

2011.  
LXXXVI.  
évfolyam,  
1. szám

ORVOSKÉPZÉS

# ORVOS- KÉPZÉS

## ORVOSKÉPZÉS

KIADJA

### AZ ORVOSI TOVÁBBKÉPZÉS KÖZPONTI BIZOTTSÁGA:

A bizottság elnöke: **Tóth Lajos dr.** minisiteri tanácsos, a magyar királyi vallás- és közoktatásügyi minisiter képviselője; alelnöke: **Grósz Emil dr.** egyetemi tanár, a budapesti kir. magyar tud.-egyetem orvosi fakultásának egyik képviselője; titkára: **Scholtz Kornél dr.** egyet. magántanár. A bizottság tagjai: **Téry Ödön dr.** min. o. tanácsos, a m. kir. belügyminisiter, **Szilágyi József dr.** m. kir. főtörzsorvos, a magyar kir. honvédelmi minisiter, **Fogarassy Viktor dr.** cs. és kir. főtörzsorvos, a cs. és kir. közös hadügyminisiter, **Dollinger Gyula dr.**, **Liebermann Leó dr.** és báró **Korányi Sándor dr.** egyet. tanárok, a budapesti kir. magyar tudomány egyetem, **Buday Kálmán dr.**, **Makara Lajos dr.** és **Imre József dr.** egyetemi tanárok, a kolozsvári **Ferenç József tud.-egyetem orvosi fakultásának**, báró **Müller Kálmán dr.** egyetemi tanár, az orsz. közegészségi tanács, **Réczey Imre dr.** egyetemi tanár, az igazságügyi orvosi tanács, **Ángyán Béla dr.** egyet. tanár és **Ludvik Endre dr.** kórházi igazgató, Budapest sz.-föv. kórházainak, **Schmid Hugó dr.** kórházi főorvos, a pozsonyi magyar királyi állami kórház, **Erdőss Gyula dr.** egyetemi tanár, a budapesti poliklinika, **Magyarevits Mladen dr.** tiszti főorvos, Budapest székes-főváros közönségének, **Kétly Károly dr.** egyetemi tanár, az országos orvos-szövetség, **Lenhossék Mihály dr.** egyetemi tanár, a magyar orvosi lapok syndikátusának, **Tóth István dr.** egyet. tanár, az előző szünetei orvosi cursusok előadójának, **Petz Lajos dr.** igazgató főorvos, a vidéki kórházigazgatók képviselői.

EGYETEMI TANÁROK ÉS MAGÁNTANÁROK KÖZREMŰKÖDÉSÉVEL

SZERKESZTIK

**GRÓSZ EMIL dr.** és **SCHOLTZ KORNÉL dr.**  
egyetemi tanár, alelnök. egyetemi magántanár, titkár.



## Jubileumi lapszám

Az „orvosképzés” folyóirat **első száz éve**

A mellkas kopogtatásától a huszonegyedik századi **tudógyógyászatig**

Az **anesteziológia** és intenzív terápia fejlődése a XX-XXI. században

A **sebészet** az elmúlt 100 évben

A hazai **szervátültetések** kezdeteiről

Az **epilepsia** gyógyításáról. Mit tudunk erről 100 év után?

A **fotoreceptor-kutatás** 100 éve

**Gyermekorvoslás** a XXI. század elején,

A korszerű terápia és genetika hatása a **bőrgyógyászat** fejlődésére



Semmelweis Kiadó



## FELELŐS SZERKESZTŐ

Merkely Béla  
merkely.bela@kardio.sote.hu

## FŐSZERKESZTŐK

Gál János  
janos.gal67@gmail.com

Langer Róbert  
roblanger@hotmail.com

## SZERKESZTŐBIZOTTSÁG

### Graduális képzés

Matolcsy András  
matolcsy@korb1.sote.hu

### PhD-képzés

Szél Ágoston  
szel@ana2.sote.hu

### Szakorvos-továbbképzés

Szathmári Miklós  
szatmik@bel1.sote.hu

### Rezidens- és szakorvosképzés

Préda István  
predadr@gmail.com

## Tagok

Ádám Veronika, Bereczki Dániel, Bitter István, Csermely Péter, de Châtel Rudolf, Dobozy Attila, Eckhardt Sándor, Édes István, Fazekas Árpád, Fejérdy Pál, Fekete György, Halász Béla, Karádi István, Kárpáti Sarolta, Kásler Miklós, Keller Éva, Kollai Márk, Kopper László, Ligeti Erzsébet, Losonczy György, Magyar Kálmán, Mandl József, Muszbek László, Nagy Károly, Nardai Sándor, Nemes Attila, Németh János, Noszál Béla, Palkovits Miklós, Papp Gyula, Papp Zoltán, Petrányi Győző, Répássy Gábor, Rigó János, Réthelyi Miklós, Romics Imre, Romics László, Rosivall László, Sótonyi Péter, Szendrői Miklós, Szirmai Imre, Szollár Lajos, Telegdy Gyula, Tompa Anna, Tóth Miklós, Tulassay Zsolt, Tulassay Tivadar, Vasas Lívia, Vincze Zoltán, Zelles Tivadar

## Szerkesztőségi titkár

Szelid Zsolt  
orvoskepzes@kardio.sote.hu

Az ORVOSKÉPZÉS megjelenik negyedévente. Megrendelhető a Kiadótól.

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

## ORVOSKÉPZÉS

A graduális és posztgraduális képzés folyóirata  
2011; LXXXVI. évfolyam, 1:1-80.  
JUBILEUMI SZÁM

**Orvosképzés Szerkesztőség:**  
1086 Budapest, Nagyvárad tér 4.

### Kiadja és terjeszti:

Semmelweis Kiadó  
1086 Budapest, Nagyvárad tér 4.

**Telefon:** 210-4403

**Fax:** 210-0914, 459-1500/56471

### Internet honlap:

www.semmelweiskiado.hu

**E-mail:** info@semmelweiskiado.hu  
orvoskepzes@semmelweiskiado.hu

### Szerkesztő:

VINCZE JUDIT  
vincze.judit@mail.datanet.hu

### Illusztráció:

ÁNGYÁN GERGŐ

### Kiadásért felel:

TÁNCOS LÁSZLÓ  
tancos@mail.datanet.hu

### Hirdetésszervező:

KOVÁCS VERONIKA  
**Telefon:** 215-1401, 06 20/ 221-5265  
kovver@net.sote.hu

### Nyomdai előállítás:

Europrinting Nyomda

ISSN 0030-6037



Semmelweis Kiadó  
www.semmelweiskiado.hu



ORVOSKÉPZÉS  
A graduális és posztgraduális  
képzés folyóirata  
2011; LXXXVI. évfolyam, 1:1-80.  
JUBILEUMI SZÁM

Az  
ORVOSKÉPZÉS  
folyóirat  
megrendelő:  
orvoskepzes@semmelweiskiado.hu  
info@semmelweiskiado.hu

E-ORVOSKÉPZÉS  
Töltse le a folyóiratot a  
[www.semmelweiskiado.hu](http://www.semmelweiskiado.hu)  
oldaláról!

## Tartalom

Merkely Béla Préda István	Az „ORVOSKÉPZÉS” folyóirat első száz éve <i>The First Hundred Year of the „ORVOSKÉPZÉS”</i> . . . . . 3
Losonczy György	A mellkas kopogtatásától a 21. századi tüdőgyógyászatig <i>From chest percussion to 21<sup>st</sup> century respiratory medicine</i> . . . . . 13
Gál János Tekeres Miklós Madách Krisztina	Az aneszteziológia és intenzív terápia fejlődése a XX-XXI. században <i>Advances in anaesthesia and intensive therapy in the 20-21st century.</i> . . . . . 21
Perner Ferenc	A sebészet az elmúlt 100 évben (Hazai és nemzetközi áttekintés) <i>Surgery of the past 100 years (Hungarian and international overview)</i> . . . . . 29
Csajbók Ernő	A hazai szervátültetések kezdeteiről (In memoriam Németh András) <i>First steps of the national organ transplant program (In memoriam András Németh)</i> . . . . . 45
Szirmai Imre	Jendrassik Ernő: Az epilepsia gyógyításáról (ORVOSKÉPZÉS 1911; 1:75-91). Mit tudunk erről 100 év után? <i>Ernő Jendrassik: On the treatment of epilepsy (ORVOSKÉPZÉS 1911; 1:75-91). State of art after 100 years</i> . . . . . 49
Szél Ágoston Szabó Arnold Lukáts Ákos	A fotoreceptor-kutatás 100 éve <i>Hundred Years of Photoreceptor Research</i> . . . . . 55
Tulassay Tivadar	Gyermekorvoslás a XXI. század elején, Magyarországon <i>Pediatrics in Hungary at the beginning of the XXI<sup>st</sup> century.</i> . . . . . 63
Dobozy Attila	A korszerű terápia és genetika hatása a bőrgyógyászat fejlődésére <i>The effect of modern therapy and genetics on the development of dermatology</i> . . . . . 73





DR. MERKELY BÉLA  
egyetemi tanár,  
az Orvostudományok felelős szerkesztője



DR. PRÉDA ISTVÁN  
egyetemi tanár,  
rezidens és szakorvos-továbbképzésért felelős szerkesztő

## Az „ORVOSKÉPZÉS” folyóirat első száz éve

The First Hundred Year of the „ORVOSKÉPZÉS”

**ÖSSZEFOGLALÁS** A Fodor József, Korányi Frigyes és Müller Kálmán professzorok által javasolt, és 1883-ban létrejött Orvosi Továbbképzési Bizottsága volt az első, a hazai orvostovábbképzéssel foglalkozó szervezet. Az ORVOSKÉPZÉS c. folyóirat, mely először 1911-ben 700 oldalon 40 dolgozatot tartalmazó anyaggal jelent meg, volt az első magyar rendszeresen megjelenő orvostovábbképzést támogató orvosi lap. Az 1920-as évektől kezdve a folyóiratban megjelenő dolgozatok alapvetően tükrözték az orvostudomány specializálódását és a legfontosabb közleményeket a Budapesti Tudományegyetem legkiválóbb orvosprofesszorai jegyezték. A II. Világháború vége (1944) és 1960 között a folyóirat nem jelent meg és újraindulása után először az akkori Orvostovábbképzési Intézethez tartozott. Ezen átmeneti periódust követően az integrált Semmelweis Egyetem megalakulásával, az ORVOSKÉPZÉS beolvadt az egyetem oktatási feladataiba. 2008-ban Merkely Béla professzort bízták meg a lap felelős szerkesztésével, és a főszerkesztői feladatokra Gál János és Langer Róbert professzorok kaptak megbízást. A Semmelweis Egyetem vezetése és a folyóirat Szerkesztői Bizottsága, bízik abban, hogy az ORVOSKÉPZÉS a következő száz évben is sikeresen fogja szolgálni az állandóan megújuló orvostudomány oktatását és a folyamatos orvostudományi képzés céljait és feladatait.

**KULCSSZAVAK** ORVOSKÉPZÉS c. folyóirat, Orvosi Továbbképzési Bizottság, Semmelweis Egyetem, folyamatos orvostovábbképzés

**SUMMARY** The Committee of the Hungarian Medical Education which had been proposed by professors József Fodor, Frigyes Korányi and Kálmán Müller and established in 1883, was the first Hungarian authority dealt with the continuous medical education. The „ORVOSKÉPZÉS” (Medical Education), the first periodical formed for the support of the continuous medical education in Hungary, debuted in 1911, and its first tome contained forty reviews, published on seven hundred pages. During the years beginning with 1920, the papers presented in the periodical reflected basically the specialization of the medical sciences, and its most important communications were written by distinguished professors of the medical faculty of the Budapest University of Sciences. By the end stage of the II. World War, from 1944 until 1960, the Orvostudományok could not appear. After its renewal it was loosely integrated to the Postgraduate Medical School of Budapest. After this transitional period, at the time of the formation of the integrated Semmelweis University, the ORVOSKÉPZÉS was incorporated into the education task of the university. In 2008, professor Béla Merkely has been charged as managing editor, and professors János Gál and Róbert Langer were nominated as chief editors of the journal. The leadership of the Semmelweis University as well as the Editorial Board strongly believes, that during the next hundred year, the Orvostudományok would also successfully serve in the renewal of the medical knowledge, and fulfill the goals and tasks of the continuous medical education.

**KEY WORDS** „ORVOSKÉPZÉS” (Medical Education), Committee of the Hungarian Medical Education, Semmelweis University, continuous medical education

**Merkely Béla  
Préda István**

Semmelweis Egyetem,  
Általános Orvostudományi  
Kar, Kardiológiai Tanszék

**LEVELEZÉSI CÍM:**

Dr. Merkely Béla  
Semmelweis Egyetem,  
Általános Orvostudományi  
Kar, Kardiológiai Tanszék  
1022 Budapest  
Városmajor utca 68.

*E-mail:*

*merkely.bela@kardio.sote.hu*

## Történeti előzmények

A hazai orvostudomány, a Budapesti Egyetem Orvoskarán történt fejlesztések hatására, majd a magyar nyelv az egyetemen történő hivatalos használatának 1844-ben történt bevezetésével a szabadságharcot megelőző évtizedben jelentős fejlődésen ment át. Az 1848. évi áprilisi törvénykönyvben külön cikkely (1848. XIX. tc.) foglalkozott az egyetemmel, kimondta annak függetlenségét és a liberális tanszabadság elvét (1). Az 1830-as években kezdte meg működését az első magyar orvosi folyóirat, az Orvosi Tár, mely rendszeresen foglalkozott a magyar orvostudomány reformtörekvéseivel és az intézmény-hálózat fejlesztésével. Elsősorban *Bugát Pál* munkásságát jelzi, hogy 1843-ban megjelent a Természettudományi Szóhalmaz, amely 40 ezer szó magyarosítását tartalmazta. Az Orvosi Tár folyóirat 1848-ban megszűnt, és a szabadságharc leverése és számos vezető orvos felelősségre vonását követően alig volt írásos lehetőség az újabb ismeretek publikálására, az orvosi szakmák fejlődésének és kapcsolatainak ápolására. Az 1857. évben *Markusovszky Lajos* sebészprofesszor kezdeményezésére létesült a mára több mint 150 éve folyamatosan működő *Orvosi Hetilap*. Az ebben megjelent közlemények a medicina fejlődését tükrözték, de az általános orvosi ismeretek közlése a kezdetek után már nem elégítette ki a szakmák igényeit. A szakosodási törekvéseket jelezte, hogy egymást követően jelentek meg az Orvosi Hetilap mellékletei a gyermekgyógyászat, elme- és idegkórban, szemészet, közegészségügyi és törvényszéki orvostan területéről. Új orvosi folyóiratként 1860-ban jelent meg a *Gyógyászat*, majd ezt követően az orvostudományi kutatások eredményeit közlő *Magyar Orvosi Archivum*.

A XIX. század végén, az ország gazdasági fellendülésének időszakában nyitották meg Budapesten a Szent László Kórházat (1894), a Szent István Kórházat (1895), az Új Szent János Kórházat (1897), Szentendrén a tüdőbeteg részére a „pihenő kórházat” (1897), Budakeszin a Tüdőbeteg Szanatóriumot (1902), valamint a népbetegségek szempontjából igen fontos budapesti Pasteur Intézetet (1890). Az egészségügyi ellátórendszer fejlesztésének kezdeményezésében és képviselésében elévülhetetlen érdemeket szereztek a Budapesti Egyetem Orvoskarának tanárai, köztük *Bókay János*, *Fodor József*, *Hőgyes Endre*, *Jendrassik Ernő*, *Korányi Frigyes*, *Markusovszky Lajos* és *Müller Kálmán*.

A kor nagyjai korán felismerték, hogy a hazai egészségügy fejlesztéséhez nemcsak az infrastruktúra és az orvostudomány, hanem az orvosok továbbképzése is nélkülözhetetlen. *Fodor József*, *Korányi Frigyes* és *Müller Kálmán* 1883. május 5-én megalakították a társadalmi munkában tevékenykedő *Orvosi Továbbképző Bizottságot*, mely az orvosok tudásának bővítésére – elsősorban vidéki orvosok számára – indítványozta kétéves továbbképző kurzusok szervezését. Az első ilyen előadásorozaton, 1883. szeptember 7. és 16. között 120 orvos vett részt.

A továbbképzés céljait *Korányi Frigyes*, aki a második kurzus elnöke volt, az alábbiakban fogalmazta meg: „*a cursusnak kettős célja van. Az egyik, hogy az orvosoknak módot nyújtson az alapképzés kiegészítésére, a másik,*

*hogy pótolja ama hiányokat, amelyek a gyakorló orvosoknál idővel azáltal keletkeznek, hogy az újabb vívmányokat gyakorlatilag elsajátítani nincs alkalmuk.*”

Már az első években felmerült a továbbképzés hatékonyságának és minőségének kérdése. *Tauffer Vilmos* 1884-ben észrevételezte az előadók egy részének hiányosságait, nevezetesen, hogy olyan előadók is szerepeltek a kurzusokon, akiknek a gyakorlati betegellátásban nincs megfelelő tapasztalatuk. Ekkor az Orvosi Továbbképző Bizottság, *Jendrassik Ernő* javaslatára olyan határozatot hozott, amely szerint „*az előadások ne meghirdetés alapján, hanem a Bizottság felkérésére vétessenek be a programba*”, azaz megfogalmazták azt a ma is előnyben részesítendő elvet, hogy a továbbképző előadások tematikája ne az előadók „kedvenc témáját”, hanem a megkívánt és a szervezők által fontosnak tartott ismeretek átadását tartalmazza.

Az Orvosi Továbbképző Bizottság fontosságát a kormányzat is felismerte, és 1903-tól központi költségvetési támogatásban részesítette (1000 korona évente), amit a bizottság a továbbképzésben résztvevők anyagi segélyezésére fordított. *Gróf Apponyi Albert* vallás- és közoktatásügyi miniszter 1910-ben az állami támogatást már évi 10 ezer koronára növelte. A Bizottság munkáját az uralkodóház is nagyra értékelte, 1908-ban tartott kurzus megnyitóján *József főherceg* és *Augusta főhercegnő* is megjelent, őket *Korányi Frigyes* köszöntötte.

A századforduló idején a Bizottság nemcsak a tanfolyamok tematikájának kidolgozásában járt elől, hanem elősegítette a tanfolyamok szervezését a vidéki városokban is (Nagyvárad, Békésgyula, Temesvár, Szeged, Pécs, Kaposvár, Eger). Ekkor már a fővárosban, az egyetemi klinikák mellett több nagy kórház is részt vett a gyakorlati továbbképzésben.

A magyar orvosi továbbképzés nemzetközi viszonylatban is elismerést és érdeklődést váltott ki, mivel brit és német mintára Magyarországon alakult ki először az egész ország orvostársadalmát magában foglaló továbbképzési rendszer. Ennek egyik elismerése volt, hogy 1909-ben Budapesten rendezték a XIV. Nemzetközi Orvosi Kongresszust, amelyen külön szekció foglalkozott az orvostovábbképzéssel, és megalakult az Orvostovábbképzés Nemzetközi Bizottsága (Comité International pour l'Enseignement Medical Complementaire). A nemzetközi kapcsolatok fejlettségét mutatja az a tény, hogy a hazai tanfolyamokon neves európai orvosok tartottak előadást, így *Sauerbruch*, *Eppinger*, *Mann*, *Olivecrona*, *Eiselsberg*, *Wenkebach* professzor és a tanfolyamokon rendszeres volt a külföldi hallgatók részvétele is.

## A folyóirat indulása

Az *ORVOSKÉPZÉS* folyóirat első évfolyama a Franklin-Társulat Nyomda gondozásában jelent meg.

Az *ORVOSKÉPZÉS* az Orvosi Továbbképzés Központi Bizottság hivatalos folyóiratának tekinthető. A Központi Bizottság előkészítő csoport *Gróf Zichy János* vallás és közoktatásügyi miniszter elnöklésével, 1910. szeptember 10-én tartotta alakuló ülését, amelyen majdnem egészében a bizottság tagjai vettek részt.



# ORVOSKÉPZÉS

KIADJA

## AZ ORVOSI TOVÁBBKÉPZÉS KÖZPONTI BIZOTTSÁGA:

A bizottság elnöke: **Tóth Lajos dr.** ministeri tanácsos, a magyar királyi vallás- és közoktatásügyi minister képviselője; alelnöke: **Grósz Emil dr.** egyetemi tanár, a budapesti kir. magyar tud.-egyetem orvosi facultásának egyik képviselője; titkára: **Scholtz Kornél dr.** egyet. magántanár. A bizottság tagjai: **Téry Ödön dr.** min. o. tanácsos, a m. kir. belügyminister, **Szilágyi József dr.** m. kir. főtörzsorvos, a magyar kir. honvédelmi minister, **Fogarassy Viktor dr.** cs. és kir. főtörzsorvos, a cs. és kir. közös hadügy-minister, **Dollinger Gyula dr.**, **Liebermann Leó dr.** és báró **Korányi Sándor dr.** egyet. tanárok, a budapesti kir. magyar tudomány egyetem, **Buday Kálmán dr.**, **Makara Lajos dr.** és **Imre József dr.** egyetemi tanárok, a kolozsvári **Ferencz József tud.-egyetem orvosi facultásának**, báró **Müller Kálmán dr.** egyetemi tanár, az orsz. közegészségi tanács, **Réczey Imre dr.** egyetemi tanár, az igazságügyi orvosi tanács, **Ángyán Béla dr.** egyet. tanár és **Ludvik Endre dr.** kórházi igazgató, Budapest sz.-föv. kórházainak, **Schmid Hugó dr.** kórházi főorvos, a pozsonyi magyar királyi állami kórház, **Eröss Gyula dr.** egyetemi tanár, a budapesti poliklinika, **Magyarevits Mladen dr.** tiszti főorvos, Budapest székes-főváros közönségének **Kétly Károly dr.** egyetemi tanár, az országos orvos-szövetség, **Lenhossék Mihály dr.** egyetemi tanár, a magyar orvosi lapok syndikátusának, **Tóth István dr.** egyet. tanár, az előző szűnidei orvosi cursusok előadóinak, **Petz Lajos dr.** igazgató főorvos, a vidéki kórházigazgatók képviselői.

EGYETEMI TANÁROK ÉS MAGÁNTANÁROK KÖZREMŰKÖDÉSÉVEL

SZERKESZTIK

**GRÓSZ EMIL dr.** és **SCHOLTZ KORNÉL dr.**  
 egyetemi tanár, alelnök. egyetemi magántanár, titkár.

*Első évfolyam*

~~XXXXVI. 268.~~



BUDAPEST

FRANKLIN-TÁRSULAT NYOMDÁJA

1911



RF  
 Leltári szám: 12451

1. ábra

Az Orvosképzés 1911-es első évfolyam első számának címlapja

A szerkesztésért felelős Bizottság összetételét az 1. ábra mutatja. A miniszter megnyitó beszédéből az alábbiakat emelnénk ki: „...az orvosi tudományok folyamatos fejlődése s joggal mondhatjuk forrongása kívánatossá, sőt szükségessé teszi, hogy az orvosoknak az egyetemekről távozásuk után is módjuk és alkalmuk legyen ismereteik mélyítésére és kiegészítésére. Az önök hivatása lesz, hogy a továbbképzést irányítsák ... Sokféle feladat áll önök előtt. Ezek megoldására anyagi eszközök is szükségesek. Ezért tárcám költségvetésében máris gondoskodtam egy szerény összegről: reményem, hogy ezt a következő években felmelhetem.”

Az ORVOSKÉPZÉS 1911. évi első kötete 700 oldalon 40 átfogó közleményt tartalmazott, arányosan elosztva a belgyógyászat, sebészet, nőorvostan, szemészet, gyermekorvostan, ideg és elmekórtan, orr- és fülorvostan, bőr- és bujakórtan, élettan, kórtan és bakteriológia területén. Ehhez járultak a beszámolók:

- ▶ az Orvosi Továbbképzés Központi Bizottsága megalakulásáról,
- ▶ az orvosi továbbképző tanfolyamok ismertetése Magyarországon és külföldön.

A Központi Bizottságban az illetékes tárcák, az egyetemek, a Kórházszövetség és az Orvosszövetség képviselői vett részt. Az Alapító Okirata meghatározta a továbbképzési feladatokat:

- ▶ kéthetes ismétlő tanfolyamok rendezése vidéki gyakorló orvosok számára, elsősorban az egyetemi városokban s elsősorban az egyetemi előadók közreműködésével,
- ▶ hosszabb tanfolyamok rendezése a nagyobb kórházakban, a helybeli és környékbeli orvosok számára,
- ▶ rendezni és közvetíteni a tiszt- és katonarvosok számára tartandó tanfolyamokat,
- ▶ közvetíteni a kórházi internatusok és externatusok létesítését és működését,
- ▶ vidéken fiókokat szervez azon célból, hogy ezek az orvosok és a Központi Bizottság érintkezését közvetítsék.

A Központi Bizottság gondoskodott az előadók honorálásáról és a hallgatók számára szóló anyagi támogatásról. Tagjai már évek óta hangoztatták, hogy „Intézményszerűen kell biztosítani a továbbképzés lehetőségét és eredményességét”. Megállapították, hogy e téren Németország vezet, mivel „az orvosok továbbképzésének porosz központi bizottsága ma már hatalmas szervezet, amely Berlinen kívül 30 vidéki városban rendez tanfolyamokat. A kölni és düsseldorfi gyakorlati orvostani akadémiák is elsősorban e cél érdekében létesültek. Badenben a belügyi tárca költségvetésében több ezer márká szerepel a tanfolyamok céljaira. Szászországban a kórházakban 122 externatusi hely van. A bajor állami költségvetésben 10 000 korona szerepel a célra”. Más országokban is jelentős fejlődés ment végbe. Így rámutattak arra, hogy „a szentpéteri Helene Pawlowna intézet 10 épületével, évi 50 000 rubel költségvetéssel, a New York-ban 205 ágyas hétemeletes házban elhelyezett Post Graduate Medical

School, amelynek 45 rendes tanára, 32 adjuktusa, 78 előadója s 100 asszisztense van, a milánói 200 ágyas kórházat magába foglaló továbbképző akadémia, a londoni Post Graduate Medical College, mind az orvosok továbbképzésére létesített hatalmas intézmények.”

Az ORVOSKÉPZÉS már az első számában felhívja a figyelmet a külföldi továbbképző tanfolyamokra és azokra történő jelentkezés módjára. Így, 1911-ben jelentkezni lehetett

- ▶ a Drezdában, Heidelbergben, Hamburgban rendezett tanfolyamokra,
- ▶ a londoni Post Graduate College (Hammersmith Hospital) kurzusaira,
- ▶ a londoni School of Tropical Medicine által szervezett és trópusi betegségekkel kapcsolatos pár hónapos tanfolyamokon való részvétellel.

A Központi Bizottság munkáját és az ORVOSKÉPZÉS folyóirat ügyvitelét, illetve a tanfolyamokra történő jelentkezést Budapest, VIII. Mária u. 39. alatt működő titkárságon keresztül végezte.

## A lap szerepének definiálása a rendszeres orvosi továbbképzésben

Az 1883-tól 1911-ig szervezett „szünidei kurzusok” keretében kétféle tanfolyamokra került sor:

- (1) Négyhetes, kórházi gyakorlati foglalkozással összekapcsolt tanfolyamok,
- (2) kéthetes továbbképző (frissítő vagy ismétlő) kurzusok.

A Pázmány Péter Tudományegyetem 1911. június 6. és 20. között szervezett kéthetes tanfolyamokon a következő egyetemi tanárok oktattak: Jendrassik Ernő, Kétly László, Angyán Béla, Terray Pál, Réczey Imre, Dollinger Gyula, Herczei Manó, Bársony János, Tóth István, Grósz Emil, Ónody Adolf, Hoór Károly, Goldzieher Vilmos, Moravcsik Ernő Emil, Schaffer Károly, Árkövy József, Nékám Lajos, Török Lajos, Erőss Gyula. A tanfolyam szervezője báró Korányi Sándor volt. A legtöbb előadás anyaga az ORVOSKÉPZÉS első évfolyamában teljes terjedelemben közlésre került.

Az ORVOSKÉPZÉS első öt évfolyamának köteteiben, 3806 oldalon 217 munkát közölt. A dolgozatok tartalma érthetően 1914 után, a háború kitörését követően jelentősen változott, mivel előtérbe kerültek a háborús járványok és a harctéri sebesültek ellátását szolgáló ismeretek oktatása. Az ORVOSKÉPZÉS folyóirat a háború végén az Országos Hadigondozó Hivatal támogatásával jelent meg, és a 27 közlemény, 552 oldalon, döntő mértékben a háborús sérülések és fertőző betegségek diagnosztikai és terápiás kérdéseivel foglalkozott. Néhány téma az 1918-as évfolyam közleményeiből:

- ▶ Lévy Lajos: A háborús váltóláz kórisméjéről, prognózisáról és megelőzéséről;
- ▶ Rusznyák István: A malária patológiájának és terápiájának mai állása;

- ▶ *Galambos Arnold*: A dyszenteriáról klinikai szempontból;
- ▶ *Báró Korányi Sándor*: A kiütéses typhus elleni védekezés;
- ▶ *Dinnyési Lajos*: Az alsó végtagok művégtagjai;
- ▶ *Grósz Emil*: Az orvos feladata a háború után a nép-erő megmentésére és helyreállítására.

A háború végén a vallás és közoktatásügyi miniszter rendelkezése értelmében a Központi Bizottság feladatává vált a háborús évek alatt hiányosan képzett orvosok tervszerű továbbképzése. Már 1918 őszén háromféle tanfolyamtípust szerveztek.

- (a) A fővárosi kórházakban három hónapos továbbképzésre került sor, és a résztvevők az osztályokon kiscsoportos továbbképzésben részesültek.
- (b) Egy hónapig tartó, egyéni továbbképzést, tanfolyamokat szerveztek budapesti egyetemi klinikákon.
- (c) Tantermi előadásokkal egyhónapos továbbképző tanfolyamok szervezésére került sor.

Mindezeket a törekvéseket segítette az *ORVOSKÉPZÉS*, mivel tematikájában próbálta követni az igényeket, illetve hozzájárult az ismeretek befogadásához. A tanfolyamok iránt olyan nagy volt az érdeklődés, hogy sok hallgatót nem is tudtak fogadni. Jellemző, hogy a fővárosi kórházakban meghirdetett gyakorlati foglalkozással járó tanfolyamokon a részvételi arányok a következőként alakultak 1919. január és március között: Szent Rókus Kórház 51 fő, Szent István Kórház 52 fő, a Szent János kórházban 29 fő, az egyetemi belklinikák 35, az I. Sz. Nőgyógyászati Klinika 50, a II. Sz. Nőgyógyászati Klinika 71, a Bőr és

Nemikórtani Klinika 29, a Gyermekgyógyászati Klinika 33, az Orr- és Gégekórtani Klinika 17 résztvevő.

1924-ben *Klebersberg Kunó* vallás és közoktatásügyi miniszter kérésére megkezdődött a sportegészségügyi tanfolyamok szervezése is.

Az *ORVOSKÉPZÉS* megjelent közlemények tematikája az 1920-as években jól tükrözi az orvostudomány szakosodását. Ezzel kapcsolatban idézzük az 1922-es évfolyam néhány közleményét, melyek jól példázzák az orvostudomány fejlődését. Érdekes továbbá, hogy *Johan Béla* a hazai egészségügy későbbi reformere, a hazai oktatás és egészségügy kiemelkedő személyisége ebben az időszakban még szintén orvostudományi alaputatásokat publikált:

- Verebély Tibor*: A lépkiirtás javallatai;
- Dollinger Béla*: Az állizületek sebészi kezeléséről;
- Hüttl Tivadar*: A bél elsődleges sarkomája;
- Pommersheim Ferenc*: Az inhüvely daganatokról;
- Johan Béla*: A reticuloendothelialis apparatus (makrophag apparatus) szerepéről a szervezet háztartásában, különös tekintettel a haemoglobin anyagcserére.

Ezekben az években kivált a belgyógyászatból és sebészetből, és önálló szakmaként jelent meg a neurológia és urológia. Az orvosképzés és orvostovábbképzés kérdései 1932-ben önálló rovatot kaptak. Ezekben az években erősödtek a folyóirat nemzetközi kapcsolatai: *Theodor Billroth* 100 éves születése alkalmából *Dollinger Gyula* írt megemlékezést. Ugyanezen évben *Hochenegg és Eiselsberg* bécsi sebészek közleményei is mutatták a magyar és külföldi szakemberek együttműködést. 1935-ben a Pázmány Péter Tudományegyetem 300 éves évfordulója al-

1. táblázat

*Az Orvosképzés kiadásáért felelős vezető szerkesztők, időrend és funkciók szerint 1911 és 2011 között*

IDŐSZAK	SZERKESZTŐK
1911-1938	<i>Főszerkesztők:</i> Grósz Emil és Scholtz Kornél
1939-1944	<i>Főszerkesztők:</i> Darányi Gyula, Burger Károly és Korbul György
1960-1986	<i>Főszerkesztő:</i> Simonovits István <i>Szerkesztők:</i> Braun Pál, Gábor György, Juhász István, Kádár Tibor és Mincser Mihály (1960-1962) Juhász István (1963-1976) Braun Pál és Juhász István (1976-1986)
1987-1990	<i>Felelős szerkesztő:</i> Kulka Frigyes <i>Szerkesztők:</i> Braun Pál és Juhász István
1991-1994	<i>Felelős szerkesztő:</i> Forgács Iván <i>Szerkesztők:</i> Braun Pál és Juhász István
1995-2005	<i>Főszerkesztő:</i> Préda István <i>Szerkesztő Bizottság elnöke:</i> Brooser Gábor (1995-1997) Endróczy Elemér (1997-2001) <i>Rovatvezető szerkesztők:</i> Bodó Miklós, Kollai Márk, Kopper László, Magyar Kálmán, Tulassay Zsolt és Vasas Livia (2002-2005)
2005-2007	<i>Felelős szerkesztő:</i> Fejérdi Pál <i>Főszerkesztők:</i> Fekete György és Szél Ágoston <i>Szerkesztő Bizottság elnöke:</i> Préda István
2008-2010	<i>Felelős szerkesztő:</i> Merkely Béla <i>Főszerkesztők:</i> Gál János, Langer Róbert <i>Rovatvezető szerkesztők:</i> Matolcsy András, Préda István, Szathmári Miklós és Szél Ágoston



kalmából rendezett ünnepség keretében az osztrák orvostovábbképzést *Eiselsberg*, a németországi képzést *Aschoff* a francia továbbképzést *Anthony*, a hazai továbbképzés helyzetét *Scholtz Kornél* professzorok referálták.

Az 1930-as években nőtt a továbbképzés igénye. 1930-ban és 1931-ben az Orvostudományi Tanácsban megjelent dolgozatok témái közül az alábbiakat emelnék ki:

*Korányi Sándor*: Megjegyzések a hypertonia prognosztikai jelentőségéről és Therápiájáról;

*Lenhossék Mihály*: A neurontan állásáról;

*Korányi Sándor*: Az öregedéstről;

*Mansfeld Géza*: A rachiskutatás irányáról;

*Szentgyörgyi Albert*: A mellékvese kérégenek működése és biológiai oxidációk;

*Schaffer Károly*: A constitúció jelentősége az idegkór-tanban;

*Bókay János*: Adatok a kanyaró járvány ismeretéhez;

*Entz Béla*: A rák kortana az újabb kísérleti vizsgálatok megvilágításában;

*Rusznayk István*: Ingerterápia;

*Bencze Gyula*: Polyarthritus rheumatica acuta;

*Illyés Géza*: A vese, hólyag és prostata rákjáról;

*Klimkó Dezső*: Legújabban használt altatószerekről;

*Benczúr Gyula*: „Budapest fürdőváros” fejlődése orvosi nézőpontból;

*Johan Béla*: A tanítás szerepe a közegészségügyi munkában.

*Grósz Emil*: Az orvosok továbbképzése Magyarországon és külföldön.

Kiemelt jelentőségű rendelkezésnek tekinthető, hogy a községi orvos a munkakörének betöltéséhez 1932-től nemcsak az Országos Közegészségügyi Intézet hathetes tanfolyamán kellett részt vennie, de a munkakört csak sikeres vizsga letétele után tölthette be. Ezt véglegesen az 1936. évi IX. törvénycikk jogilag is szabályozta.

1936-ban a Központi Bizottság mandátuma lejárt, és a következő 4 éves ciklusra a következő személyeket delegálták:

- ▶ *Johan Béla* államtitkárt, magyar királyi belügy-miniszter,
- ▶ *Ordódy Sándor* vezetőorvost, magyar királyi honvédelmi miniszter,
- ▶ *Molnár Andor* min. osztálytanácsost, magyar királyi vallási és közoktatásügyi miniszter megbízásából,
- ▶ a Pázmány Péter Tudományegyetem orvosi fakultásáról *Grósz Emil*, *Báró Korányi Sándor*t, *Hainsiss Elemér* egyetemi tanárokat 1936. június 30.-ig,
- ▶ a szegedi Ferenc József Tudományegyetem orvosi fakultása *Vidákovics Kamilló*, *Ditrői Gábor* és *Rusznayk István* egyetemi tanárokat,
- ▶ a pécsi Erzsébet Tudományegyetem orvosi fakultása *Ángyán János*, *Fenyvessy Béla* és *Pekár Mihály* egyetemi tanárokat,
- ▶ a debreceni Tisza István Tudományegyetem fakultása *Neuber Ede*, *Fornet Béla* és *Bókay István* egyetemi tanárokat,
- ▶ báró *Károlyi Sándor* egyetemi tanárt az Országos Közegészségügyi Tanács,

- ▶ *Verebély Tibor* egyetemi tanárt az Igazságügyi Orvosi Tanács,
- ▶ *Csordás Elemér* tisztifőorvost a Budapest főváros közönsége,
- ▶ *Wolf Károly* egyetemi magántanárt és *Kaszper Károly* igazgató főorvost a Budapest főváros köz-kórházai,
- ▶ *Lobmayer Géza* egyetemi magántanárt a gróf Apponyi Poliklinika,
- ▶ *Csilléry András* ny. minisztert az Országos Orvostudományi Szövetség,
- ▶ *Scholtz Kornél* államtitkárt a Kórházak Szövetsége.

A Bizottság kinevezésére a vallás és közoktatásügyi miniszter 1935. december 30-án kelt 31.178/35 rendeletében került volna sor. Az új Bizottság elnöke *Darányi Gyula* és a titkára *Burger Tibor* azonban a végrehajtást azonban későbbre halasztotta. Mindezt egyben jelzi, hogy az Orvostudományi Szövetség vezetői is az Alapító *Grósz Emil* és *Scholtz Kornél* maradtak (1. táblázat).

1936-ban jelentős eseménynek számított, hogy az akkor nyugdíjba vonuló és nemzetközi elismertségnek is ör-

Az Orvosképzés új borítója, mely 1941-től 1944 közepéig szerepelt címlapként

vendő belgyógyász iskolateremtő professzor (*Korányi Sándor*) tiszteletére az *ORVOSKÉPZÉS* „Báró Korányi Sándor Emlékszámot” jelentetett meg.

Ebben az évben egy másik különszámban német és részben angol nyelvű absztraktok formájában jelentek meg az *ORVOSKÉPZÉS* XIII.-XXVI. Évfolyamainak (1923-1936) legkiválóbb dolgozatai is.

A II. Világháború előestéjén, 1939-ben az *ORVOSKÉPZÉS* egy különszáma, a Finn-Magyar és Észti Orvosok Társaságának kiadásában jelent meg, a folyóiratszám címe az „*Orvosképzés Finn Száma*” volt. Ebben képet kaphattak az olvasók Finnország orvosi viszonyairól (*Gunnar Sairinnen* írása), és a magyar- finn orvosi kapcsolatok történeti előzményeiről (*Korbuly György* összefoglalója). A szakmai részt az akkor gyorsan fejlődő finn radiológia és agysebészet témakörében megjelent dolgozatok példázta, mint: *Yrjö Lassila*: „A kisagyvelő daganatok ventrikulográfiás diagnózisa”, *Aarno Snellmann*: „Tanulmány a carotis interna területén előforduló koponyaüri aneurysmákról”. Mindezek mellett a Finn-Orosz Háború és a II. Világháború árnya már megjelent, erre utalt *Aarne Valle* dolgozata: „Katonabalesetek egészségügyi gondozása a finn hadseregben” címmel.

Az 1941-es évtől új külsőben jelent meg az *ORVOSKÉPZÉS* (2. ábra), és jellegzetesen egyre több, az orvostovábbképzéssel kapcsolatos különszámot jelentetett meg. Ez a 1941. II. kötet a Pázmány Péter Tudományegyetem Orvoskar II. Belklinika legkiválóbb oktatóit vonultatta fel, bemutatva a továbbképző előadások egy csokrát. Ezek közül néhány: *Herzog Ferenc*: „A digitális-terápiáról”; *Boros József*: „A vörösvérképzés zavarai”; *Perény Gábor*: „A splenektomiákról”; *Kolta Ervin*: „A vitaminok és vérképzés”; *László Géza*: „Haematológiai laboratóriumi technika”; *Bakay Lajos*: „A rheuma sebészete”.

Az 1942 és 1943-as éveket azonban egyre inkább a kisebb témákból megírt vagy szerkesztett különszámok, és kevésbé tematikus publikációk jellemezték. 1944 januárjában még egy felvillanás: *Szentágothai János* egyetemi magántanár: „A labirintus kapcsolatai a szemmozgató izmokkal” c. nagy műgonddal megírt és gondosan illusztrált közleménye volt. Ezzel együtt a továbbképző tanfolyamok száma is tovább csökkent.

## A második világháború utáni újraindulás

*ORVOSKÉPZÉS* folyóirat 1944 második fele és 1960 között 15 évig nem jelent meg. A folyóirat 1960-ban történt újraindulásának előzményeit pontosan nem dokumentálták. Az orvostovábbképzés szervezett formáinak újraindulása motiválhatta a folyóirat szerepét, erre utal, hogy a lap gondozása formálisan az akkori Orvostovábbképző Intézet (OTKI) integrálták, illetve egészen az 1990-es évek elejéig az a kiadás költségeinek fedezésére is az OTKI költségvetéséből történt. A hosszú szünet után 1960 júniusában megjelent első szám technikai gondozója az Ifjúsági Lapkiadó Vállalat volt. Főszerkesztőként *Simonovits István*, a folyóirat szerkesztőiként *Gábor György*, *Juhász István* professzor, *Kádár Tibor* és *Mincsev Mihály* kerültek megbízásra, majd a szerkesztők 1976-tól egészen

1991-ig a széles műveltségű *Braun Pál* és a Budapesti Orvostudományi Egyetem II. Belklinika professzora és *Juhász István* voltak, míg a felelős szerkesztő *Simonovits István* halála után *Kulka Frigyes*, majd 1991-ben *Forgács Iván* lett (1. táblázat).

Az 1960. júniusi újrakezdésben számos nagynevű orvosprofesszor is szerepet vállalt, így *Babics Antal* (Urológiai elváltozások öregkorban); *Baló József* (A rákkutatás fejlődése); *Gömöri Pál* (A magyar belgyógyászatról); *Julesz Miklós* (Endokrin zavarok az öregkorban); *Radnót Magda* (A szemészet greontológiai vonatkozásai az öregkorban); *Soós József* (Táplálkozási problémák); *Zoltán Imre* (Nőgyógyászati elváltozások az öregkorban); *Zsebők Zoltán* (Radiotherápia) című dolgozatokkal. Ugyanebben a számban a hazai kiválóságok közül még *Molnár Béla* (A sebészet fejlődésének utolsó 15 éve) és *Pálos László Ádám* (Az anticoagulánsok és alkalmazásuk a thrombeemboliák kezelésében) is szerepeltek.

Az 1960-at követő években a folyóirat évi 6 füzetben, összesen 35-40 ív terjedelemben jelent meg. Szakmai tartalma elsősorban a klinikai orvosi területeket fedte le. Az újraindítás első évtizedében, mikor a nyugati orvostudomány folyóiratai csak a vezető intézményekbe (egyetemek, országos intézetek) és oda is csak részlegesen juthattak el és a folyóirat túlnyomóan klinikai, és elsősorban általános érvény trendekről beszámoló közleményeket jelentett meg, jórészt elismert vezető klinikusok, többnyire professzorok tollából. Ilyenek voltak, hogy, *Putnoki Gyula* professzor (az Országos Szakvizsgabizottság elnöke) elsősorban az orvosok tudásszintjének ellenőrzését sürgette, hiszen abban az időben egyedül a szakvizsgaszereplés volt az egyetlen megmérettetés az orvosok teljes életpályáján. Ugyanebben a számban *Szodoray Lajos* professzor felhívta a figyelmet arra, hogy a szakorvosjelöltek szinte alig ismerik szakmájuk alapvető nemzetközi irodalmi publikációit. Megítélése szerint az osztályvezető főorvosok többsége – különböző okok miatt – nem fordít erre megfelelő figyelmet. *Mosonyi László* az orvostovábbképzés hatékonyságát elemezte, és saját munkásságából hozott példákat a továbbképző előadások a tudományos tevékenységre történő inspiratív hatásáról. A gyermekgyógyászati szakorvosképzésben 1970-ben *Gerlőczy* professzor és mtsai összegezték a tapasztalataikat: Felhívták a figyelmet a szakorvosképzésre alkalmas intézmények és osztályok kijelölésének szükségességére. Ebben az időszakban a lap gyakran közölte a vidéken rendezett orvostovábbképző tanfolyamok szerkesztett anyagait, mint például a Kaposvári Megyei Kórházban az immunpatológia témakörében tartott előadásokat (1969). Ebben a különszámban szerepel például *Petrányi Gyula*, *Hollán Zsuzsa*, *Hámori Ernő*, *Leövey András* és *Szegedi Gyula* professzorok előadása. Ugyanebben az évben a Budapesti Orvostudományi Egyetem Kórbonctani és Kórszövettani Intézete *Farkas Károly* szerkesztésében adta közre klinikopatológiai konferenciáinak anyagát.

Az 1970-es években az Orvosképzés az akkor a Nyugat-Európától részlegesen elszakított ország orvosi közlési lehetőségeinek egyik legfontosabb mediátora lett. 1970-71-ben jórészt nagy összefoglaló (tankönyvpótló) dolgozatok jelentek meg a lapban.



1972-ben *Donhoffér Szilárd* már tágabb értelemben szólította meg az orvosok közösségét az „Egyetemek, oktató kórházak, kórházak szerepe az orvostudományban” c. dolgozatában. Ugyanez a témája *Magyar Imre* dolgozatának „Egyetemek, oktató kórházak az orvostudományban” címmel. Ugyanebben az évben kiemelkedik *Eckhardt Sándor*: „A kemoterápia indikációja és az eredmények értékelésének feltételei”, és *István Lajos*: „A haemophiliás gyermekek gondozása” c. közleménye.

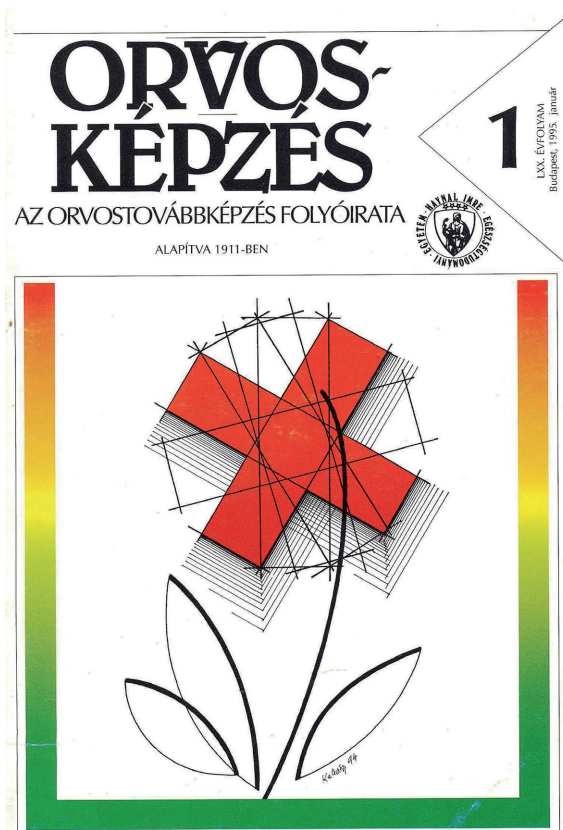
1975-ös év az Orvostudományok egy sikeres időszaka volt. *Hollán Zsuzsa* akadémikus „Diffúz intravasculáris coagulatio” c. dolgozata és *Kulka Frigyes* professzor „Javallatok és ellenjavallatok a tüdőrák sebészetében” című munkája nyitott szakmai megbeszéléseket és vitákat. Egy évvel később (1976) *Petrányi Gyula* „A tumor immunológiai kutatások főirányai és klinikai eredményei” c. dolgozat az aktuális kutatások és terápiás lehetőségek fő irányait célozta meg.

Részben filozófiai jellegű közlemény 1979-ben *Magyar Imre* „Belgyógyászati irányzatok Magyarországon a két világháború között” c. dolgozata. Még ugyanebben az évben „A heveny veseelégtelenség urológiai vonatkozásai” *Pintér József* tollából jelent meg modern, a kérdéskört részletesen ismertető dolgozat. 1984-ben jelentős *Böszörményi Miklós* „A TBC elleni küzdelem mérföldkövei” és *Radnóti Magda* „Az intraokuláris osteosarkoma terápiajáról” című írásai. A viszonylag gyakori patológiai, de az általános orvosok és klinikusok ismereteit is bővítő közlemények között találhatjuk *Lapis Károly* „A májrák” és *Schaff Zsuzsa* és *Lapis Károly*: a „Gyógyszeres májkárosodásról” c. közleményeit (1987). Ebben az időszakban jelent meg *Péter Mózes* „Az intervencionális radiológia lehetőségei az essentialis hypertonia kezelésében” c. dolgozata is.

## A rendszerváltozás után

1990-es évektől kezdve az akkor nem túl nagy példányszámú és nagyobb részt az egyetemi és kórházi könyvtárakban megrendelt és olvasott ORVOSKÉPZÉS fenntarthatósága megrendült, a szponzorok felkutatására a rendszerváltozás után piaci verseny alakult ki, *Braun Pál*, majd *Juhász István* professzor (a szerkesztők) egyre inkább az impakt faktoralis bírósági lapokba való költési igény és más változások miatt befáradtak a szerkesztésbe.

*Braun Pál* elvált a laptól (1994), majd néhány év múlva (1998) elhunyt. *Juhász István* – mint a jelen sorok írójának elmondta – örömmel rakta le a terheket, mivel a minőségi kéziratok biztosítását, és egyben a lap szerkesztését egyre nehezebben látta el. A folyóirat nagy vesztesége, hogy 1997-ben végleg eltávozott közülünk. Ehhez kapcsolódott, hogy az Ifjúsági Lapkiadó Vállalat fizetési nehézségek miatt a lap kiadását 1993 elején felmondta, és a lap 1994-ben is csak rendszertelenül jelenhetett meg. 1995-közepén kapott *Préda István* egyetemi tanár felkérést a főszerkesztői teendőket ellátására és a lap revitalizálására. Szerkesztésében az első, most már a Pollner Reklámügynökség kiadásában megjelent szám 1995 januárjában, új



3. ábra

Az Orvostudományok 1995. januári, *Préda István* új főszerkesztő és kiadó gondozásában megjelent első példány címlapja

külsővel debütált (3. ábra). A szerkesztőbizottságban *Préda István* (főszerkesztő), valamint *Szabolcs István* és *Székely Ádám* szerkesztők mellett a következők szerepeltek: *Brooser Gábor* (a Szerkesztőbizottság elnöke), *Arnold Csaba*, *Bíró György*, *Böszörményi Nagy György*, *de Châtel Rudolf*, *Csányi Péter*, *Dobozi Attila*, *Dux László*, *Elekes Attila*, *Endrőczy Elemér*, *Ferencz Antal*, *Forgács Iván*, *Módis László*, *Muszbec László*, *Nemes Attila*, *Petrányi Győző*, *Rákóczi István*, *Rózsa Imre*, *Sebeszta Miklós* és *Vereczkei Gábor*, azaz az akkori Haynal Imre Egészségtudományi Egyetem, és a négy graduális képzést folytató orvosgyetem neves professzorai. Az állami támogatás megszűnésével a kiadás költségeit 3 egész oldalas reklámhely használatával a Pfizer, Novartis és az MSD biztosította. Új rovatként jelent meg a lapban a New England Journal of Medicine közleményeinek rendszeres referálása *Csingár Antal* tollából, valamint a szakorvostudományokkal kapcsolatos hírek, és az Országos Szakértői Bizottság által tervezett szakvizsgák időpontjának közlése. Az 1995-ben, az új nyitászamban szereplő közlemények közül kiemelném *Eckhardt Sándor* „A tumorkutatás mai helyzete és jövője” *Kalmár Péter* (Hamburgi Egyetem, Szívsebészeti Klinika) a „Szívsebészeti minőségellenőrzés Németországban. Múlt, jelen és jövő”, valamint *Haynal André* (Genf): „A kommunikáció a modern és posztmodern tudományok vi-



Szíves ajándékkal  
& tisztelettel Kéldón  
Próba Zoltán elnök  
Ünne! Szirmai Imre

Bp. nov. 28. 2006

#### FELELŐS SZERKESZTŐ

Fejérdy Pál

#### FŐSZERKESZTŐK

Fekete György  
Szél Ágoston

#### SZERKESZTŐBIZOTTSÁG

##### Elnök:

Préda István

##### Tagok:

Ádám Veronika, Bitter István, Böszörményi Nagy György, Csermely Péter, de Châtel Rudolf, Doboz Attila, Eckhardt Sándor, Édes István, Fazekas Árpád, Fidy Judit, Füredi János, Halász Béla, Kásler Miklós, Keltai Mátyás, Kendrey Gábor, Kollai Márk, Kopper László, Ligeti Erzsébet, Magyar Kálmán, Magyar Pál, Mandl József, Méhes Károly, Muszbek László, Nemes Attila, Noszál Béla, Palkovits Miklós, Papp Gyula, Papp Zoltán, Petrányi Győző, Réthelyi Miklós, Romics László, Rosivall László, Sótónyi Péter, Szirmai Imre, Szollár Lajos, Telegdy Gyula, Tulassay Zsolt, Vasas Livia, Vincze Zoltán, Zelles Tivadar



#### ORVOSKÉPZÉS

Az orvostovábbképzés folyóirat  
2006; LXXXI. évfolyam, 5:277-3  
Neurológia

##### Orvosképzés Szerkesztőség:

1089 Budapest, Nagyvárad tér  
Levelezési cím:  
1085 Budapest, Üllői út 26.

##### Lapmenedzser:

KROMPHOLCZ KATALIN  
459-1500/5234, 267 0674,  
fax: 267-0673  
e-mail: krompkati@rekhiv.sote.

##### Szerkesztő:

VINCZE JUDIT  
459-1500/6473, 210-4410,  
e-mail: vinjud@net.sote.hu

##### Kiadja és terjeszti:

Semmelweis Kiadó  
1096 Budapest, Nagyvárad tér

**Telefon:** 210 4403

**Fax:** 459-1500/6471

##### Internet honlap:

www.semmelweiskiado.hu

**E-mail:** info@semmelweiskiad  
orvoskepzes@semmelweiskiad

**Kiadásért felel** TANCOS LÁSZLÓ

Hirdetéssel kapcsolatos tájéko-  
tásért forduljon a kiadóhoz!

##### Nyomdai előállítás:

Stádium Nyomda Kft.

4. ábra

Az Orvosképzés 2006 első számának belső címlapja a Semmelweis Egyetem delegált szerkesztőségével és a meg-  
újult szerkesztőbizottsággal

lágában” c. közleményeit. A következő évben (1996) kiemelkednek *Petrányi Győző* és *Kilián Katalin* (A nyálkahártyához kötött immunitás és annak klinikai jelentősége), *Machovich Raymund* (A fibrinolízis molekuláris mechanizmusai) és *Merkely Béla* „Az implantálható cardioverter defibrillátor (ICD) terápia” c. közleményei.

A gyógyszerügyi támogatások 1997-re jelentős mértékben csökkentek, rendszertelenné váltak, ekkor a lap finanszírozását az MTA Izotópiintézet támogatásával megalkult az Orvosképzésért Alapítvány vette át, és továbbiakban a nyomdai és terjesztési feladatokat a Váci Ofszet Nyomda végezte.

2000-ben, az integrált Semmelweis Egyetem megalakulásával, a lap szerkesztésének helye is a Semmelweis Egyetemre került, és a folyóirat új külsőben, borítóján a Semmelweis Egyetem logójával először 2001 elején jelent meg. A szerkesztés ésszerűsítésére rovatvezetőket kértünk fel; az elméleti orvostudomány *Kollai Márk*, a klinikai orvostudomány *Tulassay Zsolt*, a Gyógyszertudomány *Magyar Kálmán*, az egészségügy *Bodó Miklós*, míg a doktori képzés *Kopper László* professzorokhoz tartozott. Az orvosi szakirodalom és orvostörténet gondozását *Vasas Livia*, a Semmelweis Egyetem Könyvtár főigazgatója végezte. 2001-ben megjelent szám munkái közül jelentős *Halász Béla* professor „A neuroendokrinológia mai szemmel”, *Falus András* és *Szalai Csaba* „Funkcionális genomika-perspektívák az orvosbiológiai kutatásban és gyakorlatban”, *Gerendai Ida* „A neuroendokrin rendszer asszimetriája”, valamint *Papp Zoltán* „Leiomyoma uteri: hysterectomia, vagy myectomia” és *Schuler Dezső* „Agytumorkok kemoterápiája” c. munkái.

2005-ben – a lap kiadásban és megjelenésben keserves év után – a Semmelweis Egyetem vezetése, a Budapesti Orvosegyetemtől induló és majd végig ott szerkesztett folyóirat történelmi jelentőségét is újraértékelve, a Semmelweis Kiadót (*Táncos László* igazgató) bízta meg a folyóirat kiadásával. Az új felelős főszerkesztő *Fejérdy Pál* professor, oktatási rektorhelyettes, a főszerkesztők *Fekete György* és *Szél Ágoston* professorok, az újjáalakult szerkesztőbizottság elnöke *Préda István* lett. A 2006-os első, *Szirmai Imre* professor által szerkesztett neurológiai témájú szám belső címlapján látható a folyóirat főbb specifikációi és az újjáalakult szerkesztőbizottság névsora (4. ábra). 2006-2007-ben a lap reguláris és tematikus számaiban színvonalas átfogó közlemények (*Falus András* és mtsai: Rendszerszemléletű biológia: a jövő orvosbiológiai kutá-

tási paradigmája az immungenomika példája kapcsán), *Monos Emil*: A kutatóorvos egyénisége és hivatása: hitvallás a hivatásról) jellemezték a lapot.

2008-ban újabb strukturális és tartalmi változás történt; *Tulassay Tivadar* rektor döntése alapján az ORVOSKÉPZÉS felelős szerkesztését *Merkely Béla* professor vette át, míg a főszerkesztői feladatokra *Gál János* és *Langer Róbert* professorok kaptak megbízást. A szerkesztőbizottság a lap szerepét az egyetemi feladatoknak megfelelően az orvosi képzésben és továbbképzésben egyaránt erősíteni kívánta. A szerkesztőbizottságban a graduális képzésnek *Matolcsy András* a PhD-képzésnek *Szél Ágoston*, a szakorvos-továbbképzésnek *Szathmári Miklós* és a rezidens- és szakorvosképzésnek *Préda István* lett a felelőse. *Merkely Béla* már az első szám bevezetőjében kifejtette, hogy „véleményünk szerint szükség van az adott szakmák új kutatási eredményeinek, diagnosztikus és terápiás irányelveinek rendszerezett bemutatására. Ezzel párhuzamosan bemutatjuk az adott szakterületen jártas hazai szakembereket, akikhez adott klinikai, vagy egyéb kérdésekkel fordulhatnak.” Az első új rendszerben szerkesztett tematikus szám a 2008-as Magyar Kardiológusok Társasága Balatonfüredi Nagygyűlésére jelent meg, ahol a résztvevők megkapták, terjesztése már a kongresszuson megkezdődött és kiemelkedően sikeres volt. Ezen felbuzdulva még ebben az évben kardiológiai különszám jelent meg, mely a kötelező szakorvos előkészítő tanfolyam 49 előadását tartalmazta; a majd tankönyvnyi füzet 1 éven belül a negyedéves orvostanhallgatók egyik fontos tanulmányi segédeszközévé vált. A sikerek hatására 2009-ben 4 tematikus szám és 6 különszám (köztük a Semmelweis Egyetem PhD Tudományos Napok absztraktjai, melyek évenként megjelenése a kiadási programba beépült), és 2010-ben 4 tematikus szám és 4 különszám látott napvilágot. A graduális képzés felé nyitást jelzi az, hogy évente egy alkalommal az egyetemi Tudományos Diákköri Konferencia előadáskivonatai is közlésre kerülnek. A töretlen szakmai és nyomdatechnikai színvonal fenntartásának alappillére a folyóirat anyagi biztonságának megteremtése, amelyre a jelenlegi szerkesztőbizottság kiemelt figyelmet fordít. Ennek eredményeként a felelős szerkesztő, *Merkely Béla* kiterjedt szponzorteremtő aktivitása és *Táncos László*, a Semmelweis Kiadó igazgatójának hatékony szervező és gazdasági tevékenysége hatására a lap újrászületése után már két évvel gazdaságilag önfenntartóvá vált. A következő 100 évnek mindezek tükrében optimistán vágnak neki.

