MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

MBA

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA

A MAGYAR AFEREZIS TÁRSASÁG
ÉS A MAGYAR HYPERTONIA TÁRSASÁG TÁMOGATÁSÁVAL



MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG · MBT

LXXII. ÉVFOLYAM

3/2019

ULCAMED®

120 mg filmtabletta

bizmut-oxid

Leküzdi a rezisztenciát. Tökéletesebbé teszi az eradikációt.[1-8]



Ulcamed 120 mg filmtabletta 56x ajánlott fogyasztói ára **1 689 Ft**

Szabadáras készítmény. A nem támogatott gyógyszerek 2010. január elsejétől szabadárasak, az árképzés a nagykereskedőtől és a gyógyszertártól függ.

A tájékoztató kizárólag gyógyszerek rendelésére, használatának betanítására és forgalmazására jogosult egészségügyi szakképesítéssel rendelkezők számára készült.

Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását! A hatályos alkalmazási előírásokat a http://www.ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis/ webcímen tudja elérni. Az adott gyógyszer alkalmazási előírását a „Gyógyszer nevének" rész kitöltésével és „keresés indítása" paranccsal tudja elindítani. A keresés eredményénél a ⏩ ikonra, majd pedig a SPC ikonra kattintva tudja elérni az adott alkalmazási előírást. A mindenkori árakról bővebb információt a NEAK honlapján – http://www.oep.hu/felso_menu/szakmai_oldalak/gyogyszer_segedeszkoz_gyogyfurdo_tamogatas/egeszsegugyi_vallalkozasoknak/pupha/Vegleges_PUPHA.html–találhat. Az oldalon megtalálhatja az érvényben lévő közfinanszírozás alapjául elfogadott árat, a térítési díjakat, valamint a támogatás mértékét. A tájékoztató és az abban közölt információk illetéktelen felhasználásából eredő következményekért a gyártó magyarországi képviselete, a KRKA Magyarország Kft. nem vállal felelősséget.

Irodalom:

1. Malfertheiner P. Megraud F. O'Morain C.A. Gisbert J.P. Kuipers E.J. Treatment of Helicobacter pylori infection - Maastricht V ConsensusReport / Florence, Malfertheiner P, Gut 2016. **2.** Sun Q, Liang X, Zheng Q et al. High efficacy of 14-day triple therapy-based, bismuth-containing quadruple therapy for initial Helicobacter pylori eradication. Helicobacter 2010; 15: 233–8. **3.** Graham DY, Lee SY. How to effectively use bismuth quadruple therapy: The good, the bad, and the ugly. Gastroenterol Clin N Am 2015; 44: 537–63. **4.** Liang X, Xu X, Zheng Q, et al. Efficacy of bismuth containing quadruple therapies for clarithromycin-, metronidazole-, and fluoroquinolone-resistant Helicobacter pylori infections in a prospective study. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013; 11: 802–7. **5.** Salazar CO, Cardenas VM, Reddy RK, et al. Greater than 95% success with 14-day bismuth quadruple anti-Helicobacter pylori therapy: a pilot study in US Hispanics. Helicobacter 2012;17:382–9. **6.** Ulcamed alkalmazási előírás, 2016. 09. 04. www.neak.gov.hu **7.** Xiaohua Long et al. Bismuth improves efficacy of proton-pump inhibitor clarithromycin, metronidazole triple Helicobacter pylori therapy despite a high prevalence of antimicrobial resistance; First published: 25 April 2018 https://doi.org/10.1111/hel.12485 **8.** Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, Vol 15, 2014 **9.** Ulcamed alkalmazási előírás; www.neak.gov.hu, a szöveg ellenőrzésének dátuma: 2018.09.04.

Az anyag lezárásának dátuma: 2019. június 25. - Hungary, Ulcamed_ad210x273_201906

KRKA

Fejlesztés és tudás az egészségnek szentelve. Épp ezért kitartóan és elkötelezetten dolgozunk egyetlen cél — kiváló minőségű, hatásos és biztonságos gyógyszer fejlesztése érdekében.

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

MBA

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA

A MAGYAR AFEREZIS TÁRSASÁG
ÉS A MAGYAR HYPERTONIA TÁRSASÁG TÁMOGATÁSÁVAL

A kiadvány a Magyar Tudományos Akadémia támogatásával készült

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK

DR. SIMON KORNÉL **117** ORVOS-BETEG VISZONY RÉGEN ÉS MA

DR. TÓTH KÁLMÁN
DR. SÁNDOR BARBARA **124** KARDIOVASZKULÁRIS RIZIKÓ, ELSŐDLEGES ÉS MÁSODLAGOS PREVENCIÓ EURÓPÁBAN ÉS HAZÁNKBAN

DR. WOHNER NIKOLETT
DR. MASSZI TAMÁS **129** CÉLZOTT KEZELÉS A HEMATOLÓGIÁBAN

ESETISMERTETÉS

DR. LAKI ZSOLT
DR. KRÁNITZ KATALIN
DR. KOVÁCS TAMÁS
DR. BORONYÁK ÁGNES
DR. KOVÁCS MÓNIKA
DR. SOMOGYI RITA **136** SÚLYOS AKUT RESPIRÁCIÓS DISTRESSZ SZINDRÓMA VAGY WEGENER-GRANULOMATOSIS?
TARTÓS LÉGZÉSI ELÉGTELENSÉG KEZELÉSE INTENZÍV OSZTÁLYUNKON

ORVOSTÖRTÉNELEM

DR. SZABÓ ATTILA **143** 150 ÉVE SZÜLETETT ID. (GIDÓFALVI) JANCSÓ MIKLÓS BELGYÓGYÁSZ, ORVOSPROFESSZOR

DR. BUZÁDY TIBOR **149** KARINTHY FRIGYES AGYMŰTETE

MŰVÉSZET

DR. KRUTSAY MIKLÓS **159** KI VOLT AXEL VON FERSEN?

BODNÁR DÁNIEL **164** THOMAS MANN: JÓZSEF ÉS TESTVÉREI

A címlapon *Gustav Klimt (1862–1918) Falusi kert napraforgóval* c. képe látható (1905/1906, 110 × 110 cm, olaj/vászon, Osztrák Galéria, Bécs)

FERRING GASZTROENTEROLÓGIA

Egyesített erőkkel a remisszó eléréséért

enyhe-, középsúlyos colitis ulcerosa akut fellángolásának kezelésére [1,2]



GUT HEALTH



PENTASA®

CORTIMENT®



Pentasa® 4 g retard granulátum (OGYI-T-4798/06), 4000 mg meszalazin tasakonként. Pentasa® 2 g retard granulátum (OGYI-T-4798/04), 2000 mg meszalazin tasakonként. Cortiment® 9 mg retard tabletta (OGYI-T-22753/01) Egy tabletta 9 mg budezonidot tartalmaz. Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását! „A hatályos alkalmazási előírás" teljes szövegét megtalálja a standon és az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet (www.ogyei.gov.hu/gyogyszer-adatbazis/) honlapon. Elérési útvonal: www.ogyei.gov.hu; Információ; Gyógyszer-adatbázis; Gyógyszer neve (gyógyszercsalád keresés esetén: szabadszavas keresésben a termékbrand megadása és az ATC-kód mező kitöltése), a keresés indítása. A feltüntetett 2019. január 1-től is érvényes árakat a www.neak.gov.hu oldalon hozzáférhető adatok alapján közöltük. Az adatok visszavonásig érvényesek.

Termék	Közfinanszírozás alapjául elfogadott ár	Normatív támogatás összege	Térítési díj normatív támogatás esetén	Emelt támogatás összege (EÜ 90%,11/b)	Térítési díj emelt támogatás esetén
Pentasa® 4 g retard granulátum 30× tasakban	25 445	6 361	19 084	22 901	2 544
Pentasa® 2 g retard granulátum 60× tasakban	25 445	6 361	19 084	22 901	2 544
Cortiment 9 mg retard tabletta 30×	29 958	0	29 958	26 962	2 996

FERRING PHARMACEUTICALS

Ferring Magyarország Kft.
1138 Budapest, Tomori utca 34.
Tel.:06-1-236 3800, Fax:06-1-236 3899
E-mail: ferring@ferring.hu

FERRING/PEN-COR/2018/12/213

E SZÁMUNK SZERZŐI

Dr. Buzády Tibor

Pécsi egyetemistaként 1956-ban tagja volt a Baranya megyei Munkások Nemzeti Tanácsának. Tanulmányait Londonban fejezte be, családorvosként Svédországban és Németországban dolgozott, majd hazatelepedett. A szegedi orvoskaron egyetemi doktori minősítést szerzett. Közéleti és karitatív munkásságáért Magyarország tiszti keresztjét és a püspöki konferencia Pro Ecclesia Hungariae kitüntetését kapta meg.

Dr. Laki Zsolt

A Pécsi Orvostudományi Egyetem Általános Orvosi Karán szerzett diplomát summa cum laude minősítéssel 1994-ben. Azt követően a Zala Megyei Szent Rafael Kórház Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Osztályán állt munkába, a szakvizsgát 1999-ben tette le. 2010 és 2015 között a körmendi Dr. Batthyány-Strattmann László Kórház Aneszteziológiai Részlegét vezette. Jelenleg ismét pályakezdő intézményében dolgozik aneszteziológus és intenzív terápiás adjunktusként. Fő érdeklődési területe a szepszis, de a szakterületéhez kapcsolódó immunológiai kórképek is felkeltik érdeklődését.

Dr. Simon Kornél

1967-ben szerzett orvosi diplomát a Pécsi Orvostudományi Egyetemen, majd 10 éven át a dr. Jávor Tibor professzor által vezetett I. Sz. Belgyógyászat Klinikán dolgozott. 1978-ban a székesfehérvári Szent György Kórházba került, ahol a Kardiológiai Osztályt vezette 2000-ig. 2000 szeptemberétől 2013. december 31-ig a siófoki Városi Kórház Belgyógyászati Osztályának vezető főorvosa volt. Jelenleg is napi gyógyító munkát végez a siófoki kórház Belgyógyászati Osztályán. Belgyógyász, klinikai farmakológiai, aneszteziológia és intenzív terápiás, kardiológus szakképesítésekkel, diabetológia licenccel rendelkezik. 1979-ben védte meg kandidátusi értekezését „Az orvosi beavatkozások kockázata, különös tekintettel a gyógyszermellékhatásokra" címmel. 1995-ben habilitált a Pécsi Orvostudományi Egyetemen „Az akut myocardialis infarctus kezelése az intenzív coronaria őrzőben" című munkája alapján. 1996-ban egyetemi magántanári címet kapott a Pécsi Orvostudományi Egyetemtől. Számos szakmai díj és kitüntetés tulajdonosa. Közleményeinek száma 232, közel négyszáz szakmai előadást tartott.

Dr. Szabó Attila

A Debreceni Egyetem Gyógyszerésztudományi Karán kapott diplomát 2008-ban. 2012-ben ugyanitt szerezte meg szakvizsgáját gyógyszerellátási gyógyszerészetből. Gyógyszertári munkáját is Debrecenben végzi a Bethlen utcai Patikában mint személyi jogos, tulajdonos gyógyszerész. Mellette 2009 óta az egyetemen mint külső óraadó tanítja az elsőéves gyógyszerészhallgatóknak a propedeutika tárgyat. 2017-től kapott felkérést a Debreceni Egyetem Népegészségügyi Karán orvos történelem oktatására. Még egyetemista diákként csatlakozott a Magyar Gyógyszerészettörténeti Társasághoz, melynek 2013-tól tölti be titkári tisztségét. 2015-ben előbb a Magyar Orvostörténelmi Társaságnak, majd az MTA Orvostörténeti Munkabizottságnak lett tagja, amelyen belül életre hívott Gyógyszerésztörténeti Albizottság egyik alapító tagja.

Dr. Tóth Kálmán

1983-ban végzett a POTE-n, s azóta különböző beosztásokban a POTE AITI, majd a PTE KK I. Sz. Belgyógyászati Klinika orvosa, jelenleg egyetemi tanár és klinikaigazgató. Belgyógyász, kardiológus és aneszteziológus-intenzív terápiás szakorvos. Tudományos munkájának fő területe a hemoreológia és a kísérletes kardiológia. 1990-1991-ben kutató ösztöndíjasként a University of Southern California Élettani és Biofizikai Intézetében (Los Angeles, USA),

MBA

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA
JOURNAL OF THE HUNGARIAN
SOCIETY OF INTERNAL MEDICINE

Főszerkesztő / Editor in Chief:
Dr. Szathmári Miklós
E-mail: szatmik@bel1.sote.hu
Előző főszerkesztők (Past Editors):
Dr. Hetényi Géza (1947–1949)
Dr. Gömöri Pál (1950–1958)
Dr. Julesz Miklós (1959–1962)
Dr. Magyar Imre (1963–1982)
Dr. Lehoczky Dezső (1983–1998)
A szerkesztőbizottság elnöke /
Chief of the Editorial Board:
Dr. Tulassay Zsolt
Szerkesztőbizottság / Editorial Board:
Dr. Czakó László
Dr. Dank Magdolna
Dr. Domján Gyula
Dr. Eggenhofer Judit
Dr. Gasztonyi Beáta
Dr. Herszényi László
Dr. Hunyady Béla
Dr. Járay Zoltán
Dr. Karádi István
Dr. Kempler Péter
Dr. Masszi Tamás
Dr. Patai Árpád
Dr. Poór Gyula
Dr. Szalay Ferenc
Dr. Szekanecz Zoltán
Dr. Vasas Lívia
Dr. Wittmann István

International Editorial Board
Fabio Farinati (Padua)
Gergely István (Marosvásárhely)
Günther Krejs (Graz)
Peter Malfertheiner (Magdeburg)
Harthmuth Neumann (Freiburg)
Jaroslav Regula (Varsó)
Szabó Gyöngyi (Boston)

Kézirat, levél a következő címre érkezzen:
Szerkesztőség / Editorial Office:
Magyar Belorvosi Archivum
1083 Budapest, Korányi Sándor u. 2/a
Telefon: 210-0278 Fax: 313-9492

Kiadja a
MEDICINA KÖNYVKIADÓ ZRT.
1072 Budapest, Rákóczi út 16.
Telefon: 312-2650
A kiadásért felel:
a Medicina Könyvkiadó Zrt. igazgatója
Borítóterv: Fuchs Tamás, SerWise Studió
Nyomdai munkálatok:
Mega-Galaxis Kft., Budapest
Megrendelhető és előfizethető
a MEDICINA KÖNYVKIADÓ ZRT.-nél.
Éves előfizetési díj 6000 Ft + áfa.
A Magyar Belgyógyász Társaság tagsági díja
tartalmazza a lap előfizetési díját.
Megjelenik kéthavonta.
A lapot az előfizetés beérkezésétől postázzuk.

Magyar Belorvosi Archivum © 2019
Minden jog fenntartva.
A folyóiratban megjelent valamennyi eredeti
írásos és képi anyag közlési joga
a Magyar Belgyógyász Társaságot illeti.
A megjelent anyagnak – vagy egy részének –
bármely formában való másolásához,
felhasználásához, ismételt megjelentetéséhez
az MBT írásbeli hozzájárulása szükséges.

Index: 25 532
ISSN 0133-5464
INTERNET http://www.medicina-kiado.hu

1993-ban mint visiting assistant professor a University of Toronto Kardiológiai Osztályán (Toronto, Kanada) dolgozott. A fenti témakörökben először kandidátusi (1992), majd MTA doktori (2003) fokozatot szerzett. 1996-ban akkreditált PhD-programjában eddig 31 kolléga szerzett tudományos fokozatot. Több hazai és nemzetközi társaság tagja. Ezek közül kiemelendő, hogy egyik alapítója és azóta, 1993-tól a Magyar Haemorheologiai Társaság vezetőségi tagja, 2000–2006 között elnöke. 1993-tól az International Society for Clinical Hemorheology vezetőségi tagja, 1995–99 között elnöke. 1994-től a European Society of Clinical Hemorheology vezetőségi tagja, 2011–2016 között alelnöke. A Magyar Kardiológusok Társasága elnöke. 1998–2002 között Széchenyi professzori ösztöndíjas. Kiemelkedő tudományszervező tevékenysége elismeréséül 2003-ban PAB Tudományszervezési díjat kapott, 2015-ben megkapta a Nemzetközi Klinikai Haemorheologiai Társaság életműdíját. Több hazai és nemzetközi tudományos folyóirat szerkesztőbizottsági tagja. A PTE belgyógyászat és kardiológia grémium vezetője. 2004 és 2006 között a PTE ÁOK tudományos dékánhelyettese, 2006 és 2008 között a PTE OEKK elnökhelyettese. 2009-től 2010-ig a PTE rektori megbízottja, majd 2010 és 2012 között rektori szaktanácsadó, a TIOP2 2.7 projekt orvos szakmai vezetője. 2014 és 2018 között a PTE tudományos és innovációs rektorhelyettese. 2018-tól dékáni megbízott és rektori nagykövet. Teljes közleményeinek összesített impakt faktora 314,886; összes idézettség 3699, h-index: 34.

Dr. Wohner Nikolett

2006-ban végzett a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Karán. 2006-tól az Orvosi Biokémia Intézet PhD-hallgatójaként a dr. Kolev Kraszimir által vezetett hemosztázis munkacsoportban dolgozott, ahol 2011-ben doktori fokozatot szerzett. 2012-től Franciaországban, Párizsban posztdoktori ösztöndíjasként kutatásokat végzett a véralvadás területén, különös hangsúlyt helyezve a von Willerbrand-betegség és a haemophilia molekuláris szintű patomechanizmusára. Külföldi tanulmányútjáról 2016-ban a Semmelweis Egyetem III. Számú Belgyógyászati Klinikájára tért haza, ahol jelenleg belgyógyász szakorvosjelöltként dolgozik. Közleményeinek impakt faktora közel 60, független idézeteinek száma 150. Munkáját számos hazai és nemzetközi díjjal ismerték el (Francia Tudományos Akadémia, Európai Molekuláris Biológiai Szervezet, Bayer Haemophilia díj, L'Oreal-UNESCO Nők a Tudományban díj). Hazai és nemzetközi konferenciák rendszeres résztvevője.

ELŐZETES

A Magyar Belorvosi Archívum 2019/4. számának tervezett tartalomjegyzéke:

Alizadeh H: Immunthrombocytopeniás purpura

Papp V: Probiotikumok szerepe az alsó gastrointestinalis tünetek kezelésében

Balogh B, Papp M: A májcirrhosis kezelése és gondozása

Hideghéty K: Sugárkezelés szerepe a hasnyálmirigy-daganat komplex ellátásában

Patai Á: Fundusmirigy-polypus

Eggenhofer J: A bizmutsók múltja, jelene és jövője

Tóth V, Farkas K: Nem IBD colitisek

Krutsay M: Rövid séta Ravennában

ORVOS-BETEG VISZONY RÉGEN ÉS MA

Dr. Simon Kornél

Siófoki Kórház-Rendelőintézet

ÖSSZEFOGLALÁS: ***Az orvos-beteg kapcsolat kérdése nem választható el az orvostudomány arculatának, a tudományos gondolkodás, a gyógyítási morál, sőt az általános értékrend jellemzőitől. Az orvostudomány jellegére az evdidence based medicine, a klinikai kutatásban általánossá váló statisztikai eljárások, a gyógyszeripar gyakorolt befolyást. Az orvosi gondolkodásban ma előtérbe került a reproduktív (vs. kreatív) készség, a diagnózisalkotásban a klinikus szubjektív véleményével szemben dominánssá váltak az objektív vizsgálati adatok. A specializálódás pedig – nélkülözhetetlensége mellett – veszélyeztetheti az egységes szemléletet, az anyagi érdekek fokozott szerepe pedig szemben állhat a betegérdekkel. A betegek gondolkodásában túlhangsúlyozódnak a személyiségi jogok, a szakmaiságot veszélyeztetheti az internetről származó információ, a beteg döntéseiben pedig a financiális érték irányultság felülírhatja a szakmai igazságot. Mindezek eredményeként az orvos-beteg kapcsolat ma már nem a klasszikus tekintélyelvű paternális, hanem ún. partnerségi viszony. E megváltozott kapcsolat a gyógyítás mindkét szereplőjét: az orvost és a beteget is hátrányosan érintheti. A mai tudományos gondolkodást, a gyógyítási morált jellemző sajátosságok nem egyeztethetők a klasszikus elvekkel. A gyógyítás megváltozott szakmai/morális szabályai az általános értékrendben bekövetkezett változások következményei, amit általánosságban az anyagi (vs. lelki) értékek dominanciája jellemez, ezért az orvostudomány, a gyógyítás arculatának változása csak az általános értékrend egészének módosulása függvényében remélhető.***

Kulcsszavak: ***orvos-beteg kapcsolat, orvosi gondolkodás, betegek gondolkodása, gyógyítási morál, általános értékrend***

Simon K: DOCTOR-PATIENT RELATION – PAST AND PRESENT

SUMMARY: ***The nature of doctor-patient relation cannot be separated from the characteristics of medical science, and healthcare's moral, and scientific thinking. Appearance of the clinical practice has been mainly altered by the advent of evidence based medicine, and statistical methods used dominantly in clinical research, and pharmaceutical industry. The way of medical thinking of nowadays can be characterized by priority of the reproductive (vs. creative) approach, in diagnosis-making the significance of examinations carried out by others highly exceeds that performed by the clinicians per se. Professional specialization has brought about great advances, but the loss of holistic view is an unavoidable consequence. The increased role of financial interest in medical behavior could result in risk of patients' interest. In the way of patients' thinking the significance of personality rights is often overemphasized. The professional decision can often be questioned by patients' information gained from the internet. The financials-guided mindset of patients could have a distorting influence on the correct professional decision. As a consequence, the patient-doctor relation has markedly changed: the classic paternal relation turned into the „partnership" connection. These changes can have deleterious effects both on doctor's and patient's health-condition. It should be stated: the professional and moral rules of our healthcare system are not in harmony with the classic ones. The alteration of the general values of society has basically changed from the spiritual values toward the material ones. Therefore change of the healthcare's nature can only be hoped from restoration of the classical moral values.***

Keywords: ***doctor-patient-relation, mindset of healthcare providers and patients, moral characteristics of healthcare, general moral values***

Magy Belorv Arch 2019; ***72:*** *117–123.*

Óhatatlanul van átfedés a jelen és a korábbi Belgyógyász Nagygyűlésen elhangzott előadásom (Egységes belgyógyászat – utópia vagy realitás?) között.[1] Az orvos-beteg viszony kérdése ugyanis nem vizsgálható önmagában, mert elválaszthatatlanul összefügg az orvostudomány arculatának és az orvosi gondolkodás átalakulásával, továbbá a betegek gondolkodásának, a gyógyítási erkölcs, sőt az általános értékrend megváltozásával.

Az orvostudomány arculatának megváltozása

Az evidence based medicine (EBM) térnyerése

Ma kötelező elvárás, hogy a gyógyítás (a diagnózis és a terápia egyaránt) objektív adatokra támaszkodjon. A XIX. sz. közepén született meg a Medicine d'Observation fogalma azon tapasztalat alapján, hogy az elmélet és a gyakorlat nem mindig egyezett. Két ide vonatkozó nevezetes adat:

- a XIX. században az influenza gyógyításában az érvágás volt az elfogadott módszer. A bécsi influenzajárvány során valakinek eszébe jutott, hogy kontroll csoportot képezzen, amikor is kiderült, hogy az érvágáson átesett betegek túlélése rosszabb volt.
- A CAST tanulmány derített fényt arra, hogy az encainid, flecainid csökkentette ugyan a poszt-infarktusos kamrai extrasystolék gyakoriságát, mégis e betegek túlélése jelentősen romlott.[2]

Mindezen és egyéb adatok alapján egyértelművé vált, hogy a terápiás döntéseknek objektív adatokra kell támaszkodni. Az objektív adatokat az ún. evidenciák jelentik, ezeket pedig a randomizált klinikai vizsgálatok szolgáltatják. Az evidenciáknak, az indikációknak kialakult egy stratifikált rangsora, amiben az expert opinion valóban a leggyengébb érvnek számít. Megszülettek a guideline-ok, és ezek betartásával megvalósult a gyógyítás „rendje". Az 1990-es évektől kezdve e szemlélet alapján a gyógyítás valóban jelentős sikereket ért el. Ebben a haladásban óriási szerepet játszott az elméleti orvostudomány fejlődése, valamint a diagnosztikus és terápiás lehetőségek (pl. az új képalkotó eljárások, citokin támadáspontú ún. biológiai terápia) egyre bővülő tárháza.

A klinikai kutatás módszerének megváltozása

Az EBM térhódításával párhuzamosan a klinikai kutatásban a „nagy számok törvényén" alapuló statisztikai eljárások váltak szinte egyeduralkodóvá. Számomra az alapélmény Furberg 1995-ben a Circulationban megjelent közleménye volt.[3] Ebben egy sokat idézett meta-analízis alapján megállapítja, hogy a gyors hatású nifedipin kedvezőtlenül befolyásolja az infarktuson átesett betegek túlélését. A szerző epidemiológus, aki egy ún. „armchair study" alapján – anélkül, hogy betegeket látna – ad ajánlást a gyakorló klinikusnak. E szokatlan jelenség a klinikusok tiltakozását váltotta ki, amit a Lancetben 1996-ban megjelent Kis hazugság, nagy hazugság, statisztika című szerkesztőségi levél is bizonyít.[4] Ebben a humoros hangvételű írásban olvashatjuk a következő történetet: Három statisztikus és három epidemiológus utazik a vonaton. A statisztikusok felteszik a kérdést az epidemiológusoknak: „Hány jegyetek van?" A válasz: „Három." „Teljesen felesleges, elég egyetlen jegy is" mondják a statisztikusok. Amikor a kalauz jön, a három statisztikus bemegy a mellékhelyiségbe, a kalauz kopog az ajtón, a jegyet kidugják az ajtó alatt, és ezzel elintéződik az ellenőrzés. A legközelebbi alkalommal ismét találkoznak a vonaton, a statisztikusok ismét felteszik a kérdést: „Hány jegyetek van?" „Egyetlen" hangzik a válasz. „Egyetlen jegy sem kell" mondják a statisztikusok. Amikor jön a kalauz és a három epidemiológus bemegy az egyetlen jegygyel a mellékhelyiségbe, akkor az egyik statisztikus odamegy, bekopog, majd magához veszi az ajtó alatt kidugott jegyet. A továbbiakat ki lehet találni. A közlemény morális üzenetként azt fogalmazza meg, hogy olyan statisztikai módszert soha nem szabad alkalmazni, amivel a szerző nincs teljesen tisztában. Ha ennek az üzenetnek a betartottságát vizsgáljuk a mai világban, akkor egyértelműen szomorú eredményre jutunk. Hiszen a klinikusok – ha nem is teljesen kontraszelektáltak de – „proszelektáltnak" semmiképp sem nevezhetők a magas szintű statisztikai ismeretek vonatkozásában. A történet legfontosabb megállapítása pedig az, hogy a beteg gyógyítására vonatkozó ajánlás a klinikus hatásköréből átkerül a betegtől független, „klinikusidegen" statisztikus kezébe.

A gyógyszeripar szerepének növekedése

Egy példa, ami világossá teszi, hogy a gyógyszeripar által szponzorált klinikai kutatásban miként érvényesül a profitorientált szándék prioritása a patofiziológiai szemlélettel szemben. Az ECLA-CREATE vizsgálatban trombolízissel kezelt 20 000 infarktusos betegben a glükóz-inzulin-kálium (GIK) oldat hatástalannak bizonyult.[5] Ha patofiziológiai értelemben fogalmazzuk meg a kérdést, akkor nyilvánvaló, hogy a GIK oldat csak reverzibilis szívizom-károsodás esetén lehet hatásos, hiszen elzáródott coronaria esetén a GIK oldat sem képes a keringést helyettesíteni. Ennek alapján a GIK oldat akkor lehet eredményes, ha már a reverzibilis szívizom-károsodás szakaszában alkalmazásra kerül (rövid az időablak). Nyilvánvaló az is, hogy a GIK oldatot a trombolitikum előtt kell adni, sőt, ezen esetben is csak akkor lehet hatásos, ha a trombolízis sikeres, azaz a reperfúziós ártalmat is van módja a GIK oldatnak mérsékelni. Ha csak azon eseteket elemezték, ahol mindezen feltételek teljesültek, akkor a GIK oldat nagyfokú hatásossága nyert igazolást.[6] Az EBM világában a „pathophysiology oriented clinical research" helyét lassan a „drug oriented clinical research" foglalhatja el, mert a profitérdek előbbre való, mint a patofiziológiai korrektség.

E. Braunwald így fogalmazott: „How can the fox guard the chicken?" „Hogy tudná a róka őrizni a csirkéket?"[7] Azaz: a profitérdekelt gyógyszeripar hogyan tudná következetesen képviselni a betegek érdekeit? Az orvos szakma ki van szolgáltatva a gyógyszeriparnak. Miért? A gyógyítás szabályait a szakmai irányelvek (guideline-ok) diktálják. Egy gyógyszer guidelineba kerülésének feltétele az, hogy legyen evidencia az

indikáció mögött. Az evidencia feltétele az, hogy megtörténjen az evidenciát bizonyító randomizált klinikai vizsgálat. A randomizált klinikai vizsgálat feltétele, hogy legyen pár százmillió dollár, ami a vizsgálat lefolytatásához szükséges. Ilyen összeggel gyakorlatilag csak a gyógyszeripar rendelkezik. Ezáltal a gyógyszeripar kiveheti az indikáció jogát a szakma kezéből. A jó gyógyszer fogalma behelyettesítődött a jól dokumentált gyógyszer fogalmával.

Az orvosi gondolkodás megváltozása

A reproduktív vs. kreatív gondolkodás közötti arány eltolódása

Edward de Bono azt állítja, hogy ha valaki mindig ragaszkodik a meglévő, elfogadott tudásanyaghoz, az valóban tévedhetetlen lesz, viszont esélytelen arra, hogy valaha is egyetlen eredeti ötlete legyen.[8] Szerinte a reproduktív tudás és a kreativitás között egy ideig valóban pozitív összefüggés van, egy idő után azonban a tudásmennyiség nem növeli, sőt – egy határ után – már gátolja a kreatív gondolkodást. Ezen állítás szerint egy orvos kutató nagyobb valószínűséggel jut el egy új gondolathoz, ha nem egy szaktekintéllyel, hanem inkább egy más szakmabelivel, de legalábbis egy orvostanhallgatóval konzultál (interdisciplinary fertilization).

Az orvosi gondolkodás megváltozása az alábbiakkal jellemezhető: a reproduktív gondolkodás vált dominánssá, mert a tévedhetetlenség biztonságát nyújtja, továbbá a „jól felkészültséget" igazolja, ugyanakkor alig ad esélyt az új gondolatra. Ezzel párhuzamosan, háttérbe szorult az egyéni, kreatív, kórélettani szemléletű alkotó gondolkodás: az egyéni véleménynyilvánítás nem elegáns, sőt, a tájékozatlanság látszatát kelti.

További jellegzetesség: a részleteket feltáró redukcionista tudományszemlélet dominál, háttérbe szorult a holisztikus, egységben szemlélő gondolkodás. Néhány idevonatkozó példa. Egy MRI-vizsgálat lelete a szívről számos, rendkívül fontos objektív adatot sorol fel, de a mozgó szív „egyben látásának" élményét nem tudja pótolni.[9] Ez az „érzés" pedig akár egy új gondolat forrása is lehet. Ha az MRI-felvételt megtekintjük, a szívüregi intenzív áramlás ténye tűnik szembe: a domináns, impulzív keringés látszik elsődlegesnek. A szívkontrakció pedig kétségtelenül jelen van, és segíti, mintegy másodlagosan támogatja az áramlást. Mindez azt az érzést sugallja, hogy a szív elsődlegesen nem nyomásgenerátor, hanem inkább áramlásgenerátor. Ennek ellenére, a szívüregi áramlásról a tankönyvek nem sokat mondanak.

A komplex észlelésből származó szubjektív „érzés" többletinformációt szolgáltathat a „részletek" objektív, mért adataival szemben. Fiatal pécsi orvosként éltem meg az alábbi történetet: Egy éjszakai ügyeletben Pár Alajos, akkor még tanársegéd – ügyeletvezető – egy hasi panaszokkal frissen érkezett beteg ágya mellett ült. Nem tudta még a diagnózist, „ezért" néhány percenként újra és újra megmérte a beteg vérnyomását, és megszámolta a pulzusát. Nem azért tette mindezt, mert e paraméterek változtak volna, hanem „ösztönösen" azért – gondolom utólag –, mert a komplex percepciótól: a látás, a hallás, a tapintás, a szaglás együttes élményétől, a beteggel való együttléttől – és nem elrendelt újabb, részletekre vonatkozó, vizsgálatok eredményétől – várta a heurékaérzést, a diagnózisra vezető asszociációt.

Az „egész" információtöbblet létezését mutatja a következő történet is. 1998-ban Székesfehérváron egy klinikai-patológiai konferencián a szemész és a patológus bemutatott egy kóresetet. Egy nőbeteg corneáján keletkezett növedékből a szemész kimetszett, a patológus megvizsgálta, és megállapította a szövettan alapján, hogy a betegnek emlőrákja van. Ez kétségtelen bravúros teljesítmény. Ezen dicsőség jogosságát kétségbe vonta azonban az a hozzászóló, aki megjegyezte: „ha ezt a beteget valaki megvizsgálta volna, nem lett volna szükség a bravúrra."

Ma már a tudomány is szolgáltat támpontot a holisztikus „egyben észlelés" esetleges információtöbbletét illetően. A pszichológiában ismert az ún. Gestalt psychology fogalom.[10] Ez azt jelenti, hogy az Egész nem a részek összegével egyenlő, az Egész több, mint a részek összege, az Egész prioritással bír a részek felett. Ebben az értelemben nyer jelentőséget a klinikai gyakorlatban a blikkdiagnózis fogalma: a fenotípusban már akkor megjelenhet a potenciális diagnózis, amikor azt még semmiféle – ma hozzáférhető – laboratóriumi vagy egyéb vizsgálat bizonyítani nem képes. A holisztikus „egyben látásból" eredő információtöbblettel a mai klinikai gyakorlat nem él, ami egyrészt információveszteséggel jár, másrészt hatalmas költségtöbbletet is eredményez.

Diagnózisalkotás régen és ma

Az alapvető különbség abban van, hogy a régiek az anamnézis és a fizikális vizsgálat alapján alkottak egy „belső képet", és ezen „belső kép" megerősítése vagy cáfolata céljából végezték el a laboratóriumi, képalkotó és egyéb kiegészítő vizsgálatokat. A mai vizsgáló „fordítva" jut eredményhez: először rendeli el a laboratóriumi, képalkotó és egyéb vizsgálatok tömegét, hogy ezek pozitív eltérései alapján mondja ki az „objektív" diagnózist. A „külső képből" alkotja meg a „saját" véleményét. A szubjektívnek minősített anamnézist és a fizikai vizsgálatot alig alkalmazza. Nyilvánvaló, hogy a kétféle diagnózisalkotáshoz szükséges személyes szellemi kreativitás mértéke nem összehasonlítható. Hiszen ahhoz, hogy a diagnózis alapja az anamnézis és a fizikális vizsgálat – vagyis a klinikai kép – legyen, az szükséges, hogy a klinikus pontosan ismerje az egyes kórképekre jellemző szubjektív panaszokat, objektív tüneteket, továbbá képes legyen megbízható fizikális vizsgálatra. Egyszóval magas szintű tudással és gyakorlattal rendelkezzen, hiszen ő maga a diagnózisalkotás legfőbb tényezője.

A fentiek szellemében manapság az anamnézis, a fizikai vizsgálat adatai elvesztették szerepüket a klinikai döntéshozatalban. Mindez azt jelenti, hogy a klinikus személyes tudásának és képességeinek hozzájárulása – ha úgy tetszik, az ún. „klinikai kép" szerepe – a diagnózis megalkotásában drámai módon csökkent. A klinikus tudása és személyes gyakorlottsága behelyettesítődik a mások által elvégzett, „objektív" adatokat szolgáltató vizsgálatok tömegével.

Orvoskollégámat egy vezető szívcentrumban a legnagyobb gondossággal kezelték szívinfarktusa okán, de fizikai vizsgálatra egyetlen alkalommal sem került sor. Az objektíven mérhető adatok bűvölete nem hagy teret a szubjektív tévedések lehetőségének.

A megoldatlan esetek tisztázása céljából Magyar Imre professzor az összes meglévő lelet gondos áttanulmányozását javasolta, míg Hámori Artúr professzor az anamnézis újrafelvételétől és a fizikális vizsgálat ismétlésétől remélte az előrelépést. Az előbbi a meglévő adatok új rendszerbe foglalásától, az utóbbi pedig az újraépítkezéstől várta a megoldást, de egyik módszer sem „külső" információra, hanem önmaga „belső" forrására épít.

Mai orvosi gondolkodásunk pallérozottsága csökkent értékűnek tekinthető. Legfőbb hiányosságát James Mc Cormick és Peter Scrabanek abban látja, hogy elveszett az egyedi, elmélyült, kritikus kétkedés képessége: „a scepticaemia egy olyan, nem túl gyakori, kevéssé ragályos gondolkodási rendellenesség, amivel szemben a hagyományos orvosképzés élethossziglan tartó immunitást alakít ki."[11]

Az objektív evidenciák vs. a szubjekív empiria és judicium viszonyát, valamint az „igazi klinikust" Juhász Nagy Sándor így jellemezte: „az igazi klinikus az, aki az orvosi rutin során felbukkanó esetlegességek tömegéből ki tudja emelni a továbbtanulmányozásra méltó különösségeket, majd ezeket rendszerezett vizsgálat alá vetve képes újszerű felismerések birtokába jutni. E megközelítési mód a legértékesebb orvosi képesség: az obszervációra való készség, amit a – klinikai kutatásban ma sokkal általánosabb – statisztikai megközelítéssel állítok szembe." A klinikai tudományos kutatás gyakorlata messze került ettől a hitvallástól.

