

A postcholecystectomiás szindróma és az Oddi-sphincter-diszfunkció

Madácsy László

POST-CHOLECYSTECTOMY SYNDROME AND SPHINCTER OF ODDI DYSFUNCTION

A cholecystectomiát követően visszatérő, epekövességre jellemző, jobb bordaív alatti hasi fájdalmak – postcholecystectomiás szindróma – gyakran utalnak az Oddi-sphincter működészavarára. A klinikai kép, a laboratóriumi jelek és az ERCP-vizsgálat alapján az Oddi-sphincter működészavara három alcsoportba sorolható: definitív, valószínű és lehetséges Oddi-sphincter-diszfunkció. A postcholecystectomiás szindróma tüneteivel jelentkező, nem szelektált betegek szisztematikus kivizsgálása során az Oddi-sphincter-diszfunkció incidenciáját 9–11%-nak, az organikus megbetegedés kizárásával szelektált esetekben pedig 51–68%-nak találták. Az első kivizsgálás során alapvetően fontos minden organikus kórforma kizárása. Az anamnézis, a fizikális vizsgálat, a komplett nagylabor- és tumormarkerek, a hasi ultrahangvizsgálat és a felső pánendoszkópia mellett ERCP vagy MRCP végzése is szükséges. Jelenleg az endoszkópos Oddi-sphincter-manometria az egyetlen olyan rendelkezésre álló módszer, amely lehetővé teszi a sphincter motoros működésének direkt mérését, ezért arany standard eljárásnak tekinthető. Az Oddi-sphincter-diszfunkció jellegzetes tünete az epeürülés dinamikájának zavara, ennek regisztrálásában alapvető a kvantitatív koleszcintigráfia; e vizsgálat eredménye jelentősen befolyásolja a további diagnosztikus és terápiás lépéseket. A definitív sphincter-diszfunkcióban szenvedő betegeken manometria végzése nem indokolt, azonnali ERCP és endoszkópos sphincterotomia (EST) a tendő. A valószínű sphincterdiszfunkciós betegeknél endoszkópos manometria szükséges; ha a manometria nem hozzáférhető, akkor kóros koleszcintigráfias vizsgálati eredmény esetén is elvégezhető az EST. A lehetséges sphincterdiszfunkciósok csoportjánál a várakozás és a gyógyszeres kezelés a követendő taktika, pozitív provokációs teszt (Nardi vagy Debray) esetén mérlegelhető a manometria és az EST elvégzése. A gyógyszeres kezelésnél a hagyományos görcsoldók mellett a nitrogén-monoxid-felszabadítók, kalciumcsatorna-blokkolók, foszfodiészterázgátlók, β_2 -receptor-agonisták és kolinerg bénítók jönnek szóba.

After cholecystectomy, recurrent biliary-like pain, alone or in association with a transient increase in liver enzymes may be the clinical manifestation of the sphincter of Oddi dysfunction (SOD). Most of the clinical information concerning SOD refers to postcholecystectomy patients who have been classified according to clinical presentation, laboratory results and endoscopic retrograde cholangio-pancreatography (ERCP) findings as: biliary type I, biliary type II, and biliary type III. The prevalence of SOD has been reported to vary from 9 to 11% in unselected patients having postcholecystectomy syndrome up to 68% in a selected group of patients without organic disorder and complaining of postcholecystectomy pain. Diagnostic work-up of postcholecystectomy patients for suspected SOD includes liver biochemistry and pancreatic enzyme levels plus negative findings of structural abnormalities. Usually this would include transabdominal ultrasound, gastroscopy and ERCP. Depending on the available resources, endoscopic ultrasound and magnetic resonance cholangiography may precede endoscopic retrograde cholangiopancreatography in specific clinical conditions. In SOD patients, the endoscopic sphincter of Oddi manometry is the gold-standard diagnostic method to evaluate the abnormal motor function of the sphincter of Oddi. Quantitative evaluation of bile transit with cholelescintigraphy is valuable in the decision whether to perform sphincter of Oddi manometry or to treat. The standard treatment for SOD is sphincterotomy. In biliary type I patients, the indication for endoscopic sphincterotomy is straightforward without the need of additional investigations. Slow bile transit on cholelescintigraphy in biliary type II patients is an indication to perform endoscopic sphincterotomy without sphincter of Oddi manometry. Positive Nardi or Debray evocative test in biliary type III patients is an indication to perform sphincter of Oddi manometry. Medical therapy with nitrovasodilators, Ca-channel blockers, theophyllin compounds, β_2 receptor agonists and anticholinerg drugs can be useful in biliary type II and type III patients preceding endoscopic sphincterotomy. If medical therapy fails, one might proceed to perform ERCP and endoscopic sphincterotomy but only in patients with abnormal SO manometry results.

**postcholecystectomiás szindróma,
Oddi-sphincter-diszfunkció, koleszcintigráfia,
endoszkópos Oddi-sphincter-manometria,
endoszkópos sphincterotomia**

**post-cholecystectomy syndrome,
sphincter of Oddi dysfunction, cholelescintigraphy,
endoscopic Oddi sphincter manometry,
endoscopic sphincterotomy**

dr. Madácsy László (levelezési cím/correspondence): Fejér Megyei Szent-György Kórház,
I. Sz. Belgyógyászati Osztály/Fejér County St György Hospital, 1st Department of Internal Medicine;
H-8000 Székesfehérvár, Seregélyesi út 3.

Érkezett: 2004. október 20. Elfogadva: 2004. december 14.

Ebben a dolgozatban a postcholecystectomiás szindrómát, illetve az annak kialakulásához vezető leggyakoribb kórállapotot, az Oddi-sphincter (OS) működészavarait – diszfunkcióját – ismertetem. Oly módon szeretnék áttekintést adni az utóbbi tíz évben végzett klinikai kutatási eredményeinkről és a témához kapcsolódó nemzetközi szakirodalomról, hogy a gyakorló orvos mindennapi munkájában is hasznosítani tudja azt. Bár a nemzetközi szakirodalomban az Oddi-sphincter-diszfunkció (OSD) több mint 20 éve elfogadott önálló klinikai entitás, a mindennapi gyakorlatban az általános orvosok és gyakran a belgyógyász, a gasztroenterológus szakorvosok számára is problémás – és néha nehezen felállítható – diagnózisnak tűnhet. Ezek a postcholecystectomiás szindrómában szenvedő betegek sokszor a műtétet követően évtizedekig szenvednek visszatérő, gyakran postprandialis, epekövességre jellemző fájdalomtól és társuló emésztési panaszoktól.

A postcholecystectomiás szindrómában szenvedő betegeknek sokszor a műtétet követően évtizedekig visszatérő, görcsös fájdalmaik vannak.

Emiatt igen szigorú diétát tartanak – sokszor már csak teán és kekszen élnek –, s ingáznak a család- és a szakorvos(ok) között. Panaszukat az orvosok pszichés eredetűnek tartják, ezért nyugtatókkal és nemritkán morfin alapú fájdalomcsillapítókkal kezelik őket. Ezt a tanácsalanságot tudományos szempontból részben az a tény magyarázza, hogy az Oddi-sphincter működése, illetve annak kórállapottai nem vizsgálhatók és diagnosztizálhatók közvetlenül a hagyományos belgyógyászati vizsgálóeljárásokkal, mint az általános labor- és hasi ultrahangvizsgálattal, komputertomográfiával (CT), mágneses rezonancián alapuló

kolangiopankreatográfiával (MRCP) vagy endoszkópos retrográd kolangiopankreatográfiával (ERCP) (1). A szakirodalom ajánlásai alapján a diagnosztikában alkalmazandó funkcionális tesztek pedig nehezen hozzáférhetők, emellett olyan speciális hozzáértést igényelnek, mint például a tápcsatorna működését leíró motilitásvizsgálatok – így a perfúziós manometria (nyomásmérés) – módszertani ismerete; ezzel még az endoszkópiával foglalkozó gasztroenterológusok sem mindig rendelkeznek. Remélem, írásom már akkor is elérte célját, ha ezt végigolvasva a kollégák gondolnak az Oddi-sphincter-diszfunkció létezésére a visszatérő panaszokkal jelentkező, cholecystectomián átesett betegeiknél, és szükség esetén olyan gasztroenterológiai centrumba irányítják őket, ahol a speciális diagnosztikai módszerek és terápiás lehetőségek egyaránt rendelkezésre állnak.