#### Irodalom

1. 100 éves a magyar orvostovábbképzés 1883-183. *Communicatione de historia artis medicinae. Budapest, 1983*
2. Az orvosi Továbbképzés Központi Bizottságának megalakulása. *Orvosképzés, 1911; 1:138-144.*
3. *Báró Károlyi Sándor: Az Országgyűlés Felsőházában tartott beszéd. 1935. dec. 10. Orvosképzés 1936 26:90-96.*
4. *György Tibor: Az Orvostudományi Kar története 1770-1935. A kir. Magyar Pázmány Péter Tudományegyetem története fennállása 300. évfordulóján. III. köt. Budapest, 1936.*
5. *Titkári jelentés az orvosi továbbképzés központi bizottságának első 5 évi működéséről. Orvosképzés 1916; 6:429-436.*
6. *Endrőczy E: Az orvostovábbképzés fejlődésének és az Orvosképzés folyóirat működésének áttekintése 1883 és 1938 között. Orvosképzés 2002; 77:215-225*
7. *Endrőczy E: Az orvostovábbképzés negyven éve (1950-1990) Orvosképzés 2003; 78:34-44*
8. *Préda I: Az Orvosképzés folyóirat szerepe az orvostovábbképzésben. In: Belgyógyászat és Kardiológia a Szabolcs Utcában 1889-2005. Historia Alapítvány, MTA Történettudományi Intézet 2005, pp: 40-44*
9. *Vasas Livia: Az Orvosképzés évfolyamai 1911-2011. Semmelweis Egyetem, Központi Könyvtár. (Személyes kommunikáció)*

## A mellkas kopogtatásától a 21. századi tüdőgyógyászatig

From chest percussion to 21<sup>st</sup> century respiratory medicine

**ÖSSZEFOGLALÁS** Báró Korányi Sándor belgyógyász egyetemi tanár az *ORVOSKÉPZÉS* 1. számában, 1911-ben úgy írja le a mellkas kopogtatása által keltett hangeffektus keletkezését, a visszavert kopogtatási hang térbeli eredetét, mintha nem két ujját, hanem a legmodernebb ultrahangberendezést használta volna. A tüdőgyógyászat a tuberculosis endaemia nyomán vált le a belgyógyászatról a 20. század első felében, Magyarországon 1942-ben alakult meg az első tanszék. Világszerte szanatóriumi jellegű kezelés folyt, míg meg nem jelentek a hatásos anti-tuberculoitikumok. Ezután, az 50-es évek végétől a fejlett világban a tüdőgyógyászat az egyre gyakoribb, nem specifikus tüdőbetegségek kezelését végezte, elterjedt például a bronchoscopia, a légzésfunkciós vizsgálat, majd néhány évtizeddel később az alvásmedicina. Ma Magyarországon kevesebb, mint 2000 a tbc-s betegek, de több mint 600 000 a krónikus obstruktív tüdőbetegek száma. A tüdőgyógyászat aktív szakmává vált, tevékenysége az onkológiát, infektológiát és a lélegeztetés különböző módozatait ötvözi. Tüdőgyógyászati fekvőbeteg ellátásra rendszerint multimorbid, súlyos állapotú betegek szorulnak. A fejlett világban összeolvadt a tüdőgyógyászat és a belgyógyászati intenzív ellátás és az orvosi specialitásokon belül az egyik legkeresettebb szakmává vált. Egyre nagyobb teret kap a tüdőgyógyászatban a noninvaszív lélegeztetés és a krónikusan kritikus állapotú betegek ellátása.

**KULCSSZAVAK** kopogtatás, tuberculosis, krónikus obstruktív tüdőbetegség, lélegeztetés

**SUMMARY** In 1911 in the first issue of „Orvosképzés” baron Sándor Korányi, professor of medicine described the spatial origin and the medium of sound effects triggered by chest percussion in tuberculosis. His description is so sensible as the examination was not performed by his two fingers, but the most sophisticated ultrasound instrument. Tuberculosis endaemia, the large number of patients, the special methods of diagnosis and treatment led to the separation of pulmonology from internal medicine. Lung tuberculosis patients were treated in sanatoria until the effective antituberculoitic drugs became available. Afterwards, in the 50-s and 60-s, the incidence of tuberculosis decreased, but that of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and other acute lung diseases dramatically increased. Today, there are less than 2000 tuberculoitic and more than 600 000 COPD patients in Hungary. Pulmonology became a provider of active and acute patient care. Respiratory medicine embraces bronchology, pulmonary oncology, infectology and various modes of mechanical ventilation. In developed countries specialists of pulmonology are trained in respiratory intensive care. The use of noninvasive ventilation is extensively spreading and pulmonologists have major role in taking care of patients suffering from long-term critical state.

**KEY WORDS** chest percussion, tuberculosis, COPD, mechanical ventilation

A tüdőgyógyászat a phtisiológiából, a tuberculoiticus betegségek tudományából indult el. A phtisis kifejezést *Hippokratész* használta először, jelezve a senyvesztő állapotot, mely a végstádiumú tuberculosisban szenvedő betegekre oly jellemző. Egyes számítások szerint a XIX. században Európa népességének 25%-a tuberculosisban halt meg. A magyar kultúra nagyjai közül is sokan szenvedtek tbc-ben, például Janus Pannonius és Csokonai, Jókai és Petőfi, Kosztolányi, Tóth Árpád, Derkovits Gyula.

A mellkasi diagnosztikában az első lépésnek *Leopold Auenbrugger* 1761-ben megjelent műve az „*Inventum novum*” tekinthető, amelyben a mellkas percussió vizsgá-

latát írja le. A következő döntő lépés *Laennec* felfedezése volt, a sztetoszkóp (1816). Az auscultatiót – csakúgy mint a kopogtatást – a XX. sz. első évtizedeinek nagy belgyógyászai (pl. báró *Korányi Sándor* nyilvános rendes egyetemi tanár) hihetetlen tökélyre fejlesztették, kritikusan jellemezték meg, hogy a fű növést is hallani vélték. Következzen itt egy, *Korányi Sándor* által – az *Orvosképzés* I. számában – publikált tanulmányrészlet (1), melyben a mellkas kopogtatásáról ír, a kopogtatásnak a tüdőtuberculosis felismerésében tökéletesíthető módszeréről:

„*A kopogtatás Weil szerint csak 6-7 cm-nyi mélységbe hat be és ezt is csak akkor teszi, ha erősen kopogtatunk.*

Losonczy György

Semmelweis Egyetem,  
Általános Orvostudományi  
Kar, Pulmonológiai Klinika

**LEVELEZÉSI CÍM:**

Dr. Losonczy György  
Semmelweis Egyetem,  
Általános Orvostudományi  
Kar, Pulmonológiai Klinika  
1125 Budapest,  
Diós árok u. 1/C  
E-mail:  
losonczy@pulm.sote.hu



Régebben csakugyan csak egy módot ismertünk arra, hogy kopogtatásunk különböző távolságig kövesse a belső szerveknek physikai állapotát, és ez abból állott, hogy felületes elváltozásokat gyöngre, mélyebbet a mélységgel arányosan erősödő kopogtatással vizsgáltunk. Ma a helyzet más. Sahli megmutatta azt, hogy nemcsak a kopogtató ujjal kifejtett erőtől függ a kopogtatásnak mélyrehatása, hanem hogy az attól a nyomástól is függ, mellyel a kopogtató ujj a mellkasfalra illeszkedik. Ennek megismerése jelentékeny nyereség. Ha ugyanis a kopogtatás mélyebbre hatását csakis a kopogtatásnak erősebb tétele által igyekszünk elérni, akkor e törekvésünk közben egy nagyon zavaró körülmény származik. Ez abból áll, hogy az erősebb kopogtatás által keltett rezgések nemcsak mélyebbre hatolnak, de jobban el is szélednek. Más szóval, ha a kopogtatás által rezgésbe hozott részét a belső szerveknek egy nagyjában kúphoz hasonló testtel lehetne ábrázolni, akkor a kopogtatás erősségével ennek a kúpnak nemcsak a magassága, de alapterülete is nőne. Könnyen beláthatják, hogy ilyen módon a kopogtatás mélyebbre hatolásával együtt jár localisáló értékének csökkenése. Sahli methodusa ezzel szemben a kopogtatás által keltett rezgések szétterjedését a felületen gátolja és így olyanformán hat, mintha a rezgésbe hozott részt ábrázoló kúpnak csak magassága nőne. Azért előnye a közönséges erős kopogtatáshoz viszonyítva abból áll, hogy éppen úgy a mélybe hat, mint ez, a mellett, hogy a kopogtatási eltérés localisálására majdnem olyan alkalmas marad, mint a gyöngre kopogtatás.

Minél behatóbban foglalkoztak a kopogtatási hang tanulmányozásával, annál inkább kitűnt az is, hogy gyöngre kopogtatással is be lehet hatolni a mélybe. Ennek föltételeit különösen Plesch és Goldscheider vizsgálták. Zamminer már régen reá mutatott arra, hogy a kopogtatás által keltett rezgések legintenzívebb módon és legtávolabb a kopogtatás irányában terjednek tovább.

Kísérlete, amellyel ezt bebizonyította, igen egyszerű. Ha levegőt tartalmazó tüdőt vízzel telt edény fenekére helyezünk és a víz tükrén kopogtatunk, akkor a tüdő léghangjának keletkezésére kedvezőbb körülmény az, ha a kopogtatás irányának meghosszabbítása éri a tüdődarabot, mintha attól kisebb távolságban, de úgy kopogtatunk a víz tükrén, hogy a kopogtatás irányának meghosszabbítása a tüdődarabot nem éri. Azóta ezt a kísérletet sokféle variációban, de mindig azonos eredménnyel ismételték.

Ugyanazon energiával kopogtatva, a kopogtatás energiájából annál mélyebbre jut el annyi, amennyi a kopogtatási hang minőségének befolyásolásához szükséges, minél kisebb a rezgések diffúziója a kopogtatásától eltérő irányban. Mi sem természetes, hogy ugyanazon térfogat mellett egy az intenzív rezgésbe jutó szervrészt ábrázoló kúp magassága annál nagyobb, minél kisebb annak az alapja. Ha tehát módunkban van a kopogtatáskor átruházott energiát ezen kúp alakú rész tengelyének irányában concentrálni, akkor elérhetjük azt, hogy a kopogtatási hang erejének fokozása nélkül fokozhatjuk a kopogtatásnak mélyrehatását amellyel, hogy a különböző hangot adó területeknek egymástól való elhatárolása élességben még nyer. Ez az, amit lehetővé tett Plesch annak kimutatásával, hogy a kopogtatáskor keletkező rezgések diffúzióját a plessimeter kisebbítése csökkenti. Plesch plessimete bal kezének középujja,

amelyet hegyével állít a kopogtatandó pontra, a kopogtatás által keltendő rezgések tovaterjedésének szándékolt irányában, azután derékszögben meghajtva proximalis és a középső ujj percközi ízületet, azt jobb középujjával egyenkint kopogtatja, vigyázva arra, hogy a kopogtatás a mélyben keresett pont felé irányuljon.

Lássuk, hogyan alkalmazhatjuk a kopogtatásnak különböző methodusait a tüdőtuberculosisnak diagnosisiban.

A tuberculosis tüdőcsúcsnak térfogata a legtöbb esetben csökken. Zsugorodásán kívül belsejében egyéb olyan változások is jönnek létre, amelyek a kopogtatási hangra hatnak. Ezek közé tartoznak a szövet feszültségi fokának növekedése, azután azok a formatív, exsudatív és atelektasiákhoz vezető folyamatok, amelyek a csúcs beteg részében a levegő helyét elfoglalják. Másrészt localis emphysema egyes göcök levegőtartalmát fokozhatja. Ugyanez az eredménye annak, ha a tüdőcsúcsban cavernák keletkeznek, amihez ez esetben hozzájön még az, hogy a légtelen szövetnek és a levegőnek térbeli eloszlása is módosul.

Ezek a változások egytől-egyig olyanok, amelyek a csúcsnak kopogtatási viszonyaira kell, hogy hassanak. Tudják, hogy a tüdőcsúcs térfogatcsökkenése a kopogtatási hang intenzitását csökkenti. Tudják, hogy ugyanez a következménye annak, ha a tüdőszövet levegőtartalma csökken és hogy ugyanez a következménye annak is, ha a tüdőszövet feszültségének foka nagyobbodik. Azért a tuberculosisnak előrehaladottabb stadiumában a beteg, vagy a betegebbs csúcs tompult. Általános képet állapota felől legkönnyebben úgy alkothatunk magunknak, ha közvetlenül kopogtatjuk a kulcscsontot. Az a rezgést nagy terjedelemben vezeteti szét, és azért, ha egyik csúcs sokkal teresebb levegőt tartalmaz a másiknál, gyorsan tájékozódhatunk e felől a két kulcscsont kopogtatási hangjának összehasonlítása alapján.”

A tuberculosis történetében a döntő lépést Robert Koch tette meg, amikor 1882. márc. 24-én Berlinben, a Physiologiai Társaság tantermében megtartotta híres előadását a tuberculosisról. Ebben igazolta, hogy a betegséget sav- és hőálló baktérium okozza. Két évvel Koch után Pápay Vajna G. műve „A tüdővészről és annak ragályosságáról” már jelzi, hogy a magyar orvostudomány a Koch-féle tuberculosis bacillust elfogadta a tuberculosis kórokozójaként.

A tüdőgyógyászat önálló gyakorlása megindult még Koch felfedezése előtt. A betegség – mint pusztító járvány – mortalitása a XVIII. sz. végén tetőzött Londonban, itt létesültek az első tüdőgyógyintézetek. A nagy tüdőszanatóriumi építkezések azonban később, Németországban indultak meg. A görbersdorfi és falkensteini szanatóriumok – amelyek később modellként szolgáltak a svájci és a hazai hasonló intézetek számára. A híres vagy hírhedt kezelési ajánlások: szabad levegő, ágynyugalom és feltáplálás. A korszak fontos felismerése volt, hogy a tüdőbaj járvány hátterében súlyos szociális és gazdasági problémák húzódtak meg. Ha a XIX. századi szanatóriumi kezelési ajánlások ma már mosolygásra is készíthetnek, bár a pihenés, a jó táplálkozás a kimerült szervezetű tuberculosisos betegek számára sokszor addig ismeretlen életformát terem-

tett, ami a tüdőbaj javulását eredményezhette. Ez magyarázhatta már az antituberkulotikum korszak előtt a szanatóriumok néha meglepően magas gyógyulási statisztikáit.

A tüdőgyógyászati diagnosztikában, de az egész orvostudomány számára is meghatározó jelentőségű az 1895. év, amikor *Wilhelm Konrad Röntgen* közzétette az „X” sugarak felfedezését. A phtisiológia történetében a következő fontos lépés a tüdőőtöltés, azaz a légmellkezelés bevezetése. *Forlanini* 1882-ben vetette meg a kezelés elméleti alapját azáltal, hogy a tüdővész gyógyításának eszköze a tüdő nyugalomba helyezése oly módon, hogy a pleuralemezek közé levegőt engednek be, és ezzel a tüdő kollabál (3). Az így összeesett tüdőben a kollapszus kezelés alatt meggyógyul a betegség, szerencsés esetben eltűnik a caverna.

*Kováts Ferenc*, a tüdőgyógyászat első önálló professzora Budapesten, 1944-ben megjelent könyvében a következőket írta: „*Ha nagy vonásokban három fő korszakra oszthatjuk a phtisiológia újabb történetét, az elsőt a *gümöbacillus* felfedezése jellemezné, a másodikat a röntgenvizsgálat és a kollapszus terápia, úgy a harmadik most van még kialakulóban: a szociális gondoskodás és prevenció.*”

A légmellkezelés elterjedésével nőtt a tüdőgyógyászat tekintélye, a gyógyítás aktívabbá vált, és a gyógyulás reménye megnőtt a tüdővész beteg számára. Ha a kollapszus terápia csak inkomplett légmell eredményezett, a kezelés folytatásához oldani kellett a lenövéseket, „szállagokat”. A módszert első alkalmazójáról *Jacobeus*-ról nevezték el (4). Ennek gyakorló hazánkban is többségében tüdőgyógyászok voltak. A *Jacobeus* műtét viszont egy új diagnosztikus eljárás, a pleuroscopia előtt nyitotta meg az utat, amely máig is fontos módszere a tüdőgyógyászati diagnosztikának. A századfordulóra tehát kialakultak a phtisiologia legfontosabb diagnosztikus és terápiás eljárásai, amelyek egy új, önálló diszciplína körvonalait rajzolták meg.

A tüdőgyógyászat mint önálló orvostudományi ágazat kialakulásának feltétele azonban a betegség diagnosztikájával és terápiájával foglalkozó, önálló intézményrendszer megszületése volt. Ennek kiépítése Magyarországon a XIX. század végén és a XX. sz. elején kezdődött el, majd az '50-es években újraindított fejlesztési program a tüdőbeteg gondozó és a fekvőbeteg ellátási rendszert teljessé tette. Megjelentek a hatásos antituberculotikumok. A gyógyszereknek, a javuló szociális feltételeknek és a tüdőgyógyászati szűrési programnak köszönhetően a tuberculosis incidencia folyamatosan csökkent. A tüdőosztályok ágyszáma 1970 és 1990 között 11 259-ről 6 163-ra, a következő évtizedben még további 2 000-rel csökkent. Közben az egy év alatt kiírt betegek száma kétszeresére (44 000-ről 88 000-re) nőtt. Az aktív betegek gyógykezelése, a hatásos antituberculotikumoknak köszönhetően nem igényelt fekvőbeteg-intézeti elhelyezést, mindinkább a tüdőgondozói hálózat hatáskörébe került.

Közben folyamatosan emelkedett a nem specifikus tüdőbetegséggel kezelték száma és aránya. A krónikus obstruktív tüdőbetegségben (COPD) szenvedő betegek számát ma közel 600 000-re becsüli a szakma, a nyilvántartott (súlyos) COPD-s betegszám 140 000. Az asthma bronchi-

ale prevalencia 250 000, a rosszindulatú tüdődaganat prevalenciája 12 000 körüli (5). A tüdőrákos betegek diagnosztikája és gyógyszeres kezelése a tüdőgyógyász hálózat szinte kizárólagos feladatává vált. A súlyos állapotú betegek szövődényes tüdőgyulladásának ellátása is gyakran a tüdőgyógyászat feladata. A tüdő betegségei rendszerint nem önmagukban, hanem más szervek betegségével együtt fordulnak elő. Ezért gyakori, hogy multimorbid és már előrehaladott légzési beteg kerül a tüdőgyógyász kezébe. Talán ezért nem elég népszerű szakma a tüdőgyógyászat? A rossz általános állapottal járó immunhiány és következményes légúti fertőzések miatt a nehezen gyógyuló, leromlott állapotú beteg előbb-utóbb tüdőbeteg is lesz. A pulmonológia ezért megtanulta, hogyan kell igazolni a valódi kórokat és hogyan gyógyítható meg a már reménytelennek tartott tüdőbeteg. A tüdőgyógyászat egyik nagy kihívása a krónikusan kritikus állapotú betegek ellátása.

A tüdőgyógyászat Európában és Észak-Amerikában az egyik legdinamikusabban fejlődő és legkeresettebb belgyógyászati jellegű szakma (6). Részben azért, mert minden mérvadó statisztikai előrejelzés szerint tüdőbetegség lesz a 3. leggyakoribb korai halálok 5-10 év múlva. Másrészt azért, mert az elmúlt 30 évben a tüdőgyógyászat többször „újra felfedezte magát”, korszakokat lezárt és újakat kezdett. A modern pulmonológia szervesen együttműködik az intenzív terápiával, az onkológiával, a klinikai immunológiával, hogy a legfontosabb területeket említsük. *Magyar Pál* professzor még a tuberculosis korszak végén kezdte a szakmát, majd – a 70-es években – a légzésfunkció egyik hazai úttörője volt. Bevallott célja volt, hogy a „szanatóriumi” tüdőgyógyászatot az európai és amerikai minta szerint újraintegrálja a sokszakmás, akut ellátás világába.

Az 1980-as és 90-es években a tüdőgyógyászat fejlődése más irányt vett az Egyesült Államokban, mint a világ egyéb területein (6). A tüdőgyógyászatot választó kezdő orvosok 80-90%-a ugyanis olyan képzési programot választott, mely a pulmonológia mellett egyben intenzív terápiás tanulmányokat is lehetővé tett. Az intenzív terápiát, mint önálló szakmát, önmagában kevesen választják. A fenti időszakban szakvizsgát szerzett tüdőgyógyászok egyben megszerezték az intenzív terápiás szakképesítést is. Fordítva is jellemzővé vált, vagyis az eredetileg intenzív terápiás szakorvosjelöltek többsége egyúttal pulmonológiát is tanult.

Az intenzív terápia gyökerei az aneszteziológiában rekeszhetők. A dán aneszteziológus, *Bjorn Ibsen* pozitív nyomású lélegeztetéssel poliomyelitis miatt légzésbénultak életét mentette meg. Ekkor 1952-t írtak. Az ezt követő 3 évtizedben, az aneszteziológiából fejlődött ki az intenzív terápia. Az intenzív terápiában használatos monitorizálási technológiák jelentős része ürrepülési fejlesztések eredménye volt. A modern – főként kardiopulmonológiai – monitorizálási technológiák és az életveszélyes állapotok kórelőzetének rohamos fejlődése sok fiatal belgyógyászt vonzott az intenzív terápia világába.

Az intenzív terápia rohamos fejlődése és a szakmát művelő orvosok nagy száma, valamint a képzés rendezése odavezetett, hogy a négy leginkább érintett nagy alapszak-

ma képviselői, az aneszteziológusok, belgyógyászok, gyermekgyógyászok és sebészek megtárgyalták az intenzív terápia önálló alapszakmaként való befogadását. A négy hagyományos szakma azonban közös, mindenki számára megfelelő képzési tervben és vizsgakövetelményekben megegyezni nem tudott. Így az Egyesült Államokban nem vált önálló szakmává az intenzív terápia (1983). 1985-ben viszont megalkották a négy nagy szakmán belüli intenzív terápiás képesítés megszerzésének kereteit. Továbbra is jellemző volt, hogy az intenzív terápiát egyesek külön szakmának, mások speciális, járulékos képesítésnek és kompetenciának tartották az egyes hagyományos szakmákon belül (például tüdőgyógyászat, kardiológia). Az intenzív terápiát is választó szakorvosjelöltek, miután a 3 bevezető és külön vizsgával lezárt évet (rezidencia + vizsga) letöltötték, három lehetséges szakképzési forma között választhattak:

1. két év pulmonológia vagy más belgyógyászati ág után egyéves intenzív terápiás képzés
2. hároméves, a pulmonológiát és az intenzív terápiát egybefoglaló képzés
3. kétéves, csak intenzív terápiás képzés.

Az Egyesült Államokban a kombinált pulmonológia és intenzív terápia az egyik legkeresettebb képzési forma (6). Nemcsak a kezdő orvosok között, hanem a korábban intenzív terápiás szakvizsgát szerzettek között is a szakképesítés újra érvényesítéséhez rendszerint a pulmonológiával kombinált intenzív terápiás szakvizsgát teszik le. Általános vélekedés szerint ennek egyik oka az is lehet, hogy az intenzív terápia kimagaslóan megerőltető szakma és az életkor előre haladásával sokan szívesen foglalkoznak inkább pulmonológiával, mint intenzív terápiával. Általában igaz, hogy a tüdőgyógyászok (+ intenzív terapeuták) munkaidejük kb. 2/3-át pulmonológiai és 1/3-át intenzív osztályon töltik el.

Aneszteziológus alapszakvizsgával rendelkezők közül intenzív terápiás szakorvosjelöltként kevesen folytatják tanulmányaikat. Ez a magyarázata annak a ténynek, hogy az Egyesült Államokban az 1980-as évek közepe óta 7-szer több a (valamilyen) belgyógyászati jellegű alapszakmával, mint aneszteziológus alapszakmával rendelkező intenzív terápiás szakorvosjelölt.

Az Egyesült Államok tüdőgyógyászati szakképzési grémiumelnökei felismerték, hogy szakmájuk túlélése és egészséges fejlődése elválaszthatatlan az intenzív terápia befogadásától. Így került be jóformán minden tüdőgyógy-

ászati osztály nevébe az intenzív terápia is („Division of Respiratory Medicine and Critical Care”). Az amerikai tüdőgyógyászok társasága (American Thoracic Society, ATS) befogadta küldetési közé az intenzív terápiát. Az ATS 12 Szekciója (assembly) közül az Intenzív Terápiás Szekció rendelkezik a legnagyobb taglétszámmal. Az ATS hivatalos lapjának neve is megváltozott: American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.

A tüdőgyógyászat mintegy újra felfedezte önmagát. A tuberculosis kezelésében speciális jártasságot szerzett belgyógyászok az elsők között váltak külön (1941) a régi nagy szakmától, a belgyógyásztól. Az antituberculozicikumok megjelenése után a TBC szanatóriumokat bezárták és a tüdőgyógyászok figyelme a légzésfunkció, a bronchoscopya és később a polysomnographia felé fordult. Ez az átváltozás nemcsak az USA-ban, hanem Európában is lezajlott. A 2000. esztendő közeledtével a pulmonológia ismét új szakaszt él. A fiatal szakorvosok (pulmonológia + intenzív) a tiszta pulmonológiát elavult szakmának tartják és többé-kevésbé a phthysiologiával azonosítják. Vajon a pulmonológia és az intenzív terápia sikeres „házassága” a világ más részein is megjelenik, vagy amerikai sajtóság marad?

A kérdés megválaszolására idézek egy 2002-ben publikált közleményt (7), melyben bemutatják, hogy Európa fejlett országaiban a súlyos légzési betegség miatt intenzív vagy szubintenzív ellátásra, invazív vagy neminvazív lélegeztetésre szoruló betegek milyen hányadát látják el intenzív, illetve pulmonológiai osztályon (1., 2. és 3. táblázat). Az 1. táblázatban definiálják, hogy milyen szintű ellátást biztosít a légzési intenzív, a légzési szubintenzív (intermediate) és a légzési megfigyelő egység.

A 2. táblázat összefoglalja, hogy a háromféle szinten milyen arányban végeznek intenzív, légzési szubintenzív, és légzési megfigyelő tevékenységet.

A 3. táblázat pedig azt mutatja be, hogy a háromféle szervezeti egység milyen nagyobb ellátó osztályhoz kapcsolódik Nyugat-Európában.

Az adatok világosan mutatják, hogy Nyugat-Európában érvényesülnek ugyanazok a tendenciák, vagyis a pulmonológia és az intenzív terápia bizonyos területeinek összeolvadása, mint ahogy az USA-ban is.

Érdemes idézni az Európai Tüdőgyógyász Társaság (European Respiratory Society, ERS) Légzési Intenzív Terápiás Szekciójának közleményéből (8), melyet az ERS 20 éves fennállásának ünnepére jelentettek meg. Egy sor olyan kérdést tárgyalnak, melyek a hazai betegellátásban

1. táblázat

A légzési elégtelenségben szenvedő betegek három ellátási szintje

FELTÉTELEK	RESPIRÁCIÓS INTENZÍV EGYSÉG	RESPIRÁCIÓS SZUBINTENZÍV (INTERMEDIATE) EGYSÉG	RESPIRÁCIÓS MEGFIGYELŐ (MONITORING) EGYSÉG
nővér/beteg	>1:3	1:3-4	<1:3-4
felszereltség	sokfunkciós monitorok, invazív és neminvazív gépi lélegeztetés	sokfunkciós monitorok, neminvazív és invazív gépi lélegeztetés	sokfunkciós monitorok, neminvazív gépi lélegeztetés
kezelés	tüdő- vagy többszervi elégtelenség	csak légzési elégtelenség	csak légzési elégtelenség
orvosi jelenlét	24 óra	24 óra	gyorsan elérhető



2. táblázat

A különféle tevékenységek gyakorisága (ellátott betegek %-a) a háromféle ellátási szinten

TEVÉKENYSÉG	INTENZÍV	SZUBINTENZÍV	MEGFIGYELŐ
invazív gépi lélegeztetés	58	30	12
neminvazív gépi lélegeztetés	20	30	50
csak monitorizálás	18	35	47

3. táblázat

A légzési intenzív, szubintenzív és megfigyelő egységek aránya (%) általános intenzív, tüdőgyógyászati és sürgősségi osztályokon

NAGYOBB OSZTÁLY	LÉGZÉSI INTENZÍV EGYSÉG	LÉGZÉSI SZUBINTENZÍV EGYSÉG	LÉGZÉSI MEGFIGYELŐ EGYSÉG
önálló intenzív osztály	58	25	20
tüdőgyógyászat	42	65	64
sürgősségi	0	10	16

is megoldatlanok: a neminvazív ventilációs terápia széles körű elérhetősége, vagy például a légzési szubintenzív terápia, az invazív úton lélegeztetett beteg lélegeztető gépről történő leválasztása utáni ellátásának feladata.

Az ERS Légzési Intenzív Terápiás Szekciójának tevékenysége két fő irány mentén tagozódik: 1) neminvazív ventiláció, 2) akut intenzív betegellátás. A Szekció célja az, hogy elősegítse a pulmonológusok és az intenzívesek együttműködését, közös gondolkodásának elmélyítését, a közös továbbképzést és tudományos munkát.

## Neminvazív ventiláció (NIV)

Az új terápiás módszerek orvosi elterjedése viszonylag lassú folyamat még akkor is, ha a kezdeti eredmények is kitűnőek (1-9). A 30-as években Emerson alkalmazta először sikerrel a NIV-et (2-10). Eredményei évtizedekig feledésbe merültek, míg a 90-es évek elején Európában és részben az USA-ban néhány lelkes orvos mondhatni „újra felfedezte” a módszert (3-11). A módszer nevét neminvazív pozitív nyomású lélegeztetésre (NIPPV) változtatták meg és megállapították, hogy az akut légzési elégtelenség bizonyos formáiban a NIPPV az elsőként alkalmazandó gépi lélegeztetési módozat. Eszerint például a krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD) akut exacerbációját kísérő akut hypercapniás légzési elégtelenség kezelését először NIPPV-vel kell megkísérelni.

Egyes európai országok intenzív, légzési intenzív, sürgősségi, sőt általános belgyógyászati osztályain a NIPPV elterjedtnek mondható. Franciaországban például a mechanikus lélegeztetést igénylő betegek lélegeztetését több, mint 50%-ban NIPPV-vel kezdik el (4-12). A nyugat-európai átlag ennél alacsonyabb, kb. 30%.

A NIPPV „atyjai” azok az európai tüdőgyógyászok és intenzívesek voltak, akik az elmúlt 20 évben a légzési intenzív terápiára szoruló betegek mindennapi ellátásában a módszert bevezették. A NIPPV-t olyan fontos és általános

klinikai jelentőségűnek tartották, hogy az ERS-ben létrehozott új szekció nevéül a módszer nevét választották (Non-Invasive Ventilatory Support).

Később a NIPPV indikációs köre kibővült, és a COPD akut exacerbációja mellett jó eredménnyel alkalmazták cardiogen tüdőödémában, immunhiányos betegek pulmonális fertőzéseiben, az invazív lélegeztetés utáni elválasztási (weaning) időszak áthidalásában, a postintubációs légzési elégtelenség megelőzésében (5-13). Ma már számos új készülék érhető el, sokféle NIPPV-s módozatot lehetővé téve, a vezérlésre szoftverek állnak rendelkezésre és bővül a kifinomultabbnál kifinomultabb maszkok és párástítók tárháza.

A legfontosabb mégis az, hogy világosan definiálják, kikben, milyen állapotban, vagy milyen körülmények között nem javasolt, sőt ártalmas a NIPPV. Súlyos hibák forrása lehet mindenekelőtt a NIPPV-ban tapasztalattal nem rendelkező orvos. A NIPPV általában nem alkalmazandó ARDS-ben, és súlyos, többszervi elégtelenséggel kísért pneumóniában. Utóbbiakban igazolták, hogy az invazív ventiláció a betegeknek csak kevesebb, mint 20%-ában kerülhető el (6-14).

## Akut intenzív ellátás

Az ERS Légzési Intenzív Terápiás Szekciója tevékenységének egyik súlypontját az akut tüdőszérülés (ALI) és az ARDS képezi. Az ALI/ARDS mortalitása az utolsó 20 évben nemhogy nem csökkent, hanem fokozódott. Az alábbiakban összefoglaljuk, hogy ebben az időszakban melyek voltak az ALI/ARDS ellátás áttörő újdonságai.

## Computer tomographia

ALI/ARDS-ben szenvedő betegek tüdő computer tomographiája új adatokat szolgáltatott a betegség patomechanizmusáról és hozzájárult a ventilációs kezelés opti-

malizálásához. A CT igazolta például, hogy az ödéma intrapulmonalis eloszlása inhomogén (7-15). A CT szerepe ALI/ARDS-ben a következő lehet:

1. az ALI/ARDS diagnózisának alátámasztása a tüdőödéma fennállása alapján,
2. a légzési térfogat megfelelő megválasztása a ventilációban ténylegesen résztvevő tüdőterefogat szerint és nem a testsúly alapján,
3. a pozitív kilégzésvégi nyomás (PEEP) megválasztása a nem ventiláló, de a CT eredmények szerint megnyitható tüdőterületek aránya szerint,
4. váratlan szövődmények, vagy a javulás elmaradása okainak feltárása,
5. az ALI/ARDS lefolyásának követése.

## Ultrahang

ALI/ARDS betegek ágy melletti mellkasi ultrahang vizsgálatával felmérhető a tüdő levegőtartalma, illetve láthatóvá tehető az intrapulmonalis konszolidációk, a pneumothorax és a pleuralis folyadékkepződés. Sőt, a ventilátorasszociált pneumonia felismerésében is hasznos az ágy melletti mellkasi ultrahang vizsgálat (8-16).

## Invazív gépi lélegeztetés

Az ALI/ARDS kimenetele függ a gépi lélegeztetés során alkalmazott be- és kilégzési nyomásértékektől. Általánosságban elmondható, hogy az alacsony légzési térfogat (6 ml/kg, ideális testsúllyal számolva) és az alacsony légúti plateau nyomás (30 H<sub>2</sub>Ocm), valamint az alacsony PEEP mind javítják a túlélést. Igaz, súlyos hypoxaemiás állapotokban a PEEP bizonyos emelése szükséges lehet (9-17). A PEEP és a kilégzési idő individuálisan állítandók be. Támponot nyújthat az oesophagealis nyomás mérése révén becsült tranpulmonalis nyomás értéke, melynek meghatározása a mindennapi klinikai gyakorlatnak is részévé válhatna (10-18). Az ALI/ARDS-ben szenvedő betegekben meg szokták kísérni a nem légtartó tüdőterületek megnyitását. Ilyenkor a tüdőszövet regionális túlfeszítése következhet be. Ha a tüdő védelmét biztosító alacsony légzési térfogat és légúti nyomás mellett a beteg hypercapniás és acidoticus marad, a felhalmozódó CO<sub>2</sub> extracorporalis úton is eltávolítható (11-19). Azok a potenciálisan reverzibilis ARDS-ben szenvedő betegek, akiknek a tüdő védelme szempontjából optimális lélegeztetés mellett is 3.0 feletti Murray-pontszámuk van és pH-juk 7,20, olyan centumba továbbítandók, ahol lehetőség van extracorporalis membrán oxigenizációra. Így javítható a túlélés és a túlélő betegnek nem marad vissza komoly, tartós funkciókárosodása sem (12-20).

## A gépi lélegeztetés abbahagyása utáni időszak (elválasztás, weaning)

A kritikus állapotú és gépi lélegeztetést igénylő beteg kezelésének - a lélegeztetés kezdetétől fogva - egyik döntő szempontja az, hogy a gépi lélegeztetést minél hamarabb

és minél sikeresebben fel lehessen függeszteni. A gépi lélegeztetés időtartama függ a felfüggesztés és a szedáció választott módszerétől (13-21). A géptől való elválasztást osztályozzák úgy, mint egyszerű, nehéz és elhúzódó elválasztást (14-22). Az elválasztás sikere függ a szedatívum és a fájdalomcsillapító megválasztásától, a túl alacsony, vagy túl nagy dózisban adagolt szedatívumtól, az elégtelen fájdalomcsillapítástól és delírium kialakulásától. Ilyen állapotban individuális szedációs stratégiát kellene alkalmazni. Léteznek már szedációs protokollok és különféle, a szedáció megfelelőségét értékelő technikák is. Az ERS ajánlása szerint a lélegeztetett betegnek az ismételt ébresztési és spontán légzési kísérletekre adott válaszreakcióját kell felmérni (15-23).

## Tracheostomia

Intenzív osztályon tartós invazív gépi lélegeztetésre szoruló betegekben gyakran végeznek tracheostomiát. A tracheostomia időpontjának megválasztása azonban bizonytalan. Azt szokták javasolni, hogy az invazív gépi lélegeztetés megkezdése utáni 3. napon dönteni kell a beavatkozás elvégzését illetően. A döntés alapjául szolgál a légzési elégtelenség súlyosságának alakulása, annak megítélése, hogy a gépi lélegeztetés várható időtartama hosszabb lesz-e, mint 7 nap. Utóbbit meghatározza, hogy a beteg oxigenizálhatósága javul, vagy romlik, sikerrel kecsget-e a géptől való elválasztás, nem áll-e fenn felső légúti obstrukció, coma vagy egyéb eredetű aspirációveszély, illetve fennáll-e a tracheostomia elvégzésének valamilyen egyéb kontraindikációja?

## Folyadékterápia

Az ALI/ARDS-ben szenvedő betegek optimális folyadékterápiája ismeretlen. A fokozott diuresis, illetve a folyadékmegvonás a tüdő funkcióját javíthatja, de veszélyezteti más szervek perfúzióját. A „konzervatív”, vagyis az elterjedt folyadékterápia valószínűleg javítja a tüdő gyógyulási esélyeit, rövidíti a gépi lélegeztetés idejét anélkül, hogy egyéb szervek funkcióját veszélyeztetné (16-24). A folyadékterápia érdekében végzett pulmonalis artéria katéterezés nem indokolt, több a szövődménye, mint a centrális véna katéterezésének.

## Kortikoszteroidok

A szteroidkezelés helye szepszisben és szeptikus shockban vitatott. A szteroidok fokozzák a fertőzésveszélyt és a kritikus állapotú betegséghez csatlakozó polyneuropathia (CIP) kialakulásának veszélyét. Ugyanakkor, a szisztémás gyulladás csökkentése fékezi az ALI/ARDS progresszióját. Számos megbízható vizsgálat igazolja, hogy az ALI/ARDS kialakulása után korán elkezdett, de nem magas dózisu szteroidkezelés csökkenti a gyulladást, a tüdő és az extrapulmonalis szervek diszfunkcióját, a gépi lélegeztetés és az intenzív terápia szükségességének idejét (17-25).

## Vércukorkontroll

A hyperglykaemia fokozza a kritikus állapotú betegek mortalitását, de nem tisztázott, hogy mi a vér glukóz célérték. A 11,5 mmol/l alatti célérték alacsonyabb mortalitást eredményezett, mint az alacsonyabb, a 6,4 mmol/l alatti koncentráció (18-26).

## Etikai kérdések

A végstádiumú tüdőbetegek halál közeli állapotával és az ilyen esetekben alkalmazott orvosi kezelés korlátaival kapcsolatos etikai kérdések megoldása az intenzív terapeuták és az ilyen betegekkel foglalkozó pulmonológusok feladata. Az európai országok többségében a törvényhozás nem nyújt használható támpontokat. Az Európai Bizottság úgy foglalt állást, hogy a betegnek joga van az önrendelkezéshez, beleértve a számára nem kívánatos kezelések elutasítását. Európában két multinacionális felmérést végeztek az élet befejezésével kapcsolatos döntésről. Az Ethicus vizsgálat szerint (19-27) gyakori az életfenntartó kezelések korlátozása. A korlátozást befolyásolja a beteg életkora, diagnózisa, valamint földrajzi lakhelye és vallása. Az ERS által végzett felmérés szerint légzési intenzív osztályokon a kezelés befejezéséről a betegek 21,5%-ával kapcsolatban születik döntés (20-28). Leggyakrabban arról rendelkeznek, hogy ne is történjen intenzív osztályra helyezés, intubáció, resuscitáció, illetve a NIPPV legyen a

kezelés szintjének maximuma. Az ilyen döntésekbe – ha lehetséges – bevonják a betegeket, családjukat és a nővéreket.

## A hazai helyzet

A népegészségügyi feladatok rangsorában egyre előkelőbb helyezés (3-4.) jut a légzőszervi betegségeknek. Közben a hazai tüdőgyógyászat hiányszakmává vált, a tüdőgondozók orvosi és szakdolgozói utánpótlása megoldatlan. A tüdőgyógyászati fekvőbeteg-ellátás szerkezete az ország egyes térségeiben a TBC járvány letűnt korszakát idézi. Legnagyobb kórházainkban gyakran nincs önálló tüdőgyógyászati osztály. Sok krónikus vagy akut légzési elégtelenségben szenvedő beteg nem kap szakszerű ellátást, mert az aneszteziológia és intenzív terápia nem tudja befogadni az ilyen, krónikus intenzív vagy szubintenzív ellátásra szoruló betegek nagy számát (csak a legsúlyosabb stádiumú COPD-s betegek számát 15 000 felettire becsülik).

Nagy volna az igény a pulmonológia ismételt váltására, ahogy az USA-ban már több évtizeddel ezelőtt megtörtént és Európában is egyre inkább jellegzetes. Ahogy sok magyar tüdőgyógyász egyben allergológus vagy onkológus szakvizsgával is rendelkezik, úgy lesz nagy előrelépés, ha a megfelelő testületek a tüdőgyógyászok számára is lehetővé teszik a 2 éves, ráépített szakintenzív vizsga megszerzését.

## Irodalom

1. Korányi Sándor báró. Kopogtatás a tüdő tuberculosisának korai diagnosisában. *Orvosképzés 1911*; I. évf. 92-101.
2. Roberts C, Buikstra J. The history of tuberculosis from earliest times to the development of drugs. In *Clinical Tuberculosis. Fourth Edition.* (Davies-Barnes-Gordon (eds.). Chapman and Hall, London, 2008, 3-19.
3. Forlanini C. Zur Behandlung der Lungenschwindsucht durch künstlich erzeugten Pneumothorax. *Deutsche Mediz Wschr 1906* 32: 1401.
4. Jacobsen HC. The canterization of adhesions in artificial pneumothorax treatment of pulmonary tuberculosis under thoracoscopic control. *Proc Poyal Soc Med 1922* 45.
5. Korányi Bulletin – Az Országos Korányi Tbc és Pulmonológiai Intézet időszakos kiadványa. (Strausz J. szerk.). 2011; I.
6. Tobin MJ. Pulmonary and critical care medicine: a peculiarly American Hybrid? *Thorax 1999*; 54:286-287.
7. European Respiratory Society Task Force on Epidemiology of Respiratory Intermediate Care in Europe. *Respiratory Intermediate Care Units. Eur Respir J. 2002*; 20:1343-1350.
8. Nava S, Pelosi P. Pulmonologists and intensivists: „two hearts are better than one”. *Eur Respir J 2010*; 35:463-466.
9. Berwick DM. Disseminating innovations in health care. *JAMA 2003*; 289:1969-1975.
10. Emerson H. Artificial respiration in the treatment of edema of the lungs. *Arch Intern Med 1909*; 3:368-371.
11. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M. Noninvasive ventilation for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med 1995*; 333:817-822.
12. Demoule A, Girou E, Richard JC. Increased use of noninvasive ventilation in French intensive care units. *Intensive Care Med 2006*; 32: 1747-1755.
13. Nava S, Hill N. Noninvasive ventilation in acute respiratory failure. *Lancet 2009*; 374:250-259.
14. Antonelli M, Conti G, Esquinas A. A multiple-center survey on the use in clinical practice of noninvasive ventilation as a first-line intervention for acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med 2007*; 35:18-22.
15. Caironi P, Langer T, Gattinoni L. Acute lung injury/acute respiratory distress syndrome decreased over time? A systematic review. *Curr Opin Crit Care 2008*; 14:64-69.
16. Bouhamed B, Liu ZH, Arbelot C. Ultrasound assessment of antibiotic-induced pulmonary reaeration in ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med 2010*; 38:84-92.
17. Putensen C, Theuerkauf N, Zinserling J. Meta-analysis: ventilation strategies and outcomes of the acute respiratory distress syndrome and acute lung injury. *Ann Intern Med 2009* 151:566-576.
18. Gattinoni L, Carlesso E, Brazzi L. Positive end-expiratory pressure. *Curr Opin Crit Care 2010*; 16:39-44.
19. Terragni PP, Del Sorbo L, Mascia L. Tidal volume lower than 6 ml/kg enhances lung protection: role of extracorporeal carbon dioxide removal. *Anesthesiology 2009*; 111:826-835.
20. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R. CESAR trial collaboration. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicenter randomised controlled trial. *Lancet 2009*; 374:1351-1363.
21. Girard TD, Kress JP, Fuchs BD. Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomised controlled trial. *Lancet 2008*; 371:126-134.



22. Anders S, Breyer MK, Burghuber OC. Incidence and outcome of weaning from mechanical ventilation according to new categories. *Eur Respir J* 2010; 35:88-94.
23. Boles JM, Bion J, Connors A. Weaning from mechanical ventilation. *Eur Respir J* 2007; 29:1033-1056.
24. Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 2006 354: 2564-2575.
25. Meduri GU, Annane D, Chrousos GP. Activation and regulation of systemic inflammation in ARDS: rationale for prolonged glucocorticoid therapy. *Chest* 2009; 136:1631-1643.
26. Finfer S, Chittock DR, Su SY. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 360:1283-1297.
27. Sprung CL, Cohen SL, Sjokvist P. End-of-life practice in European intensive care units. The Ethicus study. *JAMA* 2003; 290:790-797.
28. Nava S, Sturani C, Hartl S. End-of-life decision-making in respiratory intermediate care units: an European survey. *Eur Respir J* 2007; 30: 156-164.

## Az aneszteziológia és intenzív terápia fejlődése a XX-XXI. században

Advances in anaesthesia and intensive therapy in the 20-21st century

Gál János<sup>1</sup>  
Tekeres Miklós<sup>2</sup>  
Madách Krisztina<sup>1</sup>

**ÖSSZEFOGLALÁS** Az aneszteziológia-intenzív terápia fiatal, mindössze 50 éve önálló, igen dinamikus fejlődő szakág. A társszakmák között fokozatosan növekvő jelentőségű, mind önállóbb pozíciót tölt be. Jelen összefoglaló célja nem az elmúlt 100 év minden részletre kiterjedő elemzése, inkább ezen időszak néhány jelentősebb hazai eseményét felvázolva, a változások, nehézségek, sikerek és a szakma látványos fejlődésének bemutatása.

**KULCSSZAVAK** anesztézia, intenzív terápia, oktatás, terápiás újdonságok

**SUMMARY** The anaesthesiology-intensive therapy is a young, altogether 50 years old speciality, featuring dynamic advances. This speciality has been fulfilling an increasingly significant and sovereign position. The aim of this review is not to show a detailed analysis of the last century, rather to present the changes, difficulties, successes and the spectacular development of this speciality by highlighting some remarkable national events of this period.

**KEY WORDS** anaesthesiology, intensive therapy, teaching, therapeutic advances

<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem,  
Aneszteziológiai és  
Intenzív Terápiás Klinika  
<sup>2</sup>Pécsi Tudományegyetem,  
Általános Orvostudományi  
Kar

### LEVELEZÉSI CÍM:

Prof. Dr. Gál János  
Semmelweis Egyetem,  
Intenzív Terápiás Klinika  
1125 Budapest,  
Kútvölgyi út 4.

E-mail:

janos.gal67@gmail.com

## Bevezetés

Az *ORVOSKÉPZÉS* folyóirat 1911-ben kiadott első számában Réczey professzor műteti érzéstelenítésről szóló, összefoglaló közleményében írt első mondatai ma is érvényes, örök értékű megállapítások. „Azon törekvés, hogy a testi fájdalmakat a beteg egyénnél csillapítsuk, oly régi, mint a betegségek gyógyítására irányuló törekvése az emberiségnek.” Céljaink és törekvéseink ma is változatlanok. Ugyanakkor a rendelkezésre álló tudás és eszköztár robbanásszerű bővülése teret adott ezen célok hatékony elérésének. „Az érzéstelenítés története s fejlődése az orvostudomány és gyakorlat fejlődésével karöltve történt.” A műteti érzéstelenítés technikája, a perioperatív betegellátás és az intenzív terápia módszerei a társszakmák fejlődésével együtt teremtették meg a korszerű, sikeres beavatkozások kiváló eredményeit.

A továbbiakban röviden áttekintjük az elmúlt 100 év legfontosabb mérföldköveit, melyek hazánkban hozzájárultak és napjainkig meghatározták a korszerű műteti érzéstelenítés és perioperatív, valamint intenzív terápiás betegellátás színvonalát és eredményeit. Összefoglalónk nem teljes igényű orvostörténeti dokumentum, csupán a legfontosabbnak tartott hivatkozásokat tartalmazza, nem foglalkozik a prioritásokkal, és sokkal inkább hangsúlyozza a jelentős hazai és nemzetközi eredményeket, és ezek hatásait emeli ki.

## Aneszteziológia és intenzív terápia a XX. században

Az elmúlt 100 év az orvostudomány minden ágában, a klinikai, élettani, kórélettani és gyógyszerkutatások eredményeként, óriási fejlődést hozott. A műtét sikerét a klasszikus sebészi felfogás értelmében a műteti rekonstrukció szorosan vett anatómiai tökéletessége jelentette. A múlt század második felében a műtétes szakmák szemléletváltása jelentős változásokat hozott. A sebészi gyakorlat fejlődése mellett a kutatások megteremtették a kórélettani szemléletváltás tudományos alapját. A kísérletes életlen eredményei kedvezően befolyásolták a perioperatív betegellátást. Felismerték, hogy a műtét sikerét döntően meghatározza a műteti teherbírás, melyet a műteti kockázat értékelésével kellett definiálni. Korábban a műteti teherbírás a klinikai tapasztalatok alapján az életkor, a kísérő betegségek limitálták. Ötven-hatvan évvel ezelőtt például az elektív hasi műtéteket 60-65 éves kor felett nem vagy nem szívesen vállalták a sebészek, az életkor önmagában a beavatkozás kontraindikációját jelentette. A műteti kockázat kérdése egyre inkább meghatározó jelentőséget kapott a beavatkozások indikációjának és kontraindikációjának mérlegelése során. A „nagy” nyílt mellkasi, tüdő- és szívűműtétek, a hasi, mellkasi daganatos megbetegedések kiterjesztett sebészi megoldása, az idegsebészeti és egyéb műteti beavatkozások bonyolult sebészi technikát és ehhez szükséges gyakran tekintélyes műteti

időt igényeltek. A kockázatot végül is két alapvető tényező, a műtéti beavatkozás és anesztézia rizikójának együttes eredője határozza meg. Ebben a sebészi szempontok mellett jelentős szerepet játszik a beteg biológiai életkora, funkcionális rezerv kapacitása, a keringés, légzés, idegrendszer állapota, fizikai terhelhetősége, tápláltsága, anyagcseréje, metabolikus egyensúlya, a kísérő betegségek és számos egyéb tényező, melyet a rizikóstratifikáció során kell figyelembe venni. A korszerű műtéti beavatkozás elkerülhetetlenül együtt jár a műtét természetétől függő megterheléssel, ami a megfelelő és gondos műtéti előkészítéssel csökkenthető. A betegek gyógyítása, életminőségük helyreállítása vagy javítása érdekében kell vállalni azt a lehetséges minimális kockázatot, ami a sebészi beavatkozással jár. A műtétet végrehajtó csapat közös célja és törekvése a műtéti kockázat minimálisra csökkentése. A műtét sikeres eredményéhez a szakmai hozzáértés és tapasztalat mellett szükség volt és van modern orvostechnikai eszközökre, korszerű gyógyszerekre, a beavatkozások és a pre- és posztoperatív betegellátás személyi és tárgyi feltételeinek biztosítására.

Az 1900-as évek első felében hazánkban a *Balassa* által először 1847-ben alkalmazott *inhalációs narkózist* alkalmazták. Csepegtető módszerrel étert, kloroformot használtak, kiegészítve premedikációval, morfin-atropin-scopolamin injekció kombinációjával.

A *helyi és regionális érzéstelenítést* kizárólag a sebészek végezték, és sokáig ez volt a leggyakrabban alkalmazott anesztézia. A 20. század nagy magyar sebész és nőgyógyász egyéniségei (*Verebély, Pólya, Hüttl, Bakay, Sebestyén, Molnár, Bugyi, Pommersheim* és még sokan mások) tökéletesen végezték a helyi érzéstelenítést és nemcsak a kis műtéteket, de a nagyobb, hosszán tartó mellkasi és általános sebészeti beavatkozásokat is lokálanesztéziában végezték, melyhez elsősorban novokaint használtak. 1949-ben nevezték ki *B.V. Petrovskij* szovjet sebészt a Budapesti Orvostudományi Egyetem III. Sz. Sebészeti Klinikájának vezetőjévé az akkori politikai vezetés, az egészségügyi kormányzat döntésének megfelelően. *Petrovskij* jól felkészült, nagy gyakorlattal rendelkező sebész volt, tapasztalatának jelentős részét a háborúban szerezte. Ő vezette be és népszerűsítette a *Visnyevskij*-féle helyi érzéstelenítést, melyet az akkor vezető sebészeti intézetekben, hazánkban is sikerrel alkalmaztak. A lokálanesztézia népszerűsége miatt az általános érzéstelenítést meglehetősen késéssel alkalmazták hazánkban. A *regionális anesztézia további fejlődése* az 1970-es években kapott ismét lendületet. A korábban gyakran alkalmazott módszerek mellett ismét előtérbe került a vezetékes érzéstelenítés alkalmazása, melyet nagymértékben támogatott, hogy újabb és kevésbé toxikus lokálanesztetikumok (*Tetracain, Lignocain, Mepivacain, Bupivacain, Ropivacain*) álltak a klinikus rendelkezésére. Tért hódított hazánkban az epidurális anesztézia (*Tassonyi Edömér, 1974; Krasznai Péter, 1977*), ismét sok helyen alkalmazták a spinális érzéstelenítést, és sikerrel vezették be és alkalmazták a perifériás plexus blokádot (*Barna Béla, 1975*). Az epidurális anesztézia különösen a szülészeti fájdalomcsillapításban hozott jelentős kedvező változást, melynek áldásos előnyeit napjainkban is átélhetik a szülők.

Az *intratrachealis anesztéziát* már a második világháború előtt kiterjedten használták az Egyesült Államokban és a nyugat-európai országokban, melynek köszönhető, hogy alacsony halálozással, eredményesen végeztek tüdőrezekciókat, szív- és nyelőcsőműtéteket. Az első altatógépeket Európában az angol *Boyle* és a német *Dräger* fejlesztette ki és hozta forgalomba. A készülékek megteremtették a narkózis biztonságának alapjait az altatógózók (éter) és gázkeverék (oxigén-nitrogén-oxidul) pontos adagolásával és a tartós, lélegeztető ballonnal végzett manuális lélegeztetés lehetőségével. Az *intubációs narkózist hazánkban* 1949-ben vezették be, amikor *Littmann Imre* professzor közbenjárására két korszerű Boyle típusú altatógépet szereztek be. A budapesti I. Sz. Sebészeti Klinikán *Gergely Rezső* és a János Kórház sebészeti osztályán *Keszler Pál* kapták a feladatot az altatógép alkalmazásának elsajátítására. Egyébként *Keszler* nevéhez fűződik egy hazai hordozható, katonai célokra is alkalmas altatógép fejlesztése. 1950-52-ben kapott altatógépet a budapesti III. sz. Sebészeti Klinika, a Baross utcai klinika és Gyermekklinika is. Ebben az időben, Debrecenben *Fábián Sándor* és Pécsen *Daróczy Gyula* vezették be az intratrachealis gépi narkózist, elsősorban mellkasi műtéteknél, melyhez étert és nitrogén-oxidul-oxigén gázkeveréket használtak. A pécsi *Kudász*-klinikán – és máshol is – az endotrachealis tubust ekkor helyi érzéstelenítésben a fül-orr-gégész vezette be, és a beteg – nem egy esetben a – saját lábán sétált át a közeli gégészetről a sebészeti műtőbe, ahol a műtétet gépi lélegeztetéssel, altatásban elvégezték.

Az *1960 körüli időszak* jelentős állomása az anesztézia és intenzív terápia hazai fejlődésének. A vezető sebészeti klinikák és osztályok, kellő nemzetközi és szakirodalmi tapasztalatok birtokában, egyre jobban igényelték az akkori időben európai és amerikai intézetekben alkalmazott érzéstelenítési technikákat. Fejlődött a sebészet, kiterjesztett hasi, mellkasi műtéteket végeztek, melyhez az addig megszokott és alkalmazott érzéstelenítési módszerek nem bizonyultak biztonságosnak és megfelelőnek. Nyilvánvaló lett, hogy sürgetően fontos a korszerű technikák és módszerek elsajátítása és bevezetése a hazai gyakorlatban. Különös figyelmet kapott a nagy műtéten átesett betegek posztoperatív ellátása, az életfunkciók műtét alatti és utáni folyamatos ellenőrzése és szükségszerű támogatása. A nyugat-európai és amerikai vezető sebészeti és aneszteziológiai intézetek magas szintű munkája és gyakorlata a hazai szakemberek számára jelentős kihívást jelentettek. A szakterület új vívmányai elsajátításának egyetlen lehetőségét a külföldi intézetek nyújthatták. Az új módszerek hazai alkalmazásának szükségességét tekintélyes egyetemi és kórházi vezetők ismerték fel. *Külföldi szakmai kapcsolataik* segítségével, kongresszusi találkozások és személyes látogatások során segítettek és egyengették a fiatal szakemberek továbbképzését. Ismereteik gyarapítására, az új módszerek megismerésére, gyakorlati tapasztalatok megszerzésére *tanulmányutakat* szereztek és szerveztek fiatal tehetséges munkatársaik részére. Ki kell emelni *Petri Gábor, Kulka Frigyes, Littmann Imre, Schnitzel József, Póka László* professzorok nevét (és még sok nevet lehetne felsorolni), akik külföldi tanulmányutakkal önzetlenül, aktívan támogatták a hazai anesztézia



fejlesztését. Ma már nehezen hihető, de akik átérték, emlékeznek arra, hogy az 1950-es években, de később is a nyugati országokba irányuló tanulmányutak engedélyezése politikai okok miatt, bonyolult, akadékoskodó procedúrával járt, bár ennek költségei nem terhelték a magyar hatóságokat, vagy a küldő intézetet, hiszen az ösztöndíjat csaknem mindig a külföldi fogadó intézet adta. A nehézségek ellenére egyre több fiatal magyar tehetséges szakembernek sikerült hosszabb tanulmányúton gyakorlatot és tapasztalatot gyűjteni elsősorban Ausztria, Németország, Anglia, a Skandináv országok, Dánia, Franciaország, Hollandia, Svájc, Kanada és az USA aneszteziológiai intézeteiben. A tapasztalatokat haza hozó tehetséges szakemberek jelentették azt a szellemi erőt, melynek köszönhető az anesztézia, intenzív terápia és a klinikai kutatások gyors fejlődése hazánkban. A tanulmányútról hazatérők tapasztalatait és ismereteiket birtokában – nem kis nehézségekkel küzdve, változó mértékű helyi támogatottsággal – beindították intézeteikben a korszerű anesztézia gyakorlatát és tapasztalataikat szervezett továbbképző tanfolyamokon és klinikai gyakorlatokon adták tovább. Ezekben az intézetekben kezdődött el a diszciplína elméleti és gyakorlati oktatása.

A szakma „első-generációs” alapítói meghatározó szerepet játszottak a diszciplína megteremtésében, fejlesztésében és oktatásában hazánkban. Név szerinti felsorolásuk nem maradhat el: *Ábrándi Endre, Bacsa Sándor, Csernohorszky Vilmos, Fábian Sándor, Forgács István, Giacinto Miklós, Gurdon János, Harkányi István, Jakab Tivadar, Keszler Pál, Lencz László, Maklár Elek, Megyaszi Sándor, Oszvald Péter, Pálos László, Szántó Katalin, Széll Kálmán, Török Endre, Varga Péter, Vass-Eysen Ervin, Ugozai Gyula, Wittek László*. Az alapítók és közvetlen munkatársaik voltak azok, akik a sebészeti tevékenységük mellett vagy később, annak teljes feladásával végleg elkötelezték magukat az anesztézia érdekében. A „második generáció” feladata volt később a fejlődés irányának és lendületének megtartása és a kitűzött célok megvalósításának befejezése.

Az anesztézia-intenzív terápia gyakorlatában ugrásszerű fejlődést hozott, hogy a kórházakban és klinikákon, a szűkös anyagi fedezet előteremtése miatti nehézségek árán ugyan, de sor kerülhetett *korszerű altatógépek, lélegeztető gépek, monitor rendszerek* beszerzésére. A gyógyszerkutatások eredményei jelentősen hozzájárultak az anesztézia érezhetően felgyorsult fejlődéséhez. *Új anesztetikumok, újabb gyógyszerek és módszerek* birtokában bevezetésre kerülhettek a szervezet számára kisebb megterhelést jelentő kombinált anesztézia módszerei. Korlátolt mértékben ugyan, de sikerült korszerű, új gyógyszerek importjával hozzájutni azokhoz a gyógyszerekhez, melyet a fejlett nyugati országokban sikerrel alkalmaztak. A halotán (1958-60), a neurolept-analgézia gyógyszerei (1960-62) az új izomrelaxánsok (pancuronium, pipecuronium, vecuronium, rocuronium, mivacurionium) alkalmazása, az újabb intravénás anesztetikumok (hidroxidion, benzodiazepinek, ketamin, etomidat, propofol – 1962-1977 között), valamint az intravénás antidotumok (kolinészteráz-bénítók, naloxon, flumazenil) bevezetése biztonságosabbá tették a műtéti érzéstelenítést, jelentősen csökkentve a mű-

téti kockázatot. A műtéti érzéstelenítés kritériumait (eszmeletlenség, fájdalommentesség izomlazulás) célzottan kiválasztott, optimális dózisban adagolt gyógyszer-kombinációval lehetett biztosítani. A sebészet rohamos fejlődése (különösen a tüdő-, szív-, ideg- és gyermeksebészet, ortopédia területén) speciális érzéstelenítési technikát kívánt. Egyre szorosabb és eredményesebb lett a sebész és aneszteziológus együttműködése. Az operáló sebész elfogadta, hogy a beteg műszeres ellenőrzése, a vitális funkciók kontrolja, a homeosztázis egyensúlyban tartása a műtét alatt, de a posztoperatív szakban is az aneszteziológus feladata.

