

# ORVOSI HETILAP

AZ ORVOS-EGÉSZSÉGÜGYI DOLGOZÓK SZAKSZERVEZETÉNEK TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

Alapította:

MARKUSOVSKY LAJOS

1857-ben

Szerkesztő bizottság:

ALFÖLDY ZOLTÁN DR. • DARABOS PÁL DR. • FISCHER ANTAL DR. • HIRSCHLER IMRE DR.  
LENART GYÖRGY DR. • SÓS JÓZSEF DR. • SZANTÓ GYÖRGY DR.

Felelős szerkesztő: TRENCSENI TIBOR DR. • Szerkesztő: BRAUN PÁL DR.

Munkatársak: PAPP MIKLÓS DR. • FORRAI JENŐ DR.

108. ÉVFOLYAM 49. SZÁM, 1967. DECEMBER 3.

Szegedi Orvostudományi Egyetem, I. Sebészeti Klinika (igazgató: Petri Gábor dr.) és I. Belklinika (igazgató: Julesz Miklós dr.)

## Fokozott hormontermeléssel járó mellékvesebetegségek sebészi kezelése Adrenalektomiával kapcsolatos tapasztalataink

Petri Gábor dr., Julesz Miklós dr., Kovács Kálmán dr., László Ferenc dr., Durszt Ferenc dr. és Troján Imre dr.

Az első sikeres adrenalektomiát emberben Thornton (85) londoni sebész végezte 1889-ben. Esetét 1890-ben ismertette. A 36 éves nő testét hosszú, selymes, fekete szőr borította, és naponta kellett borotválkoznia. A műtét során a bal oldalról minden bizonnyal hormont termelő, hatalmas mellékvesedaganatot távolítottak el. Néhány hónappal később a beteg visszanyerte feminin karakterét. A mellékvese műtéti kiirtása ezután hosszabb időre feledésbe merült. Az eredménytelen próbálkozások a sebészek kedvét szeghették. A postoperatív időszakban ugyanis nem ritkán halálos hypadrenia alakult ki. Goldenberg (22) szerint 1927-ig csak öt sikeres műtétet végeztek. Az utóbbi két évtizedben jelentős változás következett be; az adrenalektomia gyakoribb műtétté vált. Ez a fordulat nemcsak a diagnosztikai módszerek, a sebészi technika fejlődésére, a mellékvese megbetegedéseivel kapcsolatos ismereteink bővülésére vezethető vissza, hanem elsősorban arra, hogy olyan hatásos hormonkészítményeket állítottak elő, melyeknek birtokában jelentősen kisebb kockázattal vehetjük fel a harcot a legfélelmetesebb postoperatív szövödménnyel, a mellékvesekéreg-elégtelenséggel szemben is.

Közleményünkben részben saját tapasztalataink, részben a rendelkezésünkre álló irodalmi adatok alapján foglalkozunk az adrenalektomia indikációja, kontraindikációja kérdésével, s ismertetjük a praeoperatív, műtét alatti, továbbá postoperatív kezeléssel kapcsolatos álláspontunkat. Tárnyalni kívánjuk a műtét sebészi vonatkozásait is. Csak a fokozott hormontermeléssel járó mellékvesebetegségek operatív kezeléséről lesz szó, a hormonokat nem secernáló, ún. néma mellékvesetumorok, a hypersecretióra utaló tüneteket nem okozó „belgyógyászati mellékvesebetegségek” the-

rapiás problémáit nem érintjük. Nem foglalkozunk azokkal az elsődlegesen nem mellékvesebetegségekkel sem, melyekben az adrenalektomia indikációja az utóbbi évek során ismételtelen felmerült, és a műtét elvégzése átmenetileg vagy tartósan kedvező hatásúnak bizonyult (emlőcarcinoma, súlyos érelváltozásokkal járó diabetes mellitus, bizonyos érmegbetegedések, befolyásolhatatlan ascitissel járó, vascularisan dekompenzált májcirrhosis stb.).

### Anyagunk ismertetése

Az 1956 és 1967 közötti időszakban 25 betegen végeztünk adrenalektomiát. 17 betegen a mellékvesét csak az egyik oldalon távolítottuk el; 8 betegen két ülesben kétoldali adrenalektomia történt. A műtéti indikációt egy esetben Conn-syndroma, 16 esetben Cushing-syndroma, 2 esetben adrenogenitalis syndroma, 6 esetben phaeochromocytoma képezte. A 25 betegen végzett 32 műtét során a közvetlen postoperatív periódusban egyetlen beteg halt meg.

Az eltávolított mellékveséket szövettanilag is megvizsgáltuk. Conn-syndromás esetünkben jellegzetes kéregadenomát találtunk. A Cushing-syndroma diagnózisával műtetre került 16 betegünk közül 4 esetben histológiailag jóindulatú kéregadenomát, 1 esetben ún. malignus adenomát, 11 esetben változó fokú mellékvesekéreg-hyperplasiát észleltünk. Hormont termelő mellékvesekéreg-carcinoma anyagunkban nem szerepelt. Adrenogenitalis syndroma miatt két betegen végeztünk unilateralis adrenalektomiát, és a mellékvesekéregben mindkét esetben hyperplasiát figyelhattunk meg. A phaeochromocytoma diagnózisával műtetre került hat betegünk-nél a histológiai diagnosis is phaeochromocytoma volt.

1. táblázat: Cushing-syndroma

Szám	Nem	Kor (év)	Betegség kezdete (év)	Fontosabb klinikai tünetek	Fontosabb laboratóriumi adatok		Műtét neve	Műtét utáni eltelt idő (év)	Szövőttani vizsgálat	Postoperatív állapot Kezelés	A beteg későbbi sorsa
					17-Ks. mg/24 óra	C.					
1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.
1.	♀	29	6	Menseszavar, striák, obesitas, hypertonia, latens diabetes	22—25	5—17	Resectio gl. supraren. l. d. subtot.	4	Hyperplasia gl. supraren.	Hypotonia Cortison	Recidiva
			8		24	13					
2.	♀	31	5	Amenorrhoea, obesitas, hirsutismus, hypertonia	15	8	Exstirp. gl. supraren. l. d.	4	Z. fascicul. hyperplasia	Átmeneti tensio-esés Cortison	Obesitas
3.	♂	38	4	Obesitas, striák, hypertonia, adynamia	22—21	22—14	Exstirp. gl. supraren. l. s.	3 hó	Hyperplasia gl. supraren.	Jó általános állapot	Változás nincs
			38		13—21	11—15					
4.	♀	27	3	Obesitas, striák, hirsutismus, hypertonia	16—17	4—5	Exstirp. gl. supraren. l. d.	3	Z. fascicul. és z. reticul. hyperplasia	Átmeneti tensioesés, Adreson	Mérsékelt hypadrenia Substitutio
			36		32—42	17—20					
5.	♀	39	7	+ osteoporosis	26—27	11—13	Exstirp. gl. supraren. l. d.	3	Z. reticul. és z. fasc. hyperplasia + mikroadenoma	Hypotonia Cortison	Mérsékelt hypadrenia Cortison
			2		26	9—10					
6.	♀	25	2	Obesitas, striák, menseszavar, hypertonia, hirsutismus	6—5	0,6—0,9	Resectio gl. supraren. l. d. (subtot.)	7	Kóros nincs	Átmeneti hypadrenia	Gyógyult
			2		23—28	4—6					
7.	♀	26	2	Obesitas, hirsutismus, hypertonia	18—22	18—22	Exstirp. gl. supraren. l. s.	6	Z. fascicul. és z. reticul. hypertrophia	Hypadrenia DOCA + Adreson	Gyógyult
			28		25	8					
8.	♀	25	8	Hirsutismus, obesitas, striák	15	4—5	Resectio gl. supraren. l. d. (subtot.)	8	Hyperplasia	Hypotonia DOCA + Adreson	Hypadrenia substitutio
			25		10	8					
9.	♂	29	2	Obesitas, striák, hypertonia	10		Exstirp. gl. supraren. l. s.	6	Enyhefokú hyperplasia	Jó általános állapot	Nem áll megfigyelés alatt