A cholecystectomiát követően a betegek általában elégedettek a műtét utáni tüneti javulás mértékével, azonban az irodalmi adatok szerint alapos kikérdezést követően a cholecystectomián átesett betegek 14–34%-ánál az epekövességre jellegzetes jobb bordaív alatti és epigastriális hasi fájdalmak a sikeres műtét ellenére perzisztálnak vagy időszakosan visszatérnek (2, 3). A

műtét után perzisztáló dyspepsiás panaszokat tekintve még rosszabb a helyzet, egyes tanulmányok szerint a postcholecystectomiás betegcsoportban a dyspepsiás tünetek – zsíros ételekkel szembeni intolerancia, puffadás, hányinger, hányás, gyomorégés, korai teltségérzés, epés hasmenés vagy székrekedés – gyakorisága az 54%-ot is elérheti (4). Vajon mely preoperatív tényezők jelezhetik előre a postcholecystectomiás szindróma nagyobb előfordulási valószínűségét? Ezekben az esetekben ugyanis talán eleve jobban meg kellene fontolni a laparoszkópos cholecystectomia elterjedésével gyakran kissé elhamarkodottan, a dyspepsiás tünetek mellett mellékleletként diagnosztizált cholecystolithiasis esetén is felállított műtéti indikációt. Egy, a maga korában egyedülállóan precíz vizsgálatban *Bodwall* és munkatársai közel kétezer beteget követtek nyomon kettő-öt évig a műtétet követően. A postcholecystectomiás tünetek előfordulási gyakoriságának komputeres analízise alapján megállapították azokat a faktorokat, amelyek a postcholecystectomiás szindrómára jellemző panaszok gyakoribb kialakulásával jártak. Ezek: a női nem, a fiatalabb életkor, a műtét előtti hosszabb panaszos időszak, a súlyos gyulladáshoz jelek hiánya, és a kőmentes, de működőképes epehólyag eltávolítása (5). *Funch-Jensen* és munkacsoportja azt is kimutatta, hogy a cholecystectomiát követően visszatérő, epekövességre jellemző hasi fájdalmak gyakrabban fordulnak elő a műtét előtt dominálón dyspepsiás tüneteket panaszoló betegeknél (6). Saját vizsgálatunkban azt találtuk, hogy a postcholecystectomiás szindróma miatt vizsgált és ennek során igazoltan Oddi-sphincter-diszfunkcióban szenvedő betegek közel kétharmadánál fordul elő legalább egy dyspepsiás tünet, amely az esetek felében az endoszkópos sphincterotomiát követően is fennmaradt (7).

Postcholecystectomiás szindróma

Postcholecystectomiás szindrómáról – önálló klinikai entitásként ezt *Pribram* említette először (2) – akkor beszélhetünk, ha a cholecystectomiát követően a beteg panaszai fennmaradnak vagy visszatérnek, és meggyeznek vagy emlékeztetnek az epekövesség műtétet megelőző tüneteire. A postcholecystectomiás szindróma tüneteit provokáló tényezők között leggyakrabban a zsíros, nehéz ételek fogyasztása vagy az emocionális stressz-szituációk szerepelnek. Postcholecystectomiás szindróma képében számos biliaris és extrabiliaris eredetű, illetve organikus és funkcionális kórforma is megjelenhet az Oddi-sphincter-diszfunkción kívül (1. táblázat). Ezért a postcholecystectomiás szindrómában szenvedő betegek kivizsgálása során alapvetően fontos először minden organikus kórforma szisztematikus kizárása; csak ezt követően szabad a panaszok hátterében tisztán funkcionális megbetegedést – elsősorban Oddi-sphincter-diszfunkciót – feltételezni (8). Általánosságban elmondható, hogy ezeken a betegeken az anamnézis és a fizikális vizsgálat mellett szükséges a teljes nagylaborvizsgálat és a tumor-

1. TÁBLÁZAT

A postcholecystectomiás szindróma elkülönítő diagnosztikájában felmerülő leggyakoribb kórképek

Biliaris megbetegedések	Pancreasbetegségek	Egyéb gastrointestinalis okok	Extraintestinalis okok
Oddi-sphincter-diszfunkció	Wirsungo-dyskinesis (pancreaticus Oddi-sphincter-diszfunkció)	gastrooesophagealis reflux betegség	ischaemiás szívbetegség
Benignus epeúti stricturák	pancreas divisum	a nyelőcső motilitászavarai	intercostalis neuritis (Facett)
Juxtapapillaris diverticulum	krónikus pancreatitis	epés reflux okozta gastritis	pleuritis
Choledocholithiasis	pancreaspseudocysta	peptikus fekély betegség	sebszélfájdalom (neuroma)
Choledochokele	Wirsung-lithiasis	epesav indukálta diarrhoea	mesenterialis ischaemia
Cisztikus csonk szindróma	pancreas anulare	diszmotilitás, dyspepsia, irritábilis bél szindróma	herpes zooster
Epeúti és Vater-papilla-tumorok	pancreastumorok	felső tápcsatorna tumorai	a fájdalompercepció zavarai

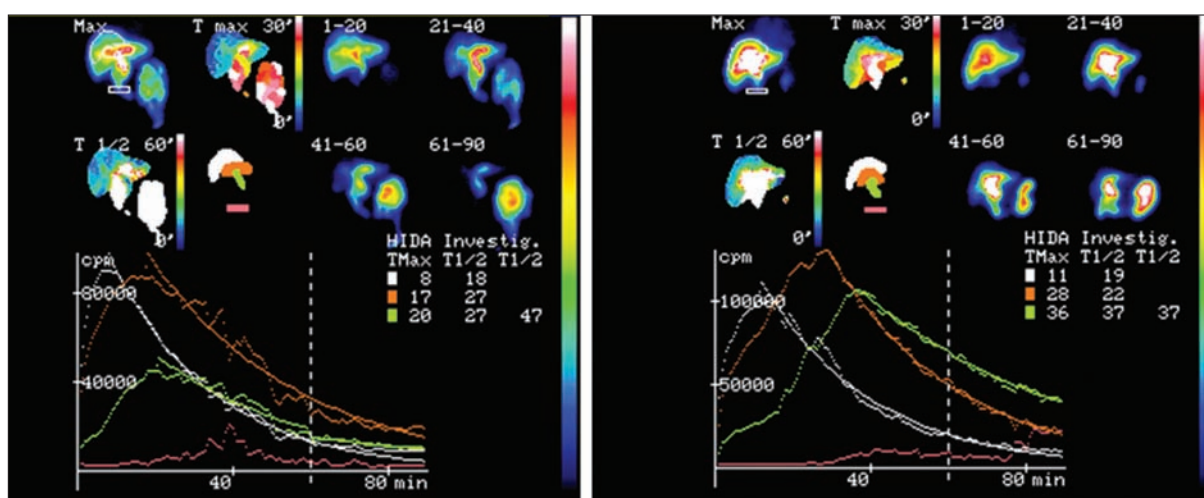
markerek meghatározása, hasi ultrahangvizsgálat és felső pánendoszkópia végzése is. Az esetleges organikus epeúti és pancreas megbetegedések tisztázásához ERCP – vagy helyette még inkább a jó minőségű MRCP-vizsgálat – elvégzése is szükséges. Mindezek mellett – elsősorban extrabiliaris kórképek gyanúja esetén – kolonoszkópia, kettős kontrasztos vékonybélpasszázs-vizsgálat és hasi CT is indokoltá válhat, minden felmerülő organikus diagnózis kizárására. Amennyiben a felsorolt vizsgálatokkal nem sikerül a panaszokat egyértelműen magyarázó megbetegedést igazolni a postcholecystectomiás szindróma hátterében, nagy a valószínűsége annak, hogy a panaszokat tisztán funkcionális megbetegedés, azaz az Oddi-sphincter diszfunkciója magyarázza.

Oddi-sphincter-diszfunkció

Az Oddi-sphincter-diszfunkciót a sphincter motilitászavarai által okozott, tisztán funkcionális jellegű biliaris és pancreaticus megbetegedések összességéként definiálhatjuk. A klinikai gyanú a következő tünetek esetén vehető fel: epigastriális vagy jobb bordaív alatti, állandó vagy zsíros étkezések után jelentkező, több mint három hónapja periodikusan visszatérő, tartós panaszokat okozó felhasi fájdalom, időnként hányinger vagy epés hányás kíséretében. A panaszokat néha kiválthatja idegi megterhelés és pszichés stressz is. A hasi fájdalomhoz az ASAT, az alkalikus foszfatáz, a szérumamilázszint időszakos emelkedése, valamint organikus ok nélküli epe-, illetve Wirsung-vezeték-tágulat