*F.D. Moore* munkássága és 1959-ben megjelent könyve a „The Metabolic Care of the Surgical Patient” és korábbi munkái világszerte szemléletváltást hoztak sebészetben. A tökéletes sebészti rekonstrukcióra törekvő vezető elve mellett a klinikusok érdeklődésének előtérébe került a sebészti beteg komplex élettani válaszreakciója, a műtéti trauma hatásainak következményei. A „sebészeti élettan” („The Surgical Physiology”) feltárta és vizsgálta azokat az élettani, kórélettani összefüggéseket, melyek a „posztoperatív betegség” kialakulásában szerepet játszottak. Kísérletes vizsgálatok és klinikai megfigyelések igazolták ennek jelentőségét és szoros kapcsolatát az operált beteg gyógyulásának kimenetele szempontjából. Az experimentális eredményeket *Moore* figyelembe vette és felhasználta az operált betegek kezelésében. A klinikai tünetek hátterében vizsgálták és értelmezték az élettani szabályzó rendszerek szerepét, a kóros zavarokat a keringés, légzés, anyagcsere, folyadék és elektrolit háztartás, sav-bázis egyensúly patológiás változásaiban. Az érdeklődés fókuszába került a keringés, a sokk, a légzés zavarok, a szepszis kutatása. Hazánkban az aneszteziológiát és intenzív terápiát mindenkor támogató *Petri Gábor* és *Póka László* professzorok iskolateremtő világában játszott jelentős szerepet ez a kórélettani szemlélet, ami egyben a perioperatív betegellátás és az intenzív terápia alapjait is jelentette és sokunk számára vonzóvá tette ezt a szakmát. Ebben az időben vált világossá az anesztézia és intenzív terápia interdiszciplináris jellege.

1960-as évek kezdetén, számos klinikán és kórházban akut osztályok létesültek a szorosabb orvosi és ápolói felügyeletet igénylő súlyos betegek ellátására. Ezek voltak azok a kezdeti lépések, melyek megalapozták a következő évtizedekben megalakuló *önálló intenzív terápiás kórházi és klinikai szervezeti egységek létesítését*. Az anesztézia és intenzív terápia megteremtette és megtartotta erős szakmai bázisát a többi specialitás között. Az alapító tagok 1961-ben Honoris Causa szakorvosi képesítést kaptak. A társszakmák curriculumával azonos értékű szakvizsgára először 1962-ben került sor.

Az 1960-as években az *anesztézia iránti igény* egyre nagyobb lett a műtétes szakmák területein. Kezdetben néhány sebészből lett aneszteziológus, majd a szakterületen végleg megmaradó aneszteziológus irányította és végezte az általános érzéstelenítést. A feladatok olyan mértékben nőttek, hogy sem idővel, sem energiával ezt a munkaterhelést nem tudta vállalni az intézet néhány aneszteziológusa. Megoldásként 3 hónapos továbbképző aneszteziológus tanfolyamokat szerveztek orvosoknak, az egyre inkább

hiányszakmának számító munkaerő pótlására. A szakmán belüli feszültségeket azonban ez sem oldotta meg. 1961-ben – elsősorban a Skandináv országok példáját követve – bevezették az aneszteziológus asszisztensképzést, 1 éves programmal elméleti és gyakorlati oktatási periódusokban, melynek kiváló szakmai vezetője *Wittek László* volt. Az elméleti és gyakorlati asszisztensképzés alapján véve sikertörténet volt. Kiválóan képzett és lelkes csapat alakult ki, akik kellő gyakorlattal, ismerettel és elkötelezettséggel végezték munkájukat. Ezzel a munkaerőhiány megoldottnak látszott, hiszen egy orvos felügyelete alatt akár több műtőasztalon is végezhetek narkózist az asszisztensekkel. Évtizedekig tartott, és sok vita előzte meg, amíg állásfoglalás született, hogy az anesztézia orvosi feladat és a betegfelügyelet nem osztható meg nővér és orvos között. Napjainkban az aneszteziológus asszisztens megbecsült segítő partnere az orvosnak, akinek segítségére, szakmai tudására és gyakorlat ismereteire mindenkor számíthat.

Az 1970-es években fejlődött talán a leggyorsabban az anesztézia és intenzív terápia. Ekkor már egyértelmű volt minden érintett számára, hogy az *anesztézia és intenzív terápia stratégiai diszciplína*, hiszen a medicina műtétes szakágai sikeres, eredményes tevékenységének feltétele olyan csapatmunka, melynek valódi értékét az aneszteziológus és sebész interaktív, szoros együttműködése adja. Az Egészségügyi Minisztérium ajánlásának megfelelően (1967) a kórházakban, klinikákon *aneszteziológus vezetésével önálló akut osztályok* létesültek.

A sikerek ellenére ezek az évtizedek nem voltak mentesek a sebészek és aneszteziológusok közötti torzskoldástól és pozícióféltéstől, ami szinte állandó napirenden levő probléma volt, és nem volt más csak egy a „lira két oldalán lévő térfelén” zajló értelmetlen vetélkedés, vitatkozás. Az évek múlásával fokozatosan, a mindkét oldali generációváltással együtt ezek a jelenségek modulálódtak, egyre kevésbé okoztak problémát és sok helyen teljesen eltűntek. Ugyan napjainkban is akadnak intézetek, ahol a sebész aneszteziológus fölötti „uralmának” óhaja megmaradt az intézeti hangulatban és túlélő örökségként itt-ott ma is jelen van. Nem valószínű, hogy sokáig.

1966-ban a Sebész Társaság Anaeszteziológiai Szekciójából kiválva megalakult az Aneszteziológiai és Reanimációs Társaság, első elnöke *Lencz László* volt. Társaságunk tagja lett a World Federation of Societies of Anaesthesiologists világszervezetnek, ami mutatja szakmai megerősödésünket és nemzetközi elismertségünket. A társaság nevét 1968-ban Magyar Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Társaság névre változtatta meg. Elnökei voltak *Jakab Tivadar*, *Ugocsai Gyula*, *Tekeres Miklós*, *Janeckó Mária*, *Vimlári László* és *Gál János*, aki a társaság jelenlegi elnöke.

A személyes nemzetközi szakmai kapcsolatok segítették a magyar aneszteziológia és intenzív terápia bevezetését a nemzetközi tudományos világba. Az ún. „második generációs” szakember gárda feladata volt az alapítók megkezdett munkájának folytatása. Bekapcsolódtunk az European Union of Medical Specialities (UEMS) szervezet, majd az European Academy of Anaesthesiology (EAA), a Confederation of European National Societies of

Anaesthesiology, az European Society of Anaesthesiology (CENSA), a Foundation of European Education of Anaesthesiology (FFEA), az European Resuscitation Council (ERC) és az European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) munkájába. A magyar aneszteziológusok bekerültek a diszciplína nemzetközi tudományos és szakmapolitikai élet vérkeringésébe, vezető tagjai lettek ezeknek a nemzetközi szakmai szervezeteknek, és megteremtették a szakterület nemzetközi elismertségét.

1979-ben megalakult a diszciplína szakmai kollégiuma és az országos intézet. Az Orvostovábbképző Egyetemen létesített önálló egyetemi tanszék első igazgatója *Jakab Tivadar* professzor volt. Az aneszteziológia és intenzív terápia az orvostudományban és továbbképzésben megkapta megérdemelt helyét és szerepét. Az orvosegyetemeken először önálló szervezeti egységek alakultak, majd ezek továbbfejlesztésével létesültek a tanszékek 1982-83-ban Szegeden *Boros Mihály*, Pécsen *Tekeres Miklós*, majd Budapesten a János Kórház keretében 1991-ben *Pénzes István* és Debrecenben 1999-ben *Uray Éva* vezetésével. Budapesten az aneszteziológia egyetemi oktatását a tanszék létesítése előtt a SOTE I. Sebészeti Klinikán *Darvas Katalin* végezte és irányította.

Az ezredforduló idejére az aneszteziológia-intenzív terápia a társszakmák között fokozatosan növekvő jelentőségű, mind önállóbb pozíciót tölt be, strukturálisan országosan kialakult és megbízhatóan működik az aneszteziológia és megfelelően ellátják feladataikat az intenzív terápiás osztályok és intézetek. Szakmai tevékenységünk európai színvonalát és ennek elismertségét jelzi, hogy a társszakmák partnerként kezelnek és fogadnak bennünket. A nemzetközi fórumokon, a gyógyító munka és kutatás vonalán, számon tartják és figyelemmel kísérik eredményeinket.

## Aneszteziológia és intenzív terápia a XXI. században

A továbbiakban az elmúlt évtized néhány jelentősebb eseményére visszatekintve mutatnánk be a szakma aktuálisan zajló, dinamikus fejlődését az aneszteziológia, intenzív terápia és oktatás területén.

### Aneszteziológia

Az aneszteziológia átalakulását elsősorban a sebészeti szakmák fejlődése, a farmakológiai, monitorozási újdonságok, a szervezés-technikai kényiszerek és gazdasági megfontolások befolyásolták. Az ezredfordulóra a beteg biztonságának garantálása mellett a kényelmének biztosítása is alapvető szemponttá vált, a páciens az egészségügyi „szenvedő” alanyából (patientia = szenvedő) fogyasztóvá lépett elő.

A műtéti szakmák változása új igényeket, új betegpopulációt alkotott az anesztézia számára. A szupportív ellátás fejlődésével idősebb, több társbetegséggel, nagyobb perioperatív rizikóval rendelkező betegek kerülnek műtőasztalra.

A cardiovascularis szövödmények a perioperatív időszakban bekövetkező halálozás leggyakoribb kórokai. Kiemelendő, hogy az anesztéziára kerülő betegek átlag 60%-a (60 év felett, pedig már 80%-a) szívbeteg. A műtétre kerülő betegek életkora emelkedik, az anesztézia során kardiális rizikónak kitett betegek száma nő. A szívprotekciónál ebben a kritikus időszakban kiemelt fontosságú. Az elmúlt évtizedek kutatási és klinikai tapasztalatai egybehangzóan alátámasztották a „szívvédő anesztézia” alapvető fontosságát, mely jelentős mértékben hozzájárult a szívsebészeti és nem szívsebészeti műtétre kerülő szívbetegek morbiditásának és mortalitásának csökkentéséhez. A szívvédő anesztézia keretein belül a hemodinamikai stabilitás megtartása, a tachycardia, hyper- és hypotonia elkerülése, a myocardium oxigénigény-kínálat egyensúlyának biztosítása mellett a közelmúltban az aneszteziológusoknak egy újabb eszközzel bővült a fegyvertára: a halogénezett inhalációs anesztetikumok kardioprotektív hatására derült fény. Az ischaemiás prekondicionálás 23 éve történt felfedezését számtalan állatban, majd emberben végzett tanulmány követte, melyek segítettek a prekondicionálás folyamatának megértésében. Az inhalációs anesztetikumok prekondicionálásban játszott szerepére és az *anesztikumokkal történő prekondicionálás* (APC) lehetőségére 12 éve derült fény. Az eredmények igen sokat ígérők a szívsebészeti anesztézia területén, és további értékes adatok várhatók a nem szívsebészeti betegek APC-t vizsgáló tanulmányai során. Mind nagyobb irodalom áll már rendelkezésre ahhoz, hogy korunk aneszteziológusai a szívsebészeti anesztéziában módosíthassák protokolljaikat, és a szívvédő anesztézia keretein belül, beépítsék az inhalációs anesztetikumok által nyújtott APC lehetőségét fegyvertárukba. A jövőben, a beteg kardioprotekciójában történő aktív részvételével az aneszteziológus szerepköre tovább bővíülhet.

A műtéttechnika változása újabb típusú műtétek megjelenését, illetve a műtét típusok közötti eltolódást eredményezte. 2008-ban elvégezték hazánkban az első műszív beültetést a Semmelweis Egyetemen. A műtét típusok közötti eltolódásra az egyik legjobb példa az intervenciós ér- és szívsebészet fejlődése. A coronaria-revascularisatiók számának emelkedésével a CABG műtétek várólistája jelentősen megrövidült, ugyanakkor a billentyű műtétek száma – különösen idős betegekben – megemelkedett. A legújabb nemzetközi irodalom tükrében, farmakológiai úton és az anesztézia, perioperatív intenzív terápia megfelelő vezetésével jelentős mértékben *mérsékelhetőek az ischaemiás-reperfúziós sérülések*, ezen betegpopulációkban is a mortalitás csökkentése érhető el.

A minimálinvazív, laparoscopos sebészeti technikák, egynapos sebészet terjedése a gyorsan kormányozható, „fast track anesthesia” kifejlesztését vonta maga után. A fekvőágyak hiánya az *aneszteziológiai ambulanciák* elterjedését tette szükségessé, a preoperatív vizit és állapotfelmérés egyre inkább ambulánsan történik, a betegek preoperatív hospitalizálására speciális kórházi előkészítés igénye esetén kerül csak sor. Az aneszteziológiai ambulanciák szükségességével a társszakmák is hamar megbátorkoztak, hiszen itt a beteg nem „átmegy vagy megbukik”, hanem kísérőbetegségeinek és a műtétnek megfelelő

előkészítést, beállítást indítunk el, melyet követően a műtétre a tervezett vagy egy halasztott időpontban, de optimális feltételek mellett kerülhet sor.

A *farmakológiai fegyvertár is jelentősen bővült* az elmúlt időszakban.

Az inhalációs anesztetikumok terén az isoflurane mellett az enflurane fokozatosan háttérbe szorult, ugyanakkor széles körben elérhetővé vált a még gyorsabb ébredést lehetővé tévő desflurane és sevoflurane. Az intravénás anesztetikumok közül a propofol továbbra is az indukciós gyógyszerek oszlopos tagja maradt. Az analgesia javítása terén 1998-ban a morphinhoz és fentanylhoz az opiátcsalád újabb tagjai csatlakoztak. Legkönnyebben autókkal vont párhuzammal jellemezhetnénk ezeket az új jövevényeket. Ennek alapján a fentanyl egy megbízható kombinációnak felel meg: biztonságos, praktikus, de nem túl szemrevéltető. Az alfentanil a csoport sportkocsija: gyorsan reagál, kitűnően gyorsul, de túl drága. A sufentanil a klasszikus limuzinnak felel meg: tágas, jó sebességgel megy, de a kanyarban kissé nehézkes a fordulása. És végül a remifentanil: a versenyautó, gyors starttal, éles kanyarvétel, saftúfékezéssel. Számtalan, eltérő farmakokinetikai tulajdonságú izomrelaxáns terjedt el (vecuronium, rocuronium, atracurium, mivacurium, doxacurium, pipecuronium stb.). Ugyanakkor a pancuronium és a succinylcholin vesztett népszerűségéből, bár adott indikációkban (succinylcholin-teltgyomrú anesztézia) továbbra is nélkülözhetetlen tagjai az aneszteziológus fegyvertárának.

Néhány példa, az újabb, a betegek biztonságát nagymértékben növelő, *ígéretes gyógyszerekre*, melyek megjelenése, elterjedése várható a közeljövőben. A jelenleg fázis II vizsgálatokig jutottak centrális nikotinreceptor-agonisták (epibatidine-derivátumok), melyeket kezdetben kétélűek bőrből állítottak elő, a morphinénál ötvenszer erősebb analgetikus potenciállal rendelkeznek. Ugyanakkor, a  $\mu$ -agonistákkal ellentétben a légzést nem befolyásolják, és nem okoznak függőséget sem, ezáltal ideális analgetikumok lehetnének például súlyos tüdőbetegségben szenvedő thoracotómián átesett betegekben. Az izomrelaxánsok használatát a sugammadex forradalmasította. A sugammadex a szteroidszerkezetű neuromuscularis blokkolókkal 1:1 vízóldékony komplexet képezve az izomrelaxációt azonnal és mellékhatások nélkül képes felüggeszteni. Kiválasztása vesefunkciótól független, a szervezeten belül receptorokkal nem lép kölcsönhatásba, adásával anticholinergikumok alkalmazása és azok cardiopulmonalis mellékhatásai kiküszöbölhetőek.

Az intraoperatív *monitorozás* is jelentősen bővült. A rég megszokott pulzoximetriát, capnographiát, EKG-t, gázmonitort, hőmérséklet-, vérnyomásmérést igény szerint invazív hemodinamikai monitorozás széles spektrumával (arteria pulmonalis katéter, PICCO, folyamatos invazív artériás vérnyomásmérés stb.), transoesophagealis echocardiographiával, speciális lélegeztetés monitorozással, kevert vénás oxigénsaturáció mérésével, EEG-, bispectral index (BIS) monitorozással stb. lehet kiegészíteni. Hazánkban 2003-ban alapult meg a Magyar Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Társaság Transoesophagealis Echocardiographiás (TEE) szekciója. A TEE anesz-



teziológiai használatának elterjedése a szakmai profil kiszélesedésének jó példája.

A farmakokinetikai modelleken alapuló, a bólus adagolásnál *egyenletesebb plazmakoncentrációt* biztosító TCI (target-controlled infusion) rendszerek a gyógyszerek hatékonyabb, pontosabb alkalmazását teszik lehetővé.

A *posztoperatív analgesia* is sokat fejlődött az epidurális fájdalomcsillapításra használható újabb gyógyszerek (ropivacain bevezetése) és PCA (patient controlled analgesia) elterjedésével. A posztoperatív fájdalomcsillapításra használt pulzoximéterrel kombinált remifentanil-PCA igen biztonságossá tette az opioid használatát. A remifentanil gyors vér-agy ekvibrációjának köszönhetően szinte azonnali fájdalomcsillapítás biztosítható, ugyanakkor hypoxia kialakulása esetén a készülék a saturatio helyreállításig nem adagol analgetikumot.

### Intenzív terápia

A kutatási eredmények és az ismeretanyag bővülésének tükrében mind nyilvánvalóbb lett, hogy az intenzív terápia elsődleges feladata már nem csak a szervéltelenségben szenvedő kritikus állapotú beteg mentése, hanem ezt megelőzve, a szervéltelenségek kifejlődésének megakadályozása. A terápiás, szervezési és szakmapolitikai szempontok változása is a hagyományos, életfunkciókat támogató szerepök *prevenációs szemléletű* bővítését tette szükségessé. A fentieknek megfelelően mind nagyobb hangsúlyt kapott az intrahospitalis sürgősségi betegellátás megszervezése, a kórházakon belül számos helyen MET-ek (medical emergency team) alakultak, az intenzív osztály a teljes kórházat átfogó hálózatot kialakítva preventív, konzultációs feladatokat lát el.

Az elmúlt évtizedben számtalan előrelépés történt az intenzív terápia területén. Az új invazív és neminvazív lélegeztetőgépek a lélegeztetés és légzéstámogatás egyénre és betegségre szabott finomabb beállítását teszik lehetővé. Az alapbetegség ellátásáig időnyerőként alkalmazható a hason fekvő helyzetben történő lélegeztetés és a pulmonalis hipertenziót mérséklő nitrogén-monoxid (NO). A 2010-11-es évek H1N1- és parainfluenzajárványai újabb kihívások elé állították az intenzív terápiás osztályokat. A magas frekvenciás lélegeztetés, mint alternatív módszer segítséget jelenthet, amikor magas PEEP és átlagnyomás mellett alkalmazott 100%-os oxigénkoncentráció sem elégséges a megfelelő gázcsera biztosításához. A módszer alkalmazásával magasabb átlagnyomás érhető el úgy, hogy közben redukálható a légzési térfogat és a platónyomás is, ami kedvezően hat az oxigenizációra és csökkenthető az ebből adódó tüdőszérumlás is. Magas frekvenciás lélegeztetést oszcillátorral, illetve jet lélegeztetővel lehet megoldani. A rescue terápiával sem oxigenizálható betegek mentésére 2010-es H1N1 influenzajárvány idején első alkalommal került alkalmazásra hazánkban az extracorporalis membrán oxigenátor (ECMO) a Ssemelweis Egyetemen. A vércsere eljárások széles körben, úgy mellett is elérhetővé váltak. A haemofiltrációt, plasmapheresist biztosító *gépek technikai megoldásai* tovább csiszolódtak. A *betegbiztonságot* kifinomultabb, új monitorozá-

*si rendszerek* javítják. Invazív hemodinamikai technikák széles spektruma, transoesophagealis echocardiographia állnak rendelkezésre, a gyorsdiagnosztikát ágy melletti (point-of-care) rendszerek könnyítik, az erek, idegblokkadok ultrahangvezérléssel szűrhetők, a nehéz intubációt fiberopticus bronchoscop és egyéb újabb légút-biztosítási eszközök segítik.

A betegségek mortalitásának csökkentésére tett erőfeszítések néhány területen látványos sikereket produkáltak. A korai cél orientált terápia, a szoros vércukorszint kontrol, a kis légzésvolumenekkel történő protektív lélegeztetés a stressz-dózisú szteroidterápia, az aktivált drotrecogin alfa, thrombosis- és ulcusprophylaxis, az enterális és parenterális táplálás újdonságai, a transzfúziós triggerrek letisztulása, a hypothermia cerebroprotektív alkalmazása csak néhány példa az elmúlt évek legforróbb-forrongóbb témáira. Segítségükkel elsősorban két területen a szepszis és az akut tüdőszérumlás/ARDS gyógyításában lehetett látványos *morbidity és mortalitás csökkentést* elérni. Számtalan kezdetben elnagyolt, nem egyértelmű kutatási eredményeken alapuló ajánlás mostanra már nagy nemzetközi felmérések alapján megalkotott, *erős evidenciával támogatott irányelvvé* alakult. A helyi kórházi jellegzetességek, és a nemzetközi, Európai Unió irányelvek figyelembe vételével mindinkább *protokollok* mentén történik a betegellátás.

Az elmúlt 10 évben változatlanul nagy, ha nem elkese-redebb küzdelem zajlik a fertőző betegségekkel szemben. Az új évezredre kiterjedt antibiotikum arzenálhoz jutottunk, ugyanakkor az a paradox helyzet állt elő, hogy a fertőző betegségek jelentik a világon a második leggyakoribb halálozási okot, mivel a mikrobák antibiotikumok iránti rezisztenciája világszerte növekszik és terjed. A helyzetet súlyosbítja, hogy belátható időn belül nem lesznek újabb hatásmechanizmusú antibiotikumok, viszont megjelennek a multi- vagy pánrezisztens törzsek. 15-20 éve még úgy tűnt, hogy csak a Gram-pozitív baktériumok (Európában az MRSA) jelentenek majd komoly gondot rezisztencia szempontjából. Az elmúlt 10 év adatai ellenben azt mutatják, hogy a Gram-negatív baktériumokkal (pl. *Pseudomonas*) szemben sokkal védtelenebbek vagyunk. Míg 2006-ban az invazív mintákból izolált *Staphylococcus aureus* törzsek 25,4%-a bizonyult methicillinrezisztensnek, az intenzív osztályokon a prevalencia elérte a 30,6%-ot. Az Országos Epidemiológiai Központban 2006-ban az invazív mintákból izolált *Pseudomonas aeruginosa* törzsek 14,4%-a imipenem/cilastatin és 15,4%-a meropenemrezisztens volt, ugyanez az arány az intenzív osztályokról származó mintákban 24,3%, illetve 21,8% volt. Bár néhány apróbb csatát sikerült az *infekciókontroll* terén megnyerni (pl. vízsűrő berendezésekkel a *Pseudomonas*-infekciók száma mérsékelhető volt), azonban e háborúban egyelőre a baktériumokkal szemben vesztesre állunk. A *kórházi ágyak számának kellő megfontolást nélkülöző csökkentése* által egyes osztályokon okozott zsúfoltság, az elkülönítés nehézségei, az ápolószemélyzet hiánya, a védőeszközök (kesztyű, fertőtlenítőszer stb.) számának elégtelensége mind a kórokozónak kedvez. Jelen helyzet mellett a felkészültség, tájékozottság, a legújabb útmutatók és a kórházi flóra követése elengedhe-

tetlen. A *naprakész tájékozódást* az elmúlt 10 évben mind több, színvonalas, elektronikus formátumban is elérhető nemzetközi és néhány hazai tudományos folyóirat segítette. Bár az Institute for Scientific Information (ISI) által közzétett impact factorok (IF) értéke sokak által megkérdőjelezett, minden esetre gyakorta használt mutatója az orvosi folyóiratok minőségének. Tíz év alatt az intenzív terápia-, illetve aneszteziológiai folyóiratok IF-a átlag 145%-kal, illetve 65%-kal emelkedett, míg a sebészeti és kardiológiai folyóiratok mindössze 56%-kal, illetve 59%-kal nőveleltek IF-ukat.

Érdeemes néhány szóban a szervezéstechnikai részletekre is kitérni. Az elmúlt évtized – a szakmai fejlődés mellett – számos nehézség elé állította az intenzív osztályokat. A gazdaságpolitikai szempontok alapján véghezvitt ágyszám csökkentések, az egészségügy alulfinanszírozása, a következményesen kialakult megfelelő képzettéssel rendelkező munkaerő hiánya, a társzakkamokban is végbement leépítések mind az intenzív osztályon történő betegellátást, mind a gyógyuló beteg kihelyezését komplikálták. A betegmozgatás újabb szempontjává vált a beteg kihelyezés időpontja. A szubintenzívek, „step-down unit”-ok, őrzők hiánya vagy bezárása, a nővérhiány a betegek korai, vagy éppen hétféle kihelyezését akadályozta, további nehézségeket okozva az intenzív osztályoknak. A finanszírozási és a jogi szempontok térnyerése jelentős adminisztratív terhet rótt az ellátó személyzetre. A gazdasági szempontok egészségügybe történő begyűrűzésével új definíciók kerültek bevezetésre a terápiás lehetőségek mérlegelésekor. A kezelés költséghatékonyágának figyelembe vétele is kényszerű köteletségünké vált. Az elmúlt évtized aneszteziológusának nem csak a napra kész tájékozottság, az önképzés, de *gazdasági-, jogi-, adminisztrációs ismeretek* elsajátítása is köteleességévé vált.

## Oktatás

Az 1990-es évek első éveiben mind a négy orvosegyetem kurrikulumba bekerült az aneszteziológia-intenzív terápia oktatása. A graduális képzés néhány éven belül már nem csak magyarul, de a jelentős számú külföldi hallgató igényeinek megfelelően angol és német nyelven is megkezdődött. A szakorvos képzést a Magyar Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Társaság (MAITT) és Szakmai Kollégium kérésére 1995/96-os tanévtől az egyetemi intézetek, tanszékek, később klinikák végzik. Az 1998/99-es tanévtől szerveznek szakorvosok és vezetők számára rendszeres posztgraduális szinten tartó továbbképzéseket. Korábban a Haynal Imre Egészségtudományi

Egyetem és jogelődje szervezte a szakorvos képzést és továbbképzést. Később a szakképzési rendszer átalakítása, illetve az említett egyetem Semmelweis Egyetemhez csatolása, a képzés és továbbképzés négy orvosegyetemhez történő kapcsolását tette szükségessé. Az aneszteziológia-intenzív terápiás szakorvosok rendszeres továbbképzése, majd határozott idejű, és csak vizsgával megújítható akkreditációs rendszerének kiépítése, az Európai Unió normáihoz történő korai felzárkózást szolgálta.

Hiányszakmaként vált ismertté a köztudatban, de egyre nyilvánvalóbb, hogy az aneszteziológia-intenzív terápia, ma már a fiatal orvos-generáció számára vonzó területté nőtte ki magát. A szigorló orvosok számára ez a szakma azért is vált az egyik legkeresettebb területté, mert az egyetemi oktatás során igazán megismerhették, és emberközelből tapasztalhatták azokat a sikerélményeket és kudarcokat, melyek e terület művelői számára szinte addikcióig fajuló, éltető elemmé válnak. Az aneszteziológia-intenzív terápia sikerszakmává vált. Ezt igazolja, hogy csak sikeres rendszerbeviteli vizsga után lehet a rezidens-képzésbe bekerülni; az egyetemeken „várólisták” alakultak ki; csupán néhányan távoztak a rezidensek közül más szakterületre, ugyanakkor több sebész-, traumatológus-, gyermekgyógyász-, szülész rezidens kért szakmamódosítást és választotta élethivatásul az aneszteziológia-intenzív terápiát.

Új oktatási módszerek, gyakorlati segédeszközök bevezetésével maga az *oktatástechnika* is jelentős fejlődésen ment keresztül. Az egyetemisták, rezidensek, szakorvosok oktatását, továbbképzését egységes elvek alapján szervezett képzési programok segítik, ezek közül külön is kiemelendő az újraélesztés oktatása, mely az Európai Reszuscitációs Társaság (ERC) által támasztott szigorú normáknak felel meg. Az interaktív beteg szimulátorok bevezetésével az oktatás a betegeken történő esetleges jellegű, hiányos közegből szervezettebb, egységes keretek közé került.

## Jövőkép

Az intenzív terápia-aneszteziológia jövőbeni fejlődése a klinikusok, tudósok, gazdasági-, és politikai körök kooperációján múlik. A megfelelő „fejlődés” feltétele a klinikusok részéről a folyamatos önképzés, oktatás szorgalmazása. A tudósoktól a minőségi és nem mennyiségi, impact factor-gyártáson alapuló kutatások, illetve a cikkek kellő kritikával történő elemzése várható el. Végül a gazdasági- és politikai körök esetén a beteg és a szakma érdekeit is figyelembe vevő kooperáció szükséges.

## Irodalom

- Bogár Lajos. *Az önálló magyar aneszteziológia és intenzív terápia első 50 éve: 1958-2008*, Semmelweis Kiadó, Budapest, 2008.
- Boldt J, Haisch G, Maleck WH. *Changes in the impact factor of anesthesia/critical care journals within the past 10 years. Acta Anaesth Scan. 2000; 44(7):842-9.*
- Bunnelle WH, Daanen JF, Ryther KB, et al. *Structure-activity studies and analgesic efficacy of N-(3-pyridinyl)-bridged bicyclic diamines, exceptionally potent agonists at nicotinic acetylcholine receptors. Journal of Medicinal Chemistry. 2007; 50(15):3627-44.*
- Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. *Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. Crit Care Med. 2008; 36(1):296-327.*

- Ferdinandy P. Interaction of cardiovascular risk factors with myocardial ischaemia/reperfusion injury, preconditioning, and postconditioning. *Pharmacol Rev.* 2007; 59(4):418-58.
- Gal J, Bogar L, Acsady G, Kertai MD. Cardiac risk reduction in non-cardiac surgery: the role of anaesthesia and monitoring techniques. *Eur J Anaesthesiol.* 2006; 23(8):641-8.
- Goldfrad C, Rowan K. Consequences of discharges from the intensive care at night. *Lancet.* 2000; 355:1138-42.
- Harkányi István: Magyar aneszteziológiai bibliográfia 1945–1960. Országos Orvostudományi Könyvtár és Dokumentációs Központ, Budapest, 1961.
- Keszler Pál: A mellkassebészet fejlődése Magyarországon a második világháború után ([www.mmst.hu/tortenetunk](http://www.mmst.hu/tortenetunk))
- Klimkó Dezső: Az általános érzéstelenítés. Magyar Orvosi Könyvkiadó Társulat, Budapest, 1933.
- Korbuly György: Adatok az éter-narkosis magyarországi történetéhez. *Orvosi Hetilap* 1937; 924–927.
- Mohamed N. Sugammadex: Another milestone in clinical neuromuscular pharmacology. *Anesth Analg* 2007; 104:575-81.
- Stringer KR, Bajenov S, Yentis SM. Training in airway management. *Anaesthesia.* 2002; 57:967-83.
- Szalka A. Meg tudunk-e küzdeni a multi- és pánrezisztens baktériumokkal? *LAM* 2008; 18(10):646-8.



## A sebészet az elmúlt 100 évben (Hazai és nemzetközi áttekintés)

Surgery of the past 100 years (Hungarian and international overview)

Perner Ferenc

**ÖSSZEFOGLALÁS** A cikk célja az Orvostudományok első kiadásának 100 éves évfordulója alkalmából e 100 év jelentős, a sebészet fejlődését befolyásoló tényezők összegzése. A sebészet fejlődésének 3 nagy periódusából a XVIII. század második felének legfontosabb eseményeit, mint a modern sebészet kialakulásának feltételeit tárgyalja. Összefoglaló képet ad – Pólya Jenő 50 éves elemző cikke segítségével – arról, hogy mi volt a sebészet helyzete az 1900-as évek elején és honnan indultunk el. Részletesen tárgyalja a következő fél évszázad hazai sebészetét a II. világháború végéig, helyenként összehasonlítva azt a nemzetközi helyzettel. A háború utáni 15 év három, a korban jelentős sebész írásai alapján kísérli meg kibontani, majd napjainkig már saját élményeit és megélt eseményeit is leírva jut el a modern általános sebészet hazai megvalósulásának elemzéséhez leírva szervenként a sebészet mai státuszát.

**KULCSSZAVAK** sebészet története, a XIX-XX. század sebésze, a sebészet fejlődése, általános sebészet, hasi sebészet, antisepszis, appendicitis, helyi érzéstelenítés, endocrin sebészet, nagy magyar sebészek, ráksebészet

**SUMMARY** The goal to summarize the hundred years' influencing factors of the development of surgery for the occasion of hundred year's anniversary edition of our journal "Orvostudományok". Author describes the fundamental conditions of evolution of the modern surgery in the second half of the 18th century. He defines the "status quo" at 1900 with analyzing the article of Jenő Pólya: "The last 50 years of surgery", showing from where the modern surgery started. He discusses in detail the events of the Hungarian surgery during the next half century till the end of The Second World War making some comparison with the international situations. The history of the following 15 years is treated on the base of the papers of three famous Hungarian surgeons. To finish he is going to now days surgery speaking about the event and historical occurrences happened with himself and describing the present status of surgery by organs.

**KEY WORDS** history of surgery in the 19th-20<sup>th</sup> century, development of surgery, general surgery, abdominal surgery, antisepsis, appendicitis, local anaesthesia, endocrine surgery, great Hungarian surgeons, cancer surgery

Semmelweis Egyetem,  
Transzplantációs és  
Sebészeti Klinika

**LEVELEZÉSI CÍM:**

Prof. Dr. Perner Ferenc  
Semmelweis Egyetem,  
Transzplantációs és Sebészeti Klinika  
1082 Budapest,  
Baross u. 23.  
E-mail:  
perner.ferenc@  
med.semmelweis-univ.hu

### Bevezetés

Köszöntöm az olvasót és köszöntöm lapunkat, az Orvostudományok 100 éves évfordulóján. Megtisztelő, de igen nehéz feladattal bízott meg a tisztelt Szerkesztőség. Mutassam be a jubileumi lapszámban a 100 évvel ezelőtti lap sebészeti vonatkozásainak tükrében a sebészeti szakma hazai és nemzetközi fejlődését. Egy szép ívet feszíteni 100 év „végpontjai” közé úgy, hogy az a közbülső állomásokat – egy jelentőset sem kihagyva – érintse és értékelje; történeti feladat. Ezért, főként a sebészetben töltött 53 évem emlékeire és az általam jelentősnek ítélt sebészeti emlék-irodalomra hagyatkozom, nem feledve megemlíteni öreg mestereim igaz történeteit sem.

„Egy kaland szereplője rossz bírálója azon eseményeknek, amiben maga is részt vett.” (1).

Valóban, hiszen túl közel van hozzájuk, kell bizonyos tér- és időbeli távolság ahhoz, hogy más látószögből tudjunk ítélni. Vagy inkább fogalmazzunk úgy, értékelni, mert a múlt gyógyító eljárásait nem a jelen tudásunk szerint kell bírálni. Elődeinkre csodálattal és tisztelettel tekintünk. Nélkülük nem tartanánk ott, ahol vagyunk.

Egy ilyen összefoglaló óhatatlanul leegyszerűsíti 100 év történéseit. Mi, a sebészet elvileg egységes művelői, mestereink és iskolánk függvényében nyilván sok mindent másképp is látunk, más és más álláspontot képviselünk. A szubjektivitást írásomban a tények választásában és értékelésében vállalom.

Megkísérlem az emlékezés áttetsző fátylát borítani a múlt általam megélt eseményeire, és a hálás tanítvány rózsaszínű szemüvegén át nézni és értékelni azt is, amit ma már elődeink és főnökeink munkájában joggal kifogásolhatnánk. Természetesen a tanítványi hála nem jogosít fel

arra, hogy a valós tényeket elfedjem, hogy a 100 éves ünnepi hangulatban „csak a szépre emlékezzem”.

Összefoglalom a sebészet alapjait lerakó XIX. század legfontosabb történéseit, a modern sebészet kialakulását, ennek hazai és külföldi vonatkozásait. Az általános sebészet fő vonalához tartom magam, mert a százfelé szakadt specialitásai nem férnek a magadott keretbe.

A történet során világossá vált, hogy a tudomány előrehaladása kaotikus, számos régi és új elmélet csap össze, és az elméleteken túl a személyek rigiditása, konzervativizmusa, jól bevált gyakorlatuk, szokásaik is gátjai a fejlődésnek. Különös igaz ez a sebészetre, ahol a XIX. századtól a főnök tekintélye megkérdőjelezhetetlen volt. Ugyanakkor egy új felfedezés, műtéti eljárás csaknem mindig maga után vonta annak túlzott, abuzív alkalmazását, és ez később visszalépésre vagy a módszer elhagyására készítette művelőit.

Ha átnézzük az ORVOSKÉPZÉS első számának címlapját (1911!), csupa híres és emlékeztetünkben ma is élő szerzőt találunk. Nem érdektelen kiemelni az „Olvasóinkhoz” címzett bevezetőből egy gondolatot (2). *Grósz Emil és Soltz Kornél meghatározzák a lap célkitűzéseit: „Azon orvosok is, akik nem távoznak hazulról (mármint a két és négy hetes Kolozsvárott és Budapesten tartott kurzusokra), alkalmat találjanak arra, hogy az orvosi tudományok rohamos haladásával lépést tartsanak.”* A következő sorokat száz év után szó szerint írhatnánk le: „Nagyon sok kollégánk egy napra sem szakíthatja meg munkáját: nincs helyettese, kire betegeit bízhatná, nincs módja, hogy szűkös keresetét elmulasztassa. Arra sincs ideje, hogy az óriási méretűeket öltött irodalmi kérdéseket a sokféle folyóiratban keresse.”

Mi változott tehát a továbbképzést illetően száz év alatt? Alapvetően semmi. Ha tallózzuk a 100 éves cikk tartalomjegyzékében (3) kilenc szakma témáját találjuk: *Réczey Imre* az érzéstelenítésről, *Dollinger Gyula* a rákbetegségről, *Makara Lajos* a végtagok csonttörésének gyógyításáról és *Kuzmik Pál* az appendicitisről ír.

## Történeti összefoglalás

A sebészet történetét igazán csak az emberi művelődéstörténetének keretében lehetne jól bemutatni. A három nagy korszakból csak kevés jut az elmúlt 100 évre, és ma azt hisszük, hogy az utolsó 50 évnél volt a legnagyobb jelentősége. Az első korszakot az ősidőktől a XIX. század közepéig számítják a sebész történések. Ebben a több évezredben a beteg részek eltávolítása, kiirtása, felvágása jelentette a sebészi beavatkozást. És mit gondoltak erről a kortársak? „*Napjaink sebészete a legtávolabbi jutott el, és úgy tűnik, hogy elérte a tökéletességnek azt a legmagasabb, vagy megközelítően legmagasabb szintjét, amire egyáltalán képes lehet.*” (*Alexis Boyer*) (4)

A második periódus a narkózis felfedezésétől (1846) az 1960-as évekig terjed. Jellemzői: változatlanul a kiirtás, eltávolítás, de már van rekonstrukció, megvalósul az antiszepepszis, majd az aszepepszis. Felfedezik a vércsoportokat, majd az antibiotikumokat, létrejön az altatás és intenzív terápia, mint külön diszciplína. A harmadik új korszak az

1960-as években kezdődik. (Szerintem 1990 után egy legújabb nagy fejlődést hozó korszakról beszélhetünk.)

Fejlődnek a technikai eszközök, változik a manualitás. A természettudományok fejlődése hihetetlen lökést ad a sebészetnek (élettan, biokémia, gyógyszerian, immunológia, bakteriológia, génkutatás, molekuláris biológia). A technikai fejlődés (komputerizálás, elektronika térhódítása) a diagnosztika és a sebészi technológiai berendezések új generációját hozza létre (endoszkópia, laparoszkópia, CT, MRI, PET scan, izotóp SPECT, ultrahang). Új szakmai specialitások születnek (invazív radiológia, kardiológia és protetika). Bár az elmúlt 100 évet kell értelmezni, alig lehetséges a második korszak első hatvan évét (1846–1910) említés nélkül hagyni, hiszen ami akkor történt, az határozta meg a következő negyven évet.

Bostonban, a kórházi múzeumban, a falon függ egy idézet, amely tömören fejezi ki *Warren* véleményét az első éter altatásról: „*John Collins Warren MD October 16. 1846: Gentlemen, this is no humbug.*” Az idő őt igazolta. Ettől az időponttól számítjuk a sebészet igazi fejlődését. *Balassa János* már néhány hónappal később, 1847 februárjában altatott Budapesten (5).

*Balassa* talentumának megértéséhez *Lumniczer Sándor* szavait idézem: „*Két ízben jártam végig Európa műtő-sebészi kitűnőségeit, de sem Diffenbachban, Malgaigne-ban, Rouxban, Baldine vagy Velpeauban sem Listonban nem lelém fel annyira összpontosulva a jeles operátor minden tulajdonságait, mint Balassában, hacsak az egy Fergusson nem mérhetőzhetett volna meg vele.*” (6) [Magyar tragédia, hogy bár *Balassa* segített *Semmelweis*nek az első ovariumcysta kiirtásban (egy kórházban dolgoztak), *Balassa* nem tudott *Semmelweis* felfedezéséről, így a klórmeszes fertőtlenítést nem alkalmazta. *Semmelweis* könyvét a gyermekágyi lázról *Balassa* halála után publikálta. Elsők lehettünk volna a világon az antiszepepszis bevezetésében, de úgy látszik, hogy a kollégák házon belül már akkor sem mindig kommunikáltak. Zárójelben említem, hogy *Balassa* heveny főregnyűválylob perforációban halt meg, pedig az akkori leghíresebb orvosok vizsgálták.]

Teljesen nyilvánvaló, hogy a narkózis elvitathatatlan jelentősége mellett az antiszepepszis, majd aszepepszis adta a legnagyobb lökést a sebészet fejlődésének. A *Lancet* 1867-ban megjelent „*Az Antiszepepszis születése*” című cikkében az amputáció utáni halálozás 46%-ról 16%-ra való csökkenéséről számol be *Semmelweis* és *Lister* módszerének alkalmazását követően (6).

Mégis túl későn és lassan válik általánossá az antiszepepszis. Például a francia-poros háborúban (1870-1871) a franciáknál 13 200 amputációból 10 ezer halállal végződik, szepepszis és gangraena következtében. Ez 76%-os halálozást jelent (6).

Feltétlen említést érdemel, hogy II. József 1784-ben megalakítja az Allgemeines Krankenhaus, létrejön a világhírű első és második bécsi iskola, ahol a magyar orvosnemedzések egy sora tanul. A század magyar vonatkozásait tekintve: 1769-ben *van Swieten* és *Mária Terézia* megalakítja Nagyszombaton az első magyar egyetemet. 1773-ban sebészi leckéket ad *Plenck József Jakab*. Az egyetem 1777-ben Pestre kerül. 1787-ben Kolozsváron

megalakul „Facultas Chirurgica” és 1782-ben egyetem lesz.

A korszak neves sebészei: *Plenck József Jakab* (1770), *Stáhl György* (1783), *Stáhl Ignác* (1809), *Balassa János* (1842) és *Lumniczer Sándor* (1879), aki egyetemünk II. Sz. Sebészeti Klinikájának volt az igazgatója, róla neveztek el a sebészi műszert.

És végül két neves sebész véleménye XIX. század végén:

„A hasüreg, mellkas és agy örökre zárva marad az okos és humánus sebész előtt.” *Sir John Ericson* (1818-1896) (6)

„Egy operáció a szíven a sebészet prostitúciója lenne.” (*Billroth*) (6)

## A sebészet helyzete 1900-ban

*Pólya Jenő Sándor* „A sebészet 50 év előtt és ma” cikke (7) 1906-ban jelent meg. Érdekes tehát összefoglalni egy akkor élő sebész szemszögéből ezt a periódust, hiszen a jövő a múltnak és jelennek gyermeke.

Pólya idézettel kezd: „*A medicina (sebészet) változása, ami az elmúlt fél évszázadban történt olyan hatalmas, hogy jószívrrel azok számára fel sem fogható, aki nem voltak tanúi annak.*” *Lauder Brunton* (7)

„*Amióta a narkózis, antiszeptis, vérzéscsillapítás biztonságossá tette a műtéteket, érvényét vesztheti a sebészet alapszabálya, azaz a cito, tuto et iucunde*” – írja Pólya. (7) Szerintem a gyorsaság igen fontos maradt, mind a helyi érzéstelenítésben, mind pedig az éter narkózisban operált betegeknél. (egy műtőben 6-8 műtét „lement” reggel 9-től délután 2-3-ig). A rövid műtétek és narkózis pozitív irányban befolyásolták a posztoperatív körlefordulást. Ma már tényleg nem kell sietni. A ma sebésze számára hihetetlen tempóban operáltak elődeink az 50-es években. *Kövesnél, Drobninál és Patakynál* nem volt ritka az egy órán belüli gyomorresektio (persze nem pylorusstenosis okozó fekélynél vagy tumor esetén) és az abdominosacralis rectum exstirpatio (fordítással együtt).

A daganatok kezeléséről írja: „*Késsel, tüzes vassal és étető pasztákkal kell kezelni. Ma (1906), a malignus neoplasmák sebészi gyógyítása oly briliáns eredményeket tud felmutatni, amiről 50 évvel ezelőtt álmodni sem lehetett*” – írja Pólya (7). „*A 3 éven felüli túlélés 40 %-os ajakráknál (Bruns, Wölfler) nem is szólva a „noli me tangere” számba menő gyomorrákról, ahol 17% (Mikulicz), vastagbélrákokról, ahol 38% (Mikulicz és Körte), végbélrákokról, ahol 28% (Kocher).*” A betegek nagy része elhanyagolt állapotban kerül orvoshoz. Bölcsen írja, hogy „*a rák etiológiájának ismeretében ma is csak ott vagyunk, ahol 50 év előtt valánk.*”

És, ha most az azóta eltelt 105 évet veszem, hol tartunk? A probléma még ma sem megoldott. Azt tartja Pólya, hogy „*a korai felismerés az orvostudomány legsürgetőbb és legégetőbb feladata.*”

## A fejlődés testtájékok szerint

*Koponyasebészet:* a trepanatio szinte az egyetlen beavatkozás. „*Koponyasérülés esetén boldog, boldogtalant megtrepanáltak, míg mások Stromayerrel azt tartották, hogy aki trepanál, maga is a feje lágyára esett.*” De az 1900-as évek elején az indikációk világossá váltak, műtétilag kezeltek kéregepilepsiát, agytumorokat, agytályogokat, meningealis vérzéseket. A nyakon a vérzéscsillapítás „akkori tökéletlen állapota” miatt, alig végeztek műtéteket. A századforduló után alakult ki az új technika, „*Kocher egymaga jóval kétezeren felül operált golyvát, az utolsó 1100 esetben mindössze három halálzással.*”

A trachea, a nyelőcső betegségeinek felismerésében a gégetükör, a bronchoscop és az oesophagoscop jelentős fejlődést hozott. A gégetükör elterjedésének a magyar Czermánknak „halhatatlan” érdemei vannak

*Emlősebészet:* a rosszindulatú daganat esetén teljes emlőeltávolítást végeztek, de hónaljli nyirokcsomókat csak akkor irtották ki, ha tapinthatóak voltak. A századforduló után (1900) az emlőt és az axilla nyirokcsomóit egy blokkban javasolták eltávolítani. Az áthatoló mellkassérülteket egyszerűen befedték és érvágást alkalmaztak, szívserülés esetén az érvágást többször ismételték, hogy kevesebb vér juthasson a pericardiumba.

*Tüdősebészet:* Pólya idejében már megkísérelték a sérült tüdőt és szívet összevarrni. A tüdősebészet a XIX. század második felében alakult ki, de csak idegentestek eltávolítására és tályogok és gangraenás góccok feltáráására korlátozódott.

A legnagyobb haladás a hasi sebészetben mutatkozik. A sérveket a századfordulóig csak kizáródás esetén kezelték repozíciós kísérletekkel, de bélhalás esetén spontán anus praeternaturalis kialakítására törekedtek. A resectio és bélvarrat „*hihetetlen merészségű ábránd*” volt. A nem kizárt sérveket (szabad sérv) a tömlő lekötésével, a tömlő kauterizációjával, a tömlő és ondózsínór aranyszállal történő együttes lekötésével vagy akár a sérvtartalom here és herezacskó bőrének a sérvkapuba való invaginálásával és ott történő rögzítésével gyógyították. Az 1900-as évektől a sérvtömlő magas lekötsé és a sérvkapu zárása „*mint folyton tökélesedő módszer ezek gyógyulását jelentheti minimális életveszély mellett.*”

Áthatoló hasi sérüléseket csak a hasfali seb zárásával gyógyították. A bélvarrat a századforduló előtt ritkaság volt, bár a „*négy mester varrata*” 1520-ból származik (lúdgége vagy összehajtott kártyalap felett varrták össze a belt.). Az antiszeptis előtti időben minden hasüregi beavatkozás „*Istenkísértésnek*” számított. Mégis a következő beavatkozásokat a XVII. század második felében már végezték, ovariectomiát 40%-os halálzással. Gastrostomia, enterotomia, idegentestek miatt, colostomia, gyomorsipolyképzés, epehólyag-megnyitás, májtályogok és echinococcus tömlők és a jobb csípőtáji tályog megnyitása (ez, mint külön entitás szerepel, teljesen nyilvánvaló, hogy a perforált appendicitis következtében kialakuló tályogokról beszél). Pólya azt írja 1906-ban: „*Nincs olyan szerv a hasüregben, mely műtéti beavatkozás tárgyát ne képezte volna.*” Fontos hangsúlyozni, hogy a laparotomia a diagnózis fontos eszközzé vált, és olykor még ma is je-



lentsége van az egyre pontosabb és széleskörű diagnosztikai fegyvertár birtokában! (7)

A végbél betegségei kezelésének elvei alig változtak a századfordulón, csak a technika fejlődött. A végbélrákot a farokcsont és a keresztcsont alsó részének eltávolításával operálták (*Verneuil, Kocher, Kraschke*), de ezt a típusú műtétet végeztük 1960-ig. A vese és húgyutak és nemi szervek sebészetére nem térek ki.

A végtagok sebészetében a XVIII. században a kiforrott irányelvek és típusos műtétek (érlekötések, amputációk, enuclatiók, resectiók, tenotomiák) a századforduló után alig változtak, inkább a kivitelezés módjában láthatunk haladást. A funkcionalitás nyer hangsúlyt az idegek, izmok, inak megkímélésével resectio esetében és a hordképes csontok kialakítása amputációknál.

## 1900-tól a II. világháborúig

Az előbbiekre alapozva vizsgáljuk most meg a XX. század első felében történeteket. Láttuk a sebészetet előrevivő legfontosabb tényezőket. Várható lett volna, hogy mind az aszepszis és antiszepszis, mind pedig az érzéstelenítés, de főleg az általános anaesthesia terén további gyors fejlődés következik be. De úgy látszik, a jó lassan terjed.

30 évvel a nagy felfedezések után *Manninger Vilmos* (1876-1945) azt írja, hogy „három hibaforrás ma is veszélyezteti a seb tisztaságát. Első a levegő, második a sebet érintő kéz vagy tárgyak, harmadik a fonalak.” (6) Ennek ellenére az aseptikus eljárások adták meg a lehetőséget arra, hogy a sebészet működési területét kiterjesszük. A testüregek, a has, a mellkas és koponya megnyitása és az ízületek feltárása lehetővé vált. Mint fentebb említettem, további szakmák váltak le a „sebészet anyatestéről”.

Megszületik az általános sebészet fogalma. *Réczey* professzor 1894-ben „általános sebészeti kór- és gyógytan” címmel hirdet előadást. Az első sebészi tankönyv *Billroth* munkája. *Stiche* azt írta: „A sebészet az élet kísérleti tudományának alkalmazása emberen.” (6) A XX. század első felének kutatásai és az eredmények gyakorlati alkalmazása a következőkre terjedt ki.

**A szövet- és szervátültetés, ami főleg „képlő és pótló” műtéteket jelentett (plasztikai sebészet).** A szabad bőr átültetése már 1869-ben megjelenik (*Reverdin, és Thiersch*). Hazánkban *Réti Aurél* már hajtűszöket tartalmazó vékony bőrszeleteket is átültetett. Csontátültetéseket, koponyacsont plasztikát végeznek a Verebély klinika. *Bakay* 1935-ben a plasztikai sebészet eredményeiben azt tartja fejlődésnek, hogy az anatómiai rekonstrukcióval szemben a funkcionalitásra helyeződött a hangsúly. A plasztikai sebészet a bőrátültetés alkalmazásával elvezet a szövet- és szervátültetés gondolatához. *Bakay* írja a szövetek regenerációjáról: „Nagy reményeket fűzünk a Carrel-Guthrie féle érvarrat útján való átültetéshez, amikor az átültetett szerv mindjárt bekapcsolódik a keringésbe”. *Jaboulay* már a századforduló elején végzett kutyákon végtagátültetéseket és kísérletes veseátültetést. *Ullmann Imre* 1902-ben közölte Bécsben az első kísérletes veseát-

ültetést. *Voronoff* Párizsban „Igen nagy pénzen szerzett emberszabású majmok heréit ültette be öregedő urakba.” *Brown-Séguard* ezt már önmagán kipróbálta friss állati herék „présvédvét” fecskendezte öregedő szervezetébe és a párizsi Tudományos Akadémián beszámolt arról, mennyire emelkedett szellemi frissessége és munkabírása. Ezt a mesterséges fiataltságot ő sem bírta soká, egy éven belül híressé vált előadása után meghalt. Ezek a kísérletek nagyban hozzájárultak a „vérmirigyek” működésének tisztázásához. *Kocher* teljes pajzsmirigykiirtás után az általa elnevezett cachexia strumiprivát pajzsmirigydarabok beültetésével gyógyította. Így fedezték fel a pajzsmirigyhormonokat. A belső elválasztású mirigyek transzplantációjával siker nem volt felmutatható, de a kísérletek hozzájárultak a szervek funkciójának megismeréséhez. Hosszan ír a hyperparathyreodismusról. *Mandl* 1926-ban parathyreoidectomiát végzett Párizsban. A 30-as években a közölt műtétek száma 85 volt. *Bakay* négy esetet észlelt, kettőt operált 1932-1933-ban. *Kubányi Endre* írja 1951-ben: „Posztoperatív tetaniánál parathyreoidea transzplantációt legelőször *Eiselsberg* végzett 1907-ben. Ez a műtét egyúttal a legelső példája az emberből emberbe való átültetésnek.” Megállapítja, hogy „A transzplantáció mai állása szerint semminemű transzplantátum nem maradhat meg hosszú ideig funkcióképesen a vendégszervezetben. A transzplantációval hormonális lökés érhető el, amely kiegészítheti a szervezetet az átmeneti kiesésben.” (9)

**A vérátömlesztés.** *Bakay* jól látja, a vér folyékony szövet, a transfúzió a szövetátültetés egy formája. A vércsoportok felfedezése előtt is alkalmazták sokszor halálos szövődményt okozva. *Bakay* klinikáján már 1922-ben rendszeresen adtak transfúziót (8).

**A gyulladás és láz.** A kemoterápia (akkor a fertőzések ellenszerét jelentette). *Bier* és *Klapp* iskolájának kísérleteiből megtudták, hogy a vegyszerek és a festékanyagok hatnak a baktériumokra. *Ehrlich* számos vegyületet kísérletezett ki (*Ehrlich-Hata*, 606), amelyekből a sebészi fertőzésekre ható gyógyszereket fejlesztettek ki (*Akridil*, *Chinidin*, *Tripaphlavin* stb.) (6).

**A sebfertőzések.** *Semmelweis, Lister és Pasteur* óta csak a műtőből tudták kiszorítani a fertőzéseket – állapítja meg *Pólya*. A fertőzések terjesztői:

a) Érintés, kéz, kesztyű, gyolcsok, műszerek. Cérna-kesztyűt használtak még a 20-as, 30-as években, ami, ha átnedvesedett kicserélték. Bár sebészi kesztyűt már 1758-ban használt egy német nőgyógyász és *Plenck József Jakab* kimosott lóhúgyhólyaggal védte a kezét (vagy a sebet). A gumikesztyűt 1840-ben felfedezték, de *William Acton* csak boncoláshoz használta. (6)

Medikuskoromban az egyik gyermekgyógyászati klinikán az idős sebész még kesztyű nélkül operált (saját szemmel láttam). Ahol dolgoztam, az első 2-3 sérvműtétet ugyanabban a köpenyben és kesztyűben operáltuk meg úgy, hogy közben az előtérben a mütös úr beletett egy cigarettát a kezünkben lévő Péanba, és azt két műtét között elszívtuk! És nem volt sebgennyedés. Zsilipről, átöltözésről szó sem volt! (1958-1962).

b) A levegő. A mütő levegőjének sterilizálására carbol spray-t használtak. A levegőbe – az akkori elképzelés szerint – a sebész hajából, szakállából, köhögésből stb. kerültek a baktériumok. Amerikában már volt klímaberendezés a mütőben, ez is a fertőzés forrása lehetett.

c) Varróanyagok. A varratok gennyesedését lob-gát kialakulásának tartották. Közismert, hogy a 70-es évekig lenből készült spulnis varrocérnát alkalmaztunk, amit olcsósága miatt Svájcban vettünk. A mütősnök „csillagra” tekerték és Vöderl bombában sterilizálták. Nem túlzok, ha azt mondom, hogy 10-ből 8 betegnél fonálsipoly képződött

„A sebfertőző betegségek egyéb súlyos alakjait, a kór-házi üszköt, a gennyvérűséget és az orbánc gyorsan ölo, gangraenas alakját a tiszta kórházakban nevelt mai orvos-nemzedék ma már csak hírből ismeri. Jelentőségét az első világháborúban német-francia katonáorvosok ismerték fel” (7)

**Daganatok kórtana.** Virchow sejttanról szóló könyvében írja Wartburg: „Nincs az állati és emberi testnek oly része, amelynek sejtjeit jobban ismernünk szerkezet- és életműködés szempontjából, mint a ráksejtét.” A századfordulóban a ráksebészet „alvasztó villanyáram, izzó villanydrót és az izzó platina szivacs (Paquelin-égő)” volt. Nehezen hihető, de az utóbbit – radikális mastectomia után – még használtuk az Uzsokiban a nagy sebfelület égetéssel történő vérzés csillapítására. Manning írja: „A mütét lehetőségeinek határait pedig nem az aránylagos jó vagy rosszindulatúság, hanem két tényező szabja meg: a bonctani viszonyok és a beteg erőbeli állapota.” A kórtan a csontdaganatok tekintetében hozott újat. Az Egyesült Államokban Ewing foglalkozott vele, hazánkban Verebély klinikáján Czeyda-Pommersheim és a MÁV kórházban Puhr dolgozott fel jelentős beteganyagot. (6)

És itt térek vissza az 1911-es első ORVOSKÉPZÉS egyes sebészi cikkeire. Mit ír Dollinger Gyula a rákbetegségekről? (10) 18 oldalon foglalja össze gondolatait. „A rákbetegség világszerte évenként az emberiség garmadit dönti sírba. A Magyar Szent Korona birodalmában, az 1900-as években átlag évenként 6700 ember halt meg rákbetegségben.” Érdekes gondolatot vet fel, „Ha a rákbetegség epidémiászerűen folya le, akkor bizonyára már előbb indult volna meg nagyobb mértékben az ellene való védekezés.” Számára is ismert az a tény, hogy mennél pontosabb a diagnózis, annál több esetet ismerünk fel és olyan kórképek-ről is kiderül, hogy rák, amit eddig másnak hittünk.

Tárgyalja a kóroki tényezőket, és az idült gyulladással kapcsolatos folyamatokat tartja a legfontosabb tényezőnek. Ezen gyulladások és hurutok kezelését tartja a rákbetegség legfőbb profilaxisának. Részletezi a rákbetegség folyamatát, terjedését és az áttét képződés mechanizmusát. A diagnózishoz a tapasztalt klinikus mellett „gyakorlott szövettűvárt kell megbízni.” Megállapítja, hogy „minél korábban kerül a rákbeteg helyes gyógykezelésre, annál valószínűbb, hogy sikerül őt meggyógyítanunk.” Hangsúlyozza a felvilágosítás fontosságát, hiszen sok az elhanyagolt eset, „nem csupán a népnél, hanem az intelligencia körében is.”

Cikkében leírja, hogy „a vezetésem alatt álló I. Sz. Sebészeti Klinikán az ambulancia váró helységeiben, ahol

naponta 100-nál több beteg fordul meg, „Felhívás a rákbetegség korai gyógyítására” címet viselő irat van kifüggesztve” Ebben felsorolja a lehetséges kezelési módokat, és elsőként választandónak és legfontosabbnak a sebészi eltávolítást tartja („szuverén szer a késsel való kimetszés”). Hangsúlyozza, hogy a rák határa nem ott van, ahol szabad szemmel látjuk. Kiemeli a regionális nyirokcso-mók eltávolítását, még ha azok makroszkóposan nem is tűnnek kórosnak. Így ér el ajakrák esetén 70%-os öt éves tumormentes túlélést.

Makara Lajos 27 lapon ír a végtagok csonttöréseinek gyógyításáról. Ennek ismertetésére – bár rendkívül érdekes –, nem térek ki, ez a baleseti sebészek dolga. (11)

**Az érzéstelenítés.** Budapesten 1900-ban Dollinger alkalmazza a Bier-féle lumbalis érzéstelenítést kokainnal. Novocaint Einhorn 1905-ben fedezi fel. A vezetékes érzéstelenítést 1905-ban Braun írja le, amelyet Manning mindenkinél használható eljárásnak tekint. Frigyesi József híres nőgyógyász kombinálja az étert és a helyi érzéstelenítést, amit „kába álomnak” nevez (6).

