



30
ÉVE

az orvostudomány
szolgálatában

LEGEARTIS MEDICINAE L A M M

ORVOSTUDOMÁNYI FOLYÓIRAT

A nyálkahártya-védelem
mechanizmusa és
a vírusinvázió csökkentése

A Covid-19 neurológiai
szövődményei

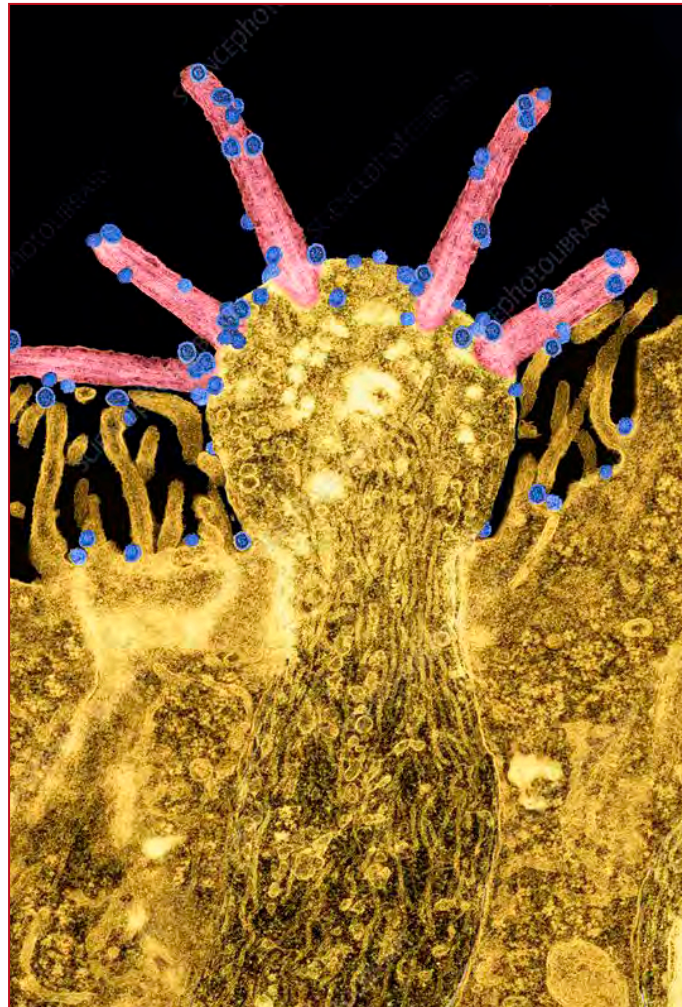
A Covid-19-fertőzés
neuropszichiátriai
szövődményei

A GLP-receptor-agonisták
előnyei Covid-19-járvány
idején

Covid-19 – arcmaszok
és száraz szem betegség

A poszt-Covid-fájdalom
kezelése

Thromboticus
thrombocytopenia
a ChAdOx1 nCoV-19 oltás
után



Szaglómasejt vírusinváziója
Covid-19-fertőzésben

Együttműködésben
a MOTESZ-szel



30
éve
az orvostudomány
szolgálatában

SZERKESZTŐBIZOTTSÁG:

BALOGH SÁNDOR	KOMOLY SÁMUEL
BALOGH ZOLTÁN	KOVÁCS TIBOR
BÁNFALVI ATTILA	LAKATOS GERGELY
BLASKÓ GYÖRGY	LUKOVICH PÉTER
CSEH KÁROLY	MAGYAR ANNA
CSERNI GÁBOR	NÉMETH ISTVÁN
DANK MAGDOLNA	PINCZÉS ISTVÁN
DEMETER PÁL	RÁCZ ISTVÁN
FALUS ANDRÁS	ROMICS IMRE
FRECSKA EDE	SALAMON DÁNIEL
FUSZEK PÉTER	SÁNDOR JUDIT
GÉHER PÁL	SCHAFF ZSUZSA
HAJNAL FERENC	SINGER JÚLIA
HARKÁNYI ZOLTÁN	SOMLAI ZSUZSANNA
HEGEDŰS KATALIN	SZILASI MÁRIA
HÓDI GABRIELLA	TORNAI ISTVÁN
HOLLÓ GÁBOR	TÓTH EDIT ÁGNES
KALÓ ZOLTÁN	TÚRY FERENC
KERPEL-FRONIUS SÁNDOR	VARGA FATIMA
KIS ADRIÁN	VOKÓ ZOLTÁN
WINKLER GÁBOR	

A LAM teljes tartalma
ingyenesen elérhető:



**LEGE ARTIS
MEDICINAE**

FŐSZERKESZTŐ:

KAPÓCS GÁBOR

EMERITUS FŐSZERKESZTŐ:

FARSANG CSABA, NEMESÁNSZKY ELEMÉR

FELELŐS SZERKESZTŐ:

KAPITÁNY KATALIN

TUDOMÁNYOS FŐMUNKATÁRS:

BALÁZS PÉTER

SZERKESZTŐK:

AMBRUS CSABA, BENCZÚR BÉLA,
BRYZ ZOLTÁN, TORZSA PÉTER, VÁLYI PÉTER

KULTURÁLIS SZERKESZTŐ:

RÉVÉSZI VALÉRIA

TUDOMÁNYOS

TANÁCSADÓ TESTÜLET:

BEDROS J. RÓBERT, BERECKZI DÁNIEL,
CSIBA LÁSZLÓ, FÜLESDI BÉLA,
JERMENDY GYÖRGY, KOVÁCS JÓZSEF,
OLÁH EDIT, PARAGH GYÖRGY,
ZÁMOLYI KÁROLY

NEMZETKÖZI TANÁCSADÓ TESTÜLET

(INTERNATIONAL ADVISORY BOARD):

ANTONIO COCA (BARCELONA)
SERAP ERDINE (ISZTAMBUL)
PETER GLOVICZKI (ROCHESTER)
STEPHANE LAURENT (PÁRIZS)
GIUSEPPE MANCIA (MILÁNÓ)
LUIS MARTINS (PORTO)
PETER METZGER (BÉCS)
PETER NILSSON (MALMÖ)
TIHAMER ORBAN (BOSTON)

SZERKESZTŐSÉGI TITKÁR:

FARKAS KLAUDIA
JUHÁSZ JANKA JÚLIA

LAM (LEGE ARTIS MEDICINÆ)

Orvostudományi folyóirat

ALAPÍTVÁ 1990-BEN A MAGYAR ORVOSLÁS
TUDOMÁNYOS ÉS MŰVÉSZI SZÍNVONALÁNAK
EMELÉSÉRE, A NEMZET EGÉSZSÉGI
ÁLLAPOTÁNAK JOBBÍTÁSÁRA.

Alapítók: dr. Bula Zoltán, dr. Frenkl Róbert,
dr. Kapócs Gábor

Felelős kiadó: Cserni Tímea
Borítótér és tipográfia: Sándor Zsolt
Tördelőszerkesztő: Boldog Dániel
Korrektor: Kulcsár Gabriella
Hirdetésfelvétel: Farkas Klaudia, Juhász Janka Júlia
(farkas.klaudia@lam.hu, juhasz.janka@lam.hu)
Pénzügyi vezető: Gál Csongor
(gal.csongor@lam.hu)
Vevőszolgálat: vevoszolgalat@lam.hu

A szerkesztőség és a kiadó címe:
1021 Budapest, Hűvösvölgyi út 75/A.
Postacím: 1539 Budapest, Pf. 603
Telefon: 316-4556, 316-4598, fax: 316-9600
E-mail: lam@lam.hu

Megjelenik évente tízszer. A pontos kézbesítés
érdekében a lakcímváltozást, kérjük, posta-
címünkön jelentsék be, a régi és az új lakcím
feltüntetésével.

A szerzőinknek szóló útmutató elérhető a
www.elitmed.hu honlapon. A tudományos
közlemények kéziratára vonatkozóan az
Orvosi Folyóiratok Szerkesztőinek Nemzetközi
Bizottsága által elfogadott követelményeket
tartjuk irányadónak (Uniform Requirements for
Manuscripts Submitted to Biomedical
Journals). A folyóiratban megjelent közlemé-
nyek a szerzők véleményét tükrözik, amellyel
a szerkesztőség nem feltétlenül ért egyet.
A hozzászólásokat, leveleket rövidítve, szer-
kesztve közöljük.

© LITERATURA MEDICA 2021,

a LifeTime Media Kft. egészségügyi divíziója
Minden jog fenntartva.

A folyóiratban megjelent valamennyi eredeti
írásos és képi anyag közlési joga a kiadót illeti.
A megjelent anyagnak – vagy egy részének –
bármely formában való másolásához, felhasz-
nálásához, ismételt megjelentetéséhez a kiadó
előzetes írásbeli hozzájárulása szükséges. A
kiadó a LAM-ban közölt hirdetések tartalmáért
– sem a kereskedelmi, sem a magánjellelű hir-
detések esetében – nem vállal felelősséget.

A „Lege Artis Medicinæ”, „LAM”,
„Literatura Medica” nevek, valamint az újság
címlapján látható szoboremléme védett.

ISSN 2063-4161 (elektronikus változat)
ISSN 0866-4811 (nyomtatott változat)

Nyomdai munkálatok:

Pauker Nyomdaipari Kft.

Felelős vezető: Varga Szilárd

kereskedelmi igazgató

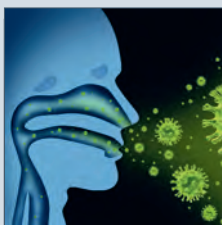
Terjeszti: Magyar Posta Zrt.

1138 Budapest, Dunavirág utca 2–6.

**TABLE OF CONTENTS**

LAM 2021;31(7):241–320.

LAM-SCIENCE	
EDITORIAL COMMENT	
Five things worth to know about GLP1-RAs DR. BÉLA BENCZÚR	247
REVIEW ARTICLES	
Mechanism of mucosal defence and options to reduce virus invasion during the COVID pandemic DR. LÁSZLÓ HODINKA	251
Neurological complications of COVID-19 DR. IVÁN LAMBERTUS, DR. LEVENTE DOBRONYI, DR. DÁNIEL BERECKZI, DR. TIBOR KOVÁCS	259
Neuropsychiatric complications of COVID-19 infection DR. EDE FRECSKA, DR. PETRA BALLA	267
Potential benefits of using GLP1-receptor agonists during COVID-19 epidemic DR. JÁNOS TIBOR KIS, DR. ANDREA GRÓSZ, DR. LÁSZLÓ SCHANDL	275
Face mask associated dry eye syndrome during the COVID-19 pandemic DR. NICOLETTE SOHÁR	281
Treatment options for localized and widespread post-COVID pain DR. EDIT VERECKEI	287
REVIEWS	
SARS Covid-19 as an immunothrombotic disease and the potential benefits of a new estrogen-free contraceptive containing drospirenone DR. ATTILA JAKAB	295
Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination DR. ANDRÁS KOMÓCSI	297
Statin use is associated with lower disease severity in COVID-19 infection DR. ISTVÁN REINHARDT	301
MOTESZ-PAGES	
COVID-19 skin symptoms DR. ISTVÁN JUHÁSZ	305
ASCLEPION	
INTERVIEW	
This virus was not tinkered or manipulated – Interview with virologist Ernő Duda JÁNOS VARGA	311
SPIRIT AND CULTURE	
Creative minds falling silent – A possible explanation of interrelations of arts and psychiatry. Part 1 DR. JÓZSEF GEREVICH	316



A koronavírus behatolási kapuja a légzőszervek nyálkahártyája, a fertőzés súlyosságát a szervezetbe jutó vírustömeg határozza meg.



A rendelkezésre álló bizonyítékok alapján a cukorbetegek könnyebben fertőződnek meg SARS-CoV-2-vel és a betegség lefolyása is súlyosabb a nem cukorbetegekéhez képest.

LAM – TUDOMÁNY

SZERKESZTŐSÉGI KOMMENTÁR

- 247 Öt dolog, amit a GLP1-RA-król tudni érdemes

dr. Benczúr Béla

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK

- 251 A nyálkahártya-védelem mechanizmusa és a vírusinvázió csökkentésének lehetőségei Covid-pandémia idején

dr. Hodinka László

- 259 A Covid-19 neurológiai szövődményei

dr. Lambertus Iván, dr. Dobronyi Levente, dr. Bereczki Dániel, dr. Kovács Tibor

- 267 A Covid-19-fertőzés neuropszichiátriai szövődményei

dr. Frecska Ede, dr. Balla Petra

- 275 A GLP-receptor-agonisták alkalmazásának potenciális előnyei Covid-19-járvány idején

dr. Kis János Tibor, dr. Grósz Andrea, dr. Schandl László

- 281 Az arcmaszkkiviteléssel összefüggő száraz szem betegség megjelenése Covid-19-pandémia alatt

dr. Sohár Nicolette

- 287 Poszt-Covidban jelentkező lokalizált és kiterjedt fájdalom kezelési lehetőségei

dr. Vereckei Edit



A világjárvány kezdete óta jelennek meg közlemények a fertőzés neurológiai tüneteiről, mint myalgia, anosmia, ageusia, cerebrovasculáris megbetegedések, neuropathiák.



Az arcmaszkkhasználat hatására szemfelszín-irritáció alakulhat ki, ami a szemfelszínen keresztüli megfertőződés kockázatát növeli.

TARTALOMJEGYZÉK

LAM 2021;31(7):241–320.

245



Kiemelt jelentőségűvé váltak napjainkban azok a fogamzásgátlási módszerek, amelyek nem fokozzák a Covid-19 súlyos lefolyását.



„...ha nem változtatunk gyökeresen az életmódunkon, nagyon valószínű, hogy a közeljövőben újabb járványok indulnak majd el.”

SZEMLÉZÉSEK

- 295 A Covid-19 mint immunthromboticus betegség és az új ösztrogénmentes drospirenontartalmú fogamzásgátló előnyei

dr. Jakab Attila

- 297 Thromboticus thrombocytopenia a ChAdOx1 nCoV-19 oltás után

dr. Komócsi András

- 301 Statinok hatása a Covid-19 kimenetelére

dr. Reinhardt István

MOTESZ-OLDALAK

- 305 A Covid-19 betegség bőrtünetei

dr. Juhász István

ASZKLEPION

INTERJÚ

- 312 Ebbe a vírusba nem nyúlt bele az ember – Interjú Duda Ernő virológussal

Varga János

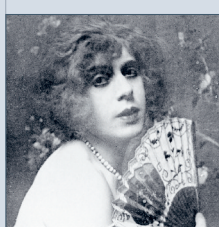
SZELLEM ÉS KULTÚRA

- 316 Elnémulás a művészetben – Pszichiátria és művészet viszonyának egy lehetséges értelmezése. 1. rész

dr. Gerevich József



Több összefüggés is arra utal, hogy a dyslipidaemia kezelésére használt statinok befolyásolhatják a Covid-19-re jellemző patofiziológias folyamatokat.



Az elnémulás pszichológiai vizsgálata során értelmezhetőbbé válik, hogy milyen összefüggés tárható fel életút és művészi alkotás között.

Öt dolog, amit a GLP1-RA-król tudni érdemes

Szerkesztőségi kommentár „A GLP-receptor-agonisták alkalmazásának potenciális előnyei Covid-19-járvány idején” című közleményhez [Kis JT, Grósz A, Schandl L. A GLP-receptor-agonisták alkalmazásának potenciális előnyei Covid-19-járvány idején. LAM 2021;31(7):275–9. <https://doi.org/10.33616/lam.31.020>]

A LAM jelenlegi számában, a Covid-témával foglalkozó cikkek áradatában érdekes közleményt olvashatnak az egyik legkorábbi antidiabetikum-család, a GLP1-receptor-agonisták alkalmazásáról Covid-19 betegségben. Olyan diabetológusok írták, akik kiválóan áttekintik a GLP1-RA-k hasznát ebben a speciális állapotban. Ugyanakkor a LAM olvasótáborához nem csak diabetológusok tartoznak, ezért fontosnak éreztük, hogy ezeknek az olvasóknak is bemutassuk a gyógyszer családot.

A GLP1-RA-k hatásmechanizmusa

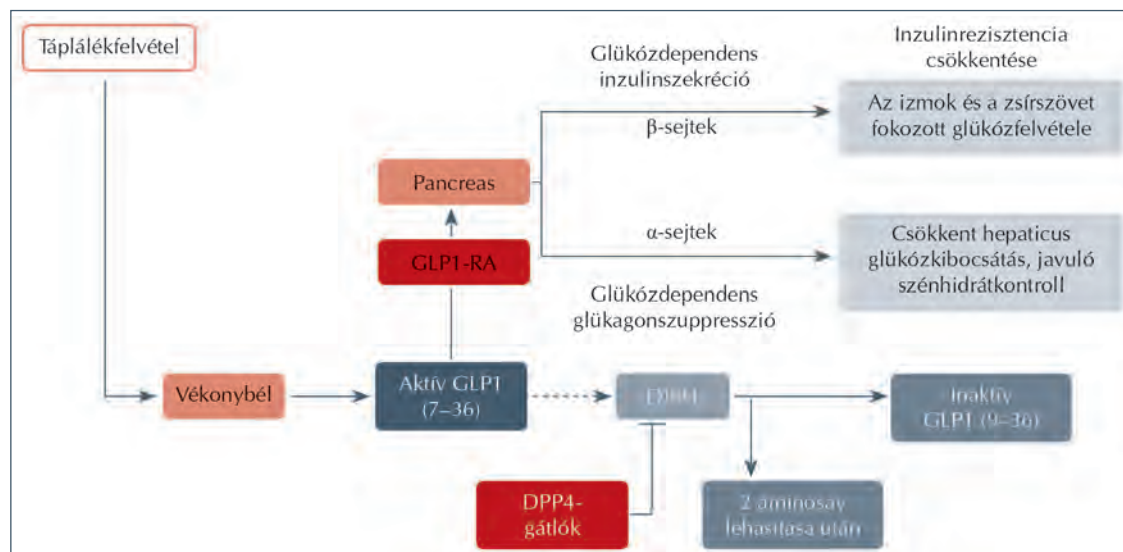
Az inkretinmimetikumok csoportjába tartozó GLP1-receptor-agonisták farmakológiai erősségű GLP1-aktivitás révén fejtik ki aktivitásukat (szemben az inkretin lebomlását megakadályozó, fiziológiás mértékű inkretinhatású DPP4-gátlókkal). Hatásuk egyrészt vércukorcsökkentő, ugyanis a pancreas β -sejtjeiben glükózdependens módon fokozzák az inzulin elválasztását és csökkentik az α -sejtek glükagonszekrécióját,

illetve emellett lassítják a gyomorürülést és csökkentik az étvágyat. Másrészt a cardiovascularis (CV) kockázatra is kedvező hatást gyakorolnak, csökkentik a vérnyomást és a testsúlyt, a trigliceridszintet, és antiinflammatorikus, endothelfunkciót javító aktivitásuk is hozzájárul a vércukorcsökkentéstől független antiatheroscleroticus, pleiotrop hatásukhoz (1) (1. ábra). Az elmondottakból következik, hogy ezek a gyógyszerek önmagukban alig okoznak hypoglykaemiát (ami elsősorban a kardiológusok szemében rettegett szövödmény, hiszen fokozhatja a malignus kamrai arrhythmia, a hirtelen szívhalál kockázatát), azonban egyéb szerekkel – főként inzulinval vagy inzulinszekréciót fokozó szerekkel, például szulfanilureákkal – együtt adva jelentősen növelhetik a hypoglykaemia kockázatát.

A cardiovascularis előnyök tudományos bizonyítékai

A legtöbb GLP1-agonistával végzett CV tanulmány szerzői a 3 pontos MACE (súlyos cardiovascularis esemény) összesített kockázatát

1. ábra. Az inkretinhatás folyamata



2. ábra. Esetek, amikor érdemes SGLT2-gátló vagy cardiovascularis, illetve renalis előnyökkel rendelkező GLP1-RA indítása T2DM-ben

• T2DM-ben és ASCVD-ben szenvedő beteg (SGLT2-inhibitor vagy GLP-1RA)
• Klinikailag igazolt ASCVD (SGLT2-inhibitor vagy GLP-1RA), DKD, és/vagy HF (SGLT2-inhibitor) diagnózisának időpontjában T2DM-ben szenvedő betegeknél
• T2DM diagnózisának időpontjában klinikailag igazolt ASCVD (SGLT2-inhibitor vagy GLP-1RA), DKD, és/vagy HF (SGLT2-inhibitor) esetében
• ASCVD (SGLT2-inhibitor vagy GLP-1RA) vagy HF (SGLT2-inhibitor) miatt kórházba került T2DM-beteg hazabocsátásakor
• T2DM és diabetes vesebetegség egyidejű fennállásakor (SGLT2-inhibitor, vagy esetleg GLP-1RA, ha az eGFR <30 ml/min/1,73 m ²)
• Abban az esetben, ha az ASCVD (SGLT2-inhibitor vagy GLP-1RA) vagy a HF (SGLT2-inhibitor) kockázata nagy T2DM-betegben
SGLT2-gátló: nátrium-glükóz kotranszporter2-gátló, GLP1-RA: glükagonszerű peptid-1-receptor-agonista, T2DM: 2-es típusú diabetes mellitus, ASCVD: atheroscleroticus cardiovascularis betegség, DKD: diabeteses vesebetegség, HF: szívelégtelenség

(CV halál, nem halálos infarktusz vagy stroke) vizsgálták elsődleges végpontként. Ez egyedül az ELIXA vizsgálatban (2) egészült ki, az instabil angina miatti hospitalizáció előfordulásával 4 pontos MACE-eseményé. A vizsgálat más szempontból is „kilóg” a sorból: a lixisenatidot 6 hónapon belül akut coronariaszindrómán átesett 2-es típusú diabeteses (T2DM) betegekben alkalmazták, és a placebohoz képest nem észleltek rosszabb hatást a CV események előfordulására, de CV előnyt sem tudtak igazolni. Ehhez képest a legtöbb „csoporttársa”, köztük a liraglutid (LEADER) (3), a semaglutid (SUSTAIN-6) (4) és a dulaglutid (REWIND) (5) nagy CV kockázatú betegekben szignifikáns mértékben javította az igazolt atheroscleroticus és/vagy a CV kockázatot. Ezt szokás igazolt CV előnynek nevezni. Itt érdemes megjegyezni, hogy a GLP1-RA-k a renalis események kockázatát is szignifikánsan csökkentik (17%-kal javult a macroalbuminuria, a szérumkreatinin-szint megduplázódása, noha a GFR legalább 40%-kal történő rosszabbodása, a végstádiumú veseelégtelenség és a renalis halálozás kockázatának összetett végpontja), viszont ez az előny nem mérhető az SGLT2-gátlók renoprotektív hatásával.

Melyik beteg kapjon GLP1-RA-t?

Az újabb antidiabetikumok megjelenése – ide soroljuk a GLP1-RA-k mellett az SGLT2-gátlókat is – lehetővé teszi, hogy jelentősen csökkentjük az egyidejűleg CV betegségben is szenvedők

ez irányú kockázatát. A T2DM gondozása során érdemes a beteggel egyetértésben kezdeményezni SGLT2-gátló vagy (a bizonyítottan CV előnyökkel rendelkező) GLP1-RA adását igazolt atheroscleroticus CV betegség (vagyis lezajlott AMI, stroke, igazolt perifériás érbetegség), szívelégtelenség és/vagy diabeteses vesebetegség, illetve ezen állapotok nagy/nagyon nagy kockázata esetén (2. ábra). Szívelégtelenség, főleg annak csökkent balkamra-funkcióval [ejekciós frakció (EF) <40%] járó formája (heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF) esetén inkább az SGLT2-gátlókat kell választani. A GLP1-RA-k elsősorban igazolt atherosclerosis vagy annak nagy kockázata esetén jöhetnek szóba – a metformin bázisterápiához társítva. Abban az esetben, ha klinikailag igazolt érbeteggekben T2DM-et diagnosztizálunk, vagy fordítva, ha a diabeteses betegnek új keletű vascularis betegségére derül fény, szóba jön a GLP1-RA adása a CV kockázatának csökkentése érdekében – akár első vonalbeli kezelésként is.

Felmerül a kérdés: érdemes-e ezen kísérőbetegségek esetén átváltani az egyéb antidiabetikumokról a betegeket [szulfanilurea (SU), DPP4-gátló], akár az aktuális HbA1c-értéktől függetlenül is az említett új szerekre? A válasz kardiológusszemmel határozottan: igen! Hiszen nemcsak a HbA1c-céltartományt kell elérni, hanem a CV kockázatot is csökkenteni kell, vagy még inkább egyszerűsítve: az a legfontosabb, hogy tovább éljen a diabeteses beteg, ne kapjon infarktust, és minél kevesebb alkalommal kerüljön szívelégtelenség miatt kórházba. Ebből kiindulva

még akkor is érdemes lehet ezekre az új szerekre váltani, ha a beteg HbA1c-értéke 7% alatt van (6).

Gyakorlati ismeretek

A GLP1-RA-k alkalmazásakor fontos felhívni a betegek figyelmét arra, hogy esetleges kellemetlenségek, mellékhatások (teltségérzés, hányinger, hányás) jelentkezhetnek, főleg a terápia megkezdését követő első hetekben. Ennek elkerülése érdekében célszerű a lehető legkisebb dózissal kezdeni a kezelést, majd lassan, fokozatosan, a tünetek elmúlásával felitrálni a következő dózissal. Étkezéskor kisebb mennyiségeket kell fogyasztani, a zsírszegény diéta szintén segíthet. GLP1-RA-kat semmiképpen ne adjunk együtt DPP4-gátlóval, hiszen mindkét szer az inkretintengelyen fejti ki hatását. Ha a beteg egyéb anti-diabetikumot is használ, érdemes a hypoglykaemia kockázatának csökkentése érdekében redukálni az inzulin vagy a metformin dózist, illetve elhagyni a SU-t.

Bázisinzulin és GLP1-RA fix kombinációja

Az utóbbi években terjedtek el a GLP1-RA-k bázisinzulinnal kombinált fix készítményei, melyek lehetővé teszik az intenzív inzulinkezelés deeszkalálását, a terápia egyszerűsítését. Bázisinzulin és GLP1-receptor-agonista (RA) kombinációja kényelmesebbé teszi alkalmazásukat és növeli a terápiás adherenciát. A két komponens egyidejű adása részben szinergista, részben komplementer módon erősíti egymás hatását, ami

erőteljesebb anyagcsere-javulást – HbA1c-szint-csökkenést – eredményez, az összetevők külön-külön alkalmazásához képest. Jelenleg két ilyen fix kombináció érhető el a klinikai gyakorlatban, a degludek inzulin és a liraglutid fix kombinációja (IDegLira), valamint a Glargin100 és a lixisenatid kombinációja (IGlarLixi) (7).

A jövő útjai

A jövő, de szinte már a jelen lehetőségét vetíti elénk a PIONEER-6 (8) tanulmányban vizsgált orális semaglutid, amely szintén rendelkezik CV előnyökkel, és az injektábilis készítményektől idegenkedő betegek számára jelenthet majd megoldást. A GLP1-RA-k potenciális alkalmazási területe lehet a közeljövőben, függetlenül a T2DM fennállásától, az elhízás kezelése. Erre példa a SELECT vizsgálat, amelybe nem diabeteses, elhízott (az átlag BMI 38,4 kg/m² volt), igazolt CV beteget vontak be, akiknél 20 hét alatt több mint 15%-os testsúlycsökkenést tudtak elérni 2,4 mg semaglutid subcutan alkalmazásával (9).

Következtetések

A T2DM korszerű kezelésében paradigmaváltás szemtanúi vagyunk, hiszen jelenleg az elsődleges cél már nem a HbA1c-célérték elérése, hanem a CV kockázat csökkentése, amelyben – az SGLT2-gátlók mellett – alapvető szerepük van a GLP1-RA-knak.

dr. Benczúr Béla,
a LAM szerkesztőségének tagja

Irodalom

1. Winkler G. GLP1-receptor agonisták alkalmazása időskorban. *LAM* 2020;30(11):521-8. <https://doi.org/10.33616/lam.30.042>
2. Pfeiffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015;373:2247-57. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1509225>
3. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311-22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607141>
4. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834-44. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607141>
5. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019;394:121-30. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31150-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31150-X)
6. Das SR, et al. 2020 Expert consensus decision pathway on novel therapies for cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes. *JACC* 2020;76(9):1117-45. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.037>
7. Winkler G. IGLarLixi – bázisinzulin és GLP-1-receptoragonista új fix kombinációja. *Diab Hung* 2018;26:25-31. <https://doi.org/10.24121/dh.2018.2>
8. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;381:841-51. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1901118>
9. Kushner R, et al. Semaglutide 2.4 mg for the treatment of obesity: Key elements of the STEP trials 1 to 5. *Obesity* 2020;28:1050-61. <https://doi.org/10.1002/oby.22794>

A nyálkahártya-védelem mechanizmusa és a vírusinvázió csökkentésének lehetőségei Covid-pandémia idején

HODINKA LÁSZLÓ

MECHANISM OF MUCOSAL DEFENCE AND OPTIONS TO REDUCE VIRUS INVASION DURING THE COVID PANDEMIC

A koronavírus behatolási kapuja a légzőszervek nyálkahártyája. A Covid-19 súlyosságát, szervi manifesztációit és kimenetelét a megtámadott szervezetbe jutó vírustömeg, a vírusterhelés határozza meg. A vírus áthatolásában, az epithelsejtekkel való fúziójában és replikációjában a légutak és a gastrointestinális nyálkahártya állapota és védekező rendszerének kapacitása a döntő. Ennek függvénye a közvetlen neuralis terjedés, a mélyebb légutakba hatolás és a lymphogen szóródás is. A vírus megkötődése és bekebelezése aktív folyamat, enzimátikus transzfer útján jut az epithelsejt endoszómáiba, ahol a természetes védekezés elemei érzékelik és ezzel kiváltja az első elhárító reakciókat. Ezek a teljes immunrendszert alarmírozzák, és a vírusterheléssel arányos gyulladós és enzimátikus védekező folyamatok egész láncolatát indítják meg (citokin- és bradikininvihar). A Covid-patológia súlyossági végpontja az alveolitis, cerebralis vasculitis és a belszeri károsodás, amelyek sokszor fatálisak. A légúti mucosa felszíni faktorok kiválasztásával és az adaptív immunrendszer sejtjeinek toborzásával és aktiválásával védekezik. Ez utóbbinak fontos eleme a szekretoros IgA korai megjelenése a mucosában. A vírusinvázió megelőzésének lehetősége a carragenintartalmú orrspray alkalmazása, amely a carragenin gélképző sajátsága útján bevonja a vírust, és megakadályozza annak kötődését. Ez a hatás a korábbi vírusjárványokban már működött, és az első Covid-19-tapasztalatok is megerősítik protektív szerepét.

The portal of entry for coronavirus is the mucous membrane of the respiratory tract. Severity, organ manifestations and outcome of COVID-19 are determined by the viral load, burdening the attacked organism. Condition of the respiratory tract and gastrointestinal mucosa and the capacity of their defence system are crucial for virus penetration, fusion with epithelial cells and replication. Direct neural spread, penetration into the deeper airways and spread through the lymph nodes depend on these functions. Virus binding and engulfment is an active process. The virus penetrates the endosomes of the epithelial cell, by enzymatic transfer where it is recognised by natural defence agents and triggers the first defence responses. These alarm the entire immune system and trigger a whole chain of inflammatory and enzymatic defence processes (cytokine and bradykinin storm) proportional to the viral load. The severity endpoint of COVID-19 pathology is alveolitis, cerebral vasculitis and intestinal damage, often with fatal outcome. The airway mucosa defends itself by secreting surface factors and recruiting and activating cells of the adaptive immune system. An important element of the latter is the early appearance of secretory IgA in the mucosa. The viral invasion can be prevented by application of a nasal spray containing carrageenan, which engages the virus and prevents its attachment by the gel-forming property of carrageenan. This effect has worked in previous virus epidemics and the first COVID-19 experiences confirm its protective role.

koronavírus, Covid-19, légúti nyálkahártya-védelem, carragenin

coronavirus, COVID-19, mucosal defence, carrageenan

dr. HODINKA László (levelezési cím/correspondence): Országos Mozgásszervi Intézet, Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet, 2. Reumatológiai Osztály/National Musculoskeletal Institute, National Institute of Rheumatology and Physiotherapy, 2nd Department of Rheumatology; H-1023 Budapest, Frankel Leó út 62. E-mail: hodinka@freemail.hu

Érkezett: 2021. május 16. Elfogadva: 2021. június 20.