1. ÁBRA

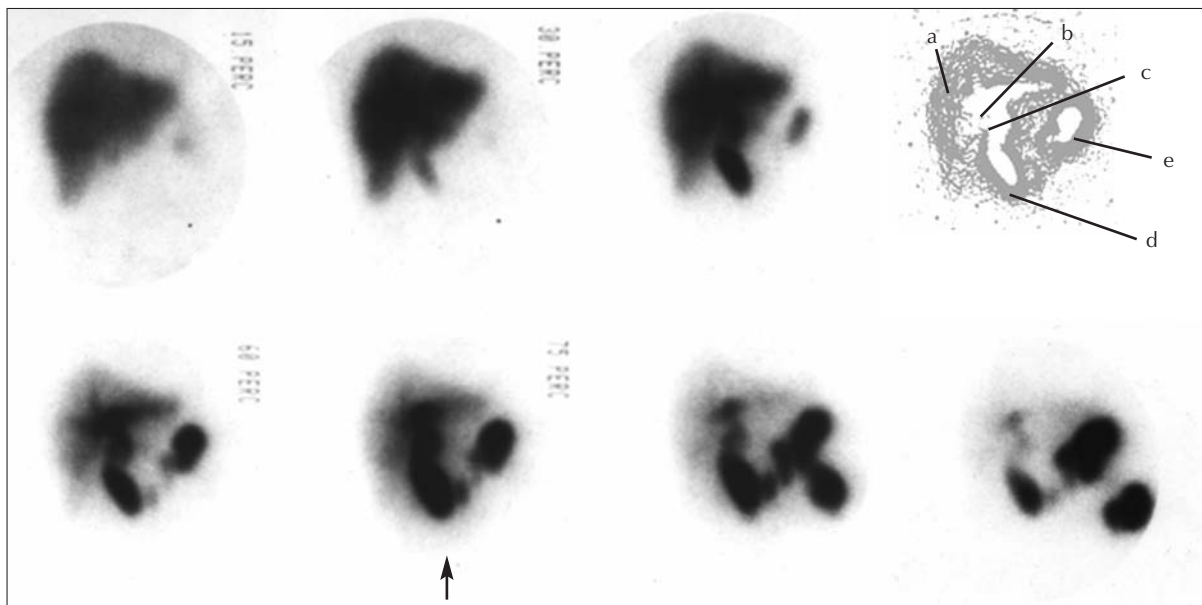
Reprezentatív koleszcintigráfias vizsgálat eredményei panaszmentes, cholecystectomián átesett kontrollbetegen (bal oldali panel) és olyan, postcholecystectomiás szindrómában szenvedő betegnél, akinél manometriával igazolt Oddi-sphincter-diszfunkció igazolódott (jobb oldali panel). Az eredménymezők felső részén, bal oldalon teljes összegképek, Tmax és T1/2 fázisképek, jobb oldalon részleges összegképek láthatók, alsó részén pedig idő-aktivitás görbéket ábrázoltunk



fehér: májparenchyma, piros: májbilus, zöld: choledochus, lila: duodenum

2. ÁBRA

Nitroglicerinnel érzékenyített koleszcintigráfias vizsgálat 15 percenként készített statikus szcintigráfias felvételei Oddi-sphincter-diszfunkciós betegen. A nyíllal jelzett időpontban adott sublingualis nitroglicerin hatására a Vater-papilla szintjében igazolt funkcionális epeürülési zavar oldódik, és a radioaktívan jelölt epe a duodenumba ürül



a: májparenchyma, b: májbilis, c: choledochus, d: duodenum, e: jejunum

társulhat (9). Postcholecystectomiás szindróma tünete miatt jelentkező, nem szelektált betegek szisztematikus kivizsgálása során *Neoptolemos* és munkatársai az Oddi-sphincter-diszfunkció incidenciáját 9%-nak (41/451 beteg), *Roberts-Thomson* és munkatársai 11%-nak (47/431 beteg) találták. Előzőleg részletesen kivizsgált és organikus megbetegedés kizárásával szelektált betegcsoportban *Sherman* és munkatársai szerint akár az 51–68%-ot is elérheti az Oddi-sphincter-diszfunkció előfordulási aránya (9).

Klasszifikáció

A *Toouli* és munkatársai által először alkalmazott, egyszerűsített felosztás az Oddi-sphincter-diszfunkción belül két fő csoportot különít el:

– Oddi-sphincter-stenosis: az Oddi-sphincter magasabb bazális nyomását – vagyis szűkületét – organikus okok, így fibrosis, anatómiai variáns (abnormális pancreaticobiliaris junctio), valamint simaizom-hyperplasia okozza.

– Oddi-sphincter-dyskinesis: az Oddi-sphincter motilitászavara beidegzési zavar, vagyis úgynevezett neuromuscularis inkoordináció eredménye, és tisztán funkcionális eredetű (10).

Bár a *Toouli* által javasolt beosztás patofiziológiai alapokon nyugszik, a mindennapi gyakorlatban nehezen használható, mivel a két csoport a jelenlegi vizsgálmódszerekkel csak nehezen különíthető el, illetve jelentős átfedések észlelhetők. A klinikai gyakorlathoz közelebb áll a nemzetközileg sajnos kevésbé elfoga-

dott, de hazánkban jól ismert – *Varró* és *Lonovics* által javasolt – klasszifikáció (11). Ennek alapján az Oddi-sphincter-diszfunkciót a patomechanizmus alapján három stádiumra oszthatjuk:

– A betegség kezdeti szakaszában a hiperszenzitív Oddi-sphincter egyes ingerekre – zsíros, nehéz ételek, pszichés stressz-szituációk – fokozott spasmussal válaszol: intermittáló, epeköves jellegű görcsöket és epeürülési zavart okoz. Az Oddi-sphincter emelkedett bazális nyomása és következményei csak zsíros étkezés kapcsán vagy a provokációs tesztek – Debray- vagy Nardi-teszt – alatt mérhetőek, fájdalommentes nyugalmi időszakban nem. Ezt hívjuk *tiszta hypertoniás Oddi-sphincter-dyskinesisnek*.

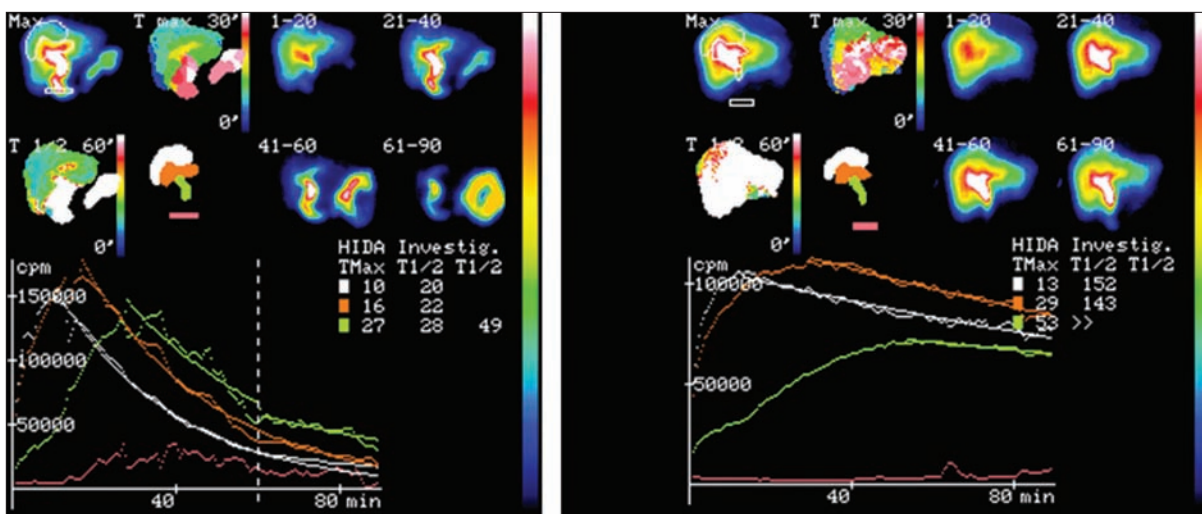
– A későbbiekben részleges Oddi-sphincter-stenosis fejlődhet ki, és az Oddi-sphincter bazális (alap)nyomása tartósan emelkedett. Következésképpen az epeürülés tartósan kismértékben lassul, de az Oddi-sphincter még képes az említett provokációs tesztre spasmussal, a relaxációs tesztre – amid-nitrit vagy sublingualis nitroglicerinnel hatására – relaxációval válaszolni. Ez a *kevert hypertoniás Oddi-sphincter-dyskinesis*.

– A betegség végstádiumában organikus Oddi-sphincter-stenosis jelenik meg, súlyos epeúti obstrukció jeleivel: tág epeutak, májfunkciós eltérések észlelhetőek. A manometria során jellemző az Oddi-sphincter tartósan magas, simaizom-relaxáns adását követően sem csökkenő bazális (alap)nyomása. Ekkor *Oddi-sphincter-stenosisról beszélünk*.