Orvostörténeti jelentőségű Réczey Imre érzéstelenítés-ről írt 23 oldalas cikke (12). Az érzéstelenítő eljárásoknak akkori gyakorlatát ismerteti:

- ▶ Az idegérzési központ bénítása (általános érzéstelenítés, narkózis).
- ▶ Az érzés-vezetés felfüggesztése (ágyéktáji érzéstelenítés, vezetékes érzéstelenítés, rachianesthesia).
- ▶ A helybeni érzéstelenítés (local anaesthesia).

**Az idegérzési központ bénítása.** Nem célom a cikket részletesen ismertetni, mindenkinek ajánlom elolvasását. Jól láthatjuk, hogy honnan hová jutottunk. Az általános érzéstelenítésnél leírja, hogy a szert, amely „chemiai” hatást fejt ki, a vérpályán keresztül kell „az idegrendszer közép-pont dúc-sejtjeihez” eljuttatni. Ennek lehetőségei: 1. Bőr alá fecskendezzük, 2. végbélbe juttatjuk, 3. visszérbe adjuk és 4. beleheltejtjük.

Számomra e cikk rendkívül érdekes okmány, hiszen azt bizonyítja, hogy hazánkban 50 év kellett ahhoz, hogy a modern narkózis meghonosodjék. 1958-1962-ig egy jeles budapesti kórház sebészetén medikusként dolgoztam, akkor még minden altatás chlor-ethyl bevezetéssel és étercsepegtetéssel történt. Az első intubációs narkózist az I. Sz. Sebészeti Klinikán láttam 1962-ben. Talán a fiatalok nem is tudják, hogy az 1950-es években az anaesthesia még itthon nem volt külön szakma. A sebészek és nemritkán a mütősök altattak. Magam legalább 500 ilyen csepegtetős altatást végeztem, olykor 5-6-ot egy napon a hályog-kovács bátorságával. A beteg mindkét keze le volt a teste mellé kötve, vérnyomást nem mértünk. Eszközünk volt a dugóhúzó az éteres üveghez, a szájtérpesz és a nyelvfogó (ha a beteg nyelve hátracsúszna, és nem kapna levegőt.) Cyanosis, légzésleállás, verejtékezés esetén a deltoideus izomba nyomtuk a három fő gyógyszer kombinációját (tetraklór, lobelin és koffein). A golyvát, sérvet, aranyeret lokálban operáltuk. Első epemütétemet és gyomor-resectiómat helyi érzéstelenítésben operáltam másod-asszisztens nélkül egy vidéki kórházban. Klinikánkon medikus koromban lokál anaesthesiában végzett tüdőresec-

tióban asszisztáltam. Thoracoabdominalis cardia resectiókat és thoracalis sympathectomiát is helyi érzéstelenítésben végeztek. Első klinikai főnököm, *Hedri Endre* professzor, a háború után kijutott Amerikába. Tapasztalatairól 1948-ban az Orvosok Lapjában számolt be. Azt írta: „Amerikában az anaesthesia az orvostudományok különága, amelyben való szakképzettséget külön stúdiummal lehet és kell megszerezni annak az orvosnak, aki ezzel foglalkozik.” Nekünk még 10-12 év kellett, hogy az intratracheális gépi narkózis elinduljon hazánkban. Az első aneszteziológusok sebészekből lettek, illetve egy 3 hónapos tanfolyam elvégzése után továbbra is a sebészek altattak. Megindult az aneszteziológus asszisztensképzés. További 20 év kellett ahhoz, hogy az aneszteziológia a gyakorlatban is külön szakmává váljon.

**Az úgyéktáji érzéstelenítés.** *Bier* 1899-ben vezette be, de *Corning* már az 1870-es években használta. A bekövetkező vérnyomásesés miatt novocaint adrenalinnal kombinálták.

**Helybeni érzéstelenítés.** A szerző részletezi, hogy az eljárás hogyan terjedt és fejlődött az utóbbi két évtizedben (1890-1910). Leírja a hűtés-fagyasztás módszereit.

A kokaintartja az elsőként használt helyi érzéstelenítő szernek, amit *Keller* alkalmazott 1884-ben szemműtéknél. A helyi érzéstelenítés eljárást a következő csoportokba osztja:

- ▶ terminális érzéstelenítés (közvetlenül a beavatkozás helyére)
- ▶ infiltrációs érzéstelenítés
- ▶ regionális érzéstelenítés (cirkuláris, perineuralis vagy endoneuralis)
- ▶ intravénás érzéstelenítés.

Nagyon bölcsen állapítja meg, hogy nem lehet a helyi érzéstelenítés formáit egyes műtétekhez kötni.

**A hasüregi szervek sebészetének fejlődése.** A hasi sebészet kialakulásában *Billroth* iskolája Bécsben meghatározó volt. Számos addig még nem végzett műtétet ők operáltak először Európában (1881-ben *Billroth* rákos daganatot távolított el gyomorból. 1881-ben *Wölfler* és 1985-ben *Hacker* gastroenterostomiát végeztek ürülési zavart okozó gyomor tumor miatt 1892-ben, *Mikulicz* gyomorperforációt operált, *Eiselsberg* fekély miatt végzett gastroentero-anastomosist).

A hasi metszéseket tanulmányozták, bevezették a műtéti terület izolálását, amit a 70-es évekig folytattunk. (A nagytörülköet Doyen-műszerrel fogtuk ki a bőrhöz, és a peritoneumot is izoláltuk.). Magyarországon *Hüllt Hümér* kezdte meg ennek alkalmazását. Először ő, majd *Petz Aladár* konstruáltak gyomorvarrógépet. *Jobert* és *Lambert* 1826-ban írták le a befördítő bélvarratot, amit 150 évig gyakorlat volt. A varrat nélküli anastomosis eszköze a *Murphy* gomb is ekkor került bevezetésre (6, 7).

A betegek utókezeléséről igen kevés szó esik az irodalomban, ez általában egy hét–10 nap fektetést jelentett műtét után, és jelentős folyadék és táplálékmegegyeztetést. *Hüllt Hümér* „megkockáztatta, a hasoperált betegek korai felkeltését.” A módszer bevált. Németországban ezt csak évekkel később vezették be. Mint a legtöbb jó, természetes

és egyszerű eljárás a kezdeményező neve nélkül terjedt el világszerte (6).

A diagnosztikai módszerekről is kevés szó esik, *Billroth* könyvében még nem szerepelt a „hasi szervek körmeghatározása.” Így pl. nem szerepelt a feregnyúlványgyulladás („vakbélgyulladás”). Az 1900-as évek elején a sebészek alig láttak appendicitisben szenvedő beteget, mert otthonukban vagy meggyógyultak, vagy meghaltak.. A súlyos hashártyagyulladásban operált betegek csaknem 100%-a meghalt. Az 1906-ban *Ludvick Endre* az új Szent János Kórház igazgató sebésze saját kezével írt cédulát függesztett ki az ügyeletes szoba falára. „Az appendicitis sebészi betegség, még az arra gyanús beteg is a sebészeti osztályra veendő fel.” Intézkedése után a halálozás 5%-ra esett vissza (6)

Itt az alkalom, hogy *Kuzmik Pál* 1911-es „Az appendicitis” címet viselő, 26 oldalas cikkét összefoglaljam (13). *Kuzmik* azt írja, hogy ez a téma az elmúlt 25 évben „nemcsak az orvosokat, de az egész társadalmat állandóan izgalomban tartja.” Alapvető megállapítása, amit számos közleményből, tankönyvből és monográfiából von le: „A feregnyúlvány lob tulajdonképpen egy sebészi megbetegedés, amely csak akkor tekinthető gyógyultnak, ha a sebész a feregnyúlványt a szervezetből kiirtotta.” Állást foglal a „legmesszebb menő radikalizmus” mellett. Bármely műtét alkalmával el kell távolítani, ha könnyen hozzáférhető. Ez akkor szinte szabály volt, ma a sebészek ritkán végzik, de a nőgyógyászok egy része sajnos még igen. Évekkel ezelőtt operáltam egy beteget nőgyógyászati műtét után ahol, mint kiderül a „vakbélét is kivették”. Sebgyógyulás alakult ki, majd négy évig fennálló sipolya miatt megoperáltam. Nyitott appendix csonkot találtam.

*Kuzmik* teljes képet ad a feregnyúlvány funkciójáról, patológiájáról, anatómiájáról számos irodalmi hivatkozással alapján. A gyulladás feltételezhető okát, tünetét esetek ismertetésével demonstrálja. Részletezi a gyulladás fajtáit és a műtéti indikációkat. Leírja a műtét menetét és táblázatban ismerteti csaknem 3 év eredményeit. Álláspontjukat a következőkben foglalja össze.

- ▶ „Feltétlen gyors műtéti beavatkozást igényelnek a súlyos esetek.
- ▶ Kevésbé súlyos, vagy könnyű esetekben várhatunk, de figyeljük meg a beteget és vizsgáljuk pontosan a vért. Ha az állapot 2-3 nap alatt nem javul és a vérfehérsejtjeinek száma szaporodik, a beavatkozással ne késlekedjünk.
- ▶ Távolítsunk el minden feregnyúlványt, amelyikhez bármely enyhe folyamat is zajlott le, vagy amelyiket a tályog nyitása után az általános hashártyagyulladás műtéte alkalmával nem távolítottunk el.
- ▶ Has üri vagy sérvműtéteknél, ha a feregnyúlvány könnyen hozzáférhető, ez okvetlen kiirtandó.
- ▶ A beteg határozott kívánságára a feregnyúlvány kiírtható még abban az esetben is, ha rajta kóros elváltozás nem mutatható ki, tehát tisztán profilaktikus szempontból is jogosult a feregnyúlvány kiirtása.”



**A gyomor sebészete.** A gyomron végzett első beavatkozások a különböző gastroentero-anastomosisok voltak. A gyomorfekély kezelésének hosszú ideig ez volt az elfogadott és egyedüli módszere. Legtovább a Mayo klinikán alkalmazták, pedig ez klinika akkor is meghatározta az egész amerikai sebészetet (6, 7). (Meglépő, hogy egyes országokban még a hetvenes években is végezték. Például amikor 1968-71-ben Algériában dolgoztam, és az öreg francia belgyógyász látta, hogy egy 6 cm-es gyomorfekély miatt resectiót végeztem. Azt mondta, hogy elég a fekélyt GEA-val gyógyítani, mert a „gyarmaton” az emberek nem tudnak megfelelő diétát tartani a resectió mûtét után.)

A GEA a fekély kezelésében nem váltotta be a reményeket (az akkor nagyon érdekes elméleti megfontolásokra nem térek ki). Mivel az antecolicus, a gyomor első falára helyezett anastomosis után gyakran alakult ki gyomor ileus (circulus vitiosus), *Hacker* az igen szigorú *Billroth* tudta nélkül kidolgozta a hátsófalú anastomosisot, és ezt csak 4 év múlva vallotta be *Billroth*nak.

A gyomorcsomoklás bevezetése előtt, kikapcsolva a fekélyes részt lekötötték vagy átvágták a gyomor distalis szakaszát és a proximalisra varrták az anastomosisot (*Eiselsberg*). Ettől sem gyógyultak a fekélyek, sőt számos új jejunalis fekély keletkezett (10-25%-os recidíva).

A fekélyes rész csomoklása volt a következő lépés.

Hazánkban *Dollinger Gyula* 1890-ben végezte az első gyomorresectiót, és 1901-ben az első teljes gyomorkiirtást. Tehát ekkor nem volt jelentős elmaradás nyugati szomszédjainkhoz képest. Mi gyorsan haladtunk a gyomorsebészetben. Így nem véletlen, hogy a *Mayo* testvérek Budapestre látogattak tanulni, *Pólyát* és *Ádám Lajost* látogatták meg. A fekélyes rész kiirtását, *Verebély* és *Manninger* már a németek előtt alkalmazták. *Bálint Dezső* belgyógyász a fekélyképződést az idegrendszer és a vér-mirigyek működésének megváltozásával magyarázta. „*Hogy ezt a finom mechanizmust a fekélyes gyomorrész kirekesztésével meggyógyítani nem lehet, ezt minden gondolkodó sebész belátta.*” Már ekkor leírták, hogy a fekélyek 70–80%-a gyógyul, és csak 20–25%-ot kell megoperálni. A folytonosság helyreállítása gastro-duodenostomiával történt (*Billroth I.* mûtét). Mivel néha a gyomorcsomok rövid volt, kutyakisérletek után tértek át a *Billroth II.* típusú anastomosisra. Itt már a *Hacker*-féle hátsófalú anastomosisot alkalmazták. Az ürülési zavarok és az odavezető kacs szindróma (akkor még nem így nevezték) miatt *Pólya* az átvágott gyomor teljes szájadékával végezte a gyomor-bél anastomosisot, amit a chemnitzi *Reichel* módosított, szűkítve a szájadékot. (1964-ben az első gyomorresectiómat *Pólya* szerint „végeztették” velem *Tatabányán*.) A mûtét *Pólya* néven került az angol, francia és amerikai irodalomba (*Pólyának* ejtik) és *Reichel-Pólya* néven Németországban. A Mayo klinikán rövid odavezető kaccsal oldották meg a jó ürülést és „no-loop” technikának nevezték (6). *Verebély* is újított, zárta a gyomorcsomok kisgömbületi kétharmadát és a nyitva maradó szakaszra varrta az anastomosisot (GEA retrocolica angularis sec. *Verebély-Neuber*). Ma is ezt alkalmazzuk legtöbbször, bár fekély miatt már ritkán operálunk gyomrot.

Vérzés és fekélyátfürödés abszolút javallat volt már a századfordulón. „*Az első hat órában történő beavatkozás-*

*sal halálozás nélkül gyógyítható, 6-12 órán túl már 20%, 24 órán túl már 100% a letalitás.*”

**Gyomorrák.** Kétharmadát későn veszik észre, ezért inoperabilisak. Ezzel kapcsolatban máig is érvényes gondolatot ír le *Manninger Vilmos* „*Nagy és helyrehozhatatlan hiba, hogy lassan kihál a házi orvos intézménye*”, aki mind sikeresen látogatja a családot, korán észreveszi, ha valaki beteg. Amerikában már akkor a 20-as években a biztosítók csak akkor kötöttek életbiztosítást, ha a beteg évente egyszer vizsgálatokra ment (6).

**Gastrosztopiát** (gyomorsípoly) gyakran kellett végezni a XX. század első felében, főleg a nyelöcső korróziós szűkületei miatt, amit leggyakrabban lúgkőivás okozott. Magyarországon világviszonylatban is igen gyakori baleset volt a lúgkőivás, a Szent István Kórházban külön osztályt tartották fent a mérgezeteknek (98 %-ban véletlenül itták meg, 1% öngyilkossági és 1% gyilkossági kísérlet volt.) 11 év alatt „csonka országunkban” 3174 gyermekkorú lúgmérgezés fordult elő, és 478 apró gyermek vesztette életét (6). A táplálás egyetlen módja volt a gastrosztopia, úttörője *Hacker* volt (*Billroth* tanítványa), aki felfedezte a szűkületek „végtelen fonál” tágitását. *Fischer Aladár* már az 1900-as évek elején jó eredményeket ért el e módszerrel. A kellemetlen étel és gyomortartalom melléfolysást *Witzel* szellemes gyomor-tunel képző eljárása oldotta meg. A budapesti I. Sz. Sebészeti Klinikán még számos ilyen beteget kezeltünk és operáltunk. A sérült nyelöcsőben kialakult hegrák komoly diagnosztikai nehézséget jelentett és megkerülő mûtét után szinte lehetetlen volt felimerése.

**Nyelöcsősebészet.** *Roux* 1902-ben írta le róla elnevezett bélpótlásos anastomosisot, amit nyelöcsőpótláshoz használt. A vékonybél gyakran nem ért fel a garatig, ezért kidolgozták a hiányzó szakasz pótlását bőrcsővel. *Bakay Lajos*nak sikerült először a világon egy ilyen bőrcső + *Roux*-anastomosisal jó funkcionális eredményt elérni lúgmarás miatt sérült betegen. 24 ilyen többlépcsős plasztikát fejezett be sikerrel (6, 8). *Rubányi Pál* és *Kubányi Endre* professzorok még több ilyen mûtétjében asszisztáltam, és láttam sok fiatal beteg miserabilis sorsát. Később utalok arra, hogy az 1955-1960-ban írt visszatekintő cikkek szerzői említést sem tesznek ezekről a mûtétekről, és *Petrovskij* áldásos működésének köszönik, hogy a háború után megvalósul a nyelöcső-sebészet hazánkban.

**Az epeutak sebészete.** Hazánkban a kimutatott epekövesség általában mûtéti indikációt jelentett a sebésznek, a belgyógyászok csak szövődmény esetén javallták. A mûtéti indikáció kérdése megosztotta a sebészeket is. Volt aki a mûtét szükségessége mellett érvelt (*Mayo*, *Riedel* és a német sebészek), mások a konzervatív kezelés (ételmód, ivókúra) mellett törtek lándzsát. Idézem *Kochert*, aki maga is epeköves volt: „*Minden epeköbajosnak joga van, hogy köveit évről évre Karlsbadba vigye pihentetni.*”

*Manninger* véleménye a diagnózisról: „*A körelőzmény mindent, a vizsgálat nem sokat mond.*” Javulást hozott a diagnózisban *Ratkóczi Nándor* célzott felvételi technikája (6, 7)

**A hasnyálmirigy sebészete.** Az irodalom csak az akut gyulladást tárgyalja, a tünettana ma is helytálló. A műtét: cholecysto-gastrostomia palliatios céllal. *Pólya* azt írja, hogy akkor jön létre a reakció, ha epe és baktérium kerül a Wirsung-vezetékbe. (7)

**Bélsebészet.** Ezen a területen szinte csak a szűkületekről olvashatunk amelyeknek két fajtáját különböztették meg. A kizárt sérv okozta szűkületeket és az egyéb, főleg gyulladással megbetegedésekből adódó (gümőkór, a sugárgombás és buja kóros fekélyek) szűkületeket. A műtéti megoldás gyakorlatilag csak a megkerülő anastomosis volt, írtak olyan betegről, aki már 4 ilyen műtéten átesett. A resectióktól félték, az anastomosis technika nem volt tökéletes. Szólnak a rosszindulatú daganatokról is. A *Mikulicz*-féle műtét szellemes megoldás béllezáródást okozó daganatos esetben. A daganatot a hasfal elé helyezték, és másodikként illesztették el a resectiót, majd az anastomosisot.

**Sérvműtétek.** Az ún. szabad sérvet (ez a nem kizárt sérvet jelentette) *Kovács József* nem engedte klinikáján megoperálni. Ő pályafutása kezdetén nem hitt az aszepszis és antiszepszis hasznában. Helyét az I. Sz. Sebészeti Klinikán *Dollinger* 1895-ben foglalta el. Az ő klinikáján szigorú rendszabályok mellett operáltak. Az előkészítés a hónaljtól a térhajlatig terjedő borotválás volt még a műtétet megelőző este, majd 1 ezrelékes szublimátos kötést helyeztek az egész testre, amit a műtétben távolítottak el. Az eredmény az első időkben még így is siralmas volt, a sebek 1/3-a elgennyedt. „*Az elgennyedt sérv miatt a professzor azt a műtőnövéndéket okolta, aki előkészítette és operálta a beteget. Akivel ez a szerencsétlenség megtörtént, többé abban a féltében tiszta műtétet nem kapott.*” Később rájöttek, hogy a durva, tompa preparálási technika (megfelelő vérzéscsillapítás híján) és az azt követő haematoma okozta a gennyedéseket. Később az atraumatikus technika, a gumikesztyű bevezetése és a sebvédelem után 99,6%-os lett a per primam sebgyógyulás. Már 1908-ban 1%-nál kevesebb volt a „nem simán” gyógyuló sérvműtések hányada. Mint írják, *Bassini* tanította meg Európát a sérvműtétekre (Pádua), *Ansini*, az asszisztense pedig, új műszereket dolgozott ki, amelyek lehetővé tették, hogy a seb kézzel való érintése nélkül operáljanak. „*Kocher berni klinikáján a tanterem kis mellékhelyiségében minden nap reggel az első tanársegéd egymaga, műszerelő és helyi segéd nélkül, mialatt Kocher klinikumát tartotta, 2-3 sérvet „levágott”. Nem emlékszem fél év alatt egy esetre sem, hogy az így operált sérvök közül egy is elgennyedt volna. Ugyan így dolgoztam magam is, amikor 1902-ben az új Szent János Kórház sebészeti osztályára kerültem. Ott tanultam meg a seb érintése nélkül való dolgozást. Merem állítani, hogy soha ezután olyan sorozatban nem láttam annyi sima sebgyógyulást, mint ezekben az években, mert egymagam voltam a hibaforrás, ritkán láttam balesetet.*” ( *Manninger*) Ezt követően a jó eredmények romlottak. Sok kéz, sok né-

ző, sok személyhez kötött hibaforrás. A fiatalok tanítása miatt szükség volt erre. Külön műszerelő, két helyi segéd, mint írja *Manninger*, „ez a nagyüzem átka.” (6)

**A testgyógyászat (ortopédia).** Balassa gümős ízületi gyulladások rögzítését végezte, *Dollinger* gipszkötéseket, síneket és gipsz járókötést is alkalmazott, ortopéd volt a maga idején együtt *Lorenz*szel, aki Bécsben dolgozott és *Hofaval*, aki Würzburgban. Ők önállósították e tudományágot. *Dollinger* és *Horváth Mihály* a magyar ortopéd iskola megeremtői. A baleseti sebészet történetére helyhiány miatt nem térek ki.

**Agyvelő és idegrendszer sebészete.** Bár már az ókori leletek is bizonyítják, hogy őseink koponyát lékeltek, ezen a területen lassú volt a haladás. *Gall F. J.* az 1800-as években a koponya alaki megfigyeléséből (cranionscopia) vont le következtetéseket, és már azt is „tudta”, hogy a lelki működés központja a nagy agyvelőkéregben van. Azt állította, hogy tudja, hogy hol van a zene, a jószág, a tolvajlás és a nagyravágyás góca. Számos kutatás után az agygyomárról és az agyalapi mirigy felfedezéséről *Cushing* 1909-ban Budapesten a nemzetközi orvosi kongresszuson\* számolt be először. 1914-25 között annyira fejlesztette az agydaganatok műtéti technikáját, hogy a 30–40%-os mortalitás 3–6 %-ra csökkent. Hasonlóan lassan fejlődött a gerincvelő sebészete, bár már számos élettani és kórtani alapját a XVII. század közepén ismerték, később merték csak sebészeti késsel feltárni. A XIX. század elején az ilyen beavatkozás ritkaság számba ment, bár *Harley* 1887-ben már elvégezte egy gerincscatornában lévő tumor eltávolítását Angliában. Még a századforduló után egy budapesti professzor „*Furor chirurgicusnak*” nevezte „*annak a fiatal óriásnak az eljárását, aki a gerincscatorna szent és sérthetetlen területére kezét emelte.*” (*Manninger*) A világháború sérülteivel szerzett tapasztalatok a perifériás idegsebészet fejlődését eredményezték. „*A hegekbe szorult*” idegtörzsek kiszabadítása bizonyította az axonregeneratio lehetőségét. *Leriche* dolgozta ki a szimpatikus idegrendszer sebészeti alapját. Azt vallotta, hogy a sebészet csak az újabb élettani kutatások alapján újulhat meg. *Bakay Lajos* volt e területnek hazai úttörője. Az utolsó 30 évben (1905-35) a legtöbb vitát a szimpatikus idegrendszer sebészete váltotta ki és a vélemények nagyon megoszloak voltak (hypertonia kezelésére alkalmazott 8-12 órát tartó mellkasi és hasi ganglionok kiirtása). „*Különösen a háború után a sebészet túl merészen tört előre olyan területekre, ahol még fel nem tárt fiziológiai problémák akadtak.*” (Bakay cikk) Már 1935-ben *Bakay* leírja a számos nem kívánt mellékhatást és azt, hogy a műtéttel elért eredmények, napok, hetek, hónapok után megsemmisülnek. (Minden tudás és kedvezőtlen tapasztalat ellenére a II. világháború után ismét felvirágozott e sebészeti ténykedés hazánkban.) Hosszan taglalja az angina pectoris idegátvágással történő kezelésének hibás koncepcióját. Szellemes *Hasse* mondása „*Mi jobb és kellemesebb, a vég nélküli kín, vagy pedig a vég kín nél-*

\*Ezen kongresszusi kiadványban a 21. fejezet a sebészeti előadásokat foglalja össze, 1000 oldalon 97 előadást tartalmaz. Híres külföldi résztvevők: Doyen, Cushing, Schnitzler, Lichtenberg és a japán Ito.

kül.” *Bakay* maga is végzi a Cotte-féle praesacralis ideg-resectiót görcsös hólyagfájdalmak esetén (6-8).

**A tüdő és mellkas sebészete.** *Mikulitz* és *Sauerbruch* kísérletezték ki a mellkas megnyitásának biztonságos módszerét. Kezdetben mellkas- és tüdőtályog, ill. tüdőüszkösödés miatt végeztek műtéteket a mellkasban. Nálunk *Winternitz*nek volt világviszonylatban is nagy beteganyaga. Az első lobectomiára csak a 30-40-es években került sor.

**A légmell és a mellkasfal plasztikái.** *Forlanini* (*Carlo Forlanini*, 1847- 1918) véletlen megfigyelése vezetett a légmell gyógyító hatásának felismeréséhez. Egy tbc-s caverna megrepedt, légmell alakult ki és a tüdő meggyógyult. Kidolgozta a mesterséges légmell módszerét, amelyet az 1960-as évekig alkalmaztak. *Schede* a thoracoplasticát „fedezte fel, amit sokan a rekeszizom bénításával (phrenicotomia) egészítettek ki szintén mellkas térfogatának csökkentésére. *Sebestény Gyula* a II. Sz. Sebészeti Klinika professzora 1930-ban végezte hazánkban az első lobectomiát és ez Európában a második ilyen műtét volt. 1944-ben végezte az első pulmonectomiát, 1950-ben az első thymectomiát és cardia resectiót.

A **szívsebészet** is elkezdődött a századfordulón. Az első sikeres szívvarratot *Rahn* végezte 1896-ban. *Trendelenburg* 1908-ban az arteria pulmonalis emboliájának kezelési tervét közölte egy berlini kongresszuson, amelyet később sikerrel végeztek (6). Az igazi folytatás még a II. világháború utáni évekig várat magára

## 1945-től napjainkig

Ezen periódus is több szakaszra osztható. 1945-től 10-20 év a háború utáni helyreállítás és az új politikai rendszernek megfelelő átalakítások jegyében zajlott. „*Katedrát és osztályt veszített professzorok, főorvosok váltak intrikák, feljelentések, kirakatpercek áldozataivá.*” (14).

*Verebély Tibor*ról évekig említés sem történt, fiát, aki biztos méltó utódja lett volna a klinikán, a gyorsan köpenyt váltó kollégái az egyetemről kigolyózták.

(Sebész Társasági elnökségem alatt a vezetőség egyöntetű támogatásával sikerült a szakmai érdemeit rehabilitálni azzal, hogy minden sebész kongresszuson a kongresszus elnöke *Verebély Tibor* emlékelőadást tart.) Négykötetes könyve ma is tanulságos olvasmány.

Az ekkor még helyükön marad nagynevű professzorok és főorvosok az 1956-os forradalom után, vélt vagy valós részvételük miatt kerültek hasonló sorsra. Felmondások, klinikáról vidékre helyezések történtek. Ugyanerre az időszakra esett, hogy már a felvételi vizsgáknál előnyt élvező ún. káderek, köztük szakérettségisek csoportja kezdett felőni, és egy részük nem megérdemelten, politikai nyomásra egyre magasabb pozícióba került. Így cserélődött le, persze részben korukból adódóan is, egy nagy sebészgeneráció. Például *Bakay Lajos* életrajzában az áll: „A II. világháború utáni éveiről hallgatnak a hozzáférhető források.” Egy másikban „A Népbíróság elítélte...” A professzor

1950-es évekből a fővárosi kórházaknál sebész konziliárius és klinikopatológiai anyagok kiértékelését végzi. Ezen időszak vonatkozásában három jelentős összefoglaló dokumentumot tanulmányoztam.

Az első *Hedri Endre* professzoré, aki 1947-ben kijutott az amerikai sebész kongresszusra, és három egyetemi intézetet meg is látogatott. Beszámolója erről az útról 1948. januárban jelent meg (15). Az általa legértékesebbnek tartott témák a következők: a központi idegrendszer, a szimpatikus és vagus sebészete, szívsebészet, a tüdősebészet, az érsebészet, a nyelőcső sebészet, a hasi sebészetben a gyomor- és nyombél, továbbá a vékonybél sebészete. *Dragstedt* 250 vagotómiás esetről számolt be, *Hedri* azt írta, hogy „*ő maga is úgy végzi ezeket a műtéteket, mint Dragstedt, de ő könyvből tanulta*” (22 eset). Mégis ezt a műtétípust elfelejtettük, 1965-ben *Szécsény Andor* három hónapos angliai tanulmányútja után kezdtük újra végezni az I. Sz. Sebészeti Klinikán (ezt követte a már mindenki által ismert fejlődés és „divat”).

*Hedri* névsort írt a kint élő és befutott kollégákról. Ebben 10 név szerepelt. Csak New York-ban 400 magyar orvos dolgozott. Hangsúlyozta, hogy minden műtétet altatásban végeznek (1947!). Összefoglalta „*miben maradtunk el, és miben látja az amerikai sebészet nagy előrehaladását és ennek a fejlődésnek mik az okai.*” „*Mi 30 év óta (1917) nyugattól és kelettől az orosz és angolszász tudományos orvosi irodalomtól és az ottani orvosokkal való együttműködéstől el voltunk zárva.*” (Valóban el voltunk zárva? A szerző megj.) „... az I. világháborútól kezdve a magyar orvostudomány és így a sebészet sem fejlődhetett kellőképp.” És ami nagyon érdekes, hogy mit tesz a politika, így folytatja *Hedri* professzor: „*A lakosság egy részének, főleg a munkásosztálynak az uralkodó rendszer által okozott elnyomása miatt.*” – Egyszer ezt is érdemes lenne kutatni – „*Orvosaink és tudósaink egy része kénytelen volt kivándorolni, a megmaradtak jórészt pedig elpusztították. A ránk erőszakolt II. világháború és annak szörnyű következményei csak betetézték ezt a súlyos állapotot.*” Hangsúlyozza, hogy Amerikában „egyetlen ellenséges puskalövés sem hangzott el”, így minden pénz és energia a fejlődésre és nem az újjáépítésre volt fordítható. Felsorolja azon műtéteket, amelyek „*egyelőre nálunk kivihetetlenek: szív- és nagy ereken végzett műtétek, nyelőcső és tüdő rákos daganatainak eltávolítása, de még a hasnyálmirigy rákos daganatok eltávolítása is csaknem megoldhatatlan probléma.*” (Én még az ő klinikáján kezdtem sebészi pályámat az egyetem elvégzése után.)

Három pontban foglalja össze az amerikai sebészet progressziójának okát.

1. A műtetre való előkészítés
2. A műtét kivitelezése
3. A positoperatív kezelés.

*Ad 1.* Kiterjedt vér- és plasmatransfúzió. Nagyobb műtéteknél profilaktikus penicillin 1-4 nappal a műtét előtt. Ileus esetén *Miller-Abbott* szonda leveztetése 4-5 napra.

*Ad 2.* Nem magát műtėti technikát, hanem az altatás, vérátömlesztés, vérzéscsillapítás tökéletességét, a műszerek és egyéb segédeszközök mennyiségi és minőségi kiválóságát jelenti. Az anaesthesia az orvostudomány külön ága, már a legkisebb kórházban is külön osztályvezető fő-



orvossal. 1924-ben *Waters* szénsav-abszorpciót és intratrachealis kanült alkalmaz. „*Az étércsepegtető módszer és a félig zárt altatókosár eltűnt.*” Nálunk közel 40 évvel később történt ez meg!

Ad 3. Megemlíti, hogy a penicillin, az oxigénterápia, a trachea katéterrel történő leszívása rutin módszernek számít. A legnagyobb fontosságot tulajdonítják a posztoperatív nitrogéndeficit, a hypoproteinaemia leküzdésének, ezt aminosav infúzióval érik el. És még egy fontos tény. Tökéletesen szervezett a karterekrendszerük, amely a klinika alapítása óta ott megfordult, másfél millió beteg adatait tartalmazza, és lehetővé teszi, hogy negyed órán belül megkapják a betegek bármelyikének összes adatait (Mayo klinika). Kérdezem, van ilyen statisztika és lehetőség ma Magyarországon?

A következő fontos referátum, *Dr. Molnár Béla*: A sebészet fejlődésének utolsó 15 éve (16). „*A háború után a sebészet helyzete kétségbeesítő volt, műszer és gyógyszerhiány miatt csaknem a középkori sebészet szintjén indult meg a munka.*”

A legfontosabb megállapítása: „*15 év távlatából nézve a chirurgia állása alig volt valahol kedvezőlenebb, mint nálunk. Ennek voltak olyan okai, melyek jóval a háborút megelőző évekre nyúlnak vissza. Mint már kifejtettük a sebészet fejlődésének tempója ellanyhult, a sebészet az adott határok között feladatait nagyjából megoldotta, és ezeken belül csak csekély volt a lehetőség új utak felé. Nálunk azonban ez a lanyhulás kifejezettebb volt, aminek jó részét személyi okai voltak, mert lassan kihalt az a nagy sebész generáció, mely a magyar sebészetet világszintre emelte. A magyar sebészet a nagyjaink által megeremített tőkéből élt, de vajmi keveset tett hozzá.*” A hanyatlás okaként említi fasizmus kontraszelektív politikáját is.

A fejlődés zálogát az alapfeltételek megváltoztatásában látja, és ezt ennek a 15 évnek az eredményeként könyveli el, holott ezek már sokkal előbb rendelkezésre álltak hazánkban is (vértranszfúzió, kemoterápia és a narkózis).

A só- és folyadékpótlás fontosságáról ír, de hangsúlyozza, hogy klinikopatológiai alapkérdések egy része, mint például a műtéttel kapcsolatos só- és folyadékanyagcsere-zavar lényege máig is felderítetlen marad. *Dr. Csernohoszky Vilmos*: Az általános sebészet magyar bibliográfiára kiadványban (17) a folyadék- és elektrolit-háztartás és intravenás táplálásáról már 16 cikket találtam. *Kovács István, Kelemen Endre, Köves* és a budapesti és szegedi sebészeti klinika jegyzi nagy részüket (17-20).

Hosszan fejtegeti az intratrachealis narkózis veszélyeit. „*Most arra volna szükség, hogy a veszélytelenítő eljárásokat veszélytelenítsük.*” Minél kevesebbet olvassunk a reanimálás nagy százalékban sikeres eredményeiről, azoknak kétes dicsőségéről szívesen lemondana a sebészet”. „*Mi aránylag későn vettük át a modern narkózis módszereit. Az ilyen késést rendszeresen kompenzálja az előny, hogy a későn jövők szelektálhatnak, és nem kell saját tévedésükön keservesen tanulniuk.*” (Dehogy is nem, a saját tapasztalat nélkülözhetetlen. A szerző megj.). Szerinte nagy szerepe van a haladásban a technika soha nem remélt fejlődésének. Azt hiszem ezt a mondatot akkor nem vonatkoztathattuk volna saját hazánkra.

Az egyes sebészi beavatkozásokról a következőket írja: „*Gyomornál a fekélybetegség műtétje után csökkent a mortalitás, de az eredmények nem kapnak helyet a 15 év történetének arany lapjain.*” Igaza van abban, hogy kiszélesítették az indikációs kört. Gondolom nem volt elterjedt a gastroscopia (bár volt merev eszköz), és szinte csak a tünetek és a gyomorröntgen alapján indikálták a műtétet (bizony fiatal orvos koromban igen csak keresnem kellett a fekélyt a speciménben).

Az epesebészetről leírja, hogy a mortalitás még mindig magas. Sok az elhanyagolt gyulladás, és itt is kiterjesztettük a korhatárt. Javulás az appendicitis okozta peritonitis kezelésében van. Ileus esetén fontos az anyagcserezavar kezelése. Az akut hasi kórképekben nincs előrelépés. Bizonytalan esetben operálunk, (ez ma is így van), mert „*a műtéti kockázat kisebb, mint a diagnózisra törekvő idő-kockázata.*”

Külön foglalkozik cikkében a rák sebészi gyógyításával. „*Talán sohasem volt inkább szükség arra, hogy a sebész józan kritikával disztingváljon a túlzás és a valóban haladást jelentő állásfoglalások és műtéti eljárások között. Ne végezzünk el mindent, ami technikailag elvégezhető, a gyógyulásnak, az élet prolongációjának és szenvedések enyhítésének reménye nélkül.*” Kitér arra, amit *Dollinger* már 100 éve hangsúlyoz, hogy a sebészi eredmények javulásának ma már a korai diagnózis az egyetlen útja. Ma is érvényesnek kell tekintenünk ezt a megállapítást. Elfogadhatatlan egyfelől a radikalitás szempontjából inkomplett olyan nagy műtét, amelynél elhalványul a gyógyítás reális esélye és a műtét nem lesz egyéb, mint bravúros technikai teljesítmény, másfelől az extrém radikalitás kiterjesztése olyan esetekre is, amelyeknél a józanul radikális műtéttel is beérhetnénk

*Molnár Béla* az általa értékelt 15 év végén már jónak tartja a gyógyítás feltételeit (nincs kötszer-, műszer- és gyógyszerhiány). Azóta 50 év telt el, és annak ellenére, hogy a Transzplantációs és Sebészeti Klinikát vezettem, ahol a szervátültetések miatt bizonyos szempontból kiemelt körülmények között dolgoztam, ezt a megállapítást még a mára sem tartom érvényesnek. Jelentős hiányok vannak a feltételrendszerben, és még a reményt sem látni arra, hogy ez a helyzet megoldódik. Ma még inkább érvényes, hogy a sebészetben a modern felszerelés és a modern gépek nem jelentenek racionalizálást az anyag és munkaerő megtakarítás szempontjából és drágítják a beavatkozásokat.

*Szabolcs Zoltán* a sebészet 10 éves fejlődését foglalja össze (21) 1945-től 1955-ig (22). Szeretnék néhány gondolatot citálni. „*A sebészetet a II. világháború előtt a dekadencia réme fenyegette.*” Ezt a megállapítást a Szovjetunió hatalmas eredményeinek dicsérete követi, majd ír a műtéti előkészítés és utókezelés javulásáról. Felsorolja a sebészet fejlődésének jól ismert feltételeit, kiegészíti a következőkkel: „*Shock ellenes küzdelem, hypothermiában operálás, penicillin, műtéti fájdalomcsillapítás, intratrachealis narkózis, izomrelaxánsok.*” Szükségesnek tartja, hogy az anaesthesia külön szakma legyen. Ugyanekkor ezt írja: „*Nyugatról nálunk járó szakemberek bámulva látják, hogy olyan mellkasi beavatkozásokat is végzünk helyi érzéstelenítésben, amelyre ők gondolni sem mernek.*” Al-

kalmazásra kerül az atraumatikus tű és az érvarrógép (a klinikumban ezek csak az 1970-es évek elején voltak hozzáférhetőek). Pozitívan értékeli, hogy elindul a szív- és nagyér sebészet, szívkatéterezés és angiocardioagraphia (Littmann és Kudász), és a szívsebészetben megjelenik szív-tüdőgép. Ugyanakkor azt írja: „Újabban rendkívül szellemesen izolált és átmosott érrendszerű friss kutyatüdőt használunk a vér oxigenizálására.” Ő a háború utáni időre teszi a tüdő- és nyelőcsősebészet bevezetését (Sebestény és Petrovskij). Azt mondja: „Fejlődik a hasi sebészet és a gyomorsebészet, totál gastrectomiákat végzünk.” Ő is említést tesz a rákok késői diagnosztizálásáról és hozzáteszi „legnagyobb kilitással a Szovjetunióban bevezetett szűrések kecsegtetnek.” Az említett 10 év utolsó éveiben a hasnyálmirigy sebészetét Hedri professzor kezdte el. Ileus esetében jelentősnek tartja a szondakezelést, az epeutak sebészetében javasolja az intraoperatív cholangiographia alkalmazását. Új módszerként említi a retroperitonealis képletek vizsgálatára a „retroperitonealis tér levegővel való feltöltését”. Valóban 18-20 cm vastag tüvel magam is végeztem ilyet. Megjelenik a thoracosopia és a laparoscopia. A malignus hypertoniát sympathectomiával gyógyítják (Rubányi és Gömöri). Az asthma bronchialét a tüdő hilus denervációjával kezelik. Megindul a háborús sérültek rehabilitációs kezelése. A transzplantációkkal kapcsolatban a Szovjetunióban előrehaladott állatkísérletek említi, leírja a kétfejű kutya esetét. Azt viszont nem, hogy 1954-ben Bostonban már megtörtént az első humán veseátültetés. A műteti indikációk kiszélesednek, kialakul a geriátriai sebészet. Említi az azóta elfelejtett „posztoperatív betegség” fogalmát, ami feltehetően a posztoperatív folyadék- és vérdepletiót, az aether narcosist követő hypoxiát, hypotensív állapotot jelentette. Hangsúlyozza, hogy szervezeten is biztosítani kell a sebészet feltételeit, de részletekre nem tér ki. Nagy eredménynek tartja, hogy „minden egyetemi székhelyen egy-egy új sebészeti klinika alakult”. Ennek szükségességét az orvostanhallgatók létszámának növekedésével magyarázza. A Magyar Sebész Társaság megszüntetése után az Egészségügyi Szakszervezet Sebész Szakcsoportja alakult meg. 1952-ben Budapesten Sebész Továbbképző Klinikát hoznak létre egyik felekezeti, de közközházi feladatokat is ellátó kórházban (a szerző megjegyzése). Vidéki tüdő, agy és szívsebészeti centrumok alakulnak. Írja, hogy csökken a különbség a klinikák és a vidéki kórházak színvonala között.

Ezzel kapcsolatban érdekes gondolatokra jutottam. Döntse el az olvasó, hogy Szabolcs professzor, hogy gondolta ezt. Javult a vidéki kórházak színvonala, vagy romlott a fővárosé és a klinikáké?

A vidéki kórházak öreg főorvosai még mindent tudtak a sebészetből, és az adott feltételek mellett mindent meg tudtak operálni. Győrben Petz Aladár (1888-1956) 1922-től 56-ig főorvos. Szentesen Bugyi István (1898-1981) 1931 óta főorvos, három országban tanult, kétkötetes sebészeti könyvet írt és két egyetemi katedrát utasított vissza. Már 1976-ban az emlő konzervatív sebészetének szószólója. A fentebb idézett Szabolcs Zoltán (1909-1970) 13 év budapesti II. Sz. klinikán töltött év után lesz Szombathelyen főorvos és könyvet ír a gyomorrák sebészetéről.

Nagykanizsán Lázár Dezső (1917-1982) Bécsben és Németországban tanul és a háborúig Ádám Lajosnál dolgozik, 1953-ban megy Nagykanizsára, és ő vezeti be ileusban a intraoperatív vastagbélátmosás és primer anastomosis technikáját (14). Nyíregyházán Eisert Árpád végezte az első mitralis stenosis műtétét hazánkban (1951. január) és az első pericardiectomiát pánccél szív miatt.

Magyarországon a klinikák jó része a közközházi rutint folytatta, részben a beteganyag miatt – kötelező ellátási terület –, részben azért, mert már a klinikákon is alig akadt egy-két idősebb kolléga, aki valaha megjárta külföldet és nemcsak a saját főnökétől tanult. Szisztémás sebész-képzés, amely a műteti gyakorlatot is magába foglalta, nem mindenütt volt. A szakmát el kellett lesni. Persze erre évek múltán jöttem rá. A klinikák nagy előnye volt ugyanakkor az, hogy számos specialitás képviselve volt a mellkasi és baleseti sebészetből a plasztikai sebészetet át, a házban lévő laboratóriumi és röntgen osztályig és saját belgyógyászatig.

Az 1960-70-es évek közötti 10 évet érdekes és átmeneti korszaknak tekintem. Ezekben az években fejezték be pályafutásukat a Molnár által emlegetett nagy generáció képviselői és ezek tanítványai. Voltak kivételek is, Kubányi Endrének még 81 éves korában asszisztáltam egy garatra történő bőr vándorlebeny beültetésében lúgos nyelőcsősérülés után. A professzorok akkor 70 éves korukig vezették a klinikákat, de volt olyan, akit 72 éves korig is meghosszabbítottak. Ebben a periódusban még volt mobilitás. Jelentős egyetemi gyakorlattal, sőt további egyetemi pályafutásra érdemes sebészek mentek el vidéki kórházakba főorvosnak.

1959 és 64 között egy újabb disszidálási hullám következett, számos fiatal szakorvos hagyta el hazánkat. Még Nagy Dénes professzor is kiment aki a pesti Műtéttani Intézet tanszékvezetője volt.

Akkor jelentős tekintélyük volt a vidéki főorvosoknak, és ennek meg volt minden alapja. Presztízse volt a jó nevű vidéki kórházaknak abból a szempontból is, hogy érdemes volt fiatalként odamenni, mert sokat lehetett operálni, ellentétben az egyetemi klinikákkal. Érdekes és új volt egy ellentétes mozgás, főorvosokból lettek klinikai igazgató egyetemi tanárok. Igaz néhányuknak volt megelőző klinikai múltja. Ebben az időszakban kerültek utcára egyértelműen politikai okok miatt neves professzorok, Hajnal Imre, Klimkó Dezső és 1945 után Bakay Lajos (14, 22). Egyetemista koromban két éves sebészeti disciplinát egy azon klinikán három igazgató professzorsága alatt abszolváltam (14). Jó lenne egyszer részletesen feldolgozni, hogy a fent idézett cikkekben a fasiszta kontraszelekció kiket érintett, hogyan tette ez tönkre a magyar sebészetet, de hasonlóan azt is, hogy a háború utáni kontraszelekciónak kik lettek áldozatai és haszonélvezői. Hogyan működött a Petrovskij-féle intézmény karriercsinálása és hogyan kapott az összes „Koreás” (ott töltöttek fél- egy évet a háború alatt) kiemelt, biztonságos és örökös állást és vezető pozíciókat (Kis Akadémiai Almanach).

Kérdezem, a fentiek használtak-e a magyar sebészetnek. Erre csak nem lehet a válasz.

Az 1960-as években néhány egyetemi klinikán voltak új kezdeményezések. A Hedri klinikán Drobni thym-

ectomiát végzett myasthenia gravis miatt, totál colectomiát anális ileostomával és néhány májresectiót. Rubányi professzor nyelőcső-sebészeti profilt hozott létre, Szécsény professzor a portalis hipertensióval hozott újat a sebészetben és elkezdte újra a vagotomiát, és elindult a májsebészet. Létrehozták az endokrin sebészetet, amely parathyreoidea, mellékvese és a pancreas endokrin tumorainak sebészetét jelentette az egyébként mindenhol művelt struma-sebészet mellett.

Itt történt az első sikeres veseátültetés 1973-ban, és Szécsény professzor végezte az első hazai májátültetést.

A II. Sz sebészeti klinikán több tanszékvezető csak rövid időre kapott mandátumot.

Biztos, hogy a sebész történelemben jelentős *Petri Gábor* professzor működése, akinek széleskörű összeköttetései és talán politikai kapcsolatai révén számos tanítványát juttatta ki hosszabb tanulmányutakra, képzésre külföldre és speciális profilokat hozott létre klinikáján a kiképzett vezetőkkel. (Nyelőcső-sebészet: *Imre József*, tüdő-sebészet: *Kulka Frigyes*, vastagbél-sebészet: *Baradlay Gyula* stb). Szegeden történt 1962-ben az első veseátültetés, az Angliában tanult *Németh András* urológus végezte.

Debrecenben 1945-ban *Hüttl Tivadart* leváltják a klinika éléről. *Loessle János* tüdősebészetet hoz a klinikára, *Szelezky Gyula* jelentős pajzsmirigy- és epesebészetet honosít meg, és teszi gyakorlattá az epeműtét során végzett cholangiographiát és manometriát.

Pécsen *Schmidt Lajos*, *Póka László* és *Karlinger Tihamér* neve fémjelezte ezt az időszakot, jelentős operatív baleseti, tüdő- és idegsebészei profillal, majd *Kiss Tibor* érsebészi profilt alakított ki (14).

Egyértelmű, hogy számos részterületen, ha nem az egész sebészet területén, a 70-es évek elejéig nem tudtuk behozni a háború okozta és a fent részletezett események miatt kialakult hátrányt. (Nyitott szívűműtétek, protézisek alkalmazása, nagyér-sebészet, szervátültetés, sugárterápia és a sebészetről levált társszakmák itt nem részletezett területei.) Az elmaradás „nyugattól” 10-20 évre tehető, és nemcsak a feltételek hiányából adódott. Egy példa, amikor a coronariabypass rutin műtét volt Európában, saját szememmel láttam egy műtétet (Magyarországon, 1971-ben!). Sternotomia után (az asszisztensek végzik) a professzor két tartó öltés között megnyitotta a pericardiumot, majd a peanon lévő bucit fenolba mártotta és beecsetelte az epicardiumot kívül, belül. „Az erek a pericardiumból benőnek a szívizomba és megszűnik az angina” mondta (1967-ben szívet ültettek át Dél-Afrikában!).

Az 1970-80-as évek után megjelent egy újabb generáció, akik közül néhányan már kijutottak külföldre, örvendetes módon nemcsak az egyetemekről. Jelentős fejlődésnek indult számos szakterület. Meggyőződésem, hogy egyes megyei kórházak egyetemi szinten művelik a sebészetet, és ami fontos, a sebészet széles spektrumát. Minden egyetemi klinikán van veseátültetés, ami az 1962-es szegedi kezdet és 10 év szünet utáni, 1973-ban a budapesti I. Sz. Sebészeti Klinikán történt újrakezdet után vált országos programmá.

Az 1990-tól 2000-ig tartó években egy még újabb sebészgeneráció került a sebészet élére, minden reményt megadva arra, hogy a sebészet továbbfejlődjön.

A modern technikai és technológiai feltételek közismertek. Tudjuk, mit szeretnénk, ismerjük a legmodernebb berendezéseket, a technikai fejlődés robbanásszerű, de hazánkban nincs rá pénz, így ismét lemaradunk. Az, hogy Romániában van már három Da Vinci robot vagy Genfben az egyetemen öt van – egy csak oktatás céljára –, és további öt a városban, és nálunk egy sincs – még elviselhető. (Valóban speciális műtétekhez kell és talán a betegellátás csúcsmínőségét sem veszélyezteti.) Számos eszköz azonban javíthatna a betegellátás színvonalán.

Külön kiemelném a fejlődés és feltételek terén egy relatíve új szakma, az infektológia nélkülözhetetlen együttműködését a sebészetrel, amelynek személyi és tárgyi feltételei még nem mindenütt adóttak. Az intenzív terápia napjainkra elért eredményei is jelentősen segítik munkánk eredményességét.

Tekintsük át, hol tart ma az egyes szervek sebésze, melyek a jelentős változások az előbb leírt periódusok után.

**A nyelőcsősebészet.** A daganatok miatt végzett műtétek sikeresebbek, csökkent a szövődmények száma és a letalitás. Ennek oka a jobb technika, a varrógépek használata (standardizált feltételek), és az hogy a műtétek specializált intézetekben nagyobb számban történnek. A neoadjuváns kemo-radioterápia is javított az eredményeken.

A jóindulatú és funkcionális nyelőcsőbetegségek (achalasia, reflux betegség) műtéti megoldásában a kevesebb morbiditással és gyorsabb felépüléssel járó minimális invazív technológiák kerültek bevezetésre. Az igazi értékelés azonban még várat magára. A fenti ok miatt lényegesen szélesebb az indikációs kör, nehéz a stratifikálás és nincsenek randomizált tanulmányok a műtét versus konzervatív kezelés összehasonlítására (23).

**A gyomorsebészet.** Ma már gyakorlatilag az akut eseteket kivéve (vérzés, perforatio, volvulus) gyomorráksebészetről beszélünk. Bár a gyomorrákok száma csökken (a proximális harmadban lévő relatív aránya nő), még mindig későn fedezik fel ezeket a tumorokat. (Dollinger óta alig változott a helyzet.) Prognózisa ma is rossz (késői diagnózis, korai metastasis képződés, gyors invazív loco-regionalis terjedés). A neo- vagy/és adjuváns kemoterápia hatásos lehet. A technika annyit változott, hogy az anastomosisok különböző variációit végezzük, illetve total gastrectomia esetében proximális vagy distalis „pótygyomor” képzést alkalmazunk a zuhanó ürülés megakadályozására. A minuciózus blockdissectio eredményes (24).

**A pancreas sebésze.** A heveny hasnyálmirigy gyulladás ma csak akkor sebészi betegség, ha a kialakult necrosis fertőzött és az invazív radiológiai módszerekkel a megfelelő drainage nem biztosítható. A krónikus pancreatitis indikációja az elmúlt 30 évben nem változott, a duodenum megtartásos fejrsectio vagy a Whipple-műtét ajánlott. A tumoroknál sajnos a korai diagnózisban nincs előrelépés, a „radikálisan” elvégezhető műtét túlélése lényegében nem javult, a radikalitás kiterjesztése sem hozott jobb eredményeket. A kemoterápia eredményei javultak, de még biztos következtetés nem vonható le. Egyetlen ja-



ulás, hogy jó kézben a Whipple-műtét mortalitása csökken kb. 5%-ra (25).

**Endokrin sebészet.** Mivel a pajzsmirigy-betegségen kívül relative ritka kórképekről van szó, véleményem szerint megfelelő endokrinológiai háttér és ebben járatos sebész, sebészi team ajánlott. A pajzsmirigybetegségeknél amerikai ajánlás alapján terjed a jóindulatú betegségek esetén is a radikális műtét, amelynek legfőbb célja a recidivák elkerülése. (A hormonpótlás biztosított.) Solitaer göb esetén lobectomiát, kétoldali göbös golyva esetén mindkét lebeny teljes eltávolítását ajánlják. A mellékpajzsmirigy-betegségnél (adenoma, hyperplasia) a műtét előtti topográfiai diagnózis fontos, jelentősen egyszerűsíti a műtétet. Néhány éve a műtét alatti PTH-mérés biztonságosabbá teszi a műtét alatti diagnózist. A mellékvesék eltávolításánál a minimálisan invazív eljárás az ajánlott, kérdés az incidentalomák műtéti indikációja. A könnyű, gyors, kis megterheléssel járó és gyors gyógyulást biztosító laparoscopos technika liberalizálta az indikációs kört. A gyomor-bél és pancreas endokrin tumorainak (GEP) lokalizációja és műtéti megoldása még ma is sebészi kihívás (26).

**Az emlő sebészete.** Az 50-60-as évek radikális és szupradikális sebészete után az utóbbi 15 évben kialakult a konzervatív emlősebészet, amely – bizonyos feltételek együttes fennállása mellett (tumor nagysága, elhelyezkedése, szövettani típusa és a tumor/emlő arány) – a tumoros emlő negyed eltávolítására szorítkozik. Az őrszemnyirokcsomó technikájának és megfelelő pathologiai értékelésének elsajátítása után az axillaris nyirokcsomók dissectionját sok esetben elhagyjuk. A jó tumormentes túlélési eredményekhez jelentősen hozzájárul az utolsó években hatalmas fejlődést mutató kemo-radioterápia. A műtét előtt döntést segíti a finomtű- és core-biopsziák preoperatív értékelésének finomodása, a molekuláris vizsgálómódszerek terjedése, a genetikai faktorok jelentőségének egyre mélyebb ismerete (prognosztikai faktorok). A kezelésben új az egyre jobban terjedő, nemcsak az előrehaladott rákok esetében alkalmazott neoadjuváns onkoterápia. A konzervatív emlősebészet jobb kozmetikai eredményt ad és nem rontja a túlélést. Elterjedőben van a primer és halasztott emlőpótló plasztika is.

**A colorectalis sebészet.** Az indikációs kör a század közepétől részben a diagnosztikus lehetőségek bővülése, részben a műtéti technika fejlődése következtében sokat változott. A fejlődés legnagyobb lökését a korszerű varrógépek megjelenése adta. A 70-es években szovjet gépek jelentek meg, amelyeket az amerikaiak tökéletesítettek. Így vált lehetővé, hogy a rectumtumorok esetében a záróizom-megtartó műtétek aránya jelentősen nőtt, ma már több mint 80%. A colorectalis rákok abszolút száma négyeszeresre nőtt az utóbb 10 évben, a második leggyakoribb rák mind a nőknél, mind a férfiaknál. A minimálisan invazív technika alkalmazása itt is utat tör. A rectum bármely harmadában is van a tumor, el kell végezni a teljes mesorectum excisióját, ezzel jelentősen csökken a recidivák száma. Sajnos még ma is gyakori az előrehaladott álla-

potban diagnosztizált rák, 25%-ban van szinkron májjáttét és az összes operált beteg 50%-ánál alakul ki májjáttét. Az eredmények javulását hozza a májmetastasisok eltávolításának műtéti lehetősége, és egyéb alternatív kezelések (mint az RFA, az alkoholos infiltráció stb.). A rectumtumorok neoadjuváns és adjuváns kezelése bizonyítottan eredményes (27).

**Az appendicitis.** Mivel az 1911-es Orvosképzés egyik cikke erről szólt, érdemes néhány szót ejteni róla.

Ami az elmúlt 100 évben változott:

- ▶ Mindenki tudja, hogy sebészi betegség és kórházba kell küldeni a beteget.
- ▶ A műtét laparoscoppal is elvégezhető.
- ▶ Jelentősen csökkent a műtét halálozása.

A diagnózist illetően a klasszikus elvek érvényesek. Szinte minden az anamnesis és a klinikum. Divatos, sőt kötelező a képkalkotókat igénybe venni a diagnózishoz, néha segít is, de a klinikus tapasztalata a döntő.

**A sérv sebészete.** A laparoscopia „élre tört”. A konzervatív szemlélet szerint lágyéksérv esetében akkor indokolt ez a technika ha a sérv kétoldali vagy recidív. A laparoscopia pártolói minden esetben ezt az eljárást javasolják. Ismert előnye mellé sorolható, hogy a közel 12%-ban előforduló rejtett másik oldali sérv, illetve egyéb hasi betegség laparoscopos technikával egy ülésben megoldható. A nyitott lágyéksérv-műtétnél is ajánlott a hálóbeültetés, nagy francia randomizált vizsgálat szerint 31 év feletti betegeknél (29).

**Az epehólyag sebészete.** Elvileg minden epekő műtéti indikációt képez. Gyakorlatilag a laparoscopos eltávolítás vált általánossá, kivéve néhány ellenjavallatot.

**Májműtétek.** Az 1960-as évek előtt szórványosan előforduló májműtétek a jóindulatú cysták és sérülések ellátására szorítkoztak. 1965-ben írta le *Thon That Tung* a „finger fraction” technikát. Egy kínai sebész az I. Sz. Sebészeti Klinikán hullából kivett májon ezt a tanteremben be is mutatta. *Drobni* végzett az I. Sz. Sebészeti Klinikán néhány májresectiót és találmánya volt a plexi kés, amellyel kompresszióval vérzést csillapított, és látta az ereket, amelyeket el kellett látni. Több egyetemi klinikán kezdődött májsebészet az 1970-es években. Az indikációs kör szélesedett, kialakultak a határozott javallatok és meghatározásra kerültek a májresectio feltételei. Részben a funkcionális vizsgálatok, részben a pontos képkalkotók (lokalizáció és májparenchyma volumetria) vitték előre tudásunkat. A sebészi eszköztár hatalmasat fejlődésen ment keresztül: CUSA (Cavitron ultrasonic surgical aspirator) harmonic scalpel, argon coagulator és végül az RFA a műtéti vérzés kockázatát csökkentették. Az intraoperatív ultrahang további jelentős segítséget hozott. A „durva és gyors” technikát a finom preparálás váltotta fel. A műtét alatti intermittáló érleszorítás (kondicionálás) a posztoperatív májfunkciós eltéréseket csökkentette. A cirrhosisban operált májtumor posztoperatív mortalitása feltehetően a betegek megfelelő kiválasztása miatt 5–10%-ra csökkent. A májműtét különböző technikai változatai ala-

kultak ki, a májanatómia pontos ismeretének következtében (anterior hepatectomia, mesohepatectomia, májlifting technika, portaembolisatio, többlépcsős resectio és végül a laparoscopus úton végzett májresectio.) A májátültetés megjelenése alternatív lehetőséget hozott a tumorok kezelésében is. A májátültetési szervezett program 1995 januárban indult a Transzplantációs és Sebészeti Klinikán (*Perner és mksai*), a cikk leadáskor történt az 500. transzplantáció.

**A laparoscopia és a NOTES (natural orifice trans-luminalis surgery).** A laparoscopus diagnosztikai beavatkozás ismert volt az 1950-es években, ekkor több magyar közlemény is megjelent e témában. meg. *Fridrich László* már 200 eset tapasztalatairól számolt be. Műtétet terápiás céllal *Philippe Mouret* Franciaországban végzett először 1972-ben ileusos strang felszabadítására, az első laparoscopus cholecystectomy 1987-ben ugyanitt történt. Hazánkban az Amerikában élő *George Bercy* segítségével (videotechnikát, műszereket és asszisztenciát hozott) a pécsi II. Sz. Sebészeti Klinikán (igazgató *Kiss Tibor*) végezték először, majd 2 nappal később a budapesti III. Sz. Sebészeti Klinikán, amit *Ihász Mihály* professzor vezetett. A technikailag szükséges gázfelfúváshoz (pneumoperitoneum) a világon mindenütt a *Veres János* kapuvári tüdőgyógyász által feltalált (1930) Veres-tűt használjuk (28).

