilágyi L, Hammer S.: Studies on the mechanism of chlorothiazide antidiuresis in diabetes insipidus and psychogenic polydipsia. *Z Ges Inn Med Ihre Grenzgeb* 1966; 21:425-431.
3. Rado JP, Banos Cs, Marosi J, Tako J, Szilágyi L: Furosemide antidiuresis. *Lancet* 1967; (2): 569.
4. Rado JP, Borbely L, Tako J, Banos C: Effects of furosemide on antidiuresis and antinatriuresis induced by angiotensin. *Med Pharmacol Exp Int J Exp Med.* 1967; 17(4):373-7
5. Rado JP, Borbely L, Tako J, Banos C. Use of furosemide for evaluation of the urinary concentrating mechanism in chronic pyelonephritis. *J Amer Geriatr Soc* 1968 Jul; 16(7):804-13.
6. Rado JP, Borbely L, Szende L, Tako J: Changes in distal sodium reabsorption during angiotensin infusion in response to furosemide. *Pharmacology* 1968; 1: 369-374.
7. Radó J, Bános Cs, Marosi J, Borbély L, Takó J, Kovács I, Szilágyi L.: A furosemid (Lasix) diuretikus és antidiuretikus hatásának vizsgálata diabetes insipidusban. *Magyar Belorvosi Archivum* 1968; 21:178.
8. Radó J, Borbély L, Takó J, Bános Cs: Diabetes mellitus és nephrogen diabetes insipidus együttes előfordulása: A pyelonephritissel járó koncentrációs zavar mechanizmusának vizsgálata. *Magyar Belorvosi Archivum* 1968; 21: 97.
9. Rado JP, Banos C, Marosi J, Borbely L, Tako J: Investigation of diuretic and antidiuretic properties of furosemide in diabetes insipidus. *Endokrinologie.* 1968;53(3):253-60.
10. Rado JP, Szende L: Use of hypertonic saline, clopamide and furosemide for evaluation of the concentrating defect in pitressin-treated diabetes insipidus. *Med Exp Int J Exp Med* 1968; 18:185-190.)
11. Rado JP, Szende L, Tako J, Banos C, Borbely L. Further studies on the sites of action of clopamide and furosemide. *J Clin Pharmacol New Drugs.* 1969 Mar-Apr; 9(2):99-103.
12. Rado JP, Szende L, Borbely L, Banos C, Tako J: Paradoxical increase in renal concentrating operation in response to furosemide during hypertonic saline infusion in man. *Med Exp Int J Exp Med.* 1969;19(5):254-66.
13. Rado JP, Borbely L, Szende L, Tako J. Extreme antidiuresis in response to chlorpropamide administered intravenously during angiotensin infusion in diabetes insipidus. *Med Exp Int J Exp Med.* 1969;19(5):245-53
14. Rado J, Borbely L, Szende L, Tako J, Szam I. Chlorpropamide antidiuresis. *Lancet.* 1969 Aug 23;2(7617):433-4.

15. Rado JP, Borbely L, Szende L, Tako J. Studies on the mechanism of „chlorpropamide antidiuresis” in diabetes insipidus. *Endokrinologie*. 1970; 55(5):366-82.
16. Rado JP, Marosi J, Tako J. Concentrating power of the kidney after five years of pitressin-tannate therapy in a patient with diabetes insipidus untreated for 13 years. (Investigations during intravenous administration of hypertonic sodium chloride, lysine-vasopressin, clopamide and furosemide). *Endokrinologie*. 1970; 55(5):359-65.
17. Rado JP, Borbely L, Szende L, Tako J. Relationship between the dose of chlorpropamide administered intravenously and the antidiuretic effect in diabetes insipidus. *Pharmacology*. 1970; 3(2):122-8
18. Rado JP, Szende L, Borbely L. Effects of ethacrynic acid on specific renal functions without and during angiotensin infusion in man. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1970 Jul; 186(1):142-54.
19. Rado JP, Borbely L. Evidences for proximal tubular site of action of intravenous ethacrynic acid (Lyovac-Edecrin) obtained during antitensin infusion in diabetes insipidus. *Endokrinologie* 1970; 56(3):309-18.
20. Rado JP, Szende L, Tako J, Borbely L. Studies on the sites of action of ethacrynic acid and furosemide during angiotensin infusion. *J Clin Pharmacol New Drugs*. 1970 Nov-Dec; 10(6):375-81.
21. Szam I, Rado JP, Borbely L, Szigeti L, Tako J. Clinico-pharmacological investigations with chlorpropamide in diabetes insipidus associated with diabetes mellitus. *Endokrinologie* 1970 Apr; 56(1):109-17.
22. Borbely L, Radó J, Szende L, Takó J: A „chlorpropamid antidiuresis” mechanizmusának vizsgálata diabetes insipidusban. *Magyar Belorvosi Archivum* 1970; 23: 26.
23. Radó J, Borbely L, Szende L, Takó J: A clopamid és a furosemid hatása a nátrium reabsorptióra a distális nephronban angiotensin infúzió alatt. *Magyar Belorvosi Archivum* 1970; 23:197-202.
24. Radó J: A koncentráció mechanizmus működésének változása diabetes insipidusban pitressin és diureticum hatására. *Magyar Belorvosi Archivum* 23: 3-19 (1970)
25. Szam I, Rado J, Borbely L, Szigeti L, Tako J. Clinical and pharmacologic studies in diabetes insipidus complicated by diabetes mellitus *Orvosi Hetilap* 1970 Feb 22; 111(8):438-44.
26. Rado JP, Szende L, Borbely L. Investigation of the antidiuretic effect of high doses of intravenous chlorpropamide during excessive solute excretion induced by the combination of furosemide and clopamide in patients with diabetes insipidus. *Endokrinologie*. 1970;56(2):196-205.
27. Szende L, Rado J, Borbely L, Tako J. Clinical value and action of chlorpropamide in diabetes insipidus, based on 12 cases *Orvosi Hetilap* 1971 Jun 6; 112(23):1333-8.
28. Rado JP, Borbely L. Enhancement of polyuria by glibenclamide in diabetes insipidus. *Lancet*. 1971 Jul 24; 2(7717):216.
29. Rado J, Szende L, Tako J, Goth E, Fovenyi J. Clinical value of the combination of vasopressin and chlorpropamide in cases of refractory diabetes insipidus *Orvosi Hetilap* 1972 Feb 6; 113(6):307-9.
30. Rado JP, Szende L, Tako J, Goth E, Fovenyi J. Clinical value of the combination of vasopressin and chlorpropamide in a patient with „refractory” diabetes insipidus. *Endokrinologie*. 1972 Feb; 59(2):203-12.
31. Rado JP, Borbely L: Glybenclamide enhancement of polyuria in patients with pituitary diabetes insipidus (preliminary report). 1972; 59: 397-402.
32. Rado JP: Water intoxication during carbamazepine treatment. *Brit Med J* 1973; 3: 479 (1973)
33. Radó J, Andor M, Marosi J, Takó J: A chlorpropamid hypoglykaemia megelőzése diazoxiddal diabetes insipidusban és hypophysis elülsőlebeny insuficienciában szenvedő betegen. *Medicus Universalis* 6: 13 (1973)
34. Rado JP, Marosi J, Szende L, Tako J. Clinical value of the combinations of carbamazepine (tegretol), chlorpropamide (diabinese) and vasopressin in the treatment of pituitary diabetes insipidus. *Endokrinologie*. 1973 Dec; 62(3):297-309.
35. Tako J, Rado J. Current trends and problems in the treatment of diabetes insipidus. *Orvosi Hetilap* 1974 Feb 4; 115(8):427-30.
36. Rado J, Pato E. Schwartz-Bartter syndrome following long-term DDAVP therapy in a patient with diabetes insipidus. *Orvosi Hetilap* 1983 May 29; 124(22):1323-6.
37. Radó J, Marosi J, Szende L, Juhas É, Takó J, Fischer J: A chlorpropamid (Diabinese) és a carbamazepin (Tegretol) együttes alkalmazása a diabetes insipidus nehezen befolyásolható eseteiben. *Magyar Belorvosi Archivum* 27: 59 (1974)
38. Rado JP, Szende L, Marosi J, Juhas E, Sawinsky I, Tako J. Inhibition of the diuretic action of glibenclamide by clofibrate, carbamazepine and 1-deamino-8-d-arginine-vasopressin (DDAVP) in patients with pituitary diabetes insipidus. *Acta Diabetol Lat*. 1974 May-Jun; 11(3):179-97.
39. Rado JP, Szende L. Inhibition of clofibrate-induced antidiuresis by glybenclamide in patients with pituitary diabetes insipidus. *J Clin Pharmacol New Drugs*. 1974 May-Jun; 14(5-6):290-5
40. Rado JP. Combination of carbamazepine and chlorpropamide in the treatment of „hypo-responder” pituitary diabetes insipidus. *J Clin Endocrinol Metab*. 1974 Jan; 38(1):1-7.
41. Rado JR, Szende L, Marosi J. Influence of glyburide on the antidiuretic response induced by 1-deamino-8-D-arginine vasopressin (DDAVP) in patients with pituitary diabetes insipidus. *Metabolism*. 1974 Nov; 23(11):1057-63.
42. Rado JP, Borbely L, Szende L, Fischer J, Tako J: Investigation of the diuretic effect of glibenclamide in healthy subjects and in patients with pituitary and nephrogenic diabetes insipidus. *Hormone Metabolic Research* 1974 Jul; 6(4):289-92.
43. Rado JP, Borbely L, Szende L, Tako J. Decreased antidiuretic response to lysine-vasopressin after acute administration of glibenclamide in healthy subjects. *Acta Diabetol Lat*. 1974 Jan-Feb; 11(1):18-21.
44. Rado JP, Szende L, Tako J. Drug-induced inhibition of the diuretic response to water loading in partial vasopressin responsive nephrogenic diabetes insipidus. *Int J Clin Pharmacol*. 1974 Jul; 10(1):64-9.
45. Radó JP, Borbely L: Inhibition of the antidiuretic effect of 1-deamino-8D-arginine vasopressin (DDAVP) by glibenclamide in water-loaded healthy subjects. *Horm Metab Res* 1975; 7:104.
46. Rado JP, Marosi J: Prolongation of duration of action of 1-deamino-8-D-arginine vasopressin (DDAVP) by ineffective doses of clofibrate in diabetes insipidus. *Hormone Metabolic Research* 1975 Nov; 7(6):527-8.
47. Rado JP, Borbely L. Inhibition of the antidiuretic effect of 1-deamino-8d-arginine vasopressin (DDAVP) by glibenclamide in water-loaded healthy subjects. *Endokrinologie*. 1975 Sep; 66(1):88.
48. Rado JP. Evidence for permanent enhancement of residual ADH induced by antidiuretic agents (chlorpropamide, carbamazepine, clofibrate) in patients with pituitary diabetes insipidus. *Endokrinologie*. 1975 Jan; 64(2):217-22.