A nemzetközi irodalomban egy harmadik, elsősorban amerikai munkacsoportok – *Hogan WJ, Geenen*

3. ÁBRA

Stigmosan-morfin adásával (Nardi-teszt) kombinált koleszcintigráfias vizsgálattal igazolt, elhúzódó Oddi-sphincter-görcs és következményes komplett epeürülési zavar (jobb oldali panel), ugyanezen beteg provokációmentes időszakban (kontroll) készített normális koleszcintigráfias vizsgálata (bal oldali panel). A provokációs teszt alatti Oddi-sphincter-spasmus miatt az idő-aktivitás görbék akkumulációs típusúak, jelezvén a teljes epeürülési leállást az Oddi-sphincter szintjében



JE, Sherman S – által bevezetett klasszifikáció terjedt el. Ez a klinikai képen, illetve az ERCP-vizsgálat eredményein alapszik, ezért szintén jól alkalmazható a mindennapi gyakorlatban (12, 13). További előnye, hogy a jelenleg elfogadott, a kezelésre vonatkozó szakmai irányelvek is ezt a beosztást alkalmazzák. Eszerint az Oddi-sphincter-diszfunkcióban szenvedő betegek a klinikai kép, a laboratóriumi jelek és az ERCP-vizsgálat eredménye alapján három alcsoportra oszthatók:

- OSDI (definitív Oddi-sphincter-diszfunkció),
- OSDII (valószínű Oddi-sphincter-diszfunkció),
- OSDIII (lehetséges Oddi-sphincter-diszfunkció).

A biliaris típusú OSDI-csoportba tartozó betegeknél az epekövességre jellemző hasi fájdalom mellett a megelőző laboratóriumi vizsgálatok legalább két alkalommal igazolnak kóros, obstrukciós jellegű májfunkciós eltéréseket (az SGOT vagy az alkalikus foszfatáz legalább két ízben emelkedett), az ERCP során organikus megbetegedéssel nem magyarázható epeúti tágulat (12 mm-es, illetve tágabb ductus choledochus), valamint elhúzódó – a töltés után több mint 45 perces – kontrasztanyag-ürülés mutatható ki.

A biliaris típusú OSDII-csoportba azokat a betegeket sorolhatjuk, akiknél az epekövességre jellemző hasi fájdalom mellett még legalább egy, fent részletezett diagnosztikus kritérium igazolható.

A biliaris típusú OSDIII-csoportba tartozó betegeknél csak az epekövességre jellemző hasi fájdalom jelentkezik; a felsorolt objektív diagnosztikus kritériumok egyöntetűen hiányoznak.

Bár a besorolás csak utal rá, mégis fontos hangsúlyozni a Varró és Lonovics klasszifikációja által is sugallt jellegzetességet, miszerint az Oddi-sphincter-diszfunkció az esetek döntő többségében intermittá-

lán jelentkezik. Ezért természetes, hogy a Hogan klasszifikációjában szereplő abnormalitások – kóros májfunkció, epeúti tágulat, a kontrasztanyag lassult ürülése – sem állandóan, hanem intermittálva, általában a kiújuló panaszokkal párhuzamosan észlelhetők.

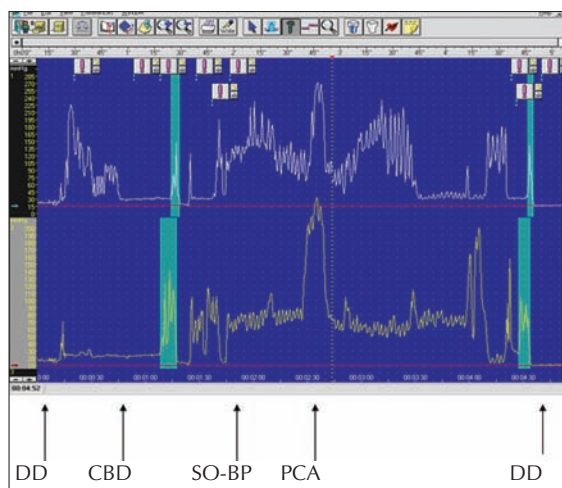
Nem invazív diagnosztika: kvantitatív koleszcintigráfia

Az epeelfolyás ütemét a normális májfunkciójú és epe-szekréciójú, cholecystectomián átesett betegeknél döntően az Oddi-sphincter működése szabja meg. Kézenfekvő tehát, hogy az Oddi-sphincter motilitászavara következtében létrejövő epeelfolyási zavar detektálására alkalmazott koleszcintigráfia – más néven hepatobiliaris szcintigráfia – jól használható módszer a sphincter diszfunkciójának diagnosztikájában is. A hepatotrop radiofarmakon – ^{99m}Tc-N-2,6-dimetil-fenilkarbamoilmetil-iminodiacetic-acid (^{99m}Tc-HIDA) – ürülésének dinamikáját kezdetben szubjektív, vizuális eljárással értékelték. Tekintettel arra, hogy az Oddi-sphincter diszfunkciója a betegek többségében csak enyhe fokú epeürülési zavart okoz, a hagyományos planáris szcintigráfia érzékenysége (szenzitivitása) kicsi volt. A Krishnamurthy és munkatársai által azóta kifejlesztett kvantitatív koleszcintigráfia (továbbiakban koleszcintigráfia) alkalmazásával lehetővé vált az epeürülés dinamikáját leíró mennyi-

A kóros májfunkció, az epeúttágulat, a kontrasztanyag lassult ürülése nem állandó, általában a panaszok kiújulásával párhuzamosan észlelhetők.

4. ÁBRA

Az endoszkópos Oddi-sphincter-manometria során mérhető nyomásértékek. Az ábrán fehasznált nyomásgörbe egy olyan Oddi-sphincter-diszfunkcióban szenvedő beteg regisztrátuma, akiben mind az SO-BP, mind a PCA kórosan emelkedett nyomásértékeket mutatott. A manometriát követően endoszkópos sphincterotomiát végeztünk



DD: duodenum alapnyomása (ez a nulla érték, amelyhez viszonyítjuk a többi nyomásértéket), CBD: a közös epevezeték nyomása, SO-BP: az Oddi-sphincter bazális nyomása, PCA: a fázikus kontrakciók amplitúdója

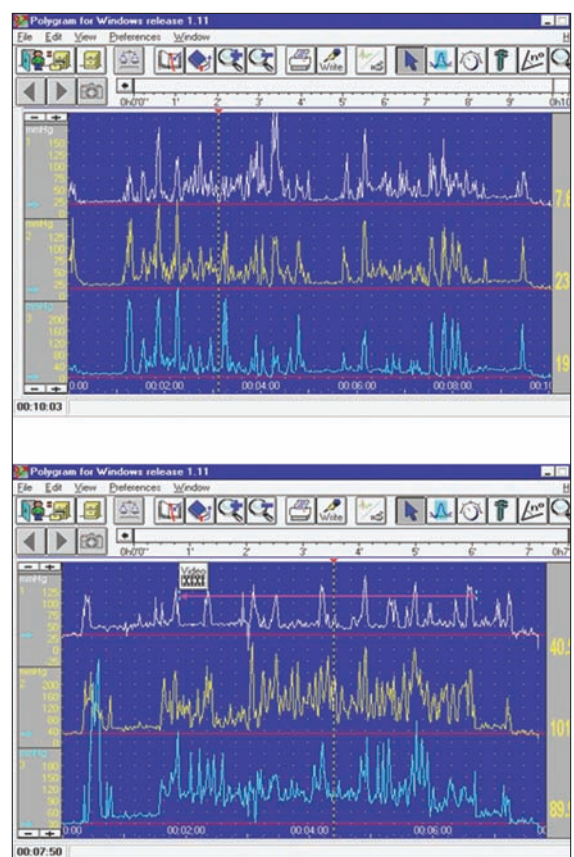
ségi paraméterek mérése, s ez jelentősen javította a vizsgálat érzékenységét és az eredmények reprodukálhatóságát (14). A koleszcintigráfia lényege, hogy 140 MBq ^{99m}Tc-HIDA iv. bolus adását követően számítógépes sorozatfelvételt készítünk, majd idő-aktivitás görbéket generálunk a máj és az epeutak vetületéről. Az ezek lefutását leíró paraméterek – a maximális aktivitás elérésének időtartama, a maximális aktivitás feleződésének időtartama, a duodenalis aktivitás megjelenési időpontja, százalékos ürülési hányad a 45., 60. és 90. percben, valamint a choledochus-duodenum tranzitidő – jól jellemzik a Vater-papillán átfolyó, izotóppal jelölt epe ürülésének ütemét. A koleszcintigráfiai vizsgálat kvantitatív paramétereinek normális értékeit 20 panaszmentes, cholecystectomy után átesett beteg műtét utáni kontrollvizsgálata során állítottuk össze (15). Saját eredményeink szerint azoknál a betegeknél, akiknél a postcholecystectomy szindróma kiváltó oka a manometriával igazolt Oddi-sphincter-diszfunkció, a koleszcintigráfia által jellemzett transpapillaris epeürülést leíró időparaméterek kórosan elhúzódnak a kontrollcsoportéhoz képest (1. ábra) (16).