1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.
10.	♀	20	2	Striák, obesitas, hirsutismus	22	8	Exstirp. gl. supraren. l. s.	1	Z. fascicul. kiszélese- dett, lipid- dús	Jó általános állapot	Obesitas, hypertonia
11.	♀	34	5	Obesitas, hypertonia	13—17	5—6	Resectio gl. supraren. l. s. (subtot.)	5	Hyperplasia gl. supra- ren.	Jó általános állapot	Obesitas, hypertonia

1—2. beteg b. o. totális, 4. beteg b. o. subtotális mellékvese eltávolítása más intézetben történt  
 17—Ks. = 17—ketosteroid ürítés  
 C = corticoid-ürítés  
 Pt = pregnantriol-ürítés  
 Pd = pregnandiol-ürítés

A közvetlen műtéti periódust túlélő 24 beteg későbbi sorsát 23 esetben követhettük; egy Cushing-syndromában szenvedő betegünk az unilateralis adrenalektomia műtete után elhagyta a klinikát és többet nem jelentkezett; további sorsáról semmit sem tudunk. Az öt mellékvesekéreg-daganat okozta Cushing-syndromás esetben unilateralis adrenalektomiát végeztünk. A műtét után a hypercorticismusra utaló tünetek visszafejlődtek és gyógyulás következett be. A 11 mellékvese-hyperplasia okozta Cushing-syndromás beteg közül az unilateralis adrenalektomia után 10 beteg további sorsát követtük. Mind a 10 betegben csak átmeneti javulás következett be; ezért 8 betegben újabb műtétet végeztünk. A csak unilateralis adrenalektomizált két eset közül az egyikben a kontralaterális mellékvese eltávolítása szintén indokoltnak látszott; a beteg azonban a második műtétbe nem egyezett bele; a másik esetben a műtéti indikáció felállításához még további megfigyelés szükséges. A 8 bilateralis adrenalektomizált beteg közül 3 esetben totális bilateralis adrenalektomia, 2 esetben kétoldali subtotális adrenalektomia, 3 esetben pedig egyik oldalon totális, másikon subtotális adrenalektomia történt. Egyik betegben az egyik oldali totális, majd a másik oldali subtotális adrenalektomia után ismét hypercorticismus alakult ki, így harmadik műtét vált szükségessé. A harmadik műtét után sikerült a hypertrophizált mellékvesecsonkot eltávolítani és a hypercorticismus ezután megszűnt. A hat phaeochromocytomás beteg közül ötben gyógyulás következett be, a hypertensio megszűnt, rohamok többé nem jelent-

keztek. A hatodik beteg vérnyomása a daganatos mellékvese eltávolítása után is magas maradt, és az egy évvel később elvégzett ellenőrző vizsgálat során a Regitin-próba pozitívnak bizonyult. A beteg azonban részletesebb kivizsgálás elvégzése előtt eltávozott a klinikáról, s így nem tudtuk eldönteni, hogy hypertensiójának mi volt az oka.

Eseiteinket részletesen négy táblázatban foglaltuk össze (1—4. táblázat).

Megbeszélés

Az irodalom rövid összefoglalása

Az utolsó 15 évben számos szerző ismertette adrenalektomiával kapcsolatos tapasztalatait. Jelen közleményünkben nem törekedhetünk az irodalom teljes felsorolására, csak néhány közleményt említhetünk meg. *Sprague* (78) 1953-ban a Mayo Klinika anyagáról számolt be. 58 olyan Cushing-syndromában szenvedő beteget operáltak meg, akikben mellékvesekéreg-hyperplasia volt kimutatható. 54 esetben subtotális, négyben totális adrenalektomiát végeztek. A postoperatív időszakban 7, a későbbiekben 4 beteg halt meg. A therapiás eredmények igen biztatóak: a műtétet túlélő 47 beteg közül 46-ban kielégítő remissio következett be. *Cope és Raker* (9) 46 beteget tanulmányoztak. Anyagukban mellékvesekéreg-hyperplasia, adenoma és carcinoma egyaránt szerepelt. A daganatos esetekben unilateralis adrenalektomiát, hyperplasia esetén subtotális resectiót javasolnak. Megfigyeléseik szerint megfelelő remissio előidézésében a mellékvese-állomány legalább 90%-ának eltávolítása szükséges. *Skanse és mtsai* (74) 7 esetet ismertettek. A betegekben mellékvesekéreg-hyperplasia okozta jellegzetes Cushing-syndromáról volt szó. Mind a hét esetben subtotális adrenalektomiát végeztek. Egy beteg a műtét után meghalt, 5 beteg a panaszok megszűntek, egy beteg relapsus

2. táblázat: Adrenogenitalis syndroma

Szám	Nem	Kor (év)	Betegség kezdete (év)	Fontosabb klinikai tünetek	Fontosabb laboratóriumi adatok			Műtét neve	Műtét után eltelt idő (év)	Szövetteni vizsgálat	Postoperatív állapot Kezelés	A beteg későbbi sorsa
					17-Ks.	C.	P.-diol mg/24 óra					
1.	♀	21	12	Masculinisatio	28—27	7—9	66—90	Exstirp. gl. supraren. l. s.	11	Z. reticularis hyperplasia	Nincs adat	Változatlan általános állapot
2.	♀	8	4	Masculinisatio	23—30	5—6	21—23	Exstirp. gl. supraren. l. s.	7	Z. reticularis adenomatosus hyperplasiája	Hypadrenia ACTH, cortison	Jelentős javulás