A laparoscopus sebészet futótűzként terjedt el határok, értékelés és kontroll nélkül, de nem balesetek és szövőd-mények nélkül (30). (Laparoscopus cholecystectomy után műtéti szövőd-ményből kialakult biliaris cirrhosis miatt már májátültetésre is sor került hazánkban.) Elterjedésekor a hipotézis az volt, hogy a beteg számára a legelviselhetőbb sebészi eljárást kell alkalmazni: kisebb trauma, nagyobb komfort, ugyanolyan vagy jobb kimenetel. Az idő igazolta előnyeit és létjogosultságát, amit ma már senki nem vitat. Egyesek bizonyos indikációkat illetően – tumorsebészet –, még további eredményekre várnak. Számos előnye mellett az instrumentárium költségei, az amortizáció és az egyes műtétek hossza a nyitott műtétekhez képest kérdésessé teszik kizárólagos és minden esetben való alkalmazását. Bizonyos műtétek esetében (ingvinalis sérv) annak költsége és a narkózis szükségessége teszik kérdésessé választását.

A szerkesztő kérésére kihagyom a szervátültetést, mint a sebészet egyik legjelentősebb fejlődését mutató ágat, erről Csajbók Ernőtől olvashatnak a lap ugyanezen számában.

És végül, néhány szót a **társadalom és a gazdaság se-bészetre gyakorolt hatásairól**.

A helyzet a világon mindenütt hasonló, az egészségügy – mondhatjuk – válságban van. Ennek elemzése meghaladja a cikk kereteit, de néhány gondolatot felvetek.

Az életkor megnyúlása és az életminőség javulása (ez inkább a nyugati államokra vonatkozik) bonyolulttá tette az egészségügyi ellátást, jelentősen megváltoztatta a tradicionális orvos-beteg viszonyt, és számos megoldhatatlan problémát okoz a betegeknek, az orvosoknak és a társadalomnak. (Cost benefit analízis, az ellátás hozzáférhetősége, biztosítók fizetése, orvosi biztosítások hiba esetén,

akkreditáció, minőségbiztosítás, orvostika, tudományos tervezés).

*Eli Ginsberg* írja „*a szakma határtalan szabadsága, amely meghatározta, hogyan, hol és milyen hosszan kezeljük a beteget, körülméltetett az új szabályokkal, törvényekkel és protokollokkal.*” Ez sajnos egyre inkább hazánkra is érvényes. Néhány gondolatot idézek *DeBakey* 1990-ben tartott elnöki beszédéből (31), amelyek ma már tökéletesen jellemzik Európa és a hazai orvoslás helyzetét is. Az orvosok elégedetlenek, sokan elhagyják az orvosi pályát és az orvosegyetemekre felvételizők száma egyre csökken. Az orvosi pálya többé nem elégíti ki művelőit, nem más, mint anyagi befektetés, tele frusztrációval. Az orvosnak nem engedik meg, hogy döntsön arról, hogyan kezelje a beteget, nem alkalmazhatja tudását és gyakorlatát. A biztosító, a kormány és az önjelölt szakértői bizottságok diktálják a hospitalizációt, a diagnózis módszereket, a kezelés típusát és a kórházi tartózkodás időtartamát. Sokan – ezek a szakértők – soha nem végeztek orvosegyetemet, vagy egy napig sem végeztek orvosi munkát életükben, így sajátos esetekben nem is értik, hogy miről döntenek. Az orvosképzés, mind a képzés idejét, mind a költségeit tekintve jelentős és az orvosi gyakorlat kezdése és a biztosítás (mal practice) óriási összegekbe kerül. A társadalom nyomása defenzív orvoslást követel. Az orvos úgy érzi, hogy ebben a helyzetben soha nem nyerhet. Ha bizonyos vizsgálatokat rendel el, hogy védje magát, vádolja a biztosító a felesleges költségek miatt. Ha nem rendeli el a vizsgálatot, nemtörődömséggel és inkompetenciával vádolják. Az orvosok általános megbecsülésének hanyatlása is az egyik összetevője annak, hogy az orvosok elhagyják pályájukat. Az orvostudomány rendkívüli fejlődése a múlt században hatalmas veszélyt jelent ma. Az orvos-beteg viszonyt számos „extramedicalis” tényező rontja. Bármennyi csodát is hoz a modern medicina, az orvos-beteg viszony még mindig a legkritikusabb tényezője a határos betegellátásnak. A jövő kihívása, hogy helyreállítsuk az orvosi szakma iránti bizalmat a társadalom részéről és a beteg egyén megbecsülését saját kezelőorvosa iránt.

A költségeket tekintve a sebészet és sebészeti kutató-sok hozták a legdrámaibb változásokat, mint a nyitott szív-sebészet, a szervátültetés és a műszív-program, és ezek igen drágák. Ezek mind lelkesítik, főleg a média segítségével, a lakosságot, akik követelik alkalmazásukat, de azt nem mérik fel, vagy nem tudatosítják velük, hogy ezt nekik kell megfizetni. Az egyéb technikai fejlesztések például az új képalkotó eljárások, hasonló társadalmi reakciót váltanak ki. A kormány kénytelen határt szabni az új technikák alkalmazásának, ez limitálja a sebészet további fejlődését és minőségét. A sebész nem követheti intellektuális igényét, mert külső faktorok, a kormány és a minőségbiztosítás korlátozzák. Így kimondhatjuk, hogy még 100 éve Európa színvonalú sebészet volt Magyarországon, ma ez a technikai és anyagi feltételek hiánya miatt nincs így. Sebészeink szakmai, manuális, technikai készségei és képességei nyugati színvonalon vannak (külföldi tanulmányutak), de a körülmények, kivéve néhány kiemelt intézményt, nem teszik lehetővé szakmánk nyugati szintű művelését. Ezt olykor ki kell mondani, ha nem is magunknak, hát az egészségügy vezetőinek és az utókorának.

## Irodalom

1. Claude Dufourmentel: *Lettre-preface á Michel de Daint-Pierre*. In: Clarke R, Gouley B, de Latil P, Maurel R, Senez M, Skrotzky N: *Les Espoirs de la Chirurgie. Le Centurion. Paris. Maison de la Bonne Presses. 1958. 7.*
2. Grósz E, Scholz K: *Olvasóinhoz. Orvosekézés 1911;1:1-2.*
3. *Orvosekézés 1911;1:III. IV.1-2.*
4. Gaál Cs: *A sebészet legújabb kori fejlődése és jelen dilemmái*. In: *Sebészet. Szerk.: Gaál Cs. Medicina, 2010. Budapest,7-10.*
5. Réczey I: *A mai sebészet fejlődése. Függelék*. In: *Markusovszky-féle egyetemi jubiláris előadások: In Réczey Imre: A sebészet újabbkor fejlődése. Hét előadás. Budapest. Pátria Irodalmi vállalat és Nyomdai Részvénytársaság nyomása. 1910. 456-478.*
6. Manning V: *A sebészet diadalútja*. Budapest. Franklin Társulat, Búvár könyvei VII. 1946. 234.
7. Pólya JS: *A sebészet 50 év előtt és ma*. Orv. Hetil. 1906. I évf. 1:1-20.
8. Bakay L: *A sebészet fejlődésének új iránya*. Orvosi Hetil. 1935; 79 évf. 47:1934-1259.
9. Kubányi E, Scheiber L: *Postoperatív tetaniánál anyából-leányába végzett parathyreoidea transplantatio*. Orv. Hetil. 1951; 92,19: 616-618.
10. Dollinger Gy: *A rákbetegségről*. Orvosekézés. 1911; 1.1:169-177
11. Makara L: *A végtagok csonttöréseinek gyógyításáról*. Orvosekézés. 1911; 1.1:178-205
12. Réczey I: *Az érzéstelenítésről*. Orvosekézés. 1911; 1.1:145-168
13. Kuzmik P: *Az appendicitis*. Orvosekézés. 1911; 1.1:206-232.
14. Sugár I: *A Magyar sebészet története Balassától napjainkig*. In: *Sebészet. Szerk.: Gaál Cs. Medicina, 2010, Budapest, 1-6.*
15. Hedri E: *Amerikai utam tapasztalatairól*. Orvosok Lapja 1948; IV. 4:97-105.
16. Molnár B: *A sebészet fejlődésének utolsó 15 éve*. Orvosekézés, 1960; 35,1:46-62
17. Csernóhorszky V (összeállította): *Az általános Sebészet magyar bibliográfiája (1945-1960)*. Budapest. Országos Orvostudományi Könyvtár és Dokumentációs központ. 1967.
18. Balás B, Köves I: *A sebészi betegek folyadék- és elektrolytszükségletéről*. Katona Orv. Szle, 1955; 7,12:1163-1180.
19. Köves I, Posch E: *Gyomorsectio és háromszoros relaparotomai során kialakult súlyos dehydratio sé hyposmolaria kezelt esete*. Katonaorv. Szle 1955; 7,12,1190-1192.
20. Bodoky Gy, Köves I: *A bélelzáródás folyadék- és elektrolytkezelése*. Katonaorv. Szle, 1955; 7,12,1180-1186.
21. Szabolcs Z: *A sebészet 10 éves fejlődése (A szombathelyi megyei kórház 1955. április 12-i tudományos ülésén elhangzott referátum.) Az 1955-56. évi Markusovszki emlékelőadások gyűjteménye, Szombathely, 1957; 3:31-39.*
22. Antalóczy Z: *Egy klinika élete a Rákosi korszakban. Emlékeim a Haynal klinikáról*. Budapest. Heraldika kiadó, 1997.
23. Lázár Gy: *A nyelőcsősebészet aktuális kérdései*. Orvosekézés 2008. LXXXIII. 3:225-232.
24. Horváth Örs P, Kalmár K: *A gyommorák sebészi kezelése*. Orvosekézés 2008. LXXXIII. 3:233-241
25. Oláh A: *A pancreassebészet*. Orvosekézés 2008. LXXXIII. 3:243-248.
26. Horányi J, Szlávik R: *Endocrin ssebészet*. Orvosekézés 2008. LXXXIII. 3:249-254.
27. Regöly-Mérey J: *A colorectalis sebészet*. Orvosekézés 2008. LXXXIII. 3:273-280
28. Champault G, Bernard C, Rizk N, Polliand C: *Inguinal hernia repair: the choice of prosthesis outweighs that of technique*. Hernia. 2007; 11(2):125-8.
29. Bátorfi J, Simon É, Bálint IB: *Laparoscopos sebészet*. Orvosekézés 2008. LXXXIII. 3:261-271
30. Champault G, Cazacu F, Taffinder N: *Serious trocar accidents in laparoscopic surgery: a French survey of 103,852 operations*. Surg Laparosc Endosc. 1996 ;6(5):367-70.
31. Michael E, DeBakey MD: *A Surgical Perspectiv. Presidential Address. Presented at the 102nd annual meeting of the Southern Surgical Association, Boca raton, Florida, December 3-6-1991-33.*





## ORVOSKÉPZÉS folyóirat szerzői útmutatója

**A folyóirat célja:** Az 1911 óta megjelenő Orvosképzés legfontosabb célja a hazai orvoskollégák folyamatos graduális és posztgraduális képzésének támogatása. A lap elsősorban olyan munkák közlését tartja feladatának, amelyek az orvostudomány egy-egy ágának újabb és leszűrt eredményeit foglalják össze magas színvonalon úgy, hogy azok a gyakorló orvoshoz, szakorvoshoz, klinikushoz és elméleti orvoshoz egyaránt szóljanak. Emellett lehetőség van eredeti közlemények és esetismertetések benyújtására, és az újság a Semmelweis Egyetem szakmai kötelező szinten tartó tanfolyamok előadási összefoglalóinak is teret ad. Az eredeti közlemények a rendszeres lapszámokban, vagy a témához kapcsolódó tematikus lapszámokban kapnak helyet. Fontos feladatunknak tartjuk, hogy rezidens kollégák tollából származó esetismertetéseket is közöljünk, melyeket mentori ajánlással kérünk benyújtani. A beadott dolgozatokat a szerkesztőbizottság előzetes bírálatra adja ki, és a kézirat közlésére a bírálat eredményének függvényében kerül sor. Tudományos dolgozat benyújtására az alábbiak szerint van lehetőség:

- Esetismertetés (case report)
- Fiatal doktorok (PhD) tudományos beszámolója, új eredményeinek összefoglalása (nem tézisek vagy doktori értekezések)
- Klasszikus összefoglaló közlemény az elméleti és klinikai orvostudomány bármely területéről, a legújabb irodalmi eredmények felhasználásával
- „Update” jellegű közlemény, azaz nem egy téma kidolgozása, hanem adott szakterület legújabb tudományos eredményeinek összefoglalása
- Előadási összefoglaló (a tanfolyamszervezők felkérése alapján)

**A kézirat:** A tudományos közleményeket elektronikusan, Word dokumentum formátumban kérjük eljuttatni a szerkesztőségbe. Az illusztrációkat, ábrákat és táblázatokat külön file-ként kérjük elküldeni. Az ábrák címeit és az ábramagyarázatokat a Word dokumentumban külön oldalon kell feltüntetni, az ábra/táblázat számának egyértelmű megjelölésével. A digitális képeket minimum 300 dpi felbontásban kérjük, elfogadunk tif, eps, illetve cdr kiterjesztésű file-okat. A kézirat elfogadása esetén az ábrákat a szerkesztőség nyomtatott formában is kéri elküldeni. Az orvosi szavak helyesírásában az Akadémia állásfoglalásának megfelelően, a latinus írásmód következetes alkalmazását tekintjük elfogadottnak. Magyarosan kérjük írni a tudományágak és szakterületek, a technikai eljárások, műszerek, a kémiai vegyületek neveit. A szerkesztők fenntartják maguknak a stílisis javítás jogát. A mértékegységeket SI mértékrendszerben kérjük megadni.

**A kézirat felépítése** a következő: (1) címlap, (2) magyar összefoglalás, kulcsszavakkal, (3) angol összefoglalás (angol címmel), angol kulcsszavakkal, (sorrendben): magyar cím, angol cím, (4) rövidítések jegyzéke (ha van), (5) szöveg, (6) irodalomjegyzék, (7) ábrajegyzék, (8) táblázatok, (9) ábrák. Az oldalszámozást a címlaptól kezdve kell megadni és az egyes felsorolt tételeket külön lapon kell kezdeni.

(1) A *címlapon* sorrendben a következők szerepeljenek: a kézirat címe, a szerzők neve, valamint a szerzők munkahelye, a kapcsolattartó szerző pontos elektronikus és postai címének megjelölésével. (2–3) Az *összefoglalást* magyar és angol nyelven kell beküldeni, külön oldalakon, a következő szerkezet szerint: „Bevezetés” („Introduction”), „Célkitűzés” („Aim”), „Módszer” („Methods”), „Eredmények” („Results”) és „Következtetések” („Conclusions”) lényegre törő megfogalmazása történjék. A magyar és az angol összefoglalások terjedelme – külön-külön – ne haladja meg a 200 szót (kulcsszavak nélkül). A témához kapcsolódó, maximum 5 kulcsszót az összefoglalók oldalán, azokat követően kérjük feltüntetni magyar és angol nyelven. (4) A kéziratban előforduló, nem általánosan elfogadott *rövidítésekről* külön jegyzéket kell készíteni abc-sorrendben. (5) A szövegtörzs szerkezete világos és az olvasó számára átlátható legyen. Eredeti közlemények esetén a „Bevezető”-ben röviden meg kell jelölni a problémafelvetést, és az irodalmi hivatkozásokat a legújabb eredeti

közleményekre és összefoglalókra kell szűkíteni. A „Módszer” részben világosan és pontosan kell leírni azokat a módszereket, amelyek alapján a közölt eredmények születtek. Korábban közölt módszereket esetén csak a metodika alapelveit kell megjelölni, megfelelő irodalmi hivatkozással. Klinikai vizsgálatoknál a kéziratához csatolni kell az illetékes etikai bizottság állásfoglalását. Állatkísérletek esetén a Magyar Tudományos Akadémia – Egészségügyi Tudományos Tanács – állatkísérletekre vonatkozó etikai kódexe érvényes, melyre a metodikai részben utalni kell. A statisztikai módszereket és azok irodalmát is meg kell adni. Az „Eredmények” és a „Megbeszélés” részeket világosan kell megszerkeszteni. *Referáló közlemények* benyújtása esetén a szövegtörzs altémákra osztható, melyeket alcímek vezessenek be. *Összefoglaló referátumoknál* a szövegtörzs terjedelme ne haladja meg a 30 000 karaktert (szóközzel), *eredeti közleménynél* (klinikai, vagy kísérletes) ne haladja meg a 20 000 karaktert (szóközzel), *esetismertetésnél* ne haladja meg a 10 000 karaktert (szóközzel), *előadási összefoglaló* esetén pedig ne haladja meg a 8000 karaktert (szóközzel).

**Irodalom:** a hivatkozásokat (maximum 50, előadási összefoglalónál maximum 10) a szövegben való megjelenés sorrendjében tüntessék fel. A szövegben a hivatkozást a sorszáma jelöli.

**Hivatkozás cikke:** sorrendben: szerzők neve (6 szerző felett et al./és mtsai); cikk címe, folyóirat neve (Index Medicus szerint rövidítve) év; kötetszám:első-utolsó oldal. Példa: 1. Kelly PJ, Eisman JA, Sambrook PN: Interaction of genetic and environmental influences on peak bone density. Osteoporosis Int 1990; 1:56-60. **Hivatkozás könyvfejezetre,** sorrendben: a fejezet szerzői: a fejezet címe. In: szerkesztők (editors): a könyv címe. A kiadás helye, kiadó, megjelenés éve; fejezet első-utolsó oldala. Példa: 2. Delange FM, Ermans AM. Iodide deficiency. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. Werner and Ingbar's the thyroid. 7th ed. Philadelphia, Lipincott-Raven, 1996; 296-316.

**Ábrajegyzék:** a megjelenés sorrendjében, arab számmal sorszámozva egymás alatt tartalmazza az ábra címét és alatta rövid és lényegre törő ábramagyarázatot

**Táblázatok:** külön-külön lapokon kérjük, címmel ellátva és arab számmal sorszámozva. Törekedjenek arra, hogy a táblázat könnyen áttekinthető legyen, ne tartalmazzon zavaróan sok adatot.

**Ábrák:** külön-külön lapokon kérjük. Csak reprodukálható minőségű ábrákat, fényképek küldését kérjük (min. 300 dpi felbontásban), a korábban megjelölt file formátumokban. A kézirat elfogadása esetén a nyomtatott ábrát kérjük beküldeni a szerkesztőségbe és az ábra hátoldalán puha ceruzával kérjük jelölni a szerző nevét, arab számmal az ábra sorszámát és a vertikális irányát.

A formai hiányossággal beküldött kéziratokat nem tudjuk elfogadni. A gyors lektori és korrekúrafordulók érdekében kérjük a legbiztosabb levelezési, illetve e-mail címet, telefon- és faxszámot megadni. Elfogadás esetén külön levélben kérjük jelezni, hogy a szerzők a közleménnyel egyetértenek (és ezt aláírásukkal igazolják), valamint lemondanak a folyóirat 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 kiadóra száll. A megjelent kéziratok megőrzésére szerkesztőségünk nem tud vállalkozni.

A kéziratok benyújtását a következő címre várjuk:

Dr. Széld Zsolt szerkesztőségi titkár  
Semmelweis Egyetem, Kardiológiai Központ  
1122 Budapest, Városmajor u. 68  
Tel: (06-1) 458-6810  
E-mail: orvoskepzes@kardio.sote.hu

## A hazai szervátültetések kezdeteiről (In memoriam Németh András)

First steps of the national organ transplant program  
(In memoriam András Németh)

**ÖSSZEFOGLALÁS** A szervátültetések mára az orvosi gyógyító irányelvek alapvető elemévé váltak. Ötven évvel ezelőtt, a hazai szervtranszplantáció hajnalán azonban az első műtéteket vállaló kollégák az orvosi és laikus társadalom kemény ellenállása, igen gyakran szakmaiatlan és cinikus támadásai mellett végezték munkájukat. A kezdeti átütő és tartós siker elmaradása természetesen a fejlett sebészi technikák mellett az azathioprin-korszak előtt a megfelelő gyógyszeres kezelés hiánya volt. A következő oldalakon megpróbálom érzékeltetni, hogy az első transplantőrök a rengeteg kritika ellenére mélyen hittek abban, hogy a szervátültetésre fényes jövő vár.

**KULCSSZAVAK** szervtranszplantáció

**SUMMARY** Transplantation protocols became part of the medical guidelines. Fifty years ago however, the first Hungarian surgeons, doing organ transplantation were facing strong, cynical and often non-professional criticism by clinician colleagues and the public. The lack of the smashing and long-lasting success was obsiosly associated with the poorly effective medical treatment in the pre-asathioprine area. This paper tries to illustrate, that despite all criticisms the firts transplant surgeons strongly believed in a successful future of organ transplantation.

**KEY WORDS** organ transplantation

„Világunk eseményeinek az idő a közege. Minden dolognak van előzménye, és ez a múlt. Múlt nélkül sem formailag, sem a valóságban nincs jelen és nincs jövő” – írta Petri Gábor (*ORVOSKÉPZÉS* 1979; 54:339-354). E gondolattól vezérelve tekintek vissza az első hazai szervátültetés immár történelmi eseményére.

1962-ben elsőéves medikus voltam. A Kossuth Rádióban hallottam először, hogy Szegeden, a Sebészeti Klinikán december 21-én veseátültetést végeztek. Azután, úgy február vége felé ismét hallottam hírt róla. A rádión keresztül a lakosság és a Vöröskereszt segítségét kérték abban, hogy aki rendelkezik Furadantin nevű antibiotikummal az bocsássa a klinika, illetve a beteg rendelkezésére. Abban az időben nem gondolhattam arra, hogy a sorsom vagy a Jóisten akaratából egyszer én is a Petri-klinika tagja, így Németh András kollégája leszek, sőt az ő általa megkezdett munkát folytathatom.

Gyakran ügyeltem vele. A 70-es években ő már visszahúzódó, zárkózott ember volt. Engem kedvelt, így több ízben sikerült beszélgetésre kényszerítenem. Elmesélte, hogy harmadéves orvostanhallgatóként, mint karpaszományos tizedes részt vett a II. Világháborúban. A nyugatra vonuló német és magyar hadsereg hátrahagyott sebesültjeinek ellátását bízták rá Esztergomban az 5. sz. helyőrségi kórházban. Érdemes elolvasni a „Tétova esztendő” című regényét. Volt amerikai, majd francia hadifogságban.

Egyszer elmondta, hogy milyen óriási fájdalmakat kellett elviselnie akkor, amikor Jáky professzor helyi érzéstelenítésben rezekálta fekély miatt a gyomrát. Egy közlékenyebb pillanatában beszélt arról is, hogy milyen lelkesedéssel vett rész 1956 őszén a szegedi egyetemi forradalmi eseményekben. Beszédet is mondott. Emiatt letartóztatták. A rendőrségen egy hétig motorkerékpárokat tisztítottak vele. Petri Gábor professzor közbenjárására bocsátották szabadon. A helyi újságban még évek múltán is „hangadó ellenforradalmárnak” titulálták. Ez az egész életét, szakmai pályafutását hátrányosan befolyásoló történés lett, hiszen a nagyhatalmú párbizottság politikailag megbízhatatlannak minősítette. Ahol bírták, gáncsolták, pályázatait nem továbbították vagy ellenjavalló kísérőlevéllel látták el.

Németh András nagy lokálpatrióta szegedi volt. A szegedi tájszólás igazi szakértője, így elismert alkalmazója is. Akkoriban vetítették a televízióban a Rózsa Sándorról szóló filmsorozatot. Kínokat állt ki, amikor a filmbeli Rózsa Sándor és Veszelka Juli eltorzított, rosszul alkalmazott „ő”-zö beszédét hallotta. A film készítői felkérték őt, és a legszögedibb szögedi Bálint Sándort is tanácsadónak, de a kivitelezés sajnos nevetségesre sikerült. Érdekes az, hogy tantermi előadásaiban nem „ő”-zött. Írásaiban, novelláiban néhol, talán az utókornak mementóként, beszötte a régi Szeged környéki beszédformát.

**Csajbók Ernő**

Erzsébet  
Kórház-Rendelőintézet,  
Hódmezővásárhely

**LEVELEZÉSI CÍM:**

E-mail:  
orvoskepzes@kardio.sote.hu

*Németh András* kiváló amatőr kisfilmes is volt. A szövegkönyvek zömét maga írta. Kitűnő operatőri munka valamennyi. A szereplők amatőrök, ismerősök, klinikai munkatársak. A kutyán végzett kísérletes veseátültetést megörökítő filmje kifinomult műtéti technikáját örökíti meg. Filmjeiben örök emléket állít az alsóvárosi péknek, az 1970-es szegedi árvízveszélynek és a szobrász Kisfaludy Strobl Zsigmondnak (Ad astra). Megdöbbentő drámaisággal mutatja be a terhességét vállaló vesebeteg asszony tragédiáját (Fortitudo). Sok filmje kiváló humorral, de gúnnyal mutatja be az 50-60-as évek hazai értelmiségének megnyomorított, túlpolitizált életét. (Még egy ember, Így éltünk Pannóniában 1964-ben, Ülés vagy értekezéslet)

Imádta a Tiszát. Kedvenc kirándulólhelye a Mindszent alatti Ányási-kanyar homokfövenyes partja volt.

Az 1950-es évek elejétől *Petri Gábor* professzor vezetése alatt a Szegedi I. Sz. Sebészeti Klinika a hazai sebészet kiemelkedő műhelye lett. *Petri Gábor* a szokványos manufakturális sebészi mentalitás helyett pathofiziológiai gondolkodást követelt meg munkatársaitól, így intézetében a sebészet nem csupán mesterség, hanem tudomány is lett. Számptalan beosztottját küldte, akár évekre is, külföldi (Anglia, USA, NSZK) tanulmányútra. Megírták a perioperatív folyadék-elektrolit háztartásról szóló *Petri-Kovács* jegyzetet. Nem volt véletlen az sem, hogy a klinika épületében kapott helyet az első Szegedi Vérellátó Állomás. Akkoriban még nem volt önálló diszciplína a nefrológia. A terminális veseelégtelenségben szenvedők életének meghosszabbítására tett első hazai próbálkozások a klinika munkatársainak nevéhez fűződnek. 1954-ben a spanyol Batrina-rendszerű, csak szakaszosan működtethető műve megalkotói *Németh András*, *Gál György* és *Pintér Imre* voltak. Az eljárás bonyolult volt, de már 1956-ban sikeresen kezeltek vele egy barbiturátmérgezett beteget. Később, 1959-ben a svéd Alwall-féle művesét módosítva, *Bagi Jenő* a hőmezővásárhelyi műszerész segítségével készítették el a Gál-Németh-féle készüléket.

A veseműködés hiányát pótló mechanikus szerkezet elkészítése után *Petri* professzor *Németh András*t 1960-ban a londoni Hammersmith kórházba *Dempster* professzorhoz küldte veseátültetést tanulmányozni.

Így kerülhetett sor 1962. december 21-én egy testvérpár közötti első hazai veseátültetésre. A beavatkozást vércsoporttegyezés alapján, ultimum refugiumként végezték, hiszen további belgyógyászati kezelés lehetőségének hiányában a beteget a szegedi kórházból hazabocsátani szándékoztak. A donor a 26 éves *Szántó László*, a recipiens a 21 éves öccse, *István* volt.

A donor veséjét *Petri Gábor* távolította el thoracoabdominalis feltárásból. A szervet nem perfundálták. *László* szövődménymentesen gyógyult. A vese beültetését *Németh András* végezte. Az arteria hypogastrica csonkjának meszesége miatt az anasztomózt kétszer varrták, így a meleg ischaemiás idő 66 perc lett. A vese 20 perc múlva kezdett vételeket kiválasztani. Az immunuszuppresszió csak szteroidból állt. A rejekciót lokális röntgenbesugárzással kezelték. *Dempster* professzor küldött Szegedre egy akkoriban még vadonatúj, így kipróbálás alatt álló gyógyszert, az Imuránt (Azathioprin). A gyógyszer al-

kalmazásával, adagolásával kapcsolatosan elegendő klinikai tapasztalattal, még az első kipróbálójá Roy Calne sem rendelkezett akkoriban, így kellő referencia hiányában, az esetleges jogi következményektől félve, nem merték a gyógyszert felhasználni. Az ültetmény (*Németh András* által ajánlott szó, az idegen graft vagy transzplantátum elnevezések helyett) eleinte jól működött, majd a februárban lejártszódó kilökődési reakciók után a beteg 1963. március 10-én szeptikus tünetek közt tüdőödémában elhunyt. Az első hazai szervátültetés drámai története *Németh András* 1997-ben megjelent „79 nap remény” című riportregényében olvasható el.

Már közvetlenül az átültetést követően az igazságügyi orvosok, a jogászok, de a szakmabeliek részéről is heves támadások érték a szegedi klinikát és elsősorban *Németh András*t. Ezek a beteg halálát követően még jobban felerősödtek. Az akkori törvények szerint ugyanis az életfontosságú szerv eltávolítása, vagy maradandó károsítása súlyos testi sértésnek minősült. Ez pedig még orvos esetében is börtönbüntetéssel fenyegetett. Később, a miskolci veseátültetések kapcsán még Szeged prioritását is elvitták, megtörténtét elhallgatták.

Valószínűleg a féltékenység és irigység motiválta szakmai közeg, élén *Babics Antal* akadémikussal, *Németh András*nak az 1965-ben e témában beadott kandidaturáját is visszautasította azzal az indokkal, hogy „ hazánkban ez még nem időszerű”.

Az intrikusok könnyű helyzetben voltak, hiszen nem volt a szervátültetésekre vonatkozó magyar törvény. Csak 1970-ben jelent meg *Petri Gábor* előszavával a *Nizalovszky Endre* által írt, kitűnő „A szerv és a szövetátültetés joga” című könyv. Ez vezetett az 1972-es 12. számú törvény megjelenéséhez. *Németh András* és az első hazai veseátültetés körül kialakult nemtelen médiavitát Pünkösti Árpád újságíró foglalta össze „A kihegyezett ember” című írásában.

Az adott kor színvonalán sikeres volt az első hazai veseátültetés. Akkoriban alapvető immunológiai vizsgálatok is hiányoztak. A világon senki sem rendelkezett nagyobb beteganyagban szerzett klinikai tapasztalatokon nyugvó immunuszuppressziós protokollal. Nyitottak voltak még a szervkonzerválás kérdései is. Az akkori antibiotikum-kínálat pedig nagyon szegényes volt.

A szegedi veseátültetés a világon 38., és a Rajnától keletre az első volt. A nem egyiptetűji ikerpár közti első sikeres veseátültetést a francia *R. Küss* alig másfél évvel korábban végezte csak el!

Szegeden történtek az első veseátültetések hullából nyert vesével is. 1968 nyarán egy balesetben elhunyt fiatalemberből távolították el a veséket. EEG-vel egy órán át dokumentálták az agyműködés hiányát. A szerveltávolítás a donor hozzátartozóinak beleegyezésével történt. Egy fiatal férfi és nő voltak a recipiensek. *Petri Gábor* és *Németh András* végezték a műtéteket. A vesék polyuriásak voltak. Az egyik beteg hamarosan, szeptikus varratelégtelenség szövődményeiben meghalt. A másik 114 nap múlva, még működő transzplantátummal, de szintén szepszisben halt meg.

1973 februárjában a miskolci kórházban *Pintér József* végzett szervátültetést, melyet még 6 transzplantáció kö-



vetett tartós eredmény nélkül. *Pintér József* Debrecenben töltött évei során transzplantációs tevékenységét már nem folytatta.

Míg nálunk a média segítségével akadémikus vita folyt arról, hogy mikor sikeres egy veseátültetés, és kit illet az elsőbbség, addig sok nemzet transzplantációs sebészete megelőzte, lekörözte hazánkat. Világossá vált, hogy csak az összes érintett szakma (nefrológus, belgyógyász, sebész, aneszteziológus, neurológus, intenzív orvos, immunológus stb.) összefogásával egy nemzeti veseátültetési program megindításával tudunk hazánkban is előbbre jutni, a nemzetközi színvonalhoz felzárkózni. *Hollán Zsuzsa*, az Országos Haematológiai és Vértranszfúziós Intézet (OHVI) akkori igazgatója 1970-ben az *ORVOSKÉPZÉS*-ben leírta a veseátültetéshez szükséges immunológiai program irányelvét. 1966 óta Debrecenben *Stenszky Valéria*, Szegeden *Kaiser Gabriella* már a HLA meghatározásokat végezte. A tipizáló savókat terhes nőkből, illetve politranszfundált betegekből nyerték. Csak az 1970-es évek közepétől vásárolták meg a Terasaki-tálcákat. Az OHVI-ben *Petrányi Győző* mellé szerveződött immunológus munkacsoport tagjai, *Gyódi Éva* és *Benczúr Miklós* voltak. Szegeden szintén a Vértranszfúziós Állomás keretén belül dolgozó *Kaiser Gabriella*, *Petri Ildikó* és *Szontágh Lucia* áldozatos munkája tette lehetővé a később végzett sikeres veseátültetéseket.

A nemzetközi példák alapján, szervezett körülmények között az állam által támogatott hazai vesetranszplantációs program megszervezésében oroszlanrészt vállalt a *Rubányi Pál* vezette Budapesti I. Sz. Sebészeti Klinika fiatal munkatársa, *Perner Ferenc*.

Ő Párizsban, *Hamburger* intézetében tanulmányozta a veseátültetéseket. Idehaza feladata lett a nefrológusok meggyőzése, majd velük közösen a hazai várólista megteremtése. Meg kellett szerezni a neurológusok támogatását az agyhalált megállapító bizottságok létrehozásához. Ki kellett alakítani az immunológusok és sebészek együttműködését.

A szállítás megszervezése még Budapesten sem volt könnyű feladat. Szervező munkájának segítséget és lendületet adott az a tény, hogy 1973. november 16-án minkét cadaverből eltávolított vesét beültette, és a betegek gyógyultak, normális vesefunkcióval otthonukba távoztak. A *Perner Ferenc* körül kialakult munkacsoport (*Alföldy Ferenc*, *Járay Jenő*, *Hívégi Márta*) áldozatos munkája tartotta életben sokáig a hazai vesetranszplantációs programot. Ők állították össze *Petrányi Győző* közreműködésével 1978-ban „A magyarországi szervátültetések szabályzata” című kiadványt. A kiadvány tartalmazta azt az ismeretanyagot mely elengedhetetlen volt a szervezett körülmények között működő szervátültetési program megvalósításához. A később bekapcsolódó transzplantációs központok együttműködése számára is iránymutató maradt hosszú éveken át.

A Szegedi Sebészeti Klinika újjászervezett transzplantációs munkacsoportja (*Csajbók Ernő*, *Szenohradzky Pál*, *Kalmár Nagy Károly*, *Marofka Ferenc*) 1979 novemberében kapcsolódott be a hazai veseátültetési programba. A dél-magyarországi donorszolgálat megszervezésével hoz-

zájárultak a hazai vesetranszplantációk számának növekedéséhez.

Hazánk a néhai szocialista országok által alakított, de nem eléggé hatékony transzplantációs együttműködésnek, az Intertransplantnek a tagja volt, melynek központja Prágában székel.

1991 áprilisában a *Balázs György* által igazgatott Debreceni Egyetem Sebészeti Klinikáján *Asztalos László* vezetésével transzplantációs osztály szerveződött.

1993 szeptemberében a Pécsi Egyetem Sebészeti Klinikáján is (igazgató *Horváth Őrs Péter*) transzplantációs részleg jött létre. *Kalmár Nagy Károly* 1998. október 15-én itt végezte el az első együttes vese és pancreas egéztést átültetést, mely sikeres lett.

1992. január 3-án indult a hazai szívátültetési program. A Budapesti Városmajori Szív- és Érsébzeti Intézetben *Szabó Zoltán* végezte az első szívátültetést. Munkját *Bodor Elek* folytatta. A recipienst *Schwarz Sándornak* hívták.

*Széchenyi Andor* és munkacsoportja 1983 májusában a SOTE I. Sz. Sebészeti Klinikán végezte az első májátültetést. A fiatal kislány mája működött, de később cholangitis miatt kialakult szepszisben elhunyt. Szegeden 1987-ben *Karácsonyi Sándor* májátültetése sem hozott eredményt.

A sokáig méltatlan körülmények között dolgozó transzplantációs munkacsoportok eredményeinek talán elismeréseként 1994-ben megalapították, majd átadták a budapesti Semmelweis Egyetem Transzplantációs és Sebészeti Klinikáját, melynek első igazgatója méltán *Perner Ferenc* lett.

A Szegedi Tudományegyetem Sebészeti Klinikáján 1982 óta *Farkas Gyula* pancreas szigetsejt átültetéssel foglalkozott. Kezdetben felnőtt, majd később embrionális pancreasból nyerte az átültethető béta-sejteket. Tartós eredményt veseátültetéssel egyidejűleg, a vese tokja alá helyezett béta-sejtekkel ért el.

Sajnos, *Németh András* már nem vállalt szerepet a szervezett körülmények közt is lassan induló magyarországi vesetranszplantációs programban, csak pozitív drukkerünk, támogatónk maradt. A médiában meghurcolt, politikailag megbízhatatlan Németh András sikertelenül pályázott a Debreceni Urológiai Klinika katedrájára. Sőt az 1984-ben a Szegedi Sebészeti Klinikától elkülönülő Urológiai Klinika vezetésére már nem is pályázott. Ő maradt a Sebészeti Klinikán. A csalódott, megkeseredett ember házasságai is felbomlottak. Magányossá vált még munkahelyén is. Operálni nem akart, csak ambuláns urológiai betegeket látott el. Szerettünk volna munkatársaimmal egy veseátültetést elvégeztetni vele. Kérésünket azonban mindig visszautasította. Címzetes egyetemi tanárrá is csak nyugdíjazásakor nevezték ki.

Második felesége támogatásával, ösztönzésével talált rá írói képességeire. Az 1980-as évek végén és az 1990-es években jelentek meg regényei, novelláskötetei. „Tétova esztendő” című regényéből a Kossuth Rádióban hangjáték is készült. Írásai könnyed nyelvezetűek. Telis-tele vannak életrajzi vonatkozásokkal. Egyszerű szavakkal, de sokszor drámai hatással tudta ábrázolni az 50-60-as évek nyomorúságos magyar életét. (Nemzetőr voltan Szegeden 1993,

A bogaras sebészorvos 1996, Fapados vakbél 1996, A nap szembenéz a holddal 1996, A kopott nyaklánc 1998).

Műveivel örök nyomot hagyott Szeged irodalmi életében. Élete alkonyán Szeged városától „Pro Urbe” elismerést kapott.

A történeti hűség kedvéért még egy gondolatot engedjenek meg kedves olvasóim. Az első hazai szervátültetésre *Petri Gábor* nevének kiemelése, ebben betöltött konkrét, tevőleges szerepének, részvételének hangsúlyozása nélkül nem szabad, nem lehet visszaemlékezni. Különösen nem lenne illő elhallgatnom ezt akkor, amikor a 60-as évek történéseivel egyesek még a 2000-es évek közepén is próbáltak vihart kelteni. *Petri Gábor*ról, aki akadémikus, több cikluson át a Szegedi Orvostudományi Egyetem rektora, országgyűlési képviselő és az Elnöki Tanács tagja is volt, III/III-as ügynökséggel megvádolva állították azt, hogy az ő egész tudományos, klinikaépítői, iskolateremtői és politikai karrierjét az alapozta meg, hogy *Németh András* sikerét, nemzetközi elismertségét ellopta, és sikeresen meglovagolta. A polémiát hál' Istennek már egyikőjük sem élte meg. Az általam ereklyeként őrzött műtéti leírá-

sokból egyértelműen kiderül, hogy a beültetéssel azonos, ha nem nagyobb sebészi felelősséggel járó élődonor vese-eltávolítást *Petri Gábor* végezte. Az 1956-os szerepvállalása miatt elmarasztalt *Németh András* 1960-ban *Petri Gábor* nélkül biztosan nem juthatott volna el Londonba, és nem válhatott volna belőle a vesét beültető sebész. Nagy szerepe volt abban is, hogy a már említett 1973-es 12. sz. törvényt megalkossák.

Bizonyára nagy elégtétel lenne az irigylésre méltóan sokoldalú, polihisztor *Németh András* számára, ha tudná, hogy a Magyar Transzplantációs Társaság róla díjat nevezett el.

E történeti áttekintésem célja az, hogy a sok kezdeti kudarc ellenére a szervátültetések ügyét mégis előbbre, majd sikerre vivő elődök emlékének tisztelegjünk. Az állatkísérletek idejétől, majd az első, világszenzációt keltő sebészi bravúroktól alig telt el 50 év, és igaza lett *Medawarnak*: „*Remélem, hogy néhány év múlva a szervátültetés nem hogy szalagcím, de még hír sem lesz.*”

## Jendrassik Ernő: Az epilepsia gyógyításáról (ORVOSKÉPZÉS 1911; 1:75-91). Mit tudunk erről 100 év után?

Ernő Jendrassik: On the treatment of epilepsy  
(ORVOSKÉPZÉS 1911; 1:75-91). State of art after 100 years

**ÖSSZEFOGLALÁS** Jendrassik Ernőt, a kiváló belgyógyászt, 1893-ban nevezték ki az idegkórtan tanárává. 1882-ben írta le a róla elnevezett „műfogást”. Charcot hatására foglalkozott a hipnózis, a hysteria és az öröklődő idegbetegségek kutatásával. Bemutatott dolgozatában hangsúlyozza a megfigyelés és a differenciáldiagnózis fontosságát. Imertetett betegének feltehetően a 14 éve leírt *autosomalis domináns éjszakai frontális lebeny epilepsiája* volt. A brómsók csak a grand mal és Jackson-rohamok gyakoriságát csökkentették, az absence-rohamokét nem. Javasolta, hogy a brómot a betegek tablettában szedjék, mert porban és oldatban gyomorpanaszokat okoz. A „bromismus” megelőzésére diétát és bőrgyógyászati kezelést ajánlott. Jendrassik gyermekkorban elszenvedett „agyvelő betegség” tünetének tartotta az epilepsiát, a betegség örökölhetőségét tagadta. Az elmúlt 10 évben derült ki, hogy az epilepsiák közel 40%-ának van genetikai háttere. Az epilepsia kezelésének új korszaka a Luminal (1912) felfedezésével kezdődött. Jelenleg közel 50 hatásos antiepilepticumot ismerünk; a kezelés célravezető módja a monoterápia. A gyógyszert a rohamok típusa és a gyógyszerinterakciók ismerete alapján kell kiválasztani. Jendrassik korában csak a brómsók adagolására volt lehetőség, a kezelés hatásossága az 50%-ot nem haladta meg. A modern gyógyszerek bevezetése eredményeként az első-második- harmadik gyógyszer kipróbálása után a betegek 65-70%-a válik rohammentessé. Tehát száz év alatt az epilepsia gyógyszeres kezelésének hatékonysága 15-20%-kal javult.

**KULCSSZAVAK** epilepsia eredete, betegmegfigyelés, kezelés, új gyógyszerek

**SUMMARY** Jendrassik, the famous internist was appointed in 1893 to professor of neurology. His publication on „Jendrassik-manoeuvre” was published in 1882. Under the influence of Charcot he was concerned with the research of hypnosis, hysteria and inherited neurological diseases. In the present publication he emphasized the importance of observation and differential diagnosis of epileptic fits. On the basis of his report a newly described form of Autosomal Dominant Nocturnal Frontal Lobe Epilepsy can be recognized. Jendrassik experienced that the bromide therapy reduced the frequency of grand-mal and Jackson-seizures but it proved to be ineffective in absence seizures. To avoid side effects he suggested taking bromide tablets instead of powder or tincture. Jendrassik proposed dietary restrictions and dermatological control to prevent „bromism”. He thought that epilepsy may be a syndrome of occult brain disease developing in early childhood and doubted the inheritance. Recently genetic factors have been suspected in 40% of all epilepsies. The new era of treatment begun with the invention of Luminal. Nowadays we have approx. 50 antiepileptics; monotherapy is effective in many patients. The choice of antiepileptics depends on the type of the seizure. At the time of Jendrassik the bromide treatment had no more than 50% effectivity. By the use of modern drugs 65-70% of patients are seizure-free, without side effects. During the last 100 years the effectivity of medical treatment of epilepsy improved approximately by 15-20%.

**KEY WORDS** epileptogenesis, observation, treatment, new antiepileptics

Jendrassik Ernő 1893-ban lett az idegkórtan nyilvános rendkívüli tanára és ezután belgyógyásként a II. Sz. Belklinikában heti 3 órában tartott orvostanhallgatóknak előadásokat és 2 órában demonstrációkat idegkórtani esetekből (Pisztora, 1982). Jendrassik (1902) felfogása a belgyógyászat és idegkórtan viszonyáról világosan kiderül az „idegbajosok klinikájának” megnyitó beszédéből,

melyben kifejtette, hogy: „... ne csak idegbajosokkal foglalkozzunk, hanem ... az idegkórtant a belorvos tantervében műveljük”. Jendrassik polihisztor volt – mai értelemben. Az ő korában az orvostudomány széleskörű ismeretét és a vonzalmat a medicinán kívül eső szellemi területek iránt, mint a filozófia, irodalom, zene és ezek művelését, az egyetemi tanárok természetes tulajdon-

Szirmai Imre

Semmelweis Egyetem,  
Általános Orvostudományi  
Kar, Neurológiai Klinika

**LEVELEZÉSI CÍM:**

Prof. Dr. Szirmai Imre  
Semmelweis Egyetem,  
Általános Orvostudományi  
Kar, Neurológiai Klinika  
1083 Balassa J. u. 6.

E-mail:

szirmaimre@gmail.com



ságának tartották. 1883-ban ösztöndíjas bécsi tanulmányútja során a korszakot teremtő pszichiáter, *Theodor Meynert* (1833-1892) előadásait hallgatta lelkesen. Érdeklődését az idegyógyászat és a pszichiátria iránt feltehetően féléves franciaországi tanulmányútja erősítette meg 1884-ben, amikor *Charcot* előadásain vett részt. *Schaffer* (1922) szerint is – innen származik indíttatása a hypnosis, a szuggestio és a hysteria jelenségeinek kutatására (*Jendrassik*, 1888, 1892a, 1892b). Párisban *Pierre Marieval* (1885) írt közösen dolgozatot. Még ugyanebben az évben németül is megjelent a térdreflexek kiváltását segítő, róla elnevezett műfogás, amely a nevet halhatatlanná tette (*Jendrassik*, 1885). 1909-ben *Korányi Frigyes* után az I. Sz. Belgyógyászati tanszék igazgatója lett. Hivatalát haláláig töltötte be (*Pisztora*, 1995). Saját korában különösen a heredodegeneratív betegségfogalom bevezetésével vívott ki magának nemzetközi tekintélyt. A *Lewandowsky* által szerkesztett, 1911-ben megjelent híres kézikönyvben (*Handbuch der Neurologie*) a szerkesztő felkérésére önálló fejezetben („*Die hereditären Krankheiten*”) 124 oldal terjedelemben foglalhatta össze felfogását az idegrendszer örökletes bántalmairól.

*Schaffer* (1922) szerint *Jendrassik* elsősorban idegyógyász volt, aki csak azért írt belgyógyászati tárgyú közleményeket is, mert „...ideg orvos létére ... az idegkörtannak a belorvostanhoz való tartozását kívánta kimutatni”. *Schaffer* róla a „tudomány teremtő művészeként, az európai tudományosság díszeként, a magyar *Charcotként*” emlékezett meg az akadémiai méltatásában. Ugyanitt így jellemzi *Jendrassikot*: „... a magasabb szempontok, az áttekintések, az összefoglalások, szóval a tudomány ormairól való kémlelésnek volt képviselője, szemben a hangyszerű részletmunkával...”. Ez utóbbi nem egészen igaz.

Fiatalkorában igen is képes volt minuciózus kitartó kutatómunkára. Fontosnak tartom megemlíteni, hogy ezt bizonyítják a járás élettanáról írt dolgozatai, amely téma 1901 és 1906 között foglalkoztatta (*Jendrassik*, 1906). A mozgáselemzésre használt módszere meglepő. Az ún. Lumière kinematográfjal 32 ms-onként tudott a járásról, futásról felvételeket készíteni, amelyeket utána kézi rajzok alapján értékel ki. A kóros járással nem foglalkozott, de az örökletes izombajok leírása során ráismerhetünk a járás élettanáról alkotott felfogására.

A jelen írásom tárgya az „*Epilepsia gyógyításáról*” írt közlemény. Ez szigorúan gyakorlati kompendium, amely az eszméletvesztéssel járó állapotok elkülönítésének lehetőségeivel kezdődik. Fontosnak tartja az idős egyének „elájulásának” felismerését; azt állítja, hogy „*inkább szív-baj – bradycardia – okozza*”, valamint a „*hysteriás roham és a petit mal*” kizárását. Ez utóbbi alatt „kis rohamot” ért, melynek során a beteg csak rövid időre, görcsök nélkül veszíti el kapcsolatát a környezetével – nem kizárólag az absence értelmében, ahogy manapság jelöljük. Ezek a „kis rohamok” feltehetően simplex parciális epilepsziás rohamok lehetnek, amiktől akkor még az absence jelenségeket nem lehetett elkülöníteni.

*Jendrassik* az analitikus gondolkodás képességében magasan a kortársai felett járt. Ezt egy 18 éves fiatalember betegségének leírása is bizonyítja, melyben élesen elkülö-

nította egymástól a valódi és ál-epilepsiát. A betegnek főként éjszakai felsikoltással és nevek kiáltozásával járó rohamai alakultak ki, amelyek szerinte a „*pavor nocturnus és a hysteriás roham*” jeleiből tevődtek össze. Megemlíti, hogy a beteget *Nothnagel* tanár is látta, aki „*epilepsia nocturnára*” gondolt. [*Carl Nothnagel* (1841-1905) a bécsi Egyetemi Idegklinika professzora volt 1882-1905 között – a beteget tehát a századforduló körül vizsgálhatta, kb. 10 évvel korábban, mint ahogy *Jendrassik* leírta. *Nothnagel* nevét örzi az akkori idők legendás 24 kötetes kézikönyve a *Handbuch der speciellen Pathologie und Therapie* kiadása és a *Nothnagel szindróma* = n. oculomotorius bénulás és ellenkező oldali ataxia a nucl. ruber alatt a brachium conjunctivum károsodása következtében].

*Jendrassik* leszögezte: a hystero-epilepsia „*teljesen téves felfogás, a hysteria és az epilepsia két egészen különböző fogalom... a hysteriás roham egyáltalában nem rokona az epilepsziásnak*”.

*Jendrassik* először napi 4 g brómsót adott a betegnek, a rohamai ettől nem maradtak ki, ezért „*szanatóriumi megfigyelésbe vette*”. Ennek során alaposan tanulmányozták a rohamok zajlását (tehát azt mondhatjuk: „monitorozta” a beteget úgy, mint 50 évvel utána az epilepsia legjobb szakemberei). Azt állította, hogy a beteg „... rohamaiban neveket említ s görcsös mozgásai támadásnak s védekezésnek összerendezésével bírnak”. Mivel a betegnek hasonló rohamai nappal is kialakultak, és ezek ugyanúgy zajlottak, mint éjszaka, a hysteria diagnózisát el kellett vetni. Jelenlegi tudásunk alapján a pontos leírásból kiindulva kettő jól ismert epilepsia szindróma jöhet szóba: (1) a jobb oldali temporális lebenyből induló az amygdalára terjedő komplex parciális epilepsziás roham, és – ez utóbbi valószínűbb – (2) az autoszomális dominánsan öröklődő éjszakai frontális lebeny epilepsia. Erre jellemző mindaz, amit *Jendrassik* megfigyelt és leírt: a bizarr hyperkinesisek, amelyek tónusos és dystoniás mozgásrohamokkal, rémálomokkal, hangadással, tudatvesztéssel zajlottak. A betegség gyermek és felnőttkorban egyaránt indulhat. Genetikai szempontból négy variációja ismert, ezek közül csak egyet említek. Az 1. típusban (CHRNA4) az  $\alpha 4$  subunitot kódoló nicotin acetylcholin receptor génen találtak mutációt (*Kuryatov és mtsai*, 1997). *Jendrassik* jól tudta, hogy a rohamokat elsősorban a parasomniáktól (*pavor nocturnus*, *somnambulismus* – azaz alvajárás) valamint a hysteriától kell elkülöníteni, ehhez manapság még hozzávesszük (70 évvel *Jendrassik* után!) a nocturnális myoclonus betegséget és a REM alvászavart.

*Charcot* emlékének hatásától *Jendrassik* nem tudott szabadulni (nem is akart, franciás szellemessége és intelligenciája kortársai csodálatának tárgya volt). Ez a hypnózisról írt munkáiból egyértelműen kiderül (*Jendrassik*, 1888, 1892a, 1892b). A hysteriás rohamot lezáró tudatzavart *Charcot* módszerével óhajtott elkülöníteni a „rohamot követő” eszméletlenségtől. Azt állította, hogy hysteriára utal, ha a beteg „... az ovarium táj megnyomása reactiót vált ki, ami vagy felébredésben, vagy új roham kitörésében jelelkezik”. Gyermekeknél a petit mal és a hysteria elkülönítésére az „ovariumtáj” (lányoknál és fiúknál egyaránt ugyanazon a helyen) megnyomását ajánlja tesztként.

Ugyanebben az újságban található Schaffer Károly írása a sclerosis multiplex diagnózisáról. Schaffer szemléletében – Jendrassikkal ellentétben – nincsen semmi elfoglultság a francia szerzők iránt. Ez tűnik ki Charcot és iskolájának kritikájából. Azt írja, hogy a francia szerzők a „főszűlyt a három, alapvetőnek mondható, tünetre (intentiós remegés, skandáló beszéd, nystagmus) fektették; ezzel szemben az újabb klinikai észlelések arra utalnak, hogy az eseteknek csakis csekély töredékében találhatók fel ezek...” Megjegyzem, hogy Schaffer felfogását a lokalizációs típusokról (agyai, kisagyi, híd-nyúltvelői, felső és alsó gerincvelői alakok), most is tanítjuk és a Charcot-triasról is megemlékezünk, mint a betegség ritka késői formájáról.

Jendrassik ismerte Jackson (1863) munkáit az epilepsiáról. Pontosán leírta a focalis és a focalisan induló generalizálódó rohamformákat. Felismerte, hogy: „A Jackson féle epilepsia ...tüneti jelentőséggel bír, ennek okát meg kell ismerni, s gyógyítási tervünket ennek alapján kell megállapítanunk.” A grand-mal rohamok kimerítő elemzése után az aurajelenségek tárgyalása következik a cikkben. Ezen a ponton az olvasónak az a benyomása támadhat, hogy modern kézikönyvet forgat, ugyanis a rohamkezdés aura jelenségei és a bevezető motoros tünetek alapján Jendrassik azt állította, hogy: „az ilyen, egy helyről induló roham máris jelzi azt, hogy voltaképpen a közönséges epilepsia is a Jackson epilepsiának egy fajtája”. Másutt: „...igen gyakran kezdődik a roham szűkre korlátozott tünettől vagy az általános görcsös állapotban van egy oldalra irányuló hevesebb mozdulat”. A pszichomotoros rohamokat ugyan „petit mal”-nak mondta, de az esetleírás egy fiatal lány betegségéről – tökéletes. Ezután kritizálta azokat a „prophylaxisis rendszabályokat”, melyek arra töreksenek, hogy „...a még nem létező generációkat óvja meg e bajtól”. Az epilepsiásoknak meg akarják tiltani a házasságot, írja Jendrassik; „helytelenül járnak el azok, akik az ilyen szolgálatot sugalmazzák”.

Jendrassik felfogása az epilepsiáról időtálló: „Az epilepsia nem önálló betegség, hanem csak tünet”. Szerinte, és ebben P. Marie-ra hivatkozik, az esetek többségében valamely gyermekkorban elszenvedett agyvelő „megbetegedés” lehet az epilepsia oka, „...amely „...bizonyos kis nyomot hagyott maga után, s ez az epilepsiás rohamok kitörésének kapuja”. Mivel csak a symptomás epilepsiákat fogadja el, Jendrassik tagadja az epilepsia-betegség örökölhetőségét. Állítja, hogy Napoleon nem volt epilepsiás (ebben valószínűleg igaza van), rosszulléteit syncopés rohamok okozhatták. A szerzett epilepsia nem örökölhető. Ezzel szemben állítja, hogy az Unverricht–Lundborg-féle családi myocloniában a „hereditásos degenerációs folyamat egy szakában epilepsiaszerű görcsök jelentkezhetnek”. Tehát az epilepsia más örökölhető degeneratív betegség tünetének tekintendő.

Jendrassik türelemre intett a betegség áldozataival szemben, életmódi előírásai (diéták, a provokáló tényezők kizárása, nyugalom biztosítása) szinte modernnek. Az intézeti megfigyelést jónak tartja, és állítja – itt érkezik el a gyógyszeres kezeléshez – hogy a „Flechtsig féle opiumbróm kúrát hiba volna magánykorlatban megkísérelni”.

Jendrassik idején az egyetlen epilepsia ellen hatásosnak talált készítmény a bróm volt. Ennek sóit, a calium bromatumot és natrium-ammonium bromatumot adagolták, átlagos súlyú felnőtteknek napi 3-4 g adagban. Gowers 1888-ban a bromidkezelés hatástalansága esetén status epilepticusban chloroform belélegeztetést, chloral és morfiumot is javasolt, ami el is terjedt – több-kevesebb sikerrel (Shorvon, 1995). Számos irodalmi hivatkozásban, a forrás megjelölése nélkül, az áll, hogy a kálium-bromid nyugtató hatásáról először Sir Charles Locock számolt be 1857-ben a Royal Medical and Chirurgical Society ülésén. Ezután kezdték használni az epilepsiások kezelésére, abból a tévedésből kiindulva, hogy a masturbatio okozza a az epilepsiát és a bróm kezelés a szexuális izgatottság csökkentése révén szünteti az epilepsiás rohamokat.

Jendrassik fontosnak tartotta, hogy a brómtartalmú szereket tablettában szedjék a betegek, mert porban és oldatban súlyos gyomorpanaszokat okozott. Jendrassik mindig kész volt a szellemi vívársra, ha valamely általa fontosnak tartott kérdésben tájékozatlansággal, butasággal és etikátlansággal találkozott. Ezért akasztott tengelyt korának szinte valamennyi ismert pszichiáter nagyságával és orvosszakértőjével (Pisztora – 1982 – felsorolja őket név szerint) egy elmeszakértői ügyben, melynek során a 73 éves báró Csávossy Gyulát a családja egy örökösödési vitában elmebeteggé óhajtott nyilváníttatni.

A bróm kezelésre vonatkozóan Jendrassik határozott tanácsa: A brómot „...azért kell folyton bevenni, mert folyton kiürül az emberből s ha pár napig nem veszi: már mind kiment a szervezetből”. Másutt: „...az epilepsia gyógyításának igen sok a kontárja....” „...a kontárok fennen hangoztatják, hogy a bróm így, meg amúgy tönkreteszi a szervezetet és árulnak a legtöbbször valamely növényi porral, vasoxyddal megfestett brómot”. „Néha az emberiség ilyen jótévői orvosi szaklapba csempésznek be tudományosnak látszó cikkekcskét...” amelyben leírják, hogy „...valamely új, tisztító szerrel végzett pár napi kísérletükben javulást tapasztaltak” (ez a frazeológia – sajnos – napjainkból ismerős!). A tartós bróm kezelésnek voltak súlyos szövődményei, úm.: letargia, aluszékonyság, étvágytalanság, reflexkiesések, tremor, ataxia, neuropathiák, bénulások, fejfájás, agyoedema, zavartság, néha psychosis, aknék a bőrön.

Jendrassik ismerte a mellékhatásokat, a „bromismus” – rettegett – tüneteit, és ezek megelőzésére részletes gyomorkímélő diétát, folyadék és bőrgyógyászati kezelési módszereket ajánlott. Az epilepsia műtéti gyógyításával kapcsolatos jelenlegi felfogásunk előzményét találhatjuk meg a következő mondatokban: „Hogy a trepanálás, agyvelőkéreg kimetszés, nyaki sympathicus átmetszése, veszettség vírusával való oltás (sic!!!) nem használnak, pedig mindezeket nagy garral ajánlották – arról személyesen meggyőződtem”. Jendrassik felismerte, hogy a „petit-mal” ellen a bróm hatástalan; csak a nagyrohamok száma csökkenthető.

Az epilepsia gyógyszeres kezelésének új korszaka a phenobarbital szintetizálásával kezdődött. A Bayer gyógyszergyár a szert Luminal néven hozta forgalomba, mint nyugtatót. Hauptman (1912) ismerte föl, hogy hatá-

sos antiepilepticum. A phenobarbital több mint 20 éven keresztül csaknem egyedüli antiepilepticus szer volt, amelyet minden rohamformában hatásosnak találtak, kivéve az absence-rohamokat. Kellemetlen mellékhatása az aluszékonyság volt. A barbiturát 10 év alatt kiszorította a brómsókat az epilepsiások kezeléséből. Nálunk az 1920-as évektől terjedt el. Ennek bizonyítékaként csatolom ehhez a témához *Schaffer Károly* (1929) írását, amely egyben az első magyarországi idegsebészeti beavatkozásról is megemlékezik, amelyet epilepsiás rohamok megszüntetése végett hajtottak végre. *Schaffer* betegének, egy fiatal lánynak 13 éves korától (1921) gyakran alakultak ki a bal arcon és kézen induló clonusokkal járó epilepsiás rohamai. Napi 1,5 g Luminált javasoltak, amit rendszeresen szedett a gyógyszeres kezelés azonban hatástalannak bizonyult. A beteg csalódottságában Veronallal és Luminallal háromszor kísérelt meg öngyilkosságot. Ezért került elmeosztályra. A rohamjelenségek alapján *Schaffer* tumort feltételezett a jobb félteke convexitásán, ezért 1925-ben *Prof. Winternitz Arnold*dal megoperáltatta (*Winternitz* 1906-ban lett a sebészeti kórtan egyetemi magántanára, 1915-ben címzetes rendkívüli tanár, általános sebész, nyak és tüdősebész specialista, 1919-től az István Kórház főorvosa; ő diagnosztizálta Babits Mihály gégedaganatát). A *Winternitz* által kivett szövet részletes histopathológiai feldolgozása után *Schaffer* felvetette, hogy a beteg rohamai *sclerosis tuberosa* miatt alakulhattak ki, bár az eltávolított tumorszerű képlet – makroszkópos megjelenése alapján – gliomának látszott.