<https://doi.org/10.33616/lam.31.017>

RÖVIDÍTÉSEK

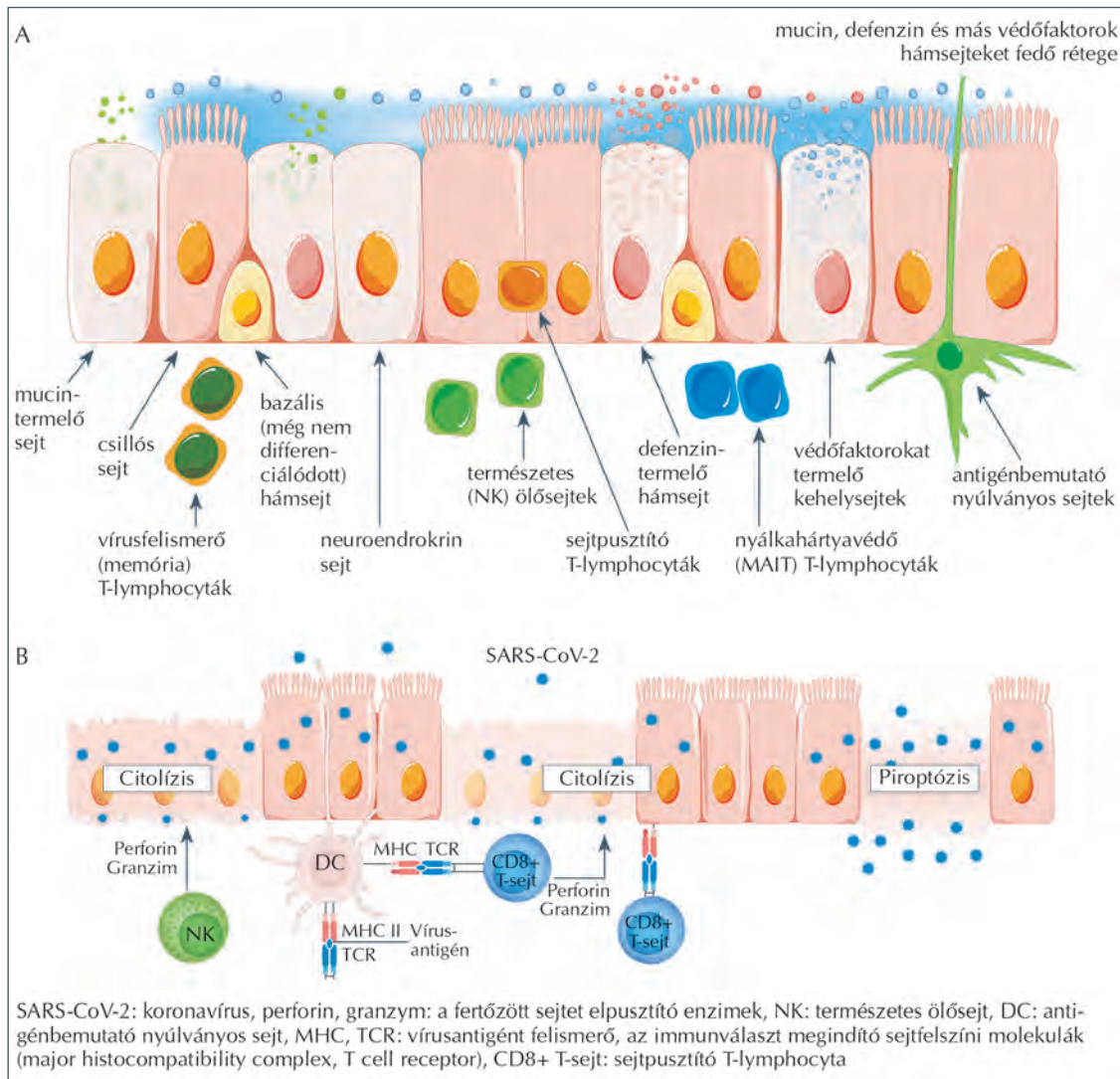
AAK1: adaptív proteinasszociált kináz enzim (adaptor-associated protein kinase 1)	NLRP3: sejttörmelékeket felismerő receptor (NLR family pyrin domain containing 3)
ACE-2: angiotenzinkonvertáz-enzim-2	NOD: nukleinsav-érzékelő fehérjereceptor (nucleotide binding oligomerization domain)
AT1, AT2, MAS, BDKRB1, BDKRB2: angiotenzin-és bradikininreceptorok	NALT: nasal associated lymphoid tissue
BALT: bronchial associated lymphoid tissue	N-protein: coronavirus nucleocapsid protein
CD: lymphocytafelszíni markerek	nsp: a vírusok nem strukturális fehérjei (non-structural protein)
Covid-19: 2019-es koronavírus-betegség	ORF: a vírusgenom másolható szakaszai (open reading frame)
E-protein: coronavirus envelope protein	PAF: thrombocytaktiváló faktor (platelet activating factor)
GAK: ciklin G-fehérjéhez asszociált kináz (cyclin G-associated kinase)	PRR: pattern recognition receptor
GALT: gut associated lymphoid tissue	RAS: renin-angiotenzin rendszer
GM-CSF: granulocyt-macrophag kolóniastimuláló faktor	RIG-I: retinoic acid-inducible gene-I-like receptor
HE: hemagglutinin-észteráz enzim	RLR: retinoic acid inducible gene 1 receptorcsalád
HMGB1: high-mobility group box protein	RNS: ribonukleinsav
HR: kockázati arány (hazard ratio)	SARS-CoV-2: új koronavírus (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2)
Ig: immunglobulin (G, A, M)	Th17-sejt: mikrobiális patogéneket érzékelő lymphocyt (T helper 17)
IL: interleukin	TLR: Toll-like receptor
MAIT: mucosal associated invariant T-sejt	TMPS2: transzmembrán-szerinproteáz 2 (transmembrane protease, serine 2)
MALT: mucosa associated lymphoid tissue	TNF- α : tumornekrózisfaktor- α
MDA5-receptor: melanoma differentiation-associated protein 5 receptora	TSLP: thymic stromal lymphopoietin
M-protein: coronavirus membrane assembly protein	
NALP3: nacht leucine-rich repeat protein 3	
NF κ B: nukleáris faktor κ B transzkripció faktor	
NK: természetes ölösejt (natural killer)	

A több mint egy éve zajló koronavírus-betegségről (Covid-19, a továbbiakban Covid) világszerte folyamatosan gyűlnek az adatok és tapasztalatok, annak természetéről, klinikai, epidemiológiai jellemzőiről és kezelésének eszközeiről. A pandémia hatalmas volumenű tudományos energiát mozgósított és kutatást indított el a betegség leküzdése érdekében. Ezek homlokterében szükségszerűen a Covid meghatározó patomechanizmusa és a súlyos kimenetel tényezőinek kutatása áll.

Az új koronavírus-fertőzés, és súlyos, fatális következményeinek eseménysora a vírus tüskefehérjéjének a humán sejtek transzmembrán angiotenzinkonvertáz-enzim-2 (ACE-2) proteinjéhez való kötődésével indul. Ez a vírus behatolási kapuja, amely számos emberi sejten, elsősorban az epithel- és a kötőszöveti sejtek membránjában található. Kapcsolódása a koronavírussal elősegíti a vírus bekebelezését. A megtámadott sejt és általa a szervezet védekező rendszere eközben érzékeli a vírus behatolását és szaporodását, ami a fertőzött sejtben a vírus semlegesítésére irányuló aktivációs folyamatokat indít be. Ez a folyamat elsősorban a nukleáris faktor- κ B transzkripció

faktor (NF κ B) expressziójához és az NLRP3-receptor protein és az inflammaszómák aktiválásához vezet. A fertőzött sejt az önmegsemmisítő rendszere, a gyulladásosejt faktorai és a természetes védekezés effektorsejtjei, a természetes ölösejt (NK-sejt) és a citotoxikus T-lymphocyták lyticus enzimjei hatására elpusztul, eközben a benne keletkezett vírúsmásolatok kiszabadulnak. Az ACE-2 a vérnyomás-szabályozó enzimhálózat, a renin-angiotenzin rendszer (renin-angiotensin system, RAS) központi eleme. Enzimaktivitása fiziológias egyensúlyban tartja a szöveti keringést. A bradikinin is része a szabályozásnak, amelynek egyensúlya az ACE-2 vírúskötődése miatt megbomlik. Hipotenzió, fokozott permeabilitás, és szöveti oedema súlyosbítja a gyulladásosejt reakciót. Az összekapcsolódó enzimatis folyamatok aktiválódása révén a kininogén-kinin rendszer, a vérárvadás, a komplementrendszer szabályozása szintén proinflammatorikus irányba tolódik el, patológiás aktiválódásuk következik be (1. ábra).

A patogénfelismerő receptorok jeladása révén az immunrendszer sejtjeiben citokinek keletkeznek és számos további gyulladáskeltő mediátor



1. ábra. Az egészséges légutak nyálkahártya-védelme (A) és vírusfertőzött epithelreakciói (B)

szabadul fel. A gyulladáskeltő interleukinek (IL-1 α és - β , TNF- α , IL-6 és IL-17) nagy tömegű szintézise extrém formájában a „citokinvihar”, amely a „bradikininviharral” együtt a Covid leg-súlyosabb többszervi károsodásait okozza. Az összekapcsolódó enzimatis folyamatok aktíválódása révén a szöveti keringés, véralvadás, a komplementrendszer proinflammatorikus irányba való eltolódása következik be. A gyulladásos reakció számos molekuláris faktorának, mediátorának, transzmitterének együttes hatása végső soron a teljes szervezeti működés összeomlását idézheti elő, a túlélőkben krónikus belszervi és idegrendszeri károsodást hagyva hátra (1, 2).

Kevesebb figyelem irányul a koronavírus behatolására és a megfertőzött szervezeten belüli terjedésére, noha a betegség lezajlását, enyhébb vagy súlyosabb kimenetelét, a vázolt eseménysor intenzitását a vírusinvázió mértéke, a vírussterhe-

lés szabja meg. A vírusinvázió fékezése viszont meghatározó fontosságú a fertőzéses-gyulladásos kaszkád megszakításában és így a kedvezőtlen prognózis megelőzésében.

A koronavírus-invázió és patológiai következményei

Tekintsük át, hogy a koronavírus-fertőzés hatására milyen molekuláris folyamatok zajlanak le közvetlenül a megtámadott szervezet orofaciális vagy intestinalis epitheljeihez kötődés után a nyálkahártyák felső rétegeiben. A vírussterhelést meghatározó elemek: a koronavírus megkötődése, bekebelezése (endocitózis), beépülése és replikációja (fúzió) és továbbadása (exocitózis). E folyamatok eredményét a vírus aktivitásának és a

védekező mechanizmusoknak az egyenlege adja meg (2. ábra).

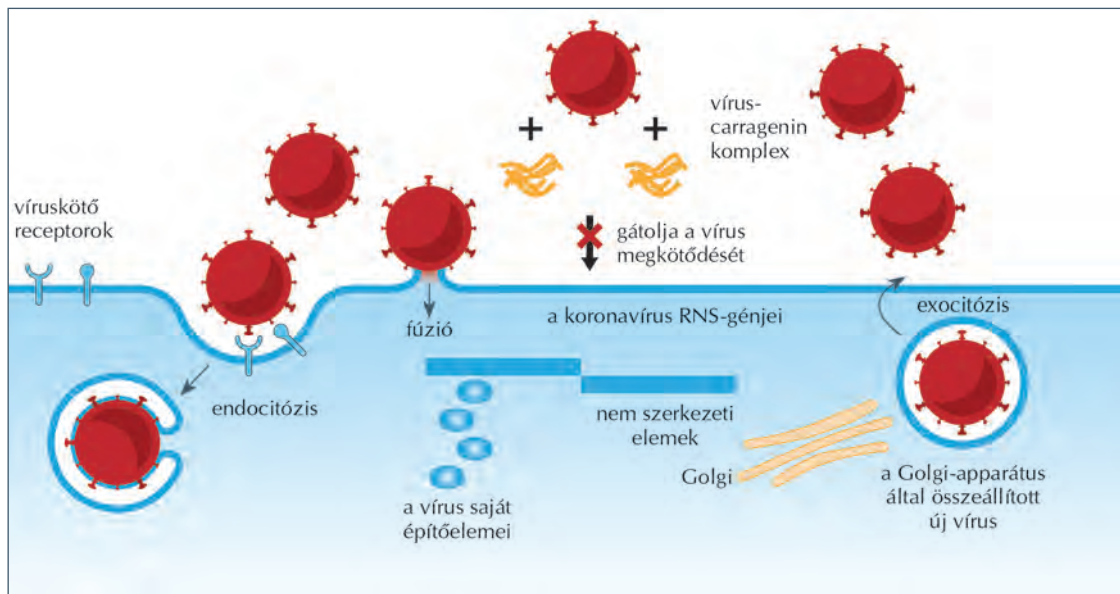
A vírus strukturális elemeinek meghatározott funkciójuk van az invázió során. Tüskefehérjének (S-, spike proteinek) receptorkötő doménje (receptor binding domain RBD) révén kötődik a transzmembrán ACE-2 és neuropilin receptoraihoz. A hámsejt proteolyticus enzimek (transzmembrán szerin proteáz 2, TMPRSS2 és furin) útján lehasítja az ACE-2-höz kötődött tüskefehérje egy részét, míg egy másik domén megindítja a bekebelezés folyamatát, amelyet a vírus hemagglutinin-észteráz (HE) enzime és a humán sejt saját enzimek segítenek elő (az adaptív proteínasszociált kináz enzim, AAK1, a vírus endoszómákba való zárását végzi, a ciklin G-fehérjéhez asszociált kináz, GAK, az energiát szolgáltatja). Az emberi sejt veszélyérzékelő receptorai révén (pattern recognition receptor, PRR) érzékeli a vírus valamennyi alkotórészét. Ezek a virális ribonukleinsavon és a tüskefehérjén kívül az M-protein, amely megindítja a megtámadott sejtbe juttatott vírus örökítő anyagának és a vírus alkotórészeinek másolását; az RNS és N-protein, azaz a vírus örökítő anyaga és annak tokja (nucleocapsid) másolását; az E-protein pedig a megtámadott sejtben az új vírus összeállítását végzi. A vírustámadást érzékelő receptorok az endoszómán belüli különböző specificitású Toll-receptorok (Toll-like receptor, TLR) és a citoplazmatikus nukleinsav-érzékelő (nucleotide binding oligomerization domain, NOD like, ezen belül NLPR3) receptorok. Koronavírus esetében a virális RNS-eket a retinoic acid inducible gene 1 receptorcsaládba (RLR) tartozó RIG-I és MDA5-receptorok is jelzik. A receptorok jeladása aktiválja azokat a kinázkaskádokat, amelyek az inflammaszómák kialakulását és a citokinszintézist szabályozó (elsőként interleukin 1 α és β , interferonok) transzkripció faktorok expresszióját eredményezik. A NF κ B transzkripció faktor a ciklooxigenáz enzim révén prosztaglandinokat indukál. Más gyulladáskeltő és allergiás típusú citokinek jelentős részének (I. típusú interleukinok) hatásai a Janus-kinázok jeladó útvonalán valósulnak meg. Az inflammaszómák aktiválódása megindítja a sejtek interleukin-1-szintézisét és a programozott sejthalál mechanizmusait is (kaspáz enzimek és gazdermin pórusképző struktúrák). Ez a folyamat a piroptózis, a gyulladással sejthalál (3, 4).

A patogén és veszélyérzékelő receptorok az epithelialis barriert pusztító vírusinvázió kapcsán keletkező sejttermeléket is érzékelik. Ezek subepithelialis szöveti mikro környezetben, mint a természetes védekezés sejtjeit aktiváló faktorok, alarminok jelennek meg (a szétesett sejtek-

ből felszabaduló hő-sokk proteinek, vagy high-mobility group box protein, HMGB1). Hatásukra fogékonyvá válnak a mononukleáris és lymphoid sejtvonalak, és ezáltal az adaptív immunrendszer is aktiválódik. A fulmináns akut és elhúzódó késői természetes védekezés meghatározó sejt típusa, a hízósejt robbanásszerűen bocsát ki vazoaktív biogén aminokat, és de novo szintetizált faktorokat, mint a P-anyag és a thrombocytaaktiváló faktor (PAF). A hízósejt a kallikrein-kinin út révén a bradikininnek is jelentős forrása. Elhúzódó, tartós aktivációja során elsősorban interleukin 6-ot termel, és ezáltal jelentős mértékben hozzájárul a Covid-patológiához. A természetes védekezés másik fontos celluláris eleme a természetes ölüsejt („natural killer”, NK, nagy szemcsés lymphoid sejt). Az NK-sejt az alarminok hatására szorosan kapcsolódik a vírusfertőzött sejt membránjához (az „immunológiai szinapszis” struktúrában, az NKG receptorai révén) és lyticus enzimek útján (perforin, granzim B) elpusztítja azt, egyúttal az interleukinok széles skáláját bocsátja ki. Az adaptív immunválasz kibontakozás során hasonló funkciót tölt be a CD8+ citotoxikus T-sejt is (3, 5).

A vírus örökítő anyaga strukturális fehérjék segítségével a humán sejt szintetizáló apparátusát átállítja a saját replikációjára. A vírusgenomon található szakaszok (open reading frame, ORF) számos nem strukturális fehérje (non-structural protein, nsp) de novo szintézisét indítják meg. Ezek a fertőzött sejt védekező enzimrendszerét, interferontermelését gátolják. Az exocitózis útján kiszabaduló vírusok elsősorban kontakt úton terjednek a légutakban és az emésztőcsatornában. A subepithelialis kötőszövetbe jutott vírusok azonban a regionális nyirokcsomók felé vándorolnak. Az antigénprezentáló immunfunkciók révén megindul az adaptív immunválasz. A vírus-RNS kimutatható a testváladékokban, bronchoalveolaris folyadékban. Általános viraemia csak a súlyos, sokszervi érintettségű esetekben jelentkezik. A vírustömeg növekedésével azonban egyre több ACE-2-t expresszáló sejt (szekretoros és ciliaris hámsejtek, vesetubulussejtek, myocyták, pericyták, myofibroblastok, oligodendroglia) kapcsolódik be a fertőzésbe. Az ubiquitáris angiotenzin- és bradikininreceptorok (AT1-, AT2-, MAS-, BDKRB1- és BDKRB2-receptorok) komplex jeladása következtében keletkező enzimhálózat aktiválja a vasoconstrictio, vasodilatatio, érfal-permeabilitás, a véralvadás és a komplementrendszer szöveti útvonalait (6, 7). Ezek az események felelősek a kiterjedt, súlyos és tartós Covid-patológiáért.

A vér-agy gát átlépésével vagy megkerülésével



2. ábra. A koronavírus behatolása és replikációja a megfertőzött sejtben. A carragenin bevonja a vírust és megakadályozza, hogy az ornyálkahártya sejtjeihez kötődjön

(az agykamra körüli szerveken és a plexus choroideuson keresztül) a vírus szisztémás úton is megjelenik a központi idegrendszerben, a neurális és nem neurális elemekben egyaránt. A koronavírus jelenléte a neurális és nem neurális sejtekben tartós neurogén gyulladást idéz elő. A neurogén gyulladás és a microthrombusok okozta nekrozisok súlyos idegrendszeri képeket alakíthatnak ki. A nem neurális sejtek (astrocyták és microglia) citokin – elsősorban IL-6 – termelése a vér-agy barriert átlépő immunkompetens sejtekkel és citokinekkal együtt hozzájárulnak a korai és késői Covid neurológiai és pszichiátriai manifesztációihoz. A vírusinvázió korai formája az orr- és szájjüregből kiinduló közvetlen neurális terjedés. A vírus a cornea, conjunctiva, orr- és szájjálkahártya és az ízlelőbimbók érzékelő idegvégződéseiből a megfelelő agyidegek (olfactorius, trigeminus, facialis és glossopharyngeus) révén közvetlenül jut el a megfelelő agyi magvakhoz és terjedhet tovább agykérgi területekre is (8, 9). A belső szervek parenchymájában a zsigeri rendszert behálózó nervus vaguson keresztül jelenhet meg. Speciális anatómiai helyzete miatt a szaglóhám kitüntetett figyelmet érdemel. Szerkezete révén szoros közvetlen határfelületet képez a központi idegrendszerrel és megnyitja az utat a vírusinvázió előtt. A szaglóhámsejtek nyúlványai lamina cribrosán keresztül az agyalapon fekvő bulbus olfactoriusba kerülnek, innen a második neuronon a tractus olfactorius által a szaglókéregbe, valamint a thalamus körüli területekhez (amygdala, insula, hypothalamus) vezetnek. A vírus-RNS a fertőzés után 40–60

nappal is kimutatható az agyban (10). Korszerű képalkotó módszerekkel vizsgálták Covidon átesett és kontrollszemélyek szürke (neuronok) és fehér (axonális összeköttetések) állományának elváltozásait. Neuronális hypertrophiát és axonális károsodásokat találtak a szaglókéregben és a szomszédos területeken (gyrus cinguli, hippocampus, insula) (11). A felsorolt területek a limbicus rendszer részei, amelyek a szaglópálya összeköttetései révén szoros kapcsolatban állnak egymással. Sérülésük a fertőzés korai és késői szakában fellépő pszichés jelenségek (krónikus fájdalom és fáradtság, memóriakiésés, szorongás és depresszió) magyarázatául szolgálhatnak (12).

A légúti nyálkahártya-védelem sejt- és molekuláris tényezői

A koronavírus terjedése elsődlegesen a fertőzött egyén légutából származó cseppek és permet vizes fázisában néhány méteres körzetbe eljutva történik beléggzéssel vagy a kiülepedett vírusok a tápcsatornába is beléphetnek. A szervezetbe jutó vírusok számának elsővonalbeli meghatározója a fertőzésnek kitett személy távolságtartási és higiénés fegyelme (8). A felső légutakba vagy a garatba jutó vírusoknak a szövetekben való tova-terjedését, a vírusterhelést a nyálkahártya fiziológiai védőtényezőinek aktuális állapota és kapacitása szabja meg. A felső és alsóbb légutak sejt- védővonalát nyálkahártyájuk különböző specializált hámsejtjei alkotják, amelyek összetétele az orrüregtől az alveolusokig haladva némileg válto-

zik (1. ábra). Az orrüregben a szaglóhám mellett dominál a többmagsoros csillós hengerhám, melybe kehelysejtek és szekretoros és neuroendokrin sejtek ékelődnek. Ez utóbbiak a nyálkahártyát védő felszíni humorális és regeneratív, hormonszerű faktorokat termelnek. A hengerhám csillói a mikrobák és mikroszkopikus szennyező vagy toxikus részecskék mechanikus eltávolítását végzik. Az alveolusok hájában a légcserét biztosító I. típusú pneumocyták között található a védőfunkciójú, felületi faktorokat kiválasztó II. típusú pneumocyták. Ezek membránjukban szintén nagy számban hordozzák a mikrokeringést szabályozó ACE-2 enzimet, amely így a vírus alveolaris belépesi pontjaként szolgál, és a súlyos, citokinindukált gyulladásért felelős. Az epithelsejteket számos szoros sejtsajt kapcsolat rögzíti (dezmoszómák, adherens sejtkapcsolatok), amelyeket adaptorfehérjék rögzítenek a sejtvázhoz. A hámsejtek így impermeabilis réteget képeznek. A szennyezett levegő, a dohányzás, a krónikus obstruktív tüdőbetegség fellazítja a szoros kötéseket és károsítja a csillós hámsejteket, csökkentve a védőhatást (13, 14). A nyálkahártya speciális sejtjei enzimeket, patogének proteázainak gátlóit, oxidánsokat, antimikrobiális peptidokat termelnek és választanak ki a felszínre. Ilyenek a defenzinek és a mucin különböző változatai. Ezek fizikai gátat képeznek a vírusok behatolásával szemben, illetve a mucinban lévő szialinsav csalireceptorként lekötetheti a vírusburok hemagglutinín-észteráz enzimjét a sejtmembránhoz történő kapcsolódás és a membrán megbontása előtt (14, 15).

A mucosa immunológiai szerepe

Funkcionálisan azonos a légúti és az intestinalis nyálkahártya felépítése. A subepithelialis kötőszövet, a lamina propria általában szétszórta, néhol strukturált nyirokszervként (Waldeyer-gyűrű, tonsillák) tartalmazza az immunkompetens és járulékos sejteket (mint mucosa associated lymphoid tissue, MALT). Lokalizáció szerint orrüregi (NALT), bronchialis (BALT), illetve bélrendszeri (GALT) együtteseket különböztünk meg. Ezek alkotják az első immunológiai védővonalat a virális patogénnel szemben is, amennyiben gyorsan reagáló lokális híd alkotnak a természetes és adaptív immunrendszer között (8, 16). Az epithelbe ékelt dendritikus sejtek granulocytá-macrophag kolóniastimuláló faktort (GM-CSF), thymus-lymphopoetint (thymic stromal lymphopoietin, TSLP), IL-25, IL-33 interleukinokat bocsátanak ki. A lamina propriában levő rezidens macrophagok, termé-

zetes ölősejtek és CD8+ és mucosához kapcsolt T-sejtek (MAIT) a vírus észlelése kapcsán további toborzó és differenciáló citokineket és chemokineket bocsátanak ki, amelyek igen korai antivirális elköteleződést tesznek lehetővé. Jelen vannak a korábbi vírusfertőzések után rezidenssé vált B- és T- „memory-like” lymphocyták, amelyek felgyorsíthatják a természetes védőválaszt. Természetes ellenanyagok és mannózkötő lektinek is reagálnak a vírussal és csökkentik a vírus-terhelést (8, 14, 17).

A koronavírus indukálta humorális immunválasz erőssége a vírusterhelés függvénye. Kiseb terhelés esetén várható a hatásos protektív immunválasz és felépülés. A nagy vírustömeg lymphopeniát vált ki, kimeríti a CD8+ T-sejteket, a CD4+ T-sejtek, főleg a Th17-sejtek fokozottan aktiválódnak a betegség korai fázisában, a súlyos, elhúzódó esetekben azonban T- és B-sejtszökkenést, kevesebb memóriasejt keletkezését észlelték gyengébb humorális válasszal (5). Az IgM után legkorábban a neutralizáló IgA-ellenanyagok jelennek meg az infekció 10. napján 12–14 napi csúcsponttal, és 49–73 napig kimutathatók. A vírusspecifikus szekretoros IgA kimutatható a nyálból és a bronchoalveolaris folyadékából (5, 15, 18). A SARS-CoV-2 által indukált szekretoros IgA nem azonos a szisztémás kerin-gésben találhatóval, a monomer IgA-val. A mucosában keletkezik és polimer formában van jelen (19). Az életkor előrehaladtával azonban az orrnyálkahártya immunsejtjeinek száma, különösen az NK- és CD8+ T-sejteké drámaian csökken, ami az idősök esendőségének jelentős tényezője lehet (20).

Az orrban lévő mucosa immunológiai fogékonyságát igazolja a nasalis vakcinálás hatássága: a szisztémás immunreakciót kiegészítve, az orrmucosában (a NALT-ban) megjelennek a specifikus B-sejtek és IgA-termelő plazmasejtek, a vándorló T-sejtek megtelepsznek és nem recirkulálnak (8, 21). Több nasalis koronavírus-vakcina áll fejlesztés alatt (22).

A carragenin fizikokémiai, immunbiológiai és antimikrobiális/antivirális hatásai

Az utóbbi évek vírusjárványai irányították a figyelmet egy sokrétű biológiai alkalmazásáról ismert természetes vegyületcsoport, a carragenin antivirális, vírusinváziót megelőző hatására. A carragenin a vörös hínár nagy molekulású poliszacharidjainak keveréke. Galaktózalegységekből épül fel, 15–40% szulfátot tartalmaz, anionikus, hidrofíli makromolekulákat képez. Hat külön-

böző (görög betűkkel jelzett) fizikokémiai saját-ságú formája van. A természetes keverékeket el-sősorban az élelmiszeripar használja lágyítóként tejtermékekben, fagyaltokban, krémekben. Tu-morterápiában per os adjuváns gyógyszer-kiegé-sztítőként jön szóba (23). In vitro immunológiai vizsgálatokban a macrophagokra gyakorolt hatá-suk miatt a T- és B-dependens sejtes immunválasz elkülönítésére, adjuvánsként állatkísérletes arthri-tismodellként, illetve gyógyszervizsgálatokban alkalmazzák (24–26). A kappa-, ι- és λ-carrageni-nek fő tulajdonsága a géllalkotó képesség. A λ-vál-tozatnak antikoaguláns-antithromboticus, antili-pidaemiás hatást tulajdonítanak. A κ- és ι-változat gélképzőként a kozmetikai és gyógyszeriparban használatos. Ez utóbbiak fémionok (kálium vagy kalcium) hatására háromdimenziós kettős vagy hármas helicalis szerkezetet öltenek, amelyek igény szerint különböző rugalmasságú, turbidi-tású, lágyágú végtermékké alakíthatók.

Az ι-carragenint fizikokémiai saját-sága teszi alkalmassá a vírusinfekció megelőzésére. Antivi-rális hatása gélképző tulajdonságán alapszik: a vírust fizikailag bevonva, azzal komplexet képez, és megakadályozza, hogy annak receptorkötő doménje a humán sejthez kapcsolódjon, így a bekebelezés és fúzió folyamata meg sem indul (23, 27) (2. ábra). Ezt in vitro és állatkísérletek-ben influenzavírusok esetében igazolták (28) és a gyakorlatban is alkalmazzák orrspray formájában légúti vírusfertőzésekben végzett kontrollált

gyógyszervizsgálatok keretében (29, 30). Ezeket a kísérleteket hasonló eredménnyel a SARS-CoV-2-vel is elvégezték (31–34).

A carragenin terápiás alkalmazása Covid-pandémiában

Az ismert fertőtlenítő toroköblítők és orrcsep-pek közül (betadin, klórhexidin, etanolkombiná-ciók) a carragenint speciális hatásmódja emeli ki (35, 36). A már forgalomban lévő carragenintar-talmú orrspray-k in vivo koronavírus-semlegesít-ő hatása több, folyamatban lévő klinikai gyó-gyszervizsgálat tárgya. Ezekről jelenleg többnyire csak sajtótájékoztatók és a vizsgálatok státusz-rögzítő honlapjai állnak rendelkezésre. Egy fo-lyamatban lévő vizsgálat előzetes közleménye ismerteti 394 önkéntes, Covid-fertőzésnek kitett egészségügyi dolgozó esetében alkalmazott pro-filaktikus carrageninorrspray, illetve placebo (1:1 arányú kettős vak elrendezés, 3 hétig, napi 4) hatásosságát. A carragenin csoportban 2 eset (1%), a kontrollok között 10 eset (5%) volt a Covid prevalenciája. A munkaidő-kiesés 20 és 73 nap volt. A két csoportban egyenlő arányban lép-tek fel mellékhatások (16,2 és 17,3%), fejfájás és orrfolyás (37). A bizonyított hatásmód és a ko-rábbi tapasztalatok alapján a carrageninorrspray megbízhatóan alkalmazható a Covid-fertőzésve-sztély csökkentésére.

Irodalom

1. Tang D, Comish P, Kang R. The hallmarks of COVID-19 disease. *PLoS Pathog* 2020;16:e1008536. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008536>
2. Szekanez Z, Bálint P, Balog A, Barta Zs, Czirják L, Géher P, et al. COVID-19: a citokinviharon innen és túl... *Immu-nol Szemle* 2020;12:5-17.
3. Schultze JL, Aschenbrenner AC. COVID-19 and the hu-man innate immune system. *Cell* 2021;184:1671-92. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.02.029>
4. Lee S, Channappanavar R, Kanneganti T-D. Coronaviruses: Innate immunity, inflammasome activation, inflammatory cell death, and cytokines. *Trends Immunol* 2020;41:1085-99. <https://doi.org/10.1016/j.it.2020.10.005>
5. Azkur AK, Akdis M, Azkur D, Sokolowska M, van de Veen W, Brügger M-Ch, et al. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy* 2020;75:1564-81. <https://doi.org/10.1111/all.14364>
6. Zhang L, Guo H. Biomarkers of COVID-19 and technolo-gies to combat SARS-CoV-2. *Adv Biomarker Sci Technol* 2020;2:1-23. <https://doi.org/10.1016/j.abst.2020.08.001>
7. Curran CS, Rivera DR, Kopp JB. COVID-19 usurps host re-gulatory networks. *Front Pharmacol* 2020;11:1278. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.01278>
8. Gallo O, Locatello LG, Mazzoni A, Novelli L, Annunziato F. The central role of the nasal microenvironment in the trans-mission, modulation, and clinical progression of SARS-CoV-2 infection. *Mucosal Immunol* 2021;14:305-16. <https://doi.org/10.1038/s41385-020-00359-2>
9. Pacheco-Herrero M, Soto-Rojas LO, Harrington CR, Flo-res-Martinez YM, Villegas-Rojas MM, León-Aguilar AM, et al. Elucidating the neuropathologic mechanisms of SARS-CoV-2 infection. *Front Neurol* 2021;12:660087. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.660087>
10. Meinhardt J, Radke J, Dittmayer C, Franz J, Thomas C, Mo-thes R, et al. Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19. *Nat Neurosci* 2021;24:168-75. <https://doi.org/10.1038/s41593-020-00758-5>
11. Lu Y, Li X, Geng D, Mei N, Wu P-Y, Huang Ch-Ch, et al. Cerebral micro-structural changes in COVID-19 patients - an MRI-based 3-month follow-up study. *EClinicalMedi-cine* 2020;25:100484. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100484>
12. Hodinka L, Verecke E. A citokinek fájdalomkeltő szerepe a központi idegrendszerben - az anticitokin-terápia köz-vetlen analgetikus hatása. *LAM* 2020;30:335-42. <https://doi.org/10.33616/LAM.30.028>
13. Advitiya, Kaushik MS, Chakraborty S, Veleri S, Kateriya S.