3. táblázat: *Hypercorticismust okozó daganatok*

Szám	Nem	Kor (év)	Betegség kezdete (év)	Fontosabb klinikai tünetek	Fontosabb laboratóriumi adatok			Műtét neve	Műtét után eltelt idő (év)	Szövet-tani vizsgálat	Postoperatív állapot Kézelés	A beteg későbbi sorsa
					17-F.s.	C.	Egyéb					
					mg/24 óra							
1.	♀	32	2	Amenorrhoea, hirsutismus, hypertonia	18 19	19—18	Pt: 16 viz. aldosteron: 4 /24 h	Exstirp. tu. gl. supraren. l. d.	1	Z. fascicul. benignus adenoma	Láz, tachycardia	Gyógyult
2.	♀	20	2	Amenorrhoea, obesitas, striák	5—8	5—11		Exstirp. gl. supraren. l. s.	5	Mellékvesekéreg adenoma	Jó általános állapot	Átmeneti hypadrenia, később gyógyult
3.	♀	28	7	Sterilitás, hirsutismus	20—32	8—9	Pt: 4—8	Exstirp. tu. gland. supraren. l. s.	1/2	Adenoma malign.	Láz, pleuritis	Enyhe hypadrenia, substitutio
4.	♀	14	6	Amenorrhoea, hirsutismus	60—68	5—6	Pd: 5—7	Exstirp. tu. gl. supraren. l. s.	2	Adenoma gl. supraren.	Jó általános állapot	Gyógyult
5.	♀	40	20	Hirsutismus	8—9	3—4	Pd. 5—7	Exstirp. tu. para supraren. l. s.	7	Lipoidus z. glomerulosa és lipoidszegény z. reticul.	Láz, szövőd-mény	Enyhe hypadrenia, substitutio
6.	♂	35	6	Hypertonia, apoplexia, polyuria	14—16		Vizelet-aldosteron: 3 /24 h. Se. K: 2,9 mEqu/l.	Exstirp. tumoris et gl. supraren. l. d.	1	Adenoma gland. suprarenalis	Hypotonia, Noradrenalin, Angiotensin	Műtét utáni 3. napon exitus

miatt reoperatio, totalis adrenalektomia vált szükségessé. *Montgomery és Welbourn* (54) 13 Cushing-szindrómában szenvedő beteg sebészi kezelése során észlelt tapasztalataikról számolt be. Egy esetben mellékvesekéreg-adenoma, 12 esetben mellékvesekéreg-hyperplasia volt kimutatható. A közvetlen postoperatív időszakban 13 esetük közül egy halt meg. Mellékvesekéreg-hyperplasia esetén két ülésben subtotalis adrenalektomiát végeztek. A műtét után jelentős javulás következett be. *Mason és mtsai* (52) 18 Cushing-szindrómában szenvedő beteg műtétét tárgyalták. 17 esetben mellékvesekéreg-hyperplasiát, egy esetben mellékvesekéreg-carcinomát találtak. Fiatal betegekben az egy ülésben végzett totalis adrenalektomiát, idősebb korban viszont a két ülésben végzett subtotalis adrenalektomiát javasolják. A közvetlen postoperatív időszakban két betegük halt meg. *Glenn és mtsai* (20) 32 Cushing-szindrómában szenvedő beteg esetét ismertetik. 25 esetben mellékvesekéreg-hyperplasiát, 7 esetben mellékvesekéreg-adenomát találtak. E szerzők a totalis bilaterális adrenalektomia hívei. *Overton és mtsai* (60) 16 esetükben totalis bilaterális adrenalektomiát végeztek. A műtétet valamennyi betegük túlélte és a hypercorticismusra utaló tünetek visszafejlődtek. *Bayer* (2) hat Cushing-szindrómában szenvedő betegen mellékvese-resectiót, subtotalis adrenalektomiát végzett. A műtét után a betegeken lényeges javulás, gyógyulás következett be. Igen nagy anyaggal rendelkezik *Pettinari* (63). Közleményében különböző megbetegedések miatt végzett 161 mellékveseműtét eredményeit tárgyalja. *Hartenbach* (29) 13 cushingos beteget operált. Hét esetben subtotalis, öt esetben totalis adrenalektomiát végzett, egy esetben mellékvesetumort távolított el. *Ford és Overton* (18) hyperadrenocorticismus miatt 18 betegen végzett totalis adrenalektomiát, műtét mortalitás nélkül. Betegeik állapota a postoperatív időszakban jelentősen ja-

vult. *Soffer és mtsai* (77) 50 Cushing-szindrómában szenvedő beteg esetét ismertették. Esetek között tumor és hyperplasia egyaránt előfordult; 75%-ban a hypophysistájék röntgenbesugárzásával kombinált unilaterális adrenalektomia is kielégítő remissiót idézett elő. E szerzők hangsúlyozzák, hogy ez a műteti beavatkozás is sokszor a betegek gyógyulását eredményezi. *Scott és mtsai* (71) 30 Cushing-szindrómában szenvedő beteg adatait közlik. Hat esetükben a kórképet mellékvesekéreg-tumor okozta. Ezekben az esetekben unilaterális adrenalektomiát végeztek; egyik betegük a műtét után meghalt. Ha mellékvesekéreg-hyperplasia állt fenn, hypophysis-röntgenbesugárzással, unilaterális adrenalektomiával, subtotalis, illetve totalis bilaterális adrenalektomiával próbálkoztak. A sebészi kezelés a betegek állapotában igen kedvező változásokat idézett elő. *Leather és mtsai* (44) 6 phaeochromocytomában szenvedő beteget operáltak. A műtét után jelentős javulás volt észlelhető. *Kümmerle és mtsai* (41) gyermekkori hypercorticismus sebészi megoldásával kapcsolatos tapasztalataikról számoltak be. *Sadi* (69) 48 mellékvese-műtétet ismert. A postoperatív időszakban két betegük halt meg. A totalis bilaterális adrenalektomia híve, a műtétet két ülésben végzi. *Silen és mtsai* (73) 24 primaer aldosteronismusban szenvedő beteg műtétét közlik. Részletesen tárgyalják a prae- és postoperatív kezelés problémáit. Conn-szindróma esetén a műtét megoldást indokoltnak tartják. Ha a tüneteket daganat okozza, véleményük szerint unilaterális adrenalektomiát kell végezni. Mellékvesekéreg-hyperplasia okozta Conn-szindrómában kétoldali totalis adrenalektomia ajánlatos.

A hazai irodalomban az első mellékvese-adenoma miatt végzett műtétről *Szeleczky* (80) számolt be 1952-ben. *Góth és mtsai* (23) 1955-ben közölték egy Cushing-kóros betegük kétoldali subtotalis adrenalektomiával kezelt esetét. *Vereczky* (88) 1958-ban öt féloldali mű-

tétről számolt be 84 Cushing-kóros beteg ismertetése kapcsán. 1964-ben a budapesti Urológiai Klinika közleménye [Magasi, Frank és Babics (50)] 41 adrenalektomiáról, illetve mellékvese-resectióról adott számot, és Cushing-syndroma esetén a féldoldali adrenalektomia után második ülésben végzett ellenoldali subtotalis mellékvese-resectiót találta a legcélravezetőbbnek. Fehér, Maklári és Stefanics (17) 14 féldoldali mellékvese-eltávolítás késői eredményeit tette közzé Cushing-syndroma kapcsán. Mátyus és Váradi (53) 1966-ban ismertette hirsutismust okozó mellékvesekéreg-adenoma műtéttel gyógyított esetét. Többben számoltak be sikeresen operált phaeochromocytoma esetekről is (1, 5, 16, 43, 66, 81, 89).