A koleszcintigráfia alkalmazhatóságát az Oddi-sphincter-diszfunkció diagnosztikájában a nemzetközi és különösen az amerikai szakirodalom sok szempontból – a kisfokú specificitás és a nagy intra- és interob-

Minden postcholecystectomy szindrómában szenvedő beteg kivizsgálásánál előnyben kell részesíteni a nem invazív módszereket.

5. ÁBRA

Reprezentatív lassú áthúzásos technikával (bat-nyolc percig a sphincterzónában tartva a kanült) készített teljes Oddi-sphincter-manometriás vizsgálatok eredményei. A felső panel egy negatív manometriás vizsgálatot, az alsó panel egy Oddi-sphincter-diszfunkcióban szenvedő beteg kórosan emelkedett bazális nyomását mutató regisztrátumát ábrázolja



fehér: proximális, a máj felé eső nyomásmérő pont; sárga: középső nyomásmérő pont, kék: a duodenum felé eső nyomásmérő pont

server variabilitás (vizsgálati elrendezés- és vizsgálófüggő eljárás) miatt – megkérdőjelezi. Azonban, ha objektíven szemléljük a helyzetet, akkor éppen a Hogan és Geenen javasolta klasszifikáció alkalmazhatósága a bizonyíték a koleszcintigráfia diagnosztikus értékére, hiszen az előbbi egyik alappillére az epeürülés (ERCP-nél a kontrasztanyag-ürülés) ütemének lassulása Oddi-sphincter-diszfunkcióban. Az már más kérdés, hogy miért került a klasszifikációba az ERCP-nél mért kontrasztanyag-ürülési idő mint etalon, amely valójában egy nehezen kvantifikálható és invazív mérési módszer, és elhúzódnását nyilvánvalóan befolyásolja a Vater-papilla kanülálás okozta spasmusa, illetve – az e betegeknél igen gyakori – oedemája. Emellett az Oddi-sphincter-diszfunkcióban szenvedő betegek esetében ERCP után sajnos nagy a pancreatitis fellépésének veszélye: gyakorisága ebben a betegcsoportban eléri a 10–30%-ot. Ez alapvetően elfogadhatatlan szövődmény egy funkcionális problémával küszködő beteg esetében, különösen akkor, ha az ERCP-t csak diagnosztikus célból végez-

zük. Ezért lehetőség szerint minden postcholecystectomiás szindrómában szenvedő beteg kivizsgálásánál előnyben kell részesíteni a nem invazív módszereket. Így a hasi ultrahangvizsgálat bizonytalansága esetén a choledochustágulat MRCP-vel vagy endoszonográfiával határozható meg pontosan; az epeürülés ütemének megállapítására az ERCP során mért kontrasztanyag-ürülési idő mérése helyett az izotópos koleszcintigráfias vizsgálatot kell preferálni. A nem invazív teszteken alapuló kivizsgálásnak további előnye az a lehetőség, hogy indokolt esetben a panaszok erősödése esetén ezek könnyedén és veszély nélkül ismételhetők. Így az esetleges reklaszifikációra is mód nyílik, s a további teendők elbírálásakor ez döntő jelentőséget kaphat az adott betegnél.

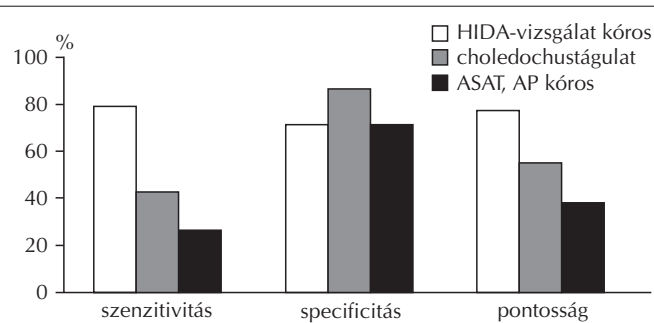
A hagyományos koleszcintigráfiával tehát igazolható egyes organikus epeúti megbetegedések vagy az Oddi-sphincter funkcionális motilitászavara által okozott másodlagos epeürülési zavar, de nem alkalmas az Oddi-sphincter-diszfunkció specifikus diagnózisára. Ennek áthidalása céljából fejlesztettük ki a simaizom-relaxánsal érzékenyített koleszcintigráfiát, ezzel kimutatható az Oddi-sphincter-diszfunkció által okozott funkcionális sphincterspasmus (17). A vizsgálat lényege, hogy ^{99m}Tc -HIDA iv. adását követően a 60. percben a betegnek simaizom-relaxáns alkalmazunk – a vizsgált személy amil-nitritet inhalál vagy sublingualis nitroglicerint kap –; az értékelésnél a radiofarmakon ürülésének ütemét alaphelyzetben és az Oddi-sphincter-relaxáns adását követően egyaránt megmérjük a ductus choledochus vetületében. Ha a statikus felvételek és a kvantitatív paraméterek elhúzódozó izotóppürülést mutatnak, s nitroglicerint adását követően normalizálódik az ürülés üteme, az tisztán funkcionális epeürülési zavart, vagyis Oddi-sphincter-diszfunkciót igazol (2. ábra). Simaizom-relaxáns hatására nem javuló, perzisztáló epeelfolyási zavar egyéb organikus – epeúti vagy Vaterpapillát érintő – megbetegedésre utal (18).

Provokációs tesztek

A morfin alapú provokációs tesztek (Debray-teszt, Nardi-teszt) mind a mai napig gyakran alkalmazzuk a klinikai gyakorlatban – különösen hazánkban, Varró és Lonovics munkásságának hatására – az Oddi-sphincter-diszfunkció diagnosztikájában (19). Az endoszkópos Oddi-sphincter-manometria (továbbiakban manometria) elterjedését követően azonban megingott a bizalom a provokációs tesztek értéke iránt. Ennek valójában az volt az oka, hogy a Nardi-féle provokációs tesztre pozitív választ adó – hasi fájdalommal és ASAT-, illetve amilázemelkedéssel reagáló – betegek jelentős részénél a provokációmentes időszakban végzett manometria során nem tudtak kóros eltérést kimutatni (20). A provokációs tesztek alkalmazhatóságát egy, a módszer korlátozott reprodukálhatóságáról és specifitásától beszámoló közlemény is megkérdőjelezte (21). Ezzel szemben Roberts-Thomson és munkatársai manometriával kontrollált, nagyobb betegcsoporton

6. ÁBRA

A nem invazív klasszifikáció során mérhető paraméterek (laszult epeürülés a koleszcintigráfia során, tágult choledochus ultrahangvizsgálattal, kóros májfunkciós értékek) diagnosztikus értéke a manometriával mint arany standard vizsgálattal összehasonlítva



AP: alkalikus foszfatáz, ASAT: aszpartát-aminotranszferáz, HIDA: koleszcintigráfia