- Mucociliary respiratory epithelium integrity in molecular defense and susceptibility to pulmonary viral infections. *Biology* 2021;10:95. <https://doi.org/10.3390/biology10020095>
14. Benam KH, Denney L, Ho LP. How the respiratory epithelium senses and reacts to influenza virus. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2019;60:259-68. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2018-0247TR>
 15. Denney L, Ho LP. The role of respiratory epithelium in host defence against influenza virus infection. *Biomed J* 2018; 41:218-33. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2018.08.004>
 16. Takeuchi O, Akira S. Innate immunity to virus infection. *Immunol Rev* 2009;227:75-86. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2008.00737.x>
 17. Pearson CF, Jeffery R, Thornton E, et al. Mucosal immune responses in COVID-19 - a living review. *Oxford Open Immunol* 2021;2:iqab002.
 18. Sterlin D, Mathian A, Miyara M, Mohr A, Anna F, Claër L, et al. IgA dominates the early neutralizing antibody response to SARS-CoV-2. *Sci Transl Med* 2021;13:eabd2223. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abd2223>
 19. Russell MW, Moldoveanu Z, Ogra PL, et al. Mucosal immunity in COVID-19: A neglected but critical aspect of SARS-CoV-2 infection. *Front Immunol* 2020;11:611337. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.611337>
 20. Winkley K, Banerjee D, Louiselle D, Biswell R, Posey N, Fatheree K, et al. Immune cell residency in the nasal mucosa and COVID-19 severity across the age range. *medRxiv* 2021;21251067. <https://doi.org/10.1101/2021.02.05.21251067>
 21. Yusuf H, Kett V. Current prospects and future challenges for nasal vaccine delivery. *Human Vacc Immunother* 2017;13:34-45. <https://doi.org/10.1080/21645515.2016.1239668>
 22. Hassan AO, Kafai NM, Dmitriev IP, Fox JM, Smith BK, Harvey IB, et al. A single-dose intranasal ChAd vaccine protects upper and lower respiratory tracts against SARS-CoV-2. *Cell* 2020;183:169-84. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.08.026>
 23. Pacheco-Quito E-M, Ruiz-Caro R, Veiga MD. Carrageenan: Drug delivery systems and other biomedical application. *Mar Drugs* 2020;18:583. <https://doi.org/10.3390/md18110583>
 24. Ishizaka S, Otani S, Morisawa S. Effects of carrageenan on immune responses I. Studies on the macrophage dependency of various antigens after treatment with carrageenan. *J Immunol* 1977;118:1213-8.
 25. Thomson AW, Fowler EF. Carrageenan: a review of its effects on the immune system. *Agents and Actions* 1981; 11:265-73. <https://doi.org/10.1007/BF01967625>
 26. Silva FRF, Dore CMPG, Marques CT, Nascimento MS, Benvides NMB, Rocha HAO, et al. Anticoagulant activity, paw edema and pleurisy induced carrageenan: Action of major types of commercial carrageenans. *Carbohydrate Polymers* 2010;79:26-33. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2009.07.010>
 27. Moakes RJA, S. P. Davies SP, Stamataki Z, Grover LM. Formulation of a composite nasal spray enabling enhanced 1 surface coverage and prophylaxis of SARS-COV-2. *bioRxiv* 2020;preprint 18 November: 388645v1. <https://doi.org/10.1101/2020.11.18.388645>
 28. Leibbrandt A, Meier Ch, König-Schuster M, Weinmüller R, Kalthoff D, Pflugfelder B, et al. Iota carrageenan is a potent inhibitor of Influenza A virus infection. *PLoS ONE* 2010;5:e14320. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0014320>
 29. Eccles R, Winther B, Johnston SL, Robinson P, et al. Efficacy and safety of iota-carrageenan nasal spray versus placebo in early treatment of the common cold in adults: the ICICC trial. *Respir Res* 2015;16:121. <https://doi.org/10.1186/s12931-015-0281-8>
 30. Koenighofer M, Lion T, Bodenteich A, et al. Carrageenan nasal spray in virus confirmed common cold: individual patient data analysis of two randomized controlled trials. *Multidiscipl Respir Med* 2014;9:57. <https://doi.org/10.1186/2049-6958-9-57>
 31. Jang Y, Shin H, Lee MK, Kwon OS, Shin JS, Kim Y, et al. Antiviral activity of lambda carrageenan against influenza viruses and severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Nature Scientific Reports* 2021;11:821. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-80896-9>
 32. Bansal S, Jonsson CB, Taylor SL, Figueroa JM, Dugour AV, Palacios C, et al. Iota-carrageenan and Xylitol inhibit SARS-CoV-2 in cell culture. *bioRxiv* 2020;preprint August 21:225854. <https://doi.org/10.1101/2020.08.19.225854>
 33. Morokutti-Kurz M, Graf P, Grassauer A, et al. SARS-CoV-2 in-vitro neutralization assay reveals inhibition of virus entry by iota-carrageenan. *PLoS ONE* 2021;16:e0237480. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0237480>
 34. Schütz D, Conzelmann C, Fois G, Groß R, Weil T, Wettstein L, et al. Carrageenan-containing over-the-counter nasal and oral sprays inhibit SARS-CoV-2 infection of airway epithelial cultures. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2021;320: L750-L756. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00552.2020>
 35. Stansal Ch, Victoria N, Loomis K, Nguyen SA, Eggers M, Septimus E, et al. Review of the use of nasal and oral anti-septics during a global pandemic. *Future Microbiol* 2021; 16:119-30. <https://doi.org/10.2217/fmb-2020-0286>
 36. Hoseini-Tavassol Z, Ejtahed H-S, Soroush A-R, Sajjadpour Z, Hasani-Rajnar S, Larijani B. Natural derive nasal spray: A proposed approach for COVID-19 disease control. *Infect Disord Drug Targets*. 2021; epub ahead of print: 18 February. <https://doi.org/10.2174/1871526521666210218201113>
 37. Figueroa JM, Lombardo M, Dogliotti A, Flynn LP, Giugliano RP, Sim G, et al. Efficacy of a nasal spray containing Iota-Carrageenan in the prophylaxis of COVID-19 in hospital personnel dedicated to patients care with COVID-19 disease. A pragmatic multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial (CARR-COV-02). *medRxiv preprint* 2021;2302154409. <https://doi.org/10.1101/2021.04.13.21255409>

A Covid-19 neurológiai szövődményei

LAMBERTUS IVÁN, DOBRONYI LEVENTE, BERCZKI DÁNIEL, KOVÁCS TIBOR

NEUROLOGICAL COMPLICATIONS OF COVID-19

A Covid-19 megbetegedést okozó SARS-CoV-2 2021-re a világ valamennyi országában elterjedt, elsősorban légúti tünetekkel járó megbetegedést okozva, amely súlyos esetben légzési elégtelenséggel járó tüdőgyulladás formájában zajlik. A világjárvány kezdete óta jelennek meg esetismertetések, összefoglaló vizsgálatok a fertőzés neurológiai tüneteiről, szövődményeiről (például myalgia, anosmia, ageusia, encephalitis, encephalopathia, cerebrovascularis megbetegedések, Guillain-Barré-szindróma, különféle neuropathiák). Ugyanakkor ismeretes, hogy a terápiás próbálkozások kapcsán alkalmazott gyógyszereknek is lehetnek idegrendszeri mellékhatásai. Összefoglalónk a rendelkezésre álló hazai és nemzetközi irodalmat összegezve igyekszik a gyakorlatban is hasznos áttekintést adni a SARS-CoV-2-fertőzés jelenleg ismert neurológiai szövődményeiről.

The SARS-CoV-2 virus of COVID-19 is present in all countries of the world by 2021 causing primarily respiratory symptoms by pneumonia with severe respiratory failure. Since the early stages of the pandemic, there were published case reports and comprehensive clinical studies about the neurological symptoms and complications of the infection (e.g. myalgia, anosmia, ageusia, encephalitis, encephalopathy, cerebrovascular conditions, Guillain-Barré syndrome and specific neuropathies). As it is well known, drugs used in therapeutic research may also have neurological adverse effects. Our summary aims to provide a practical overview of domestic and international literature about the already known neurological complications of SARS-CoV-2 infection.

SARS-CoV-2, Covid-19, neurologia, encephalitis, stroke

SARS CoV-2, COVID-19, neurology, encephalitis, stroke

dr. LAMBERTUS Iván, dr. DOBRONYI Levente, dr. BERCZKI Dániel,
dr. KOVÁCS Tibor (levelező szerző/correspondent): Semmelweis Egyetem, Neurológiai Klinika/
Semmelweis University, Department of Neurology; H-1083 Budapest, Balassa u. 6.
E-mail: kovacs.tibor@med.semmelweis-univ.hu

Érkezett: 2021. április 9. Elfogadva: 2021. május 3.

<https://doi.org/10.33616/lam.31.018>

A severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) okozta coronavirus disease 2019 (COVID-19) betegség elsősorban légúti tünetekkel jár, súlyos formájában akut légzési elégtelenséget okozó tüdőgyulladás alakulhat ki. Az elmúlt évtizedekben a jelentős járványokért felelős koronavírusok közül már a súlyos akut légúti szindróma (severe acute respiratory syndrome, SARS) és a közlekeleti légúti szindróma (middle east respiratory syndrome, MERS) kapcsán is leírtak több neurológiai szövődményt, de a Covid-19 esetében nagyobb a neurológiai manifesztációk jelentősége. Az irodalmi adatok alapján áttekintjük a Covid-19-hez társuló leggyakoribb neurológiai kórképeket, segítve a klinikusokat a szövődmények korai felismerésében és ellátásában.

Az elmúlt két évtizedben két jelentős új humán patogén koronavírus jelent meg: 2002-ben a SARS-járványt okozó koronavírus (SARS-CoV) és 2013-ban a MERS-et okozó koronavírus (MERS-CoV). 2019 decemberében a kínai Wuhanban jelentkeztek atípusos tüdőgyulladással járó esetek, amelyeknek okaként a fentiekkel rokon törzset vélték felelősnek; a vírust SARS-CoV-2-nek, a megbetegedést COronaVirus Disease 2019 (Covid-19) nevezték el (1). A betegség 2020 első felére a világ legtöbb országában megjelent, emiatt az Egészségügyi Világszervezet (WHO) pandémiává nyilvánította (2). A betegség cseppfertőzéssel terjed emberről emberre. Jellemzően pár napos inkubációs időt követően alakulnak ki az első tünetek, a fertőzöttek többségében enyhe légúti panaszok, láz, izom- és ízü-

leti fájdalom formájában. Az arra fogékony, elsősorban idős, krónikus betegségekben szenvedőknél a fertőzés atípusos tüdőgyulladás formájában jelentkezhet, és szisztémás gyulladásos válaszreakcióval, majd akut légzési elégtelenséggel szövődhet.

A SARS- és a MERS-járványok esetszámai alacsonyabbak voltak, de így is igazoltak mindkét betegségben neurológiai szövődményeket. Ha a két betegség szövődményeinek arányát a jelenlegi Covid-19-járvány esetszámaira vetítjük, globális szinten igen magas lehet a neurológiai szövődmények incidenciája (3). A két vírus idegrendszerre kifejtett pontos hatását még nem ismerjük, bár a humán koronavírus neurotrop hajlamát szövettani vizsgálattal igazolták (4, 5), továbbá az észlelt szövődmények alapján más immunológiai, illetve endothelialis és coagulopathiás mechanizmusok szerepe is felmerül (6).

A neurológiai szövődmények hátterében többféle kóreléttani mechanizmus állhat: a vírus specifikus receptorokon keresztül kifejtett hatásain túl citokinmediált reakciók, hypoxia, illetve a közvetlen idegrendszeri invázió (feltételezés szerint a szaglóhámából a liquorba jutva a n. olfactoriusok mentén) okozhatja az idegrendszer károsodását (7).

Aspecifikus neurológiai panaszok, tünetek

Világszerte számos kohorszvizsgálat és esetismertetés számol be a fertőzéshez társuló neurológiai panaszokról (például myalgia, fejfájás, hypnoid tudatzavar). Ezek prevalenciája nagy szórást mutat annak függvényében, hogy milyen panaszokat foglaltak össze a fenti kategóriákban (6). Központi idegrendszeri érintettségre utalhat a szédülés, fejfájás, encephalopathia és az akut kognitív deficit kialakulása; perifériás károsodást vet fel a hyposmia és az ízérezszavar megjelenése (8). Legtöbbjük a szisztémás fertőzés és hypoxia részjelenségeként is értelmezhető, de fontos említést tenni róluk – ugyanis amennyiben fizikális vizsgálattal objektív neurológiai tünet mutatkozik, kiegészítő eszközös vizsgálatot kell végezni.

Specifikus neurológiai szövődmények

Az *anosmia* és az *ageusia* gyakori tünet a Covid-19 megbetegedésben. Az anosmia a vírus a szaglóhámot és/vagy bulbus olfactoriust károsító közvetlen hatásának következménye (9). Szag-

RÖVIDÍTÉSEK

CT: komputertomográfia, computer tomography
 Covid-19: koronavírus-betegség 2019, coronavirus disease 2019
 CAE: COVID-19 associated encephalopathy
 EEG: elektroencefalográfia
 EAN: European Academy of Neurology
 GBS: Guillain-Barré-szindróma
 IVIG: humán normál immunglobulin
 MRI: mágnesesrezonancia-vizsgálat, magnetic resonance imaging
 MERS: Middle East respiratory syndrome
 MERS-CoV: MERS koronavírus
 NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale Score
 rt-PCR: real time polimerase chain reaction
 SARS-CoV-2: súlyos akut légzőszervi szindróma-koronavírus 2, SARS koronavírus-2
 WHO: Egészségügyi Világszervezet, World Health Organization

lászavarhoz vezethet továbbá a váladék felszaporodása, a nyálkahártya szárazsága és a nasalis elzáródás is (10). Egy multicentrikus tanulmány során enyhe és közepes súlyos tünetekben szenvedő 417 Covid-19-beteg körében 85,6% és 88,0% arányban jelentkezett szaglás- és/vagy ízérezszavar (11), Kínában a metaanalízisek eredményei ezek arányát 50% körülire tették (12). Jelenleg az anosmiát és az ageusiát már a megbetegedés specifikus tünetei között tartjuk számon.

Encephalitisnek nevezzük az agyállomány lokalizált vagy diffúz gyulladását, amely gyakran társul meningitissel. Diagnózisának feltétele a 24 órán túl fennálló tudatzavar, emelkedett fehérvérsejtszámmal ($> 5/\text{mm}^3$) a liquorban, és/vagy az agyállomány MRI-vel igazolható laesiója (3, 13). Diagnózisa szigorú értelemben patológiai, de megfelelő klinikai tünetek mellett a liquor laboratóriumi vizsgálata, az EEG és a képpalkotó vizsgálatok is alátámasztják. Covid-19-encephalitisben nincs egységes radiomorfológia; egy összefoglaló vizsgálat számos variációt jelzett, MRI-vizsgálatok szerint elsősorban a temporalis lebeny medialis és a frontális lebeny basalis része lehet érintett (14). SARS-CoV-fertőzés esetében neuroinfekciót igazoltak (4, 15, 16). A nemzetközi irodalomban közölt többcentrumos retrospektív vizsgálatok adatai alapján az encephalitis-szel diagnosztizált betegek medián életkora 62 és 67 év között váltakozott. Klinikailag hypnoid és nem hypnoid tudatzavar, epilepsziás rohamok és tarkókörtöttség, más megfigyelések szerint piramisjelek, cerebellaris ataxia, tremor és dyskinesisek

tüneti képe jelent meg. A képkeltő vizsgálatok az esetek kétharmadában igazoltak encephalitiszszel megfeleltethető eltéréseket. A liquorvizsgálat az esetek 66,7%-ában mutatott lymphocytás pleiocytosist; a liquorban két esetben mutatták ki SARS-CoV-2 jelenlétét real time polimerase chain reaction (rt-PCR-) vizsgálattal (3, 13).

A központi idegrendszer igazolt gyulladásos megbetegedései feltehetően gyakoribbak a felismert eseteknél, de egyrészt enyhe tünetek esetén nem mindig gondolnak rá, másrészt a liquorvizsgálat a fertőzötteknél átgondolt haszon-kockázat mérlegelést igényel (9).

Hazánkban eddig egy alkalommal közölték Covid-19-meningoencephalitisre gyanús esetet (8) klinikailag progresszív hypnoid tudatzavarral és epilepsziás rohamokkal, a liquorban emelkedett fehérjekoncentrációval és pleiocytosissal, ugyanakkor rt-PCR-rel SARS-CoV-2, vagy más patogén jelenléte nem igazolódott. A koponya-CT- és -MRI-vizsgálat (ez utóbbi jóval a tünetek javulása után készült el) típusos eltérést nem mutatott. Intézetünk Covid-19-részlegén egy alkalommal talákoztunk klinikailag gyanús esetel (fluktuáló, majd kómáig súlyosbodó tudatzavar, meningealis jelekkel), koponya-CT-vizsgálattal intracranialis eltérés nélkül, a liquorban rt-PCR-vizsgálattal SARS-CoV-2 jelenlétét mutattuk ki. A beteg a kontroll-liquorvizsgálat, az MRI és az EEG elvégzése előtt halt meg, kórszövettani vizsgálata folyamatban van.

Encephalopathia

Az *encephalopathia* az agy nem gyulladásos eredetű diffúz funkciózavara. Órák, napok alatt alakul ki, különböző etiológiai háttérrel (hypoxia, metabolikus eltérések, gyógyszerhatás stb.). Tünetei közé sorolhatjuk a fejfájást, a kognitív funkciók rosszabbodását, a viselkedésváltozást és a hypnoid vagy nem hypnoid tudatzavart (3). A Wuhanban vizsgált 214 fős betegcsoportban 53 esetben állt fenn ezzel összefüggésbe hozható neurológiai panasz (bizonytalan szédülés, fejfájás, hypnoid tudatzavar) (17); Franciaországban 58, rt-PCR-vizsgálattal igazolt fertőzött, akut légzési elégtelenség miatt intenzív osztályon gondozott Covid-19-beteg 84%-ában (n: 49/58) közöltek neurológiai szövődményt, összességében 67%-ban encephalopathiát (n: 39/58). Hét beteg liquorvizsgálata pleiocytosist nem mutatott, liquor-rt-PCR-vizsgálatuk valamennyi esetben negatív volt. EEG-vizsgálat nyolc betegnél történt, egy esetben bifrontális lassulás mutatkozott, ami az encephalopathia diagnózisát támogatta (18).

Hospitalizált fertőzött betegek többségében számos alapbetegség, laborvizsgálatok során látott metabolikus eltérések, légzési elégtelenség és szepikus állapot is fennáll, és ezek közül mindegyik képes kiváltani az agy funkciózavarát. A Covid-19-hez társuló encephalopathia (COVID-19 associated encephalopathy, CAE) a klinikai tünetek alapján ezektől nehezen differenciálható, illetve a tüneti kép encephalitiszszel is összetéveszthető. Gondos vizsgálat javasolt a gyanús esetekben: konzultáció a neurológus szakorvossal, valamint további diagnosztikus eljárások (MRI, liquor vizsgálata, EEG) elvégzése.

Cerebrovascularis betegségek

Az akut stroke incidenciájával kapcsolatban a járvány alatt számos közlés az esetszámok csökkenését tárta fel (19, 20). Egy hazai vizsgálatban a Covid-időszakban akut ischaemiás stroke miatt felvetek száma 11%-kal csökkent, a 24 órán túl érkező esetek aránya szignifikánsan növekedett. Míg az endovascularis beavatkozások aránya nem változott, az intravénás thrombolysisek abszolút aránya 10%-kal csökkent, és az intravénás kezelésig eltelt idő tendenciaszerűen megnőtt (19).

Egy összefoglaló tanulmány alapján cerebrovascularis betegségek az igazolt Covid-19-betegek 0,7–5,8%-ánál jelentkeztek; leggyakrabban akut ischaemiás stroke, másodsorban intracranialis vérzés, legritkábban agyi vénás thrombosis formájában (6).

SARS-CoV-2-fertőzésben elhalálozott betegekben szövettani vizsgálatok igazolták a különböző szervek endothelialis gyulladását (21); ismert továbbá a fertőzés prokoaguláns hatása is (22). Gyanítható, hogy ezek a folyamatok kedveznek az agyi infarktusok létrejöttének. Egy intenzív osztály 182 betegén végzett retrospektív tanulmány igazolta a vénás és artériás thromboticus szövődmények nagyobb előfordulási arányát (23).

Az akut ischaemiás stroke-ok jellemzőinek összehasonlítása szerint Covid-19-fertőzött és nem fertőzött populációban a Covid-19-betegek fiatalabbak voltak, magasabb felvételi NIHSS- (National Institutes of Health Stroke Scale Score) pontszámuk volt, nagyobb volt a nagy-érelzáródás okozta stroke aránya és a kórházi mortalitás is (23). Kiemelendő, hogy a nem fertőzött populációval összehasonlítva, az agyi

A Covid-19 megbetegedés gyakori tünete az anosmia és az ageusia.

infarktus fiatalabb életkorban jelentkezett, és rosszabb kimenetellel járt (24).

Ritka, de Covid-19-re jellegzetes szövődmény az arteria carotis interna macrothrombosa. Két ilyen beteg intervenciós ellátását magyar szerzők is közölték (23).

Az agyi vénás sinusok thrombosishajlama is fokozott lehet a fertőzésben. Egy tanulmány 14 vénás sinusthrombosis-esetet ismertetett igazolt Covid-19-betegek körében; a diagnózis a Covid-19-tünetek kezdetétől számítva 1 héttel később igazolódott. A mortalitás a terápiás antikoaguláció ellenére magas volt (25). Összességében a Covid-19-betegek körében is kisebb a vénás sinusthrombosis előfordulási aránya az akut ischaemiás stroke-hoz képest (9, 26).

Több publikáció jelent meg intracranialis vérzések különböző formáiról a fertőzött populációban, de eddigi tudásunk szerint a Covid-19 nem fokozza számottevően a vérzések kockázatát, bár kiemelendő, hogy egyes esetekben az intracranialis állományvérzések atípusos lokalizációban jelentkeztek (26). Egyes közlések szerint az érintett betegek fiatalabbak voltak a nem fertőzött, vérést elszenvedett populációnál, és jellemzően lebeinvérzésük alakult ki (27). A fertőzés és a vérzések közötti patomechanizmus még nem egyértelmű (28).

Perifériás idegrendszert érintő betegségek

A koronavírus okozta perifériás idegrendszeri megbetegedések között leggyakoribbnak a Guillain-Barré-szindróma (GBS), illetve ennek variánsai bizonyultak (13). Számottevő gyakoriságban a myalgia, a mononeuropathiák (n. peroneus, n. facialis paresis), illetve az intenzív ellátást követően, tulajdonképpen annak szövődményeként tekinthető betegségek (critical illness polyneuropathia, Tápia-szindróma) fordultak még elő (29). A GBS-sel kapcsolatban találhatunk SARS-CoV-2-pozitív teszttel összefüggésbe hozható esetleírásokat (30, 31), illetve halmozódást a járvány sújtotta területeken (32, 33), melyek ugyan nem jártak pozitív PCR-teszttel, mégis felvetik a vírus szerepét. Több tanulmány alapján elmondható, hogy az esetek többségében a liquorvizsgálat izolált fehérjeszint-emelkedést mutat, gangliozidantitest-negativitás mellett, az elektrofiziológiai vizsgálat pedig demyelinasióra, illetve axonalis variánsra jellegzetes eltéréseket is jelezhet (12, 30). A perifériás idegrendszeri károsodás gyakran megelőzheti a légúti tüneteket, azonban az átlagos tünetkezdést az első Covid-specifikus tünetektől számított 18. nap volt (13).

Hazánkban az infekcióval összefüggésbe hozható első Guillain-Barré-szindrómát 2020-ban írták le (34). A beteg neurológiai jellegű panaszai a Covid-19-tünetek megjelenésétől számított 21. napon jelentkeztek, és ekkor a korábban pozitív SARS-CoV-2 rt-PCR-tesztje már negatív volt. A liquor- és neurofiziológiai vizsgálatok típusosak voltak a szindrómára, a beteg öt ciklus plazmaferézist követően minimális maradványtünetekkel gyógyult.

Iatrogén károsító mechanizmusok

Az antivirális szerek a koronavírus replikációs ciklusára kifejtett hatásuk miatt lehetnek hatékonyak. Ezek (lopiravir, ritonavir, favipiravir) metabolizmusa a citokróm p450 enzimrendszeren zajlik, és ezúton befolyásolhatják az egyéb neurotoxikus gyógyszerek szérumszintjét (35). A gyógyszerek ugyan a vér-agy gáton rosszul penetrálnak, neurotoxicitásuk azonban igazolható; periorális, perifériás paraesthesiák, és ízérzésvizsgálatok jelentkezhettek. A lopinavir-ritonavir kombinációs kezelés összefüggésbe hozható a kétoldali sensorineuralis hallásromlással és a depressziós tünetekkel (36). Az azithromycint széles körben adjuk mint atípusos alsó légúti fertőzések empirikus kezelésére alkalmazott antibiotikumot, másrésztől, mivel a Zika- és Ebola-vírusok proteinszintézisét képes in vitro gátolni, ezért feltételezik, hogy a SARS-CoV-2-re is hatást gyakorolhat (35). Magas központi idegrendszeri koncentrációt képes elérni, de a klinikai vizsgálatok során neurológiai mellékhatásokat csak ritka esetekben tapasztaltak. Súlyos szövődményként elvétve delírium alakulhat ki (37). A remdesivir egy nukleotidanalóg prodrug, ígéretes antivirális szer lehet kritikus állapotú betegeknek. Jelenleg neuropszichiátriai mellékhatása nem ismert (38).

A vakcináció még csak néhány hónapja folyik. Bár oltási szövődményekről számos esetismertetés jelent meg a nemzetközi irodalomban, a vakcinákkal egyértelműen összefüggésbe hozható neurológiai szövődményt még nem közöltek. Az oltásokat követő idegrendszeri betegségeket vizsgáló prospektív klinikai tanulmányról nem tudunk.

Összegzés

A SARS-CoV-2 több mechanizmussal számos idegrendszeri szövődményt okozhat. Ezen állapotok felismerése szempontjából elsődleges a

korai diagnosztika, a beteg általános állapotának és neurológiai kórjeleinek felmérése és követése. Amennyiben szövődmény jelentkezik, kiegészítő képalkotó vizsgálat (CT, MRI), a liquor laboratóriumi és mikrobiológiai elemzése és neurofiziológiai vizsgálatok válhatnak szükségessé.

A fertőzés fontos szövődménye az encephalitis. Bár az irodalom a Covid-19 neuroinfekciós hajlamát igazolja, jelenleg kevés eset ismert ahhoz, hogy a Covid-19-specifikus encephalitis mint önálló entitást kezeljük. Különböző szerzők kritériumrendszerrel állítottak össze a vírus okozta encephalitis diagnózisára (3, 13), de univerzálisan elfogadott, klinikai, radiológiai, liquordiagnosztikai alapokon nyugvó kritériumrendszer kialakításához a gyanús betegek prospektív vizsgálata szükséges – és amennyiben lehetséges, post mortem szövettani vizsgálatokkal –, a Covid-19-hez társuló encephalitis is pontosan meg kell ismerni. Az eddigi adatok alapján minden gyanús esetben indokolt a fenti diagnosztikus eljárások (MRI, liquorlabor és -mikrobiológia, EEG) elvégzése. Covid-19-encephalitisre célzott terápia nem ismert (3); a jelenleg kutatott gyógyszerek ilyen irányú hatása a későbbiekben tisztázandó.

A szakirodalomban az encephalopathia és encephalitis klinikai definíciója több helyen következetlen; tekintettel a gyakran hasonló klinikai megjelenésekre, pontos kritériumok szükségesek a két kórkép egységesen elfogadott differenciálásához. Mivel a fertőzéshez társuló legegységült állapot, más szervi manifesztációk (elsősorban légzési elégtelenség) és az intenzív ápolással járó iatrogén faktorok mind hajlamosak az agyállomány diffúz károsítására, ezen állapotok elkülönítése szintén további feladat.

A különböző neurológiai és egyéb szövődmények terápiás lehetőségei nem túl széles körűek. Konvencionális terápiák (39) mellett a patofiziológia befolyásolására történt a legtöbb próbálko-

zás. Így értesülhettünk a plazmacserélő technikák sikerességéről; a citokinek, víruspartikulumok, és bizonyos koagulációs faktorok eltávolítása hatással van a szövődményekre. Tanulmányok ismertek a plazmaferézis, IVIG, illetve a friss fagyasztott plazma hatássóságáról. Pozitív hatások elsősorban a vírusfertőzés kezdetén figyelhetők meg (40). Autoimmun meningoencephalitis esetekben is leírtak eredményes próbálkozásokat (41).

A szövődmények hosszú távú prognózisával kapcsolatban összefoglaló elemzés még nem készült; feltételezhető, hogy a kimenetelt az életkor, a premorbid állapot, a társbetegségek, a hospitalizáció időtartama – legfőképp az intenzív terápiás ellátás – befolyásolják, de erre vonatkozólag további prospektív vizsgálatok szükségesek. A hosszú távú szövődményekről egyre több esetismertetés jelent meg az utóbbi időben, de a betegség évekkel későbbi hatásai miatt fontos lesz a fertőzésen átesett betegek gondos utánkövetése; erre a célra alakította ki a European Academy of Neurology (EAN) az ENERGY (Ean NEuro-covid ReGistrY) regisztert, amelynek célja a Covid-19-cel összefüggésbe hozható neurológiai kórállapotok összegyűjtése (42).

A Covid-19-ellátásra irányuló törekvések egyéb betegségektől – köztük idegrendszeri betegségektől is – elvonhatják az erőforrásokat. A nem Covid-19-kórképekben szenvedők kisebb arányban juthatnak egészségügyi intézményekbe, így betegségük kimenetele rosszabbodhat. A kórházi felvételek csökkenő számának hátterében egyrészt a fekvőbeteg-kapacitások Covid-19-ellátásra történő átszervezése áll, másrészt az enyhe tünetekkel járó esetekben a betegek egy része – félve attól, hogy a kórházban megfertőződhet – nem él a kórházi kezelés lehetőségével (43). Ez által számos neurológiai betegség ellátása visszaszorulhat, ami hosszú távon tovább terhelheti az ellátórendszert.