A műszeres vizsgálatok szolgáltatta objektív adatok ellenében érdemes idézni Freund Tamás megállapítását az emberi agy és a „high-tech" műszerek teljesítményének (kreativitásának) viszonyáról: „olyan chipet még nem alkottak, ami önmagánál bonyolultabb chipet alkotott volna. Erre csak az emberi agy képes"

A tapasztalt, jól képzett klinikus az egyedi esetek patofiziológiai elemzése által jut általános következtetésre, míg az EBM-ben tapasztalatot szerző orvos a randomizált klinikai vizsgálatok általános eredményeiből következtet az egyedi betegre. Abszolút ellentétes szemlélet feszül a korábbi és jelen megközelítés között.

Ezen ok miatt az EBM korában az esettanulmányok (anekdoták) tudományos értéke szinte elveszett, pedig a klinikai felfedezések jelentős része jószemű klinikus egyetlen eset kapcsán tett észleléséből született. Michel de Bakay sebészként megfigyelte, hogy a műtét közben eltávolított véres szervek a műtőben elhelyezett textíliakosárból csak addig okoznak véres átszivárgást, amíg a vér meg nem alvad. Ez a felismerés vezetett az érprotézis gondolatához: a saját vérrel átitatott gézprotézist alkalmazta először műérként. A történetre tökéletesen illik Szentgyörgyi mondása: „a felfedező látja azt, amit mindenki látott, és gondolja azt, amit senki sem gondolt".

A szuperspecializálódás

Egyaránt érvényesül e jelenség a beteg és az orvos szemléletében.

A beteg akkor érzi magát „jól ellátottnak", ha van kardiológusa, diabetológusa, lipidológusa, angiológusa stb. Sajnos, ennek inkább az ellenkezője igaz: „akinek sok orvosa van, annak valójában nincs orvosa". Mi szól e mellett? A szuperspecialisták gyakorta egymás tevékenységéről vagy nem tudnak, vagy nem informálódnak. Így fordul elő, hogy ugyanazon beteg kétféle béta-receptor-blokkolót, ACE-gátlót stb. szed. A szuperspecialista „szólisták" külön-külön adják elő a maguk kiváló szólamait, de nincs karmester, aki összehangolja őket. A Test-Szellem-Lélekember „egészének gyógyítása helyett „parciális testi gyógyítás" történik. A hiányzó karmesterszerepre egy munkatársam az „integratív belgyógyász" elnevezést javasolta.

Az sem példa nélküli, hogy a területén szaktekintélynek számító kolléga a felkért konzíliumra nem a beteget, hanem csak a leleteit kéri. A szuperspecialista – egy leletében – így fejezte be a konziliáriusi véleményét: „a magam területét kizártam". Hogy mi a beteg tényleges baja? Felmentve érzi magát a válasz alól: a maga területén kívüli szférákra nincs igénye kitekinteni.

Ez a rövidlátó szemlélet veszélyes csapda lehet a betegnek: a specialista az „önmaga területére eső" tünetet észleli és ellátja, de a kiváltó okot – ami a „területén kívülre" esik – nem is keresi. Igaz történet: a többszöri gerincfixációs műtéteket jónevű intézetben elvégezték, a kiváltó okot képező myeloma multiplexre nem gondoltak.

Szívcentrum szakorvosa – a multimorbid beteg coronariasztent-felhelyezése után – a zárójelentésben csak a koszorúér-betegséget tünteti fel, a terápiás utasításban csak az aszpirin és a clopidogrel adását rendeli el, majd az epikrízisben így fogalmaz: „kardiológiai szempontból a beteg nem igényel tartós antikoagulálást." Ami igaz, de a betegnek többszörös tüdőembolizáció is szerepel az anamnézisében, ami a jelen zárójelentésben nem is kerül említésre. A beteg félrevezetett és tanácstalan, mert „vezető intézetben" azt mondták neki: „nem kell Syncumart szedni", amit ő természetesen örömmel fogad. A családorvos tekintélye kevés lehet, hogy az ellenkezőjéről győzze meg a beteget. A „szuperspecialista címke" mögött – az adott területen –

tényleges kiválóság van, ami viszont nélkülözi az „egyben látás” igényét. A beteg pedig inkább hajlamos a magas rangsorolású „címkének” hinni.

Az anyagi értékrend előtérbe kerülése

Az intézményfinanszírozás érdeke gyakorta felülírhatja a betegérdeket, a magánszféra elsődleges célja sok esetben nem az, hogy a rászorultakat találja meg, hanem a „fizetőképes keresletet”. A gyógyszeripar profitorientáltsága, az intézmény finanszírozási egyensúlyának betartási kényszere, az egészégügyi magánszféra önérdek-orientációja, a minőség-ellenőrzési formai feltételek kötelező betartása nyilvánvalóan nehezen illeszthetők a „salus aegroti suprema lex” klasszikus alaptörvényéhez.

Ugyanakkor az is nyilvánvaló, hogy a gyógyszeripar nélkül, a magánszféra nélkül, a finanszírozási korlátok betartása nélkül, a minőség-ellenőrző feltételek biztosítása (vagyis az akkreditáció) nélkül, az egészségügy nem képes működni. Mindezen kötöttségek szakmai, morális hatásai vitathatók, de betartásuk nélkülözhetetlen – a mai kötelezően betartandó rendelkezések tudatában – a működőképesség megtartásához. Mindez azt jelenti, hogy kettősség jellemzi a gyógyítási rendszert: egyfelől adottak az elméleti ideák, másfelől áthághatatlanul ott állnak a gyakorlati gátak.

A beteg gondolkodásának megváltozása

Gyakorta az internetről szerzett ismeretek motiválják a beteget. Az ebből adódó helyzetek egyszerre elszomorítók és mosolyogtatók. Nemritkán a beteg listát hoz az általa kért vizsgálatokról. Ilyenkor elhangzik e válasz: „Asszonyom/Uram! Ez nem szatócsbolt, hogy kérek 10 deka medvecukrot. Ha ragaszkodik ahhoz, hogy Ön rendeli el a vizsgálatokat, akkor inkább forduljon máshoz”. Hasonló az alábbi történet: „Doktor úr a panaszaim miatt felmentem egy keresőprogramra, és ott ezt, meg ezt ajánlották. Mit tegyek?” Az asszisztensem mentett meg a válaszával: „Tessék felmenni egy másik keresőprogramra”.

Az „ingyen információ” – szakmailag bármennyire is helytálló – elvesztette hitelességét. Minél többe kerül egy vizsgálat, annál nagyobb a beléje vetett hit. A mai megélt értékrend fókusza oly mértékben áttolódott az anyagiakra, hogy a pénzben nem kifejeződött információk értékvesztettek lettek. Nagyvállalkozó beteg saját elhatározásából megcsináltatta az egész test PET CT-t (daganatkeresés céljából), és egyidejűleg a coronaria-CT-t is (a tudott szívbetegsége miatt). Természetesen jó pénzért, magánintézetben. A leletét diadallal mutatja nekem, a kezelőorvosának: „Béta-receptor-blokkolóra, aszpirinre, ACE-gátlóra és sztatinra van szükségem”. A válaszom csalódást okozott: „Tessék megnyugodni, ezeket a gyógyszereket már évek óta szedi”

„Indikation ist Wissenschaft, Operation ist Technik” tanította Romhányi professzor. Én a medikusoknak még azt is hozzá szoktam tenni: „egy sebész több beteget gyógyít meg, mint egy belgyógyász. Ez pedig tükröződik az erkölcsi és anyagi megbecsülésben egyaránt”. Az igazsághoz az is hozzá tartozik, hogy amióta műtéteken estem át, sokban szelídült a véleményem. Romhányi professzor ezt a „szelídülést" így fogalmazta meg: „Mester! Vízszintesből más az orvostudomány”. A földi élethez ragaszkodó ember sokkal fontosabbnak éli meg a testével történő eseményeket, mint az igaz, de díjmentes gondolatokat…

Következmény: megváltozott orvos-beteg viszony

A változás a fentiekben részletezett jelenségek következménye. Zámolyi tanár úr elmondása alapján, a valamikori Strausz-klinikán az orvosgyakornok a 10 ágyas kórterem közepén elhelyezett asztalnál a betegei közvetlen közelében töltötte az egész napját. A professzor úr – ahányszor csak találkozott bármelyik orvosával a nap folyamán – mindig ugyanazt kérdezte: „Mi újság?” És ez a kérdés kizárólag az orvos-beteg közvetlen kapcsolat ellenőrzésére irányult.

A mai klinikus munkaidejének döntő részét betegeitől távol, az orvosi szobában tölti: személyi számítógépén (WOW: work station on wheels) ellenőrzi a beteg vizsgálati eredményeit, ugyanitt rendeli el a vizsgálatokat és tartja a „kapcsolatot” az orvoskollégákkal. A konzíliumok többnyire elrendelt laboratóriumi és egyéb vizsgálatokat – és nem betegvizsgálatot – jelentenek: „a beteg CT-jét még Bécsbe is elküldtük konzíliumba”, ami a nagyfokú gondosság bizonyítéka. A képalkotó vizsgálatok távleletezése elfogadott napi gyakorlat manapság, ahol nyilvánvalóan nem valósul meg a konzílium orvos-orvos kapcsolata, és még kevésbé a beteg közvetlen észlelése.

A személyes orvos-beteg kapcsolat, a személyes orvos-orvos kapcsolat jelentőségét vesztette, ezek helyébe az orvos-műszer, a beteg-műszer, a beteg-internet kapcsolat lépett.

2001-ben New Orleansban, az AHA kongresszusának záró ülésén egy idős klinikus így fogalmazott: „az egészségügyben ilyen felszereltség, mint ma, soha nem volt, soha nem létezett ilyen széles diagnosztikai armatúra, a terápiás lehetőségek ilyen gazdag választéka soha nem állt rendelkezésre. Összességében: soha ennyi pénzt a medicinára még nem fordítottak. Mégis – mindezek ellenére – mindenki – a beteg és a gyógyító egyaránt – soha ilyen boldogtalan nem volt”.

E boldogtalanság, vagyis a klasszikus orvos-beteg viszony hiánya vezet az egyre nagyobb mértéket öltő ún. „burn-out”-nak elkeresztelt depressziós állapot kialakulásához. A „high-tech” egészségüggyel jellemzett Egyesült Államokban a fiatal orvosok negyedét érinti a jelenség.[12] A műszerezettség magas foka és a burn-out következmény kapcsolata nem véletlen.

A klasszikus orvos-beteg kapcsolat elvesztése a beteget is sújtja. Miért? Ha ugyanis létrejön az ideális orvos-beteg kapcsolat, akkor egy „titkos kommuniká-

ció” alakul ki, ami többet jelent, mint a verbális információcsere. Ha a beteget hagyják beszélni, ha jó kérdést tesznek fel a betegnek, előbb-utóbb elmondja a baja lényegét, elmondja még akkor is, ha „nem is tudja, de érzi”. Hiszen vele történik. De ehhez – empatikus együttérzéssel – hagyni kell beszélni, hogy „kinyíljon” a lelke. Mert, ha nem hagyják a beteget beszélni, akkor nemritkán megszületik a post festa önkritikus beismerés: „mindig a betegnek van igaza”. Ezért igaz a régiek sokat hangoztatott tanácsa: „a diagnózis alappillére az anamnézis, az anamnézis, és az anamnézis”. Hogy ez működjön, mélységes türelem és elkötelezett segíteni akarás szükséges. Mindezeknek tudatában ismét felidézem Romhányi professzor szellemét: „felkészültség és alázat.” Messzire jutottunk a gyógyítási morál e klasszikus hitvallásától.

A klasszikus orvosi tekintély már a múlté, a paternális orvos-beteg viszonyt a „partnerségi viszony” váltotta fel. A „beteg partner” nyilván nem rendelkezhet kellő szakmai ítélőképességgel, de személyiségi jogai tudatában mégis hajlamos arra, hogy ő diktáljon. A ma elfogadott „second opinion” kérés elterjedése nem függetleníthető sem a beteg orvosba vetett bizalmának elvesztésétől, sem pedig az orvos őszinte segítőkészségének hiányától. Utóbbit a beteg is megérzi.

Záró gondolatok

Megállapítható, hogy a világ megváltozott. Az általános értékrendben bekövetkezett súlyponteltolódás azzal jellemezhető, hogy a lelki értékek jelentősége csökkent, az objektíven mérhető, anyagi értékek pedig felértékelődtek. Másképp fogalmazva: a materiális szemlélet túlsúlyba került a spirituális szféra rovására.

Ezen megváltozott világban természetes következmény, hogy a tudományos gondolkodás, a gyógyítási morál is elvesztette eredeti lényegét. Hippokratész még így fogalmazott: „minden tudásomat betegeim gyógyítására fordítom, életemet tisztán és jámborul megőrzöm". Ami ma jellemzi a tudományos gondolkodást és a gyógyítási morált, az nem egyeztethető sem a tudományos gondolkodás, sem a gyógyítási erkölcs klaszszikus hitvallásával.

Ez a változás azért nem veszélytelen, mert az információk ismerete önmagában kevés az igazi tudáshoz. Az igazi tudáshoz ugyanis a „lélek intelligenciája” is szükséges. A „lelki intelligencia” misztikusnak tűnő fogalom, mégis anatómiailag némileg értelmezhető: a bal hemisphaeriumban székel a reproduktív gondolkodás (a tárgyi tudás, a verbális memória), a részletek tudása, a logikai („vertikális”) gondolkodás, míg a jobb hemisphaeriumban a kreatív ötletgeneráció (az ún. „lateral thinking”). A morális érzék, a művészi képességek is a jobb féltekéhez köthető funkciók.

Mivel a mai tudományra inkább a részletekbe menő, analitikus tudás, valamint a reproduktív gondolkodás a jellemző, ezzel szemben a szintetikus, holisztikus látásmód, a kreatív gondolkodás háttérbe szorult, ez azt jelenti, hogy a mai ember kevésbé használja a jobb hemisphaeriumát. Ugyanezzel hozható kapcsolatba az is, hogy a mai világban a művészetek súlya egyre kisebb, és a jog és a morál is egyre távolabb került egymástól.

Komputerrel szerkeszthető egy olyan animáció, ahol a női alak forgásiránya annak függvényében változik, hogy melyik félteke látókérgével nézzük.[9] A „teljesség” nyilvánvalóan az, amikor mindkét agyféltekénket használjuk. Ennek megfelelően, van, aki váltogatni képes a forgásirányt.

A két agyfélteke együttműködésére a gyógyítás gyakorlata is példákat szolgáltat: A klasszikus fizikális vizsgálat (megfigyelés, tapintás, kopogtatás, hallgatózás) „értelme” sem más, mint – indirekt információk alapján – a szervekről vizuális lelki képet alkotni, aminek során a „tudom” és az „érzem” élmény elválaszthatatlanul egybeforr.

A számos szubdiszciplína részletekbe menő információhalmazának szellemi szintézise egyaránt igényli az értelem és a lélekintelligencia együttes működését. Ezen elmélyült szellemi-lelki integratív tevékenység eredménye az „értem” megélésén túli „érzem” élmény. Ez valósul meg a „biológiai iránytű” érzésben, amikor az anatómia, az élettan, a kórtan, a biokémia, a klinikai tárgyak tudása egységes zsigeri érzéssé áll össze. A biológiai iránytű akkor is mutatja a helyes utat, ha valaki olyan helyre téved, ahol még sohasem járt. Ezt a zsigeri tudás érzést valóban csak verejtékes, időigényes belső szintézissel, mindkét agyfélteke cselekvő részvételével lehet megszerezni.

Hasonlóképpen az is kijelenthető, a guideline ajánlásokat szolgai módon követő gyógyítási mód sem azonos értékű a biológiai iránytű irányította tevékenységgel.

A két agyfélteke egymásra utaltságát, funkciókülönbségét szemléletesen fejezi ki Kierkegaard mondása: „life can only be understood backwards, but it must be lived forwards”. Ennek bizonyítékaként a felfedezések döntő többsége „ráérzéssel” született, de utólag minden felfedezés logikailag is értelmezhető, hiszen a világ törvények szerint működik.

A értelmi szféra és a lelki szféra funkcionális egysége – vagy éppen a disszociációja – az élet minden területén tetten érhető:

„A nagy világon e kívül
Nincsen számodra hely,
Áldjon, vagy verjen sors keze,
Itt élned, halnod kell”

Kérdezem mindannyiunktól: hányan vagyunk, akik ezt a pár sort egyaránt „értjük” a bal, és „érezzük” a jobb agyféltekénkkel is?

Az elmondottakkal azt szerettem volna érzékeltetni, hogy a tárgyalt kérdések ugyan az egészségügyhöz kapcsolódnak elsősorban, de valójában össztársadalmi, az értékrendet meghatározó alapkérdésről van szó,

aminek következménye az, ami az egészségügyben is megjelenik. Ezért az egészségügy önmagában e kérdésben tehetetlen. A „rész” változása csak az „egész” változásától remélhető. Ez pedig a legmagasabb politikai elit általános értékrend átalakítására irányuló elkötelezettsége nélkül nem következhet be. Ezen elkötelezettség szándéka az, hogy a morális spektrum két ellenpólusa – az önszolgálat és az önzetlen szolgálat között – az utóbbi irányába történjen súlypont-áthelyeződés a létezés minden szintjén.

Irodalom

1. **Simon K:** Egységes belgyógyászat – utópia vagy realitás. Magy Belorv Arch 2016; **69:** 289-294.
2. **CAST investigators:** preliminary report: Effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial or arrhythmia suppression after myocardial infarction. N Engl. J Med 1989, **321:** 406-412.
3. **Furberg C, Psaty BM, Meyer JV:** Nifedipine dose-related incraese in mortality in patients with coronary heart disease. Circulation 1995; **92:** 1326-1331.
4. **Shann F:** Lies, damn lies … and statistics. Lancet, 1996; **348:** 1392.
5. **CREATE ECLA Trial Group Investigators:** Effect of glucose-insulin-potassium infusion on mortality in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the CREATE-ECLA randomized controlled trial. JAMA 2005; **293:** 437-446.
6. **Apstein CS, Opie LH:** A challenge to the metabolic approach to myocardial ischaemia. ECLA-CREATE. Eur Heart J 2005; **26:** 956-959.
7. **Braunwald E:** Collaborating with industry – choices for the academic medical center. N Engl J Med 2002; **347:** 1371-1375
8. **De Bono E:** Random stimulation. In: De Bono, E: Lateral thinking, Penguin Books, 1967: 169-180.
9. **Simon K:** Messzire jutottunk, de útközben valamit elvesztettünk? Orv Hetil 2013; **154:** 1031-1037.
10. **Meyers, MA:** Introduction, In: Meyers MA (ed): Happy accidents, Serendipity in modern medical breakthroughs. Arcade Publishing. New York, 2007, 1-25.
11. **Skrabanek P, McCormick J:** Salutation, In: Follies and Fallacies in Medicine, The Tarragon Press, 1992.
12. **Rosenthal DI, Verghese A:** Meaning and the nature of physician’s work. N Engl. J Med 2016; **375:** 1813-1815.

Levelezési cím: Dr. Simon Kornél
Siófoki Kórház-Rendelőintézet
8600 Siófok, Semmelweis u. 1.
e-mail: simon.kornel@siokorhaz.hu

KARDIOVASZKULÁRIS RIZIKÓ, ELSŐDLEGES ÉS MÁSODLAGOS PREVENCIÓ EURÓPÁBAN ÉS HAZÁNKBAN

Dr. Tóth Kálmán, Dr. Sándor Barbara

Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, I. Sz. Belgyógyászati Klinika, Kardiológiai és Angiológiai Tanszék, Pécs

ÖSSZEFOGLALÁS: ***Az utóbbi évtizedekben a kardiovaszkuláris halálozás jelentősen megemelkedett a világon. A legújabb OECD adatok alapján jelenleg ez a szám meghaladja az évi 17 milliót. A legfrissebb adatok szerint Magyarországon számottevő a lemaradás az Unió tagországaihoz képest, mind a primer mind a szekunder prevenciós irányelvek betartása terén. Az összefoglaló célja a lemaradás okainak feltárása és a megoldás keresése a kialakult problémára. A szerzők a rizikófaktorok közül részletesebben áttekintik a rendszeres testmozgás, a dohányzásról leszokást segítő programok és a mediterrán diéta hiányának, valamint az elhízás folyamatosan növekvő prevalenciájának oki szerepét. Idézik a Nemzeti Szívinfarktus Regiszter idevonatkozó adatait, és összehasonlítják a mai magyar helyzetet egy 2017-ben közzétett svéd tanulmány eredményeivel.***

Kulcsszavak: ***kardiovaszkuláris prevenció, idő előtti mortalitás, dohányzás, túlsúly, fizikai aktivitás***

Tóth K, Sándor B: CARDIOVASCULAR RISK, PRIMARY AND SECONDARY PREVENTION IN EUROPE AND HUNGARY

Summary: ***In the last decades cardiovascular mortality has significantly increased worldwide. Based on the latest OECD data the mortality rate is up to more than 17 million a year. According to the newest data Hungary has a significant fallback compared to the other European Union countries in connection with the adherence of the primary and secondary guidelines. Present publication aims to explore the reasons of this phenomenon and to find solutions. The authors investigated the effect of risk factors in details, such as the lack of regular physical activity, Mediterranean diet and smoking cessation programs, as well as the increasing incidence and prevalence of obesity. They summarize the relevant data from the National Myocardial Infarction Registry of Hungary and compare them with results from a Swedish study released in 2017.***

Keywords*: cardiovascular prevention, early mortality rate, smoking, obesity, physical activity*

Magy Belorv Arch 2019; ***72:*** *124–128.*

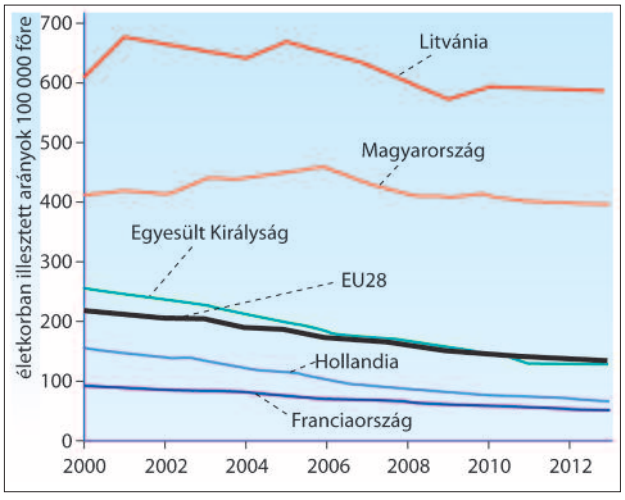
Egy, a fenti témához szorosan kapcsolódó összefoglaló 2018 szeptemberében jelent meg az Interdiszciplináris Magyar Egészségügy (IME) című tudományos folyóiratban.[1]

A kardiovaszkuláris halálozás az elmúlt évek statisztikai adatai alapján folyamatos növekedést mutat az egész világon. A tendenciákat áttekintve 2020-ra 25 millió halálesetért kardiovaszkuláris ok tehető majd felelőssé. Az Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) által tömörített államokban ma a halálozási statisztikákat továbbra is a kardiovaszkuláris betegségek vezetik. Ennek oka egyértelműen az öregedő társadalomban keresendő, az 50 éves kor feletti népességben ugyanis kardiovaszkuláris eredetűek a leggyakoribb halálokok. Európában a 75 év alatti nők halálát 42%-ban, a férfiakét 38%-ban e betegségek okozzák. Ezzel szemben a fiatal népességben jelenleg is a daganatos betegségek vezetik a halálozási statisztikákat.[2–4]

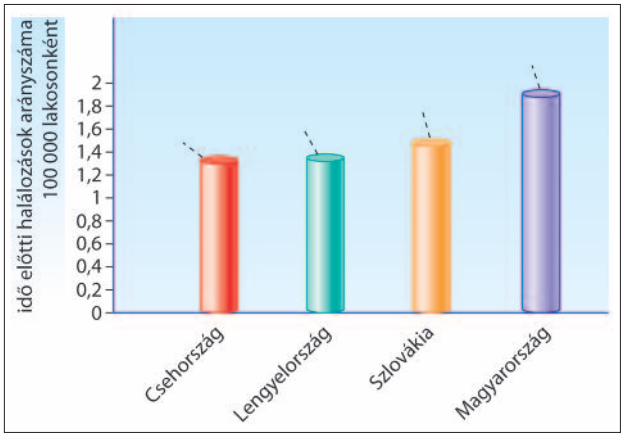
A sikeres populációs és egyéni rizikóbecslésen alapuló kardiovaszkuláris prevenció egyik legpontosabb meghatározója a 65 év feletti lakosság egészségben és betegségben eltöltött életéveinek száma. Magyarország lakossága a V4 lakosságához képest 2 évvel, az EU15 három legjobban teljesítő országának átlagához képest pedig 12,5 évvel kevesebb időt tölt el egészségben 65 éves kora után. Lényeges nemi különbség is mutatkozik a magyarországi 65 év feletti népességben, mivel a nők több mint kétszer annyi évet töltenek el betegségben, mint a férfiak.[2–4] Bár a magyar nők tovább élnek, mint a férfiak, de ezen évek nagy részét már betegségben töltik el. Az ún. idő előtti halálozás a V4 államok között Magyarországon a legmagasabb, de a megelőzhető halálozási arányszám is hazánkban a legnagyobb a négy állam közül.[2]

A 2015-ben közölt OECD adatok rámutatnak, hogy Magyarország az 5. legrosszabb helyen áll az ischaemiás szívbetegség (ISZB) miatt bekövetkező halálozási rangsorban. Bár az utóbbi években észlelt 13%-os

javulás mindenképpen pozitív, a sorban mögöttünk csak Szlovákia, Litvánia, Lettország és Oroszország áll.[4] Azt is érdemes megemlíteni, hogy 1990 óta az OECD államok gyakorlatilag mindegyikében átlagosan 50%-kal csökkent az ISZB miatti halálozás. Sőt, a legjobban teljesítő országokban (pl. Norvégia, Dánia, Hollandia, Izrael) ez a szám 70% felett van. Ezzel párhuzamosan az EU országainak nagy részében az ischaemiás szívbetegség miatti halálozás 2000 óta lassú, de egyenletes és jelentős csökkenést mutat. Ezzel szemben Magyarországon a trend jóval később jelent meg (2006 környékén), és a csökkenés is lényegesen lassabb. Ennek megfelelően az olló továbbra is nyíló tendenciát mutat,[2] tehát a magyar lakosság egészségi állapota az EU-tagállamok átlagához képest összességében folyamatosan rosszabbá válik *(1. ábra)*. A háttérben az egyik legjelentősebb mérőszám, a magyarországi magasabb idő előtti (férfiaknál kb. 50–55 éves, nőknél kb. 60–65 éves kor alatti) halálozási ráta áll (idő előtt meghalt férfiak, illetve nők arányát adja meg 100 000 főre). Ebben jelenleg egyetlen európai országnak sincs rosszabb mutatója, mint hazánknak *(2. ábra)*.[4]



1. ábra. Az EU országainak nagy részében az ischaemiás szívbetegség miatti halálozás 2000 óta lassú, de egyenletes és jelentős csökkenést mutat. Ezzel szemben Magyarországon a trend csak jóval később jelent meg (2006 környékén) és a csökkenés is lassabb. A magyar lakosság egészségi állapota mind rosszabbá válik az EU-tagállamok átlagához képest

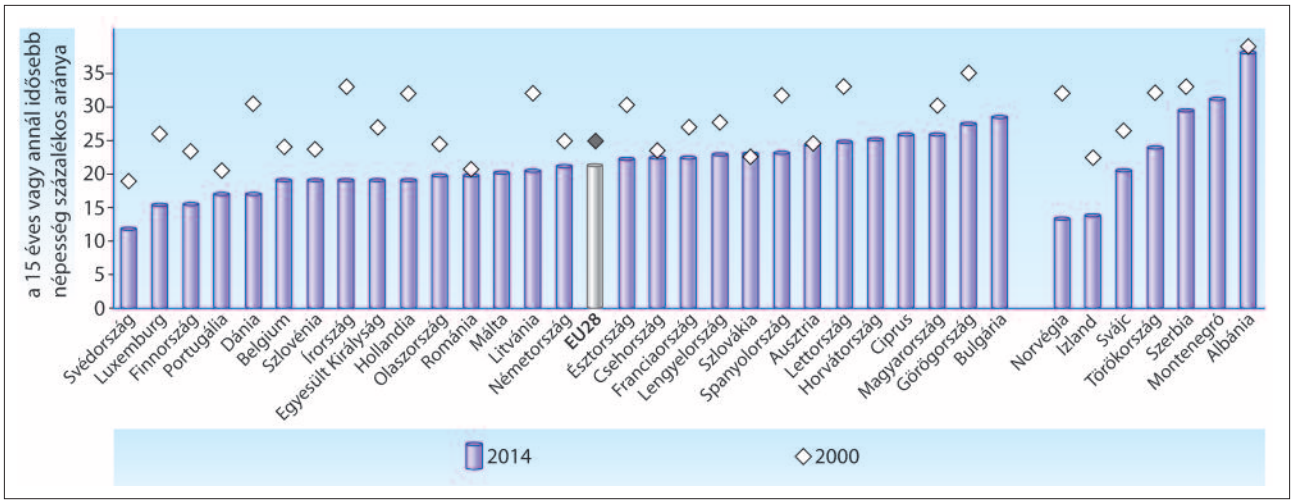


2. ábra. Idő előtti halálozás arányszáma 100 000 lakosonként. A Visegrádi államok között Magyarországon a legmagasabb az idő előtti halálozás aránya

A kockázati tényezők alakulása Magyarországon és Európában

A dohányzás napjaink legfontosabb rizikóját jelenti az elvesztett egészséges életévekre vonatkozóan; Magyarországon kb. az egészséges életévek 15%-a ezen okból vész el.[5] Az EU12 tagországokban a felnőtt, dohányzó lakosság aránya nem éri el a 20%-ot, a skandináv államokban 12%, Luxemburgban 15% és Portugáliában 17%. Magyarországon a felnőtt lakosság 26%-a dohányzik *(3. ábra)*. Ugyan a dohányosok száma hazánkban 2000 óta csökken, ám ennek ellenére is csak Görögországban dohányzik több felnőtt az EU-ban. Érthető tehát, ha Magyarországon is populáció szintű stratégiát dolgoztak ki a dohányzás incidenciájának és prevalenciájának csökkentéséért („Nemdohányzók védelméről" szóló törvény, jelentős ÁFA-emelés a dohányipari cikkeknél, a dohánytermékekhez való hozzáférés nehezítése). Sajnálatos tény viszont, hogy az állami keretek megteremtése mellett az egyéni vagy csoportos kezelések nem megfelelő mennyiségben és minőségben valósulnak meg. A kezelés/leszokást segítés legmegfelelőbb helye a beteg és az egészségügyi finanszírozás szempontjából is – bár a leszokás kezdeményezése és támogatása minden egészségügyben dolgozónak abszolút feladata – a primer egészségügyi ellátók által fenntartott családorvosi praxisok lennének.[5]

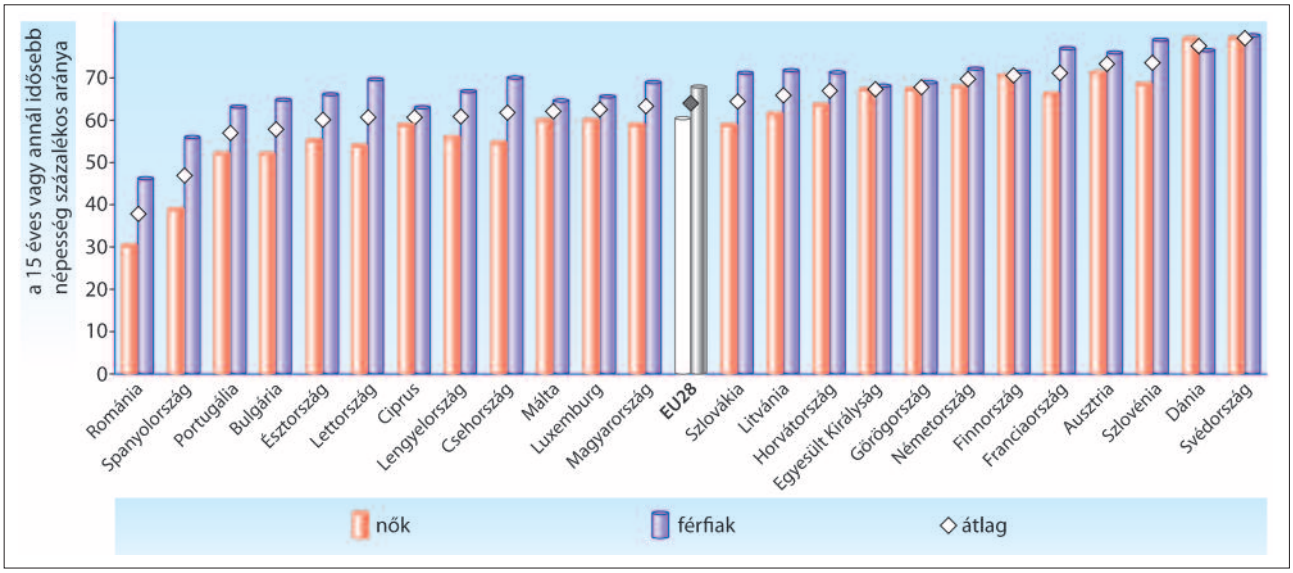
Az elhízás prevalenciája is folyamatos növekedést mutat az elmúlt 30 évben, és mára jelentős népegészségügyi gonddá vált a fejlett világ országaiban. Habár az utóbbi években a kutatások azonosítottak egy ún. metabolikusan egészséges elhízott populációt, ez a csoport mindössze 20–30%-át teszi ki az egész obes népességnek. Így természetesen továbbra is fontos epidemiológiai kockázat az elhízás, hiszen a metabolikus elváltozások (pl. inzulinrezisztencia és krónikus gyulladás) komoly egészségi és ezzel anyagi terhet rónak mind a betegekre, mind az egészségügyi ellátóra.[6] Magyarországon a felnőttkori elhízás már a népesség 21%-át érinti. A legkevesebb túlsúlyos felnőtt Romániában (9%), Olaszországban (10%) és Hollandiában (13%) él. A magyarországi adatnál az EU területén Litvánia (21%), Írország (23%) és Málta (26%) mutatói rosszabbak csupán. Az obesitas hátterében feltétlen szerepet játszik a nem megfelelő minőségű és a nem megfelelően megválasztott mennyiségű táplálék fogyasztása. A 2014-es OECD adatok alapján a magyarországi agrárium hagyományainak köszönhetően a



3. ábra. A 2000-es adatokhoz képest Magyarországon a dohányzó felnőtt lakosság aránya csökkent 2014-re, ekkor a felnőtt lakosság 26%-a dohányzott. Így is jelentős mértékben, csaknem 5%-kal elmaradunk az EU átlagától. Mindössze csak Görögországban dohányzik több felnőtt az EU területén

gyümölcsfogyasztás hazánkban (62%) jobb az EU átlagánál (57%). A népesség több mint 70%-a fogyaszt naponta gyümölcsöt Olaszországban és Portugáliában, de kevesebb, mint 40%-a Bulgáriában, Lettországban és Romániában. A zöldségfogyasztás terén hazánk (50%) ugyan nem nagymértékben, de elmarad az EU átlagától (58%).[2, 4] A legkevesebb zöldséget Romániában, Hollandiában és Németországban, a legtöbbet Belgiumban, Írországban és az Egyesült Királyságban fogyasztják.[2] Az obesitas prevalenciája, valamint a gyümölcs- és zöldségfogyasztás mértéke között észlelt ellenmondást (pl. a magyar és a román adatok közti különbség) az adatgyűjtés önbevallásos módja oldja fel.

A kardiovaszkuláris rizikó csökkentésének következő tényezője a heti rendszerességgel végzett mérsékelt intenzitású fizikai aktivitás mértéke. A rendszeresen végzett testmozgás csökkenti az obesitas és az osteoporosis kialakulásának kockázatát, valamint javítja a mentális egészséget (csökkenti a szorongást, valamint a depresszió és a szociális izoláció kialakulásának esélyét); így jelentősen befolyásolja a kardiovaszkuláris betegségek incidenciáját.[7, 8] Az ajánlott heti 150 perces fizikai aktivitás teljesítése nagy változékonyságot mutat Európában. Magyarországon a népesség 64%-a végez hetente rendszeresen testmozgást, ez pedig megfelel az EU átlagának (65%) *(4. ábra)*. A legtöbben



4. ábra. Magyarországon a népesség 64%-a végez hetente rendszeresen testmozgást, ezzel gyakorlatilag megfelel az eredményünk az EU-átlagnak (65%)

Svédországban (80%), Dániában (79%) és Szlovéniában (74%) teljesítik a fizikai aktivitással kapcsolatos európai ajánlásokat. A legkevesebben Romániában mozognak (39%). Tudni kell azonban, hogy ezeket az adatokat önbevallásos kérdőívek segítségével gyűjtötték.

Az intervenció lehetőségei

1985-ben Geoffrey Rose két fő kardiovaszkuláris megelőző stratégiát írt le.[9] A populációs stratégia népesség szinten hosszú távú életmódbeli és környezeti változtatásokkal csökkenti a coronariabetegség incidenciáját. Ez jogi szabályozások vagy közösségi intervenció révén valósulhat meg. A rizikó stratégia a nagy kardiovaszkuláris kockázattal élő betegek azonosításában segít, és hozzájárul az adott személynél a kardiovaszkuláris rizikófaktorok megfelelő életmódbeli és gyógyszeres kontrollálásához. A populációs stratégia (sóbevitel korlátozása a közétkeztetésben, chipsadó, dohánytermékek árának magas áfa-tartalma vagy a fizikai aktivitás szabályozása az iskolákban stb.) természetesen költséghatékonyabb, de a rizikó stratégián belül kidolgozott farmakológiai terápiák, a sikeres dohányzásleszokást segítő és összetett kardiológiai rehabilitációs programok mégis hatékonyabb rizikócsökkentést tesznek lehetővé. Ezek alapján nem meglepő, ha a legnagyobb sikert a két stratégia kombinációja jelenti. E tény ismeretében is a hatékony szekunder prevenció lényegesen ritkábban valósul meg az irányelvek által meghatározott módon.