49. Rado JP, Juhos E, Sawinsky I. Dose-response relations in drug-induced inappropriate secretion of ADH: effects of clofibrate and carbamazepine. *Int J Clin Pharmacol Biopharm.* 1975 Oct; 12(3):315-9.
50. Rado J, Szende L, Borbely L, Marosi J, Juhos E, Tako J. The diuretic action of a new antidiabetic drug (glybenclamide *Orvosi Hetilap* 1975 Feb 2; 116(5):249-53.
51. Rado JP, Marosi J, Fischer J, Tako J, Kiss N: Relationship between the dose of 1-deamino-8-d-arginine vasopressin (DDAVP) and the antidiuretic response in man. *Endokrinologie* 1975; 66:184-195.
52. Rado JP, Marosi J, Szende L, Borbely L, Tako J, Fischer J: The antidiuretic action of 1-deamino-8-D-arginine vasopressin (DDAVP) in man. *Int J Clin Pharmacol Biopharm* 1976; 13: 199-209.
53. Rado JP: Response to vasopressin analogues in diabetes insipidus, *New Engl J Med* 1976; 295:393.
54. Rado JP. Decreased antidiuretic response in diabetes insipidus during prolonged treatment with carbamazepine presumably due to enzym-induction. *Endokrinologie* 1976 Jul; 67(3):322-30.
55. Rado JP, Marosi J. Lengthening of the duration of action of DDAVP by „ineffective” doses of clofibrate in patients with pituitary diabetes insipidus. *Endokrinologie* 1976 Jun; 67(2):220-9.
56. Rado JP: Decreased antidiuretic response in diabetes insipidus during prolonged treatment with carbamazepine presumably due to enzym-induction. *Endokrinologie* 1976 Jul;67(3):322-30.
57. Rado JP, Marosi J, Fischer J: Shortened duration of action of 1-deamino-8-D-arginine vasopressin(DDAVP) in patients with diabetes insipidus requiring high doses of peroral antidiuretic drugs. *J Clin Pharmacol New Drugs.* 1976 Oct; 16(10 Pt 1):518-24.
58. Szende L, Rado JP: [Letter: Significance of enzyme induction in decrease in the anti-diuretic effect of carbamazepine].*Nouv Presse Med.* 1976 Mar 20;5(12):798-9.
59. Rado JP, Marosi J, Fischer J: Comparison of the antidiuretic effects of single intravenous and intranasal doses of DDAVP in diabetes insipidus. *Pharmacology* 15: 40-45 (1977)
60. Rado JP, Simatupang T, Boer P, Dorhout Mees EJ. Pharmacologic studies in Bartter's syndrome: effect of DDAVP and indomethacin on renal concentrating operation. Part II. *Int J Clin Pharmacol Biopharm.* 1978 Jan;16(1):22-6.
61. Rado JP:1-desamino-8-D-arginine vasopressin (DDAVP) concentration test.*AM J MED SCI* 275: 43-52 (1978)
62. Radó J, Vönöczky K, Csabuda M, Karácsony É: Viz-intoxicatio. *Magyar Belorvosi Archivum* 37: 197-203 (1984)
63. Rado J, Pato E, Czigner J, Faber K. Pseudoresistance to DDAVP in diabetes insipidus. *Orvosi Hetilap* 1985 Aug 18;126(33):2043-6.
64. Rado J, Csanyi P, Gercsak G, Osvath J.Water intoxication in mentalpatients (study of the effects of psychotropic drugs and smoking). *Orvosi Hetilap* 1986 Dec 7; 127(49):2993-9.
65. Rado JP: Drug-induced electrolyte disturbances. *Giorn Ital Chim Clin* 12: 173 (1987) ID1
66. Rado J, Gercsak G, Horvath F. Diuretic-induced pseudo-Bartter syndrome in idiopathic edema *ORVOSI HETILAP* 1988 Aug 7; 129(32):1703-5.
67. Radó J, Csanyi P. Hyponatremia caused by water intoxication induced by diuretics. *Orvosi Hetilap* 1989 Jan 1; 130(1):25-6.
68. Vönöczky K, Rado J. The effect of carbamazepine on water metabolism in epileptics. *Orvosi Hetilap* 1989 Jan 29; 130(5):267-8.
69. Rado J, Zdravkova S.Lithium-induced chronic water-metabolism disorder (nephrogenic diabetes insipidus) *Orvosi Hetilap* 1991 Sep 8; 132(36):1987-90.
70. Radó J: Eukalaemiás diuresis: Glibenclamid egy újfajta diureticum koncepciója. *Hypertonia És Nephrologia* 3: 310-313 (1999)
71. Rado J. Electrolyte disorders caused by drugs *ORVOSI HETILAP* 1988 Jan 3;129(1):25-31.
72. Rado J. Nephrogenic diabetes insipidus *ORVOSI HETILAP* 1998 Mar 8;139(10):559-63.
73. Radó J Nephrogen diabetes insipidus. In: Kakuk Gy (szerk.) *Klinikai Nephrologia*, Budapest, Medicina, 2004. pp. 375
74. Rado JP, Tako J, Szabo T, Banos C: Diuretic and antidiuretic effects of furosemide before and during the early period of pitressin therapy in diabetes insipidus. *Endokrinologie.* 1969; 54(1):26-35.
75. Radó J: Polyuriás szindrómák. (Előkészületben)
76. Singer II, Forrest JN.Jr. Drug-induced states of nephrogenic diabetes insipidus. *Kidney Int.* 1976, 10, 82-95.
77. Fujiwara TM, Bichet DG:Review Molecular Biology of Hereditary Diabetes Insipidus *J Am Soc Nephrol* 16: 2836–2846, 2005.
78. Gross P, Palm A: Thiazides:do they kill? *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:2299-2301.
80. Hasler U, Mordasini D, Bens M, Bianchi M, Cluzeaud Fr, Rousselot M, Vandewalle A, Fe´ raille E, Martin Pierre-Yves: Long Term Regulation of Aquaporin-2 Expression in Vasopressin-responsive Renal Collecting Duct Principal Cells. *J Biological Chemistry* 2002, 277, No. 12, 10379-10386,
81. Janjua NR, Jonassen TEN, Langhoff S, Thomsen K, Christensen S. Role of Sodium Depletion in Acute Antidiuretic Effect of Bendroflumethiazide in Rats with Nephrogenic Diabetes Insipidus.*J Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2001, October 1.Nephrogenic Diabetes Insipidus Foundation.
82. Kim GH, Lee JW, Oh YK: Antidiuretic effect of hydrochlorothiazide in lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus is associated with upregulation of aquaporin-2, Na-Cl co-transporter and epithelial sodium channel. *J. Am Soc Nephrol* 2004; 15:2836-2843.
83. Marples D, Christensen S, Christensen EI, Ottosen PD, Nielsen S: Lithium induced Downregulation of Aquaporin-2 Water Channel Expression in Rat Kidney Medulla. *J Clinical Investigation* 1995, April. Nephrogenic Diabetes Insipidus Foundation.
84. Mizuno, H, Fujimoto, S, Sugiyama Y, Kobayashi M, Ohro Y, Uchida S, Sasaki S, Togari H. Successful Treatment of Partial Nephrogenic Diabetes insipidus with Thiazide and Desmopressin. *Hormone Research* 2003, January Nephrogenic Diabetes Insipidus Foundation.
85. Moses AM, Scheinman SJ: Hereditary vasopressin resistance in man and mouse.In: *The Neurohypophysis:A window on brain function.* Ed. North WG, Moses AM. Ann. New York Acad Sci. 1993 Volume 689. psychogen polydipsia.233-250.
86. Moses AM: Clinical and laboratory features of central and nephrogenic diabetes insipidus and primary polydipsia. In:*The Neurohypophysis.* Ed. Reichlin, S. Plenum, New York, 1984. psychogen polydipsia.115-135.
87. Moses AM, Scheinman SJ, and Openheim A. Marked hypotonic polyuria resulting from nephrogenic diabetes insipidus with partial sensitivity to vasopressin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1984; 59:1044-1049.
88. Nielsen S, Marples, D, Frochler, I, Knepp M, Agre P. The aquaporin family of water channels in kidney: An update on physiology and pathophysiology of aquaporin-2. *Kidney Int.* 1996; 49:1718-1723.