Több más közlemény is foglalkozik a phaeochromocytomák (21, 34, 45, 87, 90), a Conn-syndroma (7, 8, 59, 67, 75, 76, 93), hormonokat termelő mellékvesekéreg-daganatok (25, 26, 27, 28, 31, 48, 72), Cushing-syndroma (4, 30, 38, 39, 42, 47, 79), daganatos eredetű adrenogenitalis syndroma (12, 13, 26, 28, 84) sebészi terápiájával.

**Műtéti indikáció**

A műtéti indikáció attól függ, hogy milyen kórlepről, azaz daganatról vagy hyperplasiáról van-e szó.

Conn-syndroma esetén, ha a hypertensio, a hypokalaemia kifejezett, és a fokozott aldosteron-secretio igazolható, a kórfolyamat gyógyítására a műtéti megoldás az egyetlen lehetőség. Ha a tumort sikerült lokalizálni (intravénás pyelographiával kombinált retroperitoneális insufflatio, tomographia, aortographia), el kell távolítani a daganatos mellékvesét. Sokszor a daganat kicsi és praeoperatív nem mutatható ki. Ilyenkor is kívánatos az exploratio, mivel ma még nem rendelkezünk olyan gyógyszerkészítményekkel, melyek a műtétet helyettesíthetnék. Az eddig ismert aldosteron-antagonistákkal csak átmeneti, tüneti kezelés kísérhető meg, s tartós eredményre számítani nem lehet. Amennyiben a műtét során egyik mellékvesében sem találtunk daganatot, az egyik mellékvese kiirtása ajánlatos. Ha a Conn-syndroma diagnosisa biztos és a beteg állapota az unilateralis adrenalektomia után sem javul, későbbi időpontban érdemes a másik mellékvesét is eltávolítani.

Cushing-syndroma esetén, ha a kórfolyamatot mellékvesekéreg-daganat okozza, műtétet kell vé-

4. táblázat: Phaeochromocytomák

Szám	Nem	Kor (év)	Betegség kezdete (év)	Fontosabb klinikai tünetek	Fontosabb laboratóriumi adatok	Műtét neve	Műtét után eltelt idő (év)	Szövettani vizsgálat	Postoperatív állapot Kezelés	A beteg későbbi sorsa
1	♀	53	3	Hypertonia (RR:220/150)	Se. adrenalin: 4,3γ%	Exstirp. gl. supraren. l. d.	8	Phaeochromocytoma	Shock Cortison, Vasoxin, Nor-Adrenalin	Gyógyult
2.	♀	24	5	Hypertonia (RR: 230/150) Pozitív Regitin-próba	—	Exstirp. gl. supraren. l. d.	7	Phaeochromocytoma	Hypotonia Nor-Adrenalin	Hypertonia (Pozitív Regitinpróba)
3.	♀	34	4	Hypertonia (RR: 220/120) pozitív Regitin-próba	—	Exstirp. gl. supraren. l. s.	6	Chromaffin paraganglioma	Hypotonia Nor-Adrenalin Hydrocortison	Gyógyult (latens diabetes)
4.	♀	57	2	Hypertonia (RR: 280/140)	VMA: 96 mg/24 h Vizelet-catecholamin: 2000 γ/24 h	Exstirp. gl. supraren. l. d.	4	Phaeochromocytoma	Szívmegeállás, Nor-Adrenalin, Adreson	Gyógyult
5.	♂	41	1,5	Hypertonia (RR: 270/140) Diabetes, obesitas	VMA: 55,4 mg/24 h, Vizelet-catecholamin: 1080 γ/24 h.	Exstirp. paraganglioma l. d.	3	Phaeochromocytoma	Hypotonia Nor-Adrenalin	Gyógyult
6.	♂	27	3	Hypertonia (RR: 300/160) Diabetes, asthenia	VMA: 21,0 mg/24 h. Vizelet-catecholamin: 1000 γ/24 h. változatlan	Exstirp. gl. supraren. l. d.	1	Normális mellékvese	Hypertonia	Újabb műtét
						Exstirp. tu. gl. supraren. l. s.	1	Phaeochromocytoma	Hypotonia Nor-Adrenalin, Adreson	Mérsékelt hypoadrenia

VMA = vanil-mandula-ecetsav ürítés

gezni, és el kell távolítani a tumoros mellékvesét. A műtéti megoldás jön szóba akkor is, ha praeoperatív a daganat nem mutatható ki, de a klinikai kép és a laboratóriumi vizsgálatok alapján a tumor nyomatékos gyanúja áll fenn.

*Mellékvesekéreg-hyperplasia* esetén a műtéti javallatot illetően sokszor igen nehéz a döntés. Nem egységes ebben a kérdésben az irodalom álláspontja sem. Több enyhébb esetekben is a műtét szükségességét hangsúlyozzák, mások viszont inkább a konzervatív kezelés hívei. Véleményünk szerint először kalóriamegszorítással, a hypophysis tájék röntgenbesugárzásával érdemes próbálkozni. A belgyógyászati therápia megkísérlése annál is inkább indokolt, mivel az enyhébb esetek spontán is gyógyulhatnak (61, 94). Ha a beteg állapota a konzervatív kezelésre nem javul, a folyamat gyorsan progresszív, és irreversibilis károsodások (súlyos osteoporosis, diabetes mellitus stb.) kialakulása fenyeget, úgy természetesen műtétet javasolunk. A műtéti megoldás tehát a konzervatív kezelésre nem reagáló, florid, gyorsan progresszív esetekben ajánlható. A műtéti indikáció felállításakor nem szabad figyelmen kívül hagyni azt a tényt, hogy Cushing-szindrómában szenvedő betegek élettartama jelentősen rövidebb. *Plotz és mtsai* (64) azt találták, hogy a diagnosis felállítása után 5 év múlva a nem operált betegek 50%-a már nem élt.

*Adrenogenitalis syndroma* fennállása esetén a műtétet ma már csak akkor javasoljuk, ha igazolható, hogy a kórfolyamatot daganat idézi elő. Régebben a nem daganatos eredetű esetekben is műtétet végeztek. Ma már ismeretes, hogy az adrenogenitalis syndroma mellékvesekéreg-hyperplasiával járó formája a steroidogenesis enzimdefektus okozta zavarára vezethető vissza és corticoidok adásával kedvezően befolyásolható. Így műtéti megoldásra nincs szükség (10, 15, 33, 37, 83, 84, 91, 92).

*Phaeochromocytoma* fennállása esetén az egyetlen megfelelő therapia a műtét. Ha a daganat lokalizálása megtörtént, helytelen a várakozás. Akkor is explorálni kell, ha a klinikai kép és a laboratóriumi adatok alapján a diagnosis biztos, de a daganat kimutatása nem sikerült, vagy a súlyos panaszok miatt a daganat lokalizálását célzó vizsgálatok elvégzése kontraindikált.