Az előbbiekben ismertetett kardiovaszkuláris mortalitási ráták hátterében azonban nemcsak az említett rizikófaktorok magas prevalenciája áll, hanem a diagnosztika és a kezelés hiányosságai is fellelhetők. Magyarországon a Nemzeti Szívinfarktus Regiszter értékes információkat nyújt a hazánkban bekövetkező szinte összes ACS (akut coronaria szindróma) diagnosztikájával, ellátásával és utókezelésével kapcsolatban.[10] A 2010-ben indított regiszter az akkor regisztrált adatmennyiséget a tavalyi évre majdnem meghatszorozta. Az egyébként csökkenő incidenciájú kardiovaszkuláris események miatt ez a szám 2017-ben így már megközelíti a 92%-ot. Az adatok alapján 2017-ben a regisztrált szívinfarktusok nagyobb része (57%) NSTEMI, kisebb része STEMI (43%) volt. Az akut ellátással kapcsolatos adatok megmutatják, hogy a STEMI iránydiagnózissal felvett betegek 94%-ában történt PCI, sőt, 87%-ában 12 órán belül valósult meg a katéteres revaszkularizáció. NSTEMI miatt kezelt betegeknél ez az arány már alacsonyabb, 57%-ban történt PCI. A kórházi emissziókor a betegek nagy része a hatályos európai irányelveknek megfelelő gyógyszeres terápiában részesült: sztatin (STEMI: 91%; NSTEMI: 88%), acetilszalicilsav (STEMI: 96%; NSTEMI: 92%), clopidogrel (STEMI: 86%; NSTEMI: 83%) vagy prasugrel (STEMI: 8%; NSTEMI: 4%), béta-receptor-blokkoló (STEMI: 86%; NSTEMI 87%), ACE-gátló vagy ARB (STEMI és NSTEMI 84%). A rehabilitációs kezelés megvalósításában azonban jelentősen elmaradunk az irányelvek által meghatározottól. A STEMI miatt kezelt betegek mindössze alig 10%-a kerül az akut esemény után rehabilitációra: 45% hazatávozik, 29% másik osztályra kerül, 15%-nál viszont további szívsebészeti vagy intervenciós kardiológiai beavatkozás válik szükségessé. NSTEMI betegekkel kapcsolatban az adatok hasonló megoszlást mutatnak, rehabilitációra csak a betegek alig 6%-a kerül. Valószínűleg ez az alacsony rehabilitációs szám is hozzájárul ahhoz, hogy a heveny eseményt követő hospitális időszakban a mortalitás STEMI-s betegeknél 9,3%, NSTEMI-ben 8,7%. A 30 napos halálozási adatok: STEMI – 13,5%, NSTEMI – 12,9%. Az egyéves mortalitás: STEMI – 20,4%, NSTEMI – 25%. A regiszterben gyűjtött adatok növekvő mortalitási tendenciákat mutatnak ugyan, de ennek oka a 2017-es évhez képest a korábbi évek erősen hiányos adatszolgáltatása.[11] Jó példaként szolgál egy 2014-ben, 20 éves prospektív adatgyűjtést követően lezárt svéd regiszter, amelynek adatai rávilágítanak a magyar regiszter fontosságára. A SWEDEHEART (Swedish Web-System for Enhancement and Development of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies) regiszter célja a változó demográfiai tulajdonságok és rizikófaktorok (dohányzás, BMI, diabetes, hypertonia, korábbi szívinfarktus, stroke, PAD, szívelégtelenség, COPD, malignus társbetegség, felvételkor észlelt pitvarfibrilláció, pulmonalis pangás), intervenciótípusok és a gyógyszeres kezelés (felvételkor és elbocsátáskor) követése, ill. ezek szerepe a mortalitás (kórházi, 30 napos és egyéves), a reinfarktus, a stroke és a szívelégtelenség miatti hospitalizációk csökkentésében. A regiszter alapján az elmúlt 20 évben szignifikánsan magasabb a dohányos betegek aránya a szívinfarktus miatt kezelt svéd betegek körében. Az irányelvek változása is nyomon követhető, hiszen 20 év alatt gyakorlatilag megszűnt a thrombolysis és egyértelműen előtérbe került a primer PCI (5%-ról 78%-ra emelkedett), viszont gyakorlatilag változatlan arányban kerül sor CABG műtétre a bennfekvés során. A gyógyszeres kezelésben teret nyertek az ACEI/ARB-k (41%-ról 85%-ra nőtt), a kettős TAG (0%-ról 90%-ra nőtt) és a sztatinkezelés (14%-ról 94%-ra nőtt). A legtöbb gyógyszerelési tendenciaváltozás 1995 és 2006 között következett be, és 2008 óta gyakorlatilag stagnál. A halálozás egyértelműen csökkent, mind a perihospitális, mind pedig a 30 napos és egyéves adatok alapján. A nem végzetes szövődmények prevalenciája is folyamatos csökkenést mutat az eltelt 20 év során. A statisztikai elemzés rávilágított, hogy az említett pozitív irányú változások, legfőképpen az egyéves mortalitás csökkenése, egyértelműen összefüggésben vannak a növekvő arányú primer katéteres intervenciók számával és a gyógyszeres kezelés átalakulásával.[12] A két regiszter adatai alapján azonban jelentős összmortalitásbeli különbség van Svédország és Magyarország között. Míg

a svédeknél a hospitalizációval eltöltött napok számával lassan ugyan, de csökken a halálozás, addig Magyarországon ez a tendencia éppen ellenkező; minél tovább tart a kórházi kezelés, annál magasabb a halálozási ráta. A STEMI-t elszenvedett betegek 30 napos mortalitási rátája Magyarországon 13,5%, míg az 1 éves adat már 20,4%. Ezzel szemben Svédországban a 30 napos halálozás 7,9%-os, és az 1 éves adat is lényegesen jobb, mint hazánkban: 12,4%.[11, 12]

A két ország közti különbség okai közt a betegek prehospitális késlekedése, a primer ellátó (OMSZ, családorvos) értesítésének csúszása, valamint a nem megfelelően meghatározott betegutak találhatók meg. A későbbi ellátási szinteken pedig a rehabilitációs lehetőségek kihasználatlansága, valamint a betegek rossz gyógyszer-adherenciája és hiányos szekunder prevenciós ismeretei állnak.

Az utóbbin hivatott javítani a Magyar Kardiológusok Társasága és a Sanofi által életre hívott kampány, amely a „Túlélési ismeretek" szívinfarktust követően – Ha már túlélte az első 30 napot, tegyen érte, hogy túlélje a következő 365 napot is!" nevet kapta. A kampány célja elsősorban az infarktus kezelésében résztvevők aktivitásának növelése. Az egészségügyi ellátók részéről növelni kell a kardiológiai gondozásba kerülő és a rehabilitációban részt vevő betegek arányát, illetve növelni kell az infarktust követő első 4 hónapban a kardiológiai vizitek (minimum 2 alkalom) számát. A betegek számára pedig érthető és motiváló edukációs anyagokkal kívánja a kampány javítani a betegségtudatot, és elősegíteni a betegséggel kapcsolatos felelősségvállalás tudatossá válását és az egyéni célok otthoni megvalósítását.

Reményeink szerint e törekvések hatására az elkövetkező évtizedben komoly fejlődés következik be Magyarországon a heveny szívizominfarktus felismerésében, ellátásában és rehabilitációjában, amelynek eredményeként a rizikófaktorok jövőbeni incidenciája és a kardiovaszkuláris halálozás javulni fog.

Irodalom

1. **Tóth K, Sándor B:** Kardiológia népegészségügyi szemmel. IME 2018; **7:** 26-29.
2. http://dx.doi.org/10.1787/9789264265592-en, 2018. 08. 01.
3. http://ksh.hu, 2018. 08. 01.
4. http://dx.doi.org/10.1787/health_glance-2017-en, 2018. 08. 01.
5. **Sipos V, Pálinkás A, Kovács N, et al:** Smoking cessation support for regular smokers in Hungarian primary care: a nationwide representative cross-sectional study, BMJ Open 2018; e018932, doi: 10.1136/bmjopen-2017-018932
6. **Boonchaya-Anant P, Apovian CM:** Metabolically healthy obesity-does it exist? Curr Atheroscler Rep, 2014; doi: 10.1007/s11883-014-0441-1.
7. **Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al; European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG):** European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012), Eur Heart J, 2012; **33:** 1635–1701.
8. **Aktas MK, Ozduran V, Pothier CE, et al:** Global risk scores and exercise testing for predicting all-cause mortality in a preventive medicine program, JAMA 2004; **292:** 1462–1468.
9. **Rose G:** Sick individuals and sick populations, Int J Epidemiol 1985; **14:** 32–38.
10. **Jánosi A, Ofner P, Al-Maktari F, et al:** A szívinfarktus miatt kezelt betegek ellátása Magyarországon, Orv Hetil, 2017; **158:** 90-93.
11. https://ir.kardio.hu/ir/fooldal, Előadások és Közlemények, Előadások, 2018, rehab_kongresszus_pecs_(1).pptx (895.56 KB)
12. **Szummer K, Wallentin L, Lindhagen L, et al:** Improved outcomes in patients with ST-elevation myocardial infarction during the last 20 years are related to implementation of evidence-based treatments: experiences from the SWEDEHEART registry 1995–2014, Eur Heart J 2017; **41:** 3056-3065.

Levelezési cím: Dr. Tóth Kálmán
Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, I. Sz. Belgyógyászati Klinika,
Kardiológiai és Angiológiai Tanszék
7624 Pécs, Ifjúság út 13.
e-mail: toth.kalman@pte.hu

CÉLZOTT KEZELÉS A HEMATOLÓGIÁBAN

Dr. Wohner Nikolett, Dr. Masszi Tamás

Semmelweis Egyetem III. Sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: ***A célzott biológiai és immunológiai kezelések egyre inkább teret hódítanak a hematológiai betegségek terápiájában. A közleményben a szerzők áttekintik az elmúlt fél évszázad során ezen a területen elért eredményeket és a piacon megjelent célzott terápiás szereket és eljárásokat, fókuszálva azokra, amelyek ma Magyarországon rendelkezésre állnak.***

Kulcsszavak: ***molekuláris célzott terápia, krónikus myeloid leukaemia, krónikus lymphoid leukaemia, CAR-T-sejtek, immunterápia***

Wohner N, Masszi T: TARGETED THERAPY IN HEMATOLOGY

SUMMARY: ***The field of molecular targeted therapy and immunotherapy in hematology treatments has been accelerating over the last decades and has entered the forefront as a leading area of ongoing research. Promising therapies have changed the treatment landscape for a variety of hematological malignances. This review provides an overview of the past, present, and potential future of biological- and immunotherapy presenting new agents available in Hungary.***

Keywords: ***targeted therapy, chronic myeloid leukemia, chronic lymphocytic leukemia, CAR-T cells, immunotherapy***

Magy Belorv Arch 2019; ***72:*** *129–135.*

A hematológiai malignitások gyakran álltak a tumorellenes kutatások frontvonalában, számos kemoterápiás szert először hematológiai betegségekben alkalmaztak, majd ezt követően derült csak fény hatékonyságukra szolid tumorokban is. Így volt ez az első kemoterápiás szerként használt *mustárnitrogén* típusú vegyületekkel, amelyeket sikerrel alkalmaztak lymphomás betegekben a II. világháború utáni években.[1] Ezt követően nagy előrelépést jelentett az első antimetabolit szer, a *methotrexat* megjelenése, amelyet legelőször gyermekkori leukaemiában (ALL) használtak sikerrel.[2] Nem meglepő tehát, hogy ezt a hagyományt folytatta az első tirozinkináz-gátló, a CML kezelésében hatalmas áttörést hozó *imatinib* is, amelyet később a CML mellett más Philadelphia-kromoszóma-pozitív hematológiai megbetegedésekben és gastrointestinalis stroma tumorokban is alkalmaztak. A tökéletes célzott terápia archetípusa volt az imatinib, amelyet további, még hatásosabb szerek követtek a CML terápiájában. További malignus hematológiai betegségekben is felmerült az igény a hatásosabb, célzott terápiák létrehozására, így napjainkban számos alapkutatás és klinikai vizsgálat zajlik ezek tesztelésére, illetve egy részük már a páciensek számára is elérhető. Jelen közleményünkben összefoglaljuk a hematológiai betegségek napjainkban elérhető biológiai és immunológiai terápiás lehetőségeit – különös tekintettel a hazánkban is alkalmazott szerekre –, valamint áttekintjük a jövőben elérhető, küszöbön álló kezelési módszereket is.

Krónikus myeloid leukaemia (CML): a tökéletes célpont

A krónikus myeloid leukaemiát először Virchow és Bennett írták le 1845-ben. A betegség klonális haematopoieticus őssejt transzformációval jár és incidenciája 1-2 eset 100 000 lakosra vonatkoztatva évente, a betegek medián életkora 60–65 év. Három fő szakaszra osztható, krónikus, akcelerált és blasztos fázisokra. Az esetek nagy részét (90–95%) a betegség első, krónikus

Rövidítések: ALL: akut lymphoid leukaemia; CML: krónikus myeloid leukaemia; TKI: tirozinkináz-gátló; CLL: krónikus lymphocytás leukaemia; IGHV: immunglobulin nehéz lánc variábilis régió gén; BCR: B-sejt receptor; BTK: Bruton-tirozinkináz; PI3K: foszfatidil-inozitol-3-kináz; BCL-2: B-sejt-lymphoma-2; NHL: non-Hodgkin-lymphoma; DLBCL: diffúz nagy B-sejtes lymphoma; CTLA-4: cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4; PD-1: programmed cell death protein 1

szakaszában ismerjük fel. Korábban a krónikus fázisból a betegek átlagosan 4–6 év alatt léptek az akcelerált fázisba, amely általában kevesebb, mint egy év alatt blasztos krízishez és a beteg halálához vezetett. Manapság az új, molekuláris célzott terápiáknak köszönhetően a betegek várható medián élettartama akár 30 év is lehet, sőt vannak olyan páciensek, akikben a betegség a kezelésnek köszönhetően soha nem transzformálódik blasztos formába.[3] A múlt században a CML-ben szenvedő betegek számára a kemoterápia (hydroxyurea, busulfan), a sugárterápia és az interferonterápia voltak elérhetők, és az egyetlen kuratív kezelést az allogén őssejt transzplantáció jelentette, amely jelentős halálozással jár.[4]

Az első molekuláris célzott terápia kidolgozásához vezető úton kulcsfontosságú volt a betegség patomechanizmusának molekuláris szintű megértése. Ebben a döntő lépést két fiatal kutató, Nowell és Hungerford tette meg 1960-ban Philadelphiában, akik egy következetesen kimutatható kromoszómaeltérést írtak le a krónikus myeloid leukaemiában szenvedő betegekben.[5] Ez volt az első alkalom, amikor egy specifikus kromoszómaeltérést malignus betegséggel hoztak összefüggésbe. Felfedezésüket vegyes érzelmekkel fogadták, és inkább következménynek, mint kiváltó oknak gondolták egészen 1973-ig, amikor dr. Janet Rowley genetikus felismerte, hogy a 22-es kromoszóma megrövidülése a 22-es és 9-es kromoszóma közötti reciprok transzlokáció t(9:22) következménye.[6]

Az 1980-as években azonosították a 9-es kromoszómán jelen lévő onkogént (ABL), amely a 22-es kromoszómára transzlokálódik, a BCR-régióba.[7] A molekuláris biológiai módszerek fejlődésének köszönhetően értették meg a BCR-ABL gén termékének funkcióját az 1980-as évek közepén, és leírták a megnövekedett aktivitású tirozinkinázt, amely a CML patogenezisért felelős és hatásait állatkísérletekben is igazolták 1990-ben.[8, 9] A fokozott aktivitású tirozinkináz a haematopoieticus őssejtek felgyorsult proliferációját és csökkent apoptózisát okozza, ráadásul az éretlen alakok kevéssé kötődnek a csontvelői stromához, így a normális sejtszám többszöröse kerül a perifériás vérbe.[10]

Ez a kromoszómaeltérés minden CML-ben szenvedő betegben kimutatható, ezért a terápiás törekvések célpontja egyértelmű és jól meghatározható volt. Az 1990-es évek végén megindultak a vizsgálatok egy specifikus tirozinkináz-gátló kifejlesztésére. Számos vegyület közül végül az STI571 bizonyult a legalkalmasabbnak a leukaemiás sejtek elpusztítására *in vitro*,[11] megszületett az *imatinib (Glivec)* és elkezdődtek a preklinikai és klinikai vizsgálatok. 2000-ben elindult az IRIS randomizált nemzetközi vizsgálat ötéves követési idővel. Ebben a vizsgálatban az imatinibet szedő betegek szinte minden tekintetben felülmúlták a másik karon lévő betegeket, akik interferon- és Ara-C-terápiát kaptak.[12]

Bár kis számban, mégis voltak olyan betegek, akik betegsége az *imatinib*terápia ellenére relabált. További vizsgálatokban legalább 40 olyan pontmutációt írtak le a BCR-ABL régióban, ami az *imatinib* hatástalanságát okozhatja és relapszushoz vezethet.[13]

A rezisztencia molekuláris mechanizmusának megértése tette lehetővé a többi, ma már elérhető tirozinkináz-gátló kifejlesztését, amelyek 30–50-szeres affinitással kötődnek a BCR-ABL tirozinkinázhoz *(nilotinib)*, illetve a BCR-ABL tirozinkinázzal kapcsolatban álló SRC-kinázok gátlására is képesek *(dasatinib, bosutinib)*.[14, 15] A BCR-ABL régióban lévő ún. T315I mutáció a 2. generációs TKI-k alkalmazása mellett is problémát jelentett, és rezisztencia miatt szükség volt a 3. generációs szerek kifejlesztésére *(ponatinib)*,[16] amely hazánkban is elérhető egyedi méltányossággal harmadvonalban, vagy a fent említett mutáció jelenléte esetén akár első vonalban is.

A terápia során szükséges a betegek monitorozása molekuláris biológiai és citogenetikai módszerekkel. A kezelés megválasztásakor figyelembe kell venni a beteg állapotát és komorbiditásait, a terápia alatt pedig az esetlegesen kialakuló mellékhatásokat. Amennyiben a betegek rosszul, vagy nem tűrik az adott szer mellékhatásait, a TKI-váltás megfontolandó. A kezelés célja a komplett citogenetikai, illetve mély molekuláris válasz elérése, amelyben Philadelphia-pozitív sejtek, illetve a BCR-ABL fúziós fehérje nem mutatható ki.[17] A legújabb vizsgálatok eredményei alapján mély molekuláris válasz elérése után (minimum 2 év) szoros monitorozás mellett a TKI-terápia felfüggeszthető (STIM vizsgálat).[18] Az eredmények alapján a terápiamentes remisszió aránya 41% volt 12 hónapot követően. A molekuláris válasz elvesztése a TKI-terápia újrakezdésének javallata.[19]

B-sejtes malignitások: számtalan célpont

A CML-ben elért sikereket igyekeztek más hematológiai malignitásokra is átültetni. A megfelelő célzott terápia eredményességének záloga a jól meghatározott célpont, ami a CML-lel ellentétben más hematológiai betegségekben nem ennyire egyértelmű.

CLL-ben számos biológiai célzott terápia elérhető, ezért erről a betegségről kiemelten szólunk.

A CLL szerzett, klonális, malignus lymphoproliferatív betegség, a felnőttkori leukaemiák leggyakoribb típusa és a 60–80 éves korosztályban fordul elő leggyakrabban. A betegséget többnyire korai stádiumban ismerik fel, általában rutin vérképvizsgálat során.

A betegség klinikai viselkedése igen heterogén, amelyért betegenként eltérő biokémiai és genetikai tulajdonságok felelősek. CLL-ben nem figyelhető meg olyan domináns genetikai eltérés, kromoszómatranszlokáció, amelyet célozni lehetne, illetve különböző génmutációk alacsony frekvenciával, betegenként eltérő mintázattal jelentkeznek.[20] Ennek ellenére számos erőfeszítés történt célzott terápiák létrehozására B-sejtes malignitásokban is, különös tekintettel arra, hogy bizonyos CLL rizikócsoportokban (17p deléció/TP53-defektus vagy mutálatlan IGHV státusz) a hagyományos

immuno-kemoterápia hatékonysága nem kielégítő, így alternatív útvonalakra van szükség.[21]

Anti-CD20 antitestek. Az első, malignus betegségekben használt monoklonális antitest a *rituximab* volt, amely az 1990-es évek vége óta a B-sejtes malignitásokban alkalmazott immuno-kemoterápia pillére. Azóta újabb generációs, teljesen humanizált anti-CD20 monoklonális antitestek is megjelentek *(ofatumumab, obinutuzumab)*, amelyeket sikerrel alkalmaznak CLL-ben és az NHL különböző típusaiban a kemoterápia kiegészítéseképpen, illetve különböző immunológiai betegségekben, mint pl. a rheumatoid arthritis vagy immuneredetű thrombocytopenia.[22–24]

Bruton-tirozinkináz- (BTK-) gátlók

A BTK a B-sejt receptor (BCR) szignáltranszdukciós útvonalának egyik központi szereplője. Hazánkban elérhető BTK-gátlószer az *ibrutinib*, amely szájon át alkalmazva irreverzibilisen gátolja a BTK-t, ezáltal megszakítja a BCR-dependens proliferációt és a CLL-sejtek túlélését. Az *ibrutinib*et a RESONATE és HELIOS klinikai vizsgálatokban tesztelték. Az eredmények alapján az *ibrutinib* kezeletlen és relabált/refrakter CLL-ben is eredményesebbnek bizonyult a hagyományos immuno-kemoterápiával szemben.[25, 26] Egy újabb generációs BTK-inhibitor az *acalabrutinib*, amelyet klinikai vizsgálatokban tesztelnek és hazánkban még nem elérhető.

Magyarországon az ibrutinib relabált/refrakter esetekben alkalmazható, illetve első vonalban is, amennyiben a betegnél nagy kockázatú (TP53/17p) betegséget azonosítunk, és a beteg őssejt-transzplantációra nem alkalmas.[27] Az *ibrutinib* esetében is problémát jelent a kezeléssel szembeni rezisztencia kialakulása, amely klonális evolúció folytán terápiaindukált módon is megjelenhet.[28]

PI3K-gátlók

A PI3K sejtjeink jelátviteli folyamatainak alapvető enzimcsaládja, termékeik olyan nélkülözhetetlen sejtfunkciókban játszanak lényeges szerepet, mint a sejtproliferáció, a sejtmozgás, a metabolizmus, a DNS-hibák javítása, valamint direkt módon kapcsolatban áll a CD19 sejtfelszíni fehérje által közvetített aktivációs útvonallal is.[29] CLL-ben fokozott PI3K-aktivitás figyelhető meg, ezért a célzott módon történő gátlás a betegség javulásához vezethet.[30]

Az *idealisib* az első szelektív, orális PI3K-gátló, hatása a BCR szignáltranszdukciós útvonal gátlásához és ezáltal a B-sejtek apoptózisához vezet.[31]

Klinikai vizsgálatokban az *idealisib* hatásosnak bizonyult, különösen *rituximab*bal kombinálva, ezért használatát engedélyezték relabált/refrakter CLL kezelésében. Első vonalbeli alkalmazását jobb elkerülni (kivéve a rossz prognózisú TP53/17p csoport) a többi célzott szerhez viszonyítottan súlyosabb mellékhatások mi-att (colitis, pneumonia, pneumonitis, hepatotoxicitas).[32]

A *duvelisib* szintén PI3K-inhibitor, egyelőre csak klinikai vizsgálatokban szerepel, relabált/refrakter CLL-ben vizsgálják a hatását.[33]

BCL-2-gátlók

Az apoptózist pro- és antiapoptotikus faktorok szoros egyensúlya szabályozza. Egyes hematológiai malignitásokban, így CLL-ben is, a BCL-2 sejttúlélést fokozó faktor felszaporodik, ami a CD5+CD19+ sejtek proliferációjához vezet.[34]

A *venetoclax* szelektív BCL-2-gátló, amely klinikai vizsgálatok alapján igen hatásosnak bizonyult relabált/refrakter CLL-ben, 17p delécióval járó esetekben is. Jelenleg zajló klinikai vizsgálatokban, kombinációban alkalmazva tesztelik a hatását (MURANO vizsgálat, *venetoclax-rituximab* versus *bendamustin-rituximab*).

Hazánkban a *venetoclax* egyedi méltányossági kérelem alapján hozzáférhető ibrutinib- és immuno-kemo-refrakter esetekben.

Az itt részletezett terápiás lehetőségek jól szemléltetik a B-sejtes malignitásokban elért eredményeket, ugyanakkor magát a problémát is, miszerint nem egyetlen hiba megoldása vezet eredményre, mint ahogyan azt CML-ben láttuk, hanem számos molekuláris útvonalat kell befolyásolnunk a siker érdekében, és ez sem minden esetben elegendő, hiszen az ígéretes szerek ellenére a betegek relabálnak, illetve rezisztensekké válnak a terápiával szemben. Ennek megoldására több klinikai vizsgálat is zajlik kombinációk alkalmazásával (pl. *ibrutinib* és *venetoclax*, CAPTIVATE vizsgálat). A rezisztencia kiküszöbölése érdekében annak molekuláris okait kell feltárni, ami a jövő alapkutatásai számára jelent majd nagy kihívást.

További célzott biológiai terápiák

Az eddig tárgyalt két betegségcsoportban jelentős előrelépés történt a célzott terápiák területén, és azok többsége már elérhető a betegek számára.

Meg kell említeni (a teljesség igénye nélkül) más betegségcsoportokat is, ahol nagyreményű terápiás lehetőségek váltak a protokollok részévé a közelmúltban, vagy válhatnak azzá az elkövetkezendő években.

Elsőként említjük a myeloma multiplexet (MM), amely hosszú évekig kimaradt a célzott biológiai terápiák arénájából. Az első monoklonális antitest MM-ben a daratumumab CD38-inhibitor, hazánkban egyedi méltányosság alapján elérhető refrakter/relabált MM-ben.[35]

A *brentuximab* CD30-ellenes monoklonális antitest, amely relabált/refrakter Hodgkin-kórban alkalmazható, autológ őssejt transzplantációt követően.[36]

Az *inotuzumab ozogamycin* egy gyógyszerrel konjugált CD22-ellenes monoklonális antitest, amelyet pre-B-sejtes ALL relapszusa során alkalmaznak.

A *midostaurin* egy többszörös célponttal rendelkező tirozinkináz-gátló, amelyet korábban relabált/refrakter AML-ben használtak FLT3-mutáció jelenléte esetén. Az elért eredmények alapján használatát újabban frissen diagnosztizált, FLT3-mutáns akut myeloid leukaemiában is engedélyezték kemoterápiával kombinációban.[137]

BiTEs (bispecific T-cell engagers)

A BiTE-ok két antitest variábilis régiójából épülnek fel, az egyik a T-sejtek felszínén jelen lévő CD3-hoz kötődik, a másik egy sejtfelszíni tumorantigénhez (pl. CD19). A keresztkötés fizikai közelségbe hozza a két sejtet, ami beindítja a T-sejt tumorellenes citotoxikus válaszát. Fontos hangsúlyozni, hogy a módszer MHC-független, így elkerüli az MHC-fehérje komplexek prezentációját.[38] A BiTE módszer prototípusa a *blinatumomab*, mely CD3- és CD19-specificitással rendelkezik és jelenleg relabált/refrakter Philadelphia-kromoszóma-negatív B-sejtes ALL kezelésére alkalmazható,[39] de NHL-ben (elsősorban DLBCL-ben) is ígéretes eredmények láttak napvilágot.[40]

Immunterápia: a jövő?

Az immunológiai terápia a beteg immunrendszerét célozza vagy használja fel a tumorellenes harcban. Számos módszer létezik, amelyekkel a beteg immunrendszerét befolyásolni tudjuk, alább a két legígéretesebbet emeljük ki.

Immune checkpoint therapy
(immunellenőrzőpont-gátló kezelés)

A T-sejtek szabályozó rendszerét célzó terápia fokozza azok tumorellenes aktivitását. Két fő célpont a terápia során a CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4), a dendritikus sejteken jelen lévő T-sejt-gátló receptor, illetve a PD-1, az effektor T-sejtek negatív szabályozója, amely elsősorban tumorsejteken expresszálódik, ezáltal gátolja a T-sejtek aktivitását. CTLA-4 gátlószer a *ipilimumab*, PD-1-gátlást pedig a *nivolumab* és *pembrolizumab* fejt ki.

A módszerrel kapcsolatban fontos kiemelni, hogy ezek a szerek nem a tumorsejteket támadják, hanem a T-sejteket (ezáltal a beteg immunrendszerének működését, tumorellenes hatékonyságát) erősítik. Mindhárom szer hatásos onkológiai betegségek, így a melanoma, kissejtes tüdőrák, renalis és urothelialis tumorok kezelésében,[41] míg a *nivolumab* és a *pembrolizumab* relabált/refrakter Hodgkin-kórban, brentuximab vedotin után alkalmazható hazánkban is.[42]

CAR-T-sejtek = kiméra antigénreceptor T-sejtek

Az immunterápia elképesztően ígéretes ága, amely idővel a CML terápiájában látott áttöréshez hasonló sikert hozhat a malignus hematológiai betegségek és szolid tumorok gyógyításában. A CAR-T-sejtek *ex vivo* módosított T-sejtek, amelyek szerkezete variábilis egyláncú antitestfragmentből, összekötő transzmembrán régióból és intracelluláris T-sejt jelátvívő doménből áll. Az intracelluláris doménhez kostimuláló lánc is csatlakozik, amelynek száma és típusa eltérő a különböző generációkhoz tartozó CAR-T-sejtek esetében. Egyszerűsítve elmondható, hogy a későbbi generációkban több kostimuláló lánc található, és ezek a sejtek sokkal hatékonyabbak, mint első generációs társaik.[43] Nem meglepő, hogy a CAR-T-sejt-terápia első tesztelése is hematológiai betegségekhez volt köthető, figyelembe véve a kóros sejtek gazdag sejtfelszíni marker mintázatát. A CAR-T-sejtek fontos tulajdonsága, hogy kiméra receptoraik bármilyen antigén felismerésére képesek MHC-molekulák és antigénprezentáció nélkül, amely a T-sejt receptorok esetében szükséges lenne, mindazonáltal a T-sejtek citotoxikus képessége érintetlen marad.

CAR-T-sejtek létrehozásához a beteg T-sejtjeit leukaferézissel eltávolítják, a kiméra szekvenciákat a sejtekbe juttatják virális (pl. lentivírus) vagy nem virális transzfekcióval *in vitro* körülmények között, majd a sejteket felnövesztik. Az elkészült sejteket a betegekbe visszajuttatják, ahol a tumorsejtek CAR általi felismerése masszív citotoxicitással és a CAR-T-sejtek proliferációjával jár.

Az első sikeres CAR-T-sejt-terápiák CD19 B-sejt malignitásokat céloztak, több vizsgálatban egymással párhuzamosan általában relabált/refrakter CLL-, NHL- vagy ALL-t kezeltek. Az ALL-ben látott eredmények minden várakozást felülmúltak, az esetek 90%-ában értek el komplett remissziót, olyan betegekben, akik korábban őssejt-transzplantáción estek át és betegségük relabált vagy *blinatumomab*refrakternek bizonyult.[44] A bejuttatott CAR-T-sejtek tartós választ hoznak létre, expanzióra képesek, és akár 4 évvel a bejuttatást követően is kimutathatók.[45]

A CAR-T-sejtes terápia egyik legkomolyabb mellékhatása a CRS (cytokine release syndrome), citokinfelszabadulással járó tünetegyüttes vagy citokinvihar, amelyet a terápia alatt uralni szükséges, ehhez megfelelő irányelvek nyújtanak segítséget.[46]

A CRS influenzaszerű tünetekkel, magas lázzal jár, keringésmegingáshoz és sokszervi elégtelenséghez vezethet, ezért időben történő felismerése és kezelése esszenciális. Irodalmi adatok alapján a CRS kezelésében egy anti-IL-6 szer *(tocilizumab)* kiemelkedően jó aktivitást mutatott[47] úgy, hogy a tumorellenes hatást nem befolyásolta, ami a szteroidkezelésről ebben az esetben nem mondható el, mivel az a T-sejt-funkciót befolyásolja, ezért lehetőség szerint a szteroidok alkalmazását kerülni kell. CAR-T-sejt-terápia során CRS-től részben független mellékhatásként neurotoxicitast, fejfájást, zavartságot, görcsöket írtak le, ám ezek előfordulása ritka, igaz, hosszú távú hatásukról egyelőre kevés információ áll rendelkezésre[48]

A CAR-T-sejtekkel elért eredmények kétségkívül forradalmasítják a hematológiai és onkológiai terápiás lehetőségeket. Ez annak ellenére kijelenthető, hogy egyelőre az út elején járunk, és számos technikai kérdést kell megoldani a módszer tökéletesítéséhez. Példaként említhető a kiméra sejtek létrehozásában rejlő részletek kérdése, a különböző T-sejtek aránya, a kiméra receptorhoz tartozó szerkezetek minősége és mennyisége. Hasonlóképpen kérdéses a célpont sejtek és antigének azonosításának módja, különösen szolid tumorokban, ahol ez közel sem olyan egyszerű, mint hematológiai malignitásokban.

Összefoglaló megjegyzések

A hematológiában elérhető terápiás módszerek az elmúlt fél évszázadban nagy változáson mentek keresztül, a citotoxikus, minden sejtre pusztító hatású szerektől mérföldkőnek számító kutatási eredményeknek köszönhetően elérkeztünk a biológiai és immunterápia korába, ahol a betegségeket célzott, egyénre szabott módon tudjuk kezelni. Ezekkel az új módszerekkel nemcsak megkíméljük a betegeket a citotoxikus terápiával járó mellékhatásoktól és veszélyektől, hanem nagyobb hatásfokot elérve tehetjük ezt, mivel a problémát a gyökerénél ragadjuk meg, és molekuláris szintű, oki kezelést vagyunk képesek alkalmazni.

A célzott terápiák korszaka a hematológiában összefonódik a CML történetével. A CML ideális betegségnek, tökéletes célpontnak bizonyult a specifikus kezelési módszerek kidolgozásában, mivel patomechanizmusa jól meghatározható, és egyetlen enzim kóros működésére, fokozott aktivitására vezethető vissza. Az évek során kifejlesztett CML-terápia addig példátlan módon talált célba, hiszen egy halálos betegséget sikerült krónikus betegséggé szelíditeni, amellyel a betegek a diagnózist követően akár évtizedekig élhetnek jó életminőségben.

Az egyedülálló sikert követően más kórképekre is igyekeztek átültetni a CML-ben alkalmazott stratégiát, de a helyzet nem minden esetben bizonyult egyszerűnek. Közleményünkben részletezett B-sejtes malignitások esetében például rendkívüli heterogenitás figyelhető meg a betegség alcsoportjai között, ami igen nehézzé teszi a molekuláris szintű célzott terápia létrehozását. Mivel számos szignáltranszdukciós útvonal érintett és játszik szerepet a betegség patomechanizmusában, egy szerrel biztosan nem érhetünk el gyógyulást. Mindazonáltal ezekben a heterogén kórképekben is kifejlesztettek célzott terápiákat, amelyek növelik a betegek túlélését, és amelyekről egyelőre elmondható, hogy többnyire a hagyományos kezelési vonalak kudarca esetén alkalmaznak, relabált/refrakter betegségekben.

A különböző hematológiai malignitások kezelésére alkalmas specifikus szerek száma rohamosan nő, felhasználásuk egyre elterjedtebb és a tapasztalatok alapján az eredmények ígéretesek, az igazi áttörést mégis a személyre szabott immunológiai terápia hozhatja. A CAR-T-sejtek klinikai használata már a valóság, gyermekkori ALL kezelésében a módszert törzskönyvezték, ennek ellenére sok megoldandó probléma van még a horizonton, egyrészt technikai, másrészt finanszírozási szempontból, hiszen a beavatkozás nagyon drága. Klinikai vizsgálatok megfigyelései nagy reményekkel kecsegtetnek, és a hematológiai betegségek mellett szolid tumorok kezelésében is figyelemreméltó eredmények láttak napvilágot. A malignus betegségek heterogenitása miatt különböző entitásokban más és más megközelítés bizonyul igazán hatásosnak, ezért a közleményünkben részletezett immunterápiák kombinált alkalmazása is vizsgálatok tárgyát képezi.

A hematológiai betegségek gyógyításában kétségkívül új időszámítás kezdődött, a biológiai és immunológiai terápiák már ma is kiegészítik, előbb-utóbb pedig várhatóan kiszorítják az egyéb, kevésbé specifikus kezelési módokat. Bár sok tekintetben még az út elején járunk, ha a Philadelphia-kromoszóma leírása óta eltelt időszakra és annak eredményeire gondolunk, bizakodva tekinthetünk a jövőbe.