89. Nielsen T-H, Kwon J, Frokiaer, MA, Knepper, and S. Nielsen: Lithium-induced NDI in rats is associated with loss of {alpha}-ENaC regulation by aldosterone in CCD. *Am J Physiol Renal Physiol*, May 1, 2006; 290(5): F1222-F1233.
 90. Nielsen J, Kwon, T-H, Praetorius, J Frokiaer, J Knepper, M A Nielsen S. Aldosterone increases urine production and decreases apical AQP2 expression in rats with diabetes insipidus. *Am J Physiol Renal Physiol*, February 1, 2006; 290(2): F438-F449.
 91. Radó J: A fagyáspontcsökkenéstől az ozmolalitásig (Korányi Sándor Emlékelőadás 2004 alapján) *Hypertonia és Nephrologia* 2005; 9:4-13.
 92. Rojek, J, Nielsen, H. L. Brooks, H. Gong, Y.-H. Kim, T.-H. Kwon, J. Frokiaer, and S. Nielsen: Altered expression of selected genes in kidney of rats with lithium-induced NDI. *Am J Physiol Renal Physiol*, June 1, 2005; 288(6): F1276-F1289.
 93. Radó J, Zdravkova Sz: Effect of indomethacine and calcitonin during administration of 1-deamino -8-D-arginin-vasopressin (dDAVP) on free water clearance in nephrogenic diabetes insipidus (NDI). XIIth International Congress of Nephrology. June 13-18, 1993. Jerusalem, Israel.
 94. Radó, J, Marosi J, Szende L, Borbély L, Takó J, Fischer J: Vizsgálatok egy új szintetikus vasopressin-származékkal emberen. *Orv Hetil.* 1976. 117:775-778.
 95. Radó, J, Marosi J, Szende L, Borbély L, Takó J: Individual differences in the antidiuretic response induced by single doses of 1-Deamino-8-D-Arginine -Vasopressin (DDAVP) in patients with pituitary diabetes insipidus. *INT J CLIN PHARMACOL BIOPHARM* 1976;14:259-265.
 96. Radó, J, Marosi J, Borbély L, Takó J: Individual differences in the antidiuretic response induced by DDAVP in diabetes insipidus. *HORM METAB RES.* 1976;8:155-156.
 97. Radó J, Szende L: Distális renális tubuláris acidózis, polycystás vese és nephrogen diabetes insipidus együttes családi előfordulása. *Orv Hetil* 1995; 136,995-1001.
-

Beszámoló az I. Hámori Artur Belgyógyászati Napról

Wittmann István

II. sz. Belgyógyászati Klinika és Nephrologiai Centrum, Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar

2007. március 24-én első alkalommal került megrendezésre a *Hámori Artur Belgyógyászati Nap* a pécsi II. Sz. Belgyógyászati Klinikán. A rendezvényen a pécsi professzor szellemi hagyatéka előtt tisztelegtek az egykori tanítványok és az utódok. Az ország szinte minden tájáról érkeztek szakemberek a konferenciára, melynek az a II. sz. Belgyógyászati Klinika és Nephrologiai Centrum adott otthont, amelyet a rendezvény névadója, a legendás professzor, Hámori Artur alapított. A rendezvény apropóját az adta, hogy Hámori professzor március 18-án született és március 22-én halt meg.

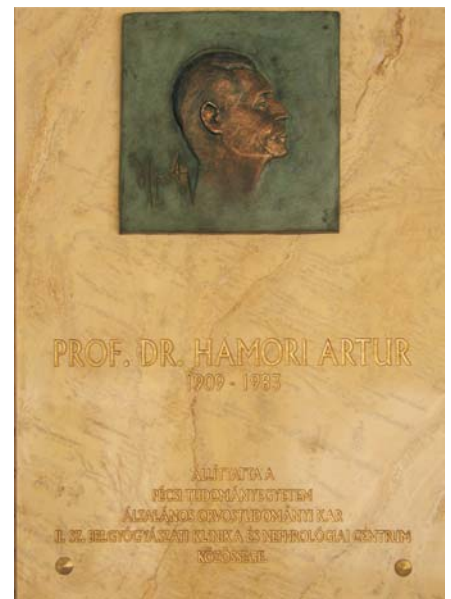
A rendezvény célkitűzése a megemlékezés mellett a nephrologia aktualitásainak megbeszélése és a hagyományteremtés is volt. A szervezők elképzelése szerint a jövőben is minden évben összehívják a belgyógyászokat, hogy a szakma néhány újdonságát megbeszéljék. Ahogyan Hámori professzor a nephrologia mellett a belgyógyászat számos területén alkotott maradandót, úgy a szervezők a találkozók tematikáját a belgyógyászat egyéb területeire is ki szeretnék terjeszteni. A klinika ígérete szerint a közeljövőben kiadják Hámori Artur professzor munkáinak gyűjteményes kötetét, a „Hámori összes”-t.

A rendezvény délelőtt tíz órakor ünnepélyes megnyitóval kezdődött, melyen Tasnádi Péter, Pécs Megyei Jogú Város polgármestere, Prof. Dr. Lénárd László, a PTE rektora, Prof. Dr. Kovács L. Gábor, a PTE Orvos- és Egészségtudományi Koordináló Központ elnöke, Prof. Dr. Németh Péter, a PTE Általános Orvostudományi Karának dékánja mondott köszöntőt. Közvetlenül a megnyitót követően került sor a nap fénypontjára: Hámori Artur professzor tiszteletére állított

emléktábla leleplezésére. A klinika bejáratát díszítő bronz emléktábla alkotója Soltra Elemér professzor, aki már számos kiváló alkotással örökítette meg a pécsi orvoslás nagy egyéniségeinek emlékét. Mostani alkotása sem szokványos, a művész szavaival idézve: „Hámori professzor karizmájának szimbóluma.”

Az emléktábla-avatás alkalmából Dr. Süle Tamás főorvos emlékezett meg a neves belgyógyász professzor-ról, összefoglalva életútját:

„Kereken kilencven éve, 1909. március 18-án, Újvidéken született Hámori Artur professzor, akinek legendává patinásodott tanításaira ma is gyakran hivatkoznak szakmai fórumokon. Középiskoláit és az egyetemet Szegeden végezte. 1935-ben avatták doktorrá. Orvosi pályáját a szegedi belklinikán kezdte,



A megemlékezésen felavatott emléktábla



Az I. Hámori Artur Belgyógyászati Nap jelképe. A bal panel Soltra Elemér professzor munkája, amely a medicinát, a nephrologiát, a PTE AOK II. sz. Belgyógyászati Klinika és Nephrologiai Centrum régi és új épületét ábrázolja. A jobb panelen Hámori Artur látható előadás közben, az őrá jellemző tartásban.

ahol 1943-ban védte meg „A vesebajok kórtana és gyógyítása” című magántanári értekezését. 1950-ben bízták meg, hogy a pécsi egyetemen szervezze meg a II. sz. Belgyógyászati Klinikát, ahová 1951-ben nevezték ki tanszékvezető egyetemi tanárrá. Az új klinika az Irgalmas Rend államosított kórházában kezdte meg működését. Az ódon, több mint 200 éves épületegyüttesben kapott helyet a II. sz. Sebészeti Klinika is Kudász József professzor vezetésével. (...) Az ezredforduló tájékaról visszatekintve, amikor napjainkban az orvostudomány a szubspecializálódás és a modern technika bővületében él, az egészségügy pedig a monetáris diktatúra ígájában vergődik, már biztos állíthatjuk, hogy Hámosi professzor volt azon nagy orvos egyéniségek egyik utolsó mohikánja, akik még képesek voltak a klasszikus belgyógyászat eredményes művelésére. Pécsen hunyt el 74 éves korában, 1983. március 22-én.”