Az epilepsia gyógyszeres kezelésében a „nagy áttörést” a phenitoin bevezetése jelentette. A diphenylhidantoin ugyan *Heinrich Biltz* már 1908-ban szintetizálta, antiepilepticumként csak *Putnam* és *Merritt* (1937) kísérletei után, 1938-ban vezették be az embergyógyászatba. A Dilantin vagy Diphedan nem okozott álmoságot, mint a phenitoin, amiből előállították, viszont krónikus szedése súlyos mellékhatásokkal járt, ún. kisagyi atrophia, gingivitis és ha terheség alatt szedték, teratogén hatása révén, fejlődési rendellenességeket (microcephalia, nyúlszáj és farkastorok) okozott. Az epilepsia gyógyszeres kezelésében talán a legfontosabb felismerés az, hogy a különböző klinikai formái mögött eltérő neurokémiai, neurotranszmitter és ionszatorna-eltérések találhatók, és ezzel magyarázhatók az antiepileptikumok eltérő hatásai.

Az epilepsia klinikai osztályozásában a legfontosabb támogatás az EEG felfedezésének köszönhető. *Berger* először 1929-ben írta le az agyi elektromos tevékenység regisztrálásának módszerét, majd 1938-ban észleléseit összefoglalta. Galvanometeres módszerével epilepsiás rohamtevékenységet is felvett. Az epilepsiás rohamok patomechanizmusának megközelítése szintén az EEG-nek köszönhető (*Penfield* és *Jasper*, 1954). A roham alatti és rohamközi (interictalis) elektrográfiai jelenségek alapján meghatározható az epilepsiás működészavar típusa, az epilepsiás focus lokalizációja. Az alapvető rohamtípusok (idiopathiás és symptomás, parciális és generalizált) célzott gyógyszeres kezelésének a lehetősége is felmerült. 1950 és 1980 között egymás után jelentek meg az ún. hagyományos antiepilepticumok, melyekből a legfontosabakat sorolom fel, a felfedezés évszámával.

1952: primidon, 1958: ethosuximid (absence rohamok kezelésére), 1963: carbamazepin, 1963: clonazepam, 1970: valproát, 1978 clobazam. A célzott gyógyszeres kezelés a roham klinikai típusa mellett a kiválasztott gyógyszer hatásmechanizmusának, azaz támadáspontjának ismeretét is feltételezi. Az antiepileptikumok az idegsejtek és a kóros hálózatok működésére több ponton hatnak, szelektív hatású szereket ritkábban találunk. A hatás módja szerint az antiepilepticumok durván az alábbi csoportba sorolhatók: (1) Feszültségfüggő nátrium-, ill. kalciumionszatornákat blokkoló szerek, (2) a GABA által közvetített gátló neurotranszmissziót fokozó szerek, (3) anti-glutamát hatást kifejtő szerek, (4) egyéb, még ismeretlen mechanizmussal ható szerek.

Az újabb antiepileptikumokat már molekuláris hatásmechanizmusuk alapján tervezték, ezek megbízhatóságukban, farmakokinetikai sajátosságaikban és csekély mellékhatásaik tekintetében felülmúlják a „klasszikus” szereket. A legfontosabbak, a használatba vétel évszámával a következők: 1989: vigabatrin, 1990: oxcarbazepin, 1991: lamotrigin, 1993: felbamát, 1996: topiramát, 1997: gabapentin, 1997: tiagabin, 1999: levetiracetam, 2002: pregabalin. Az új gyógyszerek indikációs területét pontosan kidolgozták az elmúlt húsz év alatt. Ugyanígy tisztázódtak az egymás mellett adható gyógyszerek és a gyógyszer-interakciók.

Általánosan elfogadott elv, hogy az epilepsia kezelésének célravezető módszere a monoterápia. A hatásosnak ítéltető gyógyszert a rohamok típusa a társuló betegségek és az együtt szedhető gyógyszerek ismerete alapján kell kiválasztani.

*Jendrasik* korában egyetlen gyógyszer (a brómsók) adagolására volt lehetőség. Ezzel a rohamok vagy megállíthatók voltak vagy nem, tehát a hatásosság megközelíthette az 50%-ot. A jelenleg alkalmazható számos gyógyszer monoterápiában történő bevezetése eredményeként az első-második-harmadik gyógyszer kipróbálása után a betegek 65–70%-ában lehet rohammentességet elérni. Száz év alatt tehát az epilepsia gyógyszeres kezelésének hatékonysága 15–20%-kal javult. Elképzelem, hogy ez nem neurológusok számára kevésnek tűnik. Viszont nagy eredmény, hogy néhány gyógyszer kivételével (vigabatrin, felbamát) veszélyes mellékhatások nélkül tehető tartósan rohammentessé tizből hét beteg.

Az antiepileptikumok beállításának módszere az, hogy ha az elsőként alkalmazott gyógyszer hatástalannak bizonyul, akkor a másodikat vagy harmadikat az előzők fokozatos leépítése után kell bevezetni. A gyógyszerválasztás indikációs sémái hosszú ideig tartó klinikai próbálkozások eredményei, lásd *1. táblázat*.

A gyógyszerválasztás sikerét az jelzi, ha már az első szer bevezetése után csökken a beteg rohamainak gyakorisága. Az alábbiakban kitekerek néhány első és második generációs gyógyszer adagolásának javallatára, ahogy azt az elmúlt két évtizedben megfogalmazták. Az ethosuximid elsőként alkalmazható szer a gyermekkori absence rohamoknál. Valamivel hatásosabb a valproátnál. Az ethosuximid nem adható primer generalizált grand mal epilepsiásoknak, mert rohamot provokálhat. A valproátot minden epilepsiás szindrómában hatásosnak találták. Jelenleg



1. táblázat

Gyakori rohamformákban javasolt gyógyszerek [Szupera (2007) közleménye után]	
Infantil spasmus	adrenocorticotrop hormon, benzodiazepinek, vigabatrin
Absence rohamok	ethosuximid, lamotrigin, valproat, zonisamid
Myoclonusos rohamok	clonazepam, levetiracetam, primidon, valproat
Drop attack	felbamát
Primer generalizált roham	carbamazepin, levetiracetam, lamotrigin, topiramat, valproat, zonisamid

is, elsőként a leggyakrabban választható antiepileptikum. Mellékhatásai miatt a kezelést néhány esetben fel kell függeszteni, ezek: hízás, hajhullás, kézremegés, polycystás ovarium, szexuális zavarok. Teratogén hatása gyengébb mint a hydantoiné, de emiatt epilepsiás nőknél a terhesség alatt a valproat helyett a lamotrigin beállítását javasolják. A lamotrigin nem hat a myoclonus epilepsiákban, a parciális és idiopathiás generalizált rohamok ellen viszont hatásos. Együtt adható valproáttal, második szerként – súlyos esetekben. A topiramatot javasolják minden epilepsia alcsoport kezelésére, de elsősorban a grand mal rohamokat csökkenti. Myoclonusos epilepsiákban a levetiracetam bizonyult hatásosnak, de igen jól bevált a többi rohamforma kezelésében is. Az elmúlt tíz év talán legsikeresebb antiepileptikuma, a széles hatókör és a csekély mellékhatások miatt. A clonazepam szintén a myoclonus epilepsiákra hat megfelelően. A carbamazepin célzott hatása érdemel figyelmet, ugyanis csak az ébredési primer generalizált grand mal rohamokra hat, más genuin epilepszában rohamot provokálhat, viszont jól szünteti a parciális epilepsiás rohamokat.

Térjünk vissza Jendrassiknak az epilepsiák sebészi kezelésével kapcsolatos szkeptikus álláspontjára. A gyógyszerrel nem kezelhető epilepsiák sebészi kezelésének Penfield (1936) a montreali idegsebész volt az úttörője. Működésétől számított hetven év alatt a műteti kezelés technikája fokozatosan fejlődött, párhuzamosan az epilepsiás roham celluláris mechanizmusának kutatásával, az EEG-jelek elvezetésének és értékelésének lehetőségeivel és a noninvaszív képalkotó radiológiai módszerek feltalálásával (Engel, 2008). Az epilepsiások 5–10%-a sebészileg kezelhető volna, a valóságban a betegek 1-3%-a kerül műtetre. A felnőttkori epilepsiások kb. felét a temporális lebenyből induló rohamok teszik ki. A terápiarezisztens temporális epilepsiák műteti kezelése után a betegek hetven százaléka rohammentessé válik, azonban gyógyszermentességet csak töredékükben lehet elérni (Kelemen és mtsai, 2006). A műtét célja az epilepsiás focus eltávolítása, ezért ennek pontos lokalizálása, valamint az agysértés következményeinek becslése nagyon fontos (Ábrahám és mtsai, 2006). Az utóbbi kérdés megoldása magas szintű képalkotó technikán alapuló funkcionális módszerek fejlesztését eredményezte. Az epilepsiaműtétek indikációját

világszerte kidolgozták. A legtöbb epilepsiaműtetet a temporális lebenyen végzik, mert a hippocampus sclerosis vagy fejlődési rendellenesség teszi ki a felnőttkori, gyógyszerre nem reagáló epilepsia betegségek nagy részét. A gyermekkorban igen súlyos parciális epilepsiák műteti kezelése is lehetséges, amely megmenti a betegek életét és megállítja az intellectus romlását. Az elmúlt évtizedben a mozgászavarok gyógyításának analógiájára (deep brain stimulation = DBS) elvégezték az első klinikai vizsgálatokat, melynek során epilepsiásokot beépített elektródok segítségével végzett elektromos ingerléssel kezeltek (Tellez-Zenteno és mtsai, 2006). Az indikációk még nem tiszták, de elképzelhető, hogy a DBS módszer, úgy, mint a Parkinson-kórban és egyéb mozgászavarokban jelentősen csökkenteni fogja az ablatiós eljárásokat – azaz epilepsiás rohamokért felelős agyrészek sebészi kiirtását.

Jendrassik korában a genetika a Mendeli-szabályok alkalmazását jelentette az örökletesnek tartott betegségek vizsgálatában. Jendrassik (1911) tisztában volt egyes degeneratív betegségek családi halmozódásával. Erre vonatkozó véleményét a közlemény nyelvén idézem: „...der Heredität was bisher nicht genügend formuliert. – Man glaubte zwei formen annehmen zu können: ...die sog. direkte und indirekte transformierende Heredität. ...bei den direkten Heredität gleiche Erscheinungen von einer Generation auf die nächste übertragen werden... ezzel szemben a transzformált öröklésben másféle megjelenésű degenerációs és fejlődési anomáliák figyelhetők meg. Ez utóbbit jelenleg azonos genotípusok mellett eltérő fenotípusoknak hívjuk.

Jendrassik az epilepsiában az öröklődést nem tartotta jelentősnek. Az elmúlt 10 évben azonban kiderült, hogy az összes epilepsia legalább 40%-ának van genetikai háttere. A Mendeli öröklésment az epilepsiákban igen ritka, elsősorban a primer generalizált formákban mutatható ki, a komplex jelenségekkel járó és tüneti epilepsiák öröklődése polygenes, alig felderített. Az epilepsiákban kimutatott legtöbb gén ioncsatorna alegységeket kódol, tehát ezek „csatornabetegségeknek” (channelopathy) tarthatók. Mind farmakológiai, mind fiziológiai adatok arra utalnak, hogy az absence epilepsiák egy csoportjában a rohamok megjelenése a T-típusú kalciumcsatorna hiperfunkciójával függhet össze. A poligénesen öröklődő idiopathiás generalizált epilepsiák közül néhány formának tisztázódott a genetikai háttere. Pl. a gyermekkori és a juvenilis absence epilepsia gén locusa a 6p, 8q24, 3p, a juvenilis myoclonus epilepsia a6p, 15q a nikotinos acetil-kolin-receptor alfa-7-alegységét kódoló régióban található. A benignus infantilis myoclonus epilepsiában, a myoclonusos-astaticus epilepsiában és a generalizált epilepsia látgörcsökkel-szindrómában a feszültségfüggő nátriumcsatorna béta-1-alegységét kódoló gén mutációit igazolták. Poligénes idiopathiás parciális epilepsiák közé tartozik a benignus gyermekkori epilepsia centrottemporalis, illetve occipitalis tüskehullámokkal, ahol az EEG-jelek családtagoknál is megjelennek, epilepsiás rohamaik azonban nincsenek. A progresszív myoclonus epilepsia (PME) jellegzetessége, hogy az epilepsia mellett progresszív idegrendszeri tünetek (ataxia és dementia/mentális retardáció) alakul ki. Leggyakoribb formái az Unverricht–

Lundborg-betegség (ULD, amely autoszomális recesszív módon öröklődik, a 21q22.3 locusban elhelyezkedő, szerinproteáz inhibitor cystatin-B fehérje génjének mutációja okozza), a Lafora-betegség, a neuronális ceroid lipofuscinosisok, a mitochondriális betegségek közé tartozó MERRF (myoclonic epilepsy with ragged red fibers) és a sialidosisok.

Az epilepsia gyógyításáról szóló 100 éve kiadott *Jendrassik* dolgozat friss, az élőbeszéd lendületével megírt gyakorlati útmutató. A XX. század elején a tudományos közleményekben a forrásokat általában lábjegyzetben közölték, ez a cikk nem tartalmaz hivatkozásokat. Tartalmát tekintve egyetlen olyan állítása sincs, amelyet elnagyoltnak, illogikusnak vagy fantazmagóriának tarthatnánk. Kijelentései mögött egy biztos ítéletű megfigyelő tapasztalata áll. Ha kritikusan tekintjük saját előrehaladásunkat az elmúlt 100 év alatt a neurológiában, helyesebben itt a *Jendrassik* által kifejtett tárgyban, akkor arra a következtetésre juthatunk, hogy a *problémalátásban* alig fejlődöttünk valamit. Az epilepsia diagnózisa és kezelése nem új teóriák, hanem nagyrészt technikai eszközeink tökéletesedésének köszönhetően haladt előre, és perspektívái is nagyrészt a biológiai-technikai szimbiózis sikerétől függenek.

Néhány szót kell ejtenünk a tudományos stílusról, aminek a polyglott szerző nagy jelentőséget tulajdonított. Ezt bizonyítja az 1908-ban megjelent „Nyelvészeti Tanácsadó” című kis könyve. Maga a szerző állítja, hogy a nyelv dolgában „...nehéz mértékletesnek maradni; szegény nyelvünk részben szörnyűségeken elromlott, részben pedig még nagyon fejletlen. A németességek elrontották, a latinosságok megakasztották fejlődését”. Mindössze annyit jegyzek meg, hogy a szóvártott orvosi nyelvhasználati hibák ugyanúgy ránkolvashatók lennének, mint 103 éve. Rendkívül meglepő, hogy *Jendrassik* 1912-ben a „Gondolkozásról” tartott Balassa-émlékelőadásában az idegrendszer működésének magyarázatában az elektromossággal kapcsolatos analógiákig jutott el. Ebben a beszédben *Monakowot* kritizálja, aki a lokalizációs elméletek ellenfele volt és felvázolja saját elképzelését az emléknymok keletkezéséről és ezek elhelyezkedéséről az idegrendszerben. A jó megfigyelő általában pozitívista, *Jendrassik* kétségtelenül az volt, ezért zárom idézett előadásának egyetlen mondatával a fejtegetésemet: „A természettudományi hipotézisnek kiinduló pontja, útmutatója az exakt tapasztalat, az erre alapított hipotézis tudásunk legtermékenyebb előmozdítójává válhat.”

#### Irodalom

- Ábrahám H, Janszky J, Horváth Z, Dóczi T, Komoly S, Seress L: *Developmental malformation behind drug-resistant temporal lobe epilepsy - light and electron microscopical analysis of a surgically removed hippocampal formation.* *Idegy. Szle/ Clinical Neuroscience* 2006; 59: 201-215.
- Berger H: *Über das Elektroenkephalogramm des Menschen.* *Nova Acta Leopoldina*, 1938, 6: 173-309.
- Hauptman A: *Luminal bei Epilepsie.* *Münchener medizinische Wochenschrift* 1912; 59: 1907-1909.
- Jackson JH: *Convulsive spasm of the right hand and arm preceding epileptic seizures.* *Medical Times and Gazette*, 1863; 1: 10-11.
- Jendrassik E, Marie P: *Contribution à l'étude de hémiparésie cérébrale.* *Arch. De Physiol. Norm. Et path.* 1885; 5:51-105.
- Jendrassik E. *Die hereditären Krankheiten.* In: Lewandowsky M (szerk): *Handbuch der Neurologie.* vol. 2. Springer, Berlin, 1911: pp: 321-445.
- Jendrassik E: *A gondolkodásról. (VII. Balassa előadás) Orvosi Hetilap* 1912; 56/51: 1135-1138.
- Jendrassik E: *A budapesti k.m. tud. egyetemen az idegbajosok klinikájának megnyitói előadása (1902. szept. 18.) Orvosi Hetilap* 1902; 41. és 42. sz.: 656-658, 673-675.
- Jendrassik E: *A hysteriás suggerálhatóságról” Orvosi Hetilap* 42 (1892a): 508-10; 43 (1892): 523-25; 44 (1892): 537-39; 45 (1892): 551-53, esp. 538.
- Jendrassik E: *A suggestióról. Orvosi Hetilap*, 1888; 23: 746-49, 781-85, és „Hypnoticus suggestio,” 140-142.
- Jendrassik E: *A szervezet mozgás-beendezésének alapelvei. Orvosi Hetilap* 1904; 48/16-21: 1-48.
- Jendrassik E: *Eszmeccere a hypnosis felett. Orvosi Hetilap* 19 (1892b): 228-29, 20 (1892): 254-60, and *Gyógyászat* 21 (1892): 250-53; 22 (1892): 263-65.
- Jendrassik E: *Nyelvészeti tanácsadó. (Orvostudományi írók használatára kiadja a Magyar Orvosi Könyvkiadó Társulat). Knor Izidor sajtójának nyomása, Gyoma, 1908.*
- Jendrassik E: *Zur Untersuchungsmethode des Kniephenomens.* *Neur. Zbl.* 1885; 4: 412-415.
- Jerome Engel, Jr: *Surgical Treatment for Epilepsy: Too Little, Too Late?* *JAMA.* 2008; 300(21):2548-2550.
- Kelemen A, Barsi P, Eröss L, Vajda J, Czirják, S, Borbély K, Rásonyi G, Halász P: *Long-term outcome after temporal lobe surgery-prediction of late worsening of seizure control.* *Seizure*, 2006; 15/1:49-55.
- Kuryatov A, Gerzanich V, Nelson M, Olale F, Lindstrom J: *Mutation causing autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy alters Ca<sup>2+</sup> permeability, conductance, and gating of human alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptors.* *J. Neurosci.* 1997; 17 (23):9035-9047.
- Penfield W, Jasper H: *Epilepsy and the functional anatomy of the human brain.* Churchill Livingstone London, 1954.
- Penfield W: *Epilepsy and surgical therapy.* *Arch. Neurol. Psychiatry* 1936; 36(3):449-484.
- Pisztora F: *A bel- az elme és az ideggyógyászat viszonya hazánkban a századforduló körül. Orvosi Hetilap.* 1982; 123:1621-1629.
- Pisztora F: *Jendrassik Ernő, a belgyógyász-neurológus pszichiátriai érdeklődése és munkássága. Orvosi Hetilap.* 1995; 136/44: 2401-2405.
- Putnam TJ, Merritt HH: *Experimental determination of the anticonvulsant properties of some phenyl derivatives.* *Science* 1937; 85:525-526.
- Robinson R, Gardiner M: *Genetics of childhood epilepsy.* *Arch Dis Child* 2000; 82:121-125
- Schaffer K: *Jendrassik Ernő, rendes tag emlékezete. In: A Magyar Tudományos Akadémia elhunyt tagjai fölött tartott emlékbeszédek.* 1922; XX. Kötet: 4:1-14. MTA kiadása, Budapest.
- Shorvon SD: *Status epilepticus: its clinical features and treatment in children and adults.* Cambridge Univ. Press, 1994, 293. oldal.
- Szupera: *Epilepsziák gyógyszeres kezelése LAM* 2007; 17(6-7):387-395.
- Tellez-Zenteno JF, McLachlan RS, Parrent A, Kubu CS, Wiebe S: *Hippocampal Electrical Stimulation in Mesial Temporal Lobe Epilepsy. Neurology* 2006; 66:562-565

## A fotoreceptor-kutatás 100 éve

Hundred Years of Photoreceptor Research

Szél Ágoston  
Szabó Arnold  
Lukáts Ákos

**ÖSSZEFOGLALÁS** Jellegzetes morfológiai különbségek ellenére, emlősökben nem könnyű a spektrálisan különböző érzékenyséű retinalis csapok megkülönböztetése közönséges metszeti anyagon. Szerzők immuncitokémiai módszerekkel közelítették meg a kérdést. Csapokban gazdag retinából (csirke) kivont fotoreceptor-preparátummal immunizáltak egereket, és a monoklonális technika kereső változatával, közönséges (félvékony) szövettani metszeten választották ki azokat a klónokat, amelyek fotoreceptor-ellenes antitesteket termeltek. Ezeket az ellenanyagokat termelő sejteket immunbiokémiai immunbiokémiai és további morfológiai elemzés után klónozták, amíg két stabil antitestet állítottak elő. A két ellenanyag komplementer csap-populációkat festett meg valamennyi tanulmányozott emlősben. Az OS-2 a rövidhullám-érzékeny (S vagy UV) érzékeny csapokat ismeri fel, míg a COS-1 a zöld-érzékeny vagy a zöld- és vörösérzékeny csapok specifikus ellenanyagának tekinthető. A két ellenanyaggal végzett vizsgálatok arra utalnak, hogy a csapok egyidejűleg kétféle látópigmentet is expresszáhatnak (kettős csapok). Különösen nagy számban figyelhetők meg ezek az elemek a retina fejlődése alatt. A koexpresszió hátterében az a transzdifferentiációs mechanizmus áll, amely először az alapértelmezett csaptípusként a kék-érzékeny elemeket hozza létre, majd ezekből – egyelőre csak részben azonosított faktorok hatására – differenciálódnak a zöld-érzékeny és a vörös-érzékeny csapok. A transzdifferentiáció nyomaként számos emlősben kimutathatók kettős csapok felnőtt állatokban is. Utóbbiak fejlődési maradványnak tekinthetők.

Semmelweis Egyetem,  
Humánmorfológiai és  
Fejlődésbiológiai Intézet

**KULCSSZAVAK** retinalis csapok, immuncitokémia, látópigmentek, retinafejlődés, transzdifferentiáció, retinalis topográfia

**SUMMARY** Although color-specific cones differ in their morphological characteristics, histological sections are not suitable for identifying them. The authors tackled this question by using immunocytochemistry on normal histological retinal preparations. They have immunized mice with a cone-rich photoreceptor preparations derived from the retina of chicken. The searching variation of the monoclonal technique was used to identify hybridomas that produced antibodies against photoreceptor and/or cone cells. These hybridomas were further cloned until two stable cell lines have been produced. One of them (OS-2) proved to be specific to short wavelength (S or UV) sensitive cones, whereas another (COS-1) identified cones with green or red visual pigment (M/L pigment). The thorough analysis of the two antibodies has revealed that mammalian cones may express two visual pigments at the same time. The coexpression reflects that the default pathway of cone differentiation is the development of blue-specific cones that may further transdifferentiate to produce the (otherwise) more abundant green-specific cones. The factors that trigger this transition are under intensive investigation. Due to the transdifferentiation process dual cones exhibiting peculiar distribution can be visualized even in adult retinas. They are considered as rudimentary elements.

**KEY WORDS** retinal cones, immunocytochemistry, visual pigments, retinal development, transdifferentiation, retinal topography

### LEVELEZÉSI CÍM:

Prof. Dr. Szél Ágoston  
Semmelweis Egyetem,  
Humánmorfológiai és  
Fejlődésbiológiai Intézet  
1094 Budapest,  
Tűzoltó u. 58.  
E-mail:  
szel@ana2.sote.hu

## Korai leírások a retináról

Már az ókori görögök ismerték a retinát, de csak a szem egyik burkaként írták le. *Galenus* a retina dús érhálózata alapján nutritív funkciót tulajdonított a rétegnek. Arab orvosok (pl. *Averrhoes*) a 11-12. században kezdtek gyanakodni, hogy a retina szerepet játszhat a fényérzet tovább-

bításával az agy felé, de a fényérzékelésben a lencsének tulajdonítottak elsődleges szerepet. *Leonardo da Vinci* már felvetette, hogy a retina lehet a fényérzékelés alapja, de tévesen a látóidegfőben vélte a vizuális információ szubsztrátumát felfedezni. *Leeuwenhoek* mikroszkópjával *Fontana* volt az, aki végre felismerte, hogy a látóideg rostjai révén a retina az egész látótér és az agy közötti kapocso-



lat anatómiai alapját képezi, vagyis a fényérzékelés legfontosabb szerve. A történeti áttekintést lásd *Oyster* kitűnő művében (1).

A fotoreceptorok felfedezése *Treviranus* nevéhez fűződik, aki leírta a retina „bacillaris rétegét”. Ebben a rétegben apró, hengeres képletek tömegét találta meg, amelyeket radiális rostok tömege kötött össze a látóidegfővel. Bár a *Müller* által leírt, majd róla elnevezett radiális rostoknak nem sok közülük van az információátadáshoz, 1870-re megszületett az első elfogadható kép a retina rétegeiről (2). *Schultze* nemcsak a retina ma is oktatott tíz rétegét írta le, hanem eljutott odáig, hogy a fotoreceptorok rétegében kétféle „bacillus” helyezkedik el; a csapok és a pálcikák, amelyek morfológiailag és működésüket illetően is különböznek egymástól. *Golgi*, majd *Ramon y Cajal* festési módszereivel egyre több adat látott napvilágot a retina különleges sejtjeiről és rétegeiről. A „duplicitási teória” az *ORVOSKÉPZÉS* évadnyitó számának megjelenésekor már megkérdőjelezhetetlen tény volt, és jelen sorok írói eddigi kutatói éveinek jelentős részét a kétféle fotoreceptor fejlődésének és eloszlásának tanulmányozására szentelték.

A fotoreceptorok eloszlásáról az emberi retinában *Østerberg* adott hű képet (3). 1935-ben közölt és minden alapvető látásélettani vagy szövettani tankönyvben megtalálható diagramján világosan látszik, hogy a látóidegfőben nincsenek fényérzékeny sejtek, ugyanakkor a fovea centralisban kizárólag csapok vannak, míg a retina perifériáján jelentős pálcika-túlsúly mellett a csapok is megtalálhatók. Modern morfológiai leírások is csak megerősíteni, illetve pontosítani tudják a nyolcvanéves leírásokat (4-5).

## A csapok szövettani metszetben

A fotoreceptorok érdekes elrendeződése, illetve az egyes fajokban betöltött különböző szerepe miatt került a Semmelweis Egyetem egykori I. számú Elektronmikroszkópos Laboratóriuma érdeklődésének homlokterébe a csapok és pálcikák eloszlásának és fejlődésének tanulmányozása. A munka kezdetén, a 80-as évek elején még nem volt ismert a fotoreceptorokban előforduló látópigmentek aminosav-sorrendje, de a látási ingerület keletkezésének és továbbításának kulcsmolekuláiról is alig tudunk valamit (6-7). Jelen közleményünk középpontjában annak a törekvésnek a leírása áll, amelynek révén megkíséreltük morfológiai módszerekkel, közöséges szövettani metszeten megjelölni és azonosítani az egyes fotoreceptorokat, azokon belül is elsősorban a csapokat. A megkülönböztető morfológiai jegyek mellett tudtuk már, hogy a csapok elsősorban a nappali életmódot folytató fajokban fordulnak elő nagyobb mennyiségben, mivel a magasabb fényérzékenység biztosítja az ingerküszöb átlépését. Az éjszakai életmódhoz szokott emlősök többségében nagyon kevesnek bizonyult a csapok száma, kezdetben ezért e fajok retinája érdeklődésünkön kívül esett (8).

A feladat sikeres megoldása számos tényezőn múlt. Az első kérdés a megfelelő antigén kiválasztása volt. Bár alapvetően emlős retinák vizsgálatára vállalkoztunk, ésszerű immunogént (csapokban gazdag retinapreparátumot) kizárólag madárretinából remélhettünk. Választásunk könnyű hozzáférhetősége miatt a csirkére esett,

amelynek retinájából nagy tömegben lehetett – persze fáradtságos munkával – előállítani olyan mennyiségű, immunizálásra alkalmas materiát, amely jó eséllyel kecsgetett csapellenes ellenanyag előállításával. Mivel szövettani metszeten felhasználható antitestben gondolkodtunk, és a találati biztonságot növelni akartuk, logikus volt a monoklonális technika „kereső változatának” alkalmazása. Ez azt jelentette, hogy a csirkeretinából kivont fotoreceptor-membrán preparátummal immunizált egerek segítségével több ezer hibridoma-felülűsöt kellett tesztelnünk, majd klónoznunk ahhoz, hogy több, megbízható ellenanyagot nyerjünk, amelyek a szokványos preparációs technikák mellett is felismerik a fotoreceptorokat szövettani metszeten és Western blotting során egyaránt (8).

Az immunogén előállítását részletesen taglaltuk 1988-ban megjelent első cikkünkben (8), amelynek megjelenése idején még ismeretlen volt a fotoreceptorok aminosav-összetétele. A tesztelés módja volt a másik kérdés, amelynek kidolgozása elvezethetett a mai eredményekhez. Minden egyes hibridoma-felülűsöt külön metszeten kellett megvizsgálni ahhoz, hogy a valóban csapellenes antitesteket megtalálhassuk. A monoklonális technika ismerőinek nem kell bemutatni, hogy a kiválasztott klónok „megtartását” és „felnevelését” kizárólag nagyon gyors (12-24 órán belüli) döntés biztosítja. Ahhoz, hogy szövettani metszeten végezzünk el több száz immunreakciót, a megfelelő számú metszet rendelkezésre állása mellett a gyors reakció és a biztonságos kiértékelés egyaránt alapvető követelmény volt. Speciális technikánk segítségével 15 metszeten tudtunk egyidejűleg 15 különböző felülűsővel immunreakciót végrehajtani. Ehhez szilikonzsírral választottuk el az egyes metszeteket és az immunreakció során alkalmazott másodlagos antitesteket, illetve detektáló rendszereket. A munka eredménye több olyan felülűső kiválasztása volt, amelyek a csirkeretina-metszeten egyértelműen csapokat jelöltek meg. Az egyes hibridomák nem viselkedtek azonosan. Egyesek rengeteg csapmorfológiával rendelkező fotoreceptort ismertek fel, míg mások jóval kevesebbet. A monoklonális technika révén végül két antitest klónozása és definitív előállítása volt az eredmény. Ezeket emlős retinametszeten alkalmazva felismertük, hogy a jelölt csappopulációk különböznek egymástól. COS-1 ellenanyagunkkal az emlős retinák csapjainak túlnyomó többsége felismerhetővé vált, míg az OS-2 elnevezésű antitest csak a csapok kisebb hányadát ismerte fel. Sorozatmetszeten végzett immunreakciók feltárták, hogy a kétféle ellenanyag két különböző csap-populációt ismert fel. A két csappopuláció komplementer jelölődése hamar rávilágított arra a tényre, hogy a vizsgált rendszerben legalább kétféle csap előfordulása valószínűsíthető, amelyek vagy az egyik, vagy a másik populáció integráns részét képezik, és amelyek morfológia jegyek alapján is elkülöníthetők. Morfológiai kísérleteink lényeges részét képviselték azon vizsgálatok, amelyek a két csappopuláció elkülönítését szolgálták.

## A kétféle csap megkülönböztethető

A szelektív fénykárosítás módszerét alkalmaztuk annak eldöntésére, hogy a morfológia jegyek eltérő volta va-

lóban spektrális (és funkcionális) eltéréseket tükröz-e (9-11). Spektrális (kék és zöld) fényel megvilágított nyulakon sikerült bizonyítani, hogy COS-1 elnevezésű ellenanyagunk a zöldérzékeny csapokat ismeri fel, míg az OS-2 a kékérzékenyekre specifikus. A két ellenanyag valamennyi általunk vizsgált emlős fajban működött, és dikromatikus fajokban valamennyi színspecifikus csapot képes volt megjelölni, illetve megkülönböztetni. Mivel a főemlősökben a vörös- és zöldérzékeny csapok aminosav-szekvenciája 96%-ban azonos, ellenanyagok segítségével nem lehet különbséget tenni a kétféle elem között. Ez immuncitokémiai módszerekkel a mai napig senkinek sem sikerült. Komplikáltabb módszerekkel (elektrofiziológia, mikrospektrofotometria) az egymáshoz nagyon hasonló csapokat is meg lehet különböztetni, de természetesen gondos feltérképezésre, nagy területek átvizsgálására ezek a technikák nem alkalmasak (12).

Az emlősök legtöbbjében a kékérzékeny csapok az összes csapok kb. 10%-át teszik ki, míg a csapok túlnyomó többsége zöld-érzékeny. A főemlősökben is 10% a kék csapok aránya, míg a többi csap felerészben vörös-, felerészben zöldérzékeny. Az emlős fajok körében végzett immuncitokémiai elemző munkák hosszú ideig nem cáfolták meg egy alapvető, dogmatikusnak mondható képet: a retinát két különböző csaptípus népesíti be, amelyek a fent meghatározott 1:10-hez arányban egyenletesen oszlanak el a retina teljes felületén. Ezen a képen nem változtatott az a tény, hogy a retina centropferiás kiterjedése mentén tapasztalhatóak voltak eltolódások a fotoreceptorok sűrűségében (pl. area centralis), és az sem, hogy a főemlős retinában a fovea centralis pálcikamentesnek bizonyult, a fovea közepéről pedig megállapítottuk, hogy az kék csapokat felnőttben egyáltalában nem tartalmaz (13-18). A kétféle csap alapvető morfológiai eltéréseket is mutatott, amelyeket már a látópigment-ellenes antitestek előállítására előtt is felismertek (19-23), de csak az immuncitokémiai módszer bevezetése után sikerült minden kétséget kizáróan azonosítani az egyes csaptípusokkal (11). A kék csapok mérete, a membránstruktúra fokozottabb érzékenysége, a csaphüvely szénhidrát-összetétele, az interfotoreceptor-mátrix szerveződése alapján szintén megfigyelhetőek voltak különbségek a kétféle csappopuláció között (24-30). Az interfotoreceptor mátrix morfológiai vizsgálatára a legalkalmasabb módszernek a lectin-citokémia bizonyult, amelyet rendszeresen kombináltunk immuncitokémiával. A kettős jelölés mellett gyakran sorozatos, tangenciális félvékony metszeteket alkalmaztunk a különféle markerek alternatív vagy egymás melletti detektálására (31).

### Egyenletes fotoreceptor-eloszlás?

A csapok egyenletes eloszlásáról alkotott dogmatikus képet alapvetően megváltoztatta az a projekt, amely a rágcslókban előforduló retinalis degenerációk vizsgálatát célozta meg. Az egérben előforduló retinalis degenerációk vizsgálatakor, a *Mus musculus* csapjainak feltérképezése során megdöbbenve tapasztaltuk, hogy a megszokott egyenletes csapeloszlás és az 1:10-es kék/zöld csaparány csak a retina dorsalis felén mutatkozik. A retina alsó felén ezzel szemben kizárólag OS-2-pozitív, kékérzékeny csapok fordultak elő (32).

Egy sor rágcslófaj gondos elemzése után világossá vált, hogy ezen fajok egy részében (házi egér, tenderimalac, nyúl) a kétféle csap a dorsoventralis tengely mentén polarizált eloszlást mutat (33). A kétféle csap ezekben a fajokban a retina ellentétes téréfelét népesíti be, még hozzá úgy, hogy a kékérzékeny csapok alul helyezkednek el, és az égboltot képezik le, a zöldérzékenyek pedig a felső retinafél jellegzetes komponensei, amelyekkel a szóban forgó rágcslók a talaj képét látják. Bármilyen logikusnak tűnik is ez az elrendezés, továbbra is nyitva van a kérdés, hogy a morfológiailag és életterükben hasonló fajok egyes speciei (*Mus spicilegus*, *Apodemus sylvaticus*) miért mutatnak merőben ellentétes csapeloszlási képet, mint ugyanazon állatcsoport más fajai (*Mus musculus* stb.). Az eltérő csaptopográfiával rendelkező fajok nemegyszer azonos élőhelyen osztoznak. Ha az osztott retina jelentős evolúciós előnnyel bírna, akkor az ilyen retinával rendelkező fajok nyilván átvették volna már az élőhelyet az alakilag hasonló kinézetű, de a predátorok felismerésére alkalmasabb/alkalmatlanabb (?) fajoktól. Ilyen versenyre utaló adatunk azonban nincsen (33).

### Kettős csapok?

A különös csapeloszlást gondosan orientált radiális metszeteken írtuk le, amelyeken csak annyi látszott, hogy a kék és a zöld csapok dominanciáját mutató retinafelek egy keskeny átmeneti zóna közbejöttével mennek át egymásba. Az átmeneti zónáról azt feltételeztük, hogy a kétféle csap sűrűsége folyamatosan megváltozik, és a csupa-kék alsó retinafél helyét így a zöld csapokban sokkal gazdagabb felső terület foglalja el. Először fel sem merült annak a lehetősége, hogy az átmeneti zónában különleges csapok fordulnának elő. Mivel mindkét kulcs-ellenanyagunk egérben termelődött, kettős jelölést biztonsággal csak tangenciális sorozatmetszeteken tudtunk készíteni. Az átmeneti zónából származó tangenciális metszetsorozatok tanulmányozása segített hozzá ahhoz a felismeréshez, hogy ezen a területen a csapok jelentős része egyszerűen mindkét ellenanyaggal jelölődik, tehát nem a kétféle csap, hanem a kétféle pigment keveredéséről van szó. A sorozatmetszési technika kizárja az álpozitív kettős jelölés lehetőségét, így nyilvánvaló, hogy az átmeneti zóna csapjai egyidejűleg mindkét látópigment termelésére képesek, és kültagjaikban egyszerűen két pigment van jelen. Fontos hangsúlyozni, hogy a jelenség nemcsak morfológiai különlegesség, hanem élettani eszközökkel is bizonyítható a kettős csapok funkcionális kettősége (34). A kettős vagy duális csapok biológiai haszna ennek ellenére éppúgy nem volt világos, mint az osztott retina látásélettani jelentősége. Okkal feltételeztük, hogy a korábban ismeretlen jelenség hátterében inkább fejlődéstani, mint élettani tényezők állnak. Érdeklődésünk ezért a fotoreceptorok fejlődése felé fordult (33).

### A csapok fejlődése: koexpresszió és transzifferenciáció

Fejlődéstani vizsgálatainkat a patkány retinán kezdtük el, amelynek fotoreceptor-eloszlását a felnőttben a legala-

posabban tanulmányoztuk (15). Immuncitokémiai reakcióinkkal azt tapasztaltuk, hogy a színspecifikus csapok el- len termelt ellenanyagok először a kisebb számban előforduló csaptípust, vagyis a kék csapokat jelölték meg (OS-2), és csak mintegy egy héttel ezután tudtunk zöld-érzékeny elemeket (COS-1) kimutatni a fejlődő patkány retinájában. A sorrend önmagában nem volt meglepő, hiszen törzsfajlódeztani vizsgálatok is a kékérzékeny csapok (kék pigment) ősbibb volta mellett foglaltak állást. Meg- hőkentőnek sokkal inkább a rövidhullám-érzékeny csa- pok számának (sűrűségének) nagysága tűnt a néhány na- pos állapotokban. A felnőtt patkány retinában alig 10%-ot ki- tevő kék csapok száma a fiatal patkányban aránytalanul magasnak tűnt. Ez a sűrűség azonban nem bizonyul állan- dónak, mivel néhány héten belül a mért értékek drasztiku- san csökkentek, jóval nagyobb mértékben, mint ahogy a területnövekedés alapján kalkulált ritkulás ezt magyarázta volna. Ekközben a zöldérzékeny (COS-1 pozitív) csapok is megjelentek, és számuk szintén nagyon gyorsan emelke- dett, azonban elmaradt a kék csapoknál megfigyelhető sű- rűségcsökkenés. Ehelyett egy minimális csökkenés után 3-4 hetes korra kialakult egy viszonylag magas szám (sű- rűség), amely a felnőtt állatban is fennmaradt, és mely a ritkán előforduló kék csapokkal együtt a dogmatikusnak kezelt 10:1 arányt tükrözte (35-36).

Összefoglalva, az immuncitokémia tanúsága szerint a kék csapok elsőként jelennek meg a retinában, számuk ha- mar nagyon magasra emelkedik, azonban 2-3 héten belül jelentősen visszaesik. A zöld csapok pedig, bár később je- lennek meg, hamar átveszik a domináns csaptípus szerepét a kékektől, és részben számuk gyors növekedéséből, rész- ben a kék csapok eltűnéséből adódóan alig egyhónapos korban már a patkány retina csapjainak többségét teszik ki. Ez az arány ezután már nem változik, bármilyen korú felnőtt állat retináját vizsgáljuk.

A leírt kinetika tanulmányozása egyetlen megenged- hető következtetés levonását tette lehetővé. A kétféle csappopuláció nem egymástól függetlenül fejlődik, hanem a csaptípusok transzifferenciáció révén egymásból ala- kulnak ki. Hipotézisünk szerint az alapértelmezett csaptí- pus a kékérzékeny kontingens. Először valamennyi csap kékérzékeny pigmentet termel. Adott jelre, amelyek identitása még nem egyértelműen tisztázódott, a kék csa- pok többsége abbahagyja a kék pigment termelését, és he- lyette zöld pigment szintézisét kezdik meg, így a zöld csa- pok azokból a csapokból fejlődnek ki, amelyek megelőző- leg kék pigmentet termelnek (átmeneti kék csapok). Egyes csapok viszont a fejlődés során mindvégig csak a kék pig- ment expressziójára képesek, ezek lesznek a valódi kék csapok. A felnőttben tapasztalható kétféle csap tehát eltérő fejlődési úton, de ugyanabból az ősi csapkontingensből származik. A kinetika tanulmányozása önmagában nem szolgáltat bizonyítékot a nem várt magyarázat megfogal- mazásához. Ehhez szükség volt még egy vizsgálati ered- ményre, ez pedig a duális (kettős) csapokra vonatkozó immuncitokémiai bizonyíték volt. Különböző fajokban termelt, színspecifikus csap-ellenanyagok használatával sikerült kimutatnunk, hogy a fejlődés exponált időszaká- ban (2-3 hét) jelentős számú csap expresszál egyidejűleg kétféle látópigmentet, de ez a koexpresszió az 1. hónap

után megszűnik, és az összes csap kizárólag egyféle pig- mentet termel (37).

A patkányretina fejlődése során észlelt kép logikailag nagyon hasonlít ahhoz, amit a topográfiai feltérképezés mutatott az egér retinában. A fejlődő patkányretinában, amely fajban a felnőtt állatban kettős csapok nem voltak kimutathatók, a fejlődés egy szűk időablakában (átmeneti- leg, 2-3 héten keresztül) kettősen festődő csapokat talá- lunk (időbeli látópigment koexpresszió). Az egérretina ventralis felében kizárólag kékérzékeny csapokat látunk. Ez megfelelhet a patkányretina fejlődése során megfigyelt legkorábbi (0-7 nap) állapotnak. Az átmeneti zónában nagy számban találtunk kettősen festődő csapokat (térbeli látópigment-koexpresszió). Az egérretina dorsalis fele a felnőtt patkányban látható fotoreceptor-eloszlást mutatja. A két jelenség összehasonlítása arra utal, hogy a kettős (duális) csapok léte, a látópigment-koexpresszió valami- képpen azzal a fejlődéstanai történéssel áll kapcsolatban, amely a csapok többféleségét az egymásból való átalaku- lás (transzifferenciáció) mechanizmusán keresztül bizto- sítja. Amikor a csapok irányába mutató fejlődésbiológiai irány kialakul, akkor nyilvánvalóan először egy „általá- nos” csapféleség alakul ki először, majd ebből az őscsa- pól alakulnak ki azok a típusok, amelyekre a megfelelő színes látáshoz az adott fajnak szüksége van. Az elv bioló- giai jelentőségének vizsgálatához további eszközököz nyúltunk.

## Transzplantáció és szövettenyésztés

Megkíséreltük a normális (faj- és korszpecifikus) kör- nyezetből kiemelt fotoreceptorokkal tesztelni a felvetés helyességét. Először embrionális és újszülött nyulak fejlő- désben lévő retináját emeltük ki, majd szuszpenzió formá- jában beültettük felnőtt nyulak szubretinalis térségébe. Az átültetett retinadarabkák néhány hétig (maximum 1 hóna- pig) viszonylag normális morfológiai fejlődés mellett vol- tak életben tarthatók. Később hegesedés és rozettaképző- dés adta tudtunk, hogy az átültetett fotoreceptorok érdemi, funkcionális érzékelésre valószínűleg nem képesek (38). A rozetták általában zárt, hólyagszerű képletek, amelyeknek falát a retina rétegződését mutató struktúra alkotja. A fotoreceptorok a hólyagok lumenébe „lőgnak bele”, a ganglionsejtek pedig a felszínén helyezkednek el. A retina rétegei ezekben a rozettákban kitűnően felismerhetők.

A transzplantációs technika alkalmazása a műtéti eljá- rás korlátai ellenére számos jelentős következtetés levoná- sára volt alkalmas. Összehasonlítottuk a transzplantátum csap-összetételét a felnőtt recipiens állattal és a transz- plantátummal korban megegyező fejlődő állattal. Egyér- telműen megállapítható volt, hogy az átültetett retinában csak elvétve találtunk zöld csapokat, miközben a felnőtt recipiens retinája ezzel a csaptípussal volt tele, hasonló- képpen a két hétnél idősebb normális nyúl retinájához. E- zzel szemben a transzplantátumban hihetetlenül nagy számban találtunk immuncitokémiaiilag egyértelműen azonosítható kék csapokat – miközben a felnőtt állatban ilyenek alig fordultak elő, és a korban egyeztetett fiatal ál- latokban is a második, harmadik hét végére szinte alig ma- radtak ilyen csapok (39). Jellemző volt a transzplantá-



tumokban, hogy rendszeren fejlődő retinaterületeken éppúgy, mint a retina normális rétegzettségét mutató, de az átültetés műtermékének tekinthető rozettákban is megfordult a kétféle csap aránya, és mindenhol a kékérzékeny csapok domináltak. A jelenségből arra következtettünk, hogy a korszpecifikus környezet hiánya miatt elmaradt a kék-zöld átalakulás, vagyis a transzdifferenciációhoz nélkülözhetetlen faktor csak az embrionális, illetve fiatal állat retinájában van jelen. Ennek hiányában a csapok csak igen kis száma képes átalakulni. Fontos megfigyelésünk volt, hogy míg a csapok és pálcikák általában normális morfológiai fejlettséget mutattak, csak a kétféle csap arányában jelentkezett a feltűnő eltérés.

A transzplantációs módszer technikailag igen nehezen kivitelezhető. Elegendő vizsgálati anyag beültetése és életben tartása nagyon körülményes, ezért egy másik kísérleti megközelítést is alkalmaztunk. Arra alkalmas membránon, megfelelő tenyésztői médiumban viszonylag egyszerűen életben tartható egy újszülött egér teljes retinája. Az explantátumban morfológiailag normális fotoreceptorok jelennek meg, és a legtöbb specifikus markerrel megjelölhetők. Rétegződésüket tekintve is legalább egy hónapig tenyészthetők normálisnak tűnő retinák. Kérdésünk az volt, hogy milyen módon befolyásolja a fajspecifikus és korszpecifikus környezet hiánya a kétféle fotoreceptor arányát. Meglepetésünkre, a tenyésztői médium összetételének széles határokon belüli variálása ellenére sem sikerült zöldérzékeny csapokat kitenyésztenünk. A kiültetés után szinte azonnal megjelentek a pálcikák kültagjai, majd a kék csapok is hamarosan jelentős számban bukkantak fel. Akármeddig tartottuk is életben a tenyészeteket, a zöld csapok egyáltalán nem mutatkoztak (40). A kék csapok nagyszámú jelenlétét úgy magyaráztuk, hogy a csapok differenciálódásával nem interferált a tenyésztés. A megfelelő környezet hiánya a kék-zöld átalakulást azonban még az átültetésnél is jobban megzavarta. Kísérleti eredményeink megerősítették tehát a kiinduló feltételezést, vagyis, hogy az alapértelmezett csap típus kékérzékeny pigmentet termel. A fejlődés adott szakaszában (rágcsálóban az embrionális kortól a nagyon korai postnatalis időszakig terjedően) egy olyan hatásnak kell érvényesülnie, amely a kék-zöld transzdifferenciációt elindítja. Ez a faktor csak a faj-, szerv- és korszpecifikus környezetben van jelen maradéktalanul, ahol és amikor bekövetkezik a kék pigment termelésének leállása, és elindul a zöld pigment expressziója.

A tenyésztési eljárás tökéletesítése, a médium összetételének gondos megválasztása mára már lehetővé tette a zöld csapok megjelenését is a mesterségesen életben tartott retinában – patkányban, egérben és más rágcsáló fajokban is (41-42). Ezt a módszert azóta kiterjedten használjuk a zöldérzékeny csapok fejlődésében szerepet játszó faktorok tanulmányozására. A kísérleti paradigmákban megfigyelt eredményeket, és fenti hipotézisünket egyaránt megerősíti az az emberben is előforduló fejlődési rendellenesség, amelynek eredményeképpen a retinában kizárólag kék-érzékeny csapok találhatóak. A kórkép hátterében álló genetikai defektus egyértelműen a kék-zöld transzdifferenciáció elmaradásán keresztül vezet a különös elváltozáshoz.

## Dorsoventralis aszimmetria

Ezek után a duális (kettős) csapok jelenlétét bizvást kapcsolhatjuk össze a más fejlődéstani folyamatokban sem ismeretlen differenciációs folyamatokkal. A fejlődőben lévő retina kettős csapjai egyértelműen a differenciálódó fotoreceptorok jelenlétét tükrözik. Azokban a fajokban, amelyekben az átmeneti zónában a felnőttben is mutatkoznak kettős csapok, vélhetően vagy rudimentumként maradtak meg (nem szelektálódtak) a korai fejlődési alakok, esetleg olyan retinalis fotoreceptorok vannak jelen, amelyek további transzdifferenciációra képesek. Kutatásaink során széleskörű összehasonlító morfológiai vizsgálatokat végeztünk, így nagyon sok rágcsáló faj retináját analizáltuk az immunitokémiai feltérképezés módszerével. Ezen vizsgálataink során bukkantunk rá egy újabb érdekes eredményre. Találtunk egy olyan speciest (*Otomys irroratus*), amelyben a felnőtt retina a „klasszikus” 10:1 arányban tartalmazott zöld és kék receptorokat, és a várákosnak megfelelően dorsoventralis osztottság, így átmeneti zóna kettős csapokkal sem volt megfigyelhető. Ebben a fajban azonban a retina legfelső (dorsalis) szélénél kettős csapokat tudtunk kimutatni, melyek morfológiailag is a fejlődő csapokhoz hasonlítottak (44). Az átmeneti zóna nélküli koexpresszió jelensége több érdekes kérdést vet fel. Lehetséges-e, hogy (1) ilyen kettős csapok más emlősök retinájában is előfordulnak, azonosításuk azonban a kettős jelöléses technikák alkalmazása előtt nem sikerülhetett, illetve (2) képviselhetnek-e ezek a kettős csapok olyan (tartaléksejteket vagy összejteket), amelyek az alacsonyabb rendű gerincesekben gyakran megfigyelhetők (45), emlősben azonban eddig nem kimutatott regenerációs kapacitást takarnak. Azokban a fajokban, ahol ilyen osztódó sejtekből álló zónát írtak le, ezek a sejtek mindig a perifériás retinára korlátozódtak, tehát az általunk leírt jelenség takarhat hasonló folyamatokat.

A csapok retinán belüli topográfiai elkülönülése nem egyedülálló egyes molekulák és gének dorsoventralis elkülönülésével kapcsolatban. Számos ilyen aszimmetria leírására sor került az elmúlt évtizedekben, anélkül, hogy akár fejlődéstani, akár funkcionális jelentőségükre fény derült volna (44-46).

## Transzdifferenciációs faktorok

Fontos kérdés az is, hogy milyen faktorok jelenléte lehet szükséges az S-M átalakuláshoz. Eddig egyetlen faktor szerepét sikerült többé-kevésbé biztosan igazolni. KO egerekkel végzett kísérletek megmutatták, hogy a pajzsmirigyhormonok,  $\beta_2$ -receptorokon keresztül hatva nélkülözhetetlenek a kékcsp  $\rightarrow$  zöldcsp átalakuláshoz. A  $\beta_2$  receptor RXR $\gamma$  retinoid receptorral heterodimert alkotva leállítja a kék-, majd  $\beta_2$ - $\beta_2$  homodimerként bekapcsolja a zöldérzékeny pigment szintézisét (49-51).

Feltételeztük, hogy az egérben leírt pajzsmirigyhormonok, a többi általunk vizsgált fajban is fontos szerepet játszanak az M/L-csapok fejlődésében. Különböző mennyiségű pajzsmirigyhormon-tartalmú tenyészeteket vizsgálva sikerült igazolni e hormon szerepét patkányban és hörcsögben is. Patkányban azt is bebizonyítottuk, hogy a

hormon az egérben leírt, a differenciációban fontos  $\beta$ 2-receptora ebben a fajban is jelen van, hasonló mennyiségben, és időbeli megjelenéssel. Feltételezzük tehát, hogy itt is hasonló mechanizmussal érvényesíti hatását.

Fontos különbségeket is sikerült azonban kimutatnunk. Amíg patkányban a tenyésztő médium eddigi vizsgált összetevői közül csak a pajzsmirigyhormon tűnik esszenciálisnak, addig hörcsögben az M/L-csapok transz-differenciációjához elengedhetetlenül szükséges megfelelő mennyiségű E-vitamin jelenléte is. E-vitamin hatásmechanizmusát eddig nem sikerült megfejtenünk, ennek tisztázására további kísérletek szükségesek.

Mivel a pajzsmirigyhormonok retinoid receptorokkal is képezhetnek dimert, elengedhetetlennek tűnik, az általunk eddig még részletesen nem vizsgált A-vitamin-származékok szerepének tisztázása is.

Eredményeink azt is valószínűsítik, hogy a pajzsmirigyhormon szerepe nem kizárólagos. A TrkB neurotrophin receptor a fejlődés alatt mind az S-, mind pedig az M-opszint termelő csapokon kimutatható, míg a receptor megjelenése felnőtt állatokban gyakorlatilag az M-specifikus csapokra koncentrálódik. A receptor megjelenése és megoszlása időben és térben átfedést mutat az M-opszin megjelenésével. Bár egyelőre nem ismert, hogy a TrkB receptor megjelenése és az M-opszin termelés aktiválása kö-

zött van-e oki kapcsolat, a receptor megoszlási mintázata mindenképpen felveti a rajta keresztül ható növekedési faktorok (BDNF, NT-3) csapfejlődésben betöltött specifikus szerepét.

Bár az utóbbi időben jelentős előrelépés történt a fotoreceptorok, így a csapok fejlődését befolyásoló faktorok megismerésében (49), a kék-zöld transz-differenciáció tárgykörében mindezidáig csak a pajzsmirigyhormon szerepét sikerült egérben egyértelműen tisztázni (50). Saját vizsgálatainkban különböző mennyiségű pajzsmirigyhormonnal kezelt korai posztnatális tenyészeteket elemezve sikerült igazolnunk e hormon szerepét az egértől eltérő csapeloszlású patkányban és szíriai aranyhörcsögben is. Mindemellett a hormon egérben leírt (51), a csap-differenciációban fontos béta-2-es típusú receptorát is kimutattuk mindkét fajban, ezért okkal feltételezzük, hogy a kék-zöld átalakulás háttérében az eltérő fajok között hasonló mechanizmusok működnek.

Az előttünk álló évek legfontosabb kérdése, hogy emelősben a felnőtt retina tartalmazhat-e további differenciálódásra utaló tartaléksejteket. A szokatlan lokalizációjú kettős csapok mindenesetre erre engednek következtetni. További kutatási irányt jelent a kék-zöld átalakulásban szerepet játszó faktorok, hormonok, receptorok szerepét tisztázni.

#### Irodalom

1. Oyster CW: *The Human Eye: Structure and Function*. Sinauer Associates, Inc. Sunderland, Massachusetts 1999; 1-766.
2. Schultze M: *Zur Anatomie und Physiologie der Retina*. Arch Mikrosk Anat 1866; 2:165-75.
3. Østerberg GA: *Topography of the layer of rods and cones in the human retina*. Acta Ophthalmol 1935; 13:1-97.
4. Curcio C, Sloan KR, Kalina R, Hendrickson A: *Human photoreceptor topography*. J Comp Neurol 1990; 292:497-523.
5. Curcio C, Hendrickson A: *Organization and development of primate photoreceptor mosaic*. Progr Retinal Res 1991; 10:89-120.
6. Nathans J, Hogness DS: *Isolation and nucleotide sequence of the gene encoding human rhodopsin*. Proc Natl Acad Sci USA 1984; 81:4851-5.
7. Nathans J, Thomas D, Hogness D: *Molecular genetics of human color vision: the genes encoding blue, green and red pigments*. Science 1986; 232:193-202.
8. Szél Á, Takács L, Monostori É, Diamantstein T, Vigh-Teichmann I and Röhlich P: *Monoclonal antibody-recognizing cone visual pigment*. Exp Eye Res 1988; 43:871-83.
9. Harwerth RS, Sperling HG: *Effects of intense visible radiation on the increment-threshold spectral sensitivity of the Rhesus monkey eye*. Vision Res 1975; 15:1193-204.
10. Marc RE, Sperling HG: *Chromatic organization of primate cones*. Science 1977; 196:454-546.
11. Szél Á, Diamantstein T, Röhlich P: *Identification of the blue-sensitive cones in the mammalian retina by anti-visual pigment antibody*. J Comp Neurol 1988; 273:593-602.
12. Mollon JD, Bowmaker JK: *The spatial arrangement of cones in the primate fovea*. Nature 1992; 360:677-9.
13. Szél Á, Röhlich P: *Four photoreceptor types in the ground squirrel retina as evidenced by immunocytochemistry*. Vision Res 1988; 28:1297-302.
14. Govardovskii VI, Röhlich P, Szél Á, Khokhlova TV: *Cones in the retina of the Mongolian gerbil, Meriones unguiculatus; an immunocytochemical and electrophysiological study*. Vision Res 1992; 32:19-27.
15. Szél Á, Röhlich P: *Two cone types of the rat retina detected by anti-visual pigment antibodies*. Exp Eye Res 1992; 55:47-52.
16. Petry HM, Erichsen JT, Szél Á: *Immunocytochemical identification of photoreceptor populations in the tree shrew retina*. Brain Res 1993; 616:344-50.
17. Williams DR, MacLeod DIA, Hayhoe MM: *Foveal tritanopia*. Vision Res 1981; 21:1341-56.
18. Röhlich P, Ahnelt P, Dawson WW, Szél Á: *Presence of immuno-reactive blue cones in the fetal monkey fovea*. Exp Eye Res 1994; 58:249-52.
19. Ahnelt PK, Kolb H, Pflug R: *Identification of a subtype of cone photoreceptor likely to be blue sensitive in the human retina*. J Comp Neurol 1987; 255:18-34.
20. Dartnall HJ, Bowmaker JK, Mollon JD: *Microspectrophotometry of human photoreceptors*. In: *Colour Vision: Physiology and Psychophysics*. New York: Academic Press. 1983; 69-80.
21. De Monasterio FM, Schein SJ, McCrane EP: *Staining of blue-sensitive cones of the Macaque retina by a fluorescent dye*. Science 1981; 213:1278-81.
22. Ahnelt PK: *Characterisation of the color related receptor mosaic in the ground squirrel retina*. Vision Res 1985; 25:1557-64.
23. Long K, Aguirre G: *Retinal S-antigen in mammalian cone photoreceptors*. Invest Ophthalmol Vis Sci 1987; 28:339.
24. Röhlich P: *The interphotoreceptor matrix: electron microscopic and histochemical observations on the vertebrate retina*. Exp Eye Res 1970; 10:80-6.
25. Blanks JC, Johnson LV: *Specific binding of peanut lectin to a class of retinal photoreceptor cells*. Invest Ophthalmol Vis Sci 1984; 25:546-57.
26. Sameshima M, Uehara F, Ohba N: *Specialization of the interphotoreceptor matrices around cone and rod photoreceptor cells in the monkey retina as revealed by lectin cytochemistry*. Exp Eye Res 1987; 45:845-63.