Irodalom

1. **Gilman A:** The initial clinical trial of nitrogen mustard. Am J Surg 1963; **105:** 574-578.
2. **Farber S:** Some observations on the effect of folic acid antagonists on acute leukemia and other forms of incurable cancer. Blood 1949; **2:** 160-167.
3. **Calabretta B, Perrotti D:** The biology of CML blast crisis. Blood 2004; **103:** 4010-4022.
4. **Baccarani M, Saglio G, Goldman J, et al; European LeukemiaNet:** Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. Blood 2006; **108:** 1809-1820.
5. **Nowell PC, Hungerford DA:** Chromosome studies on normal and leukemic human leukocytes. J Natl Cancer Inst 1960; **25:** 85-109.
6. **Rowley JD:** A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining (letter). Nature 1973; **243:** 290-293.
7. **de Klein A, van Kessel AG, Grosveld G, et al:** A cellular oncogene is translocated to the Philadelphia chromosome in chronic myelocytic leukaemia. Nature 1982; 300: 765-767.
8. **Shtivelman E, Lifshitz B, Gale RP, Canaani E:** Fused transcript of abl and bcr genes in chronic myelogenous leukaemia. Nature 1985; **315:** 550-554.
9. **Daley GQ, Van Etten RA, Baltimore D:** Induction of chronic myelogenous leukemia in mice by the P210bcr/abl gene of the Philadelphia chromosome. Science 1990; **247:** 824-830.
10. **Melo J V, Deininger MW:** Biology of chronic myelogenous leukemia–signaling pathways of initiation and transformation. Hematol Oncol Clin North Am 2004; 18: 545-568.
11. **Druker BJ, Tamura S, Buchdunger E, et al:** Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr–Abl positive cells. Nat Med 1996; **2:** 561.
12. **Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG et al; IRIS Investigators:**

Five-Year Follow-up of Patients Receiving Imatinib for Chronic Myeloid Leukemia. N Engl J Med 2006; **355:** 2408-2417.
13. **Gorre ME, Mohammed M, Ellwood K, et al:** Clinical resistance to STI-571 cancer therapy caused by BCR-ABL gene mutation or amplification. Science 2001; **293:** 876-880.
14. **Talpaz M, Shah NP, Kantarjian H, et al:** Dasatinib in Imatinib-Resistant Philadelphia Chromosome–Positive Leukemias. N Engl J Med 2006; **354:** 2531-2541.
15. **Kantarjian HM, Giles F, Gattermann N, et al:** Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with Philadelphia chromosome positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following imatinib resistance and intolerance. Blood 2007; **110:** 3540-3546.
16. **O'Hare T, Zabriskie MS, Eiring AM, Deininger MW:** Pushing the limits of targeted therapy in chronic myeloid leukaemia. Nat Rev Cancer 2012; **12:** 513-526.
17. **Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et al:** European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. Blood 2013; **122:** 872-884.
18. **Mahon F-X, Réa D, Guilhot J, et al; Intergroupe Français des Leucémies Myéloïdes Chroniques:** Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. Lancet Oncol 2010; **11:** 1029-1035.
19. **Rousselot P, Charbonnier A, Cony-Makhoul P, et al:** Loss of Major Molecular Response As a Trigger for Restarting Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy in Patients With Chronic-Phase Chro-nic Myelogenous Leukemia Who Have Stopped Imatinib After Durable Undetectable Disease. J Clin Oncol 2014; **32:** 424-430.
20. **Fabbri G, Dalla-Favera R:** The molecular pathogenesis of chronic lymphocytic leukaemia. Nat Rev Cancer 2016; **16:** 145-162.
21. **Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A, et al:** Genomic Aberrations and Survival in Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med 2000; **343:** 1910-1916.
22. **Wierda WG, Kipps TJ, Mayer J, et al; Hx-CD20-406 Study Investigators:** Ofatumumab As Single-Agent CD20 Immunotherapy in Fludarabine-Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. J Clin Oncol 2010; **28:** 1749-1755.
23. **Hillmen P, Robak T, Janssens A, et al; COMPLEMENT 1 Study Investigators:** Chlorambucil plus ofatumumab versus chlorambucil alone in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia (COMPLEMENT 1): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. Lancet 2015; **385:** 1873-1883.
24. **Goede V, Fischer K, Busch R, et al:** Obinutuzumab plus Chlorambucil in Patients with CLL and Coexisting Conditions. N Engl J Med 2014; **370:** 1101-1110.
25. **Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, et al; RESONATE-2 Investigators:** Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med 2015; **373:** 2425-2437.
26. **Chanan-Khan A, Cramer P, Demirkan F, et al; HELIOS investigators:** Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab compared with placebo, bendamustine, and rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma (HELIOS): a randomised, double-blind, phase 3 study. Lancet Oncol 2016; **17:** 200-211.
27. **Farooqui MZH, Valdez J, Martyr S, et al:** Ibrutinib for previously untreated and relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with TP53 aberrations: a phase 2, single-arm trial. Lancet Oncol 2015; **16:** 169-176.
28. **Ahn IE, Underbayev C, Albitar A,et al:** Clonal evolution leading to ibrutinib resistance in chronic lymphocytic leukemia. Blood 2017; **129:** 1469-1479.
29. **Okkenhaug K, Vanhaesebroeck B:** PI3K in lymphocyte development, differentiation and activation. Nat Rev Immunol 2003; **3:** 317-330.
30. **Pauls SD, Lafarge ST, Landego I, et al:** The phosphoinositide 3-kinase signaling pathway in normal and malignant B cells: activation mechanisms, regulation and impact on cellular functions. Front Immunol 2012; **3:** 224.
31. **Herman SEM, Gordon AL, Wagner AJ, et al:** Phosphatidylinositol 3-kinase-inhibitor CAL-101 shows promising preclinical activity in chronic lymphocytic leukemia by antagonizing intrinsic and extrinsic cellular survival signals. Blood 2010; **116:** 2078-2088.
32. **Weidner A-S, Panarelli NC, Geyer JT, et al:** Idelalisib-associated Colitis. Am J Surg Pathol 2015; **39:** 1661-1667.
33. **Boyle DL, Kim H-R, Topolewski K, et al:** Novel phosphoinositide 3-kinase δ,γ inhibitor: potent anti-inflammatory effects and joint protection in models of rheumatoid arthritis. J Pharmacol Exp Ther 2014; **348:** 271-280.
34. **Scarfò L, Ghia P:** Reprogramming cell death: BCL2 family inhibition in hematological malignancies. Immunol Lett 2013; **155:** 36-39.
35. **Usmani SZ, Weiss BM, Plesner T, et al:** Clinical efficacy of daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma. Blood 2016; **128:** 37-44.
36. **Younes A, Gopal AK, Smith SE, et al:** Results of a Pivotal Phase II Study of Brentuximab Vedotin for Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma. J Clin Oncol 2012; **30:** 2183-2189.
37. **Sutamtewagul G, Vigil CE:** Clinical use of FLT3 inhibitors in acute myeloid leukemia. Onco Targets Ther 2018; **11:** 7041-7052.
38. **Fan G, Wang Z, Hao M, Li J:** Bispecific antibodies and their applications. J Hematol Oncol 2015; **8:** 130.
39. **Zugmaier G, Gokbuget N, Klinger M, at al:** Long-term survival and T-cell kinetics in relapsed/refractory ALL patients who achieved MRD response after blinatumomab treatment. Blood 2015; **126:** 2578-2584.
40. **Viardot A, Goebeler M-E, Hess G, et al:** Phase 2 study of the bispecific T-cell engager (BiTE) antibody blinatumomab in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. Blood 2016; **127:** 1410-1416.
41. **Sharma P, Allison JP:** The future of immune checkpoint therapy. Science 2015; **348:** 56-61.
42. **Younes A, Santoro A, Shipp M, et al:** Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. Lancet Oncol 2016; **17:** 1283-1294.

43. **Maus M V., Grupp SA, Porter DL, June CH:** Antibody-modified T cells: CARs take the front seat for hematologic malignancies. Blood 2014; **123:** 2625-2635.
44. **Maude SL, Frey N, Shaw PA, et al:** Chimeric Antigen Receptor T Cells for Sustained Remissions in Leukemia. N Engl J Med 2014; **371:** 1507-1517.
45. **Porter DL, Hwang W-T, Frey NV, et al:** Chimeric antigen receptor T cells persist and induce sustained remissions in relapsed refractory chronic lymphocytic leukemia. Sci Transl Med 2015; **7:** 303ra139-303ra139.
46. **Lee DW, Gardner R, Porter DL, et al:** Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. Blood 2014; **124:** 188-195.
47. **Lee DW, Kochenderfer JN, Stetler-Stevenson M, et al:** T cells expressing CD19 chimeric antigen receptors for acute lymphoblastic leukaemia in children and young adults: a phase 1 dose-escalation trial. Lancet 2015; **385:** 517-528.
48. **Brudno JN, Kochenderfer JN:** Toxicities of chimeric antigen receptor T cells: recognition and management. Blood 2016; **127:** 3321-3330.

Levelezési cím: Dr. Masszi Tamás
Semmelweis Egyetem III. Sz. Belgyógyászati Klinika
1125 Budapest, Kútvölgyi út 4.
e-mail: masszi.tamas@med.semmelweis-univ.hu

SÚLYOS AKUT RESPIRÁCIÓS DISTRESSZ SZINDRÓMA VAGY WEGENER-GRANULOMATOSIS? TARTÓS LÉGZÉSI ELÉGTELENSÉG KEZELÉSE INTENZÍV OSZTÁLYUNKON

Dr. Laki Zsolt[(1)], Dr. Kránitz Katalin[(1)], Dr. Kovács Tamás[(1)], Dr. Boronyák Ágnes[(1)], Dr. Kovács Mónika[(2)], Dr. Somogyi Rita[(3)]

(1) Zala Megyei Szent Rafael Kórház, Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Osztály, Zalaegerszeg
(2) Zala Megyei Szent Rafael Kórház, Belgyógyászati Osztály, Zalaegerszeg
(3) Zala Megyei Szent Rafael Kórház, Radiológiai Osztály, Zalaegerszeg

ÖSSZEFOGLALÁS: ***A szerzők egy fiatal nőbetegben akutan kialakult, majd elhúzódóvá vált súlyos hypoxaemiás légzési elégtelenség kezelését mutatják be. Az intenzív kezelésre nehezen reagáló légzési elégtelenség hátterében egyaránt felmerült aspiráció, illetve bakteriális légúti fertőzés és szepszis lehetősége, valamint szisztémás autoimmun betegség megjelenése. Az eset kapcsán röviden összefoglalják az akut respirációs distressz szindróma (ARDS) és a Wegener-granulomatosis (WG) jellegzetességeit, patogenezisét, valamint diagnosztikai és terápiás nehézségeit.***

Kulcsszavak: ***akut respirációs distressz szindróma, Wegener-granulomatosis, szepszis, kortikoszteroid***

Laki Zs, Kránitz K, Kovács T, Boronyák Á, Kovács M, Somogyi R: IS IT A SEVERE ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME OR WEGENER GRANULOMATOSIS? TREATMENT OF PROLONGED RESPIRATORY FAILURE IN OUR INTENSIVE CARE DEPARTMENT (CASE REPORT)

SUMMARY: ***The authors review the case of a young female patient with rapid onset acute hypoxemic respiratory failure that required prolonged mechanical ventilation and intensive care therapy. The review focuses on describing the treatment and the hospital course. The respiratory failure was relatively resistant to aggressive treatment therefore broad differential diagnosis was considered which included aspiration pneumonia, systemic autoimmune disorder and sepsis due to bacterial respiratory infection. The case study illustrates the characteristics, pathophysiology and different treatment options of both Wegener granulomatosis (WG) and acute respiratory distress syndrome (ARDS).***

Keywords: ***adult respiratory distress syndrome, granulomatosis with polyangiitis, sepsis, corticosteroid***

Magy Belorv Arch 2019; ***72:*** *136–142*

Esetismertetés

A 23 éves obes (BMI: 35,2 kg/m^2) nőbetegre hozzátartozója talált rá otthonában az ágyra borulva, eszmélet-len tudatállapotban, kevés hányadékkal szennyezetten, miután előzőleg kb. 5-6 órán keresztül már nem tudtak kapcsolatba lépni vele. A beteg kórelőzményében 2001 óta ismert 1-es típusú diabetes mellitus szerepelt. Ko-

Rövidítések: ACEI: angiotenzinkonvertáló enzim gátló; ACR: American College of Rheumatology (Amerikai Reumatológus Kollégium); ARDS: akut respirációs distressz szindróma; APRV: airway pressure release ventilation (légúti nyomást felengedő lélegeztetés); ANCA: neutrofil granulocyta citoplazma elleni antitest; BMI: testtömegindex; CRP: C-reaktív protein; CT: – komputertomográfia; CVVHDF: continuous venovenous hemodiafiltration (folyamatos venovenosus hemodiafiltráció); ECMO: extracorporalis membránoxigenátor; FiO_2: belégzett gázkeverék oxigénkoncentrációja; GFR: glomerularis filtrációs ráta (ml/min/1,73 m^2); HFOV: high frequency oscillatory ventilation (nagy frekvenciájú oszcillációs lélegeztetés); HRCT: nagy felbontású komputertomográfia; MPO-ANCA: mieloperoxidáz elleni, neutrofil granulocyta citoplazma elleni antitest; MRTG: mellkas-röntgenfelvétel; PPI: protonpumpagátló; PCT: prokalcitonin; PEEP: positive end-expiratory pressure (pozitív kilégzés végi nyomás); PaO_2: artériás vér parciális oxigénnyomása; P_{PI}: platónyomás lélegeztetés során; PR3-ANCA: proteináz-3 elleni neutrophil granulocyta citoplazma elleni antitest; SBO: sürgősségi betegellátó osztály; V_T: légzési volumen (egy légzési ciklusra vonatkozóan); WG: Wegener-granulomatosis

rábban Erdélyben gondozták, 2017 januárjától kórházunk diabetológiai szakrendelése követte nyomon. Vércukorértékei ingadozóak voltak, gyakori éjszakai hypoglykaemia jellemezte, emiatt több alkalommal észlelték kórházunk sürgősségi osztályán (SBO). Inzulinkezelését a közben detektált microalbuminuria miatt angiotenzinkonvertáló enzim gátlóval (ACEI) egészítették ki, fehérjeszegény diétát javasoltak. Heteroanamnézis szerint a közelmúltban nem zajlott fertőzéses megbetegedése.

A mentőszolgálat a helyszínen vénát biztosított, iv. folyadékpótlást kezdtek, majd megtartott spontán légzés mellett az SBO-ra szállították.

Az SBO-n soporo-comatosus tudatállapotot, exsiccatio jeleit, magas vércukorértékeket (38 mmol/l) észleltek. Krisztalloid volumenpótlással párhuzamosan iv. inzulinkezelést kezdtek, valamint perzisztáló metabolikus acidózisát óvatosan korrigálták (pH: 7,02 körül mozgott, jelentős bázishiánnyal, kompenzatórikus hypocapniával). Légzési és keringési paraméterei ekkor stabilak voltak. Laboratóriumi leleteiben leukocytosis, granulocytaszaporulat, beszűkült vesefunkció látszott (GFR: 45 ml/min/1,73 m^2). Az alkalmazott terápia mellett vércukorértéke csökkenni kezdett, tudata azonban nem mutatott javulást. Az emiatt történt koponya-komputertomográfiás vizsgálat (CT) térfoglalást, koponyaűri vérzést, illetve egyéb kóros eltérést nem igazolt. Néhány óra múlva lázassá vált, meningitis gyanúja miatt – lumbálpunkciót követően – empírikus ceftriaxonterápiát indítottak. A lumbálpunkció során víztiszta liquor ürült, annak feldolgozása és értékelése alapján neuroinfekció nem igazolódott. A kontroll laborokban vesefunkciós értékei javulást mutattak, C-reaktív protein (CRP) tovább emelkedett, leukocytosisa változatlan volt, prokalcitonin- (PCT-) szintje magas (64 ng/l) volt. 12 óra elteltével anyagcserezavara, metabolikus acidózisa ismét markánsabbá vált, hypoxia jeleit észlelték. Ezekre, valamint továbbra sem javuló tudatállapotára való tekintettel a beteget intubálták és lélegeztetni kezdték, a beteg intenzív osztályunkra került felvételre.

Állandó invazív artériás vérnyomásmérést, centrális vénás nyomás monitorozást, folyadék- és ionpótló, protonpumpagátló, trombózismegelőzésére kis molekulasúlyú heparin, valamint folyamatos inzulinterápiát kezdtünk. A mellkas-röntgenfelvételen (MRTG) kiterjedt kétoldali gócos, foltos beszűrtség igazolódott, légtartó terület alig látszott. Mikrobiológiai minták (hemokultúra, tracheaváladék, vizelet) levételét követően a ceftriaxont – atípusos pneumoniára gondolva – clarithromycinnel egészítettük ki. Az influenzagyorsteszt negatívnak bizonyult. A klinikummal egybevetve – a jelenleg érvényes Berlin ARDS definíció alapján – aspirációs pneumoniát, pneumonitist és kiterjedt, súlyos ARDS-t véleményeztünk.

Keringési paraméterei kezdetben – a masszív volumenpótlással párhuzamosan – folyamatos vazopresszor adását igényelték. A kezelés másnapjától invazív, termodilúciós elven működő perctérfogatmérést, hemodinamikai monitorozást és általa vezérelt folyadékterápiát, illetve vazopresszortámogatást alkalmaztunk. A keringés támogatása 3 nap után elhagyhatóvá vált, attól fogva stabil keringési paraméterekkel rendelkezett, óradiurézise végig megfelelőnek bizonyult, vesefunkciós paraméterei a normál tartományban voltak.

A rossz légzésmechanika és magas analgo-szedációs igénye miatt több alkalommal izomrelaxációra kényszerültünk. A gépi légzéstámogatást kezelése 5. napjától percutan tracheostomán keresztül végeztük. Az oxigenizációt konvencionális invazív lélegeztetési üzemmódokkal nem sikerült tartósan javítanunk, a belélegzett oxigén arányt (FiO_2) és légzési nyomásokat sokáig nem tudtuk csökkenteni. Kezelése 13–18. napja között több alkalommal hasra fordított helyzetű lélegeztetést folytattunk.

Az észlelés során készült kontroll koponya-CT koponyaűri eltérést nem igazolt, a mellkasi CT mindkét tüdőfélben kiterjedt diffúz atelectasiákat véleményezett.

A továbbiakban lélegeztetését APRV (Airway Pressure Release Ventilation) üzemmódban folytattuk, illetve a gyógyszeres kezelésbe néhány napon keresztül nagy adagú kortikoszteroidot építettünk be.

A felvételekor levett mikrobiológiai mintákból kórokozót kimutatni nem sikerült. A kezdeti kombinált antibiotikus terápiát, figyelembe véve a rossz lakáskörülmények miatt felvetődött aspergillosis gyanút, voriconazollal egészítettük ki.

A kezelés 2. hetében történt transthoracalis és transoesophagealis echokardiográfiás vizsgálat az endocarditis lehetőségét kizárta, jó balkamra-működés igazolódott, szabályos üregméretek és szívbillentyű-funkciók mellett.

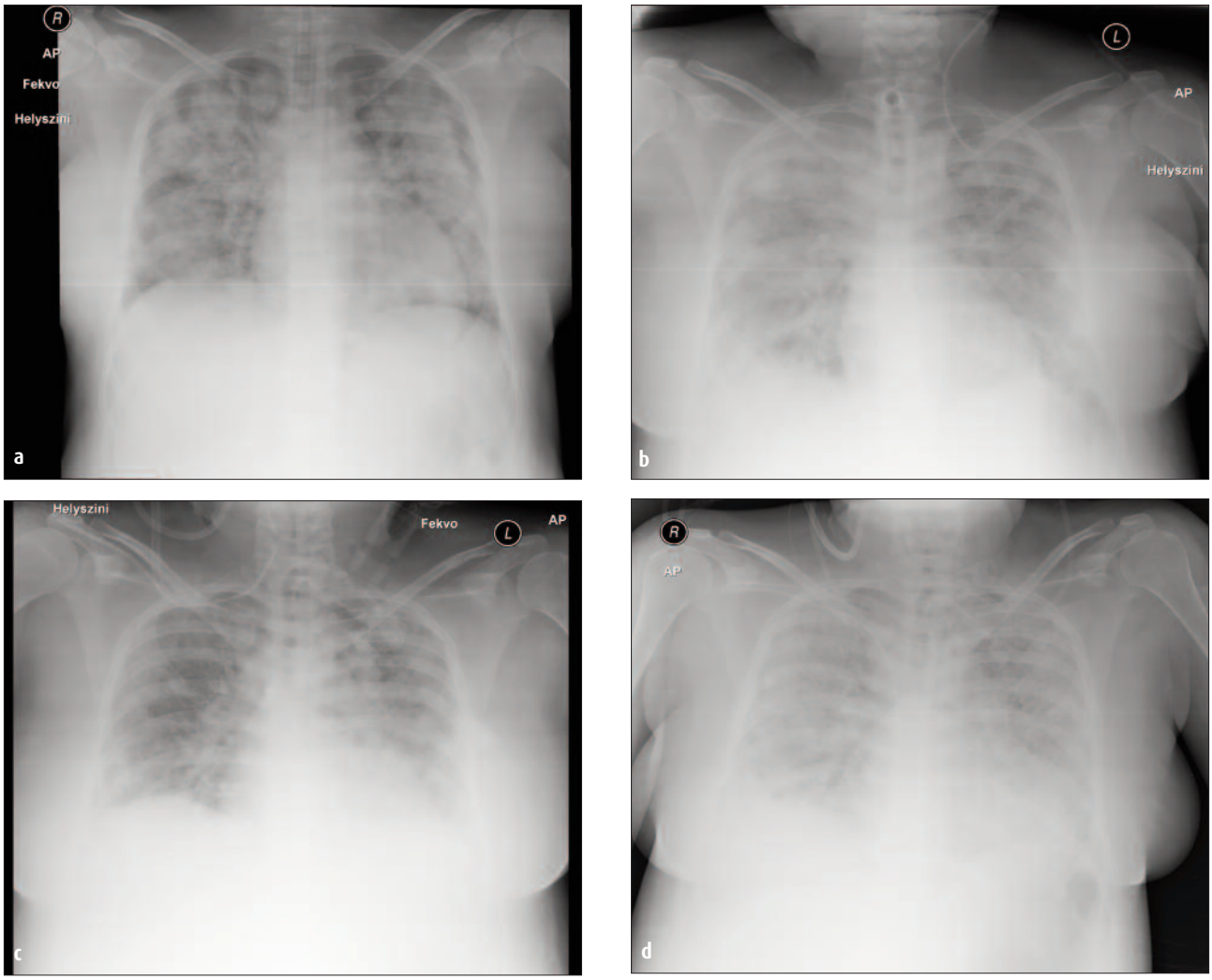
Ugyanezen időszakban ismétlődő láz, PCT-emelkedés és pozitív trachea bakteriológiai minta (*Candida albicans* és *Stenotrophomonas maltophylia*) birtokában tartós per os trimethoprim/sulfamethoxazol és fluconazolterápiában részesült.

A kezelés 3-4. hetében az eltávolított centrális kanülből és a hemokultúramintákból kitenyészett methicillinrezisztens koaguláznegatív *Staphylococcus*, valamint a mérsékelten emelkedett tartományban perzisztáló gyulladásos markerek, hőemelkedések miatt 10 napig vancomycinterápiát állítottunk be.

A kezelés során heti, illetve azt meghaladó rendszerességgel történtek kontroll mellkasfelvételek, amelyeken – még a beteg átmenetileg jobb klinikai periódusaiban is – változó intenzitással látszott kétoldali foltos-gócos-konfluáló vagy diffúz pulmonalis beszűrtség *(1. ábra)*.

A 4. héttől a beteg klinikai állapota lassú javulást mutatott. A gépi légzéstámogatást fokozatosan csökkentve a parenteralis analgo-szedatívumokról fokozatosan enteralis kombinált antipszichotikus-anxiolitikus gyógyszerelésre tértünk át.

Kezelése 30. napján a javuló általános állapotú be-



1. ábra. A kezelés során készült mellkas-röntgenfelvételek (MRTG). (a) Felvételi MRTG. (b) 2. hét MRTG (progresszió). (c) 3. hét MRTG (részleges regresszió). (d) 5. hét MRTG (ismét progresszió)

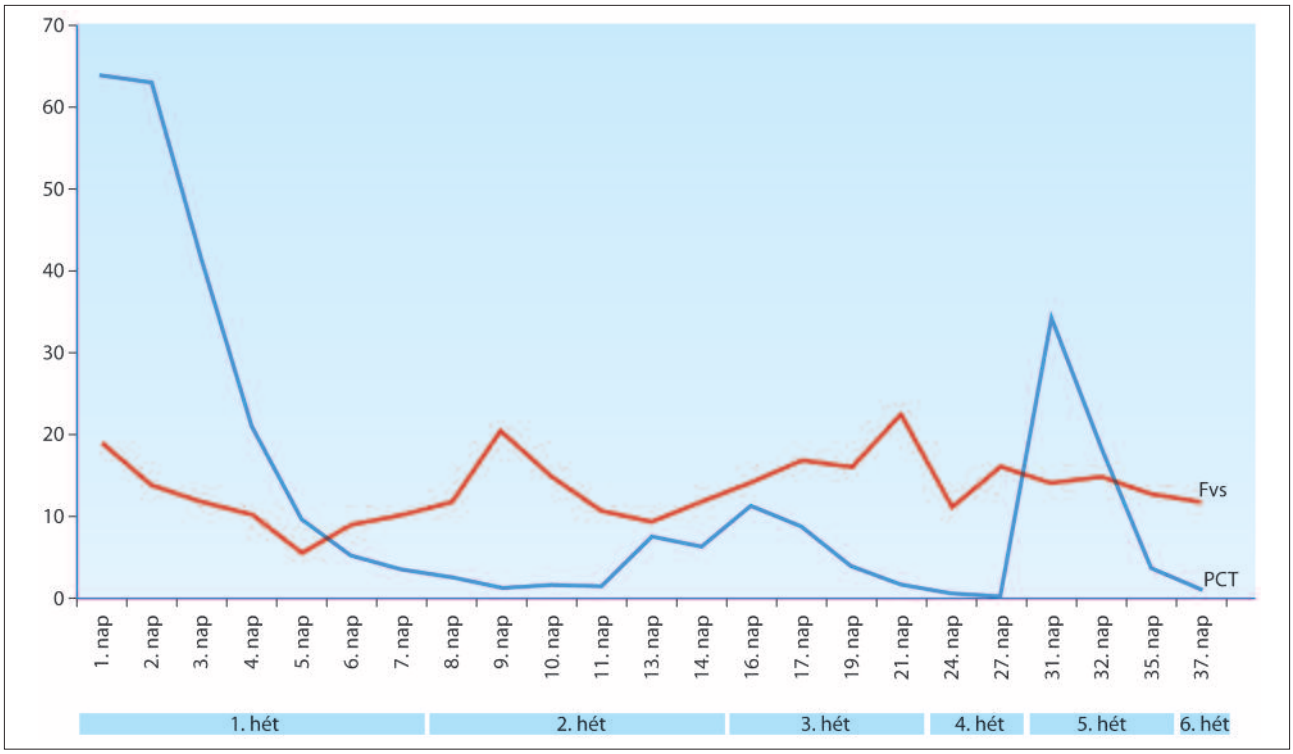
tegnél ismét akut légzési elégtelenség tünetei léptek fel, ezzel párhuzamosan belázasodott, agitálttá vált. Átmenetileg ismét szedációra és relaxációra kényszerültünk. A bronchoalveolaris lavage során nyert tracheaváladékból *Pseudomonas aeruginosa* és *Acinetobacter baumannii* tenyészett ki, ezért célzottan imipenemterápiát alkalmaztunk. A prokalcitoninszint és leukocytaszám kezelés alatti változásait a *2. ábrán* tüntettük fel.

Az ismétlődő légzési elégtelenséggel járó shubok és nehezen javuló többgócú tüdőelváltozások felvetették esetleges immunológiai betegség gyanúját.

Az immunológiai konzílium véleménye szerint a klinikai lefolyás és a rendelkezésre álló leletek alapján leginkább Wegener-granulomatosis (WG) lehetősége merült fel. Javaslata értelmében – célzott laborvizsgálatok elrendelése mellett – terápiánkat tartósan nagy dózisú (500 mg/nap methylprednisolon 5 napig) kortikoszteroid adásával egészítettük ki. Ezek mellett a beteg állapota javulásnak indult, tartósan láztalanná vált, légzéstámogatását csökkenteni lehetett. Harmincnyolc napos gépi lélegeztetés után a respirátortól sikerült elválasztani, majd rövidesen tracheostomiás kanüljét is eltávolítottuk. Átmeneti nasalis oxigénterápia mellett, majd annak elhagyását követően légzési és vérgázparaméterei élettaninak bizonyultak. Lassú, folyamatos anaemizálódás miatt összesen 6 E választott vörösvérsejtmassza transzfúziójára volt szükség.

A kezelés kezdetén súlyosan felborult és még később is ingadozást mutató szénhidrát-anyagcseréje miatt folyamatos, majd frakcionált rövid hatású inzulin terápiát alkalmaztunk. Állapota javulásával vércukorértékei a normál tartományban stabilizálódtak.

Kezdettől alkalmazott, tartós nasogastricus szondatáplálást követően fokozatosan per os táplálékbevitelre tértünk át. Gyógytornász bevonásával ágy körül mobilizálhatóvá vált, majd összesen 41 napos intenzív osztályos kezelést követően kórházunk belgyógyászati-immunológiai részlegére helyeztük át. További kórhá-



2. ábra. Prokalcitoninszint és leukocytaszám változásai a kezelés során

zi tartózkodása során a felmerült kisér-vasculitist nem lehetett maradéktalanul bizonyítani, mivel a mellkasi HRCT-vizsgálat nem igazolta a WG-re jellemző pulmonalis granulomákat, továbbá az immunszerológiai vizsgálatok közül az neutrofil granulocyta citoplazma elleni antitest (ANCA), a proteináz-3 elleni antitest (PR3-ANCA), a mieloperoxidáz elleni antitest (MPO-ANCA) is negatívnak bizonyult. Kezdeti proteinuriája – amelyet vesefunkció-beszűkülés nem kísért – a kezelés mellett mérséklődött, szövettani mintavételre (felső-alsó légutak, vese) kezdetben a beteg súlyos állapota, majd később a gyors javulás miatt nem került sor. Belgyógyászati osztályos kezelése alatt a kortikoszteroid adagját fokozatosan napi 8 mg-ra csökkentették, amely mellett a beteg mindvégig láztalan volt, erőnléte javult, légzési elégtelenségre utaló tünete nem volt. Kontroll mellkas-HRCT-n továbbra sem látszott granulomatosis, viszont a korábban leírt durva reticularis kötegezettség, tejüvegszerű homály jelentős regressziót mutatott. A HRCT-kép javulását a *3. ábra* szemlélteti.

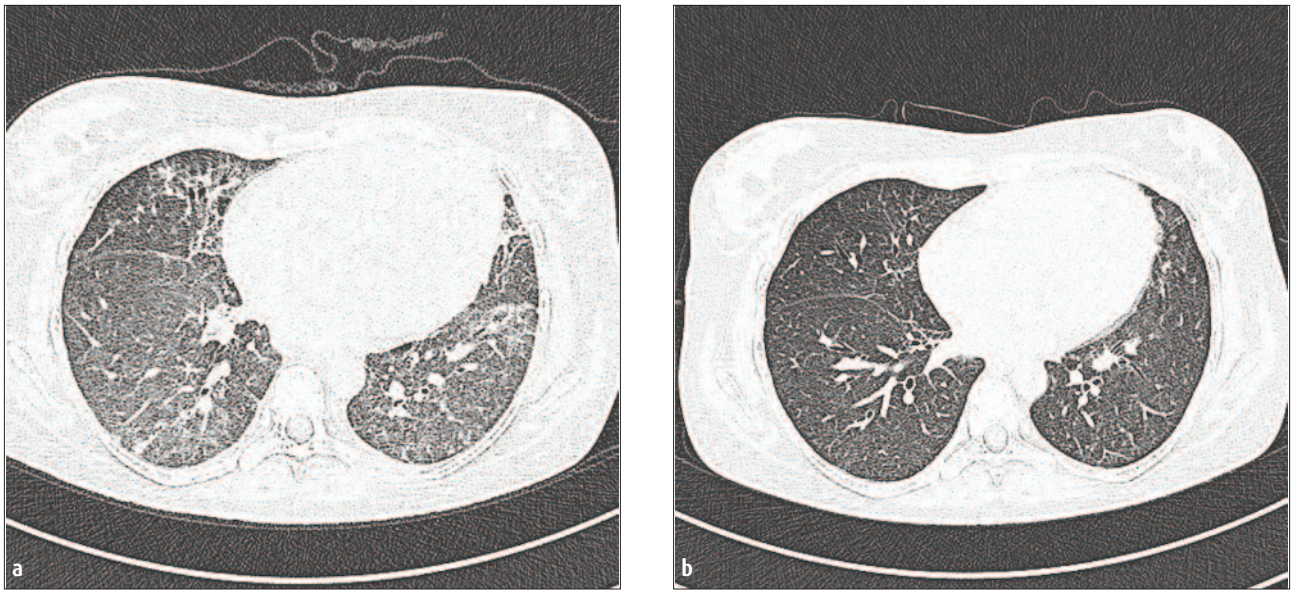
Az immunológiai szakvélemény a lezajlott ARDS hátterében továbbra is pulmonalis WG-t valószínűsített, annak ellenére, hogy a kórkép klasszifikációs kritériumai egyelőre nem teljesültek. A diagnózis pontosítása céljából a betegnél a szteroidkezelés leépítése és további immunológiai követés jött volna szóba, ez azonban a beteg Erdélybe történt hazaköltözése miatt nem volt megvalósítható.

Megbeszélés

Az akut respirációs distressz szindróma (ARDS) mint súlyos légzési elégtelenséggel járó tünetcsoport – az elmúlt évtizedek egyre növekvő, tudományos alapokon nyugvó gyakorlati tapasztalatai ellenére – még mindig kiemelkedően magas, 50% körüli mortalitási kockázatú. Kialakulásáért a diffúz alveolaris károsodás tehető felelőssé, amelynek létrejöttében az alveolocapillaris membrán sérülése, emiatti tüdő- és interstitialis oedema, a diffúz gyulladásos károsodás és a surfactantdiszfunkció játszanak főszerepet.[2]

Az alveolocapillaris membrán sérülésének következményeként folyadék, sejtes elemek, proteinek, gyulladásos mediátorok áramlanak az érpálya és az alveolaris tér között oda-vissza. Az emiatt kialakult alveolaris destrukcióval párhuzamosan, a II. típusú pneumocyták aktív részvételével, a helyreállító folyamatok is elindulnak, proliferációjuk során az alveolaris hámhiányt pótló, I. típusú pneumocytákká alakulnak át. Arról még kevés ismeret áll rendelkezésre, hogy mi dönti el a regeneráció irányát; azaz teljes restitúció következik-e be, vagy a fibrosis irányú folyamat dominál, kedvezőtlenül befolyásolva a beteg későbbi gyógyulását, életminőségét.[2, 9]

Az ARDS gyakran társul súlyos (akár atípusos kórokozók okozta) bakteriális, virális, aspirációs pneumoniához, szepszishez, politraumatizációhoz, disszeminált intravaszkuláris koagulációhoz (DIC), égéshez, pancreatitishez, zsíremboliához, masszív transzfúzió-



3. ábra. Mellkasi HRCT-kép javulása a kortikoszteroidterápia során. (a) Reticularis kötegezettség, tejüvegszerű homály. (b) Regresszió

hoz, intoxikációhoz, irritatív gázok inhalációjához, de uraemiás és diabeteses ketoacidotikus anyagcserezavarban szenvedő betegnél is észlelték a tünetegyüttest.[16]

Az ARDS diagnózisát, súlyossági fokát a – jelenleg 2012-től érvényben lévő, nemzetközileg elfogadott – Berlin-definíció alapján klasszifikáljuk *(1. táblázat)*.[1, 20]

A terápia gerincét a gépi lélegeztetés alkotja. A súlyosságtól függően konvencionális és nem konvencionális lélegeztetési módszerek alkalmazhatók. Az alapvető cél, hogy a beteg számára a megfelelő oxigenizációt a lehető legalacsonyabb FiO_2-vel, az aktuális állapothoz optimális PEEP alkalmazásával tartsák fenn, biztosítva emellett a megfelelő ventilációt, úgy, hogy elkerülhető legyen a tüdő nagy nyomások és légzési térfogatok okozta károsodása. Ezen elvek szem előtt tartása mellett javítható a kórképre jellemző megváltozott ventiláció-perfúzió arány, a csökkent tüdőcompliance, a súlyos hypoxaemia.

A respirátorterápia során ennek érdekében alkalmazhatók a tüdőnyitási manőverek (alveolustoborzás, a nem légtartó tüdőterületek kinyitása), a tüdőprotektív lélegeztetési módszerek. Ez utóbbi – nemzetközi irodalmi és módszertani ajánlások alapján – az alacsony légzési volumenek ($V_T \leq 6ml/kg$), az ideális PEEP és alacsony belégzési, illetve platónyomások használatát (P_{Pl} <30 vízcm) jelenti a lélegeztetési gyakorlatban.[1–3, 11–13] Refrakter hypoxaemia esetén egyéb, nem konvencionális terápiás eljárások használhatók, mint az alternatív invazív lélegeztetési módok közé sorolható APRV vagy a hasra fordított helyzetű lélegeztetés. Mindkettő alkalmazása esetén javul a ventiláció-perfúzió arány és a beteg oxigenizációja, a napi, legalább 12–16 órányi hasra fektetett helyzetű lélegeztetés bizonyítottan a túlélést is szignifikánsan javította.[3, 8, 12, 13] A súlyos ARDS kezelésére vonatkozó, érvényes ajánlás a közelmúltban a terápiás érdeklődés célpontjába került eljárások közül a magas frekvenciájú oszcillációs lélegeztetés (HFOV), az extracorporalis membránoxigenátor (ECMO), az inhalatív nitrogén-monoxid, illetve az inhalatív exogén surfactant alkalmazását sem javasolja kellő terápiás bizonyítottság hiányában. Hozzá kell tenni, Magyaror-

1. táblázat. Az ARDS Berlin-definíciója, 2012

Tünet	Meghatározás
Akut megjelenés	Egy héttel valamely akut betegség fellépése után vagy új, illetve romló légúti panaszok
Mellkas-röntgenfelvétel	Kétoldali beszűrődés, amit nem magyaráz teljesen hydrothorax, lebeny- vagy tüdőatelectasia, nyirokcsomó
Az oedema eredete	Légzési elégtelenség, amit nem magyaráz teljesen szívelégtelenség vagy folyadéktúltöltés. Rizikófaktorok hiányában objektív vizsgálattal (pl. echokardiográfia) kell kizárni a hidrosztatikai oedemát
Oxigenizáció	Enyhe: PaO_2/FiO_2 200 és 300 Hgmm közötti, ha PEEP v. CPAP ≥5 vízcm Közepes: PaO_2/FiO_2 100 és 200 Hgmm közötti, ha PEEP ≥ 5 vízcm Súlyos: PaO_2/FiO_2 ≤100 Hgmm, ha PEEP ≥5 vízcm

szágon a fentiek közül több nem is elérhető a mindennapi gyakorlatban.[2, 12]

A respirátorterápiával párhuzamosan az ARDS-hez vezető alapbetegséget – az esetbemutatás kapcsán a feltételezett aspirációhoz társuló bakteriális pneumoniát, pneumonitist, illetve súlyos szepszist, szeptikus sokkot – is kezelni kell.