Süle Tamás főorvos a továbbiakban Hámosi Artur professzornak a gyógyításban és a tudományos kutatás területén szerzett érdemeit méltatta: „Kezdetben az igen mostoha körülmények miatt minden energiát a gyógyítás megszervezésére kellett fordítani, de ezt követően viszonylag hamar a tudományos kutatás is megindulhatott. Ennek irányát Hámosi professzor korábbi érdeklődési területei határozták meg, nevezetesen a nephrológia és a gastroenterológia lettek a klinika fő profiljai. Fenti témákban később figyelemre méltó eredmények születtek. A klinika lett a Dunántúli nephrológiai központja! A gastroenterológia terén pedig kiemelkedő jelentőségű volt a haematemesis és melaena korai és aktív diagnosztikájának bevezetése.”

Hámosi professzorról, mint kiváló oktatóról a következőképpen emlékezett meg Süle Tamás főorvos: „Az oktatás vonatkozásában az alapvető tárgyi feltételek is hiányoztak. Hogy csak egyet említsek: nem volt tanterem. Ezt a hiányt később sikerült megszüntetni: az Irgalmas Kórház ún. „nagy” kórterméből, amiben hajdan 40 ágy volt, egy korszerűnek mondható, kb. 180 személyes tantermet lehetett kialakítani. Az oktatás Hámosi professzor számára szent feladat volt. A tantermi „nagy előadás”-ra gondosan készült, jegyzeteit – melyeket ő „súgópapírnak” nevezett – rendszeresen



A megemlékezést megnyitók asztala. Balról jobbra: Prof. Dr. Kovács L. Gábor, Tasnádi Péter, Prof. Dr. Lénárd László, Prof. Dr. Németh Péter, Prof. Dr. Wittmann István. A kép alján balra Prof. Dr. Tigyi József látható

karbantartotta, a legújabb ismeretekkel felfrissítette. Mindig „szabadon” adott elő, nem a tankönyveket ismételte, hanem – ahogyan ő mondta – „gondolkodási mintákat” adott, melyek szükség szerint a gyakorlatban bármikor felhasználhatóak voltak. Vallotta, hogy a megfejtendő betegség olyan, mint egy sérült mozaikkép. A hiányzó részeket az orvosnak kell megtalálnia, amihez a kiindulási alap a jó anamnézis és a gondosan elvégzett fizikális vizsgálat. Legendás jegyzetéből medikusok ezrei ismerkedtek meg a belgyógyászati propedeutikával.”

Hámosi Artur professzor rendkívüli személyiségéről a következőképpen fogalmazott: „Előadásainak fénypontja a betegbemutató volt, melyet soha el nem mulasztott. Egy ilyen alkalommal született „ragadványneve”, a „Varázsló”. (A bemutatandó és régebb óta csuklástól szenvedő betegnél a megfelelő helyen megnyomva a n. phrenicust a csuklás elállt, mire a professzor: „kedves hallgatóság, itt áll Önök előtt Hámosi, a varázsló.” Ezt követően néhány perc múlva a beteg ismét csuklani kezdett, de a siker és a derűtség óriási volt. Az ilyen epizódok is hozzátartoznak a jó előadáshoz, hiszen ezek teszik vonzóvá, élvezetessé és emlékeztetessé a hallgatók számára.) Nagyon szeretett tanítani és boldog volt, ha előadásait dühöngő taps követte. Ilyenkor kifelé mentében megállt, megfogta az ajtó előtt lógó függöny szélét és egy kicsit meghajolt. Így emlékeznek rá azok, akik tőle tanulták a belgyógyászat alapjait.” Kedvelt mondatait – melyek között minden helyzetben talált odaillőt – gyakran ismételte. Ez nem felesleges viccelődés, vagy szellemes-

kedés volt, hanem tanítás! Tanítványai ma is emlékezünk rájuk, és önkéntelenül idézzük is azokat, ha a helyzet úgy kívánja. Ezek többnyire egyszerű szófordulatok voltak, de mély tartalommal bírtak. Például: „A”-nál van a hiba: azaz, ha rossz az indulás, akkor a folytatás sem lesz jó; szokatlan lelet, vagy eredmény láttán: ez vagy felfedezés, vagy hülyeség; általában az utóbbi igazolódott; a jó belgyógyász a bulldog kutya és a detektív keveréke: vagyis lankadatlanul és szívesen kell kutatni a diagnosztikus igazságot.”

Az ünnepélyes emléktábla-avató után tudományos előadások hangzottak el két szekcióban, amelyeket a hazai belgyógyász szakma neves professzorai prezentáltak. Az első szekcióban Prof. Dr. Nagy Juditot, a pécsi II. sz. Belgyógyászati Klinika és Nephrológiai Centrum korábbi igazgatóját hallgathattuk, aki a vesebetegségek progressziójáról tartott előadást. Őt követte az SZTE ÁOK Gyermekklinika igazgatója, a Magyar Nephrologiai Társaság elnöke, Prof. Dr. Túri Sándor, aki a nephrosis syndroma kezeléséről tartott összefoglalót. A tudományos program első szekciója Dr. Radó János egyetemi magántanár két előadásával zárult, amelyekből a diuretikus kezelésről kaphattunk új ismereteket, illetve „Találkozásom Hámosi Arturral” című előadásából a közönség Radó Tanár Úr Hámosi professzorral kapcsolatos személyes élményeit élhette át.

A második szekcióban Prof. Dr. Rosivall Lászlót a SE ÁOK Kórélettan

Intézetéből hallgathattuk, aki a glomeruláris filtráció új szabályozási mechanizmusairól tartott előadást. Ezt követően *Prof. Dr. Sulyok Endre* a BMK Kerpel-Frónius Ödön Gyermekegészségügyi Központ igazgatója „Az aquaporinok szerkezete és működése. Klinikai vonatkozások.” című előadását hallgathattuk meg. A második szekciót *Prof. Dr. Wittmann István* a PTE ÁOK II. sz. Belgyógyászati Klinika és Nephrológiai Centrum igazgatója zárta „Nephropathia diabetica.” című előadásával.

Összefoglalva úgy gondoljuk, hogy az első alkalommal megrendezett Há-mori Artur Belgyógyászati Nap méltó módon tudott emléket állítani a klinika neves alapító-professzorának. A tudományos szekciók előadásai sok újdonsággal és érdekes információval szolgáltak. Csak remélhetjük, hogy a most megrendezett konferenciával egy nemes hagyományt alapozott meg a klinika és a jövőben ez az esemény évről-évre megrendezésre kerülhet.





The 14th Budapest Nephrology School (Nephrology, Hypertension, Dialysis, Transplantation)

Under the Auspices of ISN and ERA-EDTA August 25–30, 2007

Semmelweis University
Worldwide Hungarian Medical Academy
Avicenna College
University of Toronto
Vanderbilt University Medical Center
International Society for Pathophysiology
Hungarian Kidney Foundation

Dear Colleague,

It is my pleasure to cordially invite you to the **14th Budapest Nephrology School** organized by the Hungarian Kidney Foundation at the Semmelweis University, under the auspices of ISN and ERA-EDTA.

During this **one-week program**, our distinguished international speakers provide updates in nephrology, hypertension, dialysis and transplantation. In fact, we cover the field from molecule to bedside, from most recent scientific advances to the current clinical approaches. You will also enjoy the close interaction with the faculty in small group workshops. You are encouraged to bring your own cases, raise questions and consult your colleagues.

We have acted, based on experience from previous successful years to keep our standards high, invite internationally known speakers, provide the most optimum environment, encourage interaction and at the same time reduce the participation fee to the minimum. Our success is reflected by the increasing number of participants who have repeatedly attended the school. You will also enjoy our exciting social programs.