27. Johnson LV, Hageman GS: Enzymatic characterization of peanut agglutinin-binding components in the retinal interphotoreceptor matrix. *Exp Eye Res* 1987; 44:553-65.
28. Blanks JC, Hageman GS, Johnson LV, Spee C: Ultrastructural visualization of primate cone photoreceptor matrix sheaths. *J Comp Neurol* 1988; 270:288-300.
29. Röhlich P, Szél Á, Johnson LV, Hageman GS: Carbohydrate components recognized by the cone-specific monoclonal antibody CSA-1 and by peanut agglutinin are associated with red and green-sensitive cone photoreceptors. *J Comp Neurol* 1989; 289:395-400.
30. Nork TM, McCormick SA, Chao GM, Odom JV: Distribution of carbonic anhydrase among human photoreceptors. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990; 31:1451-58.
31. Szél Á, von Schantz M, Röhlich P, Farber DB, van Veen T: Difference in PNA label intensity between short- and middle-wavelength sensitive cones in the ground squirrel retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993; 34:3641-5.
32. Szél Á, Röhlich P, Caffé AR, Juliusson B, Aguirre GD, van Veen T: Unique topographic separation of two spectral classes of cones in the mouse retina. *J Comp Neurol* 1992; 325: 327-42.
33. Szél Á, Csorba G, Caffé AR, Szél Gy, Röhlich P, van Veen T: Different patterns of retinal cone topography in two genera of rodents, *Mus* and *Apodemus*. *Cell Tiss Res* 1994; 276:143-50.
34. Calderone JB, Jacobs GH: Regional variations in the relative sensitivity to UV light in the mouse retina. *Vis Neurosci* 1995; 12:463-8.
35. Szél Á, Röhlich P, Mieziowska K, Aguirre G, van Veen T: Spatial and temporal differences between the expression of short- and middle-wave sensitive cone pigments in the mouse retina: developmental study. *J Comp Neurol* 1993; 331:564-77.
36. Röhlich P, van Veen T, Szél Á: Two different visual pigments in one retinal cone cell. *Neuron* 1994; 13:1159-66.
37. Szél Á, van Veen T, Röhlich P: Retinal cone differentiation. *Nature* 1994; 370:336.
38. Bergström A, Ehinger B, Wilke K, Zucker CL, Adolph AR, Szél Á: Development of cell markers in subretinal rabbit transplants. *Exp Eye Res* 1994; 58:301-13.
39. Szél Á, Juliusson B, Bergström A, Wilke K, Ehinger B, van Veen T: Reversed ratio of color-specific cones in the rabbit retinal cell transplants. *Dev Brain Res* 1994; 81:1-9.
40. Söderpalm A, Szél Á, Caffé AR, van Veen T: Selective development of one cone photoreceptor type in retinal organ culture. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 37:363-76.
41. Pinzón-Duarte G, Arango-González B, Szabó A, Kohler K, Guenther E: In vivo and in vitro cone development. *Invest Ophthalmol Vis Sci Suppl* 2002; 43:2690.
42. Arango-Gonzalez B, Szabó A, Pinzón-Duarte G, Lukáts Á, Guenther E, Kohler K: In vivo and in vitro development of S- and M-cones in rat retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51:5320-7.
43. Haider NB: Mutation of a nuclear receptor gene, NR2E3, causes enhanced S cone syndrome, a disorder of retinal cell fate. *Nature Genet* 2000; 24:127-131.
44. Lukáts Á, Szabó A, Röhlich P, Vigh B, Szél Á: Photopigment coexpression in mammals: Comparative and developmental aspects. *Histol Histopathol* 2005; 20:551-74.
45. Cid E, Velasco A, Ciudad J, Orfao A, Aijon J, Lara JM: Quantitative evaluation of the distribution of proliferating cells in the adult retina in three cyprinid species. *Cell Tissue Res* 2002; 308:47-59.
46. McCaffery P, Posch KC, Napoli L, Gudas L, Dräger UC: Changing patterns of the retinoic acid system in the developing retina. *Dev Biol* 199; 3158:390-9.
47. McCaffery P, Wagner E, O'Neil J, Petkovich M, Dräger UC: Dorsal and ventral retinal territories defined by retinoic acid synthesis, break-down and nuclear receptor expression. *Mech Dev* 1999; 85:203-14.
48. Constantine-Paton M, Blum AS, Mendez-Otero R, Barnstable CJ: A cell surface molecule distributed in a dorsoventral gradient in the perinatal rat retina. *Nature* 1986; 324:459-62.
49. Swaroop A, Kim D, Forrest D: Transcriptional regulation of photoreceptor development and homeostasis in the mammalian retina. *Nature Rev* 2010; 11:563-76.
50. Ng L, Hurley JB, Dierks B, Srinivas M, Salto C, Vennstrom B, Reh TA, Forrest D: A thyroid hormone receptor that is required for the development of green cone photoreceptors. *Nature Gen* 2001; 27:94-8.
51. Ng L, Ma M, Curran T, Forrest D: Developmental expression of thyroid hormone receptor beta2 protein in cone photoreceptors in the mouse. *Neuroreport* 2009;20:627-3





## Gyermekorvoslás a XXI. század elején, Magyarországon

Pediatrics in Hungary at the beginning of the XXI<sup>st</sup> century

**ÖSSZEFOGLALÁS** Szerző az elmúlt évtizedekben a hazai gyermekorvoslásban bekövetkezett paradigmaváltást mutatja be. Kitér a betegségek spektrumában bekövetkezett változásokra, a szülő és beteg gyermek jogainak hangsúlyozására, az ellátási struktúra változásaira, és az ellátó személyzet létszámában kialakult, lassan kritikussá váló hiányra is. A demográfiai helyzet komoly aggodalomra ad okot, amely azonban már túlmutat a gyermekgyógyászaton. Hangsúlyosan foglalkozik a neonatológia fejlődésével, társadalmi jelentőségével. Munkacsoportja kutatási eredményeiből a genetikai polimorfizmusok betegségek kockázatára gyakorolt hatását és az alacsony születési súly és a felnőttkori civilizációs betegségek kialakulása közötti kapcsolatot elemzi.

**KULCSSZAVAK** gyermekgyógyászat, neonatológia

**SUMMARY** Pediatrics as a medical discipline exhibited substantial paradigm changes during the last decades. Elements of these changes are analyzed. The most substantial are: alterations in disease spectrum, children's right in the hospitals, structural changes in medical care, lack of human resources in pediatrics, and demographic crisis, which represents the most important, long lasting problem nowadays in Hungary. In the second part of this article some research topics in neonatology are discussed.

**KEY WORDS** pediatrics, neonatology

Száz évvel ezelőtt *ORVOSKÉPZÉS* című folyóiratot az Orvosi Továbbképzés Központi Bizottsága indította útjára. Nagynevű elődök és államigazgatásért felelős emberek hozták létre abból a célból, hogy az orvosi továbbképzés ügyét szervezett formában is előmozdítsák. Az első számban a gyermekgyógyászat vezető egyénisége, *Bókay János* mellett ismert gyermekorvosok és gyermekellátásban közreműködő társszakmák képviselői adták közre tanulmányaikat.

Érdekes, hogy a „*Gyermek-orvostan*” fejezetben 3 dolgozat a csecsemő- és gyermekkori fertőző betegségekről szól (*Bókay János*: A Heine Medin betegségről, s a polyomyelitis járványokról; *Eröss Gyula*: A vörheny orvoslása; *Gerlőczy Zsigmond*: A diphtheria gyógyítása) egy a csecsemőtáplálkozás (*Szontagh Félix*: A csecsemő tápláláskozási zavarainak gyógyítása), és egy a gyermeksebészet tárgyköréből (*Winternitz Arnold*: A gyermekkori sérvek sebészi kezelése) született. Száz év alatt a klasszikus fertőző betegségek lényegében eltűntek, ám a csecsemőtáplálás kérdései a tudományos felismerések tükrében ismétlenül átgondolást igényelnek, s a csecsemő- és gyermeksebészet a gyermekorvoslás nagyon fontos társsz-

ciplínája ma is. Figyelemre méltó azonban, hogy egyes kérdésekben nem gyermekorvosok szólaltak meg, amely arra utal, hogy a gyermekgyógyászat már nagyon korán igénybe vette a társszakmák segítségét, és nem nyilvánult meg szűkebb szakmai sovinizmus. Ez, szerencsére, megmaradt napjaink gyakorlatában is. És azt is mondhatjuk, hogy 100 év alatt nem változott sokat a gyermekorvosok érdeklődési területe, hiszen – bár a klasszikus fertőző betegségek valódi ritkaságnak számítanak – az infektológia minden területet átszö. Az igazság azonban más: az orvostudomány fejlődései jelentős hatással vannak a csecsemő- és gyermekorvoslásra is, és új, önállóvá váló területek alakultak ki (pl. neonatológia, klinikai genetika).

Az *ORVOSKÉPZÉS* centenáriumiát ünneplő jubileumi számban megkíséreltem áttekinteni mindazokat a változásokat, amelyek a gyermekorvoslást leginkább befolyásolták, és kiemelek néhány – általam is művelt – területet, annak sikereit és tudományos eredményeit bemutatva.

**Tulassay Tivadar**

Semmelweis Egyetem,  
Általános Orvostudományi  
Kar, I. Sz. Gyermek-  
gyógyászati Klinika

**LEVELEZÉSI CÍM:**

Prof. Dr. Tulassay Tivadar  
Semmelweis Egyetem,  
Általános Orvostudományi  
Kar, I. Sz. Gyermek-  
gyógyászati Klinika  
1083 Budapest,  
Bókay János u. 53-54.

*E-mail:*

tulassay.tivadar@gyer1.sote.hu

**Köszönetnyilvánítás.** Gyakorló gyermekorvosi és kutatóorvosi munkám során sokat tanultam a nagyhírű Bókay klinika hajdani és jelenlegi munkatársaitól. A koraszülött kutatásokkal kapcsolatosan külön köszönetet mondok *Vásárhelyi Barnának*, *Szathmári Miklósnak* és *Szabó Miklósnak*.

## Paradigmaváltás a csecsemő- és gyermekgyógyászatban

Az elmúlt évtizedekben alapvetően megváltozott a gyermekbetegségek spektruma, a betegellátás szerkezete.

A **betegségek spektrumában** bekövetkezett változásokat az alábbiakkal lehet jellemezni.

- Csökkent a fertőző betegségek előfordulása, és megjelentek a gyermekkorban kezdődő krónikus betegségek (diabetes, gyulladáscélú betegségek, kövérésg és szövódményei stb.).
- Jelentősekké váltak a környezeti ártalmak okozta betegségek (pl. légúti allergiás megbetegedések).
- Megjelentek a civilizációs ártalmaknak is tekinthető betegségek (gyermekpszichiátriai kórképek, diabetes, obesitas stb.).
- Jelentős eredményt ért el a neonatológia az alacsony születési súlyú újszülöttek életben tartásával kapcsolatban, s ez a siker új kihívásokat eredményezett (fejlődésneurológia, rövid távú szövódmények gondozása, késői szövódmények megfelelő kezelése stb.). Sajnálatos, hogy a koraszülések és a kis súlyú újszülöttek incidenciájában nem következett be változás.
- Előtérbe kerültek a ritka betegségek. Ehhez elsősorban a molekuláris diagnosztika fejlődése és a genetika járultak hozzá jelentős mértékben. A prevenció jegyében és az technológia fejlődésének köszönhetően hazánkban is magas szintű az újszülöttkori szűrővizsgálatok szervezetsége és eredményessége. A jól szervezett gyermekkori hematológiai hálózatnak köszönhetően a gyermekkori malignitások kezelésében európai szintre került a hazai betegellátás.
- Az utóbbi néhány évtized társadalmi és gazdasági összeomlása, a közösségi kohéziós erők gyengülése, a globális információözön korlátlan manipulációja miatt a gyermekkori mentális betegségek megjelenése erőteljessé vált. Az egészségügy, az oktatásügy és az egész társadalom felkészületlen, tanácsalanság uralkodik a gyermekek mentális betegségeinek megoldásában.
- A gyermekbetegségek megoldása kevésbé kórházcentrikussá vált. Nálunk is kezd elfogadottá válni a végleges megoldást nyújtó, kompetens háziorvosi ellátás. Ugyanakkor a szülői elvárás még mindig kórházcentrikus. A kórházi gyermekellátásban jelen van a szociális hálóként is működő igény, miközben az jogosan az akut ellátás felé tolódott el.

### Az ellátási struktúrában bekövetkezett változás

- Alapellátás jogilag kodifikált rendszere lett az egészségügynek. Lényegében, a praxisok túlnyomó többségében magánvállalkozássá vált. Hiányzik azonban a továbbfejlesztés: diagnosztikus szakembert is bevonó csoportpraxis. Ennek működése jelentős terhet vehetne le a kórházi ellátásról.
- Kórházi ellátás zsugorodott, az elmúlt néhány évtizedben. Számos kiskórházi gyermekosztály létjogosultsága megkérdőjelezhető, néhány nappali kórházként ta-

lálta meg a helyét. A kórházi ellátás súlypontja az egyetemi gyermekklinikákra és a megyei kórházak gyermekosztályára tevődött át.

### Ellátó személyzet

- A kórházi gyermekellátás legnagyobb problémája a krónikussá váló szakápolóhiány. Az egészségügyi szakiskolák megszűnése, a társadalmi megbecsülés teljes hiánya miatt alig választják hivatásuknak ezt a szakmát.
- Jelenleg kilátástalannak tűnik a gyermekorvoslás orvosi utánpótlása. Ez része annak az általános EU országokban tapasztalható orvoshiánynak, amelyet különböző munkaidő szabályozások hívtak elő. Növeli a hiányt az orvosi munka megbecsülésének hiánya, s rendkívül alacsony jövedelem, amely miatt egyre növekszik az országot elhagyó gyermekgyógyász szakorvosok száma is. Az alapellátásban is érezhető az orvoshiány, amelyet még az öregedő korfa is súlyosbít. Kórházakban a gyermekgyógyászatban belüli szakosodás komoly igény, amelynek teljesítését az orvoshiány gátolja. Ennek következtében jelentős minőségcsökkenés is prognosztizálható. A szakorvosjelöltek körében sem maradt vonzó a szakvizsga megszerzése. Jellemző, hogy főorvosi állások maradnak betöltetlenül. Érdekes változás a szakma elnöiesedése.

### Beteg és szülő közérzete

Előnyösen változott a betegjogok és gyermekjogok tiszteletben tartása. Ez elsősorban az állandó és teljes körű tájékoztatásban, a kórházi látogatás szinte korlátlan hozzáféréseben ölt testet, miközben az infrastruktúra nem követte az elvárásokat. Az elvárt, médiumokban, jogalkotásban hangsúlyozott jogok fejlesztési, fenntartási, gazdasági alapja nincs meg. Állandó, felesleges konfliktus generálódik a beteg (szülő) és orvos (szakszemélyzet) között.

### Demográfiai paradigma

A fejlett euroatlanti társadalmak legégetőbb problémája demográfiai. Magyarországon sem születik meg a nemzet létszámának fenntartásához szükséges gyermek. Amikor az *ORVOSKÉPZÉS* először megjelent, akkor Magyarországon 10 millió emberre vonatkoztatva 360 000 újszülött született. Igaz, hogy a csecsemőhalandóság igen magas volt (21 ezrelék), de a születések még ezzel is ellensúlyozták a természetes halálozást és a kivándorlásokat, a háborúk okozta veszteségeket. 1960 után a reprodukciós arány 2 alá csökkent, s napjaink 1,3-es arányszáma kétségbeejtően alacsony. A gyermekorvoslásra nézve ez olyan konzekvenciákkal jár, hogy még a szakpolitikusok is úgy gondolják, hogy gyermekek hiányában (akik egyébként nem jó érdekérvényesítők) ezt a területet lehet elsősorban leépíteni. Az alacsony születési számnak hosszú távú kihatása is van: az előregedő, nyugdíjas társadalomban csökkent a munkaképes dolgozók aránya, amely óhatatlanul gazdasági bajok forrásává válhat.

Orvosszakmai kihívást jelent a magzati halálozások csökkentése. Évek óta 17 000/év körül mozog a korai és középidős magzati halálozások száma, és 400 és 500 között a késői magzati halálozás. Ez utóbbi különösen fájó.



Az abortuszok magas száma (50 000/év körül) oktatási, erkölcsi, társadalmi háttér nélkül nem csökkenthető.

A társadalmunkra jellemző negatív adat az is, hogy a megszületettek közel 40%-a házasságon kívül született. A családi kapcsolatok szétzilálódása nyilvánvaló oka a gyermekkorban egyre nagyobb számban jelentkező magatartászavarnak és komolyabb gyermekpszichiátriai kórképeknek.

## A neonatológia fejlődése

Minden kedvezőtlen körülmény ellenére a XX. század utolsó évtizedeinek egyik orvosi sikerterülete a neonatológia. A megtermékenyítéstől a megszületésig fajspecifikus biológiai program zajlik, amelynek időtartama szűk határokon belül tekinthető fiziológiásnak. Ez eredményezi a 40 hét alatt kialakult 3200 gramm súlyú újszülöttet. A születés élettani folyamatát és a születés utáni adaptációt számos kóros állapot zavarhatja meg, maradandó következményt hagyva hátra. Ezeket van hivatva elhárítani a neonatológia. Az 1970-es évek közepétől jött létre az a hálózat, amely napjainkban is biztosítja a sikertörténet kereteit. A neonatológia számára a legnagyobb akut kihívást a születés alatt elszenvedett hypoxia kezelése, illetve az alacsony születési súly miatt létrejövő adaptációs problémák jelentik. A kis születési súly két ok miatt jön létre: méhen belüli alultápláltság és idő előtti megszületés.

Mindkét lehetőség alacsony születési súlyt eredményez, s mindkét esetben károsodik a születés utáni élettani adaptáció és az egyes életfontosságú szervek kóros működése észlelhető. Jelentősége az akut életveszélyes állapotok kialakulása miatt van. Az alacsony születési súly gyakorisága világméretben 14%. Magyarországon 8%. Sajnálatos, hogy ez az arány évtizedek óta változatlan, s okai nem elsősorban az orvosi ellátásban keresendők, hanem visszavezethetők szocioökonómiai, szociokulturális, iskolázottsági, műveltségi állapotokra.

Míg intrauterin retardáció esetében elsősorban anyagcsere-zavarok lépnek fel, addig koraszülöttnél az éretlen szervek működészavara áll előtérben: leginkább a keringéssel és légzéssel kapcsolatos kórformák dominálnak. Az orvosi technika fejlődése hatalmas lehetőségeket nyújt a neonatológiai ellátásban, amelyek elsősorban a nem-invazív diagnosztikus lehetőségek, különféle lélegeztetési technikák, monitorozási módszerek, infúziós szerkezetek révén jelentősen járulnak hozzá a koraszülöttek betegségeinek gyógyításához, a jobb és szövődménymentesebb túléléshez. Az orvosi technika nyújtotta lehetőségek a koraszülöttekre adaptált speciális farmakoterápiával egészülnek ki, továbbá a társszakmák – elsősorban az újszülöttsebészet – közreműködése is hathatós segítséget jelent a neonatológiai ellátásban. Mindezen haladások mellett új kihívások jelentkeznek. Bármennyire is úrrá tud lenni az orvostudomány az egyes akut kardiorespiratorikus betegségeken, ennek ára egyes esetekben a terápia későbbi mellékhatásaiban jelentkezik. Mindezek mellett jelentős és nem megoldott kérdés az éretlen immunrendszer és az invazív beavatkozások miatt szinte szükségszerűen bekövetkező fertőzések leküzdése is. Napjainkban, hazánkban

a neonatológia alapvető problémái elsősorban infektológiai kérdések. A nosocomialis fertőzések megelőzése a szemléletváltáson kívül jelentős gazdasági ráfordítást és több ápolási személyzetet igényel.

## Kis súlyú újszülöttek népegészségügyi jelentősége

A kis súllyal születettek különleges populációt jelentenek minden nép egészségügyében. Nemcsak a születés utáni időszak gondjaival kell megküzdeni, hanem hosszantartó, programozott hatásokkal is számolni kell. Koraszülötteknél az éretlen szervezetet érintő súlyos fertőzések, gyulladások, valamint az adaptációs zavarok következtében tartósan károsodhatnak a létfontosságú szervek. Ennek az eredményeként ebben a populációban kiemelkedően magas a perinatalis morbiditás és mortalitás aránya; az újszülöttkori halálozásért több mint 80%-ban az igen alacsony születési súlyú koraszülöttek a felelősek. A születés utáni akut ellátás a kiemelkedő orvostechika alkalmazásával, s a magasan képzett munkaerővel együtt komoly anyagi ráfordítást igényel mindenütt a világon.

A kis súlyú újszülöttek medicinális szempontból a postnatalis időszakon kívül hosszú távú problémákat is magukban rejtnek. Ez még akkor is igaz, ha szövődménymentesen vészlik át a születés utáni adaptációt és nem figyelhető meg nyilvánvaló egészségkárosodás. *Barker* vizsgálataiból vált ismertté, hogy az alacsony születési súly komoly kockázatot jelent egyes felnőttkori civilizációs betegségek kialakulása szempontjából. Az alacsony születési súly rizikótényezőt jelent a magas vérnyomás, szívinfartus, stroke, 2-es típusú diabetes, megzavart lipidanyagcsere szempontjából is. A kis súlyú újszülöttek számának csökkentése tehát nemcsak rövid, hanem hosszú távon is alapvető érdeke az egészségügynek.

A Semmelweis Egyetem I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika kutatócsoportjában az elmúlt években több vizsgálat sorozatot végeztünk, melyek célja az intrauterin sorvadtsággal, illetve koraszülöttséggel járó korai és késői szövődmények leírása, a patomechanizmus vizsgálata volt. Elemeztük, hogy vajon a megfigyelt összefüggések háttérében szerepet játszhatnak-e a civilizációs betegségekre hajlamosító genetikai polimorfizmusok, illetve, hogy ezek a genetikai polimorfizmusok befolyásolják-e a perinatalis időszakban fellépő szövődmények kockázatát, továbbá arra is választ kerestünk, vajon a fokozott kockázat már a felnőttkor elején is kimutatható-e.

### Újszülöttkori betegségek és a genetikai összefüggései. Kis születési súly: a genetikai polimorfizmusok hatása a morbiditásra

Ismert, hogy a koraszülötteknél a születés után fellépő időszakban jelentkező szövődmények kockázata nagymértékben függ az egyéni hajlamtól. Kutatócsoportunk 7 évig tartó vizsgálat sorozata lezárásaképp olyan genetikai variánsokat azonosított, melyek vizsgálata alapján előre meg lehet határozni azokat a konstellációkat, amelyek fo-

kozottan veszélyt jelentenek a koraszülött szövödményeinek kialakulása szempontjából. Ez azért fontos, mert az azonosított betegeknek szorosabb orvosi megfigyelés mellett, célzott kezeléssel meg lehet előzni a súlyos betegséget. A felismert genetikai mintázatok ezen túl rávilágíthatnak azokra a tényezőkre, melyek szerepet játszanak a szövödmények kialakulásában is – ez pedig később terápiás célpontot jelenthet.

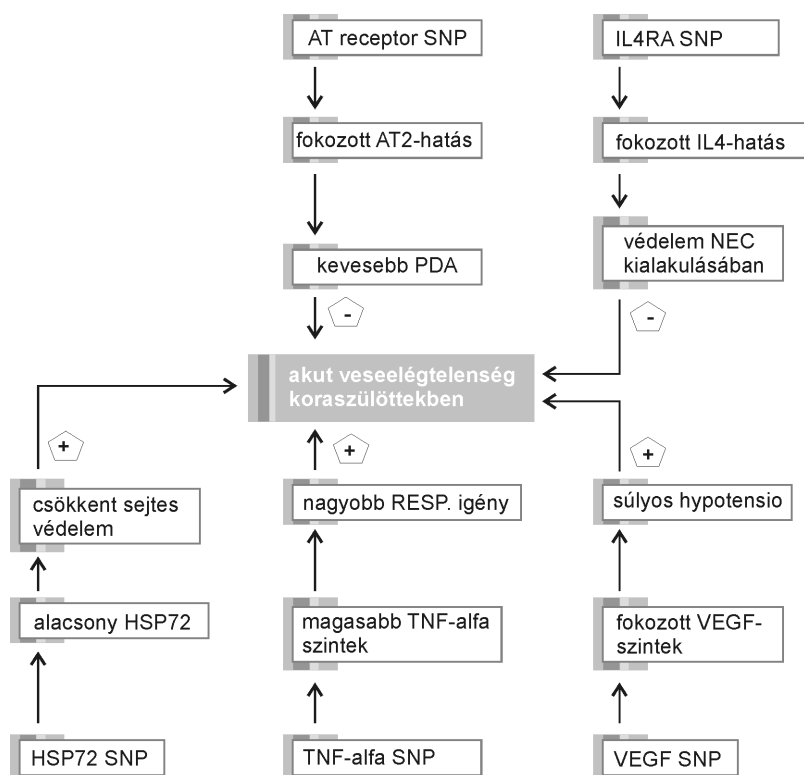
Az emberi DNS-t felépítő nukleotidok sorrendje egyenként kisebb-nagyobb eltéréseket mutat. Becslések szerint körülbelül minden ezredik nukleotid esetében egyes embereknek más nukleotid van jelen; ezeket röviden SNP-nek (single nucleotide polymorphism) nevezik. Emellett vannak olyan, több nukleotidból álló DNS-szakaszok is, melyek az egyik ember genomjában jelen vannak, a másikéban nem. Az egy nukleotidnyi eltérések döntő hányada olyan DNS-szakaszokban található, amelyek nem vesznek részt a sejtműködés szabályozásában (az emberi genom nagy része ilyen „töltelék-DNS”-ből áll). Kis részük – 2-3 százalékuk – viszont fehérjéket kódoló géneket vagy ezek működését szabályozó DNS-szakaszokat érint.

Volt koraszülötteken végzett vizsgálataink eredménye alapján felvetettük, hogy egyes SNP-k hozzájárulhatnak a koraszülöttséghez, befolyásolhatják a koraszülöttek szövödményeit, így túlélési esélyeit, így közvetve szerepet játszanak a felnőttkori civilizációs betegségek kialakulásában is. Az elmúlt években ezért azt vizsgáltuk, ki le-

het-e mutatni különbséget az egyes SNP-k előfordulás gyakoriságában koraszülöttek és egészséges újszülöttek között; illetve, hogy az egyes SNP-k összefüggnek-e a perinatalis morbiditással.

Ismert, hogy a koraszülöttekben a perinatalis komplikációk kialakulásában alapvető szerepe van annak, hogy (1) a szervezet vazoregulációs mechanizmusai még éretlenek, így igen nagy a hipoperfúzió és a szöveti hypoxia kockázata (2) a perinatalis fertőzések, esetleg a terápiás beavatkozások miatt a szervezetben a különböző szervekkel szemben, azt károsító gyulladásos reakció indul meg. Kutatásunk során ezért döntően olyan génpolimorfizmusokat vizsgáltunk, melyek befolyásolják a szervezet vazoregulációját; a gyulladásos mediátorok termelődését vagy hatását – és amelyek hordozása egyben a felnőttkori idült betegségek szempontjából is kockázati tényezőnek számít. Emellett néhány kitüntetetten fontos vegyület (az angiogenetikus hatású vaszkuláris endothelialis növekedési faktor, a citoprotektív 70-es hőszokk-fehérje, illetve az ösztrogénhatást közvetítő ösztrogénreceptor) SNP-jét is meghatároztuk. Az éretlen vazoreguláció szerv szintű következményeinek egyik elszenvedője a vese. Az újszülöttkori vazomotor nephropathia sokat vizsgált terület, s ezért jó modellt jelent e kérdés tanulmányozásához.

Keveset tudunk arról, hogy az újszülöttek és különösen a koraszülöttek renalis funkcióit befolyásolják-e a vese kialakulásában és működésének biztosításában szerepet



1. ábra

Egyes vasoaktív és proliferatív hatású molekulacsoportok genetikai polimorfizmusa és ennek következtében kialakuló hatáseredő sémás ábrázolása. Az akut veseelégtelenség modellként mutatja a komplex hatásokat, amelyek a vaszkuláris endothel funkciókkal általában is kapcsolatba hozhatók.

játszó gének polimorfizmusai. Vizsgálatainkban nem térünk ki sem a nephrogenesist irányító, sem a kongenitális hibákat eredményező gének vizsgálatára, kizárólag az újszülöttkori vazomotor nephropathia létrejöttében alapvetőnek gondolt gének polimorfizmusait elemeztük. Hipotézisünk ugyanis az volt, hogy a jól ismert klinikai kórképekben kialakuló vesezavarért (súlyos hypotensio, szepszis, PDA, NEC, IRDS, elégtelen oxigenizáció) alapvetően két mechanizmus: a fokozott gyulladásos reakció és a zavart vazoreguláció a felelős. 257 koraszülött (sz. súly: <1500 g; GI: <34 hét) kórtörténetének elemzése kapcsán 27%-ban találtunk akut veseelégtelenséget (ARF), s az ő adataikat hasonlítottuk a vesezavarban nem szenvedő koraszülöttekéhez.

Adataink szerint az egyes interleukin, citokin és növekedési faktor haplotípusok, a HSP72, a TNF-alfa, a VEGF polimorfizmusok kedvezőtlenül (+), míg az AT1R A<sup>1166</sup>C, illetve az IL-4R-alfa láncc polimorfizmusok kedvezően (-) befolyásolják koraszülöttek veseműködését (1. ábra).

A vazomotor nephropathia kialakulásának egyes genetikai polimorfizmussal történő kapcsolata mellett más klinikailag jól körülhatárolt betegségek genetikai befolyásának lehetséges hátterét is megvizsgáltuk.

Számos összefüggést találtunk a vizsgált SNP-k és az egyes szövödmények között. Ezeket az 1. táblázat összegzi. Az esetek jelentős hányadában nemcsak a szövödményben szenvedő és nem szenvedő koraszülöttek genotípusát hasonlítottuk össze, de vizsgáltuk a koraszülöttek és az egészséges újszülöttek genotípus-megoszlása közötti különbséget is. Kiderült, hogy a vizsgált több mint 20-féle SNP közül a HSP-70-2 GG genotípusa, illetve a megváltozott L-szelektin funkcióval járó SNP hordozása gyakrabban fordul elő koraszülötteknél, mint egészséges, időre született gyermekeknél. Bár ez felveti annak a lehetőségét, hogy ezek az SNP-k szerepet játszhatnak a koraszülésben, ennek igazolására további vizsgálatok szükségesek.

A koraszülésre való hajlam fokozása mellett a genotípus befolyásolhatja a perinatalis szövödmények kockázatát is. Érdekes módon két genetikai variáns, az ACE I/D és az angiotenzin-1-receptor A<sup>1166</sup>C esetén is azt találtuk, hogy a renin-angiotenzin rendszer fokozott aktivitásával járó genotípusok hordozása véd a nyitott Botallo-vezetékkel, illetve a perinatalis keringési elégtelenséggel szemben. Ismert viszont, hogy ezek a genotípusok hosszú távon kockázati tényezőt jelenthetnek a szív- és érrendszeri betegségek szempontjából. Ezért ez az eredmény alátámaszt-

1. táblázat

Perinatalis morbiditás és genotípus. Eredményeink összefoglalása

SZÖVÖDMÉNY	POLIMORFIZMUS	POLIMORFIZMUS HATÁSA	MEGFIGYELT ÖSSZEFÜGGÉS
Nyitott Botallo-vezeték	angiotenzin-1-receptor A <sup>1166</sup> C	CC genotípus mellett angiotenzin hatás nő	CC-genotípus mellett csökken a kockázat
Korai postnatalis sokk	angiotenzin-konvertáz I/D	D allél mellett az ACE-aktivitás nő	D-allél hordozása véd a sokkkal szemben
Perinatalis szepszis	gyulladásos citokin SNP-k	fokozottabb immunválasz	IL1 béta <sup>3954</sup> T és IL10 <sup>-1082</sup> A együtthordozása növeli a DIC kockázatát
Enterocolitis necrotisans	interleukin 4 receptor alfa A <sup>1902</sup> G	G allél esetén IL4 hatás kifejezettebb	G-allél védő hatása
	interleukin 18 C <sup>607</sup> A	A allél mellett IL18 hatás nő	A-allél jelenlétében nő a súlyos károsodás kockázata
	egyéb citokin SNP-k, fertőzésre adott választ befolyásoló SNP-k	fokozott gyulladásos válasz	nincs összefüggés
	ösztrogénreceptor pP	pP esetén kiegyenlített az ösztrogénhatás csökken	csak a fiúkban védő hatás a pP genotípus
Akut veseelégtelenség (AVE)	TNF-alfa G <sup>-308</sup> A és IL-6 G <sup>-174</sup> A	A-allél jelenléte növeli a gyulladásos választ	AVE kockázata nő együttes SNP-hordozás esetén fertőzésben
	heat-shock protein 70-2 A-1267G	GG genotípus esetén csökken a sejtvédelem	GG genotípus mellett AVE kockázata nő
	ACE I/D és angiotenzin 1-receptor A <sup>1166</sup> C	fokozottabb RAS-aktivitás	nincs hatás
Retinopathia prematurorum	VEGF G <sup>+405</sup> C	C-allél esetén VEGF-termelés nő	C allél mellett kockázat fokozódik
	inzulinszerű növekedési faktor I-s receptor G <sup>3174</sup> A	A esetén IGF hatása nő	nincs kapcsolat
	ösztrogén-receptor PvU II pP		nincs kapcsolat
Bronchopulmonaris dysplasia	L-, E- és P-szelektin SNP-k	változik a sejtek adhéziója	BPD kockázata nő L-szelektin <sup>213</sup> Ser allél esetén
	TNF-alfa G <sup>-308</sup> A	A allél jelenléte esetén TNF-alfa szint nő	két nappal tovább kell lélegeztetni
Congenitalis vitium	VEGF G <sup>+405</sup> C	C-allél esetén VEGF termelés nő	C allél mellett kockázat fokozódik

ja azt a hipotézisünket, hogy előfordulhat, hogy a perinatalis szövődmények szempontjából az egyes genotípusok hordozása jelentette rövid távú előny hosszú távon hozzájárulhat az felnőttkor morbiditásának a fokozódásához.

Genetikai polimorfizmus-vizsgálataink tehát összességében bizonyítékot jelentenek arra, hogy (1) a genotípus szerepet játszhat bizonyos esetekben koraszülötteknél a felnőttkori krónikus betegségek iránti fokozott hajlam kialakulásában; (2) a perinatalis morbiditásra való hajlam részben genetikailag determinált; (3) az összefüggést mutató gének által kódolt fehérjék valószínűleg központi jelentőségűek a szövődmények kialakulásában.

### Kis születési súly: kockázati tényező fiatal felnőtteknél. Epidemiológiai vizsgálat

Munkánk során olyan 1978 és 1980 között született, a vizsgálat időpontjában 19-21 éves felnőtteket kutattunk fel, akiknek a születési súlya <2500 gramm volt. A kezdetben megkeresett közel 500 fiatal felnőttből végül 49 férfi és 53 nő járult hozzá a vizsgálatban való részvételhez. Fizikális és mentális állapotuk az átlagnak megfelelt; mind-egyikük középiskolai végzettséggel rendelkezett. A vizsgálat időpontjában, illetve az azt megelőző héten egyikük sem szedett gyógyszert. Teljesen panaszmentesek voltak, nem szenvedtek idült betegségben. A kontroll csoportba 30, elsőéves orvostanhallgatót (16 férfi és 14 nő) vontunk be, akiknek a születési súlya 2500 gramm vagy annál több volt.

A vizsgálat során számos paraméter elemzésére sor került. Rögzítettük az antropometriai adatokat, meghatároztuk a rutin laboratóriumi paramétereiket, valamint különböző hormonszinteket (inzulin, osteocalcin, a nemi hormonok, a kortizol és a dehidroepiandrosteron-szulfát (DHEAS), és meghatároztuk a hasnyálmirigy szigetsejt-ellenes anyagokat is (ICA, GADA). Orális glükóztolerancia teszt elvégzésére is került sor. Az OGTT-t követően 4 óráig tartó ABPM jellegű vérnyomás-monitorozást végeztünk (a készülék a vérnyomást és pulzusszámot húszpercenként rögzítette), majd oszteodenzitometriás mérésre került sor: a radius, a combcsont és a lumbalis V. csigolya magasságában határoztuk meg a csontsűrűséget.

Vizsgálataink eredményei alapján az alábbi megfigyeléseket tettük:

1. *Antropometriai vizsgálatok.* A kis súllyal született, egyébként panaszmentes fiatal felnőttek testmagassága vizsgálataink során nem tér el a magyarországi átlagtól. Ezt az eredményt az irodalmi adatok is alátámasztják: az ún. „catch-up-growth” jelenség lényege, hogy az első néhány életév során az alacsony születési súlyúak, illetve az intrauterin retardáltak jelentős hányada behozza kezdeti lemaradását és utoléri a 2500 grammnál nagyobb születési súlyú kortársak hosszát és tömegét. Egyes feltételezések szerint azonban az ehhez szükséges fokozott inzulintermelés mellett nagyobb a felnőttkori inzulinrezisztencia kialakulásának a veszélye.
2. *Hormonszintek* Az alacsony születési súllyal összefüggésben már a fiatal felnőttkor kezdetén megválto-

zik az adrenalis hormonok termelődése. A kortizolszintek emelkedése idős korban ismert volt; mi igazoltuk, hogy a kortizolszint már – nemtől függetlenül – fiatal felnőttkorban is magasabb. A kortizolszint-emelkedés oka nem ismert pontosan; nagy valószínűséggel a perinatalis időszakban a még éretlen szervezetet ért stressz hatására változhat meg a mellékvesék ACTH érzékenysége.

A DHEAS a dehidroepiandrosteron (DHEA) endogén raktára. A DHEA metabolitjai gyenge ösztrogénhatással rendelkeznek; az ösztrogénreceptorokhoz kötődve a fertilis női szervezetben gátolják az ösztrogén hatását, ezzel relatív androgén túlsúly alakul ki. Ezzel szemben az „ösztrogénhiányos” férfi szervezetben a DHEAS ösztrogénszerű hatást fejt ki. Ezért férfiakban az alacsony, nőkben a magas DHEAS szint fokozza a kardiovaszkuláris szövődmények kockázatát. A DHEAS-szintek mindkét nemből a „káros” irányba mozdultak el: az alacsony születési súllyú férfiakban alacsonyabbak, míg nőkben magasabbak voltak.

3. *Kardiovaszkuláris státus.* Hasonlóan másokhoz, mi is kimutattuk: az alacsony születési súllyú felnőttek vérnyomása a születési súllyal összefüggésben már fiatal felnőttkorban magasabb. Ezt nem egyszeri vérnyomásméréssel, hanem folyamatos vérnyomás-monitorozással igazoltuk, így kizárva a fehérképeny-hypertonia lehetőségét. Érdekes módon úgy tűnik: az alacsony születési súllyú felnőtteknél a hipertonia kialakulásában szerepet játszó tényezők részben nemtől függenek. Míg nőkben a hipertonia a DHEAS-szintek emelkedésével függ össze, addig férfiakban a vérnyomás-emelkedésért egyéb mechanizmus, pl. a kortizol-, nátriumexkréció zavara vagy a Na/K-ATPáz aktivitás csökkenése állhat.
4. *Renalis működés* Az irodalmi adatok alapján több etnikai csoportban már ebben az életkorban megfigyelhető valamilyen mértékű vesefunkció-zavar a kis súllyal született embereknél. Elsőként azonban mi mutattuk ki, hogy vesekárosodás szempontjából a kaukázusi rasszba tartozó alacsony születési súllyú fiatal felnőttek veszélyeztetettsége nem haladja meg a normál populációt.
5. *2-es típusú cukorbetegség iránti kockázat.* Számos egyéb vizsgálattal összhangban mi is azt találtuk, hogy a születési súly csökkenésével nő a csökkent glükóztolerancia gyakorisága és az inzulinrezisztencia mértéke – de csak nőkben. A hypercortisolaemia – hyperinsulinaemia összefüggése ismert jelenség. Adataink arra utalnak, hogy kis súllyal született nőkben hasonló mechanizmus játszhat szerepet a cukorháztartás zavarának kialakulásában. Azt, hogy férfiakban a hypercortisolaemia miért nem okoz hyperinsulinaemiát, vizsgálatunk alapján nem lehet meghatározni: feltehetően a férfi nemi hormonok fejthetnek ki valamiféle védő hatást a magasabb kortizolszintekkel szemben.
6. *1-es típusú cukorbetegség iránti kockázat.* Phillips és munkatársai 1993-ban mutatták ki: alacsony születési súllyú idős korban rendkívül magas a pajzsmirigyellenes antitestek előfordulási gyakorisága. Ez felvetette annak a lehetőségét, hogy egyéb antitestek, így a sziget-



sejt ellenes antitestek prevalenciája is emelkedhet alacsony születési súlyú fiatal felnőttekben. Az autoimmunitás lehetőségét növeli, hogy a koraszülöttek thymusa képtelen elpusztítani a reaktív lymphocytáklónokat, ami miatt abnormális lymphocyták szaporodhatnak el. Az 1-es típusú diabetesben igazolták, hogy a lymphocytá-alsztályok jellege és megoszlása megváltozik. Az irodalomban elsőként kimutattuk: ICA és GADA antitestek jelen vannak a kis születési súlyú felnőttek szérumban. A magasabb szigetsejt-pozitivitásnak valószínűleg nincs közvetlen kóroki szerepe, esetleg csak a genetikailag predisponált gyerekeknél. Ez utóbbi hipotézist valószínűsíti, hogy alacsony születési súlyú gyermekekben korábbi életkorban alakul ki az 1-es típusú diabetes.

6. **Csontmetabolizmus.** A mindkét nemet érintő fokozott csontmetabolizmus potenciálisan jelzi az osteoporosis magasabb kockázatát alacsony születési súly esetén. Ebben az életkorban maximális a csontdenzitás, a csonttrikulás radiológiai jelei ezért még nem mutathatók ki, vizsgálatunk kapcsán azonban olyan rizikó tényezőket írtunk le, melyek alapján feltételezhető a betegség nagyobb arányú manifesztálódása alacsony születési súlyúaknál az élet későbbi szakaszában. A jelenség hátterében hormonális tényezők szerepét valószínűsíti, hogy közvetlen kapcsolatot sikerült kimutatni a fokozott mellékvese-aktivitás és a csontturnover között.

Vizsgálataink során tehát egyértelműen kiderült, hogy a volt intrauterin sorvadót, illetve koraszülött fiatal felnőttekben számos olyan eltérés van jelen, ami a felnőttkori

krónikus betegségek iránti fokozott hajlamra utal. Ez felhívja arra a figyelmet, hogy az alacsony születési súlyú született emberekben kiemelt hangsúlyt kell helyezni az elsődleges megelőzésre, az egészséges életmódra és étrendre. A volt koraszülött felnőttek fokozott egészségügyi kockázatának a hátterében döntően a hormonális szabályozás zavarait sejtjük. A kardiovaszkuláris betegség, csonttrikulás, diabetes azonban multietiológias kórképek, a szerzett faktorok mellett igazolt az egyéni öröklött hajlam jelentősége is.

## Összegzés

Az elmúlt száz évben a csecsemő- és gyermekorvoslás jelentős változáson és fejlődésen ment át. Egyes betegségek eltűntek, s az orvoslás minőségét és eredményességét jelző mutatók is jelentősen közeledtek a fejlett világhoz. A csecsemőhalálozás már-már európai léptékű, különösen, ha a szocio-ökonómiai és szocio-kulturális tényezőket is figyelembe vesszük. A csecsemő- és gyermekorvoslás további javulása már nem elsősorban orvosi kérdés, hanem társadalmi összefogásé. Azé a közösségvállalásé, amely az oktatás és nevelés révén felemeli az egyént is és a társadalmat is. Csak művelt, öngondoskodásra képes, az egészség megőrzését tudatosan vállaló, azt értéknek valló és nem önpusztító szemlélet fogja tudni megbecsülni az egészségügy áldozatvállalását, a benne dolgozók elismerését, s ezáltal motivációt adni az itthon maradásra. A magyar gyermekorvoslás jövője a kedvezőtlen demográfiai mutatók megfordulásának a függvénye is. Arra a szemléltváltásra van szükség itt is, amely a sorvadó nemzetet újból fel tudja emelni.

## Irodalom

1. McCance RA, Widdowson EM. The determinants of growth and form. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 1974; 185:1-17.
2. Fowden AL. Endocrine regulation of fetal growth. *Reprod Fertil Dev* 1995; 7:351-363.
3. Fowden AL. The role of insulin in prenatal growth. *J Dev Physiol* 1989; 12:173-182.
4. Barker DJ, Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet* 1986; I:1077-1081.
5. Barker DJ, Winter PD, Osmond C, Margetts B, Simmonds SJ. Weight in infancy and death from ischaemic disease. *Lancet* 1989; II:577-580.
6. Barker DJ, Osmond C, Simmonds SJ, Wield GA. The relation of small head circumference and thinness at birth to death from cardiovascular disease in adult life. *BMJ* 1993; 306:422-426.
7. Paneth N, Sussner M. Early origin of coronary heart disease (the „Barker hypothesis“). Hypothesis, no matter how intriguing, need rigorous attempts at refutation. *BMJ* 1995; 310:411-412.
8. Frankel S, Elwood P, Sweetnam P, Yarnell J, Davey Smith G. Birth weight, body mass index in middle age and incident coronary heart disease. *Lancet* 1996; 348:1478-1480.
9. Rich-Edwards JW, Stampfer MJ, Manson JE, Rosner B, Hankinson SE, Colditz GA, Willett WC, Hennekens CH. Birth weight and risk of cardiovascular disease in a cohort of women followed up since 1976. *BMJ* 1997; 315:396-400.
10. Forsen TJ, Eriksson JG, Tuomilehto J, Teramo K, Osmond C, Barker DJ. Mother's weight in pregnancy and coronary heart disease in a cohort of Finnish men: follow-up study. *BMJ* 1997; 315:837-840.
11. Leon DA, Lithell HO, Vagerö D, Koupilova I, Mohsen R, Berglund I, Lithell UB, McKeigue PM. Reduced fetal growth rate and increased risk of ischemic heart disease mortality in 15 thousand Swedish men and women born 1915-29. *BMJ* 1998; 317:241-245.
12. Eriksson JG, Forsen T, Tuomilehto J, Winter PD, Osmond C, Braker DJ. Catch-up growth in childhood and death from coronary heart disease: longitudinal study. *BMJ* 1999; 318:427-431.
13. Eriksson JG, Forsen T, Tuomilehto J, Osmond C, Barker DJ. Early growth, adult income, and risk of stroke. *Stroke* 2000; 31:869-874.
14. Huxley RR, Shiell AW, Law CM. The role of size at birth and postnatal catch-up growth in determining systolic blood pressure: a systemic review of the literature. *J Hypertens* 2000; 18:815-831.
15. Barker DJ, Bull AR, Osmond C, Simmonds SJ. Fetal and placental size and risk of hypertension in adult life. *BMJ* 1990; 301:259-262.
16. Leon DA, Koupilova I, Lithell HO, Berglund L, Mohsen R, Vagerö D, Lithell UB, McKeigue PM. Failure to realise growth potential in utero and adult obesity in relation to blood pressure in 50 year old Swedish men. *BMJ* 1996; 312:401-406.
17. Irving RJ, Belton NR, Elton RA, Walker BA. Adult cardiovascular risk factors in premature babies. *Lancet* 2000; 355:2135-2136.
18. Szathmári M, Vásárhelyi B, Reusz Gy, Tulassay T. Adult cardiovascular risk factors in premature babies. *Lancet* 2000; 356:939-940.
19. Barker DJ, Godfrey KM, Osmond C, Bull A. The relation of fetal length, ponderal index and head circumference to blood pressure and the risk of hypertension in adult life. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1992; 6:35-44.

20. Barker DJ, Gluckman PD, Godfrey KM, Harding JE, Owens JA, Robinson JS. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet* 1993; 341:938-941.
21. Moore VM, Miller AG, Boulton TJ, Cockington RA, Craig IH, Magarey AM, Robinson JS. Placental weight, birth measurements, and blood pressure at age 8 years. *Arch Dis Child* 1996; 74:538-541.
22. Law C, Barker DJ, Bull AR, Osmond C. Maternal and fetal influences on blood pressure. *Arch Dis Child* 1991; 66:1291-1295.
23. McCrabb GJ, Egan AR, Hosking BJ. Maternal undernutrition during mid-pregnancy in sheep. Placental size and its relationship to calcium transfer during late pregnancy. *Br J Nutr* 1991; 65:157-168.
24. Martyn CN, Barker DJ, Jespersen S, Greenwald S, Osmond C, Berry C. Growth in utero, adult blood pressure, and arterial compliance. *Br Heart J* 1995; 73:116-121.
25. Churchill D, Perry J, Beevers DG. Ambulatory blood pressure in pregnancy and fetal growth. *Lancet* 1997; 349:7-10.
26. Godfrey KM, Forrester T, Barker DJ, Jackson AA, Landman JP, Hall JS, Cox V, Osmond C. The relation of maternal undernutrition status during pregnancy to blood pressure in childhood. *Br J Obstet Gynecol* 1994; 101:398-403.
27. Campbell DM, Hall MH, Barker DJ, Cross J, Shiell AW, Godfrey KM. Diet in pregnancy and the offspring's blood pressure 40 years later. *Br J Obstet Gynecol* 1996; 103:273-280.
28. Dwyer T, Blizzard L, Morley R, Ponsonby A-L. Within pair association between birth weight and blood pressure at age 8 in twins from a cohort study. *BMJ* 1999; 319:1325-1329.
29. Benediktsson R, Lindsay R, Noble J, Seckl JR, Edwards CR. Glucocorticoid exposure in utero: a new model for adult hypertension. *Lancet* 1993; 341:339-341.
30. Stewart PM, Whorwood CB, Mason JI. Type 2 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase in fetal and adult life. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1995; 55:465-471.
31. Langley-Evans SC, Phillips GJ, Benediktsson R, Gardner DS, Edwards CR, Jackson AA, Seckl JR. Protein intake in pregnancy, placental glucocorticoid metabolism and the programming of hypertension in the rat. *Placenta* 1996; 17:169-172.
32. Langley-Evans SC. Hypertension induced by fetal exposure to maternal low protein diet in the rat is prevented by pharmacological blockade of glucocorticoid synthesis. *J Hypertens* 1997; 15:537-544.
33. Gardner DS, Jackson AA, Langley-Evans SC. Maintenance of maternal diet-induced hypertension in the rat is dependent on glucocorticoids. *Hypertension* 1997; 30:1525-1530.
34. Phillips DI, Barker DJ, Fall CH, Seckl JR, Whorwood CB, Wood PJ, Walker BR. Elevated plasma cortisol concentrations: a link between low birth weight and the insulin resistance syndrome? *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:757-760.
35. Phillips DI, Walker BR, Reynolds RM, Flanagan DE, Wood PJ, Osmond C, Barker DJ, Whorwood CB. Low birth weight predicts elevated plasma cortisol concentrations in adults from 3 populations. *Hypertension* 2000; 35:1301-1306.
36. Szathmári M, Vásárhelyi B, Tulassay T. Effect of low birth weight on adrenal steroids and carbohydrate metabolism in early adulthood. *Horm Res* 2001; 155:172-178.
37. Szathmári M, Reusz Gy, Tulassay T. Kis születési súlyú fiatal felnőttek mellékvesehormonjainak vizsgálata és ezek összefüggése a szénhidrát-anyagcsere és a cardiovascularis rendszer egyes paramétereivel. *Orvosi Hetilap*. 2000; 141: 1967-1973.
38. Harland PS, Watson MJ, Ashworth L. The effect of metabolic programming on atherosclerosis and obesity risk factors in UK adolescents living in poor socioeconomic areas. *Ann New York Acad Sciences* 1997; 817:361-364.
39. Levitt NS, Lambert EV, Woods D, Hales CN, Andrew R, Seckl JR. Impaired glucose tolerance and elevated blood pressure in low birth weight, nonobese, young south african adults: early programming of cortisol axis. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:4611-4618.
40. Ibanez L, Potau N, Marcos MV, de Zegher F. Exaggerated adrenarche and hyperinsulinism in adolescent girls born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:4739-4741.
41. Jaquet D, Leger J, Chevenne D, Czernichow P, Levy-Marshall C. Intrauterine growth retardation predisposes to insulin resistance but not hyperandrogenism in young adult. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:3945-3949.
42. Szathmári M, Vásárhelyi B, Madácsi L, Tulassay T. Az akut fiziológiás hyperinsulinaemia hatása a DHEA és DHEAS szérumszintjére. *Magyar Belorvosi Archivum* 2001; 54: 18-24.
43. Potau N, Ibanez L, Rique A, Sanchez-Ufarte C, de Zegher F. Pronounced adrenarche and precocious pubarche in boys. *Horm Res* 1999; 51:238-241.
44. Sulyok E, Németh M, Tényi I, Csaba I, Győry E, Ertl T, Varga F. Postnatal development of renin-angiotensin-aldosterone system, RASS, in relation to electrolyte balance in premature infants. *Pediatr Res* 1979; 13:817-820.
45. Martyn CN, Lever AF, Morton JJ. Plasma concentration of inactive renin in adult life are related to indicators of fetal growth. *J Hypertens* 1996; 14:881-886.
46. Dodic M, Peers A, Coghlan JP, May CN, Lumbers ER, Yu ZY, Wintour EM. Altered cardiovascular haemodynamics and baroreceptor-heart rate reflex in adult sheep after prenatal exposure to dexamethasone. *Clinical Science* 1999; 97:103-109.
47. Dodic M, Moritz K, Wintour-Coghlan EM, Hantzis V, Morgan J, Grigg L, Wong J. Programming effect of dexamethasone treatment in fetal and adult sheep. *Pediatric Res* 2001; 50(S1):42A.
48. Trowern AR, Bertram C, Whorwood CB. The intra-uterine environment programmes hypertension in later life through increased expression of renal type 1 angiotensin II receptor. *Pediatr Res* 2001; 50(S1):42A.
49. Tory K, Sallay P, Toth-Heyn P, Szabo A, Szabo A, Tulassay T, Reusz GS. Signs of autonomic neuropathy in childhood uremia. *Pediatric Nephrology* 2001; 16:25-8.
50. Vanpée M, Blennow M, Linne T, Herin P, Aperia A. Renal function in very low birth weight infants: normal maturity reached during early childhood. *J Pediatr* 1992; 121:784-788.
51. Vásárhelyi B, Dobos M, Reusz Gy, Szabó A, Tulassay T. Normal kidney function and elevated natriuresis in young men born with low birth weight. *Pediatr Nephrol* 2000; 15:96-100.
52. Nelson RG, Morgestern H, Bennett PH. Birth weight and renal disease in Pima Indians with type 2 diabetes mellitus. *Am J Epidemiol* 1998; 148:650-656.
53. Hoy WE, Rees M, Kile E, Mathews JD, Wang Z. A new dimension to the Barker hypothesis: low birthweight and susceptibility to renal disease. *Kidney Int* 1999; 56:1072-1077.
54. Yudkin JS, Phillips DL, Stanner S. Proteinuria and progressive renal disease: birth weight and microalbuminuria. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12(Suppl.2.)10-13.
55. Lackland DT, Egan BM, Fan ZI, Syddal HE. Low birth weight contributes to high rates of early-onset chronic renal failure in the Southeastern United States. *Arch Intern Med* 2000; 160:1472-1476.
56. MacKenzie HS, Brenner BM. Fewer nephrons at birth: a missing link in the etiology of essential hypertension? *Am J Kidney Dis* 1995; 26:91-98.

57. Brenner BM, Chertow GM. Congenital oligonephropathy: an inborn cause of adult hypertension and progressive renal injury? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1993; 2:691-695.
58. Spencer J, Wang Z, Hoy W. Low birth weight and reduced renal volume in aboriginal children. *Am J Kidney Dis* 2001; 37:915-920.
59. Sane SY, Fall CH, Shenoy A, Udani RS, Kellingray SD. Effects of intrauterine growth retardation on organ weight and development of renal nephrons. A prospective autopsy study of human neonates. *Pediatr Res* 2001; 50 (S1):44A
60. Martyn CN, Barker DJ, Jespersen S, Greenwald S, Osmond C, Berry C. Growth in utero, adult blood pressure, and arterial compliance. *Br Heart J* 1995; 73:116-121.
61. Martyn CN, Greenwald SE. Impaired synthesis of elastin in walls of aorta and large conduit arteries during early development as an initiating event in pathogenesis of systemic hypertension. *Lancet* 1997; 350:953-955.
62. Veille JC, Hanson R, Sivakoff M, Hoen H, Ben-Ami M. Fetal cardiac size in normal, intrauterine growth retarded, and diabetic pregnancies. *Am J Perinatol* 1993; 10:275-279.
63. Murotsuki J, Challis JR, Han VK, Fraher LJ, Gagnon R. Chronic fetal placental embolization and hypoxemia cause hypertension and myocardial hypertrophy in fetal sheep. *Am J Physiol* 1997; 272:R201-R207.
64. Martin H, Hu J, Gennser G, Norman M. Impaired endothelial function and increased carotid stiffness in 9-year-old children with low birth weight. *Circulation* 2000; 102:2739-2744.
65. Hales CN, Barker DJ, Clark PM, Cox LJ, Fall C, Osmond C, Winter PD. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ* 1991; 303:1019-1022.
66. Lithell HO, McKeigue PM, Berglund L, Mohsen R, Lithell UB, Leon DA. Relation of size at birth to non-insulin dependent diabetes and insulin concentrations in men aged 50-60 years. *BMJ* 1996; 312:406-410.
67. Rich-Edwards JW, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Gillman MW, Hennekens CH, Speizer FE, Manson JE. Birthweight and the risk for type 2 diabetes mellitus in adult women. *Ann Intern Med* 1999; 130:278-284.
68. Philipps AF, Rosenkrantz TS, Clark RM, Knox I, Chaffin DG, Raye JR. Effects of fetal insulin deficiency on growth in fetal lambs. *Diabetes* 1992; 40:20-27.
69. Hofman PL, Cutfield WS, Robinson EM, Bergman RN, Menon RK, Sperling MA, Gluckman PD. Insulin resistance in short children with intrauterine growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:402-406.
70. Simmonds RA, Flozak AS, Ogata ES. The effect of insulin, and insulin-like growth factor 1 on glucose transport in normal and small for gestational age fetal rats. *Endocrinology* 1993; 133:1361-1368.
71. Karlberg J, Albertsson-Wikland K. Growth in full-term small-for-gestational-age infants: from birth to final height. *Pediatr Res* 1995; 38:733-739.
72. Woodall SM, Breier BH, Johnston BM, Gluckman PD. A model of intrauterine growth retardation caused by chronic maternal undernutrition in the rat: effects on the somatotrophic axis and postnatal growth. *J Endocrinol* 1996; 150:231-242.
73. Hills FA, English J, Chard T. Circulating levels of IGF-I and IGF-binding protein-1 throughout pregnancy: relation to birth weight and maternal weight. *J Endocrinol* 1996; 148:303-309.
74. Cianfarani S, Germani D, Rossi P, Rossi L, Germani A, Ossicini C, Zuppa A, Argiro G, Holly JM, Branca F. Intrauterine growth retardation (IUGR): evidence for the activation of the insulin-related growth promoting machinery and the presence of a cation-independent IGFBP-3 proteolytic activity by two months of life. *Pediatr Res*. 1998; 44:374-380.
75. Fall CH, Pandit AN, Law CM, Yajnik CS, Clark PM, Breier B, Osmond C, Shiell AW, Gluckman PD, Barker DJ. Size at birth and plasma insulin-like growth factor-1 concentrations. *Arch Dis Child* 1995; 73:287-293.
76. Ferns GL, Motani AS, Anggrad EE. The insulin-like growth factors: their putative role in atherogenesis. *Artery* 1991; 18:197-225.
77. Nakao-Hayashi J, Ito H, Kanayasu T, Morita I, Murato S. Stimulatory effects of insulin and insulin-like growth factor 1 on migration and tube formation by vascular endothelial cells. *Atherosclerosis* 1992; 92:141-149.
78. Leger J, Levy-Marchal C, Bloch H, Pinet A, Chevenne D, Porquet D, Collin D, Chernichow P. Reduced final height and indications for insulin resistance in 20 year olds born small for gestational age: regional cohort study. *BMJ* 1997; 315:341-347.
79. Stolk RP, Lamberts SW, de Jong FH, Pols HA, Grobbee DE. Gender differences in the associations between cortisol and insulin in healthy subjects. *J Endocrinol* 1996; 149:313-318.
80. Fernandez-Real JM, Grasa M, Casamitjana R, Pugeat M, Barret C, Ricart W. Plasma total and glycosylated corticosteroid-binding globulin levels are associated with insulin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:3192-3196.
81. Ravelli GP, Stein ZA, Susser MW. Obesity in young men after famine exposure in utero and early infancy. *N Engl J Med* 1976; 295:349-353.
82. Binkin NJ, Yip R, Fleshood L, Trowbridge FL. Birth weight and childhood growth. *Pediatrics* 1988; 82:828-834.
83. Yarbrough DE, Barrett-Connor E, Kritiz-Silverstein D, Wingard DL. Birth weight, adult weight, and girth as predictors of the metabolic syndrome in postmenopausal women: the Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care* 1998; 21:157-159.
84. Frisancho AR. Prenatal compared with parental origins of adolescent fatness. *Am J Clin Nutr* 2000; 72:1186-1190.
85. Pietiläinen KH, Kaprio J, Rasanen M, Winter T, Rissanen A, Rose RJ. Tracking of body size from birth to late adolescence: contributions of birth length, birth weight, duration of gestation, parents' body size, and twinning. *Am J Epidemiol* 2001; 154:21-29.
86. Ertl T, Funke S, Sárkány I, Szabó I, Rascher W, Blum WF, Sulyok E. Postnatal changes of leptin levels in full-term and preterm neonates: their relation to intrauterine growth, gender and testosterone. *Biol Neonate* 1999; 75:167-176.
87. Phillips DI, Fall CH, Cooper C, Norman RJ, Robinson JS, Owens PC. Size at birth and plasma leptin concentrations in adult life. *Int J Obes Met Dis* 1999; 23:1025-1029.
88. Jaquet D, Gaboriau A, Czernichow P, Levy-Marchal C. Relatively low serum leptin levels in adults born with intra-uterine growth retardation. *Int J Obes* 2001; 25:491-495.
89. Barker M, Robinson S, Osmond C, Barker DJ. Birth weight and body fat distribution in adolescent girls. *Arch Dis Child* 1997; 77:381-383.
90. Okosun IS, Liao Y, Rotimi CN, Dever GE, Cooper RS. Impact of birth weight on ethnic variations in subcutaneous and central adiposity in American children aged 5-11 years. A study from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Int J Obes Met Dis* 2000; 24:479-484.
91. Byberg L, McKeigue PM, Zethelius B, Lithell HO. Birth weight and the insulin resistance syndrome: association of low birth weight with truncal obesity and raised plasminogen activator inhibitor-1 but not with abdominal obesity or plasma lipid disturbances. *Diabetologia* 2000; 43:54-60.
92. Ong KK, Ahmed ML, Emmett PM, Preece MA, Dunger DB. Association between postnatal catch-up growth and obesity in childhood: prospective cohort study. *BMJ* 2000; 320:967-971.
93. Fried SK, Russell CD, Grauso NL, Brodin RE. Lipoprotein lipase regulation by insulin and glucocorticoid in subcutaneous and omental adipose tissues of obese women and men. *J Clin Invest* 1993; 92:2191-2198.
94. Márin P, Darin N, Amemiya T, Andersson B, Jerns S, Björntorp P. Cortisol secretion in relation to body fat distribution in obese women and men. *Metabolism* 1992; 41:882-886.