#### Műtéti kontraindikáció

Az adrenalektomia kontraindikált azokban az esetekben, melyekben a sebészi interventio várható eredményéhez viszonyítva a műtéti kockázat túlságosan nagy. Bár a sebészi technika is fejlődött az utóbbi években, és a postoperatív hypadrenia leküzdésére megfelelő hormonkészítményekkel rendelkezünk, mégsem lehet figyelmen kívül hagyni, hogy a mellékvesék eltávolítása ma is el nem hanyagolható mortalitással jár. Befolyásolhatatlan cardialis elégtelenség az elektrolyt-anyagcsere zavarai, a vesék megbetegedése, a nagyfokú obesitas, a műtét elvégzését megnehezítheti, és a prognosist kedvezőtlenül befolyásolhatja. A megfelelő belgyógyászati kezelés sokat segíthet, és a betegek egy

részét a műtetre alkalmas állapotba hozhatjuk. Kiterjedt metastasisokat adó mellékvese-carcinoma esetén nem érdemes műtétet végezni. Nem jön szóba a mellékvesék eltávolítása akkor sem, ha a hypercorticismust, koponyaűri nyomásfokozódást, látási zavarokat okozó hypophysis-daganat idézi elő. Ezekben az esetekben hypophysektomia elvégzése indokolt (11, 51, 56, 68). Az utóbbi években derült fény arra, hogy ritkán ACTH-t termelő extrahypophysaer daganatok (bronchusrák, thymustumorok, stb.) is Cushing-szindrómát idézhetnek elő (6, 40, 46, 49, 55). A mellékvesékben ilyenkor mindkét oldalon hyperplasia található. Bár ezekben az esetekben a mellékvesék eltávolítása megszünteti a hypercorticismust, mégis célszerűbb az adrenalektomia helyett a primaer tumor eltávolításával megpróbálkozni.

#### Műtéti megoldás

A műtéti megoldást a mellékvesékben található anatómiai elváltozás jellege szabja meg. Ha a fokozott hormontermelést daganat idézi elő, ki kell irtani a tumoros mellékvesét. Ez a szabály kéregadenomára, carcinomára, phaeochromocytomára egyaránt vonatkozik. Ha a daganatot a műtét előtt nem sikerült lokalizálni, de a klinikai kép, illetve a laboratóriumi vizsgálatok alapján tumor nyomatékos gyanúja áll fenn, a műtét során mindkét mellékvesetájat kívánatos feltárni, és igyekezni kell a tumor megkeresni. Ha ez még a mellékvesetájék gondos feltárása esetén is eredménytelen marad, unilateralis adrenalektomia elvégzése ajánlatos.

Mellékvesekéreg-hyperplasia okozta Cushing-szindroma esetekben a műtéti megoldást illetően megoszlanak a vélemények. A szerzők egy része unilateralis, mások bilateralis adrenalektomiát ajánl. Vitatott az is, hogy totális vagy subtotalis adrenalektomiát végezzünk-e, továbbá hogy a műtét egy vagy két ülésben történjék.

Mi *nem vagyunk feltétlen* hívei az egy ülésben végzett kétoldali adrenalektomiának. Mindkét mellékvese egyidejű eltávolítása igen nagy megterhelés. A nagyobb műtéti kockázaton kívül az is ellene szól az egy ülésben végzett kétoldali adrenalektomiának, hogy bár nem gyakran, az egyik mellékvese eltávolítása is megszüntetheti a hypercorticismust. Így a másik mellékvese eltávolítására nem lesz szükség, és a betegben irreversibilis hypadrenia nem alakul ki.

Véleményünk szerint először az egyik mellékvesét kell csak eltávolítani. Ha az unilateralis adrenalektomia nem szünteti meg a hypercorticismust, vagy csak átmeneti javulás következett be és a panaszok visszatérnek, még mindig elvégezhetjük a műtétet a másik oldalon. Az unilateralis adrenalektomia után, vagy a műtéti beavatkozás előtt, ajánlatos a hypophysis tájék intenzív röntgenbesugárzása is. Nagyobb beteganyagban végzett megfigyelések arra utalnak, hogy ez a kezelés kedvező hatású. Unilateralis adrenalektomia és a hypophysis tájék röntgenbesugárzása után a hypercorticis-

mus több betegen megszűnt, vagy legalábbis jelentősen mérséklődött (4, 19, 77).

Ha az első műtétet követően a hypercorticismus nem szűnik meg, vagy átmeneti javulás után a tünetek ismét kialakulnak, és szükségessé válik a sebészi beavatkozás, véleményünk szerint a másik oldalon is totális adrenalektomiát kell végeznünk. Kétségtelen, hogy elméletileg a subtotalis adrenalektomia volna az ideális megoldás, mivel lehetőséget nyújtana arra, hogy a hypercorticismust megszüntessük és a beteget eucorticoiddá tegyük. Sajnos, a gyakorlatban a subtotalis adrenalektomia csak ritkábban váltja be a hozzáfűzött reményeket. Gyakran előfordul, hogy túlságosan sok mellékvesekéreg-szövetet hagyunk meg, és a hypercorticismus továbbra is megmarad. Ha megfelelő mennyiségű mellékvesekéreg-szövetet távolítunk is el, átmeneti javulás után ismét hypercorticismus léphet fel, mivel a visszamaradt mellékvesecsonk az ACTH hypersecretio miatt regenerálódik, és fokozatosan hypertrophizál. Így technikailag nehéz reoperatio válhat szükségessé, mely a mellékvesecsonk megtalálásából és eltávolításából áll. Subtotalis adrenalektomia esetén természetesen az is előfordulhat, hogy a betegben a műtét után hypadrenia alakul ki. Ennek vagy az az oka, hogy túl kevés működőképes mellékvesekéreg-szövetet hagyunk meg, vagy pedig az, hogy eredetileg elegendő mellékvesekéreg-szövet maradt bent, de a műtéli manipuláció következtében a csonkban keringési zavar lépett fel, és a parenchyma nekrotizált.

Álláspontunk tehát az, hogy amennyiben a hypercorticismus konzervatív kezelésre, a hypophysis tájék röntgenbesugárzására, az egyik mellékvese eltávolítására nem szűnik meg, kétoldali totális adrenalektomiát kell végezni. Ezt a radikális álláspontot — bár eseteink száma kevés a határozott véleményalkotáshoz — indokoltnak tartjuk még akkor is, ha számításhoz vesszük a bilaterális adrenalektomia veszélyeit és következményeit.

#### *A műtét veszélyei*

Nyilvánvaló, hogy bilaterális adrenalektomia után irreversibilis hypadrenia alakul ki. A beteget élete végéig corticoid-substitúcióban kell részesíteni. Megfelelő kezelés esetén a quo ad vitam prognózis jó, csak nem szabad figyelmen kívül hagyni, hogy stressz-behatások (műtét, infekciók, stb.) fellépte esetén megnő a szervezet corticoidigénye, s így a szokásos kéreghormon adagot emelni kell.

A mellékvesék eltávolítása után a bőrön és nyálkahártyákon nem ritkán hyperpigmentatio lép fel. Ez a kozmetikai szempontból kellemetlen szövődmény a beteg életét természetesen nem veszélyezteti.