Irodalom

1. World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV): situation report, 22. Geneva: World Health Organization, 2020 2020-02-11. Report.
2. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) 2019: situation report, 51. Geneva: World Health Organization, 2020 2020-03-11. Report.
3. Ellul MA, Benjamin L, Singh B, Lant S, Michael BD, Easton A, et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol* 2020;19(9):767-83. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30221-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30221-0)
4. Gu J, Gong E, Zhang B, Zheng J, Gao Z, Zhong Y, et al. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *J Exp Med* 2005;202(3):415-24. <https://doi.org/10.1084/jem.20050828>
5. Arbour N, Day R, Newcombe J, Talbot PJ. Neuroinvasion by human respiratory coronaviruses. *J Virol* 2000;74(19):8913-21. <https://doi.org/10.1128/JVI.74.19.8913-8921.2000>
6. Maury A, Lyoubi A, Peiffer-Smadja N, de Broucker T, Mepiel E. Neurological manifestations associated with SARS-CoV-2 and other coronaviruses: A narrative review for clinicians. *Rev Neurol (Paris)* 2021;177(1-2):51-64. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2020.10.001>
7. Keyhani K, Umeton RP, Mohit B, Davoudi V, Hajghasemi F, Ghasemi M. SARS-CoV-2 and nervous system: From pathogenesis to clinical manifestation. *J Neuroimmunol* 2020;350:577436. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2020.577436>

8. Szóts M, Péterfi A, Geröly J, Nagy F. Covid-19 associated neurological disorders. *Ideggyogy Sz* 2020;73(11-12):427-30. <https://doi.org/10.18071/isz.73.0427>
9. Hassett CE, Gedansky A, Migdady I, Bhimraj A, Uchino K, Cho SM. Neurologic complications of COVID-19. *Cleve Clin J Med* 2020;87(12):729-34. <https://doi.org/10.3949/ccjm.87a.ccc058>
10. Nehlig A. Effects of coffee/caffeine on brain health and disease: What should I tell my patients? *Pract Neurol* 2016;16(2):89-95. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2015-001162>
11. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siaty DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2020;277(8):2251-61. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-05965-1>
12. Hoang MP, Kanjanaumporn J, Aumjaturapat S, Chusakul S, Seresirikachorn K, Snidvongs K. Olfactory and gustatory dysfunctions in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2020;38(3):162-9.
13. Meppiel E, Peiffer-Smadja N, Maury A, Bekri I, Delorme C, Desestret V et al. Neurologic manifestations associated with COVID-19: a multicentre registry. *Clin Microbiol Infect* 2021;27(3):458-66. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.11.005>
14. Kremer S, Lersy F, Anheim M, Merdji H, Schenck M, Oesterlé H, et al. Neurologic and neuroimaging findings in patients with COVID-19: A retrospective multicenter study. *Neurology* 2020;95(13):e1868-e82. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000010112>
15. Xu J, Zhong S, Liu J, Li L, Li Y, Wu X, et al. Detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus in the brain: potential role of the chemokine mig in pathogenesis. *Clin Infect Dis* 2005;41(8):1089-96. <https://doi.org/10.1086/444461>
16. Lau KK, Yu WC, Chu CM, Lau ST, Sheng B, Yuen KY. Possible central nervous system infection by SARS coronavirus. *Emerg Infect Dis* 2004;10(2):342-4. <https://doi.org/10.3201/eid1002.030638>
17. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 2020;77(6):683-90. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>
18. Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummerlen C, et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med* 2020;382(23):2268-70. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2008597>
19. Böjti PP, Stang R, Gunda B, Sipos I, Bereczki D. Effects of COVID-19 pandemic on acute ischemic stroke care. A single-centre retrospective analysis of medical collateral damage. *Orv Hetil* 2020;161(34):1395-9. <https://doi.org/10.1556/650.2020.31936>
20. Aguiar de Sousa D, Sandset EC, Elkind MSV. The Curious Case of the Missing Strokes During the COVID-19 Pandemic. *Stroke* 2020;51(7):1921-3. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.030792>
21. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 2020;395(10234):1417-8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)
22. Connors JM, Levy JH. Thromboinflammation and the hypercoagulability of COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020;18(7):1559-61. <https://doi.org/10.1111/jth.14849>
23. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMP, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020;191:145-7. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.041>
24. Ntaios G, Michel P, Georgiopoulos G, Guo Y, Li W, Xiong J, et al. Characteristics and Outcomes in Patients With COVID-19 and acute ischemic stroke: The Global COVID-19 Stroke Registry. *Stroke* 2020;51(9):e254-e8.
25. Tu TM, Goh C, Tan YK, Leow AS, Pang YZ, Chien J, et al. Cerebral venous thrombosis in patients with COVID-19 infection: a case series and systematic review. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2020;29(12):105379. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105379>
26. Asadi-Pooya AA, Simani L. Central nervous system manifestations of COVID-19: A systematic review. *J Neurol Sci* 2020;413:116832. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.116832>
27. Bengler M, Williams O, Siddiqui J, Sztrihla L. Intracerebral haemorrhage and COVID-19: Clinical characteristics from a case series. *Brain Behav Immun* 2020;88:940-4. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.06.005>
28. Tsigoulis G, Palaiodimos L, Zand R, Lioutas VA, Krogias C, Katsanos AH, et al. COVID-19 and cerebrovascular diseases: a comprehensive overview. *Ther Adv Neurol Disord* 2020;13:1756286420978004. <https://doi.org/10.1177/1756286420978004>
29. Agarwal P, Ray S, Madan A, Tyson B. Neurological manifestations in 404 COVID-19 patients in Washington State. *J Neurol* 2021;268(3):770-2. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10087-z>
30. Zhao H, Shen D, Zhou H, Liu J, Chen S. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? *The Lancet Neurology* 2020;19(5):383-4. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30109-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30109-5)
31. Alberti P, Beretta S, Piatti M, Karantzoulis A, Piatti ML, Santoro P, et al. Guillain-Barré syndrome related to COVID-19 infection. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2020;7(4). <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000741>
32. Tatu L, Nono S, Gráció S, Koçer S. Guillain-Barré syndrome in the COVID-19 era: another occasional cluster? *J Neurol* 2020. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10005-3>
33. Gigli GL, Bax F, Marini A, Pellitteri G, Scalise A, Surcinelli A, et al. Guillain-Barré syndrome in the COVID-19 era: just an occasional cluster? *J Neurol* 2020. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09911-3>
34. Al-Muhanna N, Béres-Molnár AK, Jarecsny T, Folyovich A. The first Hungarian patient with Guillain-Barre syndrome after COVID-19. *Ideggyogy Sz* 2021;74(1-2):64-6. <https://doi.org/10.18071/isz.74.0064>
35. García CAC, Sánchez EBA, Huerta DH, Gómez-Arnau J. Covid-19 treatment-induced neuropsychiatric adverse effects. *Gen Hosp Psychiatry* 2020;67:163-4. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2020.06.001>
36. Abers MS, Shandera WX, Kass JS. Neurological and psychiatric adverse effects of antiretroviral drugs. *CNS Drugs* 2014;28(2):131-45. <https://doi.org/10.1007/s40263-013-0132-4>
37. Sirois F. Delirium associated with azithromycin administration. *Can J Psychiatry* 2002;47(6):585-6. <https://doi.org/10.1177/070674370204700622>
38. Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, et al. Compassionate use of remdesivir for patients with severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382(24):2327-36. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007016>
39. Zubair AS, McAlpine LS, Gardin T, Farhadian S, Kuruvilla DE, Spudich S. Neuropathogenesis and neurologic manifestations of the coronaviruses in the age of coronavirus disease 2019: A review. *JAMA Neurol* 2020;77(8):1018-27. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.2065>
40. Balaghali S, Dabbaghi R, Eshghi P, Mousavi SA, Heshmati F, Mohammadi S. Potential of therapeutic plasmapheresis in treatment of COVID-19 patients: Immunopathogenesis and coagulopathy. *Transfus Apher Sci* 2020;59(6):102993. <https://doi.org/10.1016/j.transci.2020.102993>
41. Dogan L, Kaya D, Sarikaya T, Zengin R, Dincer A, Akinci IO, et al. Plasmapheresis treatment in COVID-19-related autoimmune meningoencephalitis: Case series. *Brain Behav Immun* 2020;87:155-8. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.05.022>
42. EAN. Ean N Euro-covid ReGistry (ENERGY), 2020 [2021. 03.28.]. Available from: <https://www.ean.org/research/ean-neuro-covid-registry-energy>.
43. Bereczki D, Stang R, Böjti P, Kovács T. Neurological aspects of the COVID-19 pandemic caused by the SARS-CoV-2 coronavirus. *Ideggyogy Sz* 2020;73(05-06):171-5. <https://doi.org/10.18071/ISZ.73.0171>

A Covid-19-fertőzés neuropszichiátriai szövődményei

FRECSKA EDE, BALLA PETRA

NEUROPSYCHIATRIC COMPLICATIONS OF COVID-19 INFECTION

A Covid-19-fertőzés vizsgálata kezdetben – amely leginkább az akut és viszonylag behatárolható időtartamú szomatikus tüneteket jelentette – a pandémia terjedése folyamán kiterjedt az elhúzódó, szövődményként értelmezhető tünetekre is. Gyűlnek az adatok a keringést, légzést, véralvadást érintő, valamint a reumatológiai, a bőrgyógyászati, a szemészeti következményekre vonatkoztatva csakúgy, mint a központi idegrendszeri elváltozások okozta akut és elhúzódó tünetekkel kapcsolatban. Eleinte szórványos esetközlések, majd populációs vizsgálatok, állatmodellek eredményei voltak olvashatók, a közlemény írásakor pedig már rendszerezést ígérő, áttekintő írások is megjelentek. A központi idegrendszerben okozott elváltozások megnyilvánulhatnak neurológiai tünetekben, megbetegedésekben, és pszichiátriai panaszokban, szindrómákban egyaránt. A tüneti skála széles, a patomechanizmust még nem térképezték fel tökéletesen; ebből fakadóan a terápiás próbálkozások még gyerekcipőben járnak. A neuropszichiátriai szövődmények epidemiológiai adatai egyelőre hiányosak, de gyors ütemben pontosodnak. Mértéktartó becslések szerint is több tízmillió személy érintettségét feltételezik világszerte. Az elhúzódó tünetek gyógyulásának vagy perzisztálásának megítéléséhez még nem telt el elég idő. Mindezek miatt jelenleg a legfontosabb feladat a vírusterjedés minél hatékonyabb megakadályozásán túl a vírus okozta központi idegrendszeri kórfolyamatok mind pontosabb megismerése és hatékony terápiájuk kidolgozása. Jelenlegi ismereteink szerint a neuropszichiátriai szövődmények patomechanizmusa multifaktoriális. A vírus közvetlen neuron- és gliaműködést károsító hatásán túlmenően sokkal inkább számolnunk kell az agyi keringészavar, a hiányos oxigenizáció káros következményeivel, valamint kiterjedt szisztémás, elhúzódó immunfolyamatokkal, amelyek kimutatható módon károsítják az agyszövetet, beleértve a neuro-

Initially, the studies of COVID-19 infection focused primarily on the acute and subacute somatic symptoms of limited duration, but later on with the spread of the pandemic the scope was extended to prolonged symptoms recognized as complications. Data are mounting about after-effects in circulation, respiration, coagulation, problematic outcomes in rheumatology, dermatology, ophthalmology, as well as about the acute and prolonged symptoms of the dysfunctional central nervous system. Initially, sporadic case reports, later results of population based studies and animal models were available, and the first systematic review articles were emerging during preparation of our survey. Lesions of the central nervous system may manifest themselves both in neurological symptoms and diseases or psychiatric complaints and syndromes. The scale of symptoms is broad, the pathomechanisms are not perfectly mapped thus all therapeutic approaches are in their infancy yet. Epidemiological data of neuropsychiatric complications are incomplete for the time being though they have been rapidly becoming more accurate. Conservative estimates assume tens of millions of people affected worldwide. More time is necessary to assess the persistence or improvement of the prolonged symptoms. Besides every efforts to block the spread of the virus, the utmost importance is to analyze the effects of the virus on the central nervous system and to develop effective treatment strategies. According to our current knowledge, the pathomechanism of neuropsychiatric complications is multifactorial. Beyond the direct deleterious effect of the virus on neuronal and glial functions, more important is that the serious consequences of cerebrovascular dysfunction and poor oxygenation have to be taken into consideration together with extended and prolonged systemic immunological processes, which markedly harm the brain tis-

dr. FRECSKA Ede (levelező szerző/correspondent): Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika/University of Debrecen, Clinical Center, Psychiatry Clinic; H-4032 Debrecen, Móricz Zsigmond körút 22. E-mail: frecska.ede@med.unideb.hu
dr. BALLA Petra: Kátai Gábor Kórház, Karcag

Érkezett: 2021. március 23. Elfogadva: 2021. június 17.

<https://doi.org/10.33616/lam.31.019>

kat, axonokat, szinapszisokat és a gliasejteket is. Az említett mechanizmusokat részletezi a cikk nem szisztematikus irodalmi áttekintés formájában, ugyanakkor kitér a terápiás lehetőségekre is.

Covid-19, endotheliopathia, neuroinflammatio, neuropszichiátria, poszt-Covid-szindróma, SARS-CoV-2

sue, notably neurons, axons, synapses and glia cells. Based on a non-systematic literature review our work details these mechanisms and addresses therapeutic options as well.

COVID-19, endotheliopathy, neuroinflammation, neuropsychiatry, post-COVID syndrome, SARS-CoV-2

Két eset hívta fel a figyelmünket arra, hogy a 15 hónapja felbukkant SARS-CoV-2 központi idegrendszeri (KIR-i) tüneteivel kapcsolatos leírások nem távoli kivételes eseményekről szólnak, hanem környezetünkben zajló jelenségek. Számos – túlnyomórészt átmeneti jellegű – általános kognitív, illetve az éberségi szintet és az észlelés-feldolgozás-érzelmi választóvonalakat érintő panaszokat, tünetegyütteseket fogalmaztak meg fertőzésen átesett, mentálisan addig egészséges emberek.

Első eset

A 44 éves, Covid-19-cel fertőzött beteget kezelő orvosnő anamnézisében betegség, rendszeres gyógyszeres kezelés nem szerepel. Koronavírus-infekciójának szomatikus tünetei átmenetiek és enyhék voltak, pneumonia nem alakult ki. Vírusfertőzése kezelésére nem specifikus gyógyszert, antibiotikumot, nemszteroid gyulladásgátlót (NSAID-ot), expektoránst és vitaminokat szedett. Fizikális panaszai 10 nap alatt szanálódtak. A víruspozitivitás 3. napjától jelentős feszültségfokozódást, ingerlékenységet, ruminációt, el- és átalvási nehezítettséget észlelt és a benzodiazepin sem használt. A 9. naptól napokon át oneroid, álomszerű állapotként leírható tüneteket, elemi vizuális hallucinációkat (a kikapcsolt tévé felvilant, a szoba különböző pontjain gyertya lobbant fel), gondolkodástöredezettséget fogalmazott meg, szokatlan élményeiről logikusan, lényegre törően nem volt képes beszámolni. Naponta 12,5 mg kvetiapin szedése mellett pszichés állapota egy héten belül javulni kezdett, majd stabilizálódott. Nyolc héttel később, a fáradékonyságot leszámítva, jól volt.

Második eset

Egy 39 éves ápolónőnél a koronavírus-fertőzés tipikus, és nem súlyos fizikális tünetei három héten át tartottak. Korábban nagyobb betegsége

nem volt, gyógyszert rendszeresen nem szedett. Megbetegedésének második hetében 4-5 napon át voltak intenzív vizuális élményei (szürkületben kisállatok vonultak egy irányban), bár a realitáskontroll mindvégig jellemezte (tehát hallucinációi a pszichózis és delírium szintjét nem érték el), intenzív szorongást élt meg. Mind szomatikus, mind pszichiátriai tüneteit tekintve maradványtünetek nélkül gyógyult, és három hónap elmúltával jól érzi magát, dolgozik. A hallucinációk miatt gyógyszert nem szedett, az aktív időszakban NSAID-ot, expektoránst és vitaminokat használt.

Az első adatok

A Covid-19-pandémia kezdetén az az elképzelés uralta a medicinát, hogy a korábbi akut légzőszervi megbetegedéseket okozó SARS-hoz és MERS-hez hasonló, azokhoz képest kisebb mortalitású koronavírus állunk szemben. Ennek megfelelően a figyelem eleinte a légzőszervi és szív- és érrendszeri hatásaira irányult, bár ismeretes volt, hogy a SARS- és MERS-koronavírus egyéb szerveket is megbetegített (1, 2). Gyorsan gyűltek az adatok arra vonatkozóan, hogy a Covid-19 esetében más szervrendszerek is érintettek lehetnek. Az első, idegrendszerre kiterjedő, meningoencephalitiszettel járó esetről Japánban számoltak be (3). Deliráns zavartság, dezorientáció és agitáció influenzának is lehet a velejárója, de inkább idős betegekben fordul elő és ritkább, mint Covid-19-fertőzésben (4). 2020 áprilisában látott napvilágot az a hír, miszerint a wuhani kórházak Covid-19-fertőzöttjeinek 36%-ában ködös tudatállapot, epilepsziás rohamok, ataxia, szenzoros eltérések és egyéb neurológiai tünetek voltak megfigyelhetők. Az intenzív terápiás osztályokon a Covid-19-cel kezeltéknél a delírium gyakorisága akár 84% is lehet, és a fiatalokat sem kíméli (5). Az esetek kétharmada intenzív szedálásra szoruló hiperaktív delírium volt (6) és úgy tűnt, hogy a Covid-19 okozta nyugtalanság nem enyhül parenterális benzodiazepin adására,

ugyanis az így kezelt betegeknek 59%-kal nagyobb esélye volt a deliráns tudatzavar teljes spektrumának kialakulására (7). A szerzők azt is leírták, hogy a hozzátartozókkal való kontaktus protektív volt a delíriummal szemben (30%-kal csökkent a kockázata). A kórházi betegekhez képest kevésbé tünetek érintettek az otthonukban kezelték, de teljesen nem mentesültek, mert az enyhe respiratorikus tüneteken átesettek 28–56%-ában találtak pszichés maradványtüneteket Brazíliában (8).

A Covid-19 neuropszichiátriai szövődményeinek listája folyamatosan bővül: ischaemiás stroke, agyvérzés, parkinsonizmus, fejfájás, demyelinatio, neuroinflammatio, extrém fáradtság, koncentráció- és memóriazavar, az alvás-ébredési ciklus felborulása, depressziós, pszichotikus és szorongásos tünetek léphetnek fel ingerlékenységgel, dühkitörésekkel. A neurológiai tünetek közül a cerebrovascularis történések állnak az élen, gyakran a légzőszervi tünetek súlyosságától függetlenül (9). Guillain-Barré-szindróma ritkábban fordult elő. A neurológiai tünetek jelentkezése tipikus a fertőzés szimptomatikus fázisának első vagy második napján (10). A cerebrovascularis történések ideje az első két hétre esik (11). Pszichiátriai szövődmények közül a hangulatzavarok (szorongás és depresszió) állnak az élen (9), és elhúzódó jellegük miatt a poszt-Covid-szindróma alá sorolhatók.

Poszt-Covid-szindróma

A Covid-19 KIR-i hatásai a lefolyás alapján két fő kategóriába sorolhatók. Akut fázisban a tünetek nagyjából megfelelnek a súlyos vírusos (és más fertőző) betegségben szenvedőknél gyakori deliráns zavartságnak, encephalitisnek, cerebrovascularis történéseknek, neuroinflammationak, perifériás idegi károsodásoknak. A második, prolongált fázis tünetei enyhébb (később részletezendő) folyamatra utalnak. Ide sorolhatók a fejfájás, a fáradtság, a paraesthesiák, a kognitív nehézségek (például a tompult tudatállapottal, memória- és koncentrációzavarral, tévovassággal járó „brain fog”), továbbá a szorongásos, depressziós és poszttraumás stressz betegségekre utaló tünetek. Az utóbbiak a több szervrendszerre is kiterjedő poszt-Covid-szindróma részei a krónikus légzőszervi, cardiovascularis és reumatológiai tünetek mellett.

Bár számos remisszióba jutott esetről tudunk, nyitott kérdés, hogy mennyire tartós szövődményekkel állunk szemben. Mindenesetre, a Covid-19-fertőzésen átesettek nagy száma arra enged következtetni, hogy kiterjedt népegészségügyi

problémákra kell felkészülni. Egy vizsgálat szerint a Covid-19 miatt kórházban kezelték több mint felében a neurológiai tünetek 3 hónap elteltével is fennmaradtak (12), és egy összefoglaló közlemény feltételezése alapján a Covid-19-fertőzés krónikus KIR-i károsodást okozhat (13). Az epidemiológiai felmérések mindaddig bizonytalanok maradnak, amíg a pandémia teljes erővel zajlik, és a Covid-19 lehetséges variánsaival sem vagyunk tisztában. Az alapvető kérdésekre sincs kielégítő válaszunk, például arra, hogy mi áll a fenti komplikációk patológiai hátterében, és kik azok, akiknek kockázata fokozottabb a neuropszichiátriai tünetekre?

A Covid-19-re vonatkozó pontos epidemiológiai adatok hiányában eleinte a korábbi koronavírus-fertőzések tapasztalataiból próbálták következtetni a KIR érintettségének prevalenciájára. Központi idegrendszeri tüneteket a SARS-fertőzések 0,04%-ában, míg a MERS-en átesettek 0,2%-ában észleltek (14). Alapul véve a fenti és jelen cikk írásakor érvényes járványügyi adatokat (közel 180 millió igazolt Covid-19-eset), arra lehetett számítani, hogy a neuropszichiátriai tünetek legalább 72 000–360 000 embert érintenének világszerte. Ám sorra jelennek meg a Covid-19-re vonatkozó retrospektív vizsgálatok, amelyek jóval nagyobb érintettségre utalnak. A *Lancet Psychiatry*-ben megjelent közlemény a kórházban és kórházon kívül kezelt Covid-19-fertőzésen átesettek egyharmadában talált neuropszichiátriai szövődményeket az infekciót követő 6 hónapos intervallumban (9). Az elhúzódó neuropszichiátriai tünetek gyakoriságának becslését nehezíti, hogy a Covid-19 utóhatásaira tünetmentes vagy enyhe akut fázison átesettek esetében is számítani kell. Az szinte bizonyos, hogy a kórházban kezelték több mint 50%-ban érintettek (13). A *JAMA* egyik cikke alapján a neuropszichiátriai incidencia még ennél is nagyobb, csak nem világos, hogy az adatok milyen mértékben vonatkoznak poszt-Covid-os tünetekre (15). Jelen tanulmányunknak éppen ez az egyik alapproblémája: helyenként nehéz szétválasztani az akut és a poszt-Covid-fázis tüneteit, mert gyakran a közlemények sem következetesek ebben. Rádásul a kézirat írása és lektorálása közben megjelenő új adatok függvényében menet közben többször is alapos revíziót kellett végeznünk.

Ismert olyan influenzavírus-típus (H5N1), amelyik képes áthatolni a vér-agy gáton (16), míg más típus nem (H1N1), de mégis indukálhat

A vírus okozta központi idegrendszeri kórfolyamatok mind pontosabb megismerése és hatékony terápiájuk kidolgozása fontos feladat.

1. táblázat. A COVID-19 komplex neuropszichiátriai hatásai

	Vírushatás		Pszichoszociális hatások	
	Direkt, infekatív agyi hatások	Indirekt, szisztémás agyi hatások		
Kiváltó tényezők	<i>neuronpusztulás</i> astrocytapsztulás → <i>neuronpusztulás</i>	fokozott immunreakció (microglia-túlaktiváció) → <i>neuronpusztulás</i> vagy <i>diszfunkció</i>	vascularis károsodás, hypoxia-ischaemia, cerebrovascularis történések → <i>neuronpusztulás</i>	korlátozó intézkedések, munkahely elvesztése, jövedelemcsökkenés, magány, szociális támasz hiánya, megváltozott hétköznapi rutin, mobilitás csökkenése, halálesetek, a családi dinamika felborulása
Tüneti megjelenés	szorongás, hangulati nyomottság, alvászavar, agitáció, indulatosság, fáradékonyság, funkcióhanyatlás, koncentrációs nehézség, döntésvágy, memóriadeficit, kognitív panaszok, „brain fog”, fejfájás, delírium, hallucináció, epilepsziás roham, ischaemiás stroke, agyvérzés, parkinsonizmus			lelki stressz, aggodás, fenyegetettség érzése, egzisztenciális szorongás, gyász, fásultság, kimerülés, csüggedés, reménytelenség, feszültség, traumatizáció

pszichiátriai alapbetegségek relapsusa

microglia-aktivációt (17), encephalitist és neurodegeneratív elváltozásokat okozhat (18). Kérdés, hogy mi a helyzet a Covid-19 esetében. Kétféle patomechanizmus esetén ugyanis eltérő terápiás stratégiára van szükség. Steril neuroinflammációban az antivirális kezelés hatástalan, míg a virális neuroinváziót csak fokozhatják a radikális antiinflammatorikus beavatkozások (1. táblázat).

Direkt, infekatív hatások

Már a pandémia elején többen feltételezték, hogy a vírus neurotropikus, azaz képes bejutni az idegsejtekbe. Valóban, több post mortem agymintában kimutatták a Covid-19-vírus nyomait, több mintában viszont nem. Például 18, neurológiai tüneteket mutató páciensből csak ötnél az agyából sikerült kimutatni a vírus RNS-ét alacsony koncentrációban, ellenben nyoma sem volt a vírusfehérjének (19). Ezek a szórványos eredmények nem alkalmasak a tünetek értelmezésére és egy későbbi vizsgálat nyomokban sem talált vírus annak ellenére, hogy a magas felbontóképességű, 11,7 Tesla MRI-szken microvascularis sérülésekre utalt (20). Ezzel párhuzamba állítható a *Mary Fowkes* által irányított patológiai munkacsoport elemzése a New York-i *Icahn School of Medicine*-nél, akik arra a következtetésre jutottak, hogy a Covid-19-fertőzés az agyban minimális, és főként az erek környékére korlátozódik (21). Közvetlen agyi hatás következményeire hasonlóan nem utalt egy német vizsgálat, amely ugyan kimutatta a vírusproteint az elhunytak felének agytörzsében, de annak koncentrációja nem korrelált az idegrendszeri tünetek súlyosságával (22). A Covid-19-fertőzésre jellemző szaglásromlás felveti a szaglóhámon keresztüli penetráció lehetőségét, amire vonatkozóan *Meinhardt* és munkatársai (2021) (23) találtak is bizonyítékokat, de más alternatív útvonalakat is feltételeztek.

A Covid-19 belépesi pontjaiként szolgáló angiotenzin-2- (ACE-2-) receptorok száma viszonylag nagy a tuberculum olfactoriumban és onnan egyenes az út a hippocampus felé. A hippocampus degenerációja pedig memóriaproblémákhoz vezet és szorongásos zavarokhoz, és predisponál a poszttraumás stresszre. Az említett szerzők is elismerték, hogy a Covid-19 neurotrop affinitása nem kiemelkedő. Emellett szól, hogy agytörzsi mintáinkban a vírust nem a neuronok, hanem az endothelsejtek tartalmazták, amelyek közismerten gazdagok ACE-2-receptorokban, míg az idegsejtek kevésbé (24). Megfontolandó az is, hogy a post mortem vizsgálatok a betegség utolsó pillanatát tükrözik, amikor már a tüdőben is csökkent a vírusterhelés, és ez alól talán az agy sem kivétel. Ezt a feltételezést viszont cáfolni látszik *Kumari* és munkatársai (2021) (25) vizsgálata. Egereket intranasalisán fertőztek Covid-19-cel, és a tüdőben a harmadik napon volt a vírusterhelés csúcsa, míg az agyban 2-3 nappal később és 1000-szer nagyobb koncentrációban. Kérdéses viszont, hogy állatmodelljük mennyire közelíti meg (esetleg túlexponálja) a humán klinikai helyzetet. Mindenesetre következtetésük elgondolkodtató: a Covid-19 nem csak a cardiorespiratoricus rendszer megbetegedését okozza, ráadásul az agy az a szerv, ahol egy vírus jobban, hosszabb időre elrejtőzhet, és ahonnan akár újra felbukkanhat. A microgliasejtekhez képest az astrocyták érzékenyebbek Covid-19-penetrációra. Ezt nem az ACE-2, hanem a neuropilin-1- (NRP1) receptor közvetíti, és az astrocyták a vírust tárolhatják (8).

Indirekt, szisztémás hatások

A neuropszichiátriai tünetek patomechanizmusát a direkt vírushatáson, azaz a vírus cerebrális jelenlétén túlmenően számos egyéb, szisztémás

változás, kórfolyamat magyarázhatja. Egyrészt a lokális immunválasz mellett a szisztémás immunreakció túlbujánzása, felborulása, másrészt a kóros mikrocirkulációt okozó mechanizmusok tartozhatnak ide.

Covid-19-ben szenvedő betegek hajlamosak a vérrögképződésre. A mini-stroke-ok lokális, a tüdő csökkent oxigénfelvétele pedig globális agyi hypoxiához vezet, ez pedig neuropszichiátriai tünetekben manifesztálódhat. Mikrovérzésekre is van MRI-adat, fokozott immunaktivitással közös lokalizációban (19).

Lényegesen közelebb visz a neuropatológia értelmezéséhez egy fokozott immunaktivációs háttér feltételezése az agy rezidens immunsejtjei, a microglia és astrocyták részvételével (26). A macrophag eredetű microglia a neuronhálózatok épségéért felel, neuroinflammációt közvetít. Túlaktivációja alvászavarhoz, agitációhoz, delíriumhoz, esetenként kómához vezet. Kézenfekvő feltételezés, hogy az immunsejtek megtámadhatják a vírust koncentráltan tartalmazó ACE-2-receptorban gazdag endothelsejteket és létrehozzák a nagy felbontóképességű MRI-n látható mintázatokat (lásd fent Lee és munkatársai eredményeit) (20). Az érpályát elhagyó fibrinogén fokozza az immunreakciót. Covid-19-fertőzésben a nem ritka hirtelen haláleseteket (27) is a túlzott immunaktivációval magyarázzák: a légzőközpont területén makrofágok által mediált neuronpusztulást figyeltek meg (28). A „brain fog”-nak nevezett kognitív zavar hátterében pedig egyedi patológiát találtak: csontvelő eredetű megakariocyták akadályozzák a kérgi kapilláris keringést (29). Hasonló jelenségre még nem volt példa a neuropatológiában. A Covid-19 több szervrendszerre kiterjedő hatásának megértéséhez alapvető a kézirat lezárása előtt megjelent tanulmány (30), amely szerint a vírus primeren vascularis károsodást okoz az ACE-2-receptorokon keresztül, és számos leírt patológiás jelenség (19, 20) ennek kaszkád jellegű következménye. Amíg a vírus direkt, neuronra vagy gliasejtekre kifejtett hatásait illetően sok az ellentmondó adat, addig egyre erősödik az a konszenzus, miszerint az elsődleges hatást a vírus végeredményben az érrendszer megbetegítésével fejt ki (31).

Az is feloldhatja cikkünkben részletezett ellentmondásokat, ha nem várjuk el a Covid-19-től a polio- vagy a rabiesvírus extrém neurotrop tulajdonságát, és egyéni érzékenységtől függően eltérő neuropatológiai folyamatokat feltételezünk a neuropszichiátriai tünetek hátterében. Összességében talán kijelenthető, hogy a Covid-19 ugyan képes fertőzni a neuronokat és gliasejteket, ám a fulmináns KIR-i tünetekért minden bizonnyal nem a közvetlen neuralis hatás a fele-

lős, és az esetek többségében az infekció/inflammatio mérlege az utóbbi irányába billen.

Terápiás lehetőségek

A poszt-Covid-szindróma kezelésében alapvető az infektológiai megközelítés az akut fázisban kialakuló tünetek esetében, a felmerülő neuropszichiátriai tünetek kezelése pedig a más akut fertőzésekben előforduló tünetek terápiájához hasonló. A poszt-Covid-szindrómában szenvedő betegek kezelésében előtérbe kerül a háziorvos szerepe, a fizikális állapot, a vitális és gyulladásos paraméterek pontos rögzítése a terápia követése szempontjából. Fontos az alapos kikérdezés az akut Covid-19-fertőzés részleteit illetően, és mint mindig, ki kell térni az esetleges korábbi neuropszichiátriai anamnézisre, beleértve a szerhasználatot kapcsolatos szokásokat is. A korlátozó intézkedések alatt világszerte fokozódott az alkoholfogyasztás és szerhasználat (9, 32, 33), ami számos pszichiátriai tünettől hozható összefüggésbe. Ebből a szempontból is gyakori panasz az alvászavar, a szorongás, a koncentrációs nehézség és a memóriadeficit.

A krónikus neuropszichiátriai tünetek egy része szoros betegvezetéssel, konzultációkkal, életmódtanácsokkal javítható: az alváshigiénés és étrendi tanácsokkal, a fizikai aktivitás hangsúlyozásával a „home office” időszakában a betegek egy részénél változást, eredményt érhetünk el. Rekreációs programokon túl pszichológiai tréning, „mindfulness” vagy relaxációs technikák gyakorlása javasolható.

Poszt-Covid-szindrómás betegek egy részénél azonban farmakoterápiára is szükség van, amely első megközelítésben nem különbözik a diagnosztikus kritériumok által jól körülhatárolt, ismert kórképeknel alkalmazottaktól. A leggyakoribb pszichés tüneteknél, mint például a depresszió (nem tünet, inkább hangulati nyomottság), szorongás és alvászavar, a szakmai előírásoknak és útmutatásoknak megfelelő antidepresszív, anxiolyticus vagy szedatohipnotikus kezelés alkalmazható. Jelen cikk kontextusában fontos, hogy egyes antidepresszívumoktól neuroregeneratív hatás is várható (34). A poszt-Covid-szindróma irodalma érinti a stimuláns hatású készítményeket (például modafinil, dextroamphetamine), amelyekkel kapcsolatban azon-

A koronavírus okozta pszichiátriai tünetek leginkább szorongásos panaszokban, hangulati nyomottságban, alvászavarokban, valamint kognitív panaszokban mutatkoznak meg.

ban nem egyértelműek az adatok. A fenti szerek cardiovascularis és neurológiai mellékhatásai, addiktív potenciálja vélhetően jelentős korlátot szab széles körű alkalmazásuknak. Covid-19-fertőzés hatására számos, korábban egészséges ember cardiovascularis és neurológiai rizikócsoportba kerül, és nem világos, hogy ez a fokozott hajlam mikor és milyen mértékben csökken.

Terápiás lehetőségeinket átgondolva, a tüneti kezelésen túlmenően, a tünetek kialakulását, a vírusfertőzés szövődményeinek megelőzését kell szem előtt tartanunk, amelyben kevésbé a neuropszichiátriai farmakonoknak, mint inkább az antivirális és antiinflammatorikus hatóanyagoknak lesz egyre bővülő szerepe. A gyulladásszerű folyamatokat moduláló készítményekkel kapcsolatban még számos dolog tisztázandó. Ezek közé tartozik a természetes, növényi hatóanyagok használata, amivel kapcsolatban nagyobb nyitottság, szemléletváltás figyelhető meg a farmakológiában (35, 36). Ez abban is megmutatik, hogy emelkedik a növényi extraktumokat vizsgáló publikációk száma, és több gyógyszer-gyár forgalmaz ilyen hatóanyagokat (például levendula-, rózsagyökér-kivonatok). A poszt-Covid-szindróma kezelésében alkalmazható növények egy része fűszernövény, illetve táplálék-kiegészítő. Ilyen az antiinflammatorikus hatású kurkuma (*Curcuma longa*) és a sáfrány (*Crocus sativus*), amelyek hatását depresszióban is vizsgálják (37), az ashwagandha (*Withania somnifera*), amelynek szorongáscsökkentő (38) és kogníciót javító hatásáról jelentek meg közlemények. Utóbbinak az anti-neuroinflammatorikus hatásával függhet össze a neuroprotektivitása (39), amely számos más növényi hatóanyagok is jellegzetessége. Közülük kiemelkedően érdekes a kalmegh (*Andrographis paniculata*), amely a fenti tulajdonságok mellett a kurkumához hasonlóan antivirális hatású (40), és a thai kormány elrendelte humán vizsgálatait Covid-19-fertőzöttékben.

Tételezen áttekintve: a felmerülő pszichiátriai tünetek leginkább a szorongásos panaszok különböző típusában és mértékében, hangulati nyomottságban, alvászavarokban, valamint kognitív panaszokban mutatkoznak meg. A kognitív tünetek skálája széles, időtartamban és súlyosságban egyaránt. Korlátozódhatnak csak az akut fázisra és spektrumuk kiterjed az enyhe tanulási nehézséggel, koncentrációzavarral, feledékenységgel, tétovalással járó átmeneti tünetegyüttestől a markánsabb, elhúzódóbb, funkcióhanyatlásra vezető kognitív tünetekig, idesorolva a korábban leírt „brain fog”-ot is. A pszichés állapotot hallucinációk súlyosbíthatják. A „brain fog” kedvező befolyásolására egyelőre csak off-label gyógyszeres próbálkozások lehetségesek például az agyi mikrocirkuláció javításával, a *Nauen* és munkatársai által leírt patológiából kiindulva (29). Hallucinációk felléptekor kis dózisú quetiapin, amisulprid adását lehet megkísérelni. Ezek szimptomatikus szerek, a fenti táplálék-kiegészítőktől a hivatkozott közlemények alapján több várható a neuronok életképességének fenntartásában. A közismert pszichostimulánsok, nootropikumok alkalmazása az agitáció és nyugtalan viselkedés kockázata miatt jószerével kerülendő, de pró és kontra sincs elegendő adat ennek megítélésére.

Összegzésül kijelenthető, gyűlnek a bizonyítékok arra vonatkozóan, hogy a Covid-19-fertőzés nemcsak akut betegség, hanem gyakran sokféle tünetet, változó, hullámzó lefolyást és egyelőre tisztázatlan kimenetelt mutató krónikus folyamat is lehet. A kognitív panaszok és tünetek egyre gyakrabban kerülnek látókörünkbe perzisztáló jellegük miatt. Emiatt a kémiai arzenálon túl a módszeres és kitartó rehabilitációnak, neuropszichológiai tréningeknek várhatóan fokozódó jelentősége lesz még az áhított „békeidőben” is. Legvégül, de nem utolsósorban, a poszt-Covid-szindróma súlyossága, életminőséget rontó hatása és gyakorisága mind kiemeli a védőoltások fontosságát.