Az általános monitorozáson felül invazív hemodinamikai mérések alapján vezetett folyadék- és vazopresszorterápiára van szükség. A releváns mikrobiológiai minták levételét követően mielőbb, lehetőleg egy órán belül elkezdett, empírikus, intravénásan adagolt széles spektrumú, majd – a tenyésztési eredmények ismeretében – célzott, szűkített spektrumú antibiotikus kezelést kell alkalmazni. A kiegészítő kezelés keretében elengedhetetlen a thrombosisprofilaxis, a stresszulcus-profilaxis, a decubitusprevenció, a szoros vércukorkontroll (vércukorszint ≤10 mmol/l), az optimális analgoszedálás, valamint a korai enteralis szondatáplálás alkalmazása. Vesepótló kezelés szükségessége esetén a folyamatos venovenosus hemodiafiltráció (CVVHDF) alkalmazása célszerű a hemodinamikai viszonyok kismértékű befolyásolása miatt, valamint megfelelő filter alkalmazásával a gyulladásos citokinek keringő mennyisége is jelentősen csökkenthető általa. A kellő gondosságú betegápolás ellenére kialakuló nosocomialis fertőzés lehetőségére mindig gondolni kell, időben történő felismerésük, célzott kezelésük hozzájárul a kórfolyamat kedvező lefolyásához.[2, 18]

Betegünk esetében az elhúzódó, hullámzó lefolyás, a nem javuló, kétoldali, gócos tüdőbeszűrődések felvetették a kis ereket érintő vasculitis, ezen belül is a Wegener-granulomatosis (WG) lehetőségét.

A WG – újabban granulomatosis polyangitis – ritka, ismeretlen etiológiájú, szisztémás autoimmun megbetegedés. Kialakulásában a genetikai hajlam mellett infektív, környezeti, kémiai, toxikus vagy farmakológiai tényezők játszhatnak szerepet. A férfi és női nem közti megoszlást tekintve egyenlő arányú előfordulási gyakoriság jellemző, életkori megjelenés inkább a középső vagy későbbi évtizedekre tehető.[6, 10] Patomechanizmusát tekintve ANCA-asszociált kisér-vasculitisről van szó, amely az erek – kisebb artériák, arteriolák, venulák – falának granulomatosus gyulladásában, necrosisában nyilvánul meg. Klinikailag számos szervrendszert érinthet. Leggyakrabban a felső és alsó légutakat érinti (visszatérő krónikus sinusitis, rhinitis, epistaxis, otitis, bronchusszűkület, atelectasia, pneumonia). A veseérintettség ugyancsak fontos, amely leggyakrabban fokális glomerulonephritis formájában zajlik, ez a betegség kezdetekor az esetek döntő többségében tünetmentes lehet. Fontos kiemelni, hogy mind a vese-, mind a légúti megjelenés vonatkozásában előfordulhatnak már a kezdettől súlyos klinikai tünetekkel járó formák is, mint például a veseelégtelenség, vagy a súlyos légzési elégtelenséget okozó diffúz alveolaris vérzés. Emellett a WG okozhat szemészeti, bőr-, szív-érrendszeri, gyomor-bél rendszeri és központi idegrendszeri tüneteket is.[10, 19] A diagnózis felállítása az American College of Rheumatology (Amerikai Reumatológus Kollégium – ACR, 1990) klasszifikációs kritériumai alapján történik, amelyek a klinikai tünetek (főként légúti) mellett az MRTG-n látható nodulusok, gócos infiltrátumok, üreges elváltozások meglétét, a vizeletben észlelt microhaematuriát és a szövettani vizsgálat során igazolt granulomatosus gyulladást foglalják magukban *(2. táblázat)*. A pulmonalis elváltozások lehetnek szoliterek vagy multiplex elhelyezkedésűek, pontosabb morfológiai megítélésükre mellkas–HRCT-vizsgálat alkalmas. Immunszerológiai szempontból a neutrofil granulocyták citoplazmájában található proteináz-3 enzim ellen termelődő antitest (PR3-ANCA) kimutatása fontos, bár nem szükséges feltétel a WG diagnózisának felállításához.[6, 10, 19] A betegség kezdetén az esetek 50%-a PR3-ANCA-negatív lehet, míg előrehaladott állapotban, illetve generalizált klinikai kép esetén 95% a PR3-ANCA-pozitivitás előfordulása.[4] A betegség kezelésekor a remisszió kiváltására nagy dózisú kortikoszteroidot és cyclophosphamidot alkalmaznak a klinikai kép súlyosságtól függően. Alternatívaként szóba jöhet még a kortikoszteroid methotrexattal történő kombinációja is, valamint súlyos, életveszélyes tüneteket okozó vagy terápiarefrakter esetekben biológiai kezelés (rituximab). A későbbi fenntartó kezelésre azathioprin, methotrexat, leflunomid, kortikoszteroidok és napjainkban már rituximab, mycophenolat mofetil jön szóba.[10, 14, 19] A kevésbé súlyos vagy (tüdőre) lokalizált formáknál – a betegek 85–90%-ában – tartós remisszió érhető el (10 éves túlélés 75–88%), azonban a súlyos, generalizált, vagy a veséket progresszíven érintő formáknál rosszak a kilátások. Az átlagos halálozási arány, a különböző prospektív, multicentrikus klinikai tanulmányok alapján, 14–41%-ra tehető.[6, 14] A nemzetközi irodalomban ez idáig mindössze néhány esetet közöltek, ahol a súlyos hypoxaemiás légzési elégtelenség hátterében pulmonalis-alveolaris haemorrhagiát és következményes ARDS-t okozó – korábban már diagnosztizált vagy frissen felfedezett – WG állt.[5, 17] Esetünkben a WG-re

2. táblázat. A Wegener-granulomatosis klasszifikációs kritériumai az Amerikai Reumatológus Kollégium (ACR) 1990-es ajánlása alapján

1. Orr- vagy szájüreggyulladás (ulceráció, illetve gennyes, véres orrváladék)
2. Eltérés a mellkas-röntgenfelvételen (nodulák, fix infiltrátumok, üregképződés)
3. Microhaematuria (látóterenként >5 vörösvértest vagy vörösvértest-cilinderek)
4. Pozitív biopszia (az artériafal vagy perivaszkuláris régió granulomatosus gyulladása)

A diagnózis 2 vagy több kritérium jelenléte esetén állapítható meg. Biopszia hiányában a haemoptoét megerősítő tünetként kell értékeleni.

jellemző diagnosztikai feltételek egyértelműen nem teljesültek, azonban a klinikai kép, az MRTG-leletek és a kortikoszteroidkezelés jó hatása továbbra is felveti izolált pulmonalis érintettséggel járó, kis százalékban (vagy kezdetben) ANCA-negatív WG lehetőségét.[6, 10] Betegünknél a kórházi kezelés alatt a légzési elégtelenség gyors és tartós remissziójának kialakulása miatt a kortikoszteroidkezelés mellé más immunszuppresszív kezelés beállítása egyelőre nem volt indokolt.

Megjegyzés

Az ARDS és a kortikoszteroidkezelés viszonyát tekintve meg kell jegyezni, hogy a jelenleg érvényes ajánlások kortikoszteroid adását nem javasolják, mivel – a korábbi évtizedek klinikai tanulmányainak metaanalízisei alapján – használata sem a rövid távú, sem a hosszú távú halálozást nem befolyásolta; viszont szignifikánsan növekedett a szteroid okozta fertőzéses szövődmények, valamint a lélegeztetést kedvezőtlenül befolyásoló neuromyopathiák gyakorisága. A metaanalízisek során feldolgozott tanulmányok közül azonban több számolt be az ARDS korai fázisában alkalmazott kis adagú (2 mg/kg methylprednisolon) kortikoszteroid hypoxaemiát csökkentő kedvező hatásáról, annak ellenére, hogy a mortalitási mutatóik rossznak bizonyultak.[1, 3, 7, 21] Betegünk esetében az ARDS késői szakaszában alkalmaztunk az említettnél nagyobb adagú (500 mg/nap) kortikoszteroidot – éppen utolsó nosocomialis infekciójának célzott kezelésével azonos időszakban –, amelyre viszonylag látványos, gyors javulásnak indult állapota.

A klinikai lefolyás tükrében továbbra is nyitott kérdésként merül fel, hogy elhúzódó, de az alkalmazott kezelésre természetes gyógyulást mutató ARDS-ről vagy kortikoszteroidra rapidan reagáló WG-ról volt-e szó.

Kevésbé hangsúlyozott – de az utóbbi évtizedben előtérbe kerülő – fontossága miatt ki kell emelni a hosszú távú intenzív osztályos kezelés (mesterséges lélegeztetés, szedáció, ARDS okozta oxigenizációs zavarok) következtében esetlegesen kialakuló pszichés magatartás, illetve kognitív funkció zavarokat. A beteg immunológiai részlegen történt kezelése során tapasztalt depresszív, magába forduló hangulat, a fulladásérzéstől való pánikszerű félelem, pánikrohamok, a rövid távú memória zavarának kialakulása sajnos mind a fent említett minor szövődmények kialakulása mellett szólnak, amelyek hosszú távú kezelése speciális szakember bevonását is igényelheti.[15]

Irodalom

1. **ARDS Network** – www.ardsnet.org/studies
2. **Bogár L, Molnár Zs:** Az intenzív terápia gyakorlata. Medicina kiadó, Budapest, 2013.
3. **Clinical Practice Guideline of Acute Respiratory Distress Syndrome.** Korean Journal of Critical Care Medicine 2016; **31:** 76-100.
4. **Czirják L:** A kötőszöveti betegségek (szisztémás autoimmun kórképek) és egyéb, polyarthritisszel járó megbetegedések diagnosztikájának és kezelésének gyakorlati vonatkozásai (Egyetemi előadásjegyzet) Második, bővített, átdolgozott kiadás. 2006; 128-130.
5. **Esposito S, Corona F, DeWlippi A, Petaccia A, Chidini G, Dell'Era L, Bojanin J, Calderini E, Principi N:** Wegener's granulomatosis presenting with life-threatening lung hemorrhage in a 7-year-old child. Rheumatol Int 2010; **30:** 1665–1668.
6. **Gadó K, Z Szabó L, Csákó L, Domján Gy:** Wegener-granulomatosis. Orvosi Hetilap 2013; **154:** 1083–1095.
7. **G.C. Khilnani, Vijay Hadda:** Corticosteroids and ARDS: A review of treatment and prevention evidence. Lung India 2011 Apr-Jun; **28:** 114-119.
8. **Guerin C. and PROSEVA study group:** Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 2013; **368:** 2159-2168.
9. **Herrero R, Sanchez G, Lorente JA:** New insights into the mechanisms of pulmonary edema in acute lung injury. Ann Transl Med 2018; **2:** 32.
10. **Lutalo PM, D'Cruz DP:** Diagnosis and classification of granulomatosis with polyangiitis (aka Wegener's granulomatosis). J Autoimmun 2014; **48-49:** 94-98.
11. **MAITT Szakmai Kollégium:** Az akut respirációs distressz szindróma kezelése (irányelv) 2015. (forrás: www.anesztinfo.hu)
12. **Howell MD, Davis AM:** Management of ARDS in adults (Clinical Guidelines Synopsis). JAMA 2018; **319:** 711-712.
13. **Molnár Zs, Bede A:** A lélegeztetés gyakorlata. Medicina kiadó, Budapest, 2016.
14. **Nazan S, Müge Aydin T, Reyhan Y, et al:** Granulomatous polyangitis (Wegener granulomatosis): Clinical findings and results of long-term follow-up. Tuberk Toraks 2016; **64:** 223-229.
15. **Pandharipande P.P, Girard T.D, Jackson J.C, et al:** Long-term Cognitive Impairment after Critical Illness. N Engl J Med 2013; **369:** 1306-1316.
16. **Pénzes I:** Aneszteziológia és intenzív terápia. Medicina kiadó, Budapest, 1997.
17. **Steinau F, Deja M, Weber-Carstens S, et al:** Onset of acute respiratory distress syndrome following severe pulmonary hemorrhage in a patient with anti-neutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis. Intensive Care Med 2003; **29:** 504.
18. **Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for** Management of Sepsis and Septic Shock 2016. Critical Care Medicine 2017; **45:** 486-552.
19. **Szipőcs A, Szalai Zs:** Granulomatosis polyangiitis-szel (GPA, Wegener-granulomatosis). Medicina Thoracalis 2017; **70:** 196-200.
20. **The ARDS Definition Task Force:** Acute Respiratory Distress Syndrome. The Berlin Definition. JAMA 2012; **307:** 2526-2533.
21. **The National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network:** Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 2006; **354:** 1671-1684.

Levelezési cím: Dr. Laki Zsolt
Zala Megyei Szent Rafael Kórház, Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Osztály
8900 Zalaegerszeg, Zrínyi M. út 1.
e-mail: lakizsoltdr@freemail.hu

150 ÉVE SZÜLETETT ID. (GIDÓFALVI) JANCSÓ MIKLÓS BELGYÓGYÁSZ, ORVOSPROFESSZOR

Dr. Szabó Attila *(1, 2)*

(1) Bethlen utcai Patika, Debrecen
(2) Debreceni Egyetem, Gyógyszerésztudományi Kar, Gyógyszertechnológiai Tanszék, Debrecen

ÖSSZEFOGLALÁS: ***Id. (Gidófalvi) Jancsó Miklós volt a Kolozsvári Magyar Királyi Ferenc József Tudományegyetem Belgyógyászati Klinikájának utolsó igazgatója (1911–1918) és Szegeden a Ferenc József Tudományegyetem Belgyógyászati Tanszékének első tanszékvezetője (1921–1930). A betegellátásban és a tanításban betöltött szerepén kívül, beleértve katonai kórház igazgatóként végzett háborús szolgálatait is, orvosi kutatásokat folytatott. Fő érdeklődési területei közé tartozott a malária, a tuberkulózis, a visszatérő láz és a hastífusz tanulmányozása. Leginkább magyar és német tudományos folyóiratokban 53 kutatási anyagot közölt. A maláriakutatás területén elért eredményei nemzetközi elismerést nyertek. Részt vett fiának, ifj. Jancsó Miklósnak az arzenobenzolvegyületek kemoterápiás hatása területén végzett vizsgálatában. Úttörő tudományos eredményeinek jelentőségét nemcsak kortársai ismerték el, hanem a közelmúltban is, mivel a legutóbbi tudományos irodalomban is említést tettek a relapszusos láz és a malária antigénvariációjáról szóló megfigyeléseiről.***

Kulcsszavak: ***orvosi életrajz, Szegedi Ferenc József Tudományegyetem, Kolozsvári Magyar Királyi Ferenc József Tudományegyetem, belgyógyászat, malária***

Szabó A: 150TH ANNIVERSARY OF THE BIRTH OF INTERNIST PROFESSOR MIKLÓS JANCSÓ (GIDÓFALVI) SR.

SUMMARY: ***Miklós Jancsó Sr. was the last director (1911-1918) of the Department of Internal Medicine at the Royal Hungarian Franz Joseph University in Kolozsvár (Klausenburg, Austro-Hungarian Monarchy, now Cluj-Napoca, Romania) and the first director (1921-1930) of the Department of Internal Medicine at the Franz Joseph University of Szeged (Szeged, Hungary). Besides his duties in patient care and teaching, including his wartime service as director of a military hospital, he was also engaged in medical research. His main fields of interest included the study of malaria, tuberculosis, recurrent fever and abdominal typhus. He published 53 research papers mostly in Hungarian and German scientific journals. His achievements in the field of malaria research earned him international acclaim. In collaboration with his son, Miklós (Nicholas) Jancsó Jr. he was also involved in the study of chemotherapeutic action of arsenobenzol compounds. The significance of his pioneering scientific achievements were recognized not only by his contemporaries, but also in recent times, since his findings on antigenic variation in relapsing fever and observations on malaria, published almost 100 years ago, are still referred to in the recent scientific literature.***

Keywords: ***medical biography, the Franz Joseph University of Szeged, the Franz Joseph University of Kolozsvár, Internal Medicine, malaria***

Magy Belorv Arch 2019; ***72:*** *143–148.*

„Mindazokért, kiket nem láttunk már régen,
Akik velünk együtt ünnepelnek az égben,
Kiknek őrizgetjük szellemét,
Mindazokért egy-egy gyertya égjen.”
Demjén Ferenc: Gyertyák

A naptárt ismerő emberek életében a születésnap mindig számontartott évforduló. Méghozzá megkülönböztetett jelentőségű ünnepnapnak számít, ami egy nagyszabású ünneplést is jelent, miközben számos, mára elfeledett hagyomány kötődik hozzá. Talán a gyermekhalandóság váltotta ki, hogy a gonosz szellemek távoltartása végett, azon a bizonyos napon tüzet gyújtottak (ma ezt a gyertya lángja pótolja) és az ünnepelt köré nagy vendégsereget hívtak össze, akik feladata a zsivaj és a jó hangulat keltése volt. Mikor már valaki nincs közöttünk, de mégis szeretnénk megemlékezni róla, szintén jó alkalomnak kínálkozik annak születési évfordulójába kapaszkodni. Főleg így van ez, ha az illető személyről nem a szűk családja, hanem egy szakmai kör vagy egy nemzet kíván megemlékezni. Ez történik most id. (Gidófalvi) Jancsó Miklóssal is, akinek idén van születésének 150. évfordulója. Ő volt a Kolozsvári Magyar Királyi Ferenc József Tudományegyetem utol-

só, és a Szegedi Ferenc József Tudományegyetem első belgyógyász professzora. A mára felnőtt, aktív szakmabeliek többségének is sajnos alig mondhat már valamit a neve, pedig a maga korában nagyot alkotott. Sőt, a hazai belgyógyászok iskolateremtői közé (Korányi Frigyes, Purjesz Zsigmond) tartozott.

Korának felidézése céljából kezdjük a megemlékezést egy kis történelmi áttekintéssel.

Két riválisegyetem és klinika

Hosszú ideig hazánk kulturális és egészségügyi állapota hasonló helyzetben volt, mint Európa többi keresztény országában. A három részre szakadt magyar hazában ennek őriző területei Erdély és a Felvidék voltak. A Nagyszombati Akadémiából Pázmány Péter jóvoltából lett 1635-ben egyetem, ahol 1769-ben létesült orvostudományi kar, ekkortól vált klasszikus értelemben vett négykarú egyetemmé. Kolozsváron pedig Báthori István erdélyi fejedelem és lengyel király 1581-ben kívánt két fakultással egyetemet létesíteni. A bécsi udvari bizottság javaslatára a Nagyszombati Egyetem Mária Terézia uralkodása alatt 1777–1780 között elköltözött Budára.[1] (Az egyetem hivatalos átadásának ceremóniája Mária Terézia koronázásának 39. évfordulóján, azaz 1780. június 25-én volt.) Majd fia, II. József, azért, hogy az ország legfőbb hivatalai Budára kerüljenek, 1784-ben átköltözteti az egyetemet Pestre.[1] Az uralkodó úgymond takarékossági okból előszeretettel helyeztetett el közintézményeket használaton kívüli egyházi, vagy még inkább katonai épületekbe. Ám az uralkodónak ez a fajta takarékoskodása nem jött be. Hamar kiderült, hogy ezek az épületek az új funkciókra alkalmatlanok, mert működési nehézségek jelentkeztek, és a fenntartáshoz magas költségek párosultak. Idővel ezeket a problémákat újabb „alkalmatlan" épületek megvételével és átalakításával igyekeztek megoldani. Áttörést a kiegyezés utáni időszak hozott, amikor Eötvös József kultuszminiszter felkarolta az 1868-ban felállított Országos Közegészségügyi Tanács egyetemi klinikák fejlesztésére vonatkozó tervének ügyét.[2]

Kolozsvár viszont az egyetemét csak Ferenc József uralkodása alatt, 1872-ben kapta meg. Az Osztrák-Magyar Monarchia összeomlásával hazánk elveszítette a Felvidéket és Erdélyt. Az anyaország Erdéllyel együtt elveszítette egyik ősi egyetemét is. Az orvosi karnak oktató tanárai kisebb részben Debrecenbe vagy Budapestre, nagyobb részben Szegedre menekültek, és csak töredékben maradtak Kolozsváron, azok is magánpraxisba kényszerültek.[3]

A két egyetem közti rivalizálást tovább fokozta, hogy a budapesti egyetem I. Belgyógyászati Klinikáját Korányi Frigyes vezetésével 1878-ban, míg a kolozsvári belgyógyászati klinikát Purjesz Zsigmond irányításával 1880-ban kezdték el építeni. Purjesz maga is a pesti Wagner János klinikájáról került el Kolozsvárra.[4]

A két iskolateremtő tanár a kor követelményeinek megfelelő intézményét kívánta felállítani. Mindkét irányzat német területről a XIX. században bontott zászlót. Az egyik, a kórbonctani-morfológiai klinikai szemléleten és mindenre kiterjedő fizikai diagnosztikán alapult, azaz a mikroszkópos vizsgálatokon alapuló kórbonctan („sejtkórtan"), amelynek Rudolf Virchow (1821–1902) német patológus volt zászlóvivője. Hazai vonatkozásban pedig Purjesz Zsigmond, majd id. Jancsó Miklós. A másik irányzat képviselői szerint kórfolyamatokra bontva kell elemezni a betegségeket, amihez az élettani funkciókat vizsgáló módszereket helyezték előtérbe (lázmérés, gyomorszondázás, vértelen vérnyomásmérés) és kezdetét vette a „laboratóriumi medicina", azaz a testnedvek vegyi elemzése. Ennek az irányzatnak Berlinben Gustav Bergmann (1878–1955), hazánkban Korányi Frigyes, majd annak fia Sándor (1866–1944) voltak fő irányadói.[5]

Purjesz utóda id. Jancsó Miklós lett a város és az egyetem román megszállásáig. A román királyság alatt a belgyógyászat irányítása és a román belgyógyászat tankönyvének megírása Iuliu Hatieganu és I. Goia neveihez kötődik, akik szintén Purjesz tanítványok voltak. Id. Jancsó Miklósnak jutott az a feladat, hogy a trianoni békediktátum után Szegeden alakítson ki az új egyetemnek belgyógyászati klinikát. Helyszínül azt a Kálvária téri épület kapta meg, amely eredetileg a fémipari iskola részére készült, de a háború alatt a hadikórháznak adott otthont.[3] A két, szenvedéllyel rivalizáló iskola „hullámai" akaratlanul is találkoztak. Végül a Purjesz, Jancsó jelképezte irány veszített, azáltal, hogy Jancsó utódja nem Purjesz Béla – Purjesz Zsigmond fia – lett, hanem a klinikai vezetés óhajára a Korányi tanítványok (Rusznyák István, Heténi Géza, Julesz Miklós) kaphatták meg az intézeti vezetés feladatkörét.[3, 7]

A név kötelez

Id. Jancsó Miklós apai ágon háromszéki ős lófőszékely családból származott. Ősei között több kiváló tekintéllyel bírt személy is található, pl. Kemény Jánosnak egyik vitéz hadnagya volt Jancsó István. A család előnevét vizsgálva megállapítható, hogy Háromszék három különböző helységeiről kapta – feltehetően az egyes családok lakterülete szerint, azaz ágazatok alapján.[8] (Az egyik ág az esztelneki, a másik a nyújtódi, a harmadik pedig a gidófalvi. A család férfi tagjai közül többen vezető hivatalnokként, vagy református lelkészként dolgoztak.) Azt, hogy kik és mely uralkodóktól kapták nemesi előneveiket, azt az eddigi kutatások alapján nem sikerült kideríteni. Ami biztos, hogy a gidófalvi ág (Jancsó Sámuel, Zsigmond és József) 1786. június 19-én erősítette meg nemességét. A családi nevet egyesek írták „Jantsó" formában, mint pl. Jantsó Pál színész – Gyulai Pál szerint „az első magyar komikus", – ám található Jantscho formátum (1415-ös brassói levélben szerepel a város bírájának neveként), vagy ‚Jacho' – Jacho Demeter – (ami a kolozsmonostori konvent 1500-as évekbeli jegyzőkönyvében olvasha-

tó), avagy a ‚Jancsó' forma – pl. Jancsó András – (ahogy az 1554. évi adóösszeírásban már szerepel).[9]

Miklós nagyapja, Jancsó Tamás (1786–1856) a Háromszék (ma Kovászna) megyei Árapatak református lelkésze volt. Itt született édesapja is, Jancsó Lajos 1823. augusztus 16-án, aki szintén református lelkész lett. Idővel a kolozsvári evangélikus-református főiskola igazgatója és természettan-számtan tanáraként dolgozott.[10] Ezért is érdekes és érdemes megjegyezni, hogy folytatásokban jelentették meg az Arany János által szerkesztett Szépirodalmi Figyelőben előbb „Goethe és Shakespeare"[11]-ről, majd Shakespeare[12]-ről írt értekezéseit. (Ükunokája, Jancsó Daniella erről mit sem tudva, 2007-ben, mint bölcsész Shakespeare-ből írta a doktori munkáját.[13]) A nála 9 évvel fiatalabb feleségét, Herda Anna Máriát (1832–1908) ebben a városban ismerte meg, akivel 1862. október 23-án kötött házasságot. Házasságukból hat gyermekük született, akik közül 3 korai gyermekkorban halt meg (Julcsi, Samu, Máriczi), így csak Mária leányukat, Lajos és Miklós (1868. 10. 14-én született) fiaikat tudták felnevelni. Kolozsváron a Református Kollégium közelében volt egy kis ház, amelyben a Kollégium alkalmazottai laktak, így a Jancsó család is. Jancsó Lajost 1881 nyarán súlyos betegség támadta meg – ekkor diagnosztizálták nála a prosztatarákot –, melybe 1882. február 15-én halt bele.[10] (Sajnos 48 év múlva Miklós is ebben a betegségben halt meg.)

Id. Jancsó Miklós életútja

„Habent sua fata libelli"
(A könyveknek is megvan a maguk sorsa.)
Ovidius



Miklós, aki gimnáziumi tanulmányait e Kollégium falai közt folytatta, apja halála után sem adta alább az osztályelsőségnél.[7] Apja elvesztését követően nagyon zárkózott lett és csak egyes tanárainak volt hajlandó megnyílni. Több pályamunkát készített, amelyek közül a legsikeresebb, amivel díjat is nyert, a természettan tanárának hatására 7. gimnazista korában írt munkája volt, melynek címe: „A rovarok metamorphosis ismerete".[10]

Érettségi után (1887), a Kolozsvári Magyar Királyi Ferenc József Tudományegyetem orvosi karára nyert felvételt, ahol 1892-ben avatták orvosdoktorrá. Első munkahelye a kolozsvári szemészeti klinikán volt. Egy évre rá viszont, mint belgyógyász kapott gyakornoki állást a Purjesz-klinikán, ahol 1896-ban első tanársegéddé nevezték ki. Tudományos kutató munkáit is ebben az intézetben kezdte el. 1901-ben egyetemi magántanárrá nevezték ki, így biztosítva látta anyagi helyzetét, hogy megnősüljön. 1902-ben feleségül vette Halász Jakab gyulafehérvári közjegyző leányát, Halász Fatime Paulát,[3] aki akkor 25 éves volt (Ő viszont már 34). (Halász Jakab felesége azon Mandel családból származott, akiknek Mátyás király adott engedélyt az Erdélybe történő betelepülésre.) Boldogságukat 1903. április 27-én született Miklós fiúk koronázta meg. Ám örömük nem tarthatott sokáig, mert mindhármukat megbetegítette a városban járványszerűen terjedő hastífusz és Fatime 1904. december 12-én a betegségbe belehalt.[10] Ezt a csapást soha sem tudta kiheverni Miklós. Fia nevelése mellett már csak orvosi és kutató munkájának élt.

1899-1901 között több tanulmányutat tett, melyek során olyan ötleteket is gyűjtött, amiket a kolozsvári új belgyógyászati klinika kialakításában, mint „tervező" felhasznált, ezzel is segítve Purjesz munkáját.[10]

Purjesz többször is lelki válságba került, mert szakmailag mellőzöttnek érezte magát. Hiába volt a sok kolozsvári siker, mégsem kínáltak neki tanszéki állást a pesti egyetemre. Budapestre történő vágyódásának eredményeként, 65 évesen lemondott a kolozsvári tanszéke éléről és a fővárosba költözött. Utódául az akkor 43 éves Jancsó Miklóst nevezték ki, aki az intézetet 1930-ig irányította. (Kolozsváron 1918-ig, majd Szegeden 1921-től 1930-ig.) Miklós maga mellé vette Elfer Aladárt és Purjesz Bélát.[3]

Az egyetemi építkezések során 1914 őszére készült el azon új kétemeletes nagy épület, melyet Lőte intézeteinek szántak. (Lőte József 1890-től volt az általános kór- és gyógytan egyetemi tanára.) Ám a háború kitörése miatt nem az általános kór- és gyógytan intézet költözhetett be, hanem részben hadikórház, részben a Pasteur Intézet kapott benne helyet.[10] Jancsót számára sokszor új, ám annál szomorúbb feladatok elvégzései várták az I. világháború borzalmai révén. Ezek kapcsán nevezték ki a fertőző kórház (Pasteur Intézet) vezetőjének, illetve elvállalta az Erdélyi Rokkantügyi Hivatal belgyógyászati főfelügyeletét is. Mivel a városban rendelkezésre álló orvosi személyzet száma igen alacsony volt, így az egyetemi oktatógárda kénytelen volt a hadikórházban is dolgozni. A Pasteur féle fertőző kórházban így lett munkatársa Bánóczy Margit doktornő, akivel a febris recurrens kutatás során előbb barátság szövődött, majd házasság lett.[10] [Bánóczy (Bánóczi) Margit (1883–1931. 05. 05.) orvosnő dr. Bánóczy (eredetileg, 1874-ig Weiss) József egyetemi tanár (az országos izraelita tanítóképző intézet igazgatója) leánya, előbb Somló Bódog kolozsvári bölcsész professzor felesége volt, aki a háború alatt édesanyja sírjánál lett öngyilkos. Ezután lett Jancsó Miklós bel-

gyógyász professzor neje, akivel a román megszállást követően Szegedre költözött. Annak halála után Budapestre költözött, ahol a Múzeum u. 9. számú házban lakott, ahol egy esti fürdés során a gázkályhából kiáramló gáztól eszméletét veszítette és a fürdővízbe került feje révén megfulladt. Rettenetes halálhíréről a másnapi újságokban emlékeztek meg. Ólomkoporsóját Szegedre szállították, ahol május 9-én temették el református szertartás szerint.[14]]

1918. december 22-én a román hadsereg megszállta Kolozsvárt, ám az egyetem elfoglalásáig még 1919. május 12-éig várt. Mint román egyetemet működtették tovább, amelynek „vendégszeretetét" még két évig élvezte Jancsó professzor, kivárva ezzel fia érettségijét. Így lett a magyar kolozsvári egyetem utolsó belgyógyász professzora.

Mivel a trianoni békediktátum után nem volt hajlandó felvenni a román állampolgárságot és felesküdni a román királynak, így többedmagával, közte a fiával és feleségével, Szegedre költözött. Mondhatni szegényen, mert a fia számára gyűjtött bankbetétje az inflációval megsemmisült. A kolozsvári tanszékét Iuliu Hatieganunak adta át, aki Purjesz és Jancsó szellemében, azok méltó utódjaként vezette 40 éven át az intézetet.[10]

A kolozsvári egyetem jogutódja az 1921. évi XXV. Törvénycikkely[15] értelmében a Szegeden létesített egyetem lett. Jancsó családjával és Purjesz Bélával 1921-ben érkezett meg Szegedre. Az apa itt lett az egyetem első belgyógyász professzora, a fia pedig itt kezdte meg egyetemi tanulmányait, és kapott 1928-ban orvosi diplomát. Még jóformán be sem fejezte a kolozsvári belgyógyászati klinika építkezéseit, máris újra kezdődött minden elölről, igaz új helyszínen. Először a fémipari iskola számára épített, de a háború alatt hadikórháznak használt Kálvária téri épületben lett kialakítva tanszéke, majd a magyar állam és Szeged szabad királyi város áldozatkészségével épült fel új intézetének épülete a Tisza parti új klinikai telepen.[16]

1929 őszén prosztatarák fejlődött ki nála, amit igyekezett titkolni még fia előtt is. Betegen, nagy fájdalmak közepette is irányította új klinikája felépülését és berendezését, de új dolgozószobáját már nem tudta elfoglalni. Anélkül, hogy megoperáltatta volna magát, hosszú szenvedés után 1930. július 19-én halt meg.[3, 10]

Intézményének élére, azaz utódjául Purjesz Bélát óhajtotta, aki a kolozsvári iskola méltó folytatója lett volna, ám a klinikai vezetés Budapestről a Korányi-féle intézetből hívta meg Rusznyák Istvánt.

Tudományos eredményei, sikerei

Jancsó a Purjesz vezette klinikára kerülve a betegek gyógykezelése mellett kutató munkát is folytatott. Munkássága négy nagy téma köré csoportosult: malária, tuberkulózis, febris recurrens, typhus abdominalis. Persze érdeklődött más témák iránt is, pl. syphilis, vagy trichinosis.

Munkatársaival, napi rendszerességgel végzett mikroszkópos vérvizsgálatokat. A vércsepp tárgylemezen történő egyenletes elterítésének módjáról német nyelvű közleményben számoltak be.

Rovartani szakismerete révén hamar megtalálta a számára leginkább megfelelő tudományos témakört.

Az első kutatási sikereit a malária [mal aria (olasz)] – rossz levegőt jelent magyarul (valaha azt hitték, hogy a betegség kiváltó oka a mocsarak káros kigőzölgésének a belégzése – okozta láz okának megállapítása hozta. Kutatási ötletül ehhez a témához a következők miatt nyúlt:

a. 1894-ben Kolozsvár környékén malária endémia volt,
b. Sir Ronald Ross 1895-ben megjelent cikke, mely a szúnyogok közti gazda szerepéről szólt a malária terjesztése kapcsán,
c. olasz parazitológusok eredményei a malária kapcsán,
d. a társadalmi szükséglet megoldása.

A laboratóriumi vizsgálatok eredményeiről Jancsó Miklós és Rosenberg Mór 1895. július 14-én az Erdélyi Múzeum Egylet orvos-természettudományi szakosztályülésén tartottak előadást, amelyben igazolták az olasz Bartolomeo Camillo Emilio Golgi vizsgálati eredményeit.[17] 1901-ben „házi" maláriajárvány tört ki a laborban tartott termoszból kiszabadult szúnyogok révén. A betegek véréből viszont sikerült kimutatni pl. a falciparumot, amellyel előzőleg a szúnyogokat fertőzték. Ez a malőr igazolta be igazán a szúnyog köztigazda szerepét a maláriában. Id. Jancsó Miklósnak sikerült elkülöníteni a malária tertina, quartana és tropica parazitáit.[18] Jancsónak ebben a témában 24 publikációja és két nagyobb műve jelent meg. Az egyik az MTA támogatással 1906-ban „Tanulmány a váltóláz parasitáiról" címmel – amelyben 14, részben színes táblázat, 344 saját kézű rajz és több fényképfelvétel található. Ezért a munkájáért Mészáros-díjban részesült. A másik, 1913-ban „A malária kór- és gyógytana" címen jelent meg. E témában még 1921-ben jelent meg az Orvosképzés folyóiratban „A visszatérő láz terjesztői és a fertőzés módja" című írása.[19] Összességében, kísérletekkel igazolta a malária plasmodium fejlődését szúnyogokban és emberben, tisztázta az ivaros fejlődés menetét, valamint a lappangási és az inkubációs időt, emberben. A maláriával kapcsolatos kutatásának lényegét talán ő fogalmazta meg legjobban: „A Plasmodium praecox által előidézett lázak a szubtrópusi vidékek legnagyobb csapásai, emiatt lakatlanok és megműveletlenek a Föld legtermékenyebb helyei, évente milliók és milliók betegednek meg ezeken a vidékeken, ezrek és ezrek jutnak kora vénségre, s pusztulnak el minden évben. amelyek népe kipusztult, vagy elköltözött és az egykori magas kultúra nyomait csak romok mutatják." – ma is megszívlelendő gondolatok és csak ideig, óráig tart, hogy kb. 90 éve nincs térségünkben jelen ez a betegség. Ugyan a folyók szabályozása és a

mocsarak lecsapolása miatt elveszítette aktualitását, de a Föld globális felmelegedése miatt, mint Damoklész kardja lebeg felettünk.

A kinin, vagy metilénkék alkalmazásával sikerült a lázrohamokat csökkentenie.

1917-ben Julius Wagner-Jauregg szifiliszes betegeit úgy gyógyította, hogy mesterségesen fertőzte meg őket maláriával, mely módszeréért 1927-ben fiziológiai Nobel-díjban részesítették. Az ötletet Jancsó is átvette és 130 betegét részesítette ebben a terápiában, amivel a gyógykezelésben siker ért el. Erről 1926-ban az Orvosképzés folyóiratban írt „Az oltási váltólázról" címen tanulmányt.

Az I. világháború alatt a déli fronton hatalmas malária járvány is szerepet játszott abban, hogy a harcvonal mindkét oldala megbénult.

Következő nagy kutatási területe a gümőkór vizsgálatával volt kapcsolatos. Purjesz jóvoltából 1899-1901 között több tanulmányutat tehetett, többek közt a berlini Robert Koch intézetében és a breslaui belklinikán, ahol Leyden előadási tetszettek neki a legjobban.[10] A gümőkorral való kutatási alapötletet részben a Koch intézeti munkája adta, részben annak ismerete, hogy Magyarországon az 1901-es statisztikai adatok szerint a halálesetek 25%-áért a tbc volt a felelős. A betegség terjedési sebessége összefüggésben áll a rossz életkörülményekkel, ezért nevezik a nyomor betegségének is. Kolozsváron Elfer Aladárral közösen végzett kutatási eredményeikről több közleményben is beszámoltak. Az MTA támogatásával 1910-ben megjelent az „Összehasonlító vizsgálatok a gyakorlatilag fontosabb saválló bacillusokkal" című munkájuk, amelyért Rózsay-díjban részesültek.[19] Munkájukkal igyekeztek bizonyítani, hogy nemcsak Mycobacterium tuberculosis okozhat gümőkort, hanem Mycobacterium bovis, a Mycobacterium africanum, a Mycobacterium canetti és a Mycobacterium microti is. Jancsó és Elfer kutatásai döntően a M. bovis-ra vonatkoztak. Mivel a kolozsvári kutatásaikkal érdemben új eredményeket nem hoztak – némely megfigyelésben ugyan megelőzték a külföldi kollégákat, de azokat nem eléggé erélyesen ismertették – munkájuk nemzetközi szinten feledésbe ment. E témában nevük kimaradt a tankönyvekből.