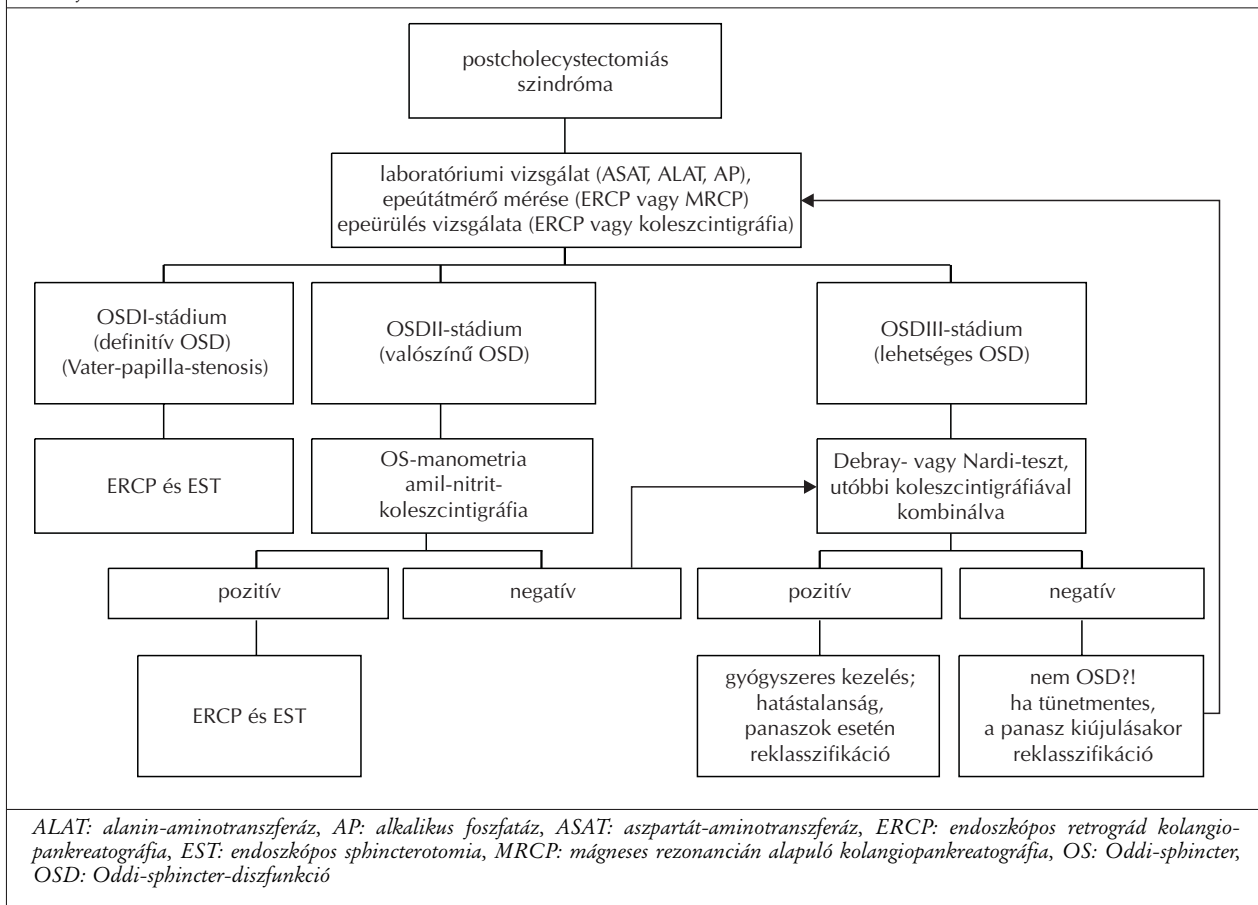
végzett vizsgálataira arra utaltak, hogy az Oddi-sphincter-diszfunkcióra jellemző manometriás eltérések szignifikánsan gyakrabban fordulnak elő azoknál a betegeknél, akiknél a Nardi-teszt is pozitívnak bizonyult (22). Az Oddi-sphincter-diszfunkció patomechanizmusánál leírtak alapján nyilvánvaló, hogy a nyugalmi körülmények között végzett manometria és a provokációs tesztre adott válasz eredménye nem hasonlítható direkt módon össze. Madura és munkatársai eredményei azt mutatták, hogy a Nardi-tesztre pozitív választ adó betegcsoportban a manometria alatt megismételve a morfin adását, a betegek Oddi-sphincterének fokozott spasmuskésztsége – a manometriás regisztrátumon jól dokumentálhatóan – extrém fokú és elhúzódozó nyomásemelkedést okozott (23). E módszer analógiájára fejlesztettük ki a stigmosan-morfin teszttel kombinált koleszcintigráfiát: a Nardi-teszttel szimultán végzett manometriához hasonlóan izotópos módszerekkel vizualizálható, illetve számszerű paraméterekkel jellemezhető az Oddi-sphincter morfin kiváltotta fokozott görcskésztsége; rutinszerű alkalmazásával a hagyományos Nardi-teszt specifitása is jelentősen javítható (3. ábra) (24).

ERCP és manometria

Jelenleg az Oddi-sphincter endoszkópos manometriája (EOSM) az egyetlen olyan rendelkezésre álló módszer, amely lehetővé teszi az Oddi-sphincter motoros funkciójának közvetlen mérését, ezért az Oddi-sphincter-diszfunkció diagnózisában arany standard eljárásnak tekinthető. Az endoszkópos manometria beteg embe- reken való gyakorlati alkalmazására először az 1980-as évek elején nyílt lehetőség, Csendes és munkatársai meghatározó jelentőségű munkájának eredményeként (25). Az Oddi-sphincter manometriájának lényege, hogy – az ERCP-hez hasonlóan – duodenoszkópon át egy speciális folyadékperfúziós nyomásmérő kanült ve-

7. ÁBRA

Az Oddi-sphincter-diszfunkció gyanúja esetén elvégzendő diagnosztikus és terápiás ténykedések sematikus folyamat-ábrája



zetünk az epeútba. Sikeres szelektív epeúti kanülálást követően először megmérjük a choledochus- vagy a pancreasvezeték nyomását. Ezt követően a kanül nyomásmérő pontjait – úgynevezett lassú áthúzásos nyomásmérő technikát alkalmazva – visszahúzzuk az Oddi-sphincter szintjébe és ott regisztráljuk az Oddi-sphincter bazális nyomását (BP: basal pressure: az Oddi-sphincter alaptónusa a duodenumban mért referenciányomáshoz viszonyítva), illetve az Oddi-sphincter fázikus kontrakciós tevékenységét (4. ábra). A kezdeti eredményeket követően számos új, az Oddi-sphincter-diszfunkcióra jellemzőnek tartott manometriás eltérést ismertek föl (25–27). Jelen tudásunk szerint az Oddi-sphincter-diszfunkcióra az emelkedett (40 Hgmm feletti) bazális nyomás tartható diagnosztikusnak, ez az Oddi-sphincter funkcionális spasmusa esetén kolecisztokinin (CCK), illetve amil-nitrit (AN) adását követően normalizálódik (5. ábra). Itt is hangsúlyoznunk kell, hogy a manometria invazív eljárás; az esetek 5–15%-ában a Vater-papilla hagyományos módon végzett kanülálása és így az Oddi-sphincter nyomásmérése nem lehetséges – a technikai nehézségek fokozottan gyakoriak az Oddi-sphincter-diszfunkcióban szenvedő betegek körében –, másrészt az endoszkópos manometriát követően a betegek 8–20%-ánál amilázemelkedéssel jár – többségében szerencsére

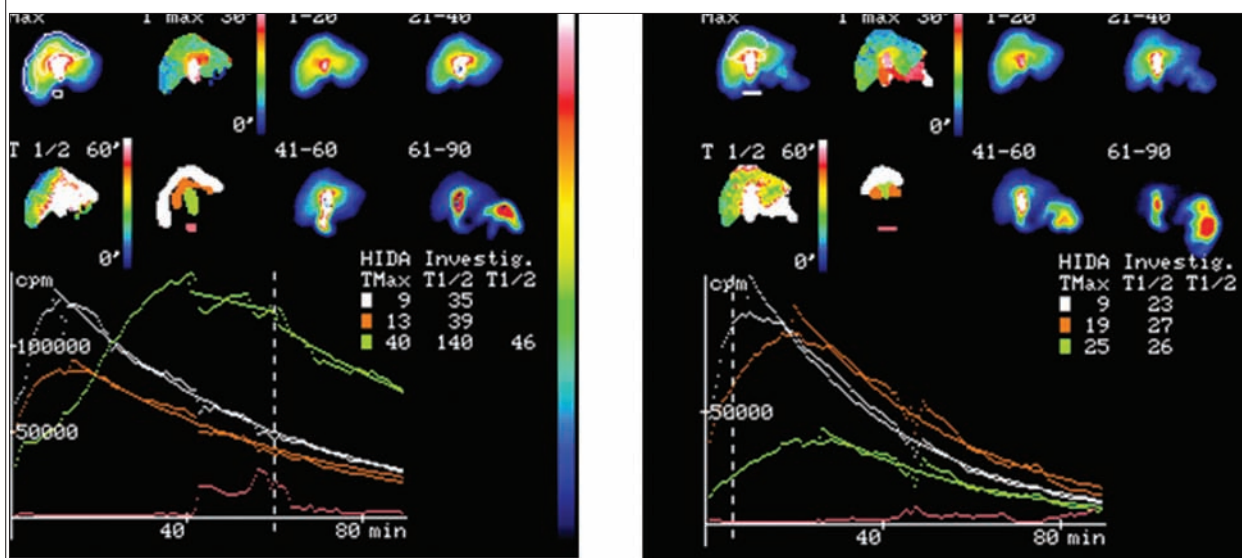
enyhe – oedemás pancreatitis alakul ki (28). További problémát jelent, hogy az endoszkópos manometria kivitelezése a drága műszerezettségén kívül speciális, jól képzett endoszkópos (ERCP-ben jártas) és a motilitási zavarok terén képzett szakember kooperációját igényli. Az utóbbi tényezők miatt az Oddi-sphincter endoszkópos manometriája mind a mai napig nem válhatott széles körben hozzáférhető és alkalmazott diagnosztikus módszerré.