Irodalom

1. Gu J, Gong E, Zhang B, Zheng J, et al. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *J Exp Med* 2005; 202:415-24. <https://doi.org/10.1084/jem.20050828>
2. Raj VS, Osterhaus AD, Fouchier RA, Haagmans BL. MERS: Emergence of a novel human coronavirus. *Curr Opin Virol* 2014;5:58-62. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2014.01.010>
3. Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis* 2020;94:55-8. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.062>
4. Koffis K, Roberson SW, Wilson JE, Dabrowski W, et al. COVID-19: ICU delirium management during SARS-CoV-2 pandemic. *Crit Care* 2020;24:176. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02882-x>
5. de Erausquin GA, Snyder H, Carrillo M, Hosseini AA, et al. CNS SARS-CoV-2 Consortium. The chronic neuropsychiatric sequelae of COVID-19: The need for a prospective study of viral impact on brain functioning. *Alzheimers Dement* 2021 Jan 5. <https://doi.org/10.1002/alz.12255>
6. Helms J, Kremer S, Merdji H, Schenck M, et al. Delirium

- and encephalopathy in severe COVID-19: A cohort analysis of ICU patients. *Crit Care* 2020;24:491. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03200-1>
7. Pun BT, Badenes R, La Calle GH, Orun OM, et al. Prevalence and risk factors for delirium in critically ill patients with COVID-19 (COVID-D): A multicentre cohort study. *Lancet Respir Med* 2021; 9:239-50. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30552-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30552-X)
 8. Crunfli F, Carregari VC, Veras FP, Vendramini PH, et al. SARS-CoV-2 infects brain astrocytes of COVID-19 patients and impairs neuronal viability. *medRxiv preprint* 2021.
 9. Taquet M, Geddes JR, Husain M, Luciano S, et al. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: A retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiatry* 2021;8:416-27. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(21\)00084-5](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00084-5)
 10. Varatharaj A, Thomas N, Ellul MA, Davies NWS, et al. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: A UK-wide surveillance study. *Lancet Psychiatry* 2020;7:875-82. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30287-X](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30287-X)
 11. Mishra AK, Sahu KK, George AA, Sargent J, et al. Cerebrovascular events in COVID-19 patients. *Monaldi Arch Chest Dis* 2020;90:333-6. <https://doi.org/10.4081/monaldi.2020.1341>
 12. Lu Y, Li X, Geng D, Mei N, et al. Cerebral micro-structural changes in COVID-19 patients: An MRI-based 3-month follow-up study. *EclinicalMedicine* 2020;25:100484. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100484>
 13. de Felice FG, Tovar-Moll F, Moll J, Munoz DP, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and the central nervous system. *Trends Neurosci* 2020;43:355-7. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2020.04.004>
 14. Marshall M. How COVID-19 can damage the brain. *Nature* 2020;585:342-3. <https://doi.org/10.1038/d41586-020-02599-5>
 15. Chou SHY, Beghi E, Helbok R, Moro E, et al. Global incidence of neurological manifestations among patients hospitalized with COVID-19: A report for the GCS-Neuro-COVID Consortium and the ENERGY Consortium. *JAMA Netw Open* 2021;4:e2112131.
 16. Jang H, Boltz D, Sturm-Ramirez K, Shepherd KR, et al. Highly pathogenic H5N1 influenza virus can enter the central nervous system and induce neuroinflammation and neurodegeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106:14063-8. <https://doi.org/10.1073/pnas.0900096106>
 17. Sadasivan S, Zanin M, O'Brien K, Schultz-Cherry S, et al. Induction of microglia activation after infection with the non-neurotropic A/CA/04/2009 H1N1 influenza virus. *PLoS One* 2015;10:e0124047. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0124047>
 18. Hosseini S, Wilk E, Michaelsen-Preusse K, Gerhauser I, et al. Long-term neuroinflammation induced by influenza A virus infection and the impact on hippocampal neuron morphology and function. *J Neurosci* 2018;38:3060-80. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1740-17.2018>
 19. Solomon IH, Normandin E, Bhattacharyya S, Mukerji SS, et al. Neuropathological features of COVID-19. *N Engl J Med* 2020;383:989-92. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2019373>
 20. Lee MH, Perl DP, Nair G, Li W, et al. Microvascular injury in the brains of patients with COVID-19. *N Engl J Med* 2021;384:481-3. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2033369>
 21. Bryce C, Grimes Z, Pujadas E, Ahuja S, et al. Pathophysiology of SARS-CoV-2: the Mount Sinai COVID-19 autopsy experience. *Mod Pathol* 2021;1-12. <https://doi.org/10.1038/s41379-021-00793-y>
 22. Matschke J, Lütgehetmann M, Hagel C, Sperhake JP, et al. Neuropathology of patients with COVID-19 in Germany: A post-mortem case series. *Lancet Neurol* 2020;19:919-29. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30308-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30308-2)
 23. Meinhardt J, Radke J, Dittmayer C, Franz J, et al. Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19. *Nat Neurosci* 2021;24:168-75. <https://doi.org/10.1038/s41593-020-00758-5>
 24. Li MY, Li L, Zhang Y, Wang XS. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect Dis Poverty* 2020;9:45. <https://doi.org/10.1186/s40249-020-00662-x>
 25. Kumari P, Rothan HA, Natekar JP, Stone S, et al. Neuroinvasion and encephalitis following intranasal inoculation of SARS-CoV-2 in K18-hACE2 mice. *Viruses* 2021;13:132. <https://doi.org/10.3390/v13010132>
 26. Tremblay ME, Madore C, Bordeleau M, Tian L, et al. Neuropathobiology of COVID-19: The role for glia. *Front Cell Neurosci* 2020;14:592214. <https://doi.org/10.3389/fncel.2020.592214>
 27. Mountantonakis SE, Saleh M, Coleman K, Kuvin J, et al. Out-of-hospital cardiac arrest and acute coronary syndrome hospitalizations during the COVID-19 surge. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:1271-3. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.07.021>
 28. Nath A, Smith B. Neurological issues during COVID-19: An overview. *Neurosci Lett* 2021;742:135533. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2020.135533>
 29. Nauen DW, Hooper JE, Stewart CM, Solomon IH. Assessing brain capillaries in coronavirus disease 2019. *JAMA Neurol* 2021;e210225. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.0225>
 30. Lei Y, Zhang J, Schiavon CR, He M, et al. SARS-CoV-2 spike protein impairs endothelial function via downregulation of ACE 2. *Circ Res* 2021;128:1323-6. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318902>
 31. Siddiqi HK, Libby P, Ridker PM. COVID-19: A vascular disease. *Trends Cardiovasc Med* 2021;31:1-5. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2020.10.005>
 32. Bakaloudi DR, Jeyakumar DT, Jayawardena R, Chourdakis M. The impact of COVID-19 lockdown on snacking habits, fast-food and alcohol consumption: A systematic review of the evidence. *Clin Nutr* 2021;S0261-5614(21):00212-0. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.04.020>
 33. Nejati N, Crocker C, Kolajova M, Morrison J, et al. Examination of the impact of COVID-19 public health quarantine measures on acute mental health care services: A retrospective observational study. *Psychiatry Res* 2021;302:113999. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2021.113999>
 34. Kim HJ, Kim W, Kong SY. Antidepressants for neuro-regeneration: From depression to Alzheimer's disease. *Arch Pharm Res* 2013;36:1279-90. <https://doi.org/10.1007/s12272-013-0238-8>
 35. Sarris J. Herbal medicines in the treatment of psychiatric disorders: 10-year updated review. *Phytother Res* 2018;32:1147-62. <https://doi.org/10.1002/ptr.6055>
 36. Sarris J, Marx W, Ashton MM, Ng CH, et al. Plant-based medicines (phytochemicals) in the treatment of psychiatric disorders: A meta-review of meta-analyses of randomized controlled trials. *Can J Psychiatry* 2021;706743720979917.
 37. Lopresti AL, Drummond PD. Efficacy of curcumin, and a saffron/curcumin combination for the treatment of major depression: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *J Affect Disord* 2017;207:188-96. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.09.047>
 38. Fuladi S, Emami SA, Mohammadpour AH, Karimani A, Manteghi AA, Sahebkar A. Assessment of *Withania somnifera* root extract efficacy in patients with generalized anxiety disorder: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Curr Clin Pharmacol* 2020. <https://doi.org/10.2174/1574884715666200413120413>
 39. Gupta M, Kaur G. *Withania somnifera* (L.) Dunal ameliorates neurodegeneration and cognitive impairments associated with systemic inflammation. *BMC Complement Altern Med* 2019;19:217. <https://doi.org/10.1186/s12906-019-2635-0>
 40. Rajagopal K, Varakumar P, Baliwada A, Byran G. Activity of phytochemical constituents of *Curcuma longa* (turmeric) and *Andrographis paniculata* against coronavirus (COVID-19): An in silico approach. *Futur J Pharm Sci* 2020;6:104. <https://doi.org/10.1186/s43094-020-00126-x>

A GLP-receptor-agonisták alkalmazásának potenciális előnyei Covid-19-járvány idején

KIS JÁNOS TIBOR, GRÓSZ ANDREA, SCHANDL LÁSZLÓ

POTENTIAL BENEFITS OF USING GLP1-RECEPTOR AGONISTS DURING COVID-19 EPIDEMIC

Cukorbetegségben fokozott a SARS-CoV-2-fertőzés esélye, és a betegség lefolyása is súlyosabb. Az alapbetegséghez társuló elhízás és cardiovascularis betegség szintén súlyosbítja a fertőzés kimenetelének prognózisát. A 2-es típusú cukorbetegség kezelésére használt glükagonszerű peptid-1-receptor-agonisták (GLP1-RA) erőteljesen, a hypoglykaemia kockázatának jelentős növelése nélkül csökkentik a vércukorszintet, hozzásegítik a betegeket a fogyáshoz, és csökkentik a cardiovascularis betegségek kialakulásának, rosszabbodásának valószínűségét. Számos hatásuk révén mintegy felkészítik a cukorbetegeket arra, hogy SARS-CoV-2-fertőzés esetén kevesebb szövődéssel vészeljék át a betegséget, és kedvező immunológiai hatásuk miatt a citokinvihar kifejlődését is mérsékelik. A szerzők összefoglalják a GLP1-RA-k potenciális kedvező hatását a SARS-CoV-2-fertőzésre.

The risk of SARS-CoV-2 infection is higher among diabetic patients. The severity of progressing infection also increases in diabetes mellitus. Obesity associated with diabetes and cardiovascular disease are worsening the prognosis. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP1-RA) administered in type 2 diabetes are lowering significantly the blood sugar level without increasing the risk of hypoglycaemia, support patients to lose weight, and reduce the likelihood of developing and worsening cardiovascular diseases. Through their many effects, they prepare diabetic patients to a certain extent to survive SARS-CoV-2 infection with fewer complications and have a beneficial immunological effect against the development of cytokine storm respectively. The authors summarize the potential beneficial effects of GLP1-RAs in SARS-CoV-2 infection.

SARS-CoV-2, Covid-19, GLP1, citokinvihar

SARS-CoV-2, COVID-19, GLP1, cytokine storm

dr. KIS János Tibor (levelező szerző/correspondent), dr. SCHANDL László:
Észak-Közép-budai Centrum, Új Szent János Kórház és Szakrendelő, Diabetológia/North-Central Buda Center,
New St. John's Hospital and Clinic, Diabetology; H-1125 Budapest, Diós árok 1–3.

E-mail: kis.janos@janoskorhaz.hu

dr. GRÓSZ Andrea: Betégápoló Irgalmas Rend, Budai Irgalmasrendi Kórház, Diabetológia/Buda Hospital
of the Hospitaller Order of Saint John of God, Diabetology, Budapest

Érkezett: 2021. május 5. Elfogadva: 2021. június 7.

<https://doi.org/10.33616/lam.31.020>

A Covid-19-pandémia statisztikai adatai napról napra változnak, szerencsére jelenleg (2021. május elején) kedvező irányba. Az adatok hátterében a higiénés szabályok betartása mellett a védőoltások elterjedése áll, ez idő szerint a közeljövőben elérhető célnak tekinthető a teljes magyar lakosság felének beoltása. Május elején hazánkban nagyjából 5000 beteget kezelnek a pandémia miatt kórházban, és 600 körüli az intenzív osztályon ápoltak száma. A járvány csúcsán ennek többszöröse volt az esetszám az egészségügyi ellátórendszer jelentős ter-

helésével. A világjárvány első hullámától kezdve jelentősen megváltozott az életünk. Jelenleg a harmadik hullám leszálló ágában vagyunk, de sajnos a különböző új vírusvariánsok megjelenésével nem zárható ki, hogy a későbbiekben a pandémia újabb fellángolásait is elszenvedhetjük. A világ egyes tájain, mint például Indiában, ez idő szerint tombol legerőteljesebben a járvány, világszinten még mindig emelkednek az esetszámok. A fennálló fenyegetettség miatt folyamatosan fejlesztenünk kell a tudásunkat, és a korábbi események tapasztalatait sem szabad

elfelejtünk. A betegek kórelőzményében a cardiovascularis betegség (CVD), a diabetes mellitus (DM) és az elhízás jelenti a koronavírus-fertőzés lefolyása szempontjából a súlyosabb kockázati tényezőket (1). A cukorbetegség természetéből adódóan a DM kezelése gyakran akár évtizedek óta folytatott gondozáson alapul. Ez a gondozás lehetőséget ad arra, a DM gyakori előfordulásával együtt, hogy az említett rizikófaktorokat a rendelkezésünkre álló legjobb eszközökkel felmérjük, csökkentjük és kezeljük. A 2-es típusú DM (T2DM) gyógyszeres kezelésének ajánlásai, a Covid-

19-járványtól függetlenül, már azt megelőzően is a CVD fennállását, illetve kockázati tényezőit helyezték előtérbe a gyógyszeres kezelés kiválasztásában (2). Mindez azért kiemelendő, mert amíg az európai lakosok mintegy 50%-a hal meg CVD miatt, addig a CVD a T2DM-betegek nagyjából $\frac{2}{3}$ -ának okozza a halálát. A metforminbázis terápia kiegészítésére az ajánlások alapján az SGLT2-gátlók (nátrium-glükóz kotranszporter-2-gátlók) és a GLP1-RA-k (glükagon-szerű peptid-1-receptor-agonisták) a leginkább preferált készítmények, hiszen ezek olyan hatóanyagcsoportok, amelyek mellett egyre több, kedvező CV hatást bizonyító adat gyűlt össze (2). Az SGLT2-gátlók tovább ronthatják a lázas betegek már eleve károsodott folyadék- és ionháztartását, ezért kórházi kezelést igénylő esetekben használatuk nem javasolt. Gyulladással járó betegségekben fokozódik a relatív inzulinhiány, ami növelheti a diabeteses ketoacidózis kialakulásának a valószínűségét, azonban az SGLT2-gátlók glükózürítést fokozó hatása ezt kedvezőtlenül befolyásolhatja (3). Bár a ketoacidózis jellemzően az 1-es típusú DM (T1DM-) betegek akut szövődménye, de a Covid-19-járvány alatt a ketoacidotikus esetek 77%-a T2DM-beteg volt (4)! Jóllehet az SGLT2-gátlóknak is vannak kedvező immunológiai hatásai, a GLP1-RA-król terjedt el leginkább, hogy képesek a Covid-19-fertőzés egyik rettegett szövődményét, az egyes citokinek szintjének jelentős emelkedésével járó „citokinvihart” mérsékelni, illetve megelőzni (5). A GLP1-RA-k vércukorcsökkentő hatása glükóz-dependens módon érvényesül, ezért nem hypoglykaemizálnak. A gyomor-bél rendszer motilitását befolyásolva, és egyes hatóanyagok esetében a központi idegrendszeren keresztül az étvágyat csökkentve erőteljesen segítik a betegek fogyását (6). A hosszú hatású GLP1-RA-k CV

előnyeit több tanulmány egybehangzóan bizonyította. A T2DM-betegek sikeres kezeléséhez nagyban hozzájárul az egyszerűen elindítható, kifejezett vércukorcsökkentő potenciállal rendelkező és kevés veszélyes mellékhatással (hypoglykaemia, ketoacidózis), de számtalan előnnyel járó (fogyás, CV rizikócsökkentés) GLP1-RA-kezelés. Munkánkban a Covid-19-fertőzés szempontjából vizsgáljuk a GLP1-RA-kezelés előnyeit.

A Covid-19 és a diabetes kapcsolata

A jelenleg rendelkezésre álló bizonyítékok alapján a cukorbetegség könnyebben fertőződik meg SARS-CoV-2-vel és a betegség lefolyása is súlyosabb a nem cukorbeteghez képest (7). A fertőződési fogékonyság hátterében a legvalószínűbb elmélet szerint az ACE-2-receptorok nem enzimikus glikációjára áll (8). Az ACE-2-receptorok egyértelműen szerepet játszanak a SARS-CoV-2 sejtekbe hatolásának mechanizmusában. Az ACE-2 megtalálható az alveoláris hámsejteken a tüdőben és a felső légutakban, illetve még számos más szövetben, mint például a szív, az endothelium, a vese tubularis hám-, a bélhám és a hasnyálmirigy sejtjein (9). Elégtelen glykaemiás kontroll esetén a glikáció mértéke nagyobb, a HbA1c százalékos értéke is emelkedik. A glikált ACE-2-receptorokon keresztül a SARS-CoV-2 könnyebben jut be a sejtekbe (8). Jó glykaemiás kontroll, alacsony HbA1c-érték mellett a cukorbetegre jellemző fokozott koronavírus-fertőződési fogékonyság és a betegség súlyosabb lefolyásának kockázata jelentősen csökkenthető. Kevésbé bizonyított, de a DPP4 (dipeptidil-peptidáz-4) szerepe is felmerült a SARS-CoV-2 sejtekbe hatolásának mechanizmusában. A DPP4 a glükózmetabolizmus egyik kulcsmolekulája, amely a DPP4-gátlók/gliptinek klinikai használatával került reflektorfénybe. Felmerült továbbá, hogy a szolubilis DPP4 védőhatású a SARS-CoV-2-fertőzéssel szemben, illetve kisebb vizsgálatok a DPP4-gátlók előnyös hatását is felvették (10). A T2DM-et alacsony fokú krónikus gyulladással jellemzi, az emelkedett TNF- α , C-reaktív protein (CRP), az IL-1, az IL-6, a leptin, és rezisztin szintje társul a fokozott oxidatív stresszhez, vérlemezke-aggregációval és endothelialis diszfunkcióval (11). A SARS-CoV-2-fertőzés egyes citokinek (például: IL-6) szintjének emelkedése révén növeli az inzulinrezisztenciát, közvetlenül károsítja az inzulintermelő β -sejteket, így fokozza a hyperglykaemiát (12). Mind a hyperglykaemia, mind a fertőzés károsítja a tüdő epitheliumát, az érendothelt, fokozza a

Az alapterülethez társuló elhízás és cardiovascularis betegség súlyosbítja a fertőzés kimenetelének prognózisát.

vér alvadékonyságát, és gyakrabban vezet mélyvénás thrombosishoz, illetve tüdőembóliához. A diabéteses betegek SARS-CoV-2-fertőzése növeli a légzési elégtelenség kifejlődésének, és a többszervi elégtelenség kialakulásának kockázatát (12). Már a Kína Hupej tartományában zajló járvány során leírták, hogy az intenzív osztályos kezelésre szorulóknak között 22,2%-ban voltak cukorbetegség, míg az ilyen ellátást nem igénylők között csupán 5,9%-ban. A lombardiai intenzív osztályra kerülő Covid-19-es betegek 17%-ának volt cukorbetegsége. Más, Olaszországból származó adatok alapján, a haldokló Covid-19-betegek egyharmadának volt T2DM-je. Irodalmi adatok alapján a DM a SARS-CoV-2-fertőzés okozta halálozást a 2-3-szorosára növeli (11).

A GLP1-RA-kezelés kedvező hatásai SARS-CoV-2-fertőzésben

SARS-CoV-2-fertőzésben a GLP1-RA-kezelés potenciális kedvező hatásainak háttérben immunológiai okok, az ACE-2-receptorok modulálása, az alacsony variabilitással megvalósuló erőteljes glykaemiás hatás, a testsúly csökkentése és a széleskörűen igazolt kedvező CV eredmények állnak.

In vitro vizsgálatok alapján a tenyésztett macrophagok exendin-4-gyel történő kezelése csökkentette a gyulladáscsökkentő citokinek (például TNF- α , IL-6, IFN- γ) szintézisét. Humán köldökzsinór vénás endothelsejtjeiben kimutatták, hogy a liraglutid csökkentette a reaktív oxigén szintjét, az érszűkítő hatású peptid endothelin-1 expresszióját, javítva ezzel az endothel funkcióját (13). Az in vitro vizsgálatokban igazolt gyulladáscsökkentő hatásokat elhízott T2DM-betegeknél is megerősítették. Exenatid adása után 24 elhízott T2DM-betegnél csökkent a TNF- α , az IL-1 β , JNK-1 gén expressziója és csökkent az IL-6 szérumszintje (14). Humán vizsgálatok alapján a liraglutid, a dulaglutid, az exenatid és a semaglutid egyaránt csökkenti a szérumszintjét, továbbá van adatunk a liraglutid, a dulaglutid, és az exenatid szérumszintjének csökkenéséről is (15).

A GLP1-RA-k növelik az ACE-2-receptorok expresszióját. Első olvasatban ez káros is lehetne, mivel ez a SARS-CoV-2 ligandja is, azonban a kérdés összetettebb. A SARS-CoV-2-fertőzésben csökken az ACE-2 expressziója. Ez az enzim a felelős az angiotenzin I és II inaktiválásához, downregulációja esetén emelkedik az angiotenzin I és II szintje, ami fokozza az endothel károsodását, a véralvadékonyságot, és a trombocytá-

aggregációt. Az ACE-2-receptorok funkciójának helyreállítása elősegíti a károsan magas angiotenzin-I- és -II-szintek csökkentését, így a renin-angiotenzin rendszeren keresztül csökkenti a véralvadékonyságot, és a trombocytáaggregációt (13).

A GLP1-RA-k a farmakológiai szintet elérő inkretin hatásuknak köszönhetően vércukor- és HbA1c-csökkentő potenciáljuk alapján a legerősebb antihyperglykaemiás hatású, nem inzulintermészetű antidiabetikumok, különösen hosszú hatásúak esetén számíthatunk kifejezett HbA1c-csökkentésre. Erős hatásuk ellenére nem hypoglykaemizálnak. A GLP1-RA-k és a melléjük adott bázisinzulin optimális kombinációt alkotnak, mivel egymás hatását erősítik, a kombináció komponenseinek mellékhatását a másik hatóanyag csökkenti (16). A GLP1-RA és az analóg bázisinzulin fix kombinációja (iDegLira és iGlarLixi) egyszerű adagolású, könnyen betanítható, igen hatékony kezelési módszer, amely számos esetben a sokkal bonyolultabb, több mellékhatással járó bázis-bolus rendszeren alapuló többszöri inzulinkezelésnek is alternatívája lehet. A GLP1-RA-k jelentős testsúlycsökkentő hatással is rendelkeznek. Lassítják a gyomor ürülését, továbbá különösen a kis molekulásúak eléri azokat a mélygyi struktúrákat, amelyeken keresztül csökkentik az étvágyat, és az ételpreferenciát az alacsonyabb kalóriatartalmú ételek választásának irányába változtatják. A GLP1-RA-k molekulású, hatástartam és szerkezet (humán vagy exendin eredet) szerinti csoportosítását az 1. táblázat mutatja.

A hosszú hatású GLP1-RA-k CV végpontú klinikai vizsgálatai (CVOT) igazolták e készítmények rizikócsökkentő hatását. Ezekbe többségükben (a REWIND vizsgálat kivételével) CV betegségben szenvedő betegeket vontak be, és a vizsgálatok elsődleges összevont végpontja a 3 pontos MACE (major adverse cardiovascular events: nem végzetes myocardialis infarktus, nem végzetes stroke, cardiovascularis halál) volt. A liraglutid a LEADER vizsgálatban 13%-kal (17), a semaglutid a SUSTAIN-6 tanulmányban 26%-kal (18), a dulaglutid a REWIND vizsgálatban 12%-kal csökkentette a 3 pontos MACE rizikóját (19). Egy, a közelmúltban végzett metaanalízis szerint (mely 56 004 beteg adatát dolgozta fel hét CVOT-ból, a CVD aránya a bevont betegeknél összességében 68,9% volt) a GLP1-RA-k 13%-kal

A glükagonszerű peptid-1-receptor-agonisták a hypoglykaemia rizikójának jelentős növelése nélkül csökkentik a vércukorszintet.

1. táblázat. A Magyarországon használt GLP1-RA-k hatástartam, molekulaszervezet és méret alapján történő felosztása

	Hatástartam		Szerkezet		Molekulaméret	
	rövid	hosszú	exendin-4	humán	kicsi	nagy
exenatid (BID)	X		X		X	
exenatid (OW)		X	X		X	
lixisenatid	X		X		X	
liraglutid		X		X	X	
dulaglutid		X		X		X
semaglutid		X		X	X	

BID: naponta kétszeri adagolású, OW: hetente egyszeri adagolású

csökkentették a MACE kockázatát, a CV halál 12%-kal, a bármilyen okból bekövetkező halálozás 11%-kal, a nem halálos stroke 16%-kal, a szívelégtelenség miatt kórházba kerülés veszélye 9%-kal, a macroalbuminuria 24%-kal csökkent (20). Az eddig felsorolt kedvező hatások ellenére, a kritikus állapotú betegeknek jelenleg nem ajánlott a GLP1-RA-kezelés, mivel a hatás eléréséhez titrálás, ehhez viszont idő szükséges, ugyanakkor néhány kisebb vizsgálatban sikerrel alkalmazták az exenatidot és a liraglutidot akár intenzív osztályos körülmények között, és perioperatív betegeknek is (21). A jelenlegi legtöbb ajánlás szerint a Covid-19 miatt kórházba felvett betegeknek a GLP1-RA-kezelés fenntartható, azonban ha intenzív osztályos kezelés válik szükségessé, egyelőre még az inzulinkezelést kell előnyben részesíteni (7–9).

Összegzés

A Covid-19-fertőzés gyakrabban támadja meg a cukorbetegeket, különösen akkor, ha a glykaemiás állapotuk rendezetlen. Ebben a betegségben a fertőzés lefolyása súlyosabb, gyakrabban van

szükség kórházi kezelésre, intenzív osztályos ápolásra, illetve mesterséges lélegeztetésre. A cukorbetegséghez gyakran társuló elhízás és CVD SARS-CoV-2-fertőzésben tovább ronthatja betegeink szövődménymentes gyógyulásának esélyét. Feladatunk az, hogy a diabetes gondozása során felhívjuk betegeink figyelmét a normoglykaemiára, illetve arra, hogy az egyéni célértékekre való törekvés nem csupán a micro- és macrovascularis szövődmények elkerülése, hanem a SARS-CoV-2-fertőzés túlélése szempontjából is nélkülözhetetlen (22). A gyógyszeres kezelés választása során a GLP1-RA-k előnyösek az erőteljes vércukor- és testsúlycsökkentő hatásuk révén, és jelentősen nem fokozzák a hypoglykaemia gyakoriságát. Alkalmazásuk lényegesen nem növeli a lázas cukorbetegeket fenyegető kiszáradást, a ketoacidózist. A CV végpontok csökkentése, a betegek testsúlyának redukciója életmentő lehet egy esetleges súlyosabb lefolyású SARS-CoV-2-fertőzés esetén is. Jelenleg a legfontosabb a védőoltási kampány folytatása. Magyarországon az elérhető vakcinák száma megfelelő, ezért minden honfitársunk számára adott a lehetőség a megfelelő vakcina kiválasztására (23).

Irodalom

1. CDC Weekly C. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) - China, 2020. *China CDC Wkly* 2020;41(2):145-51. PMID: 32064853. <https://doi.org/10.46234/ccdcw2020.032>
2. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, et al. 2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2020;43(2):487-3. Epub 2019 Dec 19. PMID: 31857443. <https://doi.org/10.2337/dci19-0066>
3. Bornstein SR, Rubino F, Khunti K, Mingrone G, Hopkins D, Birkenfeld AL, et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *The Lancet Diabetes and Endocrinology* 2020;8(6):546-50. Epub 2020 Apr 23. PMID: 32334646. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30152-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30152-2)
4. Pal R, Banerjee M, Yadav U, Bhattacharjee S. Clinical profile and outcomes in COVID-19 patients with diabetic ketoacidosis: A systematic review of literature. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* 2020;14(6):1563-9. Epub 2020 Aug 18. PMID: 32853901. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.08.015>
5. Longo M, Caruso P, Maiorino MI, Bellastella G, Giugliano D, Esposito K. Treating type 2 diabetes in COVID-19 pa-

- tients: The potential benefits of injective therapies. *Cardiovascular Diabetology* 2020;19(1):115. PMID: 32698837. <https://doi.org/10.1186/s12933-020-01090-9>
6. Gaál Z, Gerő L, Hidvégi T, Jermendy G, Kempler P, Lengyel C, et al. Egészségügyi szakmai irányelv: A diabetes mellitus kórismézéséről, a cukorbetegség antihyperglykaemiás kezeléséről és gondozásáról felnőttkorban. *Diabetologia Hungarica* 2020;28(3):119-204. <https://doi.org/10.24121/dh.2020.14>
 7. Winkler G, Schandl L, Nyulasi T. A COVID-19 koronavírus-fertőzés diabetológiai vonatkozása. *Diabetologia Hungarica* 2020;28(2):77-83. <https://doi.org/10.24121/dh.2020.7>
 8. Lim S, Bae JH, Kwon HS, Nauck MA. COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. *Nature Reviews Endocrinology* 2021;17(1):11-30. Epub 2020 Nov 13. PMID: 33188364. <https://doi.org/10.1038/s41574-020-00435-4>
 9. Baidya A, Singh SK, Bajaj S, Zargar AH, Singh P, Das S, et al. Diabetes and COVID-19: A review. *J ASEAN Fed Endocr Soc* 2020;35(1):40-8. Epub 2020 May 22. PMID: 33442168. <https://doi.org/10.15605/jafes.035.01.06>
 10. Krejner-Bienias A, Grzela K, Grzela T. DPP4 Inhibitors and COVID-19-Holy Grail or Another Dead End? *Arch Immunol Ther Exp* 2021;69(1):1. PMID: 33527308. <https://doi.org/10.1007/s00005-020-00602-5>
 11. Singh AK, Gupta R, Ghosh A, Misra A. Diabetes in COVID-19: Prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* 2020;35(1):40-8. Epub 2020 May 22. PMID: 33442168. <https://doi.org/10.1038/s41574-020-0353-9>
 12. Bornstein SR, Dalan R, Hopkins D, Mingrone G, Boehm BO. Endocrine and metabolic link to coronavirus infection. *Nature Reviews Endocrinology* 2020;16(6):297-8. PMID: 32242089. <https://doi.org/10.1038/s41574-020-0353-9>
 13. Belančić A, Kresović A, Troškot Dijan M. Glucagon like peptide-1 receptor agonists in the era of COVID-19: Friend or foe? *Clin Obes* 2021;11(2):e12439. Epub 2021 Jan 10. PMID: 33423388. <https://doi.org/10.1111/cob.12439>
 14. Mirabelli M, Chiefari E, Puccio L, Foti DP, Brunetti A. Potential benefits and harms of novel antidiabetic drugs during COVID-19 crisis. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17(10):3664. PMID: 32456064. <https://doi.org/10.3390/ijerph17103664>
 15. Katsiki N, Ferrannini E. Anti-inflammatory properties of antidiabetic drugs: A “promised land” in the COVID-19 era? *Journal of Diabetes and its Complications* 2020;34(12):107723. Epub 2020 Aug 26. PMID: 32900588. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2020.107723>
 16. Taybani Z, Bótyik B, Katkó M, Gyimesi A, Kempler P, Várkonyi T. Komplex inzulinkezelési rezsimek deeszkalációja a jó glikémiás kontroll megőrzésével 2-es típusú diabetes mellitusban. *Diabetologia Hungarica* 2020;28(1):33-42. <https://doi.org/10.24121/dh.2020.4>
 17. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375(4):311-22. PMID: 27295427. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603827>
 18. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375(19):1834-44. PMID: 27633186. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607141>
 19. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019;394(10193):121-30. Epub 2019 Jun 9. PMID: 31189511.
 20. Giugliano D, Maiorino MI, Bellastella G, Longo M, Chiodini P, Esposito K. GLP-1 receptor agonists for prevention of cardiorenal outcomes in type 2 diabetes: An updated meta-analysis including the REWIND and PIONEER 6 trials. *Diabetes, Obes Metab* 2019;21(11):2576-80. Epub 2019 Aug 28. PMID: 31373167. <https://doi.org/10.1111/dom.13847>
 21. Shah FA, Mahmud H, Gallego-Martin T, Jurczak MJ, O'donnell CP, Mcverry BJ. Therapeutic effects of endogenous incretin hormones and exogenous incretin-based medications in sepsis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2019;104(11):5274-84. PMID: 31216011. <https://doi.org/10.1210/jc.2019-00296>
 22. Simonyi G. A Covid-19 és a diabetes mellitus. *Hypertonía és Nephrologia* 2020;24(5):221-5. <https://doi.org/10.33668/hn.24.020>
 23. Falus A, Szekanecz Z. Védőoltások a Covid-19-pandémia ellen. *Lege Artis Medicinae* 2021;31(1-2):29-33. <https://doi.org/10.33616/lam.31.002>

Az arcmaszkvisseléssel összefüggő száraz szem betegség megjelenése Covid-19-pandémia alatt

SOHÁR NICOLETTE

FACE MASK ASSOCIATED DRY EYE SYNDROME DURING THE COVID-19 PANDEMIC

A Covid-19-pandémia alatt mindenki számára kötelezővé vált az orrot és a szájat takaró maszk használata, hogy a SARS-CoV-2 terjedését ezzel is akadályozzák. A száraz szem betegség a könnyfilm és szemfelszín gyakran előforduló, multifaktoriális megbetegedése, amely az életminőséget jelentősen befolyásolja. A maszk viselése, továbbá az online munka és oktatás miatt szükséges tartós digitális eszköz-használat következtében a páciensek körében gyakoribbá vált a száraz szem szindróma előfordulása. A maszkhasználat hatására kialakult szemfelszín-irritáció fokozott kockázattal jár a szemfelszínen keresztül történő fertőződésre. A közleményben bemutatjuk, hogy a Covid-19-pandémia alatt kötelezően és folyamatosan használt maszknak milyen a hatása a szemfelszínre, valamint, hogyan előzhető meg a betegség, és milyen terápia alkalmazható gyógyítására.