95. Williams DP, Boyden TW, Pamerter RW, Lohman TG, Going SB. Relationship of body fat percentage and fat distribution with dehydroepiandrosterone sulfate in premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77:80-85.
96. Khaw K-T, Barrett-Connor E. Fasting plasma glucose levels and endogenous androgens in non-diabetic postmenopausal women. *Clin Sci* 1991; 80:199-203.
97. Barker DJ, Martyn CN, Osmond C, Hales CN, Fall CH. Growth in utero and serum cholesterol concentrations in adult life. *BMJ* 1993; 307:1524-1527.
98. Barker DJ, Meade TW, Fall CH, Lee A, Osmond C, Phipps K, Stirling Y. Relation of fetal and infant growth to plasma fibrinogen and factor VII concentrations in adult life. *BMJ* 1992; 304:148-152.
99. Decsi T, Erhardt E, Márkus A, Burus I, Molnár D. Plasma lipid, phospholipid fatty acids and indices of glycaemia in 10-year-old children born small-for-gestational-age or preterm infants. *Acta Paediatr* 1999; 88:483-484.
100. Cowin I, Emmett P. Cholesterol and triglyceride concentrations, birthweight and central obesity in pre-school children. *ALSPAC Study Team. Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood. Int J Obes Metab Dis* 2000; 24:330-339.
101. Martyn CN, Gale CR, Jespersen S, Sherriff SB. Impaired fetal growth and atherosclerosis of carotid and peripheral arteries. *Lancet* 1998; 352:173-178.
102. Hirata T, Bosque E. When they grow up: The growth of extremely low birth weight (<1000 gm) infants at adolescence. *J Pediatr* 1998; 132:1033-103.
103. Strauss RS, Dietz WH. Effects of intrauterine growth retardation in premature infants on early childhood growth *J Pediatr* 1997; 130: 95-102.
104. Helin I, Landin LA, Nilsson BE. Bone mineral content in preterm infants at age 4 to 16. *Acta Paediatr Scand* 1985; 74: 264-267.
105. Horsman A, Ryan SW, Congdon PJ, Truscott JG, Simpson M. Bone mineral content and body size 65 to 100 weeks' postconception in preterm and normal term infants. *Arch Dis Child* 1989; 64:1579-1586.
106. Hamed HM, Purdie DW, Ramsden CS, Carmichael B, Steel SA, Howey. Influence of birth weight on adult bone mineral density. *Osteoporosis Int* 1993; 3:1-2.
107. Pittard WB, Geddes KM, Sutherland SE, Miller MC, Hollis BW. Longitudinal changes in the bone mineral content of term and premature infants. *Am J Dis Child* 1990; 144: 36-40.
108. Cooper C, Fall C, Egger P, Hobbs R, Eastell R, Barker D. Growth in infancy and bone mass in later life. *Ann Rheum Dis* 1997; 56:717-21.
109. Fewtrell MS, Prentice A, Jones SC, Bishop NJ, Stirling D, Buffenstein R, Lunt M, Cole TJ, Lucas A. Bone mineralization and turnover in preterm infants at 8-12 years of age: the effect of early diet. *J Bone Miner Res* 1999; 14:810-820.
110. Fewtrell MS, Cole TJ, Bishop NJ, Lucas A. Neonatal factors predicting childhood height in preterm infants: Evidence for a persisting effect of early metabolic bone disease? *J Pediatr* 2000; 137:668-673.
111. Szathmári M, Vásárhelyi B, Szabó M, Szabó A, Reusz GS, Tulassay T. Higher osteocalcin levels and cross-links excretion in young men born with low birth weight. *Calcif Tissue Int* 2000; 67:429-433.
112. Dennison E, Hindmarsh P, Fall C, Kellingray S, Barker D, Phillips D, Cooper C. Profiles of endogenous circulating cortisol and bone mineral density in healthy elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:3058-3063.
113. Fall C, Hindmarsh P, Dennison E, Kellingray S, Barker D, Cooper C. Programming of growth hormone secretion and bone mineral density in elderly men: a hypothesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:135-139.
114. Szathmári M, Szabó M, Tulassay T, Vásárhelyi B. A dehidroepiandrosteron-szulfát és a születési súly független hatása a csontanyagcserére fiatal felnőttekben. *Magyar Belorvosi Arch* 2001; 54:133-139.
115. Ong TJ, Mehta A, Ogston S, Mukhopadhyay S. Prediction of lung function in the inadequately nourished. *Arch Dis Child* 1998; 79:18-21.
116. Signorello LB, Trichopoulos D. Perinatal determinants of adult cardiovascular disease and cancer. *Scand J Soc Med* 1998; 26:161-165.



## A korszerű terápia és genetika hatása a bőrgyógyászat fejlődésére

The effect of modern therapy and genetics on the development of dermatology

Dobozy Attila

**ÖSSZEFOGLALÁS** A szerző az új terápiás lehetőségeknek (antibiotikumok, szteroidok, biológiai szerek, calcineurin gátlók, fénykezelés, lézerek, klinikai farmakológia, bizonyítékokon alapuló orvoslás), valamint a korszerű genetikai ismereteknek (molekuláris genetika, tumor genom projekt, multifaktoriális betegségek) a bőrgyógyászat fejlődésére kifejtett hatását foglalja össze.

**KULCSSZAVAK** bőrgyógyászati terápia, humán genom projekt, multifaktoriális bőrbetegségek

**SUMMARY** The author summarizes the effects of novel therapeutic modalities (antibiotics, steroids, biologicals, calcineurin inhibitors, phototherapy, lasers, clinical pharmacology, evidence based medicine) and state-of-the-art genetic knowledge (Human Genome Project, molecular genetics, growing knowledge on multifactorial diseases) on the development of dermatology.

**KEY WORDS** therapeutic modalities in dermatology, Human Genome Project, multifactorial skin diseases

Szegedi Tudományegyetem, Szentgyörgyi Albert Klinikai Központ, Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika

**LEVELEZÉSI CÍM:**

Szegedi Tudományegyetem, Szentgyörgyi Albert Klinikai Központ, Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika  
6720 Szeged,  
Korányi fasor 6.

*E-mail:*

*da@mail.derma.szote.u-szeged.hu*

Az *ORVOSKÉPZÉS* 1911-ben megjelent első számában a bőr- és bujakórtan helyzetéről a szakma három kiemelkedő személyisége, *Nékám Lajos* („Modern elvek a syphilis kezelésében”), *Török Lajos* („Újabb nézőpontok a bőrbetegségek kórhatározásában”) és *Beck Soma* („A csecsemőkor néhány bőrbetegségéről”) írt egy-egy fejezetet. Még mai szemmel nézve is modern és előremutató az a szemlélet, amellyel a neves szerzők ezeket a fejezeteket tárgyalták. A 19. század végén, amikor a dermatológia önálló diszciplínává alakult, akkor a bőrgyógyászat – elsősorban *Hebra* és *Kaposi* munkássága révén – egyre inkább elhatárolódott a medicina törzsétől. Az elmúlt ötven év során azonban egy nagyon határozott reintegráció indult meg, elsősorban a közös terápiás lehetőségek, a klinikai immunológia kialakulása és a hasonló vagy azonos patológiai folyamatok felismerése okán.

Az elmúlt száz év az orvostudományban, és ezen belül, természetesen a dermatovenerológiában is hihetetlen mértékű fejlődést hozott, amelyek az egész szakma jellegét és eredményességét megváltoztatták. Sokak véleménye szerint az emberiség tudományos teljesítményének több mint 90%-a az elmúlt 100 év során született. Így talán menthe-

tő, hogy a rendelkezésemre bocsátott szűk keretek között e kiemelkedő és korszakváltó átalakulások, illetve újdonságok közül a jelen munkában csupán a terápiás lehetőségek és a genetikai ismeretek bővüléséről, illetve változásáról, és az ezek következtében kialakuló átalakulásokról fogok beszélni. Egyes, korábban nagyon gyakori, az életet veszélyeztető betegségek gyógyíthatóvá váltak (syphilis, piodermák, bőrtuberculosis, lepra stb.), gyakoriságuk és jelentőségük lényegesen csökkent. Jellemző a szifilisz fontosságának változására, hogy míg *Nékám* az *ORVOSKÉPZÉS* első számában arról számolt be, hogy az egyik megyében egy új, 200 ágyas bujakóros osztályt kívánnak létesíteni, addig napjainkban a jelenlegi országhatárokon belül néhány száz, összesen jóval kevesebb, mint ezer esetet észlelnek. Az ötvenes és hatvanas évek elején a penicillinkezelés és a bevezetett járványtani intézkedések hatására (a BNG hálózat kialakítása, szűrővizsgálatok, kötelező fertőzésforrás kutatás, kötelező kezelés) az évente jelentkező új betegek száma jóval kevesebb volt, mint száz eset. A későbbiekben ez a szám fokozatosan emelkedett, majd az OBNI megszüntetését követően az incidencia megközelítette az 1/100 000 lakost. Az elmúlt tíz év során az Uk-

**Köszönetnyilvánítás:** a szerző köszönetet mond *Dr. Kemény Lajos* egyetemi tanárnak és *Dr. Széll Márta* tudományos tanácsadónak a kézirat összeállításában nyújtott segítségükért.

rajnában és Oroszországban észlelt járvány adatai alapján elképzelhető, hogy a syphilis előfordulása ismét rohamosan növekszik.

A dermatovenerológia területén az elmúlt évtizedekben egyetlen jelentős új betegség, a szerzett immunhiányos szindróma (AIDS – Acquired Immune Deficiency Syndrome) jelentkezett. E betegség kezelése Magyarországon az infektológusok feladata, de járványtana és terjedési módja egyértelműen a venerológiához köti.

## Mérföldkövek a bőrgyógyászati terápia fejlődésében

A bőr- és nemi betegségek kezelése terén a legnagyobb változást az antibiotikumok felfedezése és elterjedése, a kortikoszteroidok és azok származékainak, a kalmulinantagonistáknak és a biológiai szereknek az alkalmazása, a fényterápia reneszánsza és fejlődése, valamint a korszerű klinikofarmakológiai módszerek és a bizonyítékokon alapuló orvoslás elveinek kidolgozása eredményezte.

A múlt század közepén az **antibiotikum-kezelés** eredményeit csodaként ünnepelték. Olyan, korábban fatális betegségek, mint a bakteriális endocarditis, a pneumonia és a meningitis – de talán ide sorolható az orbánc is – gyógyíthatóvá vált. A következő évtizedek során egyre több új antibiotikumot fedeztek fel és fejlesztettek ki, illetve újabb és újabb kemoterápiás szereket szintetizáltak, amelyek hatásmódja számottevően eltért egymástól. Ez a csoda azonban alig 15 éven belül elmúlt. Hamar megfigyelték az első penicillinrezisztens *Staphylococcus* törzseket, amelyek száma gyorsan szaporodott. A rezisztencia mechanizmusa változatos, a klasszikus példát a penicillináztermelő Gram-pozitív baktériumok alkotják, amelyek enzime elbontja a penicillinszármazékok, a cefalosporinok és a karbapenemek  $\beta$ -laktám gyűrűjét, és így inaktíválja azokat. Az aminoglikozid-rezisztens Gram-negatív baktériumok az antibiotikumokat lebontó enzimeket szekretálnak környezetükbe. Más rezisztens baktériumok intracelluláris pumpamechanizmusokat aktiválnak, és így zárják ki az antibiotikumot a sejt belsejéből. Ezek a rezisztenciamechanizmusok mutációk, vagy a genetikai anyag baktériumok közötti transzfere révén alakulnak ki, illetve terjednek. Már több mint ötven éve ismeretes olyan mechanizmus is, amikor a plazmid transzfer révén egy lépésben több, akár 6-8 féle antibiotikummal szembeni ellenállás is átvihető. A rezisztens törzsek rendszerint a nem megfelelő antibiotikum kezelés révén szelektálódnak.

Az elmúlt években és várhatóan a közeljövőben is kiemelkedő jelentősége volt/lesz a gyorsan terjedő, a többszörös antibiotikum rezisztenciával rendelkező meticillin rezisztens *Staphylococcus* (MRSA) törzseknek. Az MRSA-rezisztens törzsek a  $\beta$ -laktám vegyületeken kívül számos más antibiotikummal szemben rezisztensek, de vancomicinre, dabtomycinre, rinezolidre és tigeciklinre rendszerint érzékenyek. A fertőzést legtöbbször egészséges hordozók terjesztik, több helyen az egészségügyi dolgozók többsége is hordozó. A rezisztenciáért egy penicillin-kötő fehérjét kódoló *metS* a jelzésű gén a felelős, amely

egy mobilkromoszóma töredék révén terjed a *Staphylococcus* törzsek között. Ezek a törzsek legtöbbször nehezen befolyásolható bőr-, lágyrész- és légúti fertőzéseket okoznak.

Az antimikrobás kezelés jövőjét új antibiotikumok és kemoterápiás szerek kifejlesztése, új kombinációk alkalmazása, új járványtani intézkedések bevezetése jelentheti. Elengedhetetlen, hogy ismét visszatérjünk az aszepszis jól bevált, de az antibiotikumok nyújtotta kényelemben kissé elhanyagolt gyakorlatához.

Véleményem szerint a topikus antibiotikum-kezelésnek alig van javallata. Csaknem minden esetben kiváltható dezinficiensek vagy kemoterápiás szerek alkalmazásával. Ha mégis helyi antibiotikus terápia szánjuk el magunkat (leggyakrabban acne, rosacea, impetigo, vaginalis bacteriosis vagy otitis externa válogatott eseteiben), akkor olyan szereket célszerű választani, amelyeket szisztematikusan nem alkalmaznak vagy a bőrön keresztül nem szívódnak fel. Ugyanis a helyi antibiotikus kezelés legnagyobb kockázata, hogy a felszívódott szer alacsony koncentrációja miatt rezisztens törzsek szelektálódnak, és a helyi alkalmazás során gyakrabban alakul ki allergiás túlérzékenység.

A patogenetikai kutatások és a betegség kialakulásának molekuláris mechanizmusainak megismerése teljesen új, a korábbiaktól eltérő hatásmódú gyógyszerek kifejlesztését tette lehetővé. Egyúttal ezen gyógyszerek ezen egyedülálló hatása igazolta a feltételezett molekuláris patomechanizmusok helyességét is. Bizonyítást nyert, hogy ezek az eltérések valóban esszenciális kórtani fontossággal bírnak, például a pikkelysömör esetében a TNF $\alpha$  és más citokinek/kemokinek vagy az atopiás dermatitis kialakulásában a kalcineurin.

A **kéregsteroidokat** az 1950-es évek elejétől alkalmazzzák a gyulladásos és az immunológiai eredetű bőrbetegségek kezelésére. Ma már a hólyagos bőrbetegségek, a súlyos allergiás kórképek és a kiterjedt gyulladások nem kezelhetők sikeresen a gyógyszerek alkalmazása nélkül. A bőrgyógyászat területén az igazi változást a topikus kéregsteroid-kezelés jelentette (*Sulzberger és Witten, 1952*), hiszen így a potenciális súlyos mellékhatások (Cushing-szindróma, szemnyomás-fokozódás, szteroid-acne, osteoporosis, hypokalaemia, diabetes mellitus és a növekedés szuppressziója) megelőzhetők. Ráadásul a helyi kezelésben használatos szteroidok esetében számos olyan változtatást vezettek be, amely a hatékonyságot jelentősen, esetenként akár százszorosára növelte (például halogenizáció, eszterifikáció, új kettőskötések kialakítása stb.). Sajnálatos azonban, hogy a hatékonyság növelése az esetek túlnyomó többségében együtt járt a mellékhatások súlyosságának és gyakoriságának növekedésével. A vegyület fő hatásmódja a vazokonstrukció révén kialakuló gyulladáscsökkentés és a lizozóma membrán stabilizációja. E vegyületek befolyásolják a T- és B-lymphocyták funkcióját és antiproliferatív hatással is rendelkeznek. Gyakran ureával (fokozza a felszívódást), antibiotikumokkal vagy antimikotikumokkal együtt alkalmazzák.

A kéregsteroid lokális hatásának leggyakoribb általános mellékhatása a szemnyomás-fokozódás és az acne: a mellékvesekéreg gátlása helyi kezelés során a Cushing-

szindróma, az osteoporosis és a hypokalaemia csak kivételesen figyelhető meg. A helyi kezelés fontos mellékhatása az epidermis és a dermis atrophiaja, az acne kialakulása, pigmentációs zavarok és a rubeosis steroidica. A mellékhatások megelőzésére elterjedt a tandem kezelés (este szteroidtartalmú krém, reggel vechikulum, és az intervallum kezelés, amikor egyik héten szteroidos krémet alkalmaznak, a másik héten vechikulumot adnak).

Az utóbbi években a bőrgyógyászati alap kutatások rohamos fejlődése következtében sikerült azonosítani számos, a betegségek kialakulására hajlamosító örökletes tényezőt, a kóros immunológiai folyamat jobb megismerése pedig lehetővé tette a korábbiaknál hatékonyabb, célzott oki kezelések bevezetését. A psoriasis kezelésében az elmúlt években bevezetett, úgynevezett „**biológiai szerek**” hoztak áttörést. Ezen kezelések lényege, hogy célzottan gátolják a betegség kialakulásáért felelős, a szervezetben termelődő biológiai anyagokat. Ezen célzottan ható biológiai szerek biotechnológiai úton előállított fehérjetermészetű gyógyszer-molekulák, legtöbbször ellenanyagok, melyekkel a betegség kialakulásáért felelős gyulladáskeltő hatású molekulákat gátolják. E szereket ma már széles körben alkalmazzuk az orvostudomány számos területén, így az onkológiában, a belgyógyászatban (pl. gyulladáscsökkentő hatású molekulákat gátolják), a reumatológiában (pl. a reumatoid arthritis kezelésére), az ideggyógyászatban (pl. sclerosis multiplexben) és nemrégiben áttörést hoztak bőrgyógyászati betegségek kezelésében is.

A psoriasis biológiai szerrel végzett terápiaja a betegség patogenezisében központi szerepet betöltő mediátor fehérjék vagy az immunsejtek irányított vándorlását és/vagy aktiválódását irányító fehérje természetű molekulák specifikus ellenanyagokkal való gátlását jelenti. A betegség kialakulásában központi szerepet betöltő TNF $\alpha$  gátlására Magyarországon jelenleg három készítményt törzskönyvezték, az etanerceptet (Enbrel), az infliximabot (Remicade) és adalimumabot (Humira). A TNF $\alpha$ -gátló szerek mérséklék a pikkelysömörhöz társuló ízületi gyulladást, illetve hatékonyak a pikkelysömör szövődményes formáiban is. Egy újabb lehetőség a pikkelysömör kezelésére a IL12/IL23 rendszer célzott gátlására kifejlesztett ustekinumab (Stelara), amely az IL12 és az IL23 közös p40 alegysége ellen termelt antitest.

A biológiai szerekkel végzett kezelések nem csak a betegek bőrtüneteit és ízületi gyulladást mérséklék, hanem a szisztémás gyulladás mérséklésével a szövődmények kialakulását is megelőzik.

A *tacrolimus* (Protopic) helyileg alkalmazandó készítmény, mely az első igazi áttörés az atopiás dermatitis kezelésében a szteroidok 50 évvel ezelőtti megjelenése óta. A tacrolimus makrolid laktón, a **helyileg ható kalcineurin-gátlók** első tagja, amely az FK-506-kötő fehérje-12-höz kötődve blokkolja a kalcineurint, ezáltal gátolja a T-sejtek aktiválásához szükséges citokinek, köztük az IL2 termelését. Az atopiás dermatitisben kifejtett kedvező hatásához hozzájárul, hogy befolyásolja a Langerhans-sejtek és az eosinophilek működését is, továbbá gátolja a hízósejtekből a hisztamin felszabadulását. A tacrolimus hatékonyságát és biztonságosságát számos klinikai vizsgálat

bizonyítja. A tünetmentesség elérése után, a hetente kétszer alkalmazott tacrolimus kenőcs hatékonyan csökkenti az akut fellángolások számát, és ezzel a betegek tartósan remisszióban tarthatók.

A *pimecrolimus* (Elidel) is a kalcineurin gátlása révén fejti ki immunmoduláns hatását. A tacrolimushoz hasonlóan gátolja a Th1- és a Th2-citokinek termelését, valamint a hisztaminfelszabadulást a hízósejtekből. Számos multicentrikus vizsgálat igazolta a pimecrolimus hatékonyságát és biztonságos alkalmazhatóságát is az atopiás dermatitis kezelésében. A pimecrolimus fenntartó kezelésként is csökkenti az atopiás dermatitisben a fellángolások gyakoriságát és a helyi szteroidigényt.

A kalcineuringátlók egyedülálló hatásmechanizmusa különbözik a helyi kortikoszteroidokétól, mivel borszelektív módon az atopiás dermatitis patogenezisében kulcs szerephez jutó tényezőkre hatnak. A kalcineuringátlók a rendelkezésre álló immunválaszt változtatják meg, ezzel gyorsan csökkentik az atopiás dermatitis tüneteit, de legfontosabb előnyük, hogy hosszú távú kezelést tesznek lehetővé a szelektív hatásmechanizmus által.

A napfényt évekre óta alkalmazzák a bőrbetegségek kezelésére, de a **fényterápia** napjainkban reneszánszát éli. Az első nagy áttörést a fotobiológia fejlődése hozta, amikor kiderült, hogy a különböző hullámhosszúságú fény eltérő biológiai hatással rendelkezik. Később azt is felismerték, hogy fényérzékenyítő szerek alkalmazásával a hatást akár százszorosára lehet fokozni. Ezen alapul a PUVA kezelés (psoralen + UVA sugárzás), amelynek kiemelkedő helye van a pikkelysömör és a cutan T-sejtes lymphoma kezelésében. A kezelés hatékonyságát jelentősen növelte a mellékhatásokat (gyulladás, a bőr korai öregedése, onkogén hatás) csökkentő és az effektív dózis növelését lehetővé tevő széles spektrumú fényforrások alkalmazása.

A **lézer** szó akronim: **L**ight **A**mplification by **S**timulated **E**mission of **R**adiation. A nagyenergiájú koncentrált fénynyalábokat kiterjedten alkalmazzák a sebészet csaknem minden területén. A dermatológiában elsősorban a bőrsebészetben, az éranomáliák kezelésében, a kozmetológiában (epiláció, rejuvenáció, abrázió, tetoválás eltávolítása, hegek és keloidok gyógyítása). Megítélésem szerint a nem távoli jövőben meghatározó jelentősége lesz az excimer lézernek a pikkelysömör és más gyulladáscsökkentő bőrbetegségek kezelésében is.

A **klinikai-farmakológia** minden területét átalakított a korszerű, összehasonlító vizsgálatok, valamint a bizonyítékokon alapuló orvoslás (evidence based medicine; EBM) módszereinek alkalmazása. Döntéseinknél a legkisebb súlya az alap kutatások és az állatkísérletek eredményeinek van. A továbbiakban egyre nagyobb súllyal vesszük figyelembe a klinikai tapasztalatokat, a szakértői véleményt, az esetriportokat és az esetsorozatokat. A bizonyíték piramis felső harmadát már az előre megtervezett kontrollcsoportot tartalmazó vizsgálatok eredménye adja. Természetesen a legnagyobb bizonyítást a megfelelő számú betegon végzett, randomizált, kontrollált, kettős vak körülmények között végzett multicentrikus vizsgálatoknak van, amelynek eredményét gyakran egy független csoport értékeli. Az adatok megbízhatósága tovább fokozható

## 1. táblázat

A bizonyítékok hierarchiája a bizonyítékokon alapuló orvoslás terén

1. Alap kutatás (bizonyító értéke a legkisebb)
2. Állatkísérletek
3. Szakértői vélemények
4. Esetriportok
5. Esetsorozatok
6. Eset-kontroll vizsgálatok
7. Kohort vizsgálatok
8. Randomizált, kontrollált vizsgálatok
9. Kettős, randomizált, kontrollált vizsgálatok
10. Metaanalízisek (bizonyító értéke a legerősebb)

a metaanalízis alkalmazásával (1. táblázat). Ennek során egyedi tanulmányok eredményeinek összevonása és közös statisztikai elemzése történik. Az esetek többségében az ilyen legmagasabb megbízhatóságú adatok szolgálnak a módszertani levelek és ajánlások alapjául. Több mint ezer szisztematikus összefoglalás eredményét tartalmazza a Cochrane Library (<http://www.cochrane.org>) adatbázisa. E módszerek alkalmazása objektív alapokra helyezte terápiás és diagnosztikus szokásainkat, és a tanárainktól, valamint a tapasztalatok során nyert ismereteinket gyakran felülírja.

## Genodermatosisok és multifaktoriális bőrbetegségek

A bőrbetegségek igen jelentős része genetikailag determinált. Ismert, hogy egyes bőrbetegségek nagyon kis gyakorisággal fordulnak elő, családi halmozódást mutatnak, és öröklődés menetükben követik a mendeli szabályokat. Ezeket a bőrgyógyászati kórképeket összefoglalóan genodermatosisoknak hívjuk. Jónéhány, a genodermatosisoknál sokkal gyakrabban előforduló bőrgyógyászati kórkép esetében is megfigyelhető a családi halmozódás, de ezek öröklődés menete nem írható le a mendeli szabályokkal. A megfigyelések szerint környezeti és életmódbeli tényezők is nagymértékben befolyásolják az ezekkel a bőrbetegségekkel járó tünetek megjelenését. A fenti kórképeket mindezen tényezők alapján multifaktoriális bőrbetegségeknek hívjuk.

Napjainkra egyértelművé vált, hogy mind a genodermatosisok, mind a multifaktoriális bőrgyógyászati kórképek patogenezisének megértésében nagy jelentősége van a genetikának, genomikának. Nagy lendületet adott az ilyen jellegű kutatásoknak az 1990-ben induló, nemzetközi összefogással, állami intézmények és magáncégek bevonásával létrejött *Humán Genom Projekt*. Ennek eredményeként napjainkra  $3 \times 10^9$  bázispárnnyi humán genomi DNS szekvenálása történt meg, alapot teremtve annak, hogy azonosíthassuk a genodermatosisok háttérben álló mutációkat és a multifaktoriális bőrbetegségek háttérben álló polimorfizmusokat.

Száz évvel ezelőtt a bőrgyógyászat főként leíró tudomány volt, mely már akkor saját nyelvezettel rendelkezett, ez a nyelvezet az egyes bőrtünetek részletes leírását szolgálta. Az egyes **genodermatosisok** (monogénes bőrbetegségek) esetében a diagnózis felállítására és a kezelés a klinikai tünetek alapján történt.

Az 1900-as évek elejére a szövettani vizsgálómódszerek használatának elterjedése jelentős fejlődést eredményezett a bőrgyógyászati kórképek, mint például a genodermatosisok megismerésében. A szövettani vizsgálatok lehetővé tették annak megismerését, hogy bizonyos látható bőrtünetek esetén pontosan milyen folyamatok zajlanak a bőrben. Ezt a hatalmas áttörést a betegségek mechanizmusának feltérképezésében jól mutatja az *epidermolysis bullosa* (EB) betegségcsoport, mely esetében a szövettani vizsgálómódszerek alkalmazásával lehetőség nyílt a betegségcsoport három fő alcsoportjának az elkülönítésére annak alapján, hogy a hólyagképződéshez vezető rés a bőr mely rétegei között jön létre. Abban az esetben, ha a résképződés az epidermisz sejtei között jön létre, akkor EB simplex, ha az epidermis és a dermis határán akkor EB junctionalisról, és ha a dermisre lokalizált, akkor pedig a dystrophiás EB csoportba tartozó kórképről van szó.

Az 1970-es években kialakultak az *immunfluoreszcenciás* (IF) *vizsgálómódszerek*, melyek az ellenanyag-antitest összekapcsolódásra épültek, és attól függően, hogy melyiket jelöljük fluoreszcens festékkel elkülöníthetjük a *direkt immunfluoreszcencia* (DIF) és az *indirekt immunfluoreszcencia* (IIF) módszerét. A monoklonális és poliklonális ellenanyagok megjelenésével lehetőség nyílt a bőr egyes szövettani struktúrájának azonosítására és vizualizálására is. Az IF használatával a betegségek háttérben álló mechanizmusok feltérképezése még részletesebbé vált, mivel az IF a kóros fehérje azonosítására is lehetőséget nyújtott. Az IF használatával az EB simplex, junctionalis és dystrophiás főcsoportjain belül is további altípusok kerültek elkülönítésre. EB simplex és junctionalis alcsoportok még az IF festődéseket tekintve is meglehetősen heterogénnek bizonyultak, mivel mindkét csoportban többféle struktúrfehérje kóros IF festődését igazolták. EB simplexben keratin 5, keratin 14, plectin, EB junctionalisban a XVII-es típusú kollagén, laminin 5 és integrin fehérjék, míg a dystrophiás EB mindegyik esetében az IF a VII-es típusú kollagén kóros festődése figyelhető meg.

Az 1990-es években a molekuláris genetikai vizsgálómódszerek fejlődése lehetővé tette a kóros fehérje azonosításán túl az egyes kóros mutációk azonosítását is. Ez a fejlődés már a beteg számára is hatalmas jelentőséggel bírt, mivel a kóros mutációk azonosítása lehetővé teszi a praenatalis diagnosztika elvégzését, ami hatással lehet a családtervezésre is. Ennek olyan genodermatosisok esetében, mint az EB igen nagy jelentősége lehet a beteg családja számára. A kóros mutációk azonosítása a betegségek kialakulásának mechanizmusára irányuló funkcionális vizsgálatokat is elősegítette. A genodermatosisok patomechanizmusának vizsgálata összhangban áll az Európai Unióban végzett orvosi biológiai kutatások jelenlegi irányelveivel, amely támogatja a ritka betegségek kutatását, mivel ezen betegségek patomechanizmusának feltárása hozzájárulhat gyakori betegségek kóros folyamatának meg-



ismeréséhez is. Így például az EB betegségcsoport vizsgálata a sebgyógyulás, carcinogenesis folyamatainak megismerését is elősegítheti. A genodermatosisoknak, mint például az EB jelenleg nincs hatékony kezelési módszere, tüneti kezeléseket alkalmazunk.

Reményeink szerint a háttérben álló oki eltérések feltárása lehetőséget biztosít egy későbbi oki terápia kialakítására, amit a jövőben a génterápia jelentene. A genodermatosisok, mint az EB különösen jó modellbetegségeknek tekinthetők a génterápia bevezetése szempontjából, mivel a genetikai eltérés helyreállítása következtében kialakuló normál fenotípus látványos, így a génterápia hatékonysága is könnyedén megítélhető. A génterápia kialakítására irányuló törekvéseket jól példázza a recesszív disztrófiás EB háttérben álló VII-es típusú kollagén gén korrekciója a spliceoszóma-mediálta RNS transzsplicing technika alkalmazása révén, amely laboratóriumi körülmények között biztató eredményeket mutatott, azonban in vivo vizsgálatra még nem került sor.

Habár az elmúlt száz évben a vizsgálómódszerek fejlődésével a genodermatosisok megismerésében, kialakulásuknak megismerésében jelentős előrelépés történt, hatékony oki terápia kialakulásához további vizsgálatok, előrelépések szükségesek.

A **multifaktoriális bőrbetegségek** esetében számos hajlamosító genetikai faktor és környezeti/életmódbeli tényezők egyaránt hozzájárulnak a betegség kialakulásához. A genetikai faktorok azonosítását követően a tudományág nagy kihívása lesz azoknak az interakcióknak az azonosítása, amelyek részt vesznek a tünetek megjelenésében. A multifaktoriális bőrgyógyászati kórképek közül ebben az összefoglalóban három betegség, a pikkelysömör, a melanoma és az acné genetikai predispozíciójáról szerzett eddigi ismereteinket foglaljuk össze.

A **pikkelysömör** öröklődésének első rendszerezett feldolgozását a hatvanas évek elején közzölték. Az amerikai kutatók egy nagy észak-karolinai betegpopuláció, több érintett család adatainak feldolgozása alapján arra a következtetésre jutottak, hogy a betegség háttérben álló (akkor még teljes mértékben ismeretlen) genetikai faktorok penetranciája megközelítőleg 60%-os. Ugyanebben az időben született meg az a felismerés is, amely szerint a pikkelysömör tüneteinek kialakulásához számos, egymástól független genetikai eltérés is szerepet játszhat, tehát a betegség genetikailag heterogén. Egy- és kétpetéjű pikkelysömörös ikrek adatainak feldolgozása után jutottak arra a következtetésre, miszerint egypetéjű ikrek esetében a betegség konkordanciája 65-70%, míg kétpetéjű ikrek esetében 15-20%-os. *Gunnar Swanbeck* és munkatársai több ezer pikkelysömörben érintett család vizsgálata alapján olyan megállapítást tettek, hogy ha egyik szülő sem szenved pikkelysömörben, akkor 4%, ha az egyik szülő pikkelysömörös, akkor 51%, ha pedig mindkettő, akkor 83% esély van arra, hogy a születendő gyermek pikkelysömörös lesz. Ezek a becslések nagy körülményekkel bár, de genetikai tanácsadáson is használhatóak.

A pikkelysömörre való hajlam genetikai háttérének tisztázásában nagy lépést jelentett annak felismerése, hogy bizonyos HLA (humán leukocita antigén) génvariációk és a betegség megjelenése között összefüggés van, mindez

már a hetvenes évek eleje óta ismert. Ekkor számoltak be róla, hogy a HLA-B13 allél szignifikánsan magasabb arányban fordul elő a pikkelysömörös betegek között, mint az egészséges populációban: míg előzőek körében 27%, utóbbiak között csupán 3% arányban fordul elő. Az allél pikkelysömör-hajlammal való kapcsolatát tűnik megerősíteni az a tény is, hogy eszkimók, észak-amerikai indiánok és japánok között ez az allél nagyon kis gyakorisággal fordul elő, és ugyanezen népcsoportokban a pikkelysömör prevalenciája is alacsonyabb, összehasonlítva a kaukázusi populációval. Az azóta eltelt több mint harminc év igen intenzív, több kontinensen párhuzamosan folyó HLA-asszociációkkal kapcsolatos kutatásai egyértelműen abba az irányba mutatnak, hogy a pikkelysömörre való hajlam kialakításáért felelős egyik alapvető fontosságú gén (vagy gének) a humán 6. kromoszóma rövid karján (6p21.3), a szöveti összeférhetőséget meghatározó fő hisztokompatibilitási génekomplesszumban (MHC) található. Ezt a lókuszt a pikkelysömörrel foglalkozó irodalom *PSORS1* (psoriasis susceptibility 1) néven említi, és a régió génjeinek azonosításával és a géneken belül található polimorfizmusok jellemzésével közelebb kerülhetünk a pikkelysömörre való hajlam genetikai háttérének megértéséhez. A 6p21.3 pozícióban található HLA régió közel 3,5 millió bp hosszúságú, és megközelítőleg kétszáz gént tartalmaz. Az elmúlt húsz év intenzív kutatásai, amelyek elsősorban ennek a nagyon nagyméretű lókusznak a szűkítését célozták, megmutatták, hogy az eredetileg 3,5 millió bp hosszúságú régió egy 160 kb-nyi szekvencia részletre volt szűkíthető, amelynek a centromer felé eső legszélső génje a HLA-C gén. Jelenlegi ismereteink szerint a *PSORS1* lókuszon belül a HLA-C gén polimorfizmusai a pikkelysömörre hajlamosító genetikai faktorok.

A pikkelysömör genetikájával foglalkozó kutatások legnagyobb részét a *PSORS1* régióval kapcsolatos vizsgálatok teszik ki, de az elmúlt évtizedben a humán genomon még további 10 olyan kromoszóma régiót (*PSORS2-11*) azonosítottak, amelyeket kapcsolatba tudtak hozni a pikkelysömörre való hajlam kialakulásával. A kutatók ezen lókuszek esetében is arra törekedtek, hogy azonosítsák a kóroki gént, illetve azon belül azokat a polimorfizmusokat, amelyek hozzájárulnak a pikkelysömörre való hajlam kialakulásához. Nagyrészt a Humán Genom Projekt által biztosított szekvencia adatoknak köszönhetően napjainkra az összes *PSORS* lókuszt kóroki génje ismertté vált, és ezek beható vizsgálata nagyon érdekes összefüggésre világított rá: ezen gének egy része immunfunkciókat ellátó fehérjéket kódol, míg másik részük a hámsejtek proliferációját és differenciációját szabályozó folyamatokban tölt be fontos szerepet. Ez a genetikai vizsgálatokból született felismerés nagyon jó egyezést mutat a pikkelysömörrel sejt- és immunbiológiai szempontból kialakult képünkkel: a betegséget olyan multifaktoriális megbetegedésnek tartjuk, amelyben a bőrbőre aberráns módon beszűrődő professzionális immunsejtek kitüntetett szerepet játszanak, de a hámsejtek maguk is hordoznak olyan inhereus eltéréseket, amelyek hajlamossá teszik őket a proliferatív szignálokra adott felfokozott válaszkészségre.

Az **acné** vagy közismert nevén kamaszkori pattanásos bőrbetegség az arc, a váll, a mellkas területén lévő faggyú-

mirigyek elváltozása, mely leggyakrabban papulopustulák és comedók formájában jelentkezik a serdülőkor táján. A népesség jelentős, akár 80%-át is érintheti, és az egyéni tünetek súlyossága között nagy különbségek figyelhetők meg.

Bár az acne az egyik leggyakoribb és legelterjedtebb bőrbetegség, a kialakulásának háttérében álló molekuláris folyamatok a mai napig nem tisztáztak pontosan. Patogenezisében a serdülőkori hormonális változások, az ennek következtében fokozódó sebumtermelés, a keratinocyták működési zavarai, valamint a bőrt kolonizáló *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) baktérium játszanak szerepet. Mindezen faktorok mellett a genetikai tényezők is fontosak a betegség kialakulásának háttérében.

Az öröklődő faktorok szerepe az acnéra való hajlam kialakításában először az 1800-as évek végén merült fel. Bár tudományos közlemények ebben a témában ekkor még nem jelennek meg, a rendelkezésre álló adatok alapján a megfigyelés *Veiel* és *Wolff* német dermatológusok nevéhez fűződik. Az első szisztematikus, dokumentált vizsgálatokat 30-40 évvel később *Hermann Werner Siemens* végezte. 1926-ban publikált munkájában ikrek esetében vizsgálta különféle bőrbetegségek előfordulását, és a kapott eredmények alapján vont le következtetéseket azok öröklődő jellegére. Bár neve gyakran háttérbe szorul, eredményei megkérdőjelezhetetlenek az ikervizsgálatok módszertanának kidolgozása, valamint az egypetéjű és kétpetéjű ikrek elkülönítése tekintetében.

A II. Világháború visszavetette az 1900-as években ígéretes induló acne-kutatásokat. A következő fontos dátum 1960, amikor *Hugo Hect* rendkívül olvasmányos cikket közölt e témában. Saját bevallása szerint ő maga is súlyos acnés tünetektől szenvedett serdülő korában, így később dermatológusként szisztematikus családvizsgálatokat végzett saját készítésű kérdőívek felhasználásával. Ebben adatokat gyűjtött betegei és azok hozzátartozóinak neméről, acnés tüneteik súlyosságáról, fizikai jellemvonásaikról. Megállapította, hogy egy gyerek arra a rokonára fog acnés tüneteinek súlyossága tekintetében hasonlítani, akire fizikai jegyei tekintetében is hasonlít. Cikkében saját családfájának részletes elemzésével támasztotta alá elméletét.

A 60-as évektől populációs, keresztmetszeti vizsgálatok is indultak a világ számos országában. Ezek megállapították, hogy a fejlett, nyugati típusú populációkban az acne a lakosság mintegy 80–90%-át érinti, főként a serdülőkor idején. A tünetek 10-12 éves kor körül jelennek meg, súlyosságuk 16-18 éves korig fokozódik, majd ezek a 20-as évek közepére legtöbbször eltűnnek. Tizenkét éves gyermekekben az acnés lányok aránya magasabb, de a későbbi életkorokban ez a trend megváltozik.

A fenti klasszikus genetikai vizsgálatok összességében alátámasztják azokat a korai megfigyeléseket, hogy az acne patogenezisében a genetikai faktorok fontos szerepet játszanak, de azt is megállapítják, hogy a betegség öröklődése nem követi a mendeli szabályokat. Mindezek alapján a kutatók korán feltételezték a betegség multifaktoriális jellegét. A napjainkig tartó keresztmetszeti vizsgálatok pedig számos leíró jellegű adatot szolgáltatottak a betegség lefolyásával kapcsolatban.

Az acne kialakulásában szerepet játszó genetikai tényezők molekuláris vizsgálata meglepően későn, a 80-as évek végén kezdődött csak el, és azóta mindössze egy tucatnyi gén vizsgálata történt meg. Ezek során olyan gének polimorfizmusait elemezték a kutatók, melyek az acne patogenezisében fontos szerepet játszó folyamatok szabályozásában kulcs szerepet játszanak. A vizsgált gének egyik része így a szteroid hormonok metabolizmusában, míg másik részük a keratinocyták veleszületett immunfolyamatainak szabályozásában fontos. A hormonális rendszer szerepe a betegség kialakulásában régóta ismert. A veleszületett immunrendszer működési zavarai, és ezen belül az egészséges bőr folliculusaiban is megtalálható kommenzális *P. acnes* baktérium pontos szerepe az acnés bőrtünetek kialakulása során azonban gyakran vita tárgyát képezi. A molekuláris genetikai vizsgálatok egyértelműen arra utalnak, hogy a serdülőkor idején, a hormonális egyensúly felborulása fokozott sebumszekréciót eredményez, ami jó körülményeket teremt a baktérium túlzott mértékű elszaporodásához. A keratinocytákban veleszületett immunfolyamatok aktiválódnak, melyek finom szabályozása kulcsfontosságú. Ezen események irányításában központi szerepet játszó gének egyes polimorfizmusai szerepet játszanak az adott gén kifejeződésének, vagy a róla képződő fehérjetermék szerkezetének és/vagy funkciójának szabályozásában. Ily módon végeredményben hozzájárulnak a veleszületett immun- és a vele párhuzamosan kialakuló gyulladási folyamatok egyensúlyának felborulásához és az acnés bőrtünetek kialakulásához.

Bár az acne patogenezisének megismerésére indított szisztematikus genetikai jellegű vizsgálatok alig 100 évre nyúlnak vissza, az eddig elvégzett munkák nagy mennyiségű adatot szolgáltatottak. A klasszikus genetikai munkák korán felvetették az öröklődő faktorok fontos szerepét a betegség kialakulása során, és sok leíró jellegű adatot szolgáltatottak a tünetek kialakulásáról, és a betegség időbeli lefolyásáról. A 80-as évek végén induló molekuláris genetikai vizsgálatok mindezeket oly módon egészítik ki, hogy a patogén folyamatok irányításában szerepet játszó gének azonosítását, és az ezen folyamatokban betöltött pontos szerepük megismerését teszik lehetővé.

A bőr legsúlyosabb tumoros betegsége, a **melanoma malignum** szintén a multifaktoriális bőrbetegségnek körébe tartozik, amelynek kialakulásában a környezeti predisponáló faktorok közül a fényártalmat kell kiemelni. Genetikai determináltság szempontjából a melanomás megbetegedéseket alapvetően két részre oszthatjuk: az ún. familiáris melanomára, amely gyakran a többszörös atipikus anyajegy szindróma talaján alakul ki, és háttérében általában a CDKN2A gén ritka mutáció állnak (Familial Multiple Mole and Melanoma; FAMMM), illetve az ún. sporadikus melanomára, amely esetben családi halmozódás nem figyelhető meg, és a melanomára való hajlam kialakításában általában kisebb hatású (penetranciájú), többszörös génpolimorfizmusok állnak.

A felismerés, miszerint a familiáris melanomás esetek megközelítőleg harmadát a CDKN2A gén valamely mutációja okozza, a kilencvenes évek elején született meg. A CDKN2A gén a humán kilences kromoszómán található és a sejtciklus szabályozásban alapvető szerepet betöltő

két fehérjét kódol. A génen mindaddig 516 ritka mutációt azonosítottak, melyek egy része deléció, de nagyrésztük aminosavcseréhez vezető egynukleotidos mutáció. Ezek közül számos asszociációja bizonyítást nyert melanoma malignummal, egyesek pedig egyben hasnyálmirigy és központi idegrendszeri malignómák kialakítására is hajlamosítanak. Érdekes megfigyelés, hogy a vannak olyan CDKN2A mutációk, amelyek rendkívül sok populációban, Európában, az amerikai kontinensen és Ausztráliában is predisponáló faktorok a familiáris melanomára, míg más mutációk csupán néhány viszonylag izolált földrajzi környezetben azonosíthatók. Előbbiekről azt feltételezik, hogy az alapító mutáció évezredekkel korábban történt, és a kaukázusi nagyrassznak az egész Földön való elterjedésével jutott el több kontinensre. Utóbbiak pedig valószínű „fiatal” mutációk, amelyek csupán egy-egy populáción belül szolgálnak a betegség predisponáló faktorként. Rendkívül érdekes megfigyelés az is, hogy a melanomára hajlamosító nagy penetranciájú CDKN2A génnek hatását nagymértékben befolyásolhatják a genomban fellelhető kisebb penetranciájú allélek megléte. Erre nézve egy ausztrál munkacsoport közölt érdekes megfigyeléseket: a CDKN2A mutációkat hordozó ausztrál, familiáris melanomában szenvedő családokban a betegség évekkal korábban jelent meg, ha a családtagok a humán pigmentáció kialakításában alapvető szerepet játszó melanokortin-1-receptor (MC1R) gén valamely polimorfizmusát is hordozták. Ezek szerint a familiáris melanomára is olyan multifaktoriális betegséggént kell tekintenünk, ahol az alapvetően predisponáló CDKN2A mutációk betegséget meghatározó szerepét erősen befolyásolják egyéb, kisebb hatású allélok is. Habár az elmúlt közel két évtizedben hatalmas mennyiségű értékes adat gyűlt össze a CDKN2A gén familiáris melanoma pathogenezisében betöltött szerepéről, ezek a genetikai adatok napjainkban még nem használhatók oly módon tanácsadásra, mint a monogénes betegségek esetében. Ennek egyik oka a fentiekben vázolt jelenség, a másik pedig az, hogy (amint az előzőekben már említésre került), a familiáris melanomás eseteknek mindössze egyharmada magyarázható egyértelműen CDKN2A mutációkkal, a fennmaradó kétharmadban nem ismerhető fel a génen mutáció. A familiáris melanomás családok

gondozását végző orvosoknak tehát értékes addicionális adatot szolgáltatnak a genetikai információk, a kezelés, utánkövetés módját azonban továbbra sem befolyásolják alapvetően: azokban a családokban, ahol halmozottan fordul elő a melanoma malignum, illetve az azt fenotípusosan előrejelző többszörös atípusos anyajegy szindróma fokozottan ügyelni kell a bőr fényvédelmére, rendszeresen kell önellenőzést végezni, illetve bőrgyógyászhoz járni az anyajegyek változásának rendszeres követése céljából.

A sporadikus melanoma kialakulásának hátterében álló genetikai predisponáló azonosításának nagy lendületet adott az úgynevezett teljes genom asszociációs vizsgálatok (Genome Wide Association Studies; GWAS) elterjedése. Ezek a vizsgálatok prekoncepció nélkül több tíz-, illetve százezer polimorfizmus gyakoriságát vetik össze a több száz-as ezres nagyságú beteg- és kontrollpopulációban. Az egyes polimorfizmusoknak a betegpopulációban való halmozódását az úgynevezett „Manhattan plot”-okon ábrázolják a szerzők, amelyek nagyon szemléletesen mutatják be ezen vizsgálatok eredményeit. Az elmúlt 2-3 évben számos olyan GWAS vizsgálat született, amely számos, a sporadikus melanomára való hajlam kialakításában szerepet játszó génpolimorfizmust azonosított. A vizsgálatok eredményei szerint az SLC45A2, TYRMC1R, ASIP és PLA2G6 gének polimorfizmusai hozzájárulnak a melanomára való hajlam kialakításához. Ezen gének azonban nem kizárólag a melanoma, hanem egyéb bőrráktípusok, úgy mint a basalsejtes carcinoma és a laphámrák kialakulásában is szerepet játszanak, illetve egyeseknek fiziológiai funkciója a humán pigmentáció szabályozása is. A GWAS vizsgálatok mindaddig két melanomaspecifikus hajlamosító gént azonosítottak, mindkettőt a kilences kromoszóma rövid karján. A metiltioadenozin-foszforiláz (methylthioadenosine phosphorylase; MTAP) gén a CDKN2A gén közelében található, és polimorfizmusai feltehetően az anyajegyek kialakulásán keresztül fejtik ki predisponáló hatásukat a melanoma patogenezisében, a tirozináz kapcsolt fehérje (tyrosinase-related protein-1) pedig a humán pigmentáció szabályozásában részt vevő, és a melanomára ezen folyamatokon keresztül ható polimorfizmusokat hordoz.

## Irodalom

1. Bataille V, Snieder H, MacGregor AJ, Sasiemi P, Spector TD: The influence of genetics and environmental factors in the pathogenesis of acne: a twin study of acne in women. *J Invest Dermatol* 2002; 119:1317-22.
2. Burgdorf, Plewig, Wolff, Landthaler (eds.) *Braun-Falco's Dermatology, Third Edition*. Springer Verlag, 2009.
3. Carrasco DA, Melody Vander Straten, Stephen K. Trying: A Review of Antibiotics in Dermatology. *J Cutan Med and Surg* 2002; 6:128-150.
4. Gyulai R, Gaál M, Tabák R, Bali G, Kui R, Bata-Csörgő Zs, Kemény L: Citokinek, kemokinek és terápia befolyásolásuk lehetőségei psoriasisban. *Bőrgyógy Vener Szle* 2009; 85:37-41.
5. Gyulai R, Kemény L: Biologics for the treatment of inflammatory skin diseases – a critical evaluation. *Eur Derm Rev* 2007; 207:21-22.
6. Hansson J: Familial cutaneous melanoma. *Adv Exp Med Biol*. 2010; 685:134-45.
7. Kemény L, Brodsky V, Kárpáti K, Gulácsi L. Biológiai szerek szerepe a psoriasis gyógykezelésében 9 randomizált, placebokontrollált vizsgálat eredményei alapján. *Orv Hetil* 2006; 147:981-90.
8. Kis E, Bobos É, Nagy É., Kemény L, Horváth AR: A bizonyítékon alapuló orvoslás gyakorlata. *Bőrgyógy Vener Szle* 2010; 86:103-107.
9. Long HA, McMillan JR, Qiao H, Akiyama M, Shimizu H: Current advances in gene therapy for the treatment of genodermatoses. *Curr Gene Ther*. 2009; 9:487-94.
10. Meurer M, Fölster-Holst R, Wozel G, Weidinger G, Junger M, Bräutigam M, CASM-DE-01 study group. Efficacy and safety of pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in adults: a six-month study. *Dermatology* 2002; 205:271-277.
11. Nagy N, McGrath JA: Blistering skin diseases: a bridge between dermatopathology and molecular biology. *Histopathology*. 2010; 56:91-9.

12. Palmieri G, Capone M, Ascierto ML, Gentilcore G, Stroncek DF, Casula M, Sini MC, Palla M, Mozzillo N, Ascierto PA: Main roads to melanoma. *J Transl Med* 2009; 14:7-86.
13. Reitamo S, Harper J, Bos JD, Cambazard F, Bruijnzeel-Koomen C, Valk P, Smith C, Moss C, Dobozy A, Palatsi R; European Tacrolimus Ointment Group. 0.03% Tacrolimus ointment applied once or twice daily is more efficacious than 1% hydrocortisone acetate in children with moderate to severe atopic dermatitis: results of a randomized double-blind controlled trial. *Br J Dermatol* 150; 554-62; 2004
14. Remitz A, Harper J, Rustin M, Goldschmidt WF, Palatsi R, van der Valk PG, Sharpe G, Smith CH, Dobozy A, Turjanmaa K; European Tacrolimus Ointment Study Group. Long-term safety and efficacy of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in children. *Acta Derm Venereol* 87; 54-61; 2007
15. Roberson ED, Bowcock AM: Psoriasis genetics: breaking the barrier. *Trends Genet.* 26; 415-23; 2010
16. Széll M, Bata-Csörgő Zs, Sonkoly E, Dobozy A, Kémény L: Genomikai kutatások a bőrgyógyászatban. *Magyar Tud* 166; 688-699; 2005
17. Wahn U, Bos JD, Goodfield M, Caputo R, Papp K, Manjra A, Dobozy A, Paul C, Molloy S, Hultsch T, Graeber M, Cherill R, de Prost Y, for the Flare Reduction in Ekzema with Elidel (Children) Multicenter Investigator Study Group. Efficacy and safety of pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in children. *Pediatrics* 110; 1-8; 2002





## ORVOSKÉPZÉS folyóirat szerzői útmutatója

**A folyóirat célja:** Az 1911 óta megjelenő Orvosképzés legfontosabb célja a hazai orvoskollégák folyamatos graduális és posztgraduális képzésének támogatása. A lap elsősorban olyan munkák közlését tartja feladatának, amelyek az orvostudomány egy-egy ágának újabb és leszűrt eredményeit foglalják össze magas színvonalon úgy, hogy azok a gyakorló orvoshoz, szakorvoshoz, klinikushoz és elméleti orvoshoz egyaránt szóljanak. Emellett lehetőség van eredeti közlemények és esetismertetések benyújtására, és az újság a Semmelweis Egyetem szakmai kötelező szinten tartó tanfolyamok előadási összefoglalóinak is teret ad. Az eredeti közlemények a rendszeres lapszámokban, vagy a témához kapcsolódó tematikus lapszámokban kapnak helyet. Fontos feladatunknak tartjuk, hogy rezidens kollégák tollából származó esetismertetéseket is közöljünk, melyeket mentori ajánlással kérünk benyújtani. A beadott dolgozatokat a szerkesztőbizottság előzetes bírálatra adja ki, és a kézirat közlésére a bírálat eredményének függvényében kerül sor. Tudományos dolgozat benyújtására az alábbiak szerint van lehetőség:

- Esetismertetés (case report)
- Fiatal doktorok (PhD) tudományos beszámolója, új eredményeinek összefoglalása (nem tézisek vagy doktori értekezések)
- Klasszikus összefoglaló közlemény az elméleti és klinikai orvostudomány bármely területéről, a legújabb irodalmi eredmények felhasználásával
- „Update” jellegű közlemény, azaz nem egy téma kidolgozása, hanem adott szakterület legújabb tudományos eredményeinek összefoglalása
- Előadási összefoglaló (a tanfolyamszervezők felkérése alapján)

**A kézirat:** A tudományos közleményeket elektronikusan, Word dokumentum formátumban kérjük eljuttatni a szerkesztőségbe. Az illusztrációkat, ábrákat és táblázatokat külön file-ként kérjük elküldeni. Az ábrák címeit és az ábramagyarázatokat a Word dokumentumban külön oldalon kell feltüntetni, az ábra/táblázat számának egyértelmű megjelölésével. A digitális képeket minimum 300 dpi felbontásban kérjük, elfogadunk tif, eps, illetve cdr kiterjesztésű file-okat. A kézirat elfogadása esetén az ábrákat a szerkesztőség nyomtatott formában is kéri elküldeni. Az orvosi szavak helyesírásában az Akadémia állásfoglalásának megfelelően, a latinus írásmód következetes alkalmazását tekintjük elfogadottnak. Magyarosan kérjük írni a tudományágak és szakterületek, a technikai eljárások, műszerek, a kémiai vegyületek neveit. A szerkesztők fenntartják maguknak a stílisis javítás jogát. A mértékegységeket SI mértékrendszerben kérjük megadni.

**A kézirat felépítése** a következő: (1) címlap, (2) magyar összefoglalás, kulcsszavakkal, (3) angol összefoglalás (angol címmel), angol kulcsszavakkal, (sorrendben): magyar cím, angol cím, (4) rövidítések jegyzéke (ha van), (5) szöveg, (6) irodalomjegyzék, (7) ábrajegyzék, (8) táblázatok, (9) ábrák. Az oldalszámozást a címlaptól kezdve kell megadni és az egyes felsorolt tételeket külön lapon kell kezdeni.

(1) A *címlapon* sorrendben a következők szerepeljenek: a kézirat címe, a szerzők neve, valamint a szerzők munkahelye, a kapcsolattartó szerző pontos elektronikus és postai címének megjelölésével. (2–3) Az *összefoglalást* magyar és angol nyelven kell beküldeni, külön oldalakon, a következő szerkezet szerint: „Bevezetés” („Introduction”), „Célkitűzés” („Aim”), „Módszer” („Methods”), „Eredmények” („Results”) és „Következtetések” („Conclusions”) lényegre törő megfogalmazása történjék. A magyar és az angol összefoglalások terjedelme – külön-külön – ne haladja meg a 200 szót (kulcsszavak nélkül). A témához kapcsolódó, maximum 5 kulcsszót az összefoglalók oldalán, azokat követően kérjük feltüntetni magyar és angol nyelven. (4) A kéziratban előforduló, nem általánosan elfogadott *rövidítésekről* külön jegyzéket kell készíteni abc-sorrendben. (5) A szöveg szerkezete világos és az olvasó számára átlátható legyen. Eredeti közlemények esetén a „Bevezető”-ben röviden meg kell jelölni a problémafelvetést, és az irodalmi hivatkozásokat a legújabb eredeti

közleményekre és összefoglalókra kell szűkíteni. A „Módszer” részben világosan és pontosan kell leírni azokat a módszereket, amelyek alapján a közölt eredmények születtek. Korábban közölt módszereket esetén csak a metodika alapelveit kell megjelölni, megfelelő irodalmi hivatkozással. Klinikai vizsgálatoknál a kéziratához csatolni kell az illetékes etikai bizottság állásfoglalását. Állatkísérletek esetén a Magyar Tudományos Akadémia – Egészségügyi Tudományos Tanács – állatkísérletekre vonatkozó etikai kódexe érvényes, melyre a metodikai részben utalni kell. A statisztikai módszereket és azok irodalmát is meg kell adni. Az „Eredmények” és a „Megbeszélés” részeket világosan kell megszerkeszteni. *Referáló közlemények* benyújtása esetén a szövegtörzs altémákra osztható, melyeket alcímek vezessenek be. *Összefoglaló referátumoknál* a szövegtörzs terjedelme ne haladja meg a 30 000 karaktert (szóközzel), *eredeti közleménynél* (klinikai, vagy kísérletes) ne haladja meg a 20 000 karaktert (szóközzel), *esetismertetésnél* ne haladja meg a 10 000 karaktert (szóközzel), *előadási összefoglaló* esetén pedig ne haladja meg a 8000 karaktert (szóközzel).

**Irodalom:** a hivatkozásokat (maximum 50, előadási összefoglalónál maximum 10) a szövegben való megjelenés sorrendjében tüntessék fel. A szövegben a hivatkozást a sorszáma jelöli.

**Hivatkozás cikke:** sorrendben: szerzők neve (6 szerző felett et al./és mtsai); cikk címe, folyóirat neve (Index Medicus szerint rövidítve) év; kötetszám:első-utolsó oldal. Példa: 1. Kelly PJ, Eisman JA, Sambrook PN: Interaction of genetic and environmental influences on peak bone density. Osteoporosis Int 1990; 1:56-60. **Hivatkozás könyvfejezetre,** sorrendben: a fejezet szerzői: a fejezet címe. In: szerkesztők (editors): a könyv címe. A kiadás helye, kiadó, megjelenés éve; fejezet első-utolsó oldala. Példa: 2. Delange FM, Ermans AM. Iodide deficiency. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. Werner and Ingbar's the thyroid. 7th ed. Philadelphia, Lipincott-Raven, 1996; 296-316.

**Ábrajegyzék:** a megjelenés sorrendjében, arab számmal sorszámozva egymás alatt tartalmazza az ábra címét és alatta rövid és lényegre törő ábramagyarázatot

**Táblázatok:** külön-külön lapokon kérjük, címmel ellátva és arab számmal sorszámozva. Törekedjenek arra, hogy a táblázat könnyen áttekinthető legyen, ne tartalmazzon zavaróan sok adatot.

**Ábrák:** külön-külön lapokon kérjük. Csak reprodukálható minőségű ábrákat, fényképek küldését kérjük (min. 300 dpi felbontásban), a korábban megjelölt file formátumokban. A kézirat elfogadása esetén a nyomtatott ábrát kérjük beküldeni a szerkesztőségbe és az ábra hátoldalán puha ceruzával kérjük jelölni a szerző nevét, arab számmal az ábra sorszámát és a vertikális irányát.

A formai hiányossággal beküldött kéziratokat nem tudjuk elfogadni. A gyors lektori és korrekáturfordulók érdekében kérjük a legbiztosabb levelezési, illetve e-mail címet, telefon- és faxszámot megadni. Elfogadás esetén külön levélben kérjük jelezni, hogy a szerzők a közleménnyel egyetértenek (és ezt aláírásukkal igazolják), valamint lemondanak a folyóirat 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 kiadóra száll. A megjelent kéziratok megőrzésére szerkesztőségünk nem tud vállalkozni.

A kéziratok benyújtását a következő címre várjuk:

Dr. Széld Zsolt szerkesztőségi titkár  
Semmelweis Egyetem, Kardiológiai Központ  
1122 Budapest, Városmajor u. 68  
Tel: (06-1) 458-6810  
E-mail: orvoskepzes@kardio.sote.hu