A megfelelő vizsgálat kiválasztása

A postcholecystectomiás szindrómában szenvedő betegek kivizsgálása során Oddi-sphincter-diszfunkció gyanúja esetén az organikus megbetegedések kizárását követően alapvető fontosságú, hogy még az invazív vizsgálatok – ERCP, Oddi-sphincter-manometria – előtt minden beteget soroljanak be a bevezetőben javasolt nem invazív módszerekkel, a Hogan-féle klasszifikáció szerint. Tehát a laboratóriumi vizsgálatok mellett minden esetben szükséges a choledochus átmérőjének pontos mérése – hasi ultrahangvizsgálat, ennek bizonytalansága esetén MRCP vagy endoszonográfia segítségével – és az epeürülés ütemének meghatározása, lehetőleg jól kivitelezett kvantitatív koleszcintigráfias vizs-

8. ÁBRA

A koleszcintigráfias vizsgálat eredményeinek javulása Oddi-sphincter-diszfunkciós betegen, az endoszkópos sphincterotomiát (EST) követően. Bal oldali panel: EST előtt, jobb oldali panel: EST után egy hónappal



gálattal. A nyert klinikai adatokból még az ERCP előtt eldönthető, hogy az adott beteg az Oddi-sphincter-diszfunkció mely csoportjába (I., II. vagy III. típus) tartozik. Ez alapvetően befolyásolhatja az ERCP-t megelőző és az alatti további ténykedéseinket. Az irodalmi adatokból ugyanis ma már jól ismert, hogy az Oddi-sphincter-diszfunkcióra jellegzetes manometriás eltérések az Oddi-sphincter-diszfunkció I., II. és III. típusába sorolt betegeken 85–95%, 55–65% és 15–28%-ban fordulnak elő (12, 13). Azt is jól tudjuk, hogy az OSDI típusba sorolható betegek panaszai az endoszkópos sphincterotomiát követően gyakorlatilag minden esetben – függetlenül az aktuális manometriás eredményeiktől – megszűnnek. Ezzel szemben az OSDIII-csoportba sorolható betegeken az endoszkópos sphincterotomia nagy valószínűséggel nem segít a beteg panaszain, mivel ebben a csoportban nem gyakoriak a manometriás eltérések (15% alatt), és negatív manometria esetén végzett endoszkópos sphincterotomia hatására a pozitív terápiás válasz esélye is csak 20% alatt mozog.

Összefoglalva: Az OSDI-csoportba tartozó betegeken manometria végzése nem indokolt, ebben a betegcsoportban a teendő az azonnali ERCP és endoszkópos sphincterotomia. Az OSDII-csoportba tartozó betegeken az endoszkópos sphincterotomia indikációjának felállításához a jelenleg elfogadott irányelvek szerint manometria szükséges, ezért ezeket a betegeket célszerű a manometriás vizsgálatokban jártas centrumokba irányítani. Az OSDIII-csoportba sorolható betegeknél véleményem szerint nem indokolt és lehetőség szerint kerülendő a további invazív vizsgálatok (ERCP, manometria) végzése, már csak a várható magas szövődményráta (az ERCP, illetve a manometria után fellépő pancreatitis 20-30%) miatt is. Ez utóbbi

csoportba tartozó betegeknél a diagnózis újragondolása, illetve három-hat hónapos gyógyszeres kezelést követően esetleg nem invazív reklasszifikáció ajánlható, lehetőleg a beteg panaszainak jelentkezésekor. A postcholecystectomiás szindrómában szenvedő betegeknél foglalkozó endoszkópos orvos akkor sodorja a legnagyobb veszélybe betegét, ha a nem kellően kivizsgált, többségében objektív tünetek nélküli betegét indokolatlanul teszi ki az invazív kivizsgálás – ERCP, endoszkópos sphincterotomia –, majd a szövődményként fellépő pancreatitis potenciálisan halálos kockázatának. Azért is veszélyes ez a taktika, mert az Oddi-sphincter-diszfunkció III. típusában a legmagasabb a szövődményráta. Másrészt ez az a betegcsoport, ahol a panaszokon kívül semmi sem utal az epeúti vagy Oddi-sphincter-megbetegedés jelenlétére, és így a beavatkozás szükségességét csaknem lehetetlen utólag megindokolni. Talán erre a betegcsoportra érvényes leginkább az a gyakran hangsúlyozott megállapítás, hogy az ERCP azokon a betegeken a legveszélyesebb, akiknél a legkevésbé szükséges a vizsgálat. Mindezek miatt ebben a betegcsoportban (OSDIII) inkább a várakozás és a gyógyszeres kezelés a helyes és követendő taktika. Mindhárom betegcsoportban alapvetően fontos a koleszcintigráfia elvégzése, mivel saját, manometriával kontrollált eredményeink szerint a koleszcintigráfias vizsgálat nagy szenzitivitással és megbízható pontossággal jelzi azokat az Oddi-sphincter-diszfunkciós betegeket, akiknél manometriás eltérések várhatók, és akiknél az invazív vizsgálatok – ERCP, manometria – és aktuálisan az endoszkópos sphincterotomia potenciáli-

Az ERCP azokon a betegeken a legveszélyesebb, akiknél a legkevésbé szükséges a vizsgálat.

san javasolható (6. ábra) (29). A diagnosztikus algoritmust az egyszerűbb áttekinthetőség kedvéért folyamatábrán is szemléltetem a gyakorlat számára (7. ábra).

Terápia

Az endoszkópos sphincterotomia általánosan elfogadott és alkalmazott, bizonyítottan hatékony kezelési mód az OSDI-csoportba tartozó betegeknél, valamint azoknál a postcholecystectomiás szindrómában szenvedőknél, akiknél a manometria az Oddi-sphincter emelkedett bazális nyomását igazolta (30, 31). Az endoszkópos sphincterotomia előtt és azt követően végzett koleszcintigráfia alkalmas lehet a beavatkozás által kiváltott, az epeürülés dinamikájában bekövetkezett javulás mérésére is (8. ábra) (7). Saját manometriával igazolt, Oddi-sphincter-diszfunkcióban szenvedő betegeinken az endoszkópos sphincterotomiát követően a hasi fájdalom vizuális analóg skálán mért pontszáma már egy hónappal a beavatkozást követően szignifikánsan csökkent, és a három, illetve hat hónapos kontrollnál további javulást észleltünk (7). Bár az esetek 5-10%-ában egy-öt évvel az endoszkópos sphincterotomia után Vater-papilla-restenosis alakul ki, de általában ez endoszkóposan megoldható, egy ismételt kiegészítő, papillotommal végzett rámetéssel vagy tágítással (32). Az endoszkópos sphincterotomia helyett alternatív kezelésként leírták a botulinumtoxin lokális adásának hatékonyságát is (33).

Az Oddi-sphincter-diszfunkció gyógyszeres kezelé-

sénél a hagyományos görcsoldók mellett teoretikusan a következő farmakológiai csoportok jönnek szóba: a nitrogén-monoxid-fel szabadítók (amil-nitrit, nitroglicerín, molsidomin), a kalciumcsatorna-blokkolók (nifedipin, pinaverinum-bromid), a foszfodiészterázgátlók (teofillin), a β_2 -receptor-agonisták (terbutalinszulfát, salbutamol) és a kolinergreceptor-bénítők (atropin, buscopan). A gyógyszert evés előtt fél órával kell bevenni, hogy az étkezés Oddi-sphincter-spasmust provokáló hatása alatt biztosított legyen a terápiás vér-szint. A morfinszármazékok jól ismert Oddi-sphincter-spasmust provokáló hatásának elkerülése miatt fontos, hogy a beteg ne szedjen major analgetikumot. Koleszcintigráfiával végzett kezdeti vizsgálataink arra utaltak, hogy a felsorolt terápiás lehetőségek közül a nitroglicerín hatékonysága a Nardi-tesztel kiváltott Oddi-sphincter-spasmus oldásában lényegesen meghaladta a többi farmakonét (34, 35). Papp és munkatársai hasonló klinikai vizsgálatban ígéretes eredményeket kaptak a teofillin alkalmazásával is (36). A kalciumcsatorna-blokkolók közül a nifedipin alkalmazása bizonyult manometriával igazolt Oddi-sphincter-diszfunkcióban szenvedő betegeken – placebokontrollált vizsgálatokban – szintén hatékonynak (37), ezt Döbrönte és Simon hazai eredményei is alátámasztják (38). Az eddig felsorolt készítmények mellett újabb terápiás aspektusokat sejtetnek azok a kezdeti vizsgálatok, amelyekben tüneti javulás mellett a ductalis nyomás csökkenését mutatták ki az urzodezoxikolsav, illetve pancreasenzim-szubsztitúció mellett epeúti, valamint pancreaticus típusú Oddi-sphincter-diszfunkcióban szenvedő betegeken (39, 40).