The 13th Budapest Nephrology School was accredited by the European Accreditation Council for Continuing Medical Education (EACCME) for 30 CME credits. We are expecting to have similar evaluation for the 14th School as well.

Participation fee: 790 EUR (A limited number of fellowships are available*)

This fee includes:

- **Attendance to nephrology refresher course**
- **Accommodation** in a three star hotel from August 25 to 30 in a double bed room
- **Full boarding** (breakfast, lunch, dinner and refreshments)
- **Social programs** (wine tasting, visit to the Parliament, organ concert, etc.)
- **50% support for buying the book of Nephrology, Hypertension, Dialysis, Transplantation** Eds: Thomas E. Anreoli, Eberhard Ritz, László Rosivall, 2006,
- **Hungarian hospitality**

I am looking forward to seeing you in Budapest. Sincerely yours,

László Rosivall, M.D., PhD., DSc.,
President

Semmelweis University, Faculty of Medicine
Department of Pathophysiology
International Nephrology Research & Training Center
Nagyvárad tér 4, 1089 Budapest, Hungary
Tel/fax: +36-1-2100-100
E-mail: rosivall@net.sote.hu

*A good part of the actual participation fee is sponsored by the **Hungarian Kidney Foundation** and other national and international organizations for the benefit of the physicians mainly from developing countries. Furthermore, a number of young applicants from developing countries will be supported by a partial/total participation fee waiver. To apply for this opportunity you are required to send a letter stating the reasons for the request of fee waiver together with your Curriculum Vitae and a letter of recommendation. The Organizing Committee will inform you of its decision in time.

The 14th Budapest Nephrology School is accredited by the European Accreditation Council for Continuing Medical Education (EACCME) for 30 CME credits. The Course includes 43 hour scientific lectures and a final examination which can be locally evaluated according to national standards (in Hungary it is equal to 43 CME credits).

Faculty

T. Andreoli, J. Bargman, W. van Biesen, E. Cole, W. Couser, A. Covic, M. Fischereider, A. Fogó, D. Goldsmith, S. Goral, J.H. Helderman, B. Iványi, K. Jager, M. Little, O. Mehls, A. Meyrier, I. Mucsi, M. Novák, K. Olgaard, J. Peti-Peterdi, E. Ritz, G. Schulman, N. Søren, T. Tóth



PROGRAM

August 25 (Saturday)	
08:00 – 09:30	REGISTRATION
	Venue: Hungarian Academy of Sciences Roosevelt tér 9. Budapest
	Joint Scientific Meeting of the Department of Medical Science of Hungarian Academy of Sciences and the 14th Budapest Nephrology School on the 20th Anniversary of Establishment Hungarian Kidney Foundation and the 2nd World Kidney Day 25 August, 20
	Chairman: L. Romics
09:30 – 10:00	Welcome Addresses and Official Opening L. Romics President of the Medical Chapter Hungarian Academy of Sciences L. Rosivall President of the Hungarian Kidney Foundation E. Ritz President-elect of the International Society of Nephrology W. Couser President of the American Society of Nephrology A. Covic Secretary General of the European Renal Association T. Andreoli Past President of the International Society of Nephrology T. Tulassay Rector of the Semmelweis University Budapest
August 25 (Saturday)	
BASIC SCIENCE	
Moderator: László Rosivall (Budapest, Hungary)	
10:00 - 10:45	Real-time Imaging of Kidney Functions in Vivo <i>János Peti-Peterdi</i>
10:45 - 11:30	Stem and Progenitor Cells in Renal Disease <i>Melissa Little</i>
11:30 - 12:15	Intrarenal Renin-Angiotensin Systems <i>János Peti-Peterdi</i>
12:15 - 13:15	Lunch
Moderator: Thomas E. Andreoli (Little Rock, Arkansas, USA)	
13:15 - 14:00	Overview of the Mechanism of Immune Glomerular Diseases <i>William Couser</i>
DISTURBANCES IN CONTROL OF BODY FLUID VOLUME AND COMPOSITION	
14:00 - 14:45	Control of Extracellular Fluid Volume and the Pathophysiology of Edema Formation <i>Thomas E. Andreoli</i>
14:45 – 15:15	Coffee break
Moderator: William Couser (Seattle, Washington, USA)	
15:15 - 16:00	Pathophysiology of Water Metabolism, Aquaporins: from Molecules to Medicine <i>Nielsen Soren</i>
16:00 - 16:45	Acid-Base Disorders, Acid-Base Quiz <i>Thomas E. Andreoli</i>
16:45 - 17:30	Clinical Disturbances of Calcium, Magnesium, and Phosphate Metabolism <i>Eberhard Ritz</i>
17:30 - 18:30	Buffet

August 26 (Sunday)	
	Venue: Department of Transplantation and Surgery Semmelweis University, Baross street 23. Budapest <i>Moderator: Eberhard Ritz (Heidelberg, Germany)</i>
09:00 – 09:45	Disorders of Potassium Balance Thomas E. Andreoli
CLINICAL NEPHROLOGY	
09:45 – 10:30	ANCA-positive and Anti-GBM RPGN <i>William Couser</i>
10:30 – 11:15	Meet the Professors
12:00-13:00	Guided Visit to the Hungarian Parliament 1357 Budapest, Kossuth Lajos square 1-3. Gate No. XII.
17:00 - 21:00	5th International Wine Symposium in conjunction with the 14th Budapest Nephrology School Hotel Platanus
17:00 - 17:10	Presidential Greetings <i>László Rosivall</i>
17:10 - 17:40	Cardiovascular Risk and Alcohol in General and Red Wine in Specific <i>Eberhard Ritz</i>
17:40 - 19:00	Elaboration on and Presentation of the Hungarian Wines <i>Erő Péter Botos and András Csizmadia</i>
19:00 - 21:00	Dinner Special Hungarian Dishes Selected quality wines from the best known Hungarian cellars.
August 27 (Monday)	
CLINICAL NEPHROLOGY	
<i>Moderator: Alain Meyrier (Paris, Germany)</i>	
08:30 - 09:15	Diabetic Nephropathy <i>Eberhard Ritz</i>
09:15 - 10:00	Acute Renal Failure <i>Joanne Bargman</i>
10:00 - 10:45	Primary Glomerular Disease <i>Joanne Bargman</i>
10:45 - 11:15	Coffee break
<i>Moderator: Simin Goral (Philadelphia, Pennsylvania, USA)</i>	
11:15 - 12:00	Management of Lupus Nephritis <i>Joanne Bargman</i>
12:00 - 12:45	Tubulointerstitial Diseases, Urinary Tract Infection, Pyelonephritis <i>Alain Meyrier</i>
12:45 - 13:45	Lunch
<i>Moderator: Otto Mehls (Heidelberg, Germany)</i>	
13:45 - 14:30	Malignancies in Patients with Renal Insufficiency <i>Michael Fischeder</i>
APPROACH TO THE PATIENT WITH RENAL DISEASE	
14:30 - 15:15	Kidney Biopsy <i>Eberhard Ritz</i>
15:15 – 15:45	Coffee break
PSYCHONEPHROLOGY	
<i>Moderator: Edward Cole (Toronto, Canada)</i>	
15:45 - 16:30	Psychosocial Problems and Quality of Life in Patients with CKD <i>István Mucsi</i>
16:30 - 17:15	Sleep Disorders in Patients with CKD <i>Márta Novák</i>
17:15 - 18:15	Buffet
19:00 - 20:00	Concert Organ playing by: Prof. Dr. János Borvendég Venue: St. Stephen Basilica