Az I. világháború harcterein nemcsak a súlyos sérülések szedték áldozataikat, hanem a higiéniai hiányosságokból eredő betegségek is. Azzal, hogy a kolozsvári fertőző kórház vezetője lett Jancsó, már kézenfekvően adódott harmadik kutatási témája. A háború előremenetelével a katonáknak nemcsak a pihenési ideje és az étkezési adagja csökkent, hanem a katonák ruházata is elrongyolódott az időjárásnak, a katonai árkoknak és a hátország szegényedésének köszönhetően. Ennek következményeként járványszerűen jelentek meg a döntően a ruhatetvek által terjesztett betegségek, a kiütéses tífusz és a visszatérő láz. Kolozsvárra behurcolt járványt okozó háborús megbetegedés első eseteit Jancsó ismerte fel, majd szervezte meg a védekezést.[10] Ugyanis a Fellegvárba integrált szerb foglyok közt kitört a recurrens járvány, bár ezek a betegségek főleg az orosz frontvonalon szedték áldozataikat.

Magyarországon az 1890-es, 1900-as években nemcsak a malária okozott megbetegedést, hanem a fertőzött vizek miatt a hastífusz is, amely a világháború alatt ismét felütötte a fejét. Ezért is volt fontos Gruber-Widal csöves szerológiai vizsgálata, amelyet Kolozsváron Jancsó és Rosenberg használt fel.

1910-ben került forgalomba a szifilisz gyógykezelésére sikerrel alkalmazott „Salvarsan" (3,3' -diamino-4,4'-dihidroxi-arzenobenzol-dihidroklorid) nevű gyógyszer, aminek kapcsán kezdett el foglalkozni Jancsó az arzenobenzol-származékok szervezetben történő működési mechanizmusával. Kutatási munkáját fia segítette, akivel először 1925-ben számoltak be eredményeikről. Ez alkalommal lett id. Jancsó Miklós a Királyi Magyar Orvosegyesület levelező tagja. Munkájukról végül 1928-ban „A salvarsan és rokon arsenobensol származékok" címen írták meg tanulmányukat, amit Tauszk-díjjal jutalmaztak. „Fontos kérdőpont az, hogy minő szerep jut a reticuloendothel (R. E.) sejteknek a chemotherapeutikumok hatásmechanizmusában." – írták művükben.[20] Végül ifj. Jancsó Miklós tisztázta a RES-nek (retikuloendothel rendszer), a falósejteknek és az immunológiai történéseknek szerepét a kemoterapeutikumok gyógyító hatásában. Ezen kutatómunka volt az id. és ifj. Jancsó „váltóbotja". A következő évtől az ifjú Jancsó Miklós újabb kutatási témákban mérettette meg magát. A sors különös elrendelése, hogy a Kolozsvárról Szegedre költözött Egyetemen két olyan zseniális kutató is dolgozott, akik a szegedi paprikán át kerültek közeli kapcsolatba és tudtak elérni világraszóló eredményeket. Szent-Györgyi Albert a paprikából állította elő a C-vitamint, Jancsó Miklós pedig a paprikából kivont kapszaicinnal ért el világraszóló eredményeket. Rövid élete alatt kétszer kapott Kossuth-díjat (1948, 1955), fő kutatási területei a kemoterápia, tárolási mechanizmusok, neurogén gyulladás, hőreguláció, véralvadás és gyulladás kapcsolata volt. A kapszaicinnal kapcsolatos félbeszakadt kutatásait az ő fia, Jancsó Gábor folytatta, így adva tovább a képzeletbeli „váltóbotot". Jancsó Gábor Szegeden született 1948. augusztus 08-án, így őt is Isten éltesse 70. születésnapja alkalmából! Jancsó Gábor kutatási területe: az érzőrendszer anatómiai és funkcionális szerveződése és a kapszaicinszenzitiv neuronok morfológiája. De ez már egy másik történet!

Summa summarum

Id. Jancsó Miklós szikársága székelységében keresendő. Azt tartották róla, hogy zárkózottsága mellett egyes munkatársakkal cinikusan, csipkelődve beszélt. Pedig ez is székelységéből eredt, mert a székely emberek keveset beszélnek, ám akkor lényegre törően és sokszor velősen (mint amilyenek általában a székely viccek). Erős hitének köszönhető, hogy teremtőjével szemben soha nem lázadt fel. Elfogadta, hogy annyi

csapás ellenére sem tért le a sors által kijelölt útról. Talán az is székelységének és erős hitének köszönhető, hogy betegségét akkora méltósággal viselte. Amíg lehetett, még fiának sem szólt bajáról – ne zavarja meg szakmai munkájában –, nem műtette meg magát, nem bízott gyógyulásában, inkább igyekezett befejezni addigi feladatait, közte az új intézetének beköltöztetését és otthon teremtését. Betegeinek gyógyítása, a tudományos kutatások és egyetlen fiának nevelése töltötte ki életét. Szakmai karrierjét is sok küzdelemmel érte el, ám feljutott a csúcsra, ha az egyetemi tanszék vezetése annak számít. Nagy újrakezdő volt, ahányszor útjába buktató állt, annyiszor kezdte újra. Akár szakmai téren – kutatásai során, vagy klinika építés esetén –, akár magánéletben. De munkatársainak, sőt fiának sem engedte meg, hogy könnyebb utat válasszanak. Nem véletlen, hogy id. Issekutz Béla 1968-ban írt könyvében oly szépen emlékezik meg a két Jancsó Miklósról, a tanáráról és a tanítványáról.

Munkásságát összegezve:

Id. Jancsó Miklós a Purjeszi-iskola folytatójaként a kolozsvári és szegedi egyetemek belgyógyász klinikáinak megalkotása mellett, a betegeinek gyógyításán és az oktatáson túl kutatással is foglalkozott. Kutatási területei négy nagy téma köré csoportosultak: malária, tuberkulózis, febris recurrens, typhus abdominalis. Persze érdeklődött más témák iránt is, pl. syphilis, vagy trichinosis. A korszakra jellemzően 53 közleményéből 39 magyar, 11 német, 2 francia és 1 angol nyelven íródott. [Csak viszonyításképpen, az idők változására, fia 72 közleményéből már csak 12 volt magyar, a többi idegen (42 német, 18 angol) nyelven íródott.[3]]

Világviszonylatban is kiemelkedő eredményeket a malária kórokozóinak kutatásában ért el. Különösen értékesek a malária etiológiájára vonatkozó megállapításai. – Még több mint 80 év múltán is egy amerikai dolgozatban másfél oldalon hivatkoztak Jancsó írására. [Barbour AG, Dai Q, Restrepo BI, Stoenner HG, Frank SA Pathogen escape from host immunity by a genome program for antigenic variation. *PNAS 103: 18290-95 (2006)*.]

Németországi tanulmányútját követően a gümőkórral, a háborús események folytán a recurrens fertőzésekkel foglalkozott. Vizsgálta még az arzenobenzol és azok származékainak biológiai hatásait.

Kutatási sikereit saját korába beágyazva szabad értékelni, mert akkor érthető meg igazán nagysága és úttörő tevékenysége. Születésének évfordulója adott alkalmat elődeink előtti tisztelgésre, és lehetőséget ad arra is, hogy erőt merítsünk, a betegek gyógyítása mellett mennyire fontos a jövő nemzedék oktatása, illetve mindig a lakosságot érintő nagy kérdések vizsgálatát és azok gyakorlati megoldását szorgalmazzuk, amelyhez csak másodlagosan fontos az anyagi háttér.

Irodalom

1. **Szögi L:** History of Eötvös Loránd University in pictures [Az Eötvös Loránd Tudományegyetem története képekben] ELTE Eötvös Kiadó, Budapest, 2015. [Hungarian]
2. **Molnár L:** History of the Building of the faculty of medicine in Budapest [A budapesti Orvoskar kiépítésének története] Budapest, [Hungarian]
3. **Hun N:** senior Miklós Jancsó died 50 years ago [50 éve hunyt el id. Jancsó Miklós] Orvosi Hetilap; 1980. 121. évf. 26. sz. [Hungarian]
4. **Alexander E:** Jewish doctors from Hungary [Zsidó származású magyar orvosok] Papadoskonyv.hu; 2011. [Hungarian]
5. **Fazekas T:** István Rusznyák's Internal Medicine clinic in Szeged [Rusznyák István szegedi belgyógyászati klinikája] Orvostörténeti Közlemények. 2003. 48. évf. 1-4. sz., 57. old.
7. **Szállási Á:** senior Miklós Jancsó [id. Jancsó Miklós] Orvosi Hetilap; 1975. 116. évf. 18. sz. 1051. [Hungarian]
8. **Nagy I:** Hungarian families crests and generation tables I-XII. [Magyarország családi czímerekkel és nemzékrendi táblákkal. I-XII.] Pest 1857-1868; V. kötet 295-296. [Hungarian]
9. Origin of Jancsó families [Jancsó családok eredete] https://www.jancso.csaladaink.hu [Hungarian]
10. **Issekutz B:** senior Miklós Jancsó and junior Miklós Jancsó, two medical scientists [Id. Jancsó Miklós és ifj. Jancsó Miklós, a két orvostudós] Budapest, 1968. [Hungarian]
11. **Jancsó L:** Goethe and Shakespeare [J/ancsó/ L/ajos/ Goethe és Shakespeare] SZF,11/1. /1861-62/. 225-228, 241-244, 257-260, 273-275 1. [Hungarian]
    (SzF = Szépirodalmi Figyelő, szerkesztette: Arany János, Kolozsvár.)
12. **Jancsó L:** Shakespeare. SZF.II/2. /1862/, 65-68, 81-84, 97-99 1.) [Hungarian]
13. **Daniella Jancsó:** Excitements of Reason. The presentation of Thought in Shakespeare's Plays and Wittegenstein's Philosophy; Universitätsverlag Winter, Heidelberg, 2007
14. South Hungary [Délmagyarország] 1931.VII. évf. 104. szám [Hungarian]
15. XXV law of 1921. years [1921. évi XXV. Törvénycikkely] https://www.net.jogtar.hu [Hungarian]
16. **Engel R:** The History of the Internal Medicine and Department of the Hungarian Royal Francis József University [A M. Kir. Ferenc József Tudományegyetem belgyógyászati klinikájának és tanszékének története] 1872-1930; Szeged,1931. 4. [Hungarian]
17. **Lukács D:** senior Miklós Jancsó The memory of Professor Miklós Jancsó for a hundred-year anniversary of his birth [Id. dr. JANCSÓ Miklós professzor emlékezete születésének száz éves évfordulója alkalmából] Dr. Kassai Tibor szerkesztő: Parasitologia Hunagrica 2. kötet 16. [Hungarian]
18. **Nemes Cs:** History of medical [Orvostörténelem] Debrecen, 2008. 283. [Hungarian]
19. University of Szeged 1921–1995 Almanac [Szegedi egyetemi almanach 1921-1995] II. Szeged. 1996. 153. [Hungarian]
20. **id. Jancsó M. és ifj. Jancsó M:** A chemotherapiás arsenobenzolszármazékok retículoendothelialís halmozódásának jelentősége a chemotherapiás hatás szempontjából; 1928. IV. rész 232. [Hungarian]

Levelezési cím: Dr. Szabó Attila
4026 Debrecen, Bethlen u. 4.
Tel: +36 52 416654; +36 30 2793840
e-mail: szabo64a@gmail.com

KARINTHY FRIGYES AGYMŰTÉTE

Dr. Buzády Tibor



Karinthy Frigyes fényképe az 1930-as években

Dr. Buzády Tibor Stockholmban megtalálta Karinthy Frigyes agyműtétjének dokumentumait, 1976-ban közreadta azok egy részét. A kórházi lázlap, a műtét kapcsán született levelezés és néhány fotódokumentum irodalomtörténeti értékű. A leveleket dr. Buzády Tibor fordította, és a kórtörténetet megjegyzésekkel látta el.

Karinthy Frigyes műtétével kapcsolatos levelezés

(Dátum nélküli német nyelvű levél 1936. június elejéről, Saltsjöbadenből.)

Tisztelt Professzor úr!

Nem tudok új szavakat alkotni, a szótárban csak így áll: Köszönöm. De jól tudom, hogy mit is köszönhetek Önnek! Megkísérlem, hogy méltó legyek barátságára. Minden bizonnyal az Ön művészetének és hivatalának apostolává váltam.

Őszinte megbecsüléssel: Karinthy Frigyes (a cisztával és angiomával Magyarországról).

(Karinthy németül írt levele Olivecronához, valószínűleg 1936 augusztusában.)

Tisztelt Professzor úr!

Talán emlékszik rám – Ön operált meg május 6-án kisagyi cisztával és angiomával; majd elhagytam három hét múlva kórházát. Mint ember megkíséreltem hálámat kimutatni; mint orvosi eset, kötelességemnek érzem, hogy 9 hét múltán közöljem Önnel állapotomat.

Miután elhagytam a kórházat, Saltsjöbadenben üdültem még 12 napig. Nem számítva a néhányszori hőemelkedést, azóta jól érzem magam. További két hét múlva Londonba utaztam, ahol is egy hetet töltöttem el gyengélkedve ugyan, de panaszok nélkül. Ostendében, hazafelé utaztamban, gyomromat homárral elrontottam, és Bécsben ki kellett szállnom a vonatból. 39 fokos lázban és hányásoktól kínozva feküdtem ott három napot. Visszatértem szülőhazámba, ahol még további három hétig lábadoztam Budapest közelében, Hűvösvölgyben.

Két hete láztalan vagyok, étvágyam jó, 5 kg-ot híztam. Fejem nem fáj, nem hányok többé, látásom 85-90%-kal javult, összehasonlítva a műtét előtti látásommal. Csupán egy szimptóma nyugtalanít: a legkisebb megerőltetésnél is egy nem erős, de zavaró szédülés lép fel, akárcsak a napszúrásnál. Szeretném tudni, hogy eme szimptóma gyakori velejárója-e az ilyen operációknak, az Ön engedélye nélkül azonban nem akarok itteni ideggyógyászhoz vagy sebészhez fordulni.

Ha Ön ebben az ügyben rövidke tanácsot adna (akár közvetett úton is), nagyra értékelném.

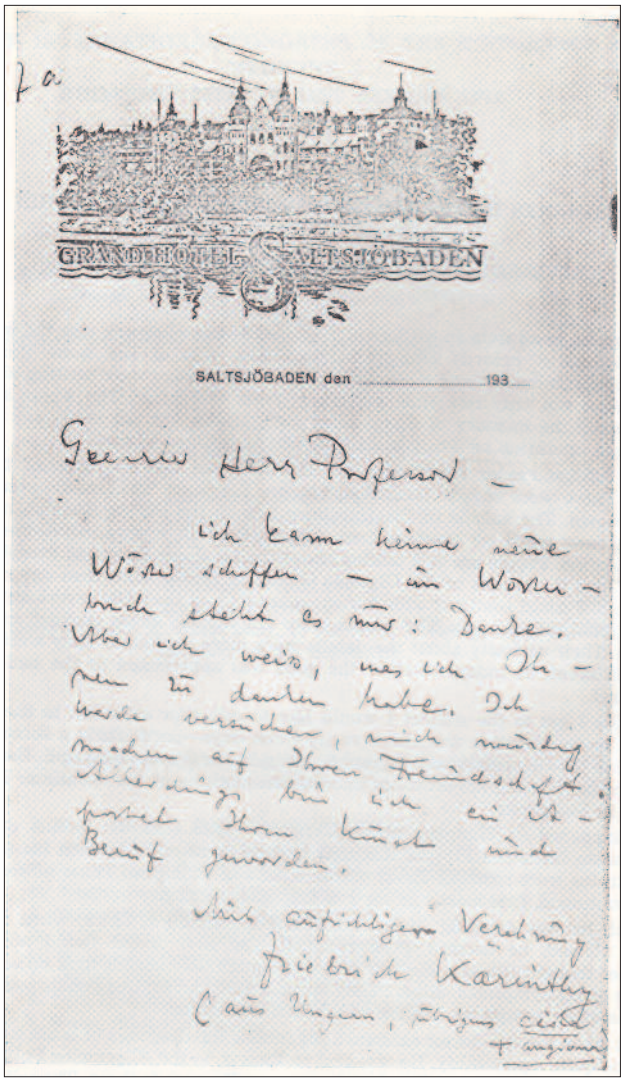
Mindezektől függetlenül kérem Önt, hogy engem a leghálásabb tisztelői közé soroljon.

Nagyrabecsüléssel: Karinthy Frigyes

(Karinthy németül írt levele Olivecronához, Budapest 1937. március 22-én.)

Mélyen tisztelt Professzor Úr!

Mellékelten küldöm regényem német fordítását („Utazás a koponyám körül”). A könyv tárgya a stockholmi kalandom és hőse… A regény a közeli hónapokban fog magyarul megjelenni, de minden bizonnyal majd más nyelvre is lefordítják. Természetes, hogy az Ön értékes véleményére is kíváncsi vagyok. Talán nem tartja ezért szerénytelennek abbeli óhajomat, ha arra kérem, hogy szakítson időt könyvem elolvasására! Főleg az lenne tanulságos számomra, ha meggyőzne, hogy a



Karinthy köszönőlevele Olivecronához

tudományos valóságot nem ferdítette el az én művészi valóságom. (De végső soron a kettő nem ugyanaz?)

Fogadja szívélyes üdvözletemet. Arra kérem, hogy munkatársainak is közvetítse mély hálámat.

Karinthy Frigyes
Bp. Reviczky u. 5.

(Karinthy Frigyes németül írt levele Olivecronához, Budapest, 1937. április 16.)

Mélyen tisztelt Professzor Úr!

Bátorkodtam regényemnek (Utazás a koponyám körül) – ha nem is végleges – fordítását a múltkoriban Önnek elküldeni.

Bár nem vagyok benne biztos, hogy adódott már alkalma könyvem átlapozására, volna mégis egy szerény kérdésem a regény megjelenését illetően. A könyv német, sőt valószínűleg svéd nyelven is meg fog jelenni, és ezért rendkívül fontos számomra annak a tudata, hogy Önnek, mint a regény főhősének nem zavaró-e, vagy bármi módon nem kényelmetlen-e a személyes szerepeltetés. Az én őszinte írói önérzetem szerint jómagam, mint páciens, nem követek el indiszkréciót, habár az egész dolog engem is előnytelen színben tüntet fel. (Ne feledjük, hogy a páciens nem tett esküt a titoktartásra.) Ámbár tévedhetek. Minden attól függ, hogy Ön a nyilvánosságtól való tartózkodást fontosabbnak tartja-e, mint a közérdeket. (Ön oly magasan áll, hogy a szerénység luxusát megengedheti – ellentétben velünk, írókkal.) Mindezeken kívül, higgye el, az ízlés dolgában én is olyan kényes vagyok, mint Ön a testi dolgokban. Isten őrizzen attól, hogy hálátlan legyek Önnel szemben, még akaratlanul is!

Kérem Önt, hogy ha úgy véli, hogy becses személyének a regényben való említése ártana orvosi jó hírnevének, azonnal tudassa velem, hogy legyen időm a hibák kijavítására, és hogy az eljövendő külföldi kiadásokban az Ön neve helyett egy fiktív nevet közölhessek.

Válaszát nagyrabecsüléssel várom, őszinte tisztelettel üdvözlöm.

Karinthy Frigyes

(Karinthy németül írt levele Olivecronához, dátum nélkül)

Nagyrabecsült Professzor Úr!

Engedje meg, hogy Kertész S. urat Önnél beajánljam. Bizalommal fordult hozzám felesége ügyében: annak ugyanis valószínűleg szintén agydaganata van.

Sokat köszönhetünk Önnek. Egyúttal küldök egy példányt az „Utazás” olasz kiadásából.

Skol, az új évre!

Szívélyes üdvözlettel tisztelője
F. Karinthy

(Karinthy németül írt levele Olivecronához 1937. augusztus 14-én)

Igen tisztelt Professzor Úr!

Sietek és megírom ezt a levelet, nehogy a színlelt szeméremtől indíttatva megbánjam az írást. Meg vagyok győződve arról, hogy Ön abból a kevésből is, amelyet rólam tud, már el fogja hinni, hogy nem irodalmi hivatkozásról van szó. Akárcsak Ön, úgy én is, az objektív valóságot a személyes szempontok fölé helyezem.

Olvasta már az „Utazás a koponyám körül” című regényemet. Magyarországon óriási sikere volt, és külföldről is (Amerika, Franciaország, Olaszország) kaptam már kiadói ajánlatokat az illetékes nyelvterületek-

re való szerzői jogok eladására. A TEMPS július 28-i számában hosszabb cikk jelent meg, amely a regénnyel foglalkozik. Mindezt nem azért idézem, hogy magamat dicsérgessem, csak azért, hogy nyilvánvalóbbá tegyem, van némi okom feltételezni, hogy helyeset és hasznosat tettem.

Itteni kiadóm elküldte a német fordítást a stockholmi Bonnier cégnek Svédország számára. Siettető levelünk ellenére sem kaptunk még választ, immár fél éve. Tegnap – éppen amint több külföldi ajánlat is érkezett hozzám – végre befutott a válasz. A svéd kiadó minden megjegyzés nélkül elutasította a mű publikálását.

Nagyon jól tudom, hogy minden kiadónak magánügye, hogy milyen ízlése van – ehhez az írónak semmi köze nincs. Ebben az esetben kivételesképpen mégsem tudok kibékülni a gondolattal.

Ne vegye rossznéven tőlem, Professzor Úr, hogy minden gyakorlati szándék nélkül Önhöz fordulok. Nem tehetek arról, hogy Ön volt az első, akire gondolnom kellett, amikor a levél tartalmát közölték velem. Nos, megkérdezheti tőlem, hogy mit is akarok egy orvostól egy irodalmi kérdésben. Én azonban kimondom – irodalom ide, tudomány oda – hogy Ön volt az, aki előtt az agyam meztelenül kitárult, és Ön nekem szüntelenül azt jelenti, amit egy asszonynak az első férfi, akire állandóan visszagondol, amikor meg akarják erőszakolni.

Vegye inkább úgy, hogy ismét egy orvosi tanácsot kérek Öntől. Mielőtt ettől a méltánytalannak vélt eljárás okozta bosszúságtól, amely most homloki agylebenyemet önti el, és oda is kapok egy agydaganatot, kérem Önt, hogy kezdje el a megelőző kezelést néhány megnyugtató szóval. Ne tartson beképzeltnek, de ezt a visszautasítást, éppen Stockholmból, nem tartom igazságosnak. És mert nem igazságos, nem lehet természetes sem. Feltételezem, hogy irodalmon kívül oka van. Talán olyan oka, melyről én még kevesebbet tudok, és amely fölött még kevésbé ítélkezhetek, mint Ön.

Megkérem ezért, hogy ha valami okot sejt vagy tud, közölje velem. Remélem, hogy nem kell a legteljesebb diszkrécióról biztosítanom Önt, akinek oly sokat köszönhetek, és aki velem szemben mindig olyan nemes lelkű és figyelmes volt.

És még egy kérésem lenne, de nem orvosi. Inkább irodalmi természetű tanácsot kérnék. Ön szerint megérné-e a fáradtságot, hogy egy másik svéd kiadóhoz forduljak? És ha igen, akkor melyikhez?

Fogadja őszinte nagyrabecsülésemet!

Tisztelője:
Karinthy Frigyes



Karinthy Frigyes a Gellért-fürdőben

A kórisme nehézségei

A szimptómák megjelenésekor nemcsak barátai és az orvosok döbbentek meg: a diagnózis idején Budapest esett kétségbe. Stockholmi utazásakor már az egész ország a humorista-filozófus esetével foglalkozott. Manapság, harminc év múlva, még mindig utaznak az irodalmárok és az olvasók Karinthy koponyája körül…

Egy orvosnak különösen érdekfeszítő, sőt tanulságos megtudnia, hogy mi megy végbe egy halálra ítélt agydaganatos lelki világában, különösen, ha az író nemcsak a könnyed szavak művésze, hanem kritikus és bölcselő is.

Karinthy Frigyes ismerte a napi élet grimaszait, járt már Faremidóban és Capillériában, így hát felkészült a fantasztikus helyzetekre. A jó filozófusban mindig van humorérzék, és fordítva: a mély humor egyben filozófia is. Elég otthonosan mozgott az anatómiában, ismerte a fiziológia, sőt az alkalmazott orvostudomány kifejezéseit is. Nyelvi zsenialitása közismert. Adottak voltak tehát a feltételek egy nagyszerű mű, az Utazás a koponyám körül megírására.

A harmincas évek végén az ország Karinthy Frigyes műtétéről beszélt. Ilyen agydaganatot akkoriban nálunk még nem mertek operálni. Így a svéd agysebész, Herbert Olivecrona a magyarok szemében afféle félistenné emelkedett fel.

Az öregek jól emlékeznek még a szenzációra, a fiatalabbak pedig lépten-nyomon találkoznak vele. Ebben a cikkben azt szeretném hangsúlyozni, hogy Karinthy a manapság „divatos” műfaj, a betegek élményregényében úttörő és nagyszerű volt. Az „Utazás” nemcsak jó irodalmi alkotás, nemcsak szórakoztató és bölcselkedő könyv, hanem irodalomtörténeti jelentőségű mű is.

Karinthyt a Serafiner Kórházban operálták meg. Karinthyné a „Cosmopolitan” szállodában lakott a műtét idején. Az utókezelés idején a Stockholmtól 25 km-re lévő Saltsjöbadenben, a Nagy Szállóban laktak Karinthyék. Ez a tenger melletti üdülőtelep a stockholmi jómódúak rezidenciája.

Minthogy a svédek, vendek és gótok királysága vagy 200 éve nem viselt háborút, valószínűnek tartottam, hogy valahol a városban meglelem Karinthy Frigyes kórlapjait. Sokat nyomoztam a sárguló papírok után, mert az osztályok költöztetése itt is divatban van. Az idegsebészet iratai végül is a Karolinska pincéjébe kerültek. Karin Welander titkárnő segített a nyomozásban. 1936-ban, a műtét idején, ő már kezdő irodistaként Olivecrona osztályán dolgozott, és az is meglehet, hogy a makulátlan kórtörténeti szöveget, a vizsgálati eredményeket éppen ő maga gépelhette le akkoriban. Személyesen ugyan nem emlékezett Karinthyra, a nevét is betűznöm kellett a számára. De amikor az „Utazás”-t kihúztam a zsebemből, fröken Welander rögtön kapcsolt. Azonnal rávágta, hogy a könyv svédül is megjelent valamikor réges-régen, de ő másra nem emlékszik. A legkisebb lelkesedést sem árulta el az író neve és irodalmi munkássága említésekor. Ez fájt ne-



Karinthy Frigyes rajongói körében

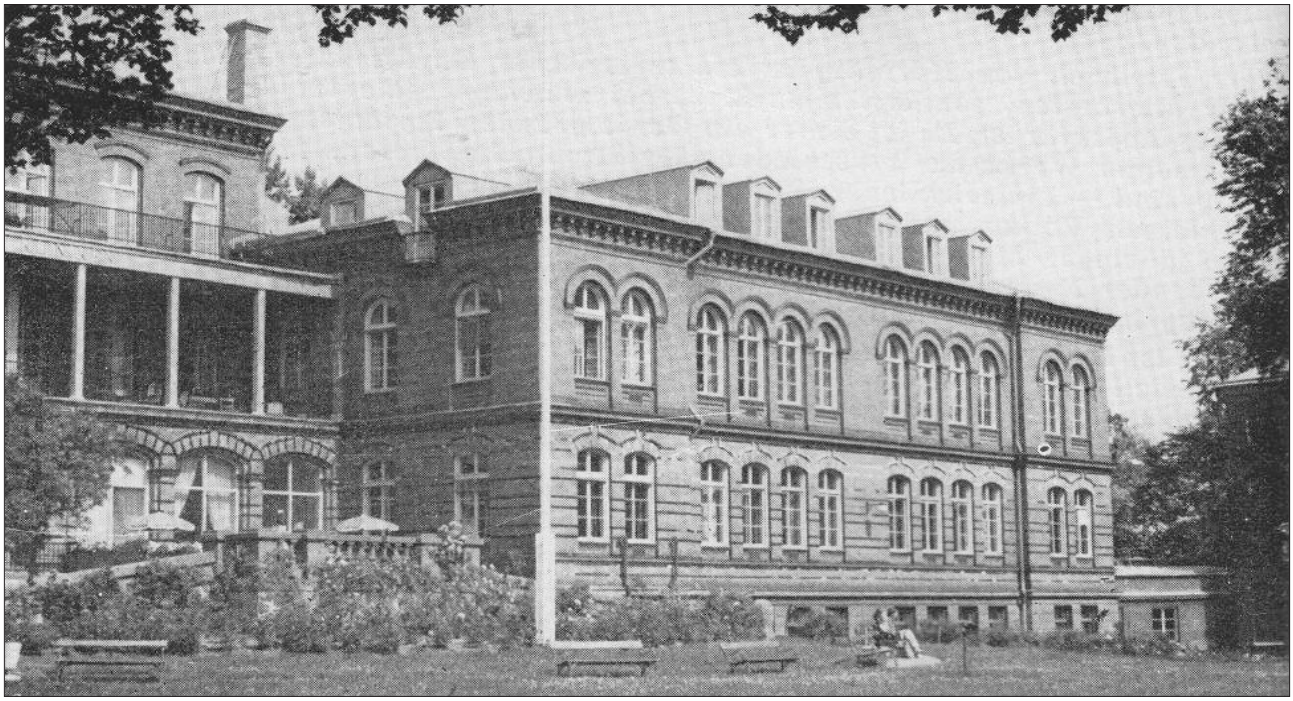


Az „Utazás a koponyám körül" első kiadásának címlapja

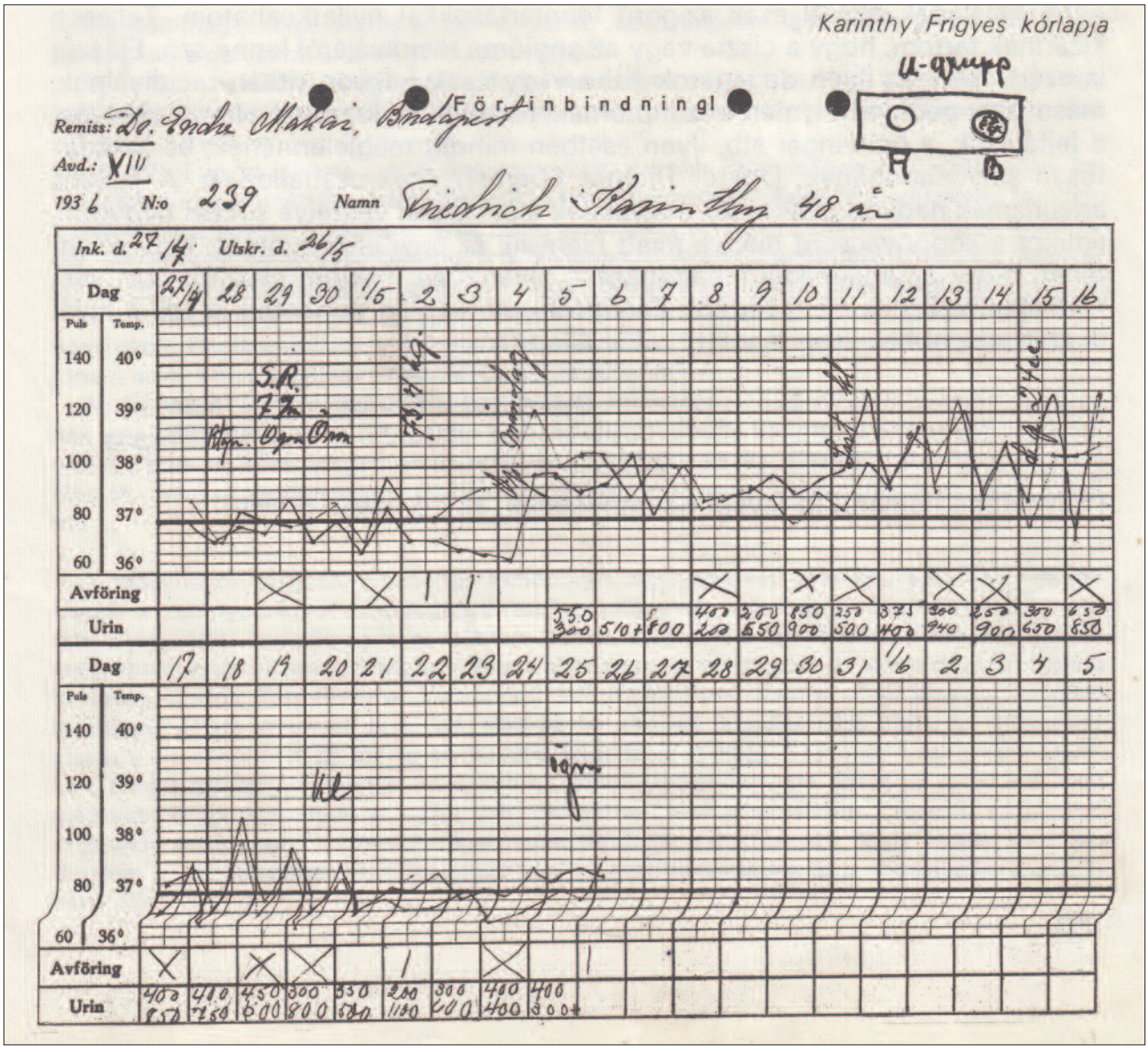
kem, hiszen én tudatában voltam, hogy egy irodalomtörténeti gyöngyszemet találtam ebben a kórházpincében. De neki fogalma sem volt arról, hogy milyen zseniális emberről van szó. Lehet, hogy túl sokat vártam egy öregedő titkárnőtől, hogy egy negyven évvel ezelőtt történt műtétre és egy régen olvasott, vagy nem is olvasott könyvre jobban visszaemlékezzék. De mégis…

A Serafiner kórházat az 1960-as évek házbontási őrülete idején halálra ítélték. Szerencsére az agilis és ravasz igazgató főorvos húzta-halasztotta a kiköltözést. Most, a 70-es években az építészek megkegyelmeztek a régi házaknak. A Serafinert kicsinosították, és belül is fejlesztették. Megvan a saltjöbadeni Vörös Kunyhó is, ahova Karinthy Frigyes lábadozása idején feketézni járt. A cukrászdarész ugyan bezárt, most lakás, másik oldalát pedig kisvasútállomásnak használják. Karinthy kávét felszolgáló, szőke Solvejgje megöregedett, képeslapokat és újságokat árul, és ma is olyan fanyar, mint annakidején, amikor őméltósága elkedvetlenítette az írót.

Karinthy Frigyes könyvében 1936. március 10-e táját jelöli meg, amikor keresztrejtvényejtés közben dübörgő hallucinálást észlelt. Úgy tűnt neki, mintha vonatok zakatolnának Pest utcáin. A budapesti vizsgálatok után Bécsben is megvizsgálták őt. (Karinthy orvosnő felesége Bécsben dolgozott.) A Wiener Poliklinik kórlapja szerint már 1935 karácsonyán kezdődött ez a „rythmisches Klopfen". A svéd jegyzetek szerint is már legalább négy hónapja volt beteg. „1936. április 27-én vették fel az agysebészeti osztályra, és május 5-én operálták meg." Karinthy közölte az orvosokkal, hogy immár húsz éve szenved a vissza-visszatérő nyaki és tarkófájdalmaktól. A rosszabbodás 1935 karácsonya táján



A királyi Serafiner Lovagrend Kórháza Stockholmban



Karinthy Frigyes kórlapja a Serafiner Kórházban

következett be. Fejfájásai és a zakatolások eleinte egy vonathoz méltó menetrendszerű pontossággal mindig este 7-kor jelentkeztek, később állandósultak. Februárban már a látása is rosszabbodott.

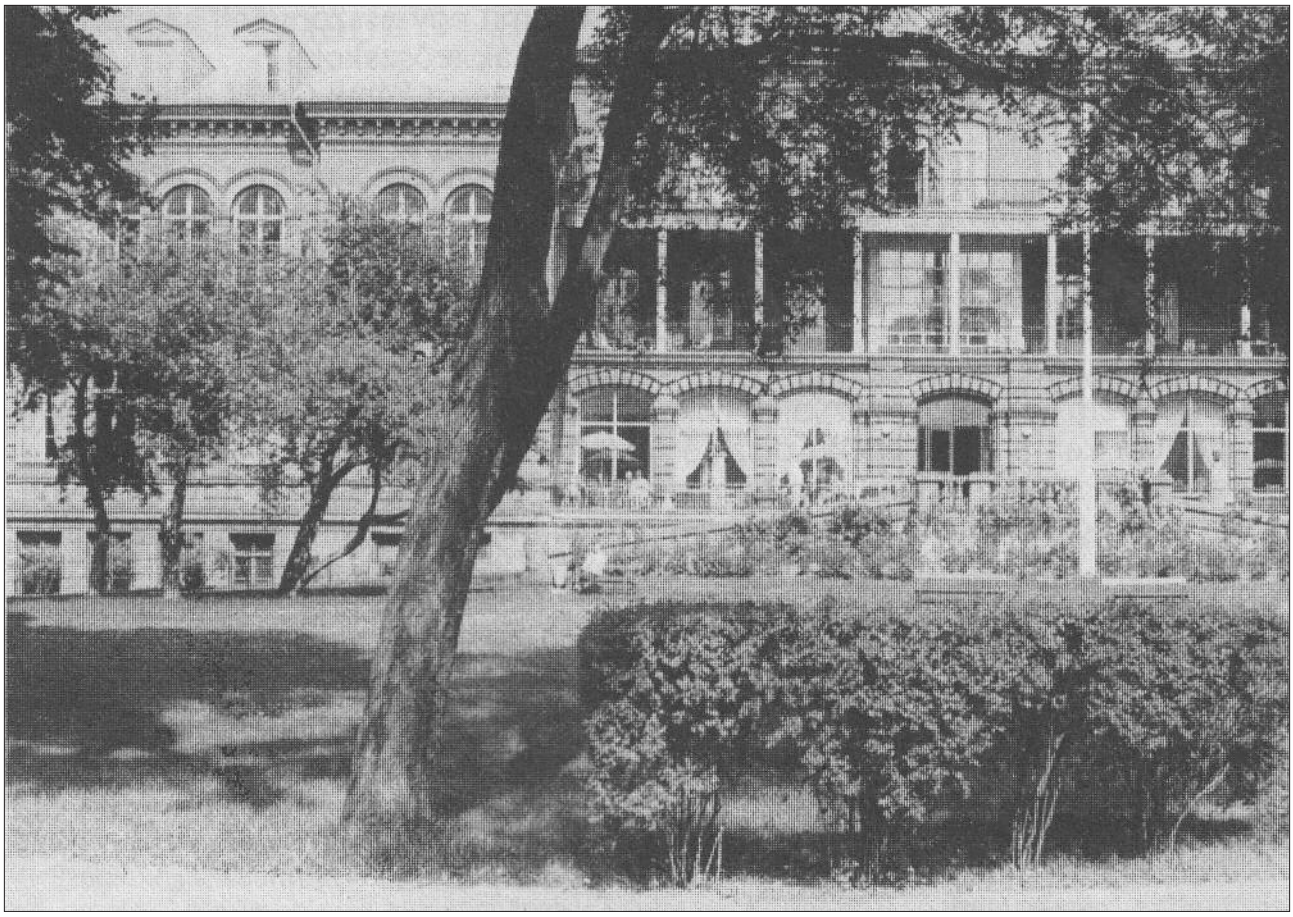
Karinthy és orvosai

Amikor Karinthy a vonatdübörgésről panaszkodott, pszichiáter barátja rejtelmes kérdések és látszólag merész ugrások után – ahogy a pszichoanalitikusok szokták – arra az eredményre jutott, hogy fülzúgása és fejfájása szoros összefüggésben áll egész karakterével, vágyaival, csalódásaival, gyermekkori emlékeivel, egy bizonyos novellával, amit 20 évvel azelőtt írt, és amiben egy szemeteslapátról volt szó. (Lehet, hogy mindez csak a humorista tódítása, de azért jellemző a pszichiáterre.) Mégis megdicséri ugyanezt a pszichiátert: ez legalább bevallotta, hogy őt csak a beteg múltja, esetleg a jelene érdekli, de semmi esetre sem a jövője.