Az utóbbi években figyeltek fel arra, hogy mellékvese-irtott betegekben ACTH-t termelő adenohypophysis-daganat, chromophob-adenoma jöhet létre (3, 57, 58, 70). Bár az utóbbi években több ilyen eset került közlésre, ma még nem mérhető fel, hogy a hypophysis-daganat mellékveseirtás utáni létrejötté mennyire gyakori. Arra sem adható határo-

zott válasz, hogy a hypophysis tájék erőteljes röntgenbesugárzása vagy a megfelelő corticoid-substitutio nyújt-e védelmet.

#### *Adrenalektomia vagy hypophysektomia?*

Mivel az adrenalektomia nem mentes a veszélyektől, felmerülhet a kérdés, ne végezzünk-e inkább hypophysektomiát az adrenalektomia helyett. Bár a mellékvesekéreg-hyperplasia okozta hypercorticismust a hypophysis eltávolítása is megszünteti, mi mégis az adrenalektomiát részesítjük előnyben. Nemcsak azért, mert az adrenalektomia kevésbé nagy műtéli beavatkozás, és kisebb műtéli mortalitással is jár, hanem elsősorban amiatt, mivel a hypophysis eltávolítása esetén a hypercorticismus mellett irreversibilis hypothyreosis és hypogonadismus, továbbá átmeneti vízányagcsere-zavar is kialakul. Hypophysektomia végzése adrenalektomia helyett — megítélésünk szerint — csak akkor indokolt, ha a hypercorticismust, koponyaüri nyomásfokozódást, látászavarokat okozó nagy hypophysis-neoplasma idézi elő. Szóbjajóhet a hypophysis eltávolítása akkor is, ha már előzetesen történt subtotalis adrenalektomia, a hypercorticismus azonban nem szűnt meg, vagy recidivált, és a mellékvesetájék sebészi feltárása technikai szempontból különösen nehéznek ígérkezik.

#### *A műtét technikája*

A műtét technikájára vonatkozólag az irodalomban egységes álláspont nem alakult ki (34, 65, 82). Ellison (14) az abdominális behatolást tartja a legmegfelelőbbnek. Mi haránt irányú felső laparotomiát, a colon flexuráinak mobilizációjával, vagy thoracoabdominális behatolást alkalmaztunk (Petri és mtsai, 62). Bár ezek az eljárások főleg obesitas esetén technikailag nehezebbek, mégis feltétlenül előnyük, hogy a mellékvesetájék alapos feltárását teszik lehetővé. Ez különösen akkor kívánatos, ha a kórfolyamat daganatos eredete valószínű, a tumor lokalizációja azonban praeoperatív nem sikerült. Hangsúlyoznunk kell azonban, hogy mindkét mellékvesetájék megtekintése akkor is célszerű, ha az egyik oldalon daganatot találtunk. Előfordul ugyanis, hogy egyidejűleg mindkét mellékvesében van daganat, vagy a daganat extraadrenalis elhelyezkedésű. Nagy beteganyaggal rendelkező szerzők szerint a phaeochromocytoma az esetek 5–10%-ában bilaterális (24, 34).

A thoracolumbalis behatolás sebészileg könnyebb, a mellékvesetáj megfelelő áttekintését teszi lehetővé, és a betegnek kevesebb kellemetlenséget okoz. Hátránya, hogy egy ülésben mindkét mellékvesetáj nem tekinthető meg, legfeljebb akkor, ha a kontralaterális oldalon is feltárás történik. Az egy ülésben végzett kétoldali thoracolumbalis behatolást — mivel szükségtelen nagy beavatkozás — nem végezzük.

#### *Műtét előtti, alatti és utáni kezelés*

A műtét sikere szempontjából a belgyógyászati kezelés alapvető jelentőségű. A praeoperatív időszakban a kórfolyamat eredetének tisztázására az esetleges tumor lokalizálására irányuló próbálkozások mellett, szükség esetén, megfelelő cardiális kezelést kell folytatni. Hypokalaemia, natrium-retentio esetén kalium adagolása, natriumelvonás ajánlatos. Sokszor jó hatású ilyenkor spironolakton alkalmazása is. Phaeochromocytoma fennállása ese-

tén sympatholyticumokat, nyugtatókat adjunk. Ne közöljük a műtét időpontját; psychés stresssek, az operatív beavatkozástól való félelem esetleg rohamot válthatnak ki.

Igen fontos kérdés, hogy adjunk-e a praeoperatív időszakban corticoidokat? Szükséges a kéreghormon-adagolás, ha a beteg egyik mellékveséjét már előzetesen eltávolították, ha egy ülésben bilaterális totális adrenalektomiát tervezünk, továbbá ha a betegnek mellékvesekéreg-daganata van. Feltételezhető ugyanis, hogy a tumoros mellékvese excessiv mennyiségben történő corticoidtermelése miatt a feedback mechanizmus alapján a kontralaterális mellékvese atrophias. Ha a műtét során hypadrenia kialakulása nem várható, a praeoperatív időszakban nem indokolt a corticoid kezelés. Tapasztalataink szerint legjobb a műtétet megelőző este intramuscularisan 50—100 mg hydrocortison vagy cortisont adni. Ezt az adagot reggel a műtét előtt megismételjük.

A műtét alatti kezelést a beteg állapota szabja meg. Kéreghormon bejuttatására általában nincs szükség. Phaeochromocytoma esetén sympatholyticumok (Regitin) adása kívánatos. A műtét során a tumorból nagy mennyiségben catecholaminok szabadulhatnak fel, hypertensio crisis, acut szívelégtelenség, szívmegeállás, kamrai fibrillatio következhet be. A phaeochromocytoma eltávolítása után viszont rohamos vérnyomásesés, shockállapot léphet fel. Ilyenkor ha a volumennövelés nem rendezi az állapotot, akkor átmenetileg noradrenalin-cseppinfúziót célszerű beállítani. Ha shockállapot fellépte fenyeget, iv. hydrocortison adása is kívánatos.

A közvetlen postoperatív időszakban rendkívül fontos a beteg gondos megfigyelése. A kezelést illetően általános szabályokat felállítani nem lehet. Hangsúlyoznunk kell azonban, hogy a műtét sikere elsősorban az adequat postoperatív kezeléstől függ. Azt, hogy mit és mennyit adjunk, a beteg pillanatnyi állapota szabja meg. Conn-syndromát okozó mellékvesekéreg-daganat műtete után törekedjünk az elektrolytháztartás rendezésére. Elsősorban a káliumanyagcserét kell figyelemmel kísérni, tartós hypokalaemia ugyanis hajlamossá teszi a szívet a vezetési zavarok iránt. Szóba jöhet corticoid-substitutio is; hyperaldosteronismus esetén is előfordulhat ugyanis, hogy a kontralaterális mellékvese atrophias. A daganatos mellékvese eltávolítása után emiatt súlyos hypadrenias crisis is leírtak (86). Bilateralis adrenalektomia műtete után a beteg mindenféleképpen igényel corticoidot. Ajánlatos profilaktikusan corticoidokat adni akkor is, ha a Cushing-syndromát okozó daganat miatt unilateralis adrenalektomia történt. A bejuttatandó corticoidmennyiséget nem lehet általánosságban meghatározni. Ha a beteg vérnyomása rohamosan esik, és acut hypadrenias crisis fellépte fenyeget, intravénásan glycocorticoidokat és mineralocorticoidokat egyaránt adunk. Phaeochromocytoma, műtete után, ha hypotensio lépne fel, intravénásan cortisont is adjunk, és noradrenalin-infúziót állítsunk be. Perifériás keringési elégtelenség kialakulása esetén corticoidok, noradrenalin adása mellett angiotensin-in-

fusióra is sor kerülhet. A pressorok adagolásának időtartama a minimumra korlátozandó.