During the COVID-19 pandemic, the use of face mask was mandated to slow down also this way the spread of SARS-CoV-2. Dry eye syndrome is a multifactorial, common disease of the tear film and ocular surface, which has a significant negative effect on quality of life. The face mask and prolonged use of digital devices in home office and on-line school education raised the prevalence of dry eye syndrome among the patients. Eye irritation caused by the use of masks increased the risk of infection through the eye surface. This study concerns the effect of mask use on the eye surface during the COVID-19 pandemic, the prevention of this condition and its therapy options respectively.

Covid-19-pandémia, arcmaszok, MADE COVID-19 pandemic, facemask, MADE

dr. SOHÁR Nicolette (levelező szerző/correspondence): Szegedi Tudományegyetem, Szemészeti Klinika/University of Szeged, Department of Ophthalmology; H-6720 Szeged, Korányi fasor 10–11. E-mail: nicollette.sohar@gmail.com

Érkezett: 2021. május 17. Elfogadva: 2021. június 15.

<https://doi.org/10.33616/lam.31.021>

A Covid-19-pandémia alatt mindenki számára kötelezővé vált az arcmaszok használata a SARS-CoV-2 terjedésének megakadályozására. Ezt sokan kényelmetlennek találták, fejfájásra, légzési nehezítettségre, bőrirritációra, izzadásra és bepárasodott szemüvegre panaszkodtak. A maszkviselők között szemészeti vizsgálattal többeknél szemfelszín-irritációt és szem-szárazságot diagnosztizáltak (1, 2), amit a kanadai Centre for Ocular Research and Education kutatói írtak le először. Ez az úgynevezett „Mask-Associated Dry Eye” (MADE), amely a nem megfelelően illeszkedő, illetve a levegőt kiengedő maszk használata során alakul ki (3, 4).

A száraz szem definíciója

A száraz szem, a Könnyfilm és Szemfelszín Egyesület nemzetközi szárazszem-munkacsoportja (Tear film and Ocular Surface Society International Dry Eye Workshop II, TFOS DEWS II) 2017-es definíciója szerint „a szemfelszín multifaktoriális betegsége a könnyfilm homeosztázisának elvesztése miatt, amelyben könnyfilm-instabilitás és hiperozmolaritás, szemfelszínyguladás és -károsodás, és neuroszenzoros rendellenességek játszanak fontos etiológiai szerepet”. A szem kiszáradása, ha fokozatosan súlyosbodik, befolyásolja a látást, a napi aktivitást, a szociális

és fizikai tevékenységeket, a munkahelyi eredményességet és az életminőséget (5–7).

A szárazszem-kezelés alapja továbbra is a meleg vizes borogatás kompresszióval, és a műkönyv alkalmazása. Másodszorban szóba jöhet könnypontdugó, párakamra használata, éjszakai géles kezelés, helyi kortikoszteroid-kezelés, nem szteroid immunmodulátorok, mint ciklosporin, helyi hialuronsavat tartalmazó készítmények, és per os a tetraciklin (7).

A TFOS DEWS II a száraz szem betegséget multifaktoriálisnak minősítette, vagyis egy folyamattal, illetve tünettel nem jellemezhető, és a kiváltó okok is különfélék lehetnek. A könnyfilmnek nagy szerepe van a szemfelszín nedvesítésében és védelmében, illetve a látásfunkció maximális eléréséhez megfelelő refraktív felszín biztosításában (5, 6, 8).

A száraz szem kialakulása

A szemfelszín folyamatos hatásokat érik. A könnyfilm, a könnymirigyek, a Meibom-mirigyek, a kehelysejtek, és más szekretoros sejtek, a könnyelvezető rendszer, a cornea és conjunctiva, valamint az epithel együtt védi a szaruhártya átlátszóságát és a szemfelszín integritását. Amennyiben a fenntartó rendszer károsodik, a könnyfilm destabilizálódik, és kialakul a száraz szem szind-

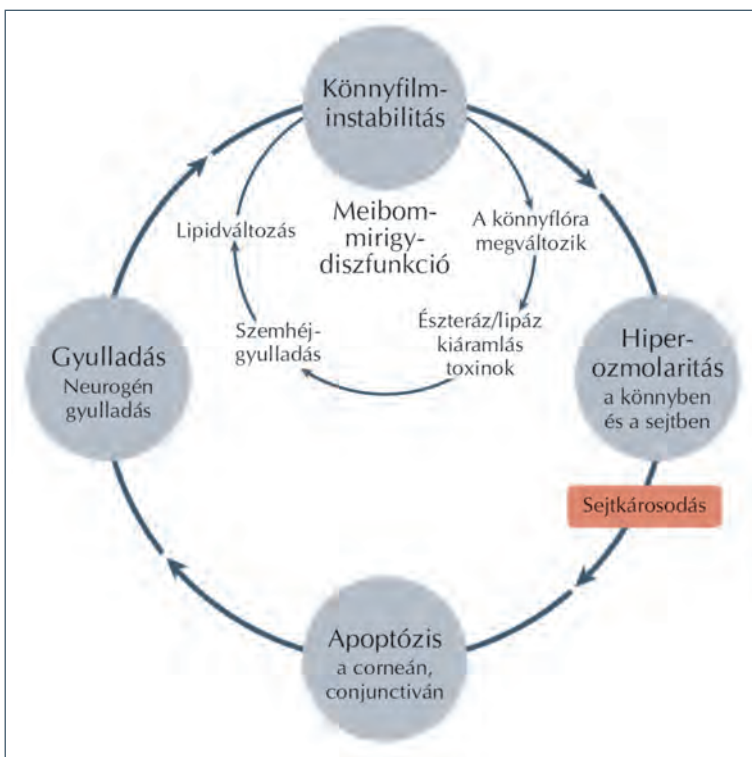
róma. Ez az elektrolitok, a fehérjék és a mucin egyenlőtlenessége révén állandósítja a szaruhártya- és kötőhártyasejteket, valamint a szaruhártya-idegrostok károsodását. Ezek hatására circulus vitiosus jön létre (8–10) (1. ábra). Az alábbi rizikófaktorok vagy kiváltó okok együtt és egymástól függetlenül is előfordulhatnak: szemhéjgyulladás, konzerválószeret tartalmazó szemcseppek, szisztémás gyógyszerek, Sjögren-szindróma és más autoimmun betegségek, a nemi hormonok szintjének változása, kontaktlencse, allergiás és fertőzőes szaruhártya- és kötőhártya-gyulladás, refraktív sebészeti és más műtéti behatások, környezeti és neurotrophicus hatás. Mindezek helyileg kiszáradást, epithelkárosodást és hiperozmolaritást okozhatnak a felszínen, valamint zavar alakulhat ki a glycocalix és a kehelysejtek mucintermelésében. Az ördögi kör fő fenntartó ereje a hiperozmolaritás, amelynek hatására az epithel-sejtek sejthalált szenvednek, aktiválódik a gyulladásos kaskád, ami a mucintermelő kehelysejtek pusztulását okozza. Ezek hatására felerősödik a könnyfilm-instabilitás, az események állandósulnak, ami fenntartja a száraz szem betegséget, amely ozmoregulációval semlegesíthető ozmoprotektív műkönyv használata révén (6, 8–10). A száraz szem kezelési stratégiájának és a jövőbeni terápiás lehetőségeknek részletes ismertetését *Tóth-Molnár Edit* közölte 2020-ban a *Szemészet* című folyóiratban (7).

Maszkviseléssel összefüggő szempanaszok

A Covid-19-pandémia alatt megnövekedett a szárazszem-tünetekkel jelentkező páciensek száma. A betegség egyrészt olyan embereket érint, akik korábban nem panaszkodtak száraz szemről, másrészt olyanokat, akik hosszabb ideig használtak maszkot, mint például az immun-supprimált betegek, illetve az egészségügyi dolgozók (11).

A szemészeti rendeléseken jelentkező betegek panaszait egy kérdéslista, az „Ocular Surface Disease Index” segítségével mérik fel. A pácienseket ezenkívül felvilágosították panaszuk okáról, vagyis arról, hogy a maszk alól felfelé kiáramló levegő fokozza a könnyfilm párolgását, és emiatt szemfelszíni irritáció vagy gyulladás alakulhat ki. Tehát, ha a maszk nem megfelelően illeszkedik az arcra, a szem mechanikusan kiszárad, és utat enged a nasopharyngealis kórokozóknak (3, 11, 12).

A nem jól illeszkedő maszkok szaruhártya-érintettséget okozhatnak, ami szemműtét után fokozhatja a posztoperatív fertőzések kialakulá-



1. ábra. A száraz szem betegség „ördögi köre”

sát. Az infekciókat a szemészeti műtétek után használatos megfelelő szemzárással és a mindenkire számára minimálisra csökkentett maszkviselési idővel lehet szabályozni. A posztoperatív szakban használatos felső maszkszél leragasztása megelőzheti, hogy az aeropharingealis kórokozók a szaruhártya felszínére jussanak, és másodlagos infekció alakuljon ki (11–13).

Az egészségügyi dolgozókat is érintette a szemirritáció a maszkok használata miatt, annak ellenére, hogy ők a maszkot a felső széle mentén az arcukra, illetve az alsó szemhéjra ragasztották, hogy megszüntessék a levegő felfelé áramlását. A ragasztás az alsó szemhéj helyes állását megváltoztatta, mechanikai ectropium és másodlagos lagophthalmus alakulhatott ki és keratopathiát okozott (11, 14, 15).

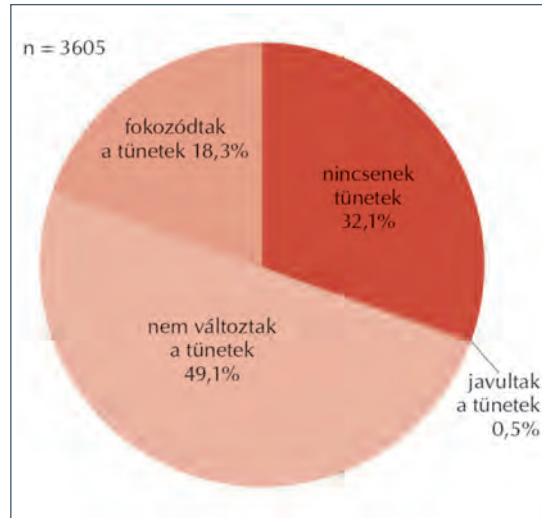
Maszkviseléssel összefüggő panaszok vizsgálata

Több tanulmány is foglalkozott a szemet érő mechanikai behatásokkal. Minden olyan eszköz, amely levegőt fúj a szemre és környékére, ezt a hatást gyakorolhatja. Ilyenek például a légtisztítók, a kémiai védőeszközök és a CPAP- (continuous positive airway pressure) maszkok, amelyek folyamatos pozitív nyomás alatt állnak, és így a nasolacrimalis rendszeren keresztül regurgitáció révén okoznak szemfelszíni károsodást (16).

Néhány vizsgálatban a száraz szem tüneteit a Covid-19-pandémiával kapcsolatban is kimutatták, amelyet elsősorban a vírusos fertőzésnek tulajdonítottak (17). Valószínűbb azonban, hogy a hosszú idejű maszkhasználat okozza a tüneteket, nem pedig a SARS-CoV-2, amely a védtelen szemem keresztül is bejuthat a szervezetbe (17).

A maszk megvédi az embereket attól, hogy orron és szájon át a vírus behatoljon a szervezetbe, de a szem védtelen, főleg, ha a maszkból kiáramló levegő hatására gyorsabban elpárolog a szemet védő könnyfilm. Az így keletkezett diszkomfortérzés hatására a páciens gyakrabban dörzsöli a szemét, megsimítja az arcát, így fokozódik a fertőzés veszélye (6, 13, 14).

Mindezek bizonyítására *Laura Boccardo* és munkatársai egy leíró, kényelmi adatgyűjtéssel készült keresztmetszeti tanulmányt végeztek, hogy megmérjék a közösségi médiában szereplő népszerűség szubjektív MADE-tüneteit, és megállapítsák az ezeket befolyásoló tényezőket. A páciensek egy Google-kérdőívet töltöttek ki névtelenül 2020. szeptember 11. és október 27. között. Azok a résztvevők, akiknek csak a maszkviselés során volt szemészeti irritációja, illetve



2. ábra. A vizsgálatban értékelt résztvevők (3605 fő) megoszlása a kérdőívek alapján. A tünettel rendelkezők 26,7%-a (az összes értékelt résztvevő 18,3%-a) számolt be a tünetek fokozódásáról a tartós maszkviselés során

akiknek maszkviseléskor fokozódtak a tünetei, kimerítették a MADE (orr- és szájasmaszkkal kapcsolatos száraz szem) definícióját (3).

A kitöltött kérdőívek ($n = 3615$) közül 10 nem volt teljes, így 3605 volt a minta elemszáma. A résztvevők kétharmada szenvedett száraz szem szindrómától, és ezek közül 26,7%-nak fokozódtak a panaszai a maszkviselés következtében (2. ábra). A szemészeti diszkomfort prevalenciája ebben a tanulmányban szignifikánsan nagyobb volt, mint a korábbiakban. A maszk viselése fontos a Covid-19 terjedése szempontjából, ezért nem szabad lebecsülni azokat a tüneteket, mint a fejfájás, légzési nehezítettség, bőrirritáció, izzadás és bepárasodott szemüveg, amelyek következtében az emberek elhagyják a maszk használatát (2, 18).

A vizsgálatokból kiderült, hogy a száraz szem betegségben szenvedő betegek tünetei felerősödtek az arcmaszok használatakor, ami a vizsgált beteganyag 18%-át érintette. Korábbi tanulmányok a száraz szem betegséget nők körében nagyobb prevalenciával írták le. Ezt a hivatkozott tanulmány is igazolta, mind a száraz szem betegség, mind a MADE esetén. A korrallal együtt járó tünetromlást itt nem írták le. Azok a páciensek, akik szemüveget vagy kontaktlencsét viseltek, gyakrabban számoltak be száraz szem betegségről, de a MADE nem függött a korrekció természetétől (3).

A szemfelszíni szárazság és irritáció minden maszkhasználatnál megjelent, ezért fontos a páciensek felvilágosítása a lehetséges szövődményekről.

Kezelési lehetőségek

A tünetek megelőzésére műkönyyszemcseppeket és szemet védő eszközöket, például szemüveget szükséges használni a maszkkal együtt. Különös figyelmet kell fordítani azokra a páciensekre, akiknél szemészeti műtét történt, vagy akiknek szemfelszíni gyulladásuk van, vagy autoimmun gyulladásos (például Sjögren-szindróma) betegségben szenvednek. Olyan flexibilis maszk viselése lenne ajánlatos, amely megakadályozza a levegő szem felé áramlását. A maszk felső szegélyét is le lehet ragasztani, arra kell csak vigyázni, hogy az alsó szemhéj mozgását ne befolyásoljuk. Száraz szem szindrómás betegek időnként szüneteltetésük a maszk viselését. Javasolt minél kevesebb időt tölteni légkondicionált helyiségben és műkönyvcseppet ajánlott használni (3, 11, 12).

A szemcseppekben használatos konzerválószer (benzalkónium-klorid, BAK) kiiktatása hasznos lehet közepes-súlyos száraz szem esetén, ugyanis a BAK toxikus és proinflammatorikus hatás révén elősegítheti, illetve felerősítheti a száraz szem kialakulását, kimossa a könnyfilm lipidrétegét, és növeli a könny ozmolaritását (9, 20–22).

Széles körben használatosak a hialuronsav-tartalmú műkönyvek, jó biokompatibilitásuk és viskoelasztikus tulajdonságuk miatt. Ez a természetben is előforduló extracelluláris mátrix glükózaminoglikánja gyulladásgátló hatással, és a migráció, adhézió és proliferáció stimulálásával a szaruhártya epithelialis részének gyógyulását segíti elő (9, 22, 23).

A hiperozmolaritás kivédésére ozmoprotektív oldatok használandók, amelyek megvédik a szem epithelsejtjeit, és sikeres esetben csökken a szemfelszíni gyulladás és a sejtkárosodás (9, 20).

A trehalóz

A trehalóz egy diszacharid, amely sok élőlényben megtalálható, stabilizálja a fehérjéket és megvédi az extrém hőmérséklettől, kiszáradástól, fagyástól és oxidációtól (9, 24, 25). Ez az anhidrobiosis, amely a trehalóz, a víz és a sejtstruktúrák közti kapcsolat következtében jön létre, és segíti az élőlények kiszáradás alatti túlélését (26, 27). Nagyfokú vízretenciós képessége mellett bio- és ozmoprotektív hatással is rendelkezik.

A trehalózzal végzett klinikai vizsgálatok alapján a trehalózt tartalmazó műkönyv nemcsak a könnyfilmvastagságot növelte, hanem a többi szemcsepphez képest is hosszabb ideig maradt a szaruhártyán (28).

A kísérleti eredmények alapján létrehozott új szemcsepp magában foglalja a hialuronsavat és a trehalózt, hogy kiemelve a hialuronsav lubrikáló és a trehalóz bioprotektív hatását. Ez a szemcsepp konzerválószer-mentes, így csökkenti a gyulladás kialakulását, és fenntartja a sejtek életképességét, valamint alkalmas a hypotonia, a hiperozmolaritás kivédésére, az ozmotikus egyensúly fenntartására és a szemfelszín-károsodás csökkentésére. További előnye, hogy foszfátmentes a szemfelszíni kalcifikálódás megelőzésére (28).

Összegzésként elmondhatjuk, hogy az arcmaszkok igen hasznosak a Covid-19 terjedésének megállításában, de nem szabad alulértékelni azokat a mellékhatásokat, amelyek alapján az emberek kevésbé lelkesednek a használatukért. A szemorvosok feladata az arcmaszkok viselése nyomán kialakult szemészeti problémákkal jelentkező páciensek vizsgálata, tüneteik felmérése és panaszuk orvoslása.

Irodalom

1. World Health Organization. Advice on the use of masks in the context of COVID-19. 2020, <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/when-and-how-to-use-masks>.
2. Matusiak L, Szepletowska M, Krajewski P, Bialynicki-Birula R, Szepletowski JC. Inconveniences due to the use of face masks during the COVID-19 pandemic: a survey study of 876 young people. *Dermatol Ther* 2020;33:3567. <https://doi.org/10.1111/dth.13567>
3. Boccardo L. Self-reported symptoms of mask-associated dry eye: A survey study of 3,605 people. *Contact Lens and Anterior Eye* 2021. <https://doi.org/10.1016/j.clae.2021.01.003>
4. Pandey SK, Sharma V. Mask-associated dry eye disease and dry eye due to prolonged screen time: Are we heading towards a new dry eye epidemic during the COVID-19 era? *Indian J Ophthalmol* 2021;69(2):448-9. https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_3250_20
5. Berta A, Tóth-Molnár E, Csutak A. Új nemzetközi konszenzus nyilatkozat a száraz szem definíciójáról, felosztásáról, etiológiájáról, diagnosztikájáról és terápiájáról. *Orv Hetil* 2018;159(20):775-85. <https://doi.org/10.1556/650.2018.31077>
6. Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, et al. TFOS DEWS II Definition and classification report. *Ocul Surf* 2017;15:276-83. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2017.05.008>
<https://doi.org/10.1016/j.jtos.2017.08.003>
7. Tóth-Molnár E. A száraz szem kezelésének stratégiája: jelenlegi ajánlások, jövőbeni lehetőségek. *Szemészet* 2020; 157:1-10.
8. Baudoin C, Aragona P, Messmer EM, Tomlison A, Calonge M, Bodoridis KG, et al. Role of hyperosmolarity in the pathogenesis and management of dry eye disease: proceedings of the OCEAN group meeting. *Ocul Surf* 2013;11(4):246-58. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2013.07.003>
9. Jones L, Downie LE, Korb D, Benitez-Del-Castillo JM, Dana R, Deng SX, et al. TFOS DEWS II Management and therapy report. *Ocul Surf* 2017;15:575-628. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2017.05.006>
10. Periman LM, Perez VL, Saban DR, Lin MC, Neri P. The immunological basis of dry eye disease and current topical treatment options. *J Ocul Pharmacol Ther* 2020;36(3):137-46. <https://doi.org/10.1089/jop.2019.0060>
11. Moshirfar M, West Jr WB, Marx DP. Face mask-associated ocular irritation and dryness. *Ophthalmol Ther* 2020;9:397-400. <https://doi.org/10.1007/s40123-020-00282-6>

12. Chadwick O, Lockington D. Addressing post-operative Mask-Associated Dry Eye (MADE). *Eye* 2020. online. <https://doi.org/10.1038/s41433-020-01280-5>
13. Li KKW, Jousseaume AM, Kwan JKC, Steel DHW. FFP3, FFP2, N95, surgical masks and respirators: what should we be wearing for ophthalmic surgery in the COVID-19 pandemic? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2020;258:1587-9. <https://doi.org/10.1007/s00417-020-04751-3>
14. Naveed H, Scantling-Birch Y, Lee H, Nanavaty MA. Controversies regarding mask usage in ophthalmic units in the United Kingdom during the COVID-19 pandemic. *Eye* 2020;34:1172-4. <https://doi.org/10.1038/s41433-020-0892-2>
15. Kousha O, Kousha Z, Paddle J. Exposure keratopathy: incidence, risk factors and impact of protocolised care on exposure keratopathy in critically ill adults. *J Crit Care* 2018;44:413-8. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2017.11.031>
16. Hayrici E, Yagci A, Palamar M, Basoglu OK, Veral A. The effect of continuous positive airway pressure treatment for obstructive sleep apnea syndrome on the ocular surface. *Cornea* 2012;31:604-8. <https://doi.org/10.1097/ICO.0b013e31824a2040>
17. Hong N, Yu W, Xia J, Shen Y, Yap M, Han W. Evaluation of ocular symptoms and tropism of SARS-COV-2 in patients confirmed with COVID-19. *Acta Ophthalmol* 2020;98:649-55. <https://doi.org/10.1111/aos.14445>
18. Scheid JL, Lupien SP, Ford GS, West SL. Commentary: Physiological and psychological impact of face mask usage during the COVID-19 pandemic. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17:6655. <https://doi.org/10.3390/ijerph17186655>
19. Chalmers RL, Begley CG, Edrington T, Caffery B, Nelson D, Snyder C, Simpson T. The agreement between self-assessment and clinician assessment of dry eye severity. *Cornea* 2005;24:804-10. <https://doi.org/10.1097/01.icc.0000154410.99691.3c>
20. Craig JP, Muntz A, Wang MTM, Luensmann D, Tan J, Huarte ST, et al. Developing evidence-based guidance for the treatment of dry eye disease with artificial tear supplements: A six-month multicentre, double-masked randomised controlled trial. *Ocul Surf* 2021;20:62-9. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2020.12.006>
21. Gomes JA, Azar DT, Baudouin C, Efron N, Hirayama M, Horwath-Winter J, et al. TFOS DEWS II iatrogenic report. *Ocul Surf* 2017;15:511-38. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2017.05.004>
22. Hantera MM. Trends in dry eye disease management worldwide. *Clin Ophthalmol* 2021;15:165-73. <https://doi.org/10.2147/OPTH.S281666>
23. Ho WT, Chiang TH, Chang SW, Chen YH, Hu FR, Wang JJ, et al. Enhanced corneal wound healing with hyaluronic acid and high-potassium artificial tears. *Clin Exp Optom* 2013;96:536-41. <https://doi.org/10.1111/cxo.12073>
24. Matsuota T, Tsuchida Y, Morimoto N. Trehalose eye drops in the treatment of dry eye syndrome. *Ophthalmology* 2002;109:2024-9. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(02\)01219-8](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(02)01219-8)
25. Teramoto N, Sachinvala ND, Shibata M. Trehalose and trehalose-based polymers for environmentally benign, biocompatible and bioactive materials. *Molecules* 2008;13(8):1774-816. <https://doi.org/10.3390/molecules13081773>
26. Jain NK, Roy I. Effect of trehalose on protein structure. *Protein Science* 2009;18(1):24-36. <https://doi.org/10.1002/0471140864.ps0409s59>
27. Lins RD, Pereira CS, Hünenberger PH. Trehalose-protein interaction in aqueous solution. *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics* 2004;55:177-86. <https://doi.org/10.1002/prot.10632>
28. Sohár N. Száraz szem és kezelési elveinek megváltozása. *Szemészet* 2021;158:57-9.

Poszt-Covidban jelentkező lokalizált és kiterjedt fájdalom kezelési lehetőségei

VERECKEI EDIT

TREATMENT OPTIONS FOR LOCALIZED AND WIDESPREAD POST-COVID PAIN

Az új koronavírus-betegségről és kezeléséről több mint egy éve gyűlnek az adatok. A betegség kimenetele négyféle lehet: tünetmentes vagy enyhe lefolyású, hospitalizációt igénylő, súlyos vagy letális kimenetelű, és tartós, vagy utólagos manifesztációjú. Ez utóbbiakat nevezzük poszt-Covid-tünetegyüttesnek. Az akut Covid- és a poszt-Covid-tünetegyüttes részeként gyakori, de igen heterogén lokalizációjú fájdalomszindrómákat írtak le. Ezeket a fájdalom típusa szerint célszerű osztályozni: nociceptiv/gyulladásos, perifériás neuropathiás vagy centrális. Tisztázni kell azt is, hogy a poszt-Coviddal megjelenő beteg milyen szakaszban van, azaz elhúzódó, long-, vagy poszt-Covid-szindrómával állunk-e szemben. Az akut általános gyulladásos reakció mellett igen ritka a mozgásszervrendszerben jelentkező valódi ízületi vagy izomgyulladásos jelenség. Akut és elhúzódó formákban viszont egyaránt jelen van a diffúz mozgásszervi fájdalom, a krónikus fáradtság, a generalizált szorongás és a depressziós hajlam. Ezek magyarázata alapvetően neurológiai: parainfekciós „neuroinflammatio”, azaz neuropathiás és centrális mechanizmusok állnak a háttérben. Eszerint kell az analgetikumok neurofarmakológiai hatásmechanizmusainak ismeretében a terápiás lehetőségek közül választani. Az időskorú, nagy iatrogén kockázatú betegeknel, több társbetegség fennállása mellett, per os kezelés helyett a transzdermalis gyógyszerbevitel is alkalmazható.

Data on the new coronavirus caused disease and its treatment have been accumulating for more than a year. There are four main disease courses: no or mild symptoms, unavoidable hospitalisation, severe or lethal outcome, and permanent or post-hoc manifestations. The last course is usually referred to as post-COVID syndrome. As a part of the acute and post-COVID symptomatology there were published pain perceptions with frequent but heterogeneous localisation. It is practical to classify them by the origin of pain: nociceptive/inflammatory, peripheral neuropathic or central. Additionally, we have to clear which phase is the post-COVID patient in i.e. the patient has the prolonged COVID- or persistent post-COVID syndrome. However, in addition to an acute general inflammatory reaction, a true inflammation of joints and muscles is very rare in the musculoskeletal system. The diffuse musculoskeletal pain, chronic fatigue, generalised anxiety and depressive disposition manifest themselves in both acute and persistent forms. Their explanation is essentially of neurological nature: there are para-infectious “neuroinflammation”, i.e. neuropathic and central mechanisms in the background. Accordingly, therapeutic options must be chosen while concerning the neuropharmacological action mechanisms of analgesics. Elderly patients at high iatrogenic risk and with multiple co-morbidities may be treated transdermal instead of oral drug administration.

poszt-Covid, mozgásszervi fájdalom, krónikus fájdalom, terápia

post-COVID, musculoskeletal pain, chronic pain, therapy

dr. VERECKEI Edit (levelezési cím/correspondence): Országos Mozgásszervi Intézet
Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet/National Institute of Musculoskeletal Diseases.
National Institute of Rheumatology and Physiotherapy; H-1023 Budapest, Frankel Leó út 25–29.
E-mail: vereckei.edit@omint.hu

Érkezett: 2021. május 17. Elfogadva: 2021. június 20.

<https://doi.org/10.33616/lam.31.022>

A severe acute respiratory syndrome (SARS-CoV-2, a továbbiakban koronavírus) okozta fertőzés, és a koronavírus-betegség-19 (a továbbiakban Covid-19) 2019 végén jelent meg a világban, és mind a vírus, mind a

betegség minden részletre kiterjedő megismerése jelenleg is tart. A pandémia egyre újabb arcát mutatja a vírus újfajta mutációinak megjelenésével, ugyanis nagyobb a fertőzőképességük, tehát gyorsabban terjednek, és súlyosabb tüneteket

A vírus eközben megkezdji genomjából saját replikálását és a sejt védekezését semlegesítő fehérjék termeltesét a humán sejt saját apparátusával. Az elpusztult sejtől mindkét úton fertőzőképes vírusok szabadulnak ki (4). A fertőzés lefolyását a vírustömeg további útja és a védekező válasz hevesége határozza meg.

Az ACE-2 enzim központi szerepet játszik a renin-angiotenzin rendszer (renin angiotensin system, RAS) egyensúlyának fenntartásában, különböző angiotenzinfragmentek és azok receptorai révén. Azáltal, hogy a víruskötődés miatt proteolyticus enzimek lehasítják, szabályozó szerepe kiesik, ami a fertőzésen túlmutató, mélyreható patológiás következményekkel jár. Az ACE-2 a légutak (orr, trachea, tüdő), a belek, a szív, az agy, a vese és a herék meghatározott sejtjein található: a szaglópám, a mucosakehely csillós és bronchialis szekretoros sejtjein, az alveolaris II típusú pneumocytákon, az emésztőcsatorna nyálkahátasejtjein, az erek körüli myocytákon és pericytákon, a proximális tubulusok hámsejtjein, az oligodendrocytákon (5). Ez határozza meg a vírusfertőzés által elért és károsított szerveket és szöveteket. A vírus elsősorban szöveti kontaktus útján terjed, a jelzett szövetekben virális RNS mutatható ki (6). Az epithelt áttörve a vírus a nyirokcsomók felé terjed, de viraemia csak a kritikus állapotú betegekben volt kimutatható. Speciális vírussterjedési mód viszont a közvetlen idegi, axonalis útvonal. A szaglópám közvetlen összeköttetést teremt a lamina cribrosán keresztül a bulbus és tractus olfactorius közvetítésével a fájdalompálya magjaihoz és a limbicus rendszerhez. Ezenkívül a vírus a megtámadott szervek nociceptív neuronjain, a hátsó gyökér ganglionsejtjein, az agyidegek magvain keresztül (a vagus közvetítésével a zsigerekből is) közvetlenül eljut az agyba (7).

A koronavírus tüskefehérjéjének kötőegységei 1931-es felfedezésük óta mutációik révén folyamatosan változnak. A mutációk szükségszerűen az erősebben kötődő, tehát a fokozott fertőzőképességű törzsek kiválogatódását segítik (1, 8).

Akut és krónikus fájdalomkeltő mechanizmusok a Covid-patológiában

A koronavírus-fertőzés által keltett fájdalom is végső soron komplex centrális fájdalomélmény. Kiváltásában különböző mechanizmusok játszhatnak szerepek, amelyek párhuzamosan is működhetnek. A vírusbehatolás első következménye az endoszóma Toll-receptorainak jelzésére meginduló interleukin-1 β (IL-1 β) szintézise. A

subepithelialis kötőszövetbe kiáramló vírusok további patogén és veszélyjelző receptorok jeladása útján aktiválják a természetes immunitás sejtjes elemeit, amelyek intenzív interleukintermeléssel reagálnak. A RAS-egyensúly megbomlása fokozza a proinflammatorikus citokinek túlsúlyát, és gátolja a kallikrein rendszer aktiválódása révén keletkező bradikinin lebomlását. A hízósejtek azonnali degranulációval és meginduló szintetizáló tevékenységgel reagálnak, ami vazoaktív aminok, thrombocytaktív faktor (PAF) és P-anyag-kiáramlással jár. Bradikinin mellett neurokininnek is felszabadulnak. Mindezek jól ismert fájdalomkeltő mediátorok, amelyek a nociceptor terminálon lévő megfelelő receptorok útján az axon akciós potenciálját és a neuronban további mediátorok szintézisét váltják ki. Az elhúzódó gyulladás perifériás szenzitizációt hoz létre, ami a központi idegrendszer centrális szenzitizációjához vezet, és a fájdalomérzést krónikus fájdalommal alakítja (9–12).

A központi idegrendszerbe jutó vírusok organikus idegrendszeri kórképeket hozhatnak létre. Micro- és macrothromboticus elváltozásokon túl, a vér-agy gát fellazulása, a nem neuralis elemek (astrocyták, microglia, oligodendrocyták) és a bevándorló immunkompetens sejtek a központi idegrendszerben steril gyulladást (neurogén gyulladás) keltenek, amely neuropathiás fájdalmakat vált ki. Ez perifériásan is észlelhető, antidrom vezetés útján a nociceptorok terminális pólusán újabb mediátorok szabadulnak fel (perifériás neuroinflammatio) (7, 13–16).