IRODALOM

- Blades EW, Sivak MV. Sphincter of Oddi manometry: how far is the leap of faith? (Editorial; comment.) *Gastrointest Endosc* 1993; 39(4):593-5.
- Pribram BOC. Postcholecystectomy syndromes. *JAMA* 1950;142: 1262.
- Burnett W, Shields R. Symptoms after cholecystectomy. *Lancet* 1958;i:923-5.
- Fenster LF, Lonborg R, Thirlby RC, Traverso LW. What symptoms does cholecystectomy cure? Insights from an outcomes measurement project and review of the literature. *Am J Surg* 1995; 169(5):533-8.
- Bodvall B, Overgaard B. Computer analysis of postcholecystectomy biliary tract symptoms. *Surg Gynecol Obstet* 1967;124(4): 723-32.
- Middelfart HV, Kristensen JU, Laursen CN, Qvist N, Hojgaard L, Funch-Jensen P, et al. Differences in pain and dyspepsia after cholecystectomy for acute cholecystitis and symptomatic gallstone disease. *Gut* 1996;39(Suppl3):A125.
- Bertalan V, Madácsy L, Pávics L, Lonovics J. Clinical and scintigraphic assessment of the effectiveness of endoscopic sphincterotomy in the treatment of sphincter of Oddi dysfunction. *Z Gastroenterol* 2002;40(5):327-69.A3 (abstract).
- Lonovics J, Velösy B, Madácsy L. Sphincter of Oddi dyskinesia. In: The papilla of Vater. Zagoni T (ed.). Budapest: Melania Publishing Ltd.; 1995. p. 125-63.
- Corazzari E, Funch JP, Hogan WJ, Tanaka M, Toouli J. Functional disorders of the biliary tract (working team report). *Gastroenterology International* 1993;6(3):129-44.
- Toouli J. Clinical relevance of sphincter of Oddi dysfunction. *Br J Surg* 1990;77:723-4.
- Varró V, Lonovics J. Sphincter of Oddi dyskinesia: pathology and clinical aspects. In: Bianchi Porro G (ed.). Topics in digestive disease. New York: Raven Press; 1989. p. 357-83.
- Hogan WJ, Geenen JE, Dodds WJ. Dysmotility disturbances of the biliary tract: classification, diagnosis and treatment. *Semin Liver Dis* 1987;7:302-10.
- Sherman S, Troiano FP, Hawes RH, et al. Frequency of abnormal sphincter of Oddi manometry compared with the clinical suspicion of sphincter of Oddi dysfunction. *Am J Gastroenterol* 1991;86:586-90.
- Krishnamurthy GT, Bobba VR, McConnel D, Turner F, Mesgarzadeh M, Kingston E. Quantitative biliary dynamics: Introduction of a new noninvasive scintigraphic technique. *J Nucl Med* 1983; 24:217-23.
- Madácsy L, Toftdahl D, Middelfart HV, Hojgaard L, Funch-Jensen P. Comparison of the dynamics of bile emptying by quantitative hepatobiliary scintigraphy before and after cholecystectomy in patients with uncomplicated gallstone disease. *Clinical Nuclear Medicine* 1999;24(9):649-54.
- Madácsy L, Middelfart HV, Matzen P, Hojgaard L, Funch-Jensen P. Quantitative hepatobiliary scintigraphy and endoscopic sphincter of Oddi manometry in patients with suspected sphincter of Oddi dysfunction: assessment of flow-pressure relationship in the biliary tract. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2000; 12:777-86.
- Madácsy L, Velösy B, Lonovics J, Csernay L. Differentiation between organic stenosis and functional dyskinesia of the sphincter of Oddi with amyl nitrite – augmented quantitative hepatobiliary scintigraphy. *European Journal of Nuclear Medicine* 1994;21:203-8.
- Bertalan V, Madácsy L, Pávics L, Lonovics J. Scintigraphic sign of functional biliary obstruction is pathognomic of sphincter of Oddi dysfunction. *Hepato-Gastroenterology* 2004;51(55):76-81.
- Varró V, Döbrönte Z, Hajnal F, Csernay L, Nemessányi Z, Láng J, et al. The diagnosis of hypertonic Oddi-sphincter dyskinesia. *Am J Gastroenterol* 1983;78:736-9.

20. Roberts-Thomson IC, Pannal PR, Toouli J. Relationship between morphine responses and sphincter of Oddi motility in undefined biliary pain after cholecystectomy. *J Gastroenterol Hepatol* 1989;4:317-24.
21. Steinberg WM, Salvato RF, Toskes PP. The morphine-prostigmine provocative test – is it useful for making clinical decisions? *Gastroenterology* 1980;78:728-31.
22. Roberts-Thomson IC, Toouli J. Abnormal responses to morphine-neostigmine in patients with undefined biliary type pain. *Gut* 1985;26:1367-72.
23. Madura JA, McCammon RL, Nakayama F. The Nardi test and biliary manometry in the diagnosis of pancreatobiliary sphincter dysfunction. *Surgery* 1981;90:588-95.
24. Madácsy L, Velősy B, Lonovics J, Csernay L. Evaluation of results of the prostigmine-morphine test with quantitative hepatobiliary scintigraphy: a new method for the diagnosis of sphincter of Oddi dyskinesia. *Eur J Nucl Med* 1995;22:227-32.
25. Csendes A, Kruse A, Funch-Jensen P, Oster MJ, Ornholt J, Amdrup E. Pressure measurements in the biliary and pancreatic duct systems in controls and in patients with gallstones, previous cholecystectomy or common bile duct stones. *Gastroenterol* 1979;77:1203-210.
26. Toouli J, Roberts-Thomson IC, Dent J, Lee J. Manometric disorders in patients with suspected sphincter of Oddi dysfunction. *Gastroenterol* 1985;88:1243-50.
27. Funch-Jensen P. Sphincter of Oddi motility. *Acta Chirurg Scandinavica* 1990;Suppl553.
28. Scicchitano J, Saccone GTP, Baker RA, Roberts-Thomson IC, Toouli J. How safe is endoscopic sphincter of Oddi manometry? *J Gastroenterol Hepatol* 1995;10:334-6.
29. Madácsy L, Szepes A, Bertalan V, Funch-Jensen P. Is hepatobiliary scintigraphy insensitive for the diagnosis of sphincter of Oddi dysfunction (letter). *Gut* 2003;52:1385-6.
30. Geenen JE, Hogan WJ, Dodds WJ, Toouli J, Venu RP. The efficacy of endoscopic sphincterotomy after cholecystectomy in patients with sphincter of Oddi dysfunction. *N Engl J Med* 1989;320:82-7.
31. Toouli J, Roberts-Thomson IC, Kellow J, Dowsett J, Saccone GT, Evans P, et al. Manometry based randomised trial of endoscopic sphincterotomy for sphincter of Oddi dysfunction. *Gut* 2000;46(1):98-102.
32. Döbrönte Z. Az endoszkópos sphincterotomia hosszú távú eredményei – az Oddi-sphincter átmetszésének hatása és következményei. *LAM* 2004;14:657-63.
33. Wehrmann T, Seifert H, Seipp M, Lembcke B, Caspary WF. Endoscopic injection of botulinum toxin for biliary sphincter of Oddi dysfunction. *Endoscopy* 1998;30(8):702-7.
34. Lonovics J, Velősy B, Jakab I, Madácsy L, Hajnal F, Pap Á. The effect of nitroglycerin, aminophyllin and papaverine on the prostigmine-morphine-induced sphincter of Oddi spasm in man. *Hellenic J Gastroenterology* 1992;5:200A:798. (abstract).
35. Velősy B, Madácsy L, Lonovics J, Csernay L. Effect of glyceryl trinitrate on the sphincter of Oddi spasm evoked by prostigmine-morphine administration. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997;9:1109-12.
36. Pap Á, Forró G. The effect of theophylline preparations on morphine-induced spasm of Oddi's sphincter in man. *Orv Hetil* 1998;139(23):1411-4.
37. Guerlud M, Mendoza S, Rossiter G, Ramirez L, Barkin J. Effect of nifedipin on sphincter of Oddi motor activity: studies in healthy volunteers and patients with biliary dyskinesia. *Gastroenterology* 1988;95:1050-55.
38. Döbrönte Z, Simon L, Patai A. Management of Oddi-sphincter dyskinesia. Results of drug therapy and sphincterotomy. *Orv Hetil* 1995;136(40):2165-7.
39. Rolny P, Arleback A, Jarnerot G, Andersson T. Endoscopic manometry of the sphincter of Oddi and pancreatic duct in chronic pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 1986;21(4):415-20.
40. Testoni PA, Caporuscio S, Bagnolo F, Lella F. Idiopathic recurrent pancreatitis: long-term results after ERCP, endoscopic sphincterotomy, or ursodeoxycholic acid treatment. *Am J Gastroenterol* 2000;95(7):1702-7.



TANÁCSADÁS TÁPLÁLKOZÁSI KÉRDÉSEKBEN

Az Állami Népegészségügyi és Tisztiorvosi Szolgálat (ÁNTSZ) Fővárosi Intézete ingyenes tanácsadást szervez a táplálkozással kapcsolatban Budapesten.

Szolgáltatások:

- a tápláltság felmérése,
- személyre szabott tanácsadás fogyókúra, cukorbetegség, magas vérzsír szint, táplálékallergia esetén;
- vérnyomásmérés.

Helyszín: Aranytíz Művelődési Központ, Budapest V. kerület, Arany János u. 10.

Időpont: keddenként és csütörtökönként 9.30–12.30 óra között.

Bejelentkezés: (1) 354-3400.