„A test, komoly ember számára, érdektelen jelenség, csökevény, rossz ruhája a léleknek” – gondolja a pszichiáter. A testet gyógyító orvosok – Karinthy szerint – olyanok, mint a cigányasszonyok: jóslatokat mondanak, és azt nagyképűen prognózisnak mondják.

Egy másik orvost szédülése miatt keresett fel. „Az orvos, akinél fél óra múlva jelentkezem, meg sem vizsgál. Felét sem mondhatom el a tüneteknek, fölényesen legyint. Nincs itt, drágám, se fülhurut, se gutaütés. A lélekkutató bácsit is hagyjuk egyelőre. Magának nikotinmérgezése van. Azonnal beszüntetni a cigarettát.”

Az agydaganatot kísérő hányás valamivel később kezdődött. Elment egy belgyógyászhoz. „A szokásos



A Serafiner Kórház

kopogtatás, vérnyomásmérés és információ után egy másik fülészhez küldött el leletet kérni, egyébként nem volt hajlandó nyilatkozni. Bosszantott ez az oktalan titokzatosság, végre is rólam van szó, nem róla, nem nekem kell alkalmazkodnom az ő orvosi módszeréhez, hanem neki az én jogos kívánságaimhoz." Néhány nap múlva mégis elment a fülészhez, ez aztán „fölényesen legyintett első fülleletemhez, szó sincs hurutról, zongorahangolók megirigyelhetnék a hallásom…"

Ám egy másik orvos sarokba szorította Karinthyt. Az író megkérdezte tőle, megmondaná-e neki őszintén, hogy agydaganata lenne. Az orvos nemmel válaszolt, „mert bizonyos fokig az orvos a beteggel szemben is titoktartásra van kötelezve".

Mikor később kórházba került, így panaszkodott: „…egész betegségem alatt végig öntudatlanul, anélkül, hogy észrevettem volna, bűnösnek éreztem magam valamiért". Nem érzik ezt sokan ma is a kórházakban? Az orvosi vizsgálatokról és a szigorú bentlakásról írja: „…Pontosan meg is felel a vizsgálati fogságnak, amivel az őrizetbe vett gyanúsítottat sújtja a törvény". Szerencsére talált a kórházban egy doktort, egy elmés, jókedvű, könnyűszavú ember, akivel hamar összebarátkozhatott.

Egy alkalommal jön a merev, nagy Tanár:… – Önnek mindig ilyen ritkás szemöldöke volt? Felriadok, elhűlve, ámulva. – Mindig, tanár úr. A következő pillanatban megfordul és szótlanul, vezérkara élén kivonul a szobáról". (Ismerős, ugye a vezérkedő, szűkszavú orvos típus is! Wellington hercege ezt választotta családi mottójául: „Never explain, never apologisé" Egy igazi úr sohasem magyarázkodik és nem kér bocsánatot.)

És milyen Ütz, a bécsi tanár? „Érdekes fej, kifejezése, tekintete, mozdulatai telivér művésztípust mutatnak – intelligencia, tehetség, szenvedés és önfegyelem sugárzik minden vonásából – a művésznek és az artistának ez a négyes, biztos „tünetcsoportja".

És a szemész? „H. gyorsat, éleset füttyent. – Ejha, apuskám! – csúszik ki a száján, nem ijedten, inkább szinte vidáman, mint amikor ritka példányt talál a bogarász, akinek számára, ha munkában van, nincs más a világon, csak a tudomány és annak öröme".

Később aztán a szemész megütközve, idegenül tekint rá. „A vizsgáló bíró nézhet így, mikor jó barát kerül elébe, hivatalosan, súlyos és ritka bűnténnyel vádolva. Igen, szótlanul ülök, mint a gyilkos, akit leleplezett a detektív, nem tudok védekezni, pedig azt hittem, ártatlan vagyok".



Karinthy Frigyes és Böhm Aranka az 1930-as években

Aztán bejön ünnepélyesen a kedves, öreg szemészprofesszor és így dicséri meg tanársegédjét: – „Gratulálok, tanársegéd úr, kitűnő diagnózis. Klasszikus eset. Gratulálok." Mire a tanársegéd: „Ó… professzor úr… Az ön klinikáján lettem szemorvos…"

Később így ír egy másik orvostanárról: „Ez az ember nem tetszik nekem, az a benyomásom, nem szeret". Mert erről az orvosról az volt a benyomása, hogy nem őneki drukkol. Látszott rajta, hogy annak örülne, ha valami ritka szimptómát vagy betegséget fedezne fel.

Karinthy Frigyes végül saját maga állította fel a diagnózist. Egy nap azzal állt orvosnő felesége elé, hogy agydaganatra gyanakszik. Az leintette: „menjen már a hülyeségeivel – nem szégyelli magát? Mint egy elsőéves orvostanhallgató".

A műtét és a regény

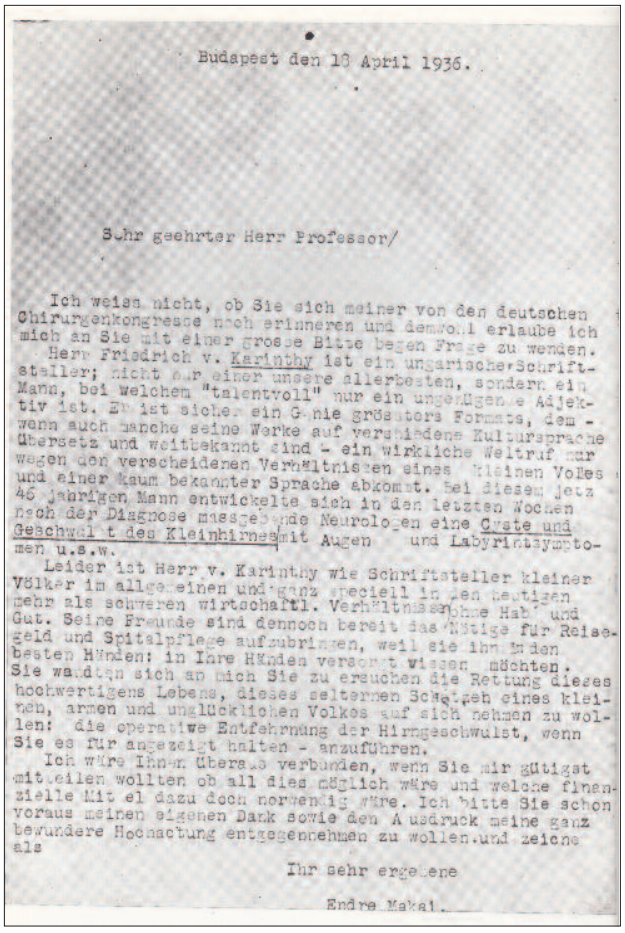
A bécsiek kitűnő munkát végeztek. 1936. április 6-án professzor Schuller a következő diagnózist írta fel a kórlapra. „Tumor cerebelli, auf der Hemisfarenseite gegen den wurm (vermutlich Zystisches Haemogiom)" (Áthúzódó cisztás kisagyi érdaganat.)

A diagnózis igazán briliáns volt, nehéz és pontos. Később Olivecrona meg is találta ugyanezt a típusú üreges daganatot Karinthy Frigyes kisagyán.

Az utolsó bécsi vizsgálat 1936. április 6-án történt, ami után az író visszautazott Budapestre. Ám április 15-én magyar szemésze, dr. Röth András további roszszabbodást állapított meg. Karinthy kezelőorvosa, dr. Makai Endre, kórházi sebész főorvos ezekkel a szavakkal utalta Karinthyt Olivecronához ápilis 28-án: „Karinthy Frigyes úr, magyar, író. Nemcsak egyike a legjobbaknak, hanem olyan ember, akinél a „tehetséges" megjelölés csupán kifejezéstelen gyenge jelző. Sajnos Karinthy úr, mint a kis népek írói általában és a mai nehéz körülmények között különösképpen, teljesen vagyontalan. Barátai azonban készek az útiköltséget és a kórházi ápolás költségét összegyűjteni, hogy őt a legjobb kezekbe, az ön kezébe átadhassam. Hozzám fordultak tehát, hogy megkíséreljem ennek a magas értékű életnek, egy kis, szegény és szerencsétlen nép ritka kincsének a megmentését, az agydaganat operatív eltávolítást Önre bízni, ha ez egyáltalán lehetséges".

Ilyen poetikus beutalólevelet ritkán írhat egy sebész főorvos!

A híres műtét 1936. május 5-én történt. A műtéti leírás részletezi a koponya felnyitását, a kisagy formáját, színét stb. Olivecrona megtalálta a tojásnagyságú cisztát, amely sárgás folyadékot tartalmazott, majd a sötétvörös agydaganatot is, amely egy mandula nagyságú, tipikus angioreticuloma volt. A műtét helyi érzés-



Budapest den 18 April 1936.

Sehr geehrter Herr Professor/

Ich weiss nicht, ob Sie sich meiner von den deutschen Chirurgenkongressen noch erinneren und dennoch erlaube ich mich an Sie mit einer grosse Bitte bezgn Frage zu wenden. Herr Friedrich v. Karinthy ist ein ungarischer Schriftsteller; nicht nur einer unsere allerbesten, sondern ein Mann, bei welchen "talentvoll" nur ein ungenügende Adjektiv ist. Er ist sicher ein Genie grössten Formats, dem - wenn auch manche seine Werke auf verschiedene Kultursprache übersetzt und weltbekannt sind - ein wirkliche Weltruf nur wegen den verscheidenen Verhältnissen eines kleinen Volkes und einer kaum bekannter Sprache abkommt. Bei diesem jetzt 46 jahrigen Mann entwickelte sich in den letzten Wochen nach der Diagnose massgebende Neurologen eine Cyste und Geschwulst des Kleinhirnes mit Augen und Labyrintsymptomen u.s.w.

Leider ist Herr v. Karinthy wie Schriftsteller kleiner Völker im allgemeinen und ganz speciell in den heutigen mehr als schweren wirtschaftl. Verhältnissen ohne Hab und Gut. Seine Freunde sind dennoch bereit das Nötige für Reisegeld und Spitalpflege aufzubringen, weil sie ihn in den besten Händen: in Ihre Händen versorgt wissen möchten. Sie wandten sich an mich Sie zu ersuchen die Rettung dieses hochwertigens Lebens, dieses selbsternen Schatzes eines kleinen, armen und unglücklichen Volkes auf sich nehmen zu wollen: die operative Entfehrnung der Hirngeschwulst, wenn Sie es für angezeigt halten - anzuführen.

Ich wäre Ihnen überaus verbunden, wenn Sie mir gütigst mitteilen wollten ob all dies möglich wäre und welche finanzielle Mittel dazu doch notwendig wäre. Ich bitte Sie schon voraus meinen eigenen Dank sowie den Ausdruck meine ganz bewundere Hochachtung entgegennehmen zu wollen.und zeichne als

Ihr sehr ergebene

Endre Makai.

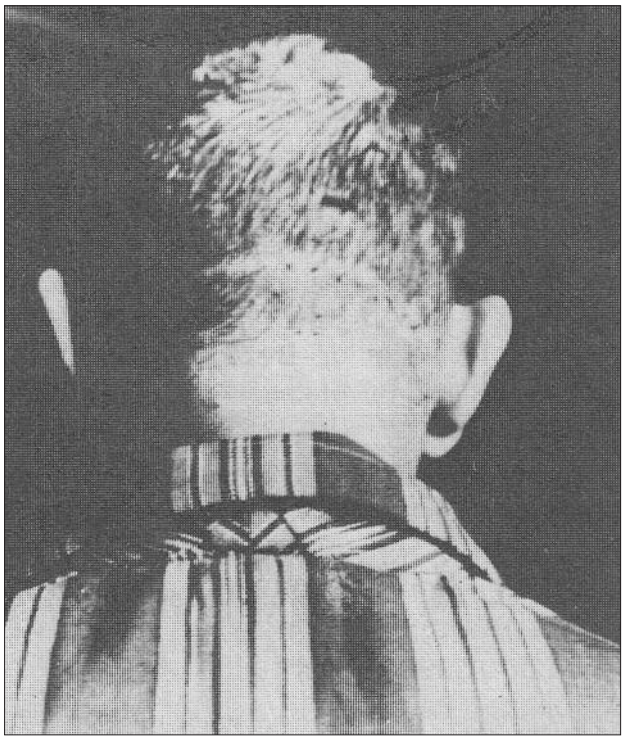
Dr. Makai Endre sebész főorvos ajánló levele Olivecrona professzorhoz

telenítésben történt, de egyszer kapott az író morfin injekciót is. Fél 11-től fél 1-ig tartott, közben semmilyen komplikáció nem történt. Két nap múlva már kissé nyugodtabb volt Karinthy, amiben a gondos ápolás is nagy szerepet játszott.

Valaki állandóan mellette ülhetett, mert az első nap minden ¼ órájában feljegyzést készítettek állapotáról. A második naptól kezdve pedig óránként. A svédek már ekkor elkezdték az „intenzív osztályt”!

A műtét után egy héttel szeptikus lázzal járó arachnitis (magas lázzal járó általános fertőzés, a legbelső agyhártya gyulladása) lépett fel, de szerencsére öt nap múlva magától visszafejlődött. Május 25-én ezt írt az osztályos orvos, dr. Bade: „Jól érzi magát, sétál a házban, megelégedett. Csupán zsibbadásról panaszkodik a műtéti seb környékén. Látása lényegesen javul, sem fejfájása, sem hányása nincs. A műtéti seb tisztán gyógyul. Egyensúlya kissé bizonytalan, de sokkal jobban jár, mint a műtét előtt”. A szemész is jelentős javulásról számolt be.

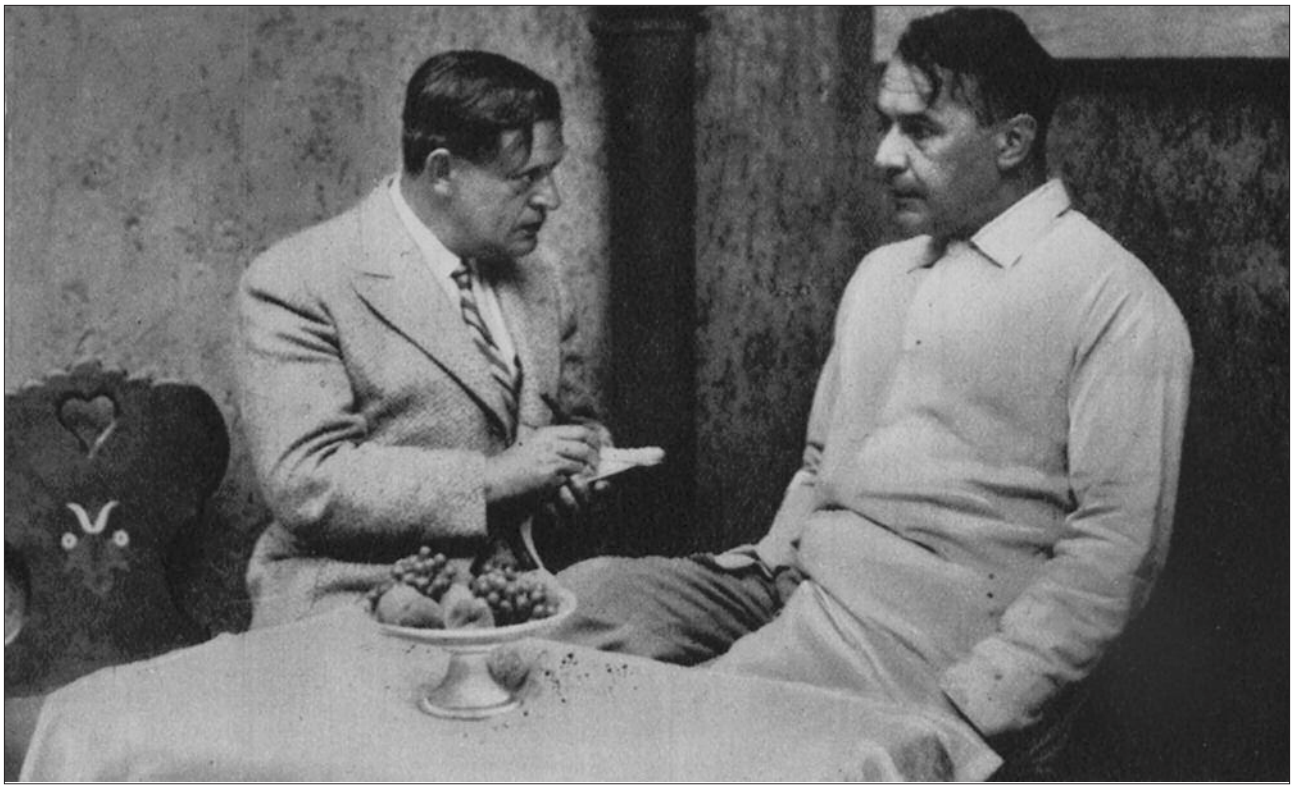
A saltsjöbadeni tartózkodás után Karinthy hazatért Magyarországra, de csak nehezen kapott erőre. Az egyik újság rendkívüli kiadásban adta hírül, hogy a műtét sikerült, mások viszont azzal gyanúsítgatták, hogy agydaganatával és a műtéttel csak feltűnést akart kelteni és egy üzleti fogás volt az egész cirkusz. 1936 őszén a Pesti Naplóban kezdte közölni az „Utazás” első fejezeteit. A könyv megjelenése előtt levelezésben állt Olivecronával.



Karinthy Frigyes koponya felvétele a műtét után



Karinthy Frigyes fényképe a műtét után



Karinthy Frigyes Kosztolányi Dezső társaságában

Az „Utazás” fantasztikus regény, és mégis való történet. Míg Olivecrona a tudománya révén vált „pozitív hőssé”, addig Karinthy egész testi és lelki lényével, kicsiszolt gondolataival és jellegzetes humorával válik a történet „szenvedő pozitív hősévé”.

Hogyan halt meg Karinthy? 1938. augusztus 29-én, halála előtt néhány perccel még feleségével beszélgetett. Valami csekélységen felizgatta magát, és egyszeriben megfájdult a feje. Szobájába ment, ahol cipőjét akarta ültében előrehajolva felhúzni. Közben megszédült, ájultan esett inasának karjába, s perceken belül meghalt. Arcának bal oldala, főképp bal szeme, bénulásos tüneteket mutatott. Az történhetett, hogy az izgalom és cipőfűzéskor való előrehajlás annyira megnövelte a koponyaűri vérnyomást, hogy egy agyér megpattanhatott. Ez annál is inkább lehetséges, mert a műtét után nem helyezték vissza az eltávolított csontot, és a belső vérnyomást nem fékezte a koponyacsont ellenynyomása.

Az írót 1938. szeptember elsején temették a Kerepesi temetőben az evangélikus egyház szertartása szerint. Nemcsak barátai rendültek meg, nemcsak Magyarország gyászolta, de külföldi újságokban is számos cikk jelent meg, méltatva az író munkásságát.

(Olivecrona levele Karinthy feleségének, az író halála után)

Nagyságos Asszonyom!

Férje halálának okáról csak szigorú fenntartásokkal nyilatkozhatom. Teljesen kizártnak tartom, hogy a ciszta vagy az angióma recidívájáról lenne szó. Először is azért, mert az ilyen daganatok soha vagy csak nagyon ritkán recidiválnak, másodszor pedig azért, mert a szimptómák: feszülés és duzzanat a lékelés helyén, a fejfájások, a hányinger stb. ilyen esetben mindig megjelennének, és fokozatosan súlyosbodnának. Doktor Richter véleményéhez csatlakozom. A miliáris aneurizmák nagyon gyakoriak, melyeknek elpattanási veszélye sokkal nagyobb, amikor a koponyacsont hiánya miatt hiányzik az agyi ellennyomás. Úgy vélem tehát, hogy az aneurizma elpattanása a pillanatnyi izgalom által okozott vérnyomás-növekedés miatt történt. Férjét fel kellett volna boncolni, és így a halál okát pontosabban meg lehetett volna állapítani.

Szívélyesen üdvözlöm, H. Olivecrona

Kivonatos másodközlés. Megjelent az Új Írás 1975. szeptemberi számában.

KI VOLT AXEL VON FERSEN?

Dr. Krutsay Miklós



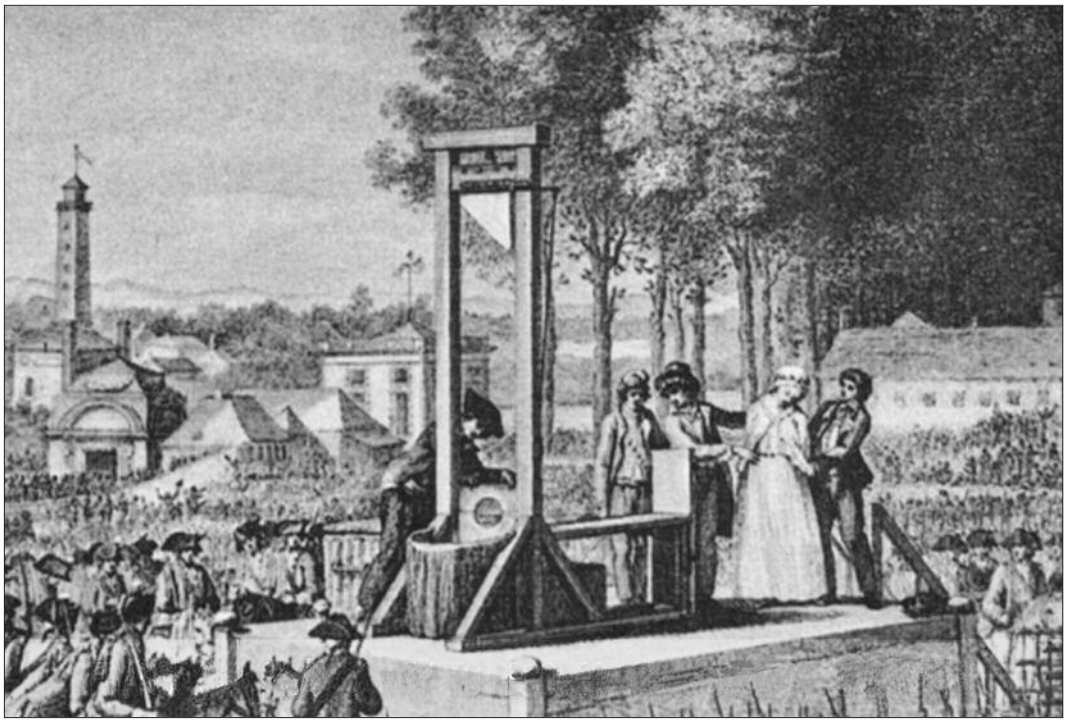
1. ábra. Axel von Fersen



2. ábra. Mária Antónia

Hans Axel von Fersen svéd gróf *(1. ábra)* 1755-ben született. Apja tábornagy és Svédország egyik leggazdagabb főura volt. Kitűnő nevelést kapott, több ország katonai akadémiáján megfordult, több nyelvet elsajátított. Utazásai során 1774-ben, Versailles-ban találkozott először Mária Antóniával *(2. ábra)*, a trónörökös, a későbbi XVI. Lajos király 19 éves feleségével, aki apósa halálával, még ebben az évben királyné lett. Látogatását 1778-ban megismételte, és a királynőt igen szépnek és kedvesnek találta. 1780-ban Fersen Amerikába utazott egy francia expedíciós csapattal, amely részt vett az angolok elleni függetlenségi háborúban. Ő tolmácsolt Rochambeau tábornok és George Washington, a későbbi elnök között. 1783-ban tért innen vissza. III. Gusztáv svéd király ezredessé nevezte ki. A király javaslatára XVI. Lajos a valenciennesi ezred tulajdonosává tette. 1787-től megosztotta idejét ezrede, Párizs és Versailles között. Mária Antóniával megszerették egymást, Fersen sokszor vendégeskedett a királyné saját kastélyában, a versailles-i Kis Trianonban. A svéd és a francia király között ő tartotta a nem hivatalos diplomáciai kapcsolatot.

1789 júliusában Párizsban kitört a forradalom, elfoglalták a Bastille várbörtönt. Októberben a tömeg behatolt a versailles-i kastélyba, és kényszerítette a királyi családot, hogy Párizsba, a Tuileriákba költözzön. A család egyre veszélyeztetettebb helyzete miatt 1791 júniusában Fersen megszervezte álruhás szökésüket. Az út elején a kocsis szerepét is betöltötte, azonban a belga határ közelében, Varennes-en-Argonne-nál felismerték őket és visszakísérték a fővárosba. Kiderítették, hogy Fersennek köze volt a szökéséhez, ezért letartóztatási parancsot adtak ki ellene. Elmenekült Franciaországból, és az emigránsokkal együtt igyekezett koalíciót létrehozni a forradalmi kormány ellen. 1791 júniusa és 1792 augusztusa között titkosírással levelezett a királynéval. 1792 februárjában álruhában Párizsba utazott, hogy egy újabb szökési tervről tárgyaljon a királlyal, de az ezt reménytelennek tartotta. Három alkalommal járt a Tuileriákban, ekkor találkozott utoljára Mária



3. ábra. Mária Antónia kivégzése

Antóniával. Nagy nehézségek árán sikerült kijutnia Brüsszelbe. Augusztus 10-én a Tuileriákat a nép megostromolta. A svájci testőrség nagy részét lemészárolták, a királyi családot bebörtönözték a templomosok egykori párizsi várába, a Temple-be. Kikiáltották a köztársaságot, majd 1793 januárjában XVI. Lajost perbe fogták, elítélték és lefejezték. (A fő vádpont az volt ellene, hogy a külföldi hatalmakat bíztatta Franciaország megtámadására.) A Conciergerie börtönbe átszállított királynét, akit összeesküvéssel vádoltak, október 16-án szintén ez a sors érte *(3. ábra)*. (Börtöncelláját később kápolnává alakították.)

Svédországban III. Gusztáv a felvilágosult abszolutizmus jegyében uralkodott. Reformjai között szerepelt a nemesség előjogainak megszüntetése, ami a kárvallottak bosszúját váltotta ki. Összeesküvő tisztek kis csoportja 1792 márciusában a stockholmi operaház álarcosbálján pisztolylövéssel a királyt halálosan megsebesítette. Utóda fia, IV. Gusztáv lett. Az ő bizalmasaként Fersen 1801-ben elnyerte a birodalmi marsall tisztségét, amely a svéd királyi udvar legmagasabb méltóságának számított. Soha sem nősült meg. Amikor 1808-1809-ben Oroszország elfoglalta a svéd uralom alatt álló Finnországot, a területveszteség miatt elkeseredett katonatisztek összeesküvést szőttek IV. Gusztáv ellen, akit lemondásra kényszerítettek, majd családjával együtt kiutasítottak az országból. Utóda nagybátyja lett, XIII. Károly néven. Ez gyermektelen volt, ezért 1809-ben örökösévé fogadta a nép által kedvelt Keresztély dán herceget, aki – az evangélikus államvallásra való tekintettel – „katolikus" nevét Károlyra változtatta. (Fersen IV. Gusztáv fiát, Vasa Gusztáv herceget szerette volna a trónon látni.) Károly 1810-ben hirtelen meghalt. Bár a boncolás agyvérzést mutatott ki, azt híresztelték, hogy Fersen megmérgezte. Június 20-án Stockholmban, a temetés alkalmával Fersen hintóját a csőcselék kövekkel dobálta, majd megrohanta. Fersen egy magánházban próbált menedéket találni, de leütötték. A tömeg rugdosta, botokkal és esernyőkkel bántalmazta, ruháját letépte. Halálát végül is az okozta, hogy egy tengerész ráugrott a mellkasára *(4. ábra)*. A temetési menetben részt vevő katonaság nem lépett közbe. Úgy tűnt, hogy a marsallt a kormány feláldozta a további zavargások elkerülése érdekében. Néhány hónap múlva Fersent hivatalosan tisztázták a gyanú alól, és ünnepélyes, állami temetésben részesült. A gyilkost börtönre ítélték, a király néhány év múlva megkegyelmezett neki.

Mária Antóniának Fersenhez titkosírással írt 17 levele megmaradt, azokat a Francia Nemzeti Levéltár a gróf örököseitől megvásárolta. A történészek a legkorszerűbb eszközökkel vizsgálták a leveleket, és sikerült egyes, utólag olvashatatlanná tett sorok eredeti szövegét is megfejteniük.

A „monoalfabetikus szubsztituciós" titkosírást már Julius Caesar is használta. Ennél a betűket bizonyos rendszer szerint felcserélték (pl. mindegyik betű helyett az ábécé szerint utána következő második vagy harmadik stb. került a levélbe). A Fersen által alkalmazott, bonyolultabb, „polialfabetikus szubsztituciós" módszer egyik fajtáját 1553-ban a bresciai G. B. Bellaso írta le. Később tévesen Blaise de Vigenère (1523–1596) francia diplomatának tulajdonították, aki 1586-ban írt róla könyvet. Ehhez a titkosíráshoz, amelyet a XX. sz. elejéig feltörhetetlennek tartottak, kódtáblázat és megegyezés szerint változó kulcsszó szükséges. A



4. ábra. Axel von Fersen halála

táblázat bal szélén egymás alatt, felső szélén pedig egymás mellett, sorrendben az ábécé betűi találhatók *(5. ábra)*. A táblázat minden további sora szintén az ábécét tartalmazza, de egy-egy betűvel eltolva. Levél-

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	Z
A	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	Z
B	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	Z	A
C	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	Z	A	B
D	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	Z	A	B	C
E	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	Z	A	B	C	D
F	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	Z	A	B	C	D	E
G	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	Z	A	B	C	D	E	F
H	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	Z	A	B	C	D	E	F	G
I	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	Z	A	B	C	D	E	F	G	H
J	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	Z	A	B	C	D	E	F	G	H	I
K	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	Z	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
L	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	Z	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
M	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	Z	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L
N	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	Z	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
O	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	Z	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N
P	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	Z	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O
Q	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	Z	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P
R	R	S	T	U	V	W	X	Y	Z	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q
S	S	T	U	V	W	X	Y	Z	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R
T	T	U	V	W	X	Y	Z	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S
U	U	V	W	X	Y	Z	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T
V	V	W	X	Y	Z	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U
W	W	X	Y	Z	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V
X	X	Y	Z	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W
Y	Y	Z	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X
Z	Z	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y

5. ábra. A Vigenère-féle titkosírás kódtáblázata

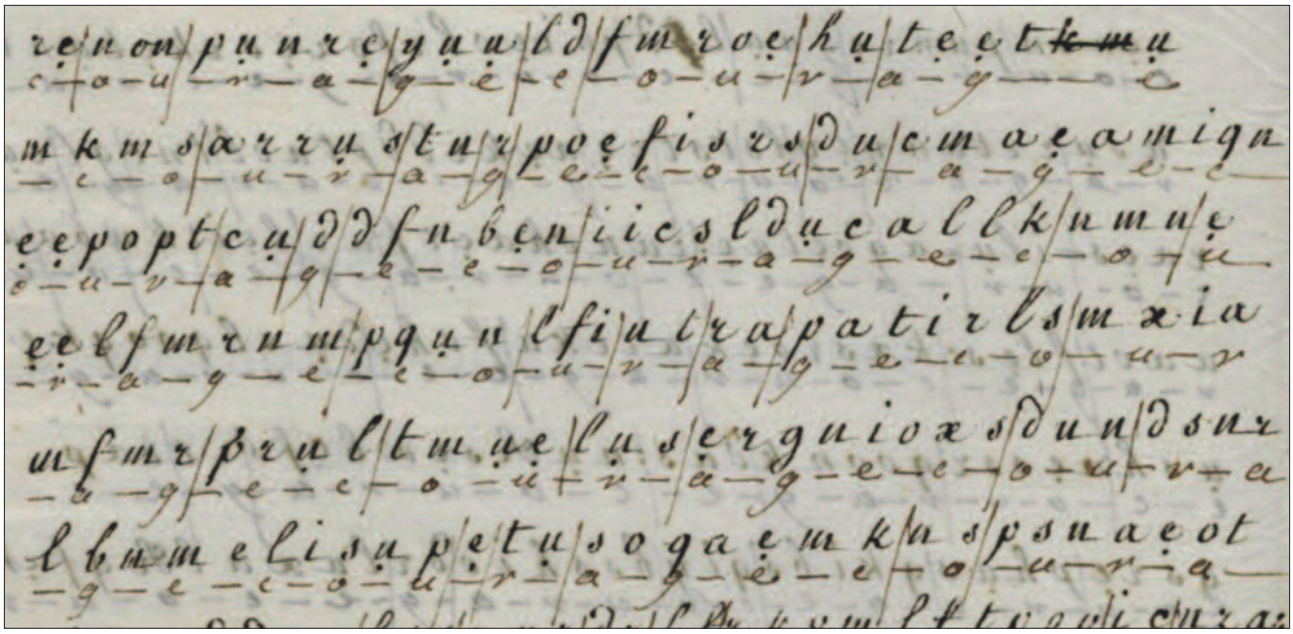
íráskor a fogalmazvány (nyílt szöveg) sorai alá beírjuk a kulcsszót, úgy, hogy betűik egymás alá kerüljenek. A kulcsszót folyamatosan ismételjük a szöveg végéig. (A kód nehezebb feltörése érdekében előnyös a minél hosszabb kulcsszó alkalmazása.) A táblázat bal szélén rendre megkeressük a kulcsszó betűit és a hozzájuk tartozó sorokat. A legfelső sorban kikeressük a kulcsszóbetűkhöz tartozó nyílt szöveg betűket és az ezekhez tartozó oszlopokat. Ezen sorok és oszlopok kereszteződésénél található betűk kerülnek a titkosított levélbe. A megfejtéskor a sorok alá a fenti módon odaírjuk a kulcsszót. Ennek betűit egyenként kikeressük a táblázat bal szélén, majd ebben a sorban megkeresve a levélben szereplő betűt, ennek a legfelső sorban lévő párját írjuk be megfejtésként.

Fersen táblázata a fentitől némileg eltérő volt. Minden sorában az ábécé betűi párokat képeztek *(6. ábra)*. Ha a betűk száma n, akkor $n!/(n–2)!2$ számú, eltérő betűpár keletkezhet. (Ez matematikailag n elem másodosztályú, ismétlés nélküli kombinációjának felel meg.) Előnyös lenne, ha bizonyos betűhöz minden sorban más és más betű kapcsolódna, de a szükséges, $n^2/2$ betűpár kialakításához egyes kombinációkat többször kell felhasználni. Fersennél jóval több ilyen ismétlés fordult elő, más betűpárok viszont kimaradtak. Levélíráskor megnézték, hogy a nyílt szöveg valamely betűjéhez a kódszó mely betűje tartozik. A táblázatnak ehhez a betűhöz tartozó sorában kikeresték a nyílt szöveg betűjét tartalmazó párt, és ennek másik betűjét írták a levélbe. Dekódoláskor a kulcsszó betűje által meghatározott sorban a levél betűjének párja lett a keresett betű. Egyes levelekben a kódoláskor kihagyták a nyílt szöveg minden második betűjét, így azok változatlanul kerültek át a titkosított szövegbe. A kódolt közleményt gyanút nem keltő, semleges szöveg vagy újság sorai közé írták be, láthatatlan tintával (citromlével, tejjel). A kapott levelet gyertyaláng fölé tartva az írás barna színben előtűnt *(7. ábra)*. Nem tudjuk, hogyan rejtegette Mária Antónia a kódtáblázatot és hogyan váltogatták a kulcsszót, de kétségtelen, hogy a rendszer több mint egy évig jól működött.