A nagy mennyiségű proinflammatorikus citokin (IL-6, IL-17, TNF- α) módosítja a fájdalomfeldolgozást és krónikus kiterjedt/diffúz fájdalomszindrómát hoz létre. Ez az agyi mezők és hálózatok kapcsolatai miatt gyakran krónikus fáradtság szindrómával társul. Ez egyaránt jellemzője az akut és a poszt-Covid-fájdalmi jelenségeknek (17–20).

A fájdalomszindrómák lokalizációja az akut és a poszt-Covid szak során

A Covid-19 lefolyása során keletkező fájdalmak patológiás természetűek, azaz nociceptív/gyulladásos, neuropathiás és centrális típusúak egyaránt lehetnek. Széles merítésű metaanalízisek és

Long-Covidban szenvedőknél az elhúzódó szív-, tüdő- és agyi érintettség tünetei mellett igen gyakoriak a fájdalomi szindrómák és pszichés károsodások.

1. táblázat. A Covid-19 lefolyása során jelentkező fájdalmak és a fáradtság gyakorisága

COVID-fázisok	0–4 hét	4–8 hét	8–12 hét	4–8 hónap
Fájdalmak és fáradtság	közölt gyakoriságok százaléka, szélső értékek és középpérték			
Ízületi fájdalom	2–62 (15)	2–27 (16)	2–20 (5)	1–9 (9)
Izomfájdalom	2–62 (35)	2–21 (5)	2–20 (4)	1–55 (2)
Fejfájás és perifériás neuropathiás fájdalom	2–14 (7)	3–10 (9)	2–18 (8)	2–78 (6)
Mellkasi/hasi fájdalom	1–47 (20)	3–22 (13)	4–20 (13)	5–37 (11)
Fáradtság	5–70 (38)	8–64 (40)	7–39 (16)	1–63 (55)

Feldolgozott tanulmányok összesítve: 22–30.

összefoglaló tanulmányok szerint a fájdalmak végigkísérik az akut és az elnyújtott formákat, a típusok párhuzamosan vagy egymást követően is megjelenhetnek, azonban erősségük és tartósságuk individuális, és arányos a fertőzés súlyosságával (21–26). A közlések nagy száma miatt ezeket 14 tanulmány összesített adatai alapján az 1. táblázat mutatja be (27–30).

Poszt-Covidban jelentkező, mozgásszervre lokalizált fájdalmak kezelési lehetőségei

A poszt-Covid-szakaszban jelentkező betegnél elsőként a betegség fázisát kell tisztázni, tehát azt, hogy késői vagy poszt-Covid-szindrómával állunk-e szemben.

A neurológiai Covid-patológiákból következik, hogy a hatásos, lehetőség szerint oki terápia megválasztása szempontjából lényeges a fájdalom típusának meghatározása, vagyis inkább nociceptív, vagy perifériás neuropathiás, esetleg döntően centrális típusú. Eszerint kell a terápiás lehetőségek közül választani.

A mozgásszervi fájdalmak túlnyomó többsége részben vagy egészben nociceptív, gyulladásos eredetű. Ez esetben a legjobb fájdalomcsillapító hatást a gyulladás csökkentése révén lehet elérni. Általában a periférián ható fájdalomcsillapítók, mint a paracetamol, illetve erősebb fájdalom és gyulladás esetén COX-gátlók lehetnek hatásosak. A COX-enzimek közül a COX-1 konstitutív, de gátlása fékezi a gyulladást. A COX-2 induktív enzim, kizárólag valamilyen sejtmembránsérülés, vagy citokinindukció hatására, annak mértékével és időtartamával arányosan termelődik. Gátlása hatásos gyulladáscsökkentést, ezáltal folyamatos fájdalomcsillapítást tesz lehetővé. Azokban a gyulladásos folyamatokban, amelyekben a nem szteroid gyulladáscsökkentők nem kellően hatásosak, a foszfolipáz-A2 gátlása révén ható kortikoszteroidok adása javasolt.

Neuropathiás fájdalom esetében antikonvulzív szerek (carbamazepin, gabapentin, pregabalin stb.) triciklikus antidepresszánsok (amitriptylin, clomipramin stb.) kis dózisa, B-vitamin-komplex kiegészítő adása javasolt. Neuropathiás fájdalom, illetve a per os kezelés ellenjavallata esetén kiegészítő kezelésként transzdermalis kapszaicin- vagy helyi lidocainkezelés megkísérélhető. Nociceptív gyulladásos és neuropathiás fájdalom esetében egyaránt gyenge opioid- és opiátkezelés alkalmazható, ha az egyéb analgetikumok és nem szteroid gyulladáscsökkentők nem kellően hatásosak.

Neuropathiás fájdalom mellett a legnagyobb kihívást a centrális eredetű krónikus fájdalmak kezelése jelenti. Az amitriptylin csökkenti a fájdalmat, a fáradtságot és az alvászavart. Az antikonvulzív szereken belül a pregabalinra vonatkozóan nagy betegszámú, a gabapentinre vonatkozóan kisebb betegszámú vizsgálatok ismertek, de mindkettő képes a centrális fájdalom csökkentésére. A szerotonin-noradrenalin reuptakegátlók, mint amilyen a duloxetine és a milnacipran, szintén alkalmazhatók. A kettős hatásmódú tramadol centrális fájdalmakban is hatásos (31).

Nemcsak a reumatológiai gyakorlatban, hanem a Covid-19 több hullámában is sok az idős beteg, akik valamilyen mozgásszervi betegségük miatt fájdalomcsillapításra szorulnak. Jelentős hányaduk multimorbid, így az egyéb terápiákra is tekintettel kell lennünk. Fájdalomcsillapítók alkalmazásakor azok farmakológiáját befolyásoló időskori fiziológiai változásokra is figyelni kell, ugyanis ezek lényegi háttere a szervezet homeosztázisát biztosító szerek involúciója, funkcióik általános csökkenése. Farmakológiai és farmakokinetikai következmény a gyógyszerek felszívódásának, megoszlásának és metabolizációjának csökkenése. Általánosságban a gyógyszer-koncentrációk növekedése, a biológiai hasznosulás megváltozása és az interakciók módosulása a jellemző (32).

A legtöbbször alkalmazott készítmények

azonban – bármely eredetű fájdalomról is legyen szó – a nem szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID). Általánosan ismert mellékhatásprofiljuk gastrointestinalis, cardiovascularis és nephrogen természetű. Ezek kivédésére irányuló törekvések (PPI, acetilszalicilsav stb.) mellett is – különösen idős betegek esetében – adásuk szoros obszerváció mellett, a lehető legrövidebb ideig történhet. Amennyiben per os alkalmazásuk kerülendő, akkor a topikális készítmények választása a legcélszerűbb. Alkalmazásuk fő előnye a first pass (transhepaticus) útvonal elkerülése. A topikális készítmények mellett jóval alacsonyabb plazmaszint alakul ki a per os alkalmazott NSAID-okhoz képest (<10%), ugyanakkor az alkalmazás helyén, a szövetekben magas gyógyszer-koncentráció mérhető.

Már a Covid-19 megismerésének korai szakában felmerült, hogy a nem szteroid gyulladáscsökkentők szisztémás adása előnyökkel vagy inkább kockázatokkal járhat (33). A NSAID-ok gyomor-bél rendszeri, cardiovascularis és vese-mellékhatásai, asthmaexacerbatiója többletkockázatot jelentenek a Covid-19 betegek számára. Súlyosbíthatják a betegség tüneteit, a társuló légúti bakteriális fertőzéseket, a fokozott véralvadásra való hajlamot, amelyek csökkenthetik a fertőzött szervezet vírusra adott védekező választ. Növelik az ACE-2-receptorok expresszióját, ezzel elősegítik a vírus behatolását. A tünetek mérséklésével késleltethetik a Covid-19 diagnózisát (34). Pozitívumként könyvelhető el, hogy gátolják az inflammaszómát, az NFκB-aktiválódást, ezáltal visszafogják gyulladást Th1- és Th17-sejtek túlzott aktiválódását és a gyulladást citokinek termelését. Egyaránt gátolják a monocyták, macrophagok és neutrophilek migrációját, aktivitását és funkcióját. Fokozzák viszont az I/III típusú interferonok termelését, a CD8+ T-sejt- és NK-sejt-választ. Ezek eredőjeként mérséklik a súlyos Covid-19 kifejlődését, segítik a felgyógyulást (35).

Mindezek alapján kérdés, hogy adjunk-e NSAID-okat a Covid-19 akut szakában, illetve poszt-Covidban jelentkező fájdalmas állapotokra. Ha igen, mikor indikált az adásuk és milyen formában?

A Covid-19 akut szakában az érvek mellett szólnak, hogy adásukat illetően kellő körültekintés és a társbetegségek maximális figyelembevétele mellett nincs egyértelmű ellenjavallat. Az eddig rendelkezésre álló nagyszámú adat alapján a NSAID adása Covid-19-ben nem jár fokozott kockázattal (34).

Poszt-Covidban történő adásukat a fájdalom típusa és az életkor, a rizikótényezők és a társbetegségek határozzák meg. Elsősorban nociceptív

gyulladásos fájdalomban célszerű adni, vagy a nociceptor axonja mentén indukált fájdalom esetében. Ugyanis arthralgia, körülírt régióban jelentkező fájdalom esetében felmerülhet a ciklooxigenáz/prostaglandin (COX/PG) mechanizmus. Ilyenkor a transdermalis gyógyszerbeviteli mód célszerű, leginkább magas hatékonyságú TDDS (transdermal drug delivery system) technológiájú tapasz formájában (36) a fájdalom-processing megszakítására. Transdermalis készítmények adása kedvező haszon-kockázat aránnyal kísérrelhető meg a fájdalomútvonal (pain processing) mentén, a tova-terjedés gátlására.

Míg a Covid-19 bevezető szakában a nociceptív gyulladáscsökkentők dominálnak, akut szakban és az elhúzódó formában neuropathiás elemek is fellépnek. Egy részük perifériás neuropathiaként jelentkezik (11, 37). Jellegzetességük a bizarr színezet: zsibbadás, hangyamászás- vagy tűszúrásszerű, égő érzések, tompa görcsérzés. Ezért a hagyományos analgetikus terápia eredménytelensége esetén alternatívaként, vagy a neuropathiás jeleket felismerve, elsőként választandó a gabapentin, a pregabalin, és az antidepresszánsok (szerotonin és noradrenalin reuptake-gátlók, vagy a triciklikus antidepresszánsok), továbbá a tramadol, annak paracetamollal kombinált készítményei, és az egyéb topikális készítmények (lidocain, kapszaicin vagy botulinum toxin A tapasz). Refrakter esetekben az erős opioidok adása is megfontolható (37).

Centrális fájdalom főleg a poszt-Covid során jelenik meg (17). Ez olyan fájdalomélmény, amelynek forrása a központi idegrendszerben, elsődlegesen az agyban van. Szorosan kapcsolódik a krónikus fáradtság szindrómák megjelenéséhez Covid-19-ben is (19, 20). Alapvetően krónikus neuropathiás fájdalom, neurogén gyulladás: a nem neuralis elemek gyulladáscsökkentője és a neuronok károsodása (fertőzés vagy steril gyulladás, citokinek közvetlen vagy távolhatása) váltja ki (38). Ezért kezelésére a neuropathiás fájdalom terápiás eszközei alkalmazandók (39).

Összegzés

A poszt-Covid-fájdalom kialakulásának számos hajlamosító tényezője ismeretes. Ide tartoznak a fennálló társbetegségek, a szociális-mentális helyzet a betegség akut és krónikus szakában, az akut szakban jelentkező tünetek, az intenzív osztályos ellátás, illetve a gépi lélegeztetés szük-

Centrális fájdalom főleg a poszt-Covid során jelenik meg.

ségessége, tartama, és a vírus okozta neurogén károsodás mértéke, kiterjedtsége (40). Poszt-Covidban a krónikus fájdalom kezelése multidiszciplináris megközelítést igényel. A maradvány pulmonalis és cardialis elváltozások diagnózisa, kezelése és rehabilitációja mellett fontos a krónikus mozgásszervi és egyéb lokalizációjú

fájdalmak csillapítása, az életminőséget kedvezőtlenül befolyásoló krónikus centrális fájdalomszindrómák, a perifériás idegi eredetű károsodások és azok mozgásszerveket érintő következményeinek felszámolása gyógyszeres úton a neurológiai és a mozgásszervi rehabilitációs lehetőségek igénybevételével (24).

Irodalom

- Chen J, Wang R, Wang M, Wei G-W. Mutations strengthened SARS-CoV-2 infectivity. *J Mol Biol* 2020;432:5212-26. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2020.07.009>
- Skegg D, Gluckman P, Boulton G, Hackmann H, Karim SSA, Piot P, et al. Future scenarios for the COVID-19 pandemic. *Lancet* 2021;397:777-8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00424-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00424-4)
- Bogos K, Temesi G, Kerpel-Fronius A, Madurka I, Szilasi M, Varga J, et al. A COVID-19 vírusfertőzésen átesett - és visszamaradó károsodásokat szenvedő - Poszt-COVID szindrómás betegek gondozási protokollja. *Emberi Erőforrások Minisztériuma Miniszteri Kabinet* 2021.03.18.
- de Rivero Vaccari JC, Dietrich WD, Keane RW, de Rivero Vaccari JP. The inflammasome in times of COVID-19. *Front Immunol* 2020;11:583373. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.583373>
- Zhang L, Guo H. Biomarkers of COVID-19 and technologies to combat SARS-CoV-2. *Adv Biomarker Sci Technol* 2020;2:1-23. <https://doi.org/10.1016/j.abst.2020.08.001>
- Trypsteen W, Van Cleemput J, van Snippenberg W, Gerlo S, Vandekerckhove L. On the whereabouts of SARS-CoV-2 in the human body: A systematic review. *PLoS Pathog* 2020;16:e1009037. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1009037>
- Pacheco-Herrero M, Soto-Rojas LO, Harrington CR, Flores-Martinez YM, Villegas-Rojas MM, León-Aguilar AM, et al. Elucidating the neuropathologic mechanisms of SARS-CoV-2 infection. *Front Neurol* 2021;12:660087. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.660087>
- V'kovski P, Kratzel A, Steiner S, Stalder H, Thiel V. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol* 2021;19:155-70. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00468-6>
- Karamyan VT. Between two storms, vasoactive peptides or bradikinin underlie severity of COVID-19? *Physiol Rep* 2021;9:e14796. <https://doi.org/10.14814/phy2.14796>
- McFarland AJ, Yousuf MS, Shiers S, Price TJ. Neurobiology of SARS-CoV-2 interactions with the peripheral nervous system: implications for COVID-19 and pain. *Pain Reports online PR9* 2021;6:e885. <https://doi.org/10.1097/PR9.0000000000000885>
- Meyer-Frießem CH, Gierthmühlen, Baron R, Sommer C, Üceyler N, Enax-Krumova EK. Pain during and after COVID-19 in Germany and worldwide: a narrative review of current knowledge. *Pain Reports PR9* 2021;6:e893. <https://doi.org/10.1097/PR9.0000000000000893>
- Hodinka L, Vereckei E. A citokinek fájdalomkeltő szerepe a központi idegrendszerben - az anticitokin-terápia közvetlen analgetikus hatása. *LAM* 2020;30:335-42. <https://doi.org/10.33616/LAM.30.028>
- Ray PR, Wangzhou A, Ghneim N, Yousuf MS, Paige C, Tavares-Ferreira D, et al. A pharmacological interactome between COVID-19 patient samples and human sensory neurons reveals potential drivers of neurogenic pulmonary dysfunction. *Brain Behavior Immun* 2020;89:559-68. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.05.078>
- Najjar S, Najjar A, Chong DJ, Pramanik BK, Kirsch C, Kuzniecky RI, et al. Central nervous system complications associated with SARS-CoV-2 infection: integrative concepts of pathophysiology and case reports. *J Neuroinflamm* 2020;17:231. <https://doi.org/10.1186/s12974-020-01896-0>
- Andalib S, Biller J, Di Napoli M, Moghimi N, McCullough LD, Rubinos CA, et al. Peripheral nervous system manifestations associated with COVID-19. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2021;21:9. <https://doi.org/10.1007/s11910-021-01102-5>
- Amruta N, Chastain WH, Paz M, Solch RJ, Murray-Brown IC, Befeler JB, et al. SARS-CoV-2 mediated neuroinflammation and the impact of COVID-19 in neurological disorders. *Cytokine Growth Factor Rev* 2021;58:1-15. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2021.02.002>
- Clauw DJ, Häuser W, Cohen SP, Fitzcharles M-A. Considering the potential for an increase in chronic pain after the COVID-19 pandemic. *PAIN* 2020;161:1694-7. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001950>
- Mondelli V, Pariante CM. What can neuroimmunology teach us about the symptoms of long-COVID? *Oxford Open Immunol* 2021;2:iqab004. <https://doi.org/10.1093/oximm/iqab004>
- Townsend L, Dyer AH, Jones K, Dunne J, Mooney A, Gaffney F, et al. Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection. *PLoS ONE* 2020;15:e0240784. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240784>
- Wostyn P. COVID-19 and chronic fatigue syndrome: Is the worst yet to come? *Med Hypoth* 2021;146:110469. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110469>
- Ellul M, Benjamin L, Singh B, Lant S, Michael BD, Easton A, et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol* 2020;19:767-83. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30221-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30221-0)
- Tang D, Comish P, Kang R. The hallmarks of COVID-19 disease. *PLoS Pathog* 2020;16:e1008536. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008536>
- Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Mariette X. Systemic and organ-specific immune-related manifestations of COVID-19. *Nat Rev Rheumatol* 2021;17:315-32. <https://doi.org/10.1038/s41584-021-00608-z>
- Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nature Medicine* 2021;27:601-15. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>
- Huang Y, Pinto MD, Borelli JL, Mehrabadi MA, Abrihim H, Dutt N, et al. COVID symptoms, symptom clusters, and predictors for becoming a long-hauler: Looking for clarity in the haze of the pandemic. *medRxiv* 2021;preprint Mar 5: 21252086. <https://doi.org/10.1101/2021.03.03.21252086>
- Weng L-M, Su X, Wang X-Q. Pain symptoms in patients with Coronavirus Disease (COVID-19): A literature review. *J Pain Res* 2021;14:147-59. <https://doi.org/10.2147/JPR.S269206>
- Graham EL, Clark JR, Orban ZS, Lim PH, Szymanski AL, Taylor C, et al. Persistent neurologic symptoms and cognitive dysfunction in non-hospitalized Covid-19 "long haulers". *Ann Clin Translat Neurol* 2021;8:1073-85. <https://doi.org/10.1002/acn3.51350>

28. Havervall S, Rosell A, Phillipson M, Mangsbo SM, Nilsson P, et al. Symptoms and functional impairment assessed 8 months after mild COVID-19 among health care workers. *JAMA* 2021; 325:2015-6. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.5612>
29. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet* 2021;397:220-32. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32656-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32656-8)
30. Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, Wei H, Low RJ, Re'em Y, et al. Characterizing Long COVID in an International cohort: 7 months of symptoms and their impact. *medRxiv preprint* 2020.12.24. 2021;v07.04:20248802. <https://doi.org/10.2139/ssrn.3820561>
31. Vereckei E. Fibromyalgia. *Orvostovábbképző Szemle* 2020. http://otszonline.hu/szimposium_rovat/cikk/fibromyalgia
32. Vereckei E, Hodinka L, Poór Gy. Idős reumatológiai betegek hatásos fájdalomcsillapításának kihívásai. *Magy Reumatol* 2021;62:78-86.
33. Marinangeli F, Giarratano A, Petrini F. Pain and COVID-19: pathophysiological, clinical and organizational issues. *Mi-nerva Anesthesiol* 2020;pub Dec 15.
34. Kragholm K, Torp-Pedersen C, Fosbol E. Non-steroidal anti-inflammatory drug use in COVID-19. *Lancet Rheumatol* 2021;online May 7. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(21\)00144-2](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(21)00144-2)
35. Robb CT, Goepf M, Rossi AG, Yao Ch. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, prostaglandins, and COVID-19. *Br J Pharmacol* 2020;177:4899-920. <https://doi.org/10.1111/bph.15206>
36. Sekiya I, Morito T, Hara K, Yamazaki J, Ju Yj, Yagishita K, et al. Ketoprofen by muscle and tendon after topical or oral administration in patients undergoing anterior cruciate ligament reconstruction. *AAPS Pharm Sci Tech* 2010;11:154-8. <https://doi.org/10.1208/s12249-009-9367-2>
37. Attal N, Martinez V, Bouhassira D. Potential for increased prevalence of neuropathic pain after the COVID-19 pandemic. *Pain Rep* PR9 2021;6:e884. <https://doi.org/10.1097/PR9.0000000000000884>
38. Louati K, Berenbaum F. Fatigue in chronic inflammation - a link to pain pathways. *Arthritis Res Ther* 2015;17:254. <https://doi.org/10.1186/s13075-015-0784-1>
39. Cavalli E, Mammana S, Nicoletti F, Bramanti P, Mazzon E. The neuropathic pain: An overview of the current treatment and future therapeutic approaches. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2019;33:1-10. <https://doi.org/10.1177/2058738419838383>
40. Kemp HI, Corner E, Colvin LA. Chronic pain after COVID-19: implications for rehabilitation. *Br J Anaesth* 2020;125:436e449. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2020.05.021>

A Covid-19 mint immunthromboticus betegség és az új ösztrogénmentes drospirenontartalmú fogamzásgátló előnyei

Regidor PA and Colli E. SARS Covid-19 as an immunothrombotic disease and the potential benefits of a new estrogen-free contraceptive containing drospirenone. *Thromb Haemost Res* 2021;5(1):1052.

Szemlézte: dr. Jakab Attila

A Covid-19-infekciók klinikumának megismerése és a patofiziológiai folyamatok tanulmányozása számos olyan klinikai összefüggésre hívta fel a figyelmet, amelyet valószínűleg a pandémia csenedésével sem hagyhatunk figyelmen kívül. Az egyik ilyen terület a nők széles körét érintő ösztrogénterápia, amely magában foglalja a fogamzásgátlást és a menopauzális hormonpótlást is. *Regidor* és *Colli* áttekintő közleménye a Covid-19-infekció patofiziológiai történéseinek tükrében foglalkozik a kombinált hormonális fogamzásgátlás kockázataival, valamint a csak drospirenon- (DRSP-) tartalmú orális progesztogénkészítmény potenciális előnyeivel.

A SARS-CoV-2 által kiváltott infekció szisztémás gyulladással válaszhoz vezethet, amely számos koagulációs folyamatot aktiválhat. A szokásos immunválasz részeként előállított proinflammatorikus citokinek számos hatása között a koagulációs folyamatok elindítása is szerepel, ami megfelelő kontroll nélkül masszív coagulopathiához, végső soron többszervi károsodást okozó disszeminált intravasculáris coagulopathiához (DIC) vezethet. Az immunthrombosis kifejezés a vírusok, baktériumok vagy gombák által okozott koagulációs aktivitást és thrombosis kialakulását jelenti, ami a gyulladással és koagulációs rendszerek molekuláris szignáljainak bonyolult rendszerén keresztül jön létre. A gyulladás során számos prokoagulációs útvonal aktiválódik, amelyekben a koagulációs válasz alapvető elemei a vérlemezkék, a hízósejtek, és az FXII. Mindezen túl, a koagulációs aktivitás serkentésében a komplementrendszer és a mikrobák által aktivált neutrophilek is részt vesznek, amelyek alapvetően az antimikrobiális védekezésre hivatottak. Így a patogének által kiváltott molekuláris mechaniz-

musok felelősek az immunválasz és a thromboticus folyamatok komplex interakcióiért.

A SARS-CoV-2-infekcióra jellemző gyulladással járó markerek közül kórosan megváltoznak az IL-6, a C-reaktív fehérje- (CRP-), a fibrinogén- és a vérszérum-süllyedés-értékek. A következményes koagulációs aktivitás a D-dimer-szint emelkedésében nyilvánul meg, amely a septicus vagy DIC állapotú Covid-19 betegek mortalitásával is összefüggést mutat. Az RNS-szállító vírusinfekciót követő koagulációs diszfunkcióhoz vezető specifikus faktorok szerepe teljesen még nem tisztázott. Mindez a fertőzött szervezetnek az adott vírus által kiváltott eltérő válaszreakciójától függ, hiszen például az Ebola által kiváltott infekció masszív vérzéssel jár, ellentétben a SARS-CoV-2-infekcióval.

Újabb megfigyelés a Covid-19-cel kapcsolatosan, hogy emelkedik a vasat szállító és elosztó transzferrinszint, amely mint antitrombin-inhibitor a vasfüggetlen koagulációs mechanizmusokat is stimulálja. Másfelől, a vashiány és az ösztrogénbevitel is már korábban azonosított faktori a hiperkoagulabilitásnak.

A széles körben használt kombinált hormonális fogamzásgátlók, alapvető hatásukon túl a vénás thrombosis és embolisatio (VTE) fokozott kockázatával járnak, különösen a leggyakrabban szedett etinil-ösztradiolt (EE) tartalmazó tabletták esetében. A VTE előfordulása kombinált orális hormonális fogamzásgátlás mellett egészséges nőknél 6–12 eset/10 000 nő/év, ellentétben a nem használókra jellemző 2 eset/10 000 nő/évvel. A kockázatot kismértékben módosítja a szintetikus progesztogén formája, emelkedő sorrendben az EE + levonorgestel vagy noretisteron (5–7 eset/10 000 nő/év), az EE + dienogest (8–11 eset/

10 000 nő/év), EE + desogestrel, gestoden vagy drospirenon (9–12 eset/10 000 nő/év). Az EE prokoagulator májmetabolizmusra kifejtett hatása enzimidukciós folyamat következménye, amely során fokozódik az alvadási faktorok termelése (FVII), a fibrinolyticus faktoroké (PAI-I) pedig csökken. A vérben keringő fibrinogén és a D-dimerek progresszív emelkedését okozza, az egyensúlyi állapot a prokoagulációs EE koncentrációjától és az antifibrinolyticus hatású progesztogén fajtájától és koncentrációjától függ. Rövidebb felezési idejük és gyorsabb metabolizmusuk hatására az ösztradiol (E2) és az ösztradiol-valerát (E2V) tartalmú készítményeknek jóval mérsékeltebb a prokoagulációs hatásuk (egyes fogamzásgátlók és menopauzális hormonpótló készítmények). A progesztogének önmagukban nem fokozzák a thromboticus események előfordulását.

Az újonnan kifejlesztett, 4 mg DRSP-tartalmú fogamzásgátló tabletta (DRSP progestin only pill, DRSP-POP) klinikai vizsgálataiban sem VTE, sem egyéb cardiovascularis események (artériás thromboembolisatio, myocardialis infarktus, stroke) nem fordultak elő (> 20 000 ciklus). Mindez annak ellenére történt, hogy a fázis III. vizsgálati csoportok jelentős részében volt (USA 36,5%, EU 16,2%) VTE kockázati faktor (BMI >30, életkor >40 év, dohányzás + életkor > 35 év). Egy nyílt összehasonlító klinikai tanulmányban, a 4 mg DRSP-POP és a 75 µg DSG-POP (desogestrel) 9 ciklus után való összehasonlítása során a hemostatikus paraméterek alakulását vizsgálták. A FVII és a protein C-aktivitás kismértékű változásai közötti különbség az egyes csoportokban mért különböző kiindulási értékekkel hozható összefüggésbe, azonban a DRSP-csoportban a D-dimer-szint redukcióját tapasztalták, ellentétben a DSG-csoporttal, ahol az D-dimer-szint emelkedett. Egyéb faktorokban (APC-rezisztencia, ATIII-aktivitás, FVIII) változás nem történt.

Mivel a klinikai vizsgálatokban az ösztrogénmentes DRSP-POP (24 + 4 napos ciklusok) nem mutatott kedvezőtlen hatást a hepaticus alvadási faktorokra, az új formula biztonságos a koagulációs kockázat szempontjából. A Covid-19 fontos markerei, a transzferrin és a D-dimer, szintén nem mutattak változást DRSP-POP használata során. Napjainkban kiemelten jelentőssé váltak azok a fogamzásgátlási módszerek, amelyek nem fokozzák a Covid-19 súlyos lefolyásának kockázatát. A hormonális fogamzásgátlás új megközelítése, a DRSP-POP révén biztonságos megoldásnak ígérkezik nemcsak a VTE kockázati faktorú nőknél, hanem egy esetlegesen bekövetkező SARS-CoV-2-infekció esetén is.

A szemlélő kommentárja

Az ösztrogének és az ösztrogénkezelések Covid-19 lefolyására gyakorolt hatásaival egyre több kutatócsoport foglalkozik, hiszen ismeretes a nemek közötti és a különböző életkorú nők közötti különbség a súlyos lefolyású betegség előfordulásában.

A berlini Charité és a római Sapienza egyetemek kutatóinak tollából a közelmúltban jelent meg az első közlemény, amely az ösztrogénkezelés hatásaival foglalkozik Covid-19-betegek körében [Seeland U, Coluzzi F, Simmaco M, Mura C, Bourne PE, Heiland M, Preissner R, Preissner S. Evidence for treatment with estradiol for women with SARS-CoV-2 infection. *BMC Med* 2020 Nov 25;18(1):369.] A kohorsztanulmány csaknem 70 000 súlyos Covid-19-beteg adatait tartalmazó nemzetközi adatbázis feldolgozásán alapul. Az életkorra rétegzett nembeli különbségeken túl a szisztémás hormonkezelés [50 éves kor alatt a fogamzásgátló tabletta, 50 éves kor felett a menopauzális hormonterápia (MHT)] hatását vizsgálták. Az elsődleges kimenetel a halálozás volt.

A súlyos akut respirációs szindrómát okozó koronavírus (SARS-CoV-2) előfordulása gyakoribb a nőknél (+15%), de fatális kimenetel többször fordul elő a férfiaknál (+50%). Mindez azonban életkorfüggő: míg nőknél a premenopauzában nagyobb az infekció előfordulási gyakorisága, perimenopauzában a trend kiegyenlítődik, majd posztmenopauzában megfordul a férfiak hátrányára. Míg a halálozás az életkorral mindkét nemben egyaránt fokozódik, 50 év felett ez meredekebb a férfiak esetében. Az 50 év feletti nők halálozása szisztémás ösztradiol (E2) MHT esetén több mint 50%-kal volt kevesebb, mint az MHT-t nem használók csoportjában (OR 0,33, CI 0,18–0,62, HR 0,29, 0,11–0,76). Az 50 éves kor alatti nők (15–49 év) esetén a fogamzásgátló tabletta (többnyire etinil-ösztradiol, EE) használata kapcsán nem volt értékelhető különbség. Magyarazatként szolgál az ösztradiolnak a humán angiotenzinkonvertáló-enzim (ACE-2) expozíciójára kifejtett gátló hatása, ami a SARS-CoV-2 sejtbe való behatolásában játszik szerepet. EE-tartalmú fogamzásgátló mellett az ösztradiolszintekben mérhető különbség nem olyan jelentős, mint menopauzában MHT-val vagy nélküle, ez magyarázza a két csoport között a hatás eltérését.

Összességében megállapították, hogy bár a súlyos SARS-CoV-2-infekció a nőket premenopauzában gyakrabban érinti, a fatális kimenetel ritkább, mint férfiaknál. Ugyanakkor a posztmenopauzában alkalmazott E2-kezelésnek szintén védőhatása van a SARS-CoV-2 által okozott súlyos fertőzés halálos kimenetelével szemben.

Thrombotic thrombocytopenia a ChAdOx1 nCoV-19 oltás után

Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination. *New England Journal of Medicine* 2021;384(22):2092-101.

Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE, Munthe LA, Lund-Johansen F, Ahlen MT, Wiedmann M, Aamodt AH, Skattør TH, Tjønnfjord GE, Holme PA. Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *New England Journal of Medicine* 2021;384(22):2124-30.

Szemlézte: dr. Komócsi András

A nagy mortalitású, felső légúti fertőzést okozó RNS-koronavírus, a SARS-CoV-2 által okozott infekció kórképét, a Covid-19-et a WHO 2020. január végén nemzetközi aggodalomra okot adó közegészségügyi problémaként azonosította. Felfedezése óta a vírus okozta globális epidémia a világ minden országát elérte, és a betegek százazreinek halálát okozta.

A SARS-CoV-2-infekcióra specifikus, hatékony gyógyszeres antivirális terápia hiányában, a fertőzést megelőző immunizáló védőoltások elérhetővé válásával kapcsolatos információk táplálják fő reményeinket. Az immunizálás csökkenti a koronavírus-infekció valószínűségét, illetve immunizálást követően a megfertőződötték közt klinikailag enyhébb lefolyású kórképpel kell számolnunk.

Ezeket a reményeket árnyalják azok a beszámolók, amelyek az immunizáltak között észlelt thromboticus eseményekre hívják fel a figyelmet. A *New England Journal of Medicine* című folyóiratban két közlemény is beszámolt a védőoltás után észlelt, thrombocytákat érintő hatásmechanizmusú, ritka, de súlyos lefolyású szövődményekről. Az első közlemény norvég, a második németországi és ausztriai eseteket mutat be, amelyekben a vakcinációt követő időszakban szokatlan lokalizációjú thromboticus kórkép jelentkezését észlelték.