A későbbi postoperatív időszakban a kezelés attól függ, hogy a beteg hypadrenias-e vagy sem. Ha hypadrenia alakult ki, a beteget megfelelő kéreghormon-substitutióban kell részesíteni. Eucorticooid állapotban levő beteg természetesen kéreghormontherapiát nem igényel.

### Perspektívák

Ha a therapiás irányelvekkel kapcsolatos állásfoglalásról van szó, mindkét felmerül az a kérdés, hogy milyen új eljárásokat tartogat a jövő. E közleményben kifejtett nézetek pillanatnyilag korszerűnek és helytállóknak látszanak, mégis úgy gondoljuk, hogy az adrenalektomia indikációjára vonatkozóan a jövőben jelentős változások várhatók. Kétségtelen, hogy a mellékvesék sebészi eltávolítása helyett a „kémiai adrenalektomia” volna az ideális megoldás; a kórosan fokozott hormontermelést meggátló gyógyszerkészítmények adagolásával a beteget eucorticoiddá tehetnénk, és el lehetne kerülni, hogy irreversibilis hypadrenia alakuljon ki. A hormongenesis inhibitorainak kutatása évek óta folyik, és nagy léptekkel halad előre. A hormonképződés egyes fázisait, a praecursorok transformatiójában szerepet játszó enzimikus mechanizmusokat mind a mellékvesekéreg, mind a velőállományban ma már elég jól ismerjük, és talán nem vagyunk túlságosan messze attól, hogy megtaláljuk a megfelelő inhibitorokat. A kezdeti eredmények biztatóknak látszanak. Eddig több corticoid-szintézist gátló anyagot állítottak már elő, és megpróbálkoztak alkalmazásukkal hypercorticalismus, leginkább corticoidokat termelő adrenocorticalis carcinomák eseteiben is (10, 32, 35, 36, 37). Sajnos, adagolásukat egyelőre toxicitásuk korlátozza. Újabb hatásos és veszély nélkül alkalmazható derivátumok előállítására feltétlenül perspektivikus.

**Összefoglalás.** Szerzők 25 betegen szerzett tapasztalataik alapján ismertetik a fokozott hormontermeléssel járó mellékvesebetegségek sebészi kezelésével kapcsolatos álláspontjukat. Foglalkoznak az adrenalektomia indikációjának, kontraindikációjának kérdésével, a műtét megoldással és veszélyekkel, továbbá a műtét előtti, alatti és utáni kezeléssel.

IRODALOM: 1. *Andriska J.*: Gyermekgyógy. 1961, 12, 210. — 2. *Bayer, J. M.*: Langenbeck's Arch. Klin. Chir. 1959, 291, 531. — 3. *Bayer, J. M., Rohr, H.*: Dtsch. med. Wschr. 1964, 89, 464. — 4. *Bishop, P. M. F., Glover, F. N., De Mowbray, R. R., Thorne, M. G.*: Lancet. 1954, 2, 1137. — 5. *Borhegyi L., Széplaki S.*: Honvédervos. 1952, 4, 1016. — 6. *Bower, B. F., Gordan, G. S.*: Ann. Rev. Med. 1965, 16, 83. — 7. *Conn, J. W., Knopf, R. F., Nesbit, R. M.*: Amer. J. Surg. 1964, 107, 159. — 8. *Conn, J. W., Rovner, D. R., Cohen, E. L., Nesbit, R. M.*: J. Amer. med. Ass. 1966, 195, 21. — 9. *Cope, O., Raker, J. W.*: New Engl. J. Med. 1955, 253, 119, 162. — 10. *Danowski, T. S.*: Clinical Endocrinology. IV. Adrenal cortex and medulla. Williams and Wilkins Co. Baltimore. 1962. — 11. *Dingman, J. F., Lim, N. Y.*: New Engl. J. Med. 1962, 267, 696. — 12. *Dix, V. W.*: Brit. J. Urol. 1963, 35, 356. — 13. *Duesberg, R., Hänze,*