August 28 (Tuesday)	
CONTINUED CLINICAL NEPHROLOGY	
<i>Moderator: Michael Fischereeder (Munich, Germany)</i>	
09:00 - 09:45	Pregnancy and Renal Disease <i>Simin Goral</i>
HYPERTENSION	
09:45 - 10:30	Essential Hypertension and Treatment <i>Alain Meyrier</i>
CHRONIC RENAL FAILURE	
10:30 - 11:15	Renal Anemia <i>David Goldsmith</i>
11:15 - 11:45	Coffee break
<i>Moderator: David Goldsmith (London, UK)</i>	
11:45 - 12:30	Actual Problems of CKD-Bone Mineral Metabolism <i>Otto Mehls</i>
12:30 - 13:15	Targeting Vascular Damage (Stiffness, Calcifications) in CKD Beyond Blood Pressure <i>Adrian Covic</i>
13:15 - 14:15	Lunch
<i>Moderator: Adrian Covic (Iasi, Romania)</i>	
14:15 - 15:00	Secondary Hyperparathyroidism – an Update on Pathophysiology and Treatment <i>Klaus Olgaard</i>
15:00 - 15:45	Cardiovascular Aspects of Chronic Kidney Disease <i>Eberhard Ritz</i>
15:45 - 16:30	Renoprotection in General and Aldosterone Inhibition <i>Adrian Covic</i>
16:30 - 16:45	Buffet
August 29 (Wednesday)	
RENAL REPLACEMENT THERAPY	
<i>Moderator: J. Harold Helderman (Nasville, TN, USA)</i>	
09:00 - 09:45	Hemodialysis Adequacy <i>Gerald Schulman</i>
09:45 - 10:30	Complication in Hemodialysis, Vascular Access <i>Gerald Schulman</i>
10:30 - 11:15	Peritoneal Dialysis <i>Wim van Biesen</i>
11:15 - 11:45	Coffee break
<i>Moderator: Gerald Schulman (Nasville, TN, USA)</i>	
11:45 - 12:30	Important Lessons from the DOPPS: Implications for Continuous Quality Improvement <i>David M. Mendelssohn</i>
12:30 - 13:15	Intensive Care Nephrology <i>Wim van Biesen</i>
13:15 - 14:15	Lunch
RENAL TRANSPLANTATION	
<i>Moderator: Klaus Olgaard (Copenhagen, Denmark)</i>	
14:15 - 15:00	Recurrent Diseases after Transplantation <i>Simin Goral</i>
15:00 - 15:45	Evaluation of Kidney Transplant Recipients and Donors <i>Simin Goral</i>
15:45 - 16:15	Coffee Break
<i>Moderator: Wim van Biesen (Gent, Belgium)</i>	
16:15 - 17:00	Transplantation With Expanded Criteria Kidney Donors <i>Edward Cole</i>
17:00 - 17:45	Post-transplant Bone Disease <i>Klaus Olgaard</i>
19:00 - 21:30	Farewell Dinner Hotel Platanus

August 30 (Thursday)	
CONTINUED RENAL TRANSPLANTATION	
<i>Moderator: Edward Cole (Toronto, Canada)</i>	
08:00 - 08:45	Immunosuppressive Drug Minimization Regimens in Renal Transplantation <i>Edward Cole</i>
08:45 - 09:30	Immunosuppression: Mechanisms of Action <i>J. Harold Helderman</i>
09:30 - 10:00	Coffee break
RENAL PATHOLOGY	
<i>Moderator: Ágnes Fogó (Nasville, TN, USA)</i>	
10:00 - 10:45	Renal Pathology <i>Ágnes Fogó</i>
10:45 - 11:30	Pathology of kidney allograft dysfunction <i>Béla Iványi</i>
11:30 - 12:15	Examination
12:15 - 13:15	Lunch
13:15 - 14:00	Renal Pathology Quiz <i>Tibor Tóth</i>
EPIDEMIOLOGY	
14:00 - 14:45	ERA-EDTA Registry; Evaluation and Pitfalls of Biostatistics <i>Kitty Jager</i>
14:45 - 15:30	Concluding remarks

Alapító okirat a „Center of Excellence” Hungarian Kidney Foundation/ „Kiválósági Központ” Magyar Vese-Alapítvány cím alapítására

A Magyar Vese-Alapítvány alapításának 20. évfordulója alkalmával a fenti cím/elismerés alapítására határozta el magát az alábbiak szerint:

1. A nephrologia vagy valamely határterületének nemzetközi szinten is kiemelkedő aktivitású egységei (kutató-, és/vagy betegellátó-, és/vagy oktató intézmény, csoport stb.) pályázhatnak a fenti címre.
2. A sikeres pályázat feltétele, hogy az adott szakterületen dolgozók együttesében legalább egy vezető beosztású, nemzetközileg ismert és elismert, tudományos fokozattal, tevékenységgel és publikációval rendelkező szaktekintély aktívan részt vegyen.
3. A pályázónak rendelkeznie kell az adott szakterület műveléséhez szükséges nemzetközi szintű infrastruktúrával. A műszereken és egyéb berendezéseken túlmenően ehhez hozzátartoznak a modern informatikai eszközök, illetve a nemzetközi és a hazai folyóiratokkal és könyvekkel rendelkező könyvtár is.
4. A „Center of Excellence”-nek, „Kiválósági Központ”-nak élen kell járnia a szakterületi utánpótlás nevelésében, a graduális és a postgraduális képzésben is.
5. A pályázó vállalja, hogy aktivitásáról, eredményeiről minden évben a szakterület művelői számára könnyen hozzáférhető formában írásban vagy szóban nyilvánosan beszámol.

A címre pályázni lehet minden évben április 15-ig a Magyar Vese-Alapítvány elnökéhez címzett és a titkárságra küldött a fentieket bizonyító adatokkal. A pályázat eredményességéről és annak kihirdetési helyéről és idejéről szakértők bevonásával az Alapítvány elnöke dönt.

A nyertes pályázó jogosult a cím használatára mindaddig, amíg a fenti feltételek fennállnak. Ezek esetleges változását a pályázó köteles bejelenteni az Alapítványnak, ugyanakkor az Alapítvány időről-időre ellenőrzi a feltételek megjelét.

A cím használata mellett a nyertes pályázó egy tagot delegálhat a Magyar Vese-Alapítvány Tanácsadó Testületébe.



The 14th Budapest Nephrology School

(Nephrology, Hypertension, Dialysis, Transplantation)

Under the Auspices of **ISN** and **ERA-EDTA**

2007 August 25 – August 30

Application Form

(Download: www.nephrology.sote.hu)

Please complete and return (e-mail: vona@blaguss-congress.hu, cc. rosivall@net.sote.hu,
fax: +36-1-210-2956)

First name

Family name

Title

Organisation

Address

Postal code Country

Phone Fax E-mail

Arrival date Departure date

I would like to share the room with

Registration deadline: Please register as soon as possible („Early bird...!”)

Participation fee (790 EURO)* includes:

- **Attendance to nephrology refresher course**
- **Accommodation** (in a three star hotel from August 25 to August 30 in a double bed room)
- **Full boarding** (breakfast, lunch, dinner and refreshments)
- **Social programs** (Please indicate if you would like to take part on it
 - Wine tasting Symposium ☐
 - Parliament tour ☐
 - Organ Concert at St.Stephan Basilica ☐
- **50% support for buying the book of Nephrology, Hypertension, Dialysis, Transplantation**
Eds: Thomas E. Anreoli, Eberhard Ritz, László Rosivall
- **Hungarian hospitality**

Payment: Please indicate your choice: bank transfer or on-site (cash)

Bank transfer to **Hungarian Kidney Foundation (School 2007), OTP Bank Budapest,**
Account no: 11763055-24709882, SWIFT Code: OTPVHUBB,

IBAN code: HU55 1176 3055 2470 9882 0000 0000

*For further information and application for fellowship:

L. Rosivall, President, Semmelweis University ,
Nagyvárad tér 4. 1089 Budapest, Hungary;
Tel/Fax: +36 1 210 2956,
e-mail: rosivall@net.sote.hu

IPNA 2007 International Workshop on Hypertension in Children and Adolescents



31 August, 2007 –
Budapest, Palace of Arts, Auditorium Hall

Registration: included in the IPNA registration fee

Pediatric Hypertension and Target Organ Injury. Preventable or Inevitable

Chairmen: E. D. Brewer (USA) - D. I. Feig (USA)

13.00-13.15	Introduction and Overview E. D. Brewer, USA
13.15-14.45	Hypertension and the Risk for Target Organ Injury in Pediatrics and later in Adulthood
30'	Cardiovascular Injury M. Mitsniefes, USA
30'	Brain and Central Nervous System Injury D. I. Feig, USA
30'	Chronic Kidney Injury E. Lurbe, Spain
14.45-15.00	Questions
15.00-15.30	Refreshment, Break
15.30-16.00	Role of ABPM in Identification and Prevention of the Risk for Target Organ Injury T. Seeman, Czech Republic
16.00-16.30	Lifestyle Changes and Lifelong Medications. How Can Target Organ Injury Be Prevented? J. Flynn, USA
16.30-17.00	Panel Discussion. What can pediatric renal programs do to prevent complications of hypertension and reduce morbidity and mortality in young adults with onset of hypertension in childhood? All speakers

Pediatric Dialysis Day of IPNA in conjunction with the 14th Budapest Nephrology Summer School

31 August, 2007 – Budapest, Transplantation Clinic, Semmelweis University

Chairmen *B. Warady – I. Salusky*

09.00-09.30 **Dialytic Management of Acute Renal Failure**
HK. Yap

09.30-10.00 **HD and PD Access. Current Recommendations**
R. Bakkaloglu

10.00-10.30 **Practical Application of Dialysis Adequacy**
M. Fischbach

10.30-11.00 **Cardiac Implications of Fluid Management**
MM. Mitsnefes

11.00-11.30 Break

11.30-12.00 **Strategies to Preserve the Peritoneal Membrane**
Schaefer F.