Egyes, szerelmi vallomásokat tartalmazó levelek alapján feltételezik, hogy Fersen és a királyné kapcsolata nem csak plátói volt, és Mária Antónia négy gyermeke közül kettőnek (Lajos-Károly és Zsófia) Fersen lehetett az apja. Más kutatók ezt cáfolják, mert egy-

A	AB	CD	EF	GH	IK	LM	NO	PQ	RS	TU	XY	Z&
B	AC	BK	DU	EI	FL	GN	HO	MY	PS	QX	RT	Z&
C	AD	BG	CZ	EK	FM	HT	IX	LR	NP	OQ	S&	UY
D	AE	BZ	CT	DK	FI	GS	HY	LQ	MX	NR	O&	PU
E	AF	BL	CI	DH	EU	GK	MT	NQ	OR	P&	SX	YZ
F	AH	BF	CL	DG	EQ	IY	KP	MU	NS	O&	RX	TZ
G	AG	BI	CL	DN	ER	FP	HT	KU	M&	OX	QY	SZ
H	AI	BT	CS	DO	EL	F&	GH	KM	NQ	PR	UY	XZ
I	AK	BT	CS	DX	EI	FL	GZ	HY	M&	NP	OQ	RU
K	AL	BO	CP	DG	ER	FS	HU	IX	KY	MZ	N&	QT
L	AM	BZ	CD	EG	FI	HK	LN	OR	PS	QU	TY	X&
M	AN	BO	CP	DQ	ER	FS	GT	HU	IX	KY	LZ	M&
N	AO	BC	DM	EP	FS	GN	HY	IU	KT	LQ	R&	XZ
O	AP	BL	CK	DQ	ES	FU	GX	HZ	I&	MO	NR	TY
P	AQ	BX	CU	DZ	ES	FO	GY	HT	IN	KR	L&	MP
Q	AR	BZ	CT	DH	EU	FQ	GO	IL	KN	MP	SY	X&
R	AS	BN	CQ	DT	EU	FY	G&	HO	IP	KR	LX	MZ
S	AT	BP	CQ	DR	E&	FS	GU	HX	IY	KZ	LN	MO
T	AU	BY	CM	DX	E&	FH	GQ	IR	KZ	LS	NP	OT
U	AX	BL	CO	DQ	ES	FU	GT	HY	IN	KZ	M&	PR
X	AY	B&	CZ	DE	FX	GU	HI	KT	LS	MR	NP	OQ
Y	AZ	BU	CG	DH	EX	FY	IO	K&	LN	MP	QS	RT

6. ábra. Fersen kódtáblázata



7. ábra. Mária Antónia egyik levelének részlete. Kódszó: courage

részt a királynét udvarhölgyei soha sem hagyták egyedül, másrészt a forradalmi törvényszék ilyen vádat nem említett ellene, holott kicsapongással és saját fiával való fajtalankodással is megvádolták. (A közvádlót, A. Fouquier-Tinville-t 1795-ben lefejezték.)

Irodalom

1. **Gylden Y:** Le chiffre particulier de Louis XVI et Marie-Antoinette lors de la fuite Varennes. Rev internat Criminal 1931; **3:** 248–256.
2. **Liptai K:** Kriptográfia. Eszterházy Károly Főiskola. Eger, 2011.
3. **Minassian VT:** Les dessous des lettres Marie-Antoinette. Le Monde. 2016. 01. 11.
4. **Patarin J, Nachet V:** „I shall love you up to the death" (Marie-Antoniette to Axel von Fersen). Cryptologia 2010; **32:** 104–114.

THOMAS MANN: JÓZSEF ÉS TESTVÉREI

Bodnár Dániel

Thomas Mann tizenhat évig írta monumentális, négykötetes regényeposzát, amelyben a bibliai történetet alapul használja arra, hogy egy 20. századi írástudó szemszögéből fejtse ki gondolatait az emberiség nagy és örök kérdéseiről.

Fantasztikusan sokrétű – bibliai, teológiai, filozófiai, művészeti, történeti, földrajzi, asztrológiai, lélektani – ismeretek alapján alkotta meg művét, ugyanakkor a múlt megismerhetőségének korlátaival is tisztában volt, ahogy azt híressé vált szállóigéjében, a regényeposz első mondatában megfogalmazta: „Mélységes mély a múltnak kútja. Ne mondjuk inkább feneketlennek?”

A német író számára József története – és egyúttal az egész Biblia is – mítosz, amelynek lényege az ő értelmezésében az örök jelenvalóság, dolgok, események, emberi jellemek, sorsok ismétlődése. Így a regény szereplőinek énje egybeolvad, azonosul a hagyományokkal, elődökkel. Thomas Mann bizonyos abban, hogy semmi nem úgy történt teljesen, ahogy azt a Biblia leírta, ezért a József-történet minden egyes mozzanatát újraértelmezi, és újra is alkotja. A Teremtés könyvében szereplő történetek kiszélesítésével az író elmélyíti a szereplők jellemrajzát és jelképes jelentőségüket, visszamutatva a múlt mítoszaira és az evangéliumok eseményeire. Alapgondolata, hogy a bibliai történetek és személyek archetípusokat testesítenek meg, a különböző korszakokban élt emberek mindig ugyanolyan vagy hasonló helyzetekkel találják magukat szemben, mint közeli vagy távoli elődeik, és ezen ősminták alapján hasonlóan vagy éppen ugyanúgy cselekednek ők is, esetleg tanulva ezekből a történetekből, eltérnek az eredetitől, hogy elkerüljék a tragédiákat, mintegy humanizálják a mítoszokat. Így a regényben Ézsau nem



Thomas Mann

akar a testvérgyilkos Káin sorsára jutni, ezért nem öli meg öccsét, Jákobot, aki őt csalafinta módon megfosztotta az elsőszülöttségtől, és Józsefet sem gyilkolják meg testvérei – elkerülve ezáltal a kétszeres gyilkos Lámek sorsát, „Hétszeres a bosszú Káinért: De hetvenhétszeres Lámekért” (Ter 4,24).

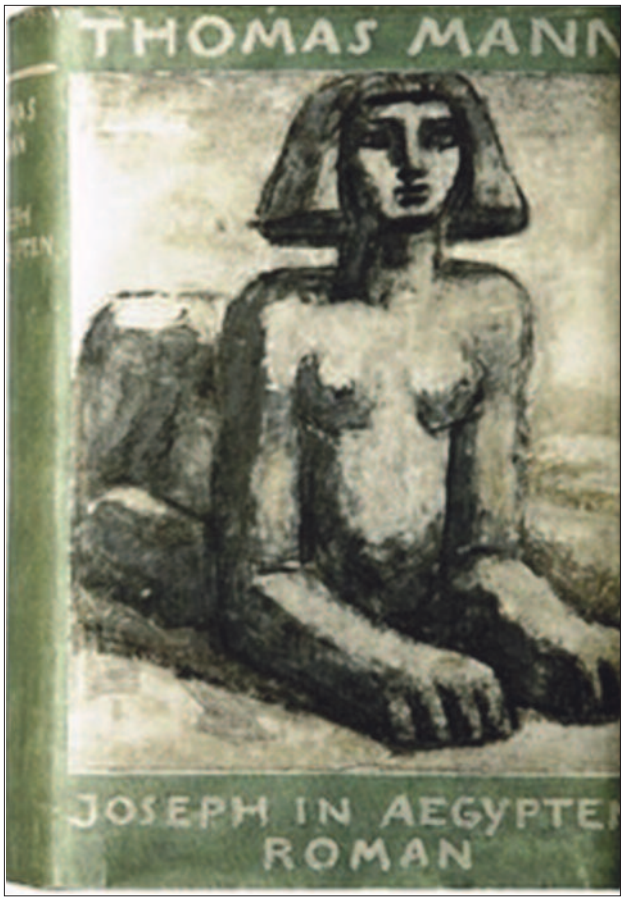
A regénybeli József egyik legnagyobb erénye, hogy ha szükséges, türelmesen kivárja a megfelelő pillanatot, és csak akkor cselekszik, a „mindennek rendelt ideje van” elve alapján, hűségesen követve Isten akaratát. Felismeri: megsértené Istent, ha nem bízna abban, hogy a sok viszontagság után egyszer majd magasra emeli. Állandó, napi kapcsolatban van a Teremtővel.

A regényben több, Jézusra való utalás van. Amikor testvérei a kút mélyére dobják Józsefet, mintha rádöbbennének cselekedetük súlyára, s azt kérdik: mit tettek az atya bárányával? „Íme, az Isten Báránya, aki elveszi a világ bűnét!” – mondta Keresztelő János a Jordán partján, amikor meglátta a feléje közeledő Jézust (Jn 1,29–34). A testvérek követ hengerítenek a kútra, csakúgy, mint Jézus sziklába vágott sírjára Arimateai József (Mk 15,46). Csakúgy, mint Jézus, József is három napot tölt a sírban, meztelenül és mocskosan jön fel a mélyből, hogy másodszor is újjászülessen; Jézus pedig feltámad. Amikor Ruben visszamegy a kúthoz, hogy kimentse Józsefet, már nem találja ott; egy angyallal találkozik, ugyanúgy, ahogy Mária Magdolna, Mária, Jakab anyja és Szalóme Márk evangéliumában, Jézus üres sírjánál (16,1–7). Amikor testvérei eladják Józsefet az iszmaelitáknak, ő némán, lehajtott fejjel hallgat, mint egy bárány, majd később Potifár előtt is, amikor igaztalanul vádolják, hogy együtt akart hálni Potifárnéval. Potifár azt mondja neki: el kell némulnod, mint báránynak a nyíró előtt. Jézus sem szólal meg Heródes Antipász előtt, s ahogy Izajás jövendölésében is olvashatjuk, az Úr szolgáját „Megkínozták, és ő alázatos volt, nem nyitotta ki száját; mint a bárány, melyet leölésre visznek, és mint a juh, mely nyírói előtt elnémul, nem nyitotta ki száját” (Iz 53,7–8).



A Biblia nem nevezi néven József fáraóját. Thomas Mann könyvében van néhány anakronisztikus elem, ezek egyike az a történelmietlenség, hogy Aton, a Napisten kultuszának megteremtőjét, Ekhnatont (IV. Aménofisz vagy Amenhotep) nevezi meg, mint aki fáraóként uralkodott a történet idején. Ekhnaton azonban Kr. e. 1364–1347 között állt Egyiptom élén, míg Jákob és nemzetsége 1700 körül telepedett le Gósen földjén. A legújabb kutatások szerint Egyiptomot ekkor a sémi eredetű hikszoszok uralták. Thomas Mann azzal, hogy Ekhnaton fáraót József korába helyezi, talán azt akarta érzékeltetni – túl azon, hogy József megfejtette a fáraó álmát –, hogy lelki, szellemi kötelék is összefűzte őket, ezért nevezhette ki a hatalmas birodalom uralkodója a kis héber nép szülöttét fejedelemmé, aki fölött rangban csak ő állt. A regényeposz részletesen leírja, hogy József a fáraó álmainak megfejtésekor atyja egyistenhitéről is beszél, ez pedig óriási hatással van Ekhnatonra, aki hasonlóságot lát az általa hirdetett istenhittel, amelynek lényege a Mindenséget-Szeretetben-Egyesítő Isten. Thomas Mann fáraója előtt megjelenik a Nap, amely az ősatyát jelképezi. Ekhnaton szívében az igazság lakozik, mert az atya az igazság. Vallja: ez a tan az egyetlen eszköz arra, hogy az embereket közelebb hozza egymáshoz. A fáraó a fényben hisz, abban, hogy több lenne a földön a szeretet és a jóság, ha hite nem kötne senkit az alsó világhoz. A szent őrültek betegségében szenvedő Ekhnaton egészsége súlyosan megsínyli, hogy az ő Mindenséget-Szeretetben-Egyesítő Istenét a régi, karnaki birodalmi isten parancsoló papsága elutasítja.

A regényben bemutatott Ekhnaton istenhite nagyon hasonló az evangéliumok és a kereszténység istenképéhez. Gondoljunk csak Jézus egyetemes, ellenségeinket is magában foglaló szeretetparancsára: „Hallottátok, hogy azt mondták: »Szeresd felebarátodat és gyűlöld ellenségedet.« Én viszont azt mondom nektek: Szeressétek ellenségeiteket, és imádkozzatok üldözőitekért, hogy fiai legyetek mennyei Atyátoknak, mert ő fölkelti napját a gonoszokra és a jókra, s esőt ad igazaknak és gonoszoknak” (Mt 5,43–45). Vagy az utolsó vacsorán mondott szavaira: „Az az én parancsom, hogy szeressétek egymást, ahogy én szerettelek titeket” (Jn 15,12). Ekhnaton azt mondja Józsefnek: „az égben és nem az égen, távolabb a távolnál és közelebb a közelnél, a lét léte, amely nem néz a halálba, amely nem kél



és múlik, hanem az állandó fény, amely nem kel föl és nem száll le, a változatlan forrás, amelyből minden élet, fény, szépség és igazság fakad: ez az atya, ekként nyilatkozik meg Fáraónak, fiának, aki kebelén pihen, s akinek mindent megmutat, amit alkotott! Mert ő alkotott mindent, s szeretete a világban van, és a világ nem ismeri őt. Fáraó azonban tanú, és tanúságot tesz fényességéről és szeretetéről, hogy általa minden ember üdvözülhet és hihet, még ha most jobban szeretik is a sötétséget, mint a fényt, amely világol benne. Mert nem értik őt, azért gonoszak tetteik. De a fiú, aki az atyából ered, tanítani fogja őket. (…) Anyagtalan az Isten, mint az ő napfénye, szellem ő, és a Fáraó megtanít benneteket, hogy a szellemben és az igazságban imádjátok. Mert a fiú nem ismeri az atyát, valamiképpen az atya ismeri őt, és királyian jutalmazza mindazokat, akik szeretik és hisznek benne, és megtartják parancsolatait: naggyá teszi és megaranyozza őket az udvarnál, mert az atyát szeretik a fiúban, aki belőle eredt. Mert szavaim nem az enyémek, hanem atyáméi, aki elküldött engem, hogy mindenki egy legyen a fényben és a szeretetben, mint egyek vagyunk én és az atya is…" János evangéliumában olvashatjuk: „A világosság a sötétségben világít, de a sötétség azt nem fogta föl" (1,5). „Az igazi világosság, aki minden embert megvilágosít, a világba jött. A világban volt, a világ őáltala lett, de a világ nem ismerte fel őt. A tulajdonába jött, övéi azonban nem fogadták be" (1,9–11). „Bizony, bizony mondom nektek: A Fiú nem tehet magától semmit, hanem csak azt, amit lát, hogy az Atya cselekszik. Mert amiket ő tesz, azokat cselekszi ugyanúgy a Fiú is. Az Atya ugyanis szereti a Fiút, és mindent megmutat neki, amit tesz. Ezeknél nagyobb dolgokat is mutat majd neki, hogy csodálkozzatok" (5,19–20). „Ha megmaradtok tanításomban, valóban tanítványaim vagytok, megismeritek az igazságot, és az igazság szabaddá tesz titeket." (8,31–32) „Bizony, bizony mondom nektek: Aki tanításomat megtartja, halált nem lát sohasem." (8,51) „Az igéket, amelyeket én mondok nektek, nem magamtól mondom, hanem az Atya, aki bennem lakik, ő cselekszi a tetteit. Higgyetek nekem, hogy én az Atyában vagyok, és az Atya énbennem." (14,10–11) „Én és az Atya egy vagyunk." (10,30).

Thomas Mann istenképe rendkívül összetett: bizalom, irónia, tisztelet, játékosság jellemzi. Egyértelmű, hogy hisz az eleve elrendelésben. A könyv elején Jákob azon elmélkedik, ha József egy hatalmas embernek lenne a fia, államügyekben munkálkodhatna. Így azonban, mivel pásztor fia, szerényebben kell magyarázni a születésekor elhangzott kedvező csillagjóslást, de végül minden beteljesül, József Egyiptom második embere lesz, krízishelyzetben tölt be magas pozíciót, szó szerint élet és halál ura. Isten valóban már a születésünk előtt megszabja sorsunkat, amit nem kerülhetünk el, még ha gyakran kacskaringók árán találunk is rá az egyenes útra – sugallja az író. A Thomas Mann egész munkásságára jellemző iróniának a *József és testvéreiben* is különleges jelentősége van, noha az író elismeri Isten nagyságát és mindenhatóságát. Jellemző az is, hogy milyen nevekkel illeti Istent: Magasságos, Legfőbb Egyetlen, Parancsoló, Megfoghatatlan, Legmagasabb, Láthatatlan, Választalan, Gondisten, Messze Látó, Világtervező Isten, Hatalmas Választalan. S mint írja: „…az ellentmondás az élő világ és az igazság követelése között magában Isten nagyságában rejlik, hogy az eleven Isten nem jó, vagy ha jó is többek között, ugyanakkor azonban rossz is, s hogy elevensége magában foglalja a rosszat, és mégis szent, a szentség maga, aki szentséget követel!" Vagyis tökéletességet, ahogy Jézus is megfogalmazta: „Ti tehát legyetek tökéletesek, mint ahogy a ti mennyei Atyátok tökéletes" (Mt 5,48).

A szent és a szentség – utóbbi túl a liturgikus leszűkítésen – azt jelenti, hogy az ember abszolút segítőkész, érzékeny mások szenvedésére, embertársai iránti szeretetre törekszik. A szent elveszítése pedig azt, hogy lelkiismerete többé nem jelent tükröt számára. A bűntudat végül kihal, s amikor az emberek tömege nem különbözteti meg a jót és a rosszat, az végső soron anarchiához, majd diktatúrához vezethet. Thomas Mann önmaga félelmeit, kétségeit is igyekszik legyőzni az ironikus nézőponttal. Vallja: az élet úgy adja fel a kérdéseket, hogy komolyan nem is lehet felelni rájuk, csak derűsen emelkedhet fölébük az emberi szellem, netán bensőségesen tréfálkozva azon, hogy kérdése vá-

lasztalan marad, és még Istent magát, e Hatalmas Választalant is mosolyra derítse.

A bibliai József-történet igazolja a zsidó, illetve keresztény hit egyik legfőbb alaptételét, hogy az Istenben hívőknek minden a javukra válik. József története Isten emberi sorsokat irányító, rejtett működését mutatja be, amely az egyéni tervekre hatást gyakorol, és a rossz és igazságtalan tettekből is tud jót kihozni. Nem csupán megmenti Józsefet, hanem testvéreinek bűnét használja fel arra, hogy Jákob egész törzse megmeneküljön és elszaporodjék, s ezáltal teljesüljön az Ábrahámnak adott ígéret. Az ember cselekszik, de minden döntésében – még a gonosz és igazságtalan tettekben is – az isteni vezetés irányít. A testvérek bármit terveztek is József ellen, és bármilyen rosszra fordult is igazságtalanság révén József sorsa, mégis beteljesedett az álomban előrejelzett jövő. József éppen ezért nem ítélkezik testvérei fölött, mert Isten irányítását ismeri fel az eseményekben. Mindennek megvan tehát az oka, célja, értelme, és ha valaki kitart hitében a legkilátástalanabb helyzetekben is, jutalma bőséges lesz, akár már itt a földön is, és nem csak neki: az állhatatos hitnek messze sugárzó hatása van, lelki, szellemi és anyagi értelemben egyaránt. Thomas Mann regényeposza szintén ezt erősíti meg: a bibliai történetből kiindulva mutatja be az élet teljességét, ég és föld örök szövetségét, az isteni kegyelem szüntelen jelenvalóságát. Isten csak látszólag kiszámíthatatlan, minden cselekedete mögött tudatos tervezés van. Ahhoz azonban, hogy valamit megérezzünk a Teremtő terveiből, és akarata szerint cselekedjünk, az szükséges, hogy olyan közel álljunk hozzá, ahogyan a bibliai Jákob és József állt, a Szentírás szerint és Thomas Mann ironikus, de egyúttal mély katarzist kiváltó, monumentális regényeposzában is.

Másodközlés. Megjelent a Mértékadó 2018. augusztus 26.-i számában. A kiadó engedélyével.

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

Tájékoztatás a szerzőknek

A Magyar Belorvosi Archívum (MBA) szerkesztősége elsősorban klinikai vonatkozású eredeti munkákat vár. Ezek mellett esettanulmányoknak, összefoglaló irodalmi referátumoknak, a belgyógyászat és határterületeinek működését elősegítő írásoknak, módszertani leveleknek is szívesen adunk helyet. Várunk társasági híradásokat, előrejelzést tervezett rendezvényekről, kongresszusi beszámolókat, kollégiumi határozatokat, könyvismertetéseket és szakmatörténeti írásokat (pl. megemlékezéseket elődeinkről).

A kéziratokra általánosságban a „Uniform requirements for Manuscipts Submitted to Biomedical Journals" (International Committee of Medical Journal Editors. N Engl J Med 1997; 336: 309-315., friss elektronikus változat: http://www.ICMJE.org) előírásai érvényesek. A kézirat benyújtásának feltételei:

- a dolgozatot korábban még nem publikálták (kivéve előadás-kivonat vagy PhD-értekezés formájában),
- a kézirat benyújtását valamennyi szerző jóváhagyta,
- a dolgozat nem sérti a Helsinki Deklaráció (1975, revízió 2008) előírásait,
- a humán vizsgálatok az illetékes etikai bizottság jóváhagyásával történtek,
- a laboratóriumi állatkísérleteket a vonatkozó szabályzatok szerint végezték.

Szerzőség

Szerző az, aki egy adott munkához alkotó módon járult hozzá, beleértve a tervezést, a kivitelezést, az ellenőrzést, valamint a dolgozat megírását. Rutinszerűen végzett munkáért (pl. metodikai, laboratóriumi adatok felhasználásáért, technikai asszisztenseknek) köszönetnyilvánítás a célszerű.

Kéziratok elbírálása

A kéziratok elbírálása „peer-reviewing system" szerint történik. A bírálók felkérése és a kézirat közlésre való elfogadásának joga a szerkesztőséget illeti meg.

A kézirat a megjelenésig titkosnak számít. Ennek figyelembevétele vonatkozik a szerkesztőségre, szaklektorokra, a kiadóra stb. egyaránt. A kézirat elbírálási folyamata során információkat csak a szerkesztőség adhat, de csak a szerzőnek és a szaklektoroknak.

A *szerző értesítést kap* a szerkesztőségtől 1. a kézirat átvételéről (közlésre érkezés időpontja), 2. a szaklektor(ok) véleményéről, amelynek alapján – ha szükséges – készülhet az átdolgozott, kiegészített közlemény, 3. a kézirat közlésre történő elfogadásáról, 4. a kiadó küldi el a tördelt változatot, amelyben a nyomdai hibák és egyéb legszükségesebb javítások is elvégezhetők.

Orvosi helyesírás

A gyógyszerkészítmények gyári nevének megadását lehetőleg kerüljük, helyettük a gyógyszerhatóanyagok elnevezését használjuk.

- **Helyesírási alapelvek, ortográfia.** A kéziratot a magyar helyesírás szabályai szerint szerkesztjük, a szakkifejezések írásában az Orvosi helyesírási szótárban (Akadémiai Kiadó) foglaltak az irányadók. Akármelyik (latin vagy magyar) írásmódot alkalmazzuk, lényeges, hogy **az adott kifejezés írásmódja egységes legyen**.
- **Latinos írásmóddal** (de nem angolos latinsággal) írjuk a kettős latin neveket, az anatómiai neveket, a betegségek, elváltozások, tünetek, diagnózisok hagyományos elnevezését, akkor is, ha görög eredetűek (pl. gastrum, gastricus, pharyngealis).
- **A magyar helyesírás szerint, fonetikusan javasoljuk általában írni:** a társtudományok szakkifejezéseit (kémia, fizika – pl. szén-dioxid, aggregáció), enzimek neveit (foszforiláz), tudományágakat (hematológia), vizsgálóeszközöket és vizsgálóeljárásokat [elektrokardiográf(ia), biopszia, komputertomográf], gyakori, a köznyelvben is használatos orvosi kifejezéseket (diagnózis, terápia, krónikus, patológia).

Technikai követelmények

A kéziratokat elektronikus úton (e-mail: szathmari.miklos@med.semmelweis-univ.hu) kérjük a szerkesztőségbe továbbítani. *Eredeti munka* megírásakor célszerű a következő tagolást követni: *Bevezetés* (célkitűzés, rövid hivatkozás az irodalmi előzményekre), *Betegek és módszerek, Eredmények, Megbeszélés* (következtetés). A kézirat teljes terjedelme ne haladja meg a 30 000 karaktert.

Illusztrációk

Az ábrákat, táblázatokat kérjük külön dokumentumban mellékelni. Valamennyi ábrát és táblázatot sorszámmal és címmel kell ellátni. A szövegben minden ábrára és táblázatra hivatkozni kell.

- A táblázatokat Word dokumentumként, szerkeszthető formában kérjük.
- A grafikus ábrákat a Kiadó átrajzoltatja.
- ***A fényképeket digitális formában, tif vagy jpg kiterjesztéssel kérjük,*** lehetőleg minél nagyobb méretben (min. 300 dpi felbontás). Csak kifogástalan minőségű felvétel fogadható el. (Ha mód van rá, szíveskedjenek a háttérre ügyelni, zavaró árnyékok, nem odatartozó tárgyak stb.) Kérjük, hogy az ábrákat ne helyezzék Word vagy PowerPoint dokumentumba, mert ezek gyenge felbontásuk miatt nyomdai felhasználásra alkalmatlanok!

Korábban már publikált ábra csak a szerző és a kiadó engedélye esetén közölhető (a forrás feltűntetésével), vagyis **a mástól átvett ábra, táblázat, fotó stb. közléséhez** (jogi okból) az eredeti kiadvány szerzőjének, illetve kiadójának engedélye szükséges; az engedélyt a Szerzőnek kell beszereznie! Élő személy felismerhető képének közléséhez az illető hozzájárulása szükséges, ennek hiányában jelezni kell a Kiadó számára, hogy a kép feldolgozásakor kitakarás szükséges.

Összefoglalás

A kézirathoz magyar és angol nyelvű, csak a tényszerű adatokat közlő, a dolgozat lényegének megértését lehetővé tevő, 15–20 sor terjedelmű összefoglalást kérünk mellékelni (3. személyt használva). Az angol nyelvű összefoglalásban (Summary) a szerzők neve (keresztnév rövidítve) és dolgozat címe is szerepeljen. Az összefoglalás és a dolgozat címe ne tartalmazzon rövidítéseket. Kulcsszavak megadását magyar és angol nyelven egyaránt kérjük. Az angol kulcsszavakat a *MeSH (Medical Subject Headings)* szótárból kell kiválasztani és ezek magyar nyelvű megfelelőit kell magyar kulcsszavakként feltüntetni.

Irodalomjegyzék

Az irodalomjegyzék csak a legfontosabb hivatkozásokat tartalmazza, ezek száma ne haladja meg a harmincat. A hivatkozások az első három szerző nevét felsorolva (további szerzők esetén az „és mtsai" kiegészítéssel), a dolgozat címét és a megjelenés helyét és idejét tartalmazzák a következő módon: Green J, Jot TS, Gold ML: Apoptosis and loss of renal tissue. N Engl J Med 1994; 331: 13-121. A folyóiratok nevének rövidítése az NLM katalógusában látható hivatalos címrövidítések (*NLM's Title Abbreviation*) szerint történjen (elérhető: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/).

Könyv, monográfia idézésének módja: pl. Wilson SE, Williams RA (szerk.): Vascular Surgery 2nd ed. Grune Stratton, London, 1986.

Könyvfejezet idézésekor előre kerül a fejezet szerzője és a fejezet címe, majd „In:" után az előző forma, végül az idézett rész első és utolsó oldalszáma. Kongresszusi előadás nyomtatásban megjelent rövidített szövege (abstract) és „személyes közlés" nem idézhető közleményként.

Elektronikus forrás idézésére példa: Kaul S, Diamond GA: Good enough: a primer on the analysis and interpretation of noninferiority trials. Ann Intern Med [Internet]. 2006 Jul 4 [cited 2007 Jan 4]; 145(1): 62-69. Available from: http://www.annals.org/cgi/reprint/145/1/62.pdf

Az irodalomjegyzéket az **idézési sorrend szerint sorszámozva** kérjük, és a szövegben a cikkekre számmal történjen hivatkozás.

Curriculum vitae

A közlésre elfogadott közlemény első szerzőjétől várunk nagyon tömör, legfeljebb 350 karakter terjedelmű életrajzot (munkahely, beosztás, tudományos fokozat, fő tudományos érdeklődési terület) harmadik személyben fogalmazva. A kézirat végén kérjük az első szerző munkahelyi címét, telefon- és faxszámát, illetve e-mail-címét közölni.

Veroval®
VÉRNYOMÁSMÉRŐ

HARTMANN



ÚJ

A Tensoval® új generációja



Új Veroval® automata felkaros vérnyomásmérő a HARTMANN-tól

- jelzi a helytelen mandzsetta-felhelyezést • mért értékek besorolása színsáv alapján
- ergonomikus kialakítású univerzális mandzsetta • szívritmuszavar felismerése

Klinikai minősítéssel

Az adatok egyszerű kezelése és tárolása



www.veroval.hu

Keresse a gyógyszertárakban, vagy hívja közvetlenül a HARTMANN vevőszolgálatát!

HARTMANN-RICO Hungária Kft.
2051 Biatorbágy
Paul Hartmann u. 8.

Telefon: +36 (23) 530 935
Telefax: +36 (23) 530 905
veroval.hu | hartmann.hu

200 ÉV
1818–2018

HARTMANN
Az egészségügy élvonalában

Stelara®
(ustekinumab)



Éljen az új terápiás lehetőséggel Crohn-betegségben!

A Stelara® egy egyedülálló* hatásmechanizmusú biológiai terápia, amely

- ✓ **gyors[1] és**
- ✓ **hosszú távon hatékony[2]**

terápiás lehetőséget biztosít a TNF-alfa gátlóra már nem reagáló Crohn-betegek esetében is.

STELARA 45 mg, 90 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben (45 mg/0,5 ml; 90 mg/1 ml usztekinumab előretöltött fecskendőben); **STELARA 45 mg oldatos injekció** (45 mg/0,5 ml usztekinumab injekciós üvegenként); **STELARA 130 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz** (130 mg/26 ml usztekinumab injekciós üvegenként (5 mg/ml). Az usztekinumab (ATC kód: L04AC05) egér myeloma sejtvonalban, rekombináns DNS-technológiával előállított, interleukin (IL)-12/23-mal szembeni, teljes mértékben humán IgG1κ monoklonális antitest. **Terápiás javallatok:** Plakkos psoriasis: A STELARA közepes fokú vagy súlyos plakkos psoriasis kezelésére javasolt felnőtteknek, akik más szisztémás terápiákra – beleértve a ciklosporint, metotrexátot (MTX) vagy PUVA-t - nem reagáltak vagy akiknél az ellenjavallt vagy akik azt nem tolerálják. Gyermekgyógyászati plakkos psoriasis: A STELARA közepes fokú vagy súlyos plakkos psoriasis kezelésére javallott olyan 12 éves és idősebb serdülő betegeknél, akiknél a betegség más, szisztémás terápiával vagy fototerápiával nem kontrollálható megfelelően, vagy akik nem tolerálják azokat. Arthritis psoriatica (PsA): A STELARA önmagában vagy MTX-tal kombinációban aktív arthritis psoriatica kezelésére javallott felnőtt betegeknél, amikor egy előző, nem biológiai, betegséget befolyásoló rheumaellenes szerrel (disease-modifying anti-rheumatic drug; DMARD) végzett terápiára adott válasz elégtelen volt. Crohn betegség: A STELARA olyan, közepesen súlyos, súlyos, aktív Crohn betegségben szenvedő betegek kezelésére javallott, akik vagy inadekvát válaszreakciót adtak a konvencionális kezelésére vagy egy TNFα antagonistára, vagy megszűnt az ezekre adott válaszreakciójuk, vagy intoleránsak voltak ezekre, vagy ezek a kezelések esetükben orvosilag ellenjavalltak. **Adagolás és alkalmazás:** STELARA alkalmazása a STELARA indikációinak megfelelő betegségek diagnózisában és kezelésében jártas orvosok irányítása és felügyelete mellett javasolt. Adagolás: Plakkos psoriasis: A STELARA ajánlott adagolása szerint a kezdő dózis 45 mg subcutan adva, melyet egy 45 mg-os adag követ 4 héttel később, majd 12 hetente. Azoknál a betegeknél, akik a kezelés 28. hetéig nem reagáltak, megfontolandó a kezelés abbahagyása. *100 kg-ot meghaladó testsúlyú betegek:* A 100 kg-ot meghaladó testsúlyú betegek kezdő adagja 90 mg subcutan adva, melyet egy 90 mg-os adag követ 4 héttel később, majd 12 hetente. Ezeknél a betegeknél a 45 mg-os dózis is hatásosnak bizonyult. Mindamellett 90 mg nagyobb hatásosságot eredményezett. Arthritis psoriatica (PsA): A STELARA ajánlott adagolása szerint a kezdő dózis 45 mg subcutan adva, melyet egy 45 mg-os adag követ 4 héttel később, majd 12 hetente. Alternatívaként a 100 kg-ot meghaladó testsúlyú betegeknél 90 mg alkalmazható. Azoknál a betegeknél, akik a kezelés 28. hetéig nem reagáltak, megfontolandó a kezelés abbahagyása. *Idős betegek (≥65 év):* Nincs szükség az adag módosítására idős betegeknél. *Gyermekek és serdülők:* A STELARA biztonságosságát és hatásosságát 12 évesnél fiatalabb psoriasisban szenvedő gyermekek vagy 18 évesnél fiatalabb, arthritis psoriaticában szenvedő gyermekek esetében nem igazolták. Gyermekgyógyászati plakkos psoriasis (12 évesek és idősebbek): A STELARA testtömegen alapuló javasolt adagja a részletes alkalmazási előirat 4.2 pontjában kerül bemutatásra. A STELARA-t a 0. és a 4. héten, majd azt követően 12 hetente kell alkalmazni. *Vese- és májkárosodás:* A STELARA-t nem vizsgálták ezekben a betegcsoportokban. Adagolási ajánlások nem tehetők. Crohn-betegség: A STELARA-kezelést a testtömeg alapján számított egyszeri intravénás adaggal kell elkezdeni, a szükséges adagra vonatkozólag kérjük olvassa el az Alkalmazási előírást! Az első subcutan dózist az intravénás dózist követő 8. héten kell adni. Az ezt követően alkalmazandó subcutan adagolási rendet lásd a STELARA oldatos injekció (injekciós üveg) és oldatos injekció előretöltött fecskendőben Alkalmazási előírásában. Alkalmazási mód: A STELARA 130 mg csak intravénásan alkalmazható. Legalább egy óra alatt kell beadni. A gyógyszer alkalmazás előtti higítására vonatkozó utasításokat lásd a részletes alkalmazási előírásban! A STELARA 45 mg és 90 mg injekciós üvegek vagy előretöltött fecskendők kizárólag subcutan injekcióként adhatók! Az elkészítésre vonatkozó további utasításokat és a kezeléssel kapcsolatos különleges óvintézkedéseket lásd a részletes alkalmazási előírásban! **Ellenjavallatok:** A hatóanyaggal vagy bármely segédanyaggal szembeni túlérzékenység. Klinikailag jelentős, aktív fertőzés (pl. aktív tuberkulózis). **Különleges figyelmeztetések: A különleges figyelmeztetések és óvintézkedések tekintetében kérjük FELTÉTLENÜL olvassa el a részeletes alkalmazási előírás 4.4 pontját! Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók:** Élő kórokozót tartalmazó oltóanyag nem adható a STELARA-val egyidejűleg. **Termékenység, terhesség és szoptatás:** Fogamzóképes korban lévő nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és legalább 15 hétig azt követően. Terhes nőkön történő alkalmazásra nincs megfelelő adat az usztekinumab tekintetében. Elővigyázatosságból a STELARA használatát terhesség alatt ajánlatos kerülni. Szoptatás: Nem ismert, hogy az usztekinumab kiválasztódik-e az emberi anyatejbe. **Nemkívánatos hatások, mellékhatások:** Gyakori: felső légúti fertőzés, nasopharyngitis, szédülés, fejfájás, oropharyngealis fájdalom, hasmenés, hányinger, hányás, viszketés, hátfájdalom, myalgia, arthralgia, fáradtság, az injekció helyén fellépő erythema, fájdalom az injekció helyén. **Felhasználhatósági időtartam:** STELARA 45 mg oldatos injekció: 2 év; STELARA 45 mg, 90 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben, STELARA 130 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz: 3 év. **Különleges tárolási előírások:** Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó. Nem fagyasztható! A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget vagy az előretöltött fecskendőt tartsa a dobozában. Szakorvosi/kórházi diagnózist követően folyamatos szakorvosi ellenőrzés mellett alkalmazható gyógyszerek (Sz). A forgalomba hozatali engedély száma: EU/1/08/494/001, 003-005. A rövidített alkalmazási előírás a 2018. február 21-ei alkalmazási előírás alapján módosult. A forgalomba hozatali engedély jogosultja: Janssen-Cilag International NV Belgium, helyi képviselete: Janssen-Cilag Kft. Nagyenyed u. 8-14. H-Budapest, 1123. Tel: +36 1-884-2858. A Stelara a biológiai gyógyszerek nyomonkövethetőségét biztosító csomagolásban kerül forgalomba.

A STELARA a 9/1993 NM Rendelet 5. indikációs pontja alapján plakkos psoriasis indikációban tételes finanszírozás alá eső készítmény, az alkalmazó intézmények számára a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő központi közbeszerzés keretében szerzi be, illetve az egyes intézmények által felhasználható kvótákat ugyancsak a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő osztja fel az intézmények között. A közfinanszírozás alapjául elfogadott bruttó fogyasztói ár: 45 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben / 45 mg oldatos injekció: 925 136 Ft; 90 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben: 1 849 233 Ft. A STELARA 130 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz készítmény jelenleg nem rendelkezik társadalombiztosítási támogatással. Az esetleges árváltozásról kérjük tájékozódjon a www.neak.gov.hu honlapról!

Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását!

Hivatkozások:

1. Feagan BG et al. N Engl J Med 2016;375:1946–60.
2. Sandborn WJ et al. Poster presented at DDW. May 6–9. 2017, Chicago, USA.

* Az EMA honlapon megtalálható hatályos (Flixabi, Inflectra, Remicade, Remsima, Humira, Entyvio, Stelara) alkalmazási előírások alapján az egyetlen Európában törzskönyvezett interleukin-12/23 gátló biológiai terápiás készítmény Crohn-betegségben. (Elérhető: http://www.ema.europa.eu/ema/ , Letöltés dátuma: 2018.05.08.)

A dokumentum lezárásának időpontja: 2018. 05. 09.

Janssen-Cilag Kft.
H-1123 Budapest, Nagyenyed u. 8-14.
tel.: (+36) 1 884 2858 fax: (+36) 1 884 2939
e-mail: janssenhu@its.jnj.com

janssen Immunology
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson & Johnson

PHHU/STE/0518/0001