- S.: Dtsch. med. Wschr. 1964, 89, 545. — 14. Ellison, E. H.: Amer. J. Surg. 1960, 99, 497. — 15. Epstein, J. A., Kupperman, H. S.: J. clin. Endocr. 1959, 19, 1503. — 16. Erczy L., Lini Gy., Csermely L.: Acta chir. hung. 1966, 7, 215. — 17. Fehér L., Maklár L., Stefanics J.: Orv. Hetil. 1966, 107, 631. — 18. Ford, R. V., Overton, R. C. jr.: J. Amer. med. Ass. 1960, 173, 1345. — 19. Futterweit, W., Krieger, D. T., Gabrilove, J. L.: J. clin. Endocr. 1962, 22, 364. — 20. Glenn, F., Karl, R. C., Horwith, M.: Ann. Surg. 1958, 148, 365. — 21. Glenn, F., Mannix, H. jr.: Surg. Gynec. Obst. 1963, 116, 613. — 22. Goldenberg, J. S.: Surg. Gynec. Obst. 1960, 111, 116. — 23. Góth E., Lengyel L., Örlös E., Sávely C.: Orv. Hetil. 1955, 96, 807. — 24. Graham, J. B.: Intern. Abstr. Surg. 1951, 92, 105. — 25. Hall, D. T.: Amer. J. Surg. 1954, 88, 162. — 26. Hardy, J. D.: Surg. clin. N. Amer. 1962, 42, 545. — 27. Hardy, J. D., Alley, F. H., Jones, R. S., Bowerman, E. P.: Amer. Surg. 1953, 19, 833. — 28. Hardy, J. D., McPhail, J. L.: Amer. J. Surg. 1960, 99, 433. — 29. Hartenbach, W.: Langenbeck's Arch. klin. Chir. 1960, 296, 291. — 30. Hartenbach, W.: Der Chirurg. 1962, 33, 253. — 31. Heinbecker, P., O'Neal, L. W., Ackerman, L. V.: Surg. Gynec. Obst. 1957, 105, 21. — 32. Hertz, R., Tullner, W. W., Schriker, J. A., Dhyse, F. G., Hallman, L. F.: Rec. Progr. Hormone Res. 1955, 11, 119. — 33. Hubbke, D.: Lancet. 1952, 2, 464. — 34. Hume, D. M.: Amer. J. Surg. 1960, 99, 458. — 35. Hutter, A. M. jr., Kayhoe, D. E.: Amer. J. Med. 1966, 41, 572. — 36. Hutter, A. M. jr., Kayhoe, D. E.: Amer. J. Med. 1966, 41, 581. — 37. Julesz M., Kovács K.: Die Therapie der endokrinen Krankheiten und ihre theoretischen Grundlagen. Akadémiai Kiadó. Budapest. 1966. — 38. Karl, H. J.: Der Internist. 1964, 5, 1. — 39. Kohli, P., Mann, M., Siegenthaler, W.: Med. Klin. 1964, 59, 599. — 40. Kovács K.: Dtsch. Gesundh.-wes. 1966, 21, 1105, 1173. — 41. Kümmerle, F., Reisert, P. M., Krainick, H. G., Horstmann, W.: Dtsch. med. Wschr. 1962, 87, 784. — 42. Labhart, A., Froesch, E. R., Ziegler, W.: Schweiz. med. Wschr. 1959, 89, 44. — 43. László F., Kapros K., Abrándi E.: Orv. Hetil. 1965, 106, 1419. — 44. Leather, H. M., Shaw, D. B., Cates, J. E., Walker, R. M.: Brit. med. J. 1962, 1, 1373. — 45. Levin, E. B.: Arch. intern. Med. 1953, 92, 906. — 46. Liddle, G. W., Island, D. P., Ney, R. L., Nicholson, W. E., Shimizu, N.: Arch. intern. Med. 1963, 111, 129, 471. — 47. Linder, F., Wunderlich, H. H.: Dtsch. med. Wschr. 1956, 81, 450. — 48. Lipsett, M. B., Hertz, R., Ross, G. T.: Amer. J. Med. 1963, 35, 374. — 49. Lipsett, M. B., Odell, W. D., Rosenberg, L. E., Waldmann, T. A.: Ann. intern. Med. 1964, 61, 733. — 50. Magasi P., Frank D., Babics A.: Acta Chir. Hung. 1964, 5, 359. — 51. Marks, V.: Acta endocr. (Kbh.) 1959, 32, 527. — 52. Mason, A. S., Richardson, J. E., King, C. E.: Lancet. 1958, 2, 649. — 53. Mátyus E., Váradi E.: Magy. Seb. 1966, 19, 199. — 54. Montgomery, D. A. D., Welbourn, R. B.: Brit. J. Surg. 1957, 45, 137. — 55. Myers, W. P., Tashima, C. K., Rotschild, E. O.: Med. clin. N. Amer. 1966, 50, 763. — 56. Myerson, R. M., Hingston, W. L.: Arch. intern. Med. 1962, 109, 609. — 57. Nelson, D. H., Meakin, J. W., Dealy, J. B. jr., Matson, D. D., Emerson, K. jr., Thorn, G. W.: New Engl. J. Med. 1958, 259, 161. — 58. Nelson, D. H., Meakin, J. W., Thorn, G. W.: Ann. intern. Med. 1960, 52, 560. — 59. Nesbit, R. M.: Surg. Gynec. Obst. 1966, 122, 114. — 60. Overton, R. C., Overstreet, J. W., Ford, R. V.: Arch. Surg. 1959, 79, 791. — 61. Pasqualini, R. Q., Gurevich, N.: J. clin. Endocr. 1956, 16, 406. — 62. Petri, G., Imre J., Scultéty S.: Der Urologe. 1966, 5, 119. — 63. Pettinari, V.: Bruns' Beitr. klin. Chir. 1959, 199, 430. — 64. Plotz, C. M., Knowlton, A. I., Ragan, C.: Amer. J. Med. 1952, 13, 597. — 65. Poutasse, E. F., Higgins, C. C.: J. Urol. 1953, 70, 129. — 66. Prónay G., Takó J., Jáki Gy.: Orv. Hetil. 1950, 91, 545. — 67. Ross, E. J.: Amer. J. Med. 1965, 39, 994. — 68. Rovit, R. L., Berry, R.: J. Neurosurg. 1965, 23, 270. — 69. Sadi, A.: Urol. int. 1964, 17, 51. — 70. Salassa, R. M., Keams, T. P., Kernohan, J. W., Sprague, R. G., MacCarty, C. S.: J. clin. Endocr. 1959, 19, 1523. — 71. Scott, H. W. jr., Liddle, G. W., Harris, A. P., Foster, J. H.: Ann. Surg. 1962, 155, 696. — 72. Shishito, S., Funyu, T., Imabayashi, K., Konno, S., Shirai, M., Watanabe, H.: Urol. int. 1963, 16, 193. — 73. Silen, W., Biglieri, E. G., Slaton, P., Galante, M.: Ann. Surg. 1966, 164, 600. — 74. Skanse, B., Gydell, K., Wulff, H. B., Koch, F.: Acta med. scand. 1956, 154, 119. — 75. Smithwick, R. H., Kinsey, D., Whitelaw, G. P.: New Engl. J. Med. 1962, 266, 160. — 76. Smithwick, R. H., Harrison, J. H., Unger, L., Whitelaw, G. P.: Amer. J. Surg. 1964, 107, 178. — 77. Soffer, L. J., Iannaccone, A., Gabrilove, J. L.: Amer. J. Med. 1961, 30, 129. — 78. Sprague, R. G.: Proc. roy. Soc. Med. 1953, 46, 1070. — 79. Stirling, W. B.: Brit. J. Urol. 1963, 35, 342. — 80. Szelezky J.: Orv. Hetil. 1952, 93, 1437. — 81. Szendei A., Virányi A., Komáromy J., Szécsényi A., Barta L., Soós I.: Orv. Hetil. 1956, 97, 316. — 82. Taylor, S.: Postgrad. med. J. 1955, 29, 1. — 83. Thorn, G. W., Goldfien, A., Nelson, D. H.: Med. clin. N. Amer. 1956, 40, 1261. — 84. Thorn, G. W., Nelson, D. H., Renold, A. E.: J. Amer. med. Ass. 1958, 168, 2130. — 85. Thornton, J. K.: Tr. clin. Soc. London. 1890, 23, 150. — 86. Tolley, J. A.: Amer. J. Surg. 1966, 112, 110. — 87. Tresidder, G. C.: Brit. J. Urol. 1963, 35, 367. — 88. Vereckei I.: Orv. Hetil. 1958, 99, 811. — 89. Végh L.: Magy. Radiol. 1957, 9, 106. — 90. Watkins, D. B.: J. chron. Dis. 1957, 6, 510. — 91. Wilkins, L.: J. Pediatr. 1952, 41, 860. — 92. Wilkins, L., Lewis, R. A., Klein, R., Gardner, L. I., Crigler, J. F. jr., Rosenberg, E., Migeon, C. J.: J. clin. Endocr. 1951, 11, 1. — 93. Zimmermann, B., Moran, W. H., Rosenberg, J. C., Kennedy, B. J., Frey, R. J.: Ann. Surg. 1959, 150, 653. — 94. Zondek, H., Leszynsky, H. E.: Brit. med. J. 1956, 1, 197.

Bradycardiával vagy tachycardiával járó szívelégtelenségben

# DIGOXIN

Jól felszívódó,  
gyorsan ható,  
gyorsan eliminálódó  
digitalis-készítmény

MEGJEGYZÉS: Társadalombiztosítás terhére szabadon rendelhető

Forgalomba hozza: KÖBÁNYAI GYÓGYSZERÁRUGYÁR, BUDAPEST, X.