12.00-12.30 **Osteodystrophy Management of the HD and PD Patient**
L. Rees

12.30-13.00 **Infectious Complications of Dialysis**
B. Warady

13.00-14.00 Lunch

14.00-14.30 **Nutritional Therapy**
R. Mak

14.30-15.00 **Assessing and Addressing Quality of Life**
DF. Geary

15.00-15.30 **Case Presentation – The Non-adherent Adolescent Awaiting Transplant**
A. Watson

Sponsored by Baxter

Magyar Nephrologiai Társaság XXIV. Nagygyűlése

**Pécsi Tudományegyetem, Orvostudományi és Egészségtudományi Koordinációs Központ,
II. Sz. Belgyógyászati Klinika és Nephrológiai Centrum**

Időpont Egyetem "A" Terem *Időpont Egyetem "B" Terem*

2007. szeptember 6. (csütörtök)

9.00 Megnyitó
9.30 Díjazások-Díjazottak előadásai
10.45 Szünet
11.00 Aktuális kérdések a nefrológiában
12.00 Dializált betegek helyzete, életminősége Magyarországon
12.45 Ebédszünet
13.00 Poster előadások I.
14.00 Szünet
14.10 Renalis anaemia
15.10 Fiatalok Fóruma
15.50 Szünet
16.00 Optimális rizikócsökkentés cardio-renális betegekben
16.50 Szünet
17.00 Varia
19.00 Nyitó fogadás (Nemzeti Színház, Pécs)

13.00 Poster előadások II.

2007. szeptember 7. (péntek)

8.00 Ritka kórképek: Fabry betegség
8.55 Krónikus vesebetegségek és kardiovaszkuláris rizikó, fókuszban a hyperuricaemia
9.45 Szünet
10.00 „A Magyar Nephrologiai Társaság Tiszteletbeli Tagja” cím átadása, és a tiszteletbeli tag díszelőadása
10.30 „A Magyar Nephrologiai Társaság Tiszteletbeli Tagja” cím átadása, és a tiszteletbeli tag díszelőadása CA X P METABOLISM
11.30 Szünet
11.40 Személyre szabott renális anémia management C.E.R.A.-val és epoetin betával: a jövő stratégiája
12.40 Ebédszünet
13.00 Poster előadások III.
14.00 Szünet
14.10 Renális anémia, nyitott kérdések
14.50 Kardiovaszkuláris rizikó, célszervkárosodás, terápiás lehetőségek vesepótló kezelésben részesülő betegekben
16.10 Szünet
16.30 A D-vitamin receptorok jelentősége
17.20 Szünet
17.30 Közgyűlés
20.00 Bankett

13.00 Poster előadások IV.

2007. szeptember 8. (szombat)

Nephrologiai továbbképző nap –		Szakdolgozók tudományos programja	
8.30	Klinikopathológiai megbeszélések	8.30	A krónikus vesebetegek diétájának újabb szempontjai
9.30	Szimultán pancreas – vesetranszplantáció helye a vesepótló kezelésre szoruló diabéteszes betegek ellátásában		
10.30 Szünet		10.30 Szünet	
10.45	Kardiovaszkuláris célszervkárosodások krónikus vesebetegekben (Fókuszban a megelőzés és a korai felismerés)	10.45	Az életminőség javításának fontossága a vesebetegek gondozása során
11.45	Iatrogén vesekárosodások	11.40 Szünet	
		11.50 Dialízis	
12.45	Tesztírás	12.50 Szünet	

PÁLYÁZAT

A Magyar Hypertonia Társaság tagjai számára pályázatot hirdet

- A) hypertóniával kapcsolatos klinikai és elméleti tudományos kutatás,
- B) külföldi, illetve belföldi kongresszusi részvétel,
- C) külföldi, illetve belföldi tanulmányúti ösztöndíj,
- D) külföldi előadó meghívása,
- E) szakkönyvvásárlás,
- F) PhD képzés

maximum 1,5 millió forintos támogatására, hogy ezzel is hozzájáruljon a hazai hypertonológia fejlesztéséhez.

A pályázatot három példányban kérjük benyújtani az MHT Tudományos Bizottság titkárához postai úton (Dr. Tislér András, Semmelweis Egyetem, I. Sz. Belgyógyászati Klinika, 1083 Budapest, Korányi Sándor utca 2/A.), valamint e-mailen is (atisler1@t-online.hu).

Utazási pályázatot folyamatosan lehet benyújtani, tudományos pályázatot pedig évente kétszer, március 15-ig, illetve szeptember 15-ig. Az elbírálás a pályázat tudományos értéke, megvalósíthatósága, hazai hypertonológia fejlesztéséhez történő hozzájárulása, valamint a pályázó szakmai háttere, hazai és nemzetközi aktivitása alapján történik. A pályázók az eredményről levélben kapnak értesítést. Az eredményes pályázatok (pályázó neve, pályázat címe, a támogatás összege) a *Hypertonia és Nephrologia* c. folyóiratban is megjelennek.

A pályázatnak az alábbiakat kell tartalmaznia minden esetben:

- I. Pályázati címlap
a pályázó neve:
munkahelye
postai címe
telefonszáma
faxszáma
e-mail címe
- II. Pályázat címe
A kért támogatás összege
A pályázat 10 soros összefoglalása
- III. Részletes tudományos életrajz
- IV. Publikációs aktivitás
 - a) eredeti publikációk száma
angol nyelvű publikációk száma
magyar nyelvű publikációk száma
 - b) könyvek száma
 - c) könyvfejezetek száma
 - d) az összes impakt faktor (absztrakt nélkül)
 - e) az utolsó 5 év publikációinak impakt faktora (absztrakt nélkül)
 - f) az összes idézettség

- IV. A legfontosabbnak vélt 10 publikáció részletes adatai (szerzők, cím, folyóirat, kötet, oldal, év, impakt faktor)

- V. A pályázat típusától függően a megfelelő rész

- A) *Tudományos kutatási és ösztöndíj pályázat esetén*
A tudományos kutatás kifejtése (maximum 5 oldal)
 - a) téma jelentősége
 - b) nemzetközi és hazai előzményei
 - c) munkahipotézis, célkitűzés
 - d) kísérleti terv
 - e) alkalmazott módszerek
 - f) várt eredmények
 - g) költségvetés

Jelenleg futó kutatási támogatások (OTKA, ETT, OMFB stb.) címe, összege és ideje

- B) *Kongresszusi támogatási pályázat esetén*
beküldött / elfogadott absztrakt
kongresszusi tájékoztató
várható költségek és egyéb támogatások
- C) *Ösztöndíj esetén*
munkaterv (várható hasznosítás)
fogadó intézmény nyilatkozata
várható költségek és egyéb támogatások
- D) *Külföldi előadó meghívása*
a vendég életrajza és programja
várható költségek és egyéb támogatások
- E) *Szakkönyvvásárlás esetén*
milyen könyvtárba kerül a könyv
kik férnek hozzá
- F) *PhD képzés esetén*
disszertáció várható címe
eddiggi eredmények, publikációk
fokozat szerzés költségei

Dr. Tislér András

Dr. Préda István

az MHT Tudományos Bizottság
titkára elnöke

Pályázati Felhívás a Magyar HYPERTONIA Társaság Tagjaihoz

A Magyar Hypertonia Társaság két tudományos díjat hirdet meg, amelyek pályázat útján nyerhetők el. A tudományos díjak neve:

„Az Év Legkiemelkedőbb Hypertona-Tárgyú Közleménye Díj”

Az egyik díj magyar, míg a másik angol nyelvű közleményt jutalmaz.

Pályázati feltételek:

- a pályázó a közlemény első szerzője legyen
- a tudományos közlemény közlésének időpontja: 2006. 01. 01. – 2006. 12. 31.
- a pályázó magyarországi munkahelye (is) szerepeljen a cikkben a pályázó nevéhez kötve
- a Társaság a magyar nyelvű közlemény esetén csak továbbképző jellegű, összefoglaló publikációt értékel
- a Társaság az angol nyelvű közlemény esetén csak impakt faktorral rendelkező lapban történt megjelenést értékel

A pályázatok beküldési határideje: 2007. szeptember 15.

A díj odaítéléséről a Magyar Hypertonia Társaság Tudományos Bizottságának javaslatát is mérlegelve a Társaság Elnöksége dönt. A díj átadására a Magyar Hypertonia Társaság éves Nagygyűlésén kerül sor. A díj értéke az erkölcsi és tudományos elismerésen túl 100–100 ezer forint. *A díj átadásakor a díjazott röviden összefoglalja publikációinak eredményeit és azok jelentőségét.*

A pályázat (kérvény, illetve az adott publikáció) a következő címre nyújtható be:

Dr. Tislér András, a Magyar Hypertonia Társaság Tudományos Bizottság Titkára

- elektronikusan (*atisler1@t-online.hu*), vagy
- levél formában 3 példányban: Dr. Tislér András, Semmelweis Egyetem, 1. Sz. Belgyógyászati Klinika, 1083 Budapest, Korányi Sándor u. 2/a. A borítékra ráírandó: „MHT Az Év Legkiemelkedőbb Közleménye Díj”

Dr. Préda István
MHT Tudományos Bizottság Elnöke

Dr. Tislér András
MHT Tudományos Bizottság titkára

A FOLYÓIRAT CÉLKITŰZÉSE

A „Hypertonia és Nephrologia” a lap elnevezésének megfelelő témakörökben széles alapon közöl elméleti és klinikai közleményeket. Előnyben részesülnek azonban azok a munkák, melyek a betegek gyógyítására, illetve jelentős új eredmények közlésére vonatkoznak. A folyóirat szerkesztőségi közleményeket, összefoglaló (továbbképző) közleményeket, eredeti közleményeket, klinikai farmakológiai közleményeket, biostatistikai közleményeket, valamint klinikai esettanulmányokat, orvosi koncepciókat, orvostörténeti közleményeket, társasági híreket és szerkesztőségi levelezést is közöl. A szerkesztőségi közlemények minden esetben felkérésre készülnek. Az összefoglaló közlemények megjelentése felkérés és önálló benyújtás alapján is lehetséges. Az eredeti közlemények esetében a szerkesztőség szorgalmazza a korszerű kutatásetikai gyakorlat, a szerzői etikai elvek, a környezetvédelmi előírások és a biometriai szabályok megtartását és az írásművekben ezeknek lehetőség szerinti kidomborítását.

A jelentősebb hazai és külföldi kongresszusokon részt vevő H-N társasági tagok (felkérés vagy önálló benyújtás alapján való) közreműködésével rövid összefoglalókban tájékoztatjuk Olvasóinkat a tudományos konferenciák eseményeiről. Hangsúlyt helyezünk a Hypertonia és Nephrologia Társaság tudományos fokozatot vagy címet szerző tagjai PhD, habilitációs és akadémiai doktori téziseinek, illetve székfoglaló előadásának ismertetésére is. A tézisek szerzőit tudományos életrajz és arckép mutatja be. A tudományos hír időszíriése érdekében kérjük az események után azonnal beküldeni az anyagot.

FORMAI SZEMPONTOK

A közlemények formai szempontból az „International Committee of Medical Journal Editors” egységes követelményrendszerének feleljenek meg. Az írásmód tekintetében az MTA Orvosi Tudományok Osztálya, az MTA Helyesírási Bizottsága és az Anyanyelvi Bizottság 1987. november 9-i együttes ülésén elfogadott irányelveket követjük (dr. Fábián Pál, dr. Magasi Péter: Orvosi helyesírási szótár, Akadémiai Kiadó, 1991).

A kéziratokat A/4 formátumban írógéppapíron 2 példányban, valamint számítógéppel szerkesztett cikkek esetén floppy discen (1,44 MB-os) is kérnénk beküldeni. (Szövegszerkesztésnél előnyösek a Word for Windows 7.0-val szerkesztett doc, illetve

rtf kiterjesztésű, ábrák esetén pedig tiff, eps, illetve cdr kiterjesztésű file-ok.) A közlemény elemeit (címoldal, összefoglaló, szöveges rész, illetve annak fejezetei, köszönetnyilvánítás, irodalomjegyzék) a címoldallal induló számozással külön oldalon kérjük kezdeni. Egy oldalon soronként 60 leütés mellett 30 sor szerepelhet. A bal oldali sorszámtól 25 mm-es távolságra kérjük beállítani. *A címoldal tartalmazza a tömör, összefoglaló jellegű címet (angolul is), a szerzők teljes nevét és a levelezési címet. A maximum 1 oldalas vagy 150 szóból álló magyar és angol nyelvű összefoglaló alatt kérjük feltüntetni a kulcsszavakat, illetve azok angol nyelvű fordítását, mely 3–5 szóból, illetve az „Index Medicus Medical Subject Headings” listájában szereplő kifejezésből állhat. A szöveges rész tagolása az egyes fejezetek megjelölésével történjen: bevezetés, módszer, eredmények, megbeszélés, köszönetnyilvánítás, a közlemény elkészítéséhez támogatást nyújtók listája, irodalom. További (al)fejezetcímek is megjelölhetők, ha azt a dolgozat igényli.*

Mivel lapunk részt vesz a hypertoniologus képzésben, ezért kérjük, hogy csatoljon dolgozata legfontosabb gondolatai alapján három tesztkérdést.

Az irodalmi hivatkozások megjelölése a hivatkozás sorrendjében történjen. Az irodalomjegyzékben csak megjelent vagy közlésre elfogadott munkák szerepelhetnek. Amennyiben az idézett munka nem teljesíti a fenti feltételeket, az idézés a szöveges részben zárójelek között feltüntethető. Folyóiratban megjelent közleményre hivatkozás esetén a feltüntetés sorrendje: a cikk szerzője (vezetéknev, majd keresztnév el-sőbetűs rövidítése) – hatnál több szerző esetén az első három szerző után mtsai., illetve et al. jelölés –, címe, a folyóirat neve vagy az Index Medicus által rendszeresített rövidítése, a megjelenés éve, a kötet száma, a cikk első és utolsó oldalának száma (pl. International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Br Med J 1988; 296:401-405.). Könyvből vagy egyéb monográfiából származó tényanyagra hivatkozás esetén jelölendő a könyv szerzője vagy szerkesztője, a könyv címe, a könyv kiadója, a kiadás helye, a kiadás éve, az idézett szakasz első és utolsó oldala. Fényképes ábra esetén első-sorban az átlagos, 127x173 mm-es képméretre kell törekedni, de ne haladja meg a 203x254 mm-es képméretet. Indokolt esetben színes dokumentációt is elfogadjunk. Az ábrák, képek hátoldalán puha ceruzával kérjük feltüntetni elhelyezkedésük sorsszámát. A táblázatok rendelkezzenek

rövid címmel és sorszámmal. Az ábramagyarázatok külön lapon, az ábra sorszáma és címe mellett szerepeljenek. A laboratóriumi vizsgálatok SI mértékegység-rendszerben történő megadása mellett a térfogat, a súly, a tömeg, a magasság metrikus egységű, a hőmérséklet Celsius fokban, a vérnyomás Hgmm-es dimenzionálással legyen ellátva. A gyógyszerek említése esetén a kereskedelmi név zárójeles feltüntetésének lehetősége mellett a hatóanyag nemzetközi nevét használjuk.

A cím és az összefoglaló ne tartalmazzon rövidítéseket. Amennyiben a szöveges részben nemzetközileg elfogadott rövidítéseket alkalmazunk, használatának első alkalmával zárójelben a teljes szókapcsolat feltüntetendő.

A kéziratokat kísérő levélben kérjük jelezni, hogy a szerzők a közleménnyel egyetértenek (és ezt aláírásukkal demonstrálják), valamint lemondanak az újság javára a kiadási jogról. Írásbeli engedélyt kérünk mellékelni a már közölt adat/ábra felhasználása, felismerhető személy ábrázolása, szerzőnek nem minősülő személy nevének említése/feltüntetése esetén. A szerkesztőség az általa felkért szakértők személyét titkossággal kezeli. A kézirat tulajdonjoga a megjelenésig a szerzőt illeti meg, a megjelenés napján tulajdonjoga a lapot alapító társaságokra száll. A megjelent kéziratok megőrzésére szerkesztőségünk nem tud vállalkozni.

A KÉZIRATOK BEKÜLDÉSE

A kéziratok témától függően az alábbi címekre nyújtandók be:

Az összefoglaló („Review”) közleményeket, a téziseket és kongresszusi beszámolókat a főszerkesztő címére kell küldeni:

Dr. Radó János

1065 Budapest, Hajós u. 25.

e-mail: janosrado@axelero.hu

A többi közlemény (alapkutatással, kísérletes vizsgálatokkal, klinikai tanulmányokkal foglalkozó munkák, esetismertetések stb.) a felelős szerkesztőnek postázandó:

Dr. Alföldi Sándor

Semmelweis Egyetem,

Általános Orvostudományi Kar,

I. Sz. Belgyógyászati Klinika

1083, Budapest, Korányi S. u. 2/a

e-mail: alfsan@bell.sote.hu