A norvég szerzők beszámolója az oslói egyetemi kórházba szokatlan lokalizációjú thrombocytopeniával jelentkező és súlyos thrombocytopeniával felvételre került öt, 32–54 év közötti egészségügyi dolgozó (négy nő, egy férfi) esetét foglalja össze. A közlemény a ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca) oltás első dózisának beadása után észlelt, és feltehetően általa kiváltott súlyos, thrombosis- és thrombocytopenia-szindrómát ismerteti. Az alkalmazott oltóanyag a ChAdOx1

adenovirális vektorra épül, amely rekombináns koronavírus-tüskefehérjét kódol. Az oltás beadása és a tünetek jelentkezése között több (7–14) nap telt el.

A thromboticus események több lokalizációban jelentkeztek, intracranialis és zsigeri vénákban is kimutathatóak voltak. Az öt beteg közül három szenvedett pollenallergiában vagy asztmában, kettő hormonális fogamzásgátlót, egy hormonszubsztitúciós terápiát kapott. Az anamnesztikus adatok és a nukleokapszid-ellenes antitestszint alapján egyikük sem esett át korábban koronavírus-infekción. Mindegyikükben pozitív volt a tüskeproteinellenes antitestteszt eredménye. A kórelfolyás három esetben fatális kimenetelű volt.

A típusos haemolysis hiánya és a hatékony thrombocytatranszfúzió alapján a thromboticus-thrombocytopeniás purpura (TTP), és az immunthrombocytopenia (ITP) kizárható volt. Valamennyi esetben 4-es thrombocytafaktor (PF4) – polianion komplexek elleni IgG-antitestszint – volt kimutatható, annak ellenére, hogy korábban nem voltak heparinexpozíciónak kitéve. A PF4 jelenlétét ELISA-val mérve feltűnően nagy, 2,9–3,8 közötti optikai sűrűségértékek támasztották alá. A reakcióképességet a vizsgált mintákban a heparin jelenléte hatékonyan gátolta.

A tipikus heparin által kiváltott thrombocytopeniában (HIT) szenvedő betegek thrombocytáinak funkcionális aktivitásával összehasonlítva, a vérelemezkek heparinexpozíciót követő aktivitása eltérő volt. Egészséges donorok esetében sem kicsi, sem nagy heparinkoncentráció nem okoz thrombocytaaktivációt, míg a HIT-ben szenvedő betegek vérelemezkei alacsony heparinszint mellett fokozottabban aggregálódnak, amit a magas heparinszint hatékonyan csökkentett. Ezzel szemben az oltás utáni thromboticus szövődmény

miatt vizsgáltak többségében heparinexpozíció nélkül is fokozott thrombocytaktivitást mutatnak ki, amelynek a mértéke nagy heparinkoncentráció mellett különbözőképpen csökkent.

A HIT mechanizmusa és a hasonló jelenségek miatt a kórkép leírására a vakcinával kiváltott immunthromboticus thrombocytopenia elnevezést (VITT) javasolták.

A betegek kezelése során a thrombocytopenia szubsztitúciós kezelése mellett prednizolon és nagy dózisú immunglobulin adását kísérelték meg, ami a vérelemezkeszám normalizálódásához vezetett. A véralvadás gátlására alacsony molekulásúlyú heparint (LMWH) alkalmaztak, majd K-vitamin-antagonista beállítás történt. Az LMWH mellett nem észlelték a hematológiai állapot súlyosbodására utaló eltéréseket. A betegek túlélését a hematológiai eltérések mellett a thrombosis következtében kialakult cerebrális vérzés és ischaemiás károsodás jelentős mértékben befolyásolta.

A német és osztrák szerzőktől származó második közlemény 11 beteg esetében észlelt VITT lefolyását foglalja össze. Ebben a csoportban (életkor 22–49 év) is a nőbetegek érintettsége volt a jelentősebb (8 versus 2). A vakcina beadásától a tünetek és a thrombocytopenia jelentkezéséig eltelt idő 5–16 nap volt. A tünetek egy esetben fatális intracranialis vérzést jeleztek, míg 10 esetben egy vagy több lokalizációban észlelt thrombosis alakult ki. A thrombosisok kilenc esetben cerebrális vénákat, három esetben splanchnicus vénákat érintettek. Három esetben pulmonalis embolia igazolódott. Öt betegnél észleltek disszeminált intravasculáris alvadási (DIC). Egy beteg esetében volt ismert thrombosis hajlam; von Willebrand-betegség, antikardiolipin antitestek és az V. faktor Leiden-mutációja. Ez a beteg és a többiek sem kaptak korábban heparinkezelést. A betegek többségétől rendelkezésre állt szérumminta, valamint ezen minták mellett további, thromboticus thrombocytopenia gyanúja miatt vizsgált, ChAdOx1 nCoV-19-vakcináción átesett beteg szérummintáit is elemezték. Így összesen 24 immunassay-pozitív minta vizsgálatát végezték el.

Mindegyik anti-PF4-heparin-pozitív beteg esetében a thrombocyták fokozott aktiválódását igazolták heparin hozzáadása nélkül is. Ez a jelenség nagy dózisú heparin, immunglobulin vagy Fc-receptor-blokkoló antitesttel gátlható volt.

A szemlélő kommentárja

A WHO 2021. májusi adatai szerint összesen 19 készítmény áll a fejlesztés és engedélyeztetés különböző fázisaiban. Az Európai Gyógy-

szergyűnökség öt oltást hagyott jóvá a SARS-CoV-2 elleni aktív immunizálásra, a súlyos légzőszervi megbetegedéssel járó Covid-19 kórkép megelőzésére. Ezek jellemzően a koronavírus tüskefehérjéje elleni immunválasz provokálását célozzák meg.

A forgalomba került oltóanyagok közül világszerte több mint 600 millió adagot adtak be, a teljeskörűen beoltottak száma 100 millió feletti. Az oltási stratégiák és a felhasznált oltóanyagok között jelentős különbségek láthatóak az országok eltérő oltási stratégiái szerint. Általánosságban elmondható, hogy ezek a stratégiák a fokozott expozíciónak kitett (egészségügyi dolgozók, közfeladatot ellátó állami alkalmazottak), valamint a nagy Covid-19-mortalitási rizikóval jellemezhető csoportokat helyezik előtérbe. Ez utóbbiak közé tartozik az idősek és a krónikus, elsősorban krónikus cardiovascularis megbetegedésben szenvedők immunizálása. Míg a SARS-CoV-2 elleni immunizálási stratégiák célja a tömeges, közösségi immunitás elérése, az említett kockázat szerinti rétegzés következtében a védőoltásban részesültek populációjában igen jelentős a thrombemboliás események szempontjából nagy kockázatú betegek aránya.

A thromboticus szövődmények jelentkezése gyakoribb a koronavírusos betegek között, mint a hasonló súlyosságú, de nem koronavírus okozta pneumonia miatt intenzív osztályon kezelt betegekénél. Több vizsgálat is beszámolt a stroke, illetve a pulmonalis embolia gyakoribb előfordulásáról. Covid-19-cel kórházba felvett betegek között szokatlanul nagy számban jelentkeznek a véralvadás zavaraiával kapcsolatos eltérések. Ezeket a jellegzetes eltéréseket Covid-19-coagulopathia néven foglalták össze. A thromboticus kockázat fokozódásában a véralvadási faktorok szintjében kimutatható mechanizmusok mellett egyéb hatások, így az érendothel károsodása, és a „citokinvihar” által fokozott trombogenitás is szerepet játszat.

A fentiek mellett az AstraZeneca adenovírus-alapú ChAdOx1 nCoV-19 vakcinájának alkalmazását követően klinikailag súlyos, a heparin által kiváltott HIT-re hasonlító, ritkán jelentkező, főleg fiatalabb nőket érintő, súlyos lefutású kórkép jelentkezését észlelték. A heparinkezelést követő thrombocytopenia reverzibilis eseteivel (HIT-I.) szemben az expozíciót követő 5 és 14-ik nap között jelentkező IgG indukálta immun-thrombocytopenia (HIT-II.) súlyos, életveszélyes thromboticus, ritkábban vérzéses szövődmények kiváltója.

A thrombocytopeniás thrombosisok jelentkezését 1-2 héttel a vakcináció után észlelték. A HIT-hez hasonló jelenségek körébe beletartozik

a HIT-II. esetében jellegzetes, a thromboticus események provokálásában kulcsszerepet játszó, vérlemezke-aktivációt előidéző, a kationos PF4 és az anionos heparin multimolekuláris komplexeire specifikus antitestek jelenléte. Az elmúlt években vált ismeretessé, hogy a heparin mellett más kiváltó tényezők, közöttük elsősorban anionos molekulák a HIT-hez hasonló kórképet válthatnak ki. Ezek közé tartozik a pentozán-poliszulfát, a szulfatált kondroitin-szulfát, és az angiogenezist gátló PI-88. Ugyanakkor HIT-hez hasonló kórkép jelentkezését polianionos expozíció nélkül is, bakteriális vagy vírusinfekció kapcsán is leírták. Ezeket az eseteket autoimmun HIT néven foglalták össze. Az autoimmun HIT eseteiben, szemben a valódi heparin indukálta kórképpel, a thrombocytopenia súlyosabb és gyakrabban jelentkezik disszeminált intravasculáris koaguláció. Szintén jellemző, hogy az érintett beteg széruma heparin hozzáadása nélkül is thrombocytáaggregációt provokál. Az AstraZeneca-vakcináció után észlelt hematológiai eltérések több ponton az autoimmun HIT-ben észleltekkkel mutatnak rokonságot. Fontos eltérés a HIT-tel szemben, hogy az LMWH adása fokozott aktivitás helyett gátolta a thrombocytáaktivációt, ami egybecseng a klinikai körlefelgyással, ahol az LMWH-kezelés előnyös hatását észlelték.

Továbbra is tisztázatlan kérdés, hogy a vakcinációra felhasznált készítmény melyik komponense provokálhatja az autoimmun HIT-hez hasonló kórkép kialakulását. Nem világos, hogy a PF4-heparin komplexszel reagáló antitestek az oltás erős gyulladáshoz ingere által indukált PF4 elleni autoantitestek, vagy a vakcina által indukált antitestek, amelyek keresztreakcióba lépnek a PF4-gyel és a vérlemezkékkel. A vizsgálatok során fokozott reaktivitást észleltek, amikor a betegek szérumát ChAdOx1 nCoV-19 jelenlétében adták vérlemezkékhez, azonban ez valószínűleg *in vitro* műtermék. A vektorként is használt adenovírusról korábban is ismert volt, hogy a vérlemezkékhez kötődik és aktiválja azokat. Azonban az oltásnál alkalmazott alacsony adenovírus-koncentráció és a tünetek jelentkezéséig eltelt idő alapján valószínűtlen a direkt thrombocytáaktiváción alapuló mechanizmus. Bár a közlemények az AstraZeneca-oltás utáni eseteket foglalták össze, az alkalmazott oltóanyagok közül nem ez az egyetlen, amellyel kapcsolatban a thrombocytopeniás thrombosis jelenségét észlelték. Ezek nagyon hasonlítottak a Vaxzevria AstraZeneca által kifejlesztett Covid-19-vakcina beadása utáni esetekre. A Janssen és Johnson & Johnson által kifejlesztett oltóanyag rekombináns SARS-CoV-2-tüskefehérjét kódoló, repli-

kációképtelen kompetens adenovírus 26 (Ad26) vektoros vakcina. Ez természetesen felveti annak lehetőségét, hogy a thromboticus események gyakoribb előfordulásában mind a fertőzést, mind az immunizációt követően a tüskefehérje játszana aktív szerepet. Mindez további vizsgálatokat igényel.

A VIII előfordulását vizsgáló közleményekből több, a gyakorló orvoslás számára levonható tanulságot is kiemelhetünk:

– Az immunizáláson néhány napja átesett betegekben észlelt thrombocytopenia és thrombosis képe vakcinációt követő adverz eseményt jelenthet.

– A diagnosztikát segíthetik a HIT felismerésében széles körben alkalmazott PF4-heparin-antitestek kimutatására használt ELISA-tesztek.

– Nagy dózisu immunglobulin (HIVIG) és antikoaguláns protokollok alkalmazása hasznos lehet a kórkép kezelésében.

– Az antikoaguláns-kezelésben, elsősorban a HIT kezelésében alkalmazott nem heparin antikoagulánsok alkalmazása javasolt, bár a leírt esetekben nem észlelték a hematológiai abnormitások fokozódását LMWH adása mellett.

Bár a ritka alvadási rendellenességek észleléséhez kapcsolódva számos ország korlátozta az AstraZeneca Covid-19-vakcina használatát, az Európai Gyógyszerügynökség továbbra is megnyugtatónak tartja a vakcina biztonságosságát. Miután a prothromboticus rendellenességről és thrombocytopeniáról főleg fiatalabb személyeknél számoltak be, az oltás alkalmazását 55 vagy 60 évnél fiatalabb személyek számára számos európai országban és Kanadában is felfüggesztették.

Az EMA 2021. március 31-i sajtótájékoztatóján ismertetett álláspontja szerint a helyzet folyamatos felülvizsgálata „nem azonosított specifikus kockázati tényezőket, amelyek (például életkor, nem vagy alvadási rendellenességek a kórelőzményben) ezeknek a nagyon ritka eseményeknek a kialakulásához vezetnének. Az oltás kiváltó szerepe nem bizonyított, de lehetséges, és ezért ebben az irányban további elemzés szükséges.”

Az ügynökség nyilatkozata megjegyzi: „Az EMA véleménye szerint az AstraZeneca-vakcina előnyei a Covid-19 megelőzésében, a kórházi kezelés és halál kockázatát is tekintetbe véve, felülmúlják a mellékhatások kockázatát.” De hozzáteszi: „Az oltottaknak tisztában kell lenniük e nagyon ritka vérrögképződés lehetőségével. Ha a termékismertetőben leírtak szerint alvadási problémákra utaló tünetek jelentkeznek, haladéktalanul orvoshoz kell fordulniuk és tájékoztatniuk kell az oltást végző egészségügyi szakembereket.”

Statinok hatása a Covid-19 kimenetelére

Tan WYT, Young BE, Lye DC, Chew DEK, Dalan R. Statin use is associated with lower disease severity in COVID-19 infection. *Sci Rep* 2020;10(1):17458.

Szemlélte: dr. Reinhardt István

ASARS-hoz és a MERS-hez hasonlóan, a Covid-19 megbetegedésre is jellemző a gyulladáshoz kapcsolódó reakció és az immunválasz szabályozási zavara. Súlyos lefolyású esetekben megemelkedik a gyulladáshoz kapcsolódó citokinek koncentrációja, a neutrophil granulocyták száma, és lymphopenia alakul ki. A súlyos Covid-19 többek között hyperinflammatoricus állapottal, cardiovascularis zavarokkal és a vénás thromboembolisatio fokozott kockázatával jellemezhető.

Több összefüggés is utal arra, hogy a dyslipidaemia kezelésére használt statinok befolyásolhatják a Covid-19-re jellemző patofiziológiai folyamatokat. A dyslipidaemia kialakulásában szerepet játszhatnak gyulladáshoz kapcsolódó folyamatok. A statinok számos, nem fertőzőes eredetű állapotban ismertén csökkentik a citokinszintet. A hosszú távú statinkezelés javítja a bakteriális pneumonia és az influenza kimenetelét. Egy kontrollált vizsgálat eredményei szerint az influenza kezelésére adott atorvastatin szignifikánsan csökkentette a keringő gyulladáshoz kapcsolódó citokinek szintjét.

A súlyos Covid-19 kialakulásában a cukorbetegség, a hipertónia és a szív- és érrendszeri megbetegedések kockázati szerepét taglaló irodalom tekintélyes. Bár a dyslipidaemia szorosan összefügg a diabétesszel, a hipertóniával és a cardiovascularis megbetegedésekkel, eddig nem azonosították a Covid-19 független rizikótényezőjeként. Egy szingapúri kutatócsoport azt a kérdést vizsgálta, hogy létezik-e kapcsolat a dyslipidaemia és a Covid-19-cel összefüggő gyulladáshoz kapcsolódó folyamatok között, és befolyásolja-e a hosszú távú statinkezelés a betegség súlyosságát.

A retrospektív kohorszvizsgálat adatforrásául a szingapúri Fertőző Betegségek Nemzeti Központjának adatbázisa szolgált. Az elemzésbe 2020 januárja és áprilisa között kórházi kezelésben részesült, polimeráz-lánreakciós teszttel (PCR) igazoltan Covid-19-ben szenvedő betegeket válogattak be. Korábban ugyanezen a csoporton tanulmányozták a diabétes és a hipertónia gyógyszeres kezelését, valamint a Covid-19 kimenetele közötti összefüggéseket.

A beválasztott betegek (átlagéletkora 46 év) több mint fele (56%-a) kínai, 11-11%-a indiai vagy maláj származású volt. Mintegy 11%-uk szenvedett cukorbetegségben, majdnem ötödük (19%) hipertóniában.

A 717 fős mintában 156 (21,8%) volt dyslipidaemiás. A dyslipidaemiás betegek jellemzően idősebbek voltak [62,5 év; interkvartilis tartomány (IQR): 55–68 év vs. 37 év; IQR: 27–52 év], és több volt köztük a maláj nemzetiségű (18,6% vs. 8,9%), mint a nem dyslipidaemiás csoportban. A dyslipidaemiások között magas arányban fordult elő diabétes (37%), hipertónia (59%), és mintegy negyedrészüket (24%) szenvedett atheroscleroticus cardiovascularis betegségben. Ez utóbbi megítélésére a kórelőzményben szereplő ischaemiás szívbetegségből, stroke-ból vagy perifériás érbetegségből következtek.

Gyulladáshoz kapcsolódó markerek tekintetében a dyslipidaemiás betegeknél magasabb C-reaktív proteín-, laktát-dehidrogenáz- és prokalcitonin-szinteket mértek. Az összfehérvérsejtszám és ezen belül a neutrophilszám szintén magasabb volt a dyslipidaemiában szenvedőknél, ugyanakkor alacsonyabb lymphocytaszámot regisztráltak.

A dyslipidaemiás betegek nagyobb valószínűséggel szorultak oxigénpótlásra, intenzív ellátásra, invazív lélegeztetésre, és nagyobb volt a halálos kimenetel kockázata is ($p < 0,05$).

A nemmel, életkorral és etnikummal korrigált adatok szerint a dyslipidaemia a gyulladáshoz kapcsolódó markerek közül a fehérvérsejtszámmal és a neutrophilek számával mutatott összefüggést, más paraméterekkel nem.

A hyperlipidaemiás betegek túlnyomó többsége (97%-a) statinkezelés alatt állt, mintegy 8%-uk kapott fibrátot és 6%-uk ezetimibet. A statinkezelés hatását a vizsgált kimenetelre beágyazott esetkontroll-elemzéssel értékelték. Ennek során a diabéteses és hipertóniás betegek kizárásával 40, statinnal kezelt és 509, statinkezelésben nem részesült mintát hasonlítottak össze. A statinkezelés alatt állók több mint ötöde (22,5%-a) szenvedett atheroscleroticus eredetű

cardiovascularis betegségben, vesebetegségük vagy más komorbiditásuk nem volt.

A hasonló esélyek elvén számított logisztikus regressziós modellek azt mutatták, hogy a statint szedők kisebb eséllyel kerültek intenzív osztályos kezelésre, mint a statint nem szedők. [Átlagos terápiás hatás együtthatója – a kockázati különbség: $-0,12$ ($-0,23$, $-0,01$); $p = 0,028$].

Az eredmények alapján tehát a statinkezelés kapcsolatban áll a Covid-19 megbetegedés kedvezőbb kimenetelével. Egy nagy létszámú tanulmányban, Kína Hupej tartományából korábban arról számoltak be, hogy a statinhasználat a Covid-19-fertőzés alacsonyabb mortalitásával mutatott összefüggést. Egy másik retrospektív vizsgálat azt jelezte, hogy az atorvastatin csökkentette az intenzív osztályon ápolat Covid-19-betegek halálozását. Egy ápolási intézményben lakókkal végzett kutatásban pedig azt tapasztalták, hogy a statinhasználat mellett nagyobb a tünetmentesen lezajló fertőzés esélye.

A lipidek és a koleszterinben gazdag membránterületek fontos szerepet játszanak a SARS-CoV-2 tüskefehérjéje, valamint a sejtek felszínén található angiotenzinkonvertáló-enzim-2 (ACE-2) közti kölcsönhatásban. A nagyobb szöveti koleszterinnek szerepe lehet az idős betegeknél tapasztalható SARS-CoV-2 iránti fokozott fogékonyságban azáltal, hogy elősegíti a vírus és az ACE-2 összekapcsolódását és a vírus endocitózist.

A sejtbe történő behatolást követően az RNS-vírusok replikációjához intracelluláris koleszterin és zsírsavak szükségesek. Igazolták például, hogy dengue-vírussal történő fertőződést követően megnő a sejtek koleszterinkoncentrációja. Ezzel összefüggésben megemelkedik az alacsony sűrűségű lipoproteinek (LDL) szintje, és egyidejűleg a HMG-CoA-reduktáz intracelluláris aktivitása.

Pontosan harminc évvel ezelőtt jelent meg *Mabuchi* és munkatársai közleménye, amelyben arról számoltak be, hogy a statinok csökkentik az LDL-koleszterin koncentrációját a HMG-CoA-reduktáz enzim gátlása révén. Az elmúlt három évtized alatt a statinok a legszélesebb körben alkalmazott lipidcsökkentő gyógyszerként váltak, ma pedig a HMG-CoA-reduktáz gátlása a SARS-CoV-2 elleni küzdelemben lehetnek hasznunkra.

A szemlézett közlemény egyik megállapítása volt a fehérvérsejtszám és neutrophilszám szignifikáns emelkedése dyslipidaemiás betegekben. A dyslipidaemia és a hosszú távú cardiovascularis szövdmények közti összekötő láncszem a gyulladás. A statinok az LDL-szint csökkentésétől függetlenül bizonyítottan jelentős pleiotrop gyulladásgátló és immunmódosító hatással ren-

delkeznek, amelyet például reumatológiai megbetegedésekben is kimutattak. Alkalmazásuk járulékos előnyt jelenthet bakteriális szepszisben, közösségben szerzett pneumoniában és influenzában.

Covid-19-ben a betegség súlyos kimenetele szoros összefüggést mutat a gyulladással és a citokinviharral. A statinok blokkolhatják azokat a molekuláris mechanizmusokat – így az NF- κ B, az NLRP3-inflammasomák és a TLR-jelpálya által közvetített gyulladással útvonulatokat –, amelyek a súlyos Covid-19-betegeknél tapasztalt citokinvihar kialakulásában kulcsszerepet játszanak.

A Covid-19-cel összefüggő szív- és érrendszeri szövdmények kapcsolatban állhatnak a SARS-CoV-2 vírusnak az ACE-2 expressziójára és működésére kifejtett közvetlen érrendszeri hatásával. Fatális kimenetelű Covid-19-betegeknél endotheliitist és endothelialis diszfunkciót mutattak ki a coronariákban és az érpálya számos pontján. Több esetben akut coronariaesemények – infarktus és thromboembolisatio – alakultak ki olyan betegeknél, akiknek előzőleg nem volt ischaemiás szívbetegsége.

Jól ismert a statinok protektív hatása a coronariabetegség kialakulásában, amelynek hátterében az endothelialis diszfunkció mérséklése és a következményes atheroscleroticus patomechanizmusok gátlása áll. Felmerült annak a gyanúja is, hogy a Covid-19-ből történt felgyógyulás után a dyslipidaemiás betegeknél fokozódhat az atheroscleroticus eredetű súlyos események kockázata. Ehhez hasonló jelenség egyébként ismeretes: influenzás fertőzést követően szignifikánsan nő a myocardialis infarktus kockázata. Ezek az összefüggések felvetették annak lehetőségét is, hogy a Covid-19 átvészélése után a cardiovascularis kockázat mérséklésére megfontolandó lehet a statinkezelés intenzifikálása.

Összességében az a vizsgálat konklúziója, hogy Covid-19 átvészélése után dyslipidaemiás betegeknél a statinkezelés feltétlenül folytatandó, mivel a súlyos lefolyású Covid-19 számottevő cardiovascularis komorbiditással jár, és a betegséget követően a szív- és érrendszeri kockázat fokozódik.

Vizsgálatuk hiányosságaként a szerzők elismerik, hogy a lipidfenotípussal való esetleges korreláció vizsgálatához nem készült a betegek felvételekor kvantitatív lipidprofil, illetve nem vizsgálták a korábbi lipidprofil, a maximális LDL-koleszterin-szint és a Covid-19 súlyossága közötti esetleges összefüggéseket. A vizsgált betegcsoport létszáma és a kedvezőtlen kimenetelek aránya alacsony volt, ami csökkent a bizonyítás statisztikai erejét és a következtetések általáno-

síthatóságát. További torzítás forrása lehet, hogy a statinnal kezelt betegeknél nagyobb valószínűséggel alakulhat ki súlyos cardiovascularis megbetegedés, mint a statinnal nem kezeltéknél.

A szemlélő kommentárja

Több elemzés és retrospektív kutatás is felvetette, hogy a statinok alkalmazásának milyen előnyei lehetnek a Covid-19 kimenetelére. Egy csaknem 9000 beteg adatait összegző metaanalízis szerint az előzetes statinhasználat mintegy 30%-kal mérsékelte a súlyos vagy halálos lefolyású Covid-19 valószínűségét (1). Hangsúlyozni kell azonban, hogy a kedvező esetek túlnyomó többségében a betegek már eleve statinkezelés alatt álltak, és a Covid-19 jelentkezésekor de novo kezdett statinterápia előnyére egyelőre nincs bizonyíték.

Az előzetes és kedvező statinkezelés pontos magyarázata egyelőre nem tisztázott, számos hatásmechanizmus jöhet szóba.

Szív- és érrendszeri összefüggések

Már a pandémia korai szakaszában ismertté vált a Covid-19 szoros összefüggése a cardiovascularis rendszerrel. A szív- és érrendszeri alapbetegségek egyértelműen növelik a Covid-19 morbiditását és mortalitását, egyben a keringési rendszer a vírusnak is az egyik jellemző támadáspontja. A súlyos Covid-19 akut szakaszában szignifikáns myocardialis károsodás mutatható ki, emelkednek a myocardialis biomarkerértékek, a nagy érzékenységgű cardialis troponin-I (hs-cTnI) is, továbbá EKG-eltérések, szívultrahanggal detektálható rendellenességek észlelhetők (2). A hs-cTnI értéke a halálos kimenetelű Covid-19-ben szenvedőknél szignifikánsan magasabb, mint a túlélőknél. Mivel a hs-cTnI értékének emelkedése mellett más biomarkerek (D-dimer, IL-6, ferritin, LDH) szintje is növekszik, a pandémia korai szakaszában tisztázatlan volt, hogy a cardiovascularis érintettség a citokinvihar része-e, vagy egy önálló, szívizom-károsodással járó virális myocarditis, vagy stresszes eredetű cardiomyopathia (2). A járvány előrehaladtával módosult a betegség cardiovascularis megnyilvánulásával és a szívizom-károsodás etiológiájával kapcsolatos felfogás is. Mintegy 20%-kal csökkent a Covid-19-ben a myocardialis infarktus aránya, és a közvetlen myocardialis infekció patomechanizmusát nem sikerült igazolni (1). A Covid-19 cardialis manifestációját ma már elsősorban közvetett, hypoxia, hypotonia, tachycardia, arrhythmia és

thromboembolisatio következtében kialakuló másodlagos szívizom-károsodásnak kell tekinteni (1).

A lipidek szerepe

A lipidek és a koleszterin fontos szerepet játszanak a vírusfertőzésekben. A SARS-CoV-2 endocytosisának kiindulópontjául szolgáló ACE-2 a sejtmembrán koleszterinben gazdag területeire lokalizálódik, és a vizsgálatok szerint a membrán koleszterintartalma befolyásolja a vírust a sejtekbe történő behatolásban. Az eddigi eredmények alapján a súlyosabb lefolyású Covid-19 szignifikáns kapcsolatban áll az alacsonyabb teljes koleszterin-, LDL-koleszterin-, HDL-koleszterin- és trigliceridszintekkel. Az összefüggés lehetséges magyarázata szerint a sejtekbe történő behatolásnál a vírusnak szüksége van lipidekre. Ugyanakkor nem ismertek olyan adatok, amelyek szerint a statinok lipidcsökkentő hatása súlyosbítaná a Covid-19 kimenetelét (1). Egy retrospektív elemzés azt találta, hogy a Covid-19 előtt szedett statinok jelentős mértékben, mintegy 70%-kal mérsékeltek a súlyos lefolyású betegség kockázatát (3). A tapasztalatok ellenére, elméletileg a statinok az ACE-2 szintjének emelésével növelhetik is a vírussal szembeni fogékonyságot, ezért az ezzel kapcsolatos elképzelések további kutatásokat igényelnek.

Vírusellenes hatás

A statinok in vitro egyes vírusellenes szerekekhez (lopinavir, nelfinavir, favipiravir) hasonló mértékben, sőt esetenként erősebben gátolják a vírusfehérjék poszttranszlációs módosításaiban központi feladatot betöltő fő proteáz (M^{pro}) működését. A legerősebb közvetlen proteázgátló hatást a pitavastatin, a rosuvastatin, a lovastatin és a fluvastatin mutatta (1). Emellett egyes statinok a vírus RNS-dependens RNS-polimerázát is gátolják (1). Összességében a statinok közvetlen vírusreplikációt gátló hatása ígéretes terápiás irány lehet, amelyet további vizsgálatokkal kell tisztázni.

Gyulladáscsökkentő hatás

Számos korábbi vizsgálat és metaanalízis egyértelműen bizonyította a statinok gyulladáscsökkentő pleiotrop hatását.

A vírus fő belépési helyeként szolgáló ACE-2 az angiotenzin-II lebontásával nemcsak a vérnyomás szabályozásában tölt be fiziológiásan fontos szerepet, hanem gyulladáscsökkentő, vasodilatációs és antifibroticus hatással is rendelke-

zik. A Covid-19 állapotmodelljében a betegség során az ACE-2 szintje szignifikánsan csökken, ami arra utal, hogy az ACE-2 érintett lehet a gazdaszervezetben lejátszódó gyulladási folyamatokban (1). A gyulladási válasz csökkentésére jelenleg is zajlik humán rekombináns ACE-2-vel egy klinikai vizsgálat súlyos Covid-19-betegekkel.

A statinok lehetséges kedvező hatásában annak is része lehet, hogy a vírus által kiváltott gyulladást az ACE-2 serkentésével ellensúlyozzák. A statinok gyulladáscsökkentő hatásának terápiás felhasználása korábban, az Ebola-fertőzés kapcsán is felmerült, amelyben a statinok javították a prognózist és csökkentették a halálozást (1).

A Covid-19-ben tapasztalható immunválasz során az egyik lehetséges jelút a Toll-like receptor 4 (TLR4) aktiválódásán keresztül vezet a proinflammatoricus citokinek termelésének felerősödéséhez. Mivel egyes statinok gátolják a

TLR4 expresszióját és működését, elméletileg ennek révén is csökkenthetik a gyulladási folyamatokat.

A statinok ismert módon gátolják a macrophagok migrációját az atheroscleroticus plakkokba. Covid-19-ben a károsodott tüdőbe nagyszámú macrophag vándorol. Nem kizárt, hogy a macrophagok aktiválódásának gátlása is hozzájárul a statinok Covid-19-ben tapasztalt kedvező hatásához.

Antithromboticus hatás

A Covid-19 egyik jól ismert szövődménye a fokozott thrombosisveszély. Számos korábbi kutatás foglalkozott a statinok antikoagulációs hatásaival. Jóllehet ennek kapcsán még számos kérdés tisztázatlan, a thromboembolisatio gátlása szintén előnyös lehet Covid-19-ben a hiperkoagulábilis állapot és a betegség kimenetelének javításában (4).

Irodalom

1. Pawlos A, Niedzielski M, Gorzelak-Pabiś P, Broncel M, Woźniak E. COVID-19: Direct and indirect mechanisms of statins. *Int J Mol Sci* 2021;22(8):4177. <https://doi.org/10.3390/ijms22084177>
2. Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, Sayer G, Griffin JM, Masoumi A, et al. COVID-19 and cardiovascular disease. *Circulation* 2020;141(20):1648-55. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941>
3. Daniels LB, Sitapati AM, Zhang J, Zou J, Bui QM, Ren J, et al. Relation of statin use prior to admission to severity and recovery among COVID-19 Inpatients. *Am J Cardiol* 2020;136:149-55. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.09.012>
4. Ferrari F, Martins VM, Teixeira M, Santos RD, Stein R. COVID-19 and thromboinflammation: Is there a role for statins? *Clinics (Sao Paulo)* 2021;76:e2518. <https://doi.org/10.6061/clinics/2021/e2518>

A Covid-19 betegség bőrtünetei

JUHÁSZ ISTVÁN



COVID-19 SKIN SYMPTOMS

A világvárvány alatt, jelen sorok írásakor Magyarországon már a harmadik fertőzőési hullámban fellépő SARS-CoV-2 által okozott Covid-19 megbetegedéshez társulón számos bőrtünet jelentkezését figyelték meg. Ezek legtöbbször vírusexanthemák, urticariform kiütések, kisebb-nagyobb hólyagok, perniosiszerű tünetek, változó súlyosságú vasculopathiás jelenségek lehetnek, de pityriasis roseát, esetleg erythema multiformét utánzó, vagy Kawasaki-betegségre jellemző bőrtünetek képében is megjelenhetnek. Egy részük a bőr elsődleges fertőzöttségét jelzi a Covid-19-ben szenvedőkön, más részük csupán a respiratorikus rendszer megfertőződése utáni másodlagos tünet vagy éppen a fertőzésre adott immunválasz jele. A változatos, néha enyhe lefolyású betegséghez társult, máskor a kritikus állapotú betegeken látható legfontosabb, leggyakrabban előforduló bőreljenéseket kívánja számba venni ez a tanulmány. Számos hipotézis látott napvilágot ezek keletkezéséről, ennek ellenére a szakirodalom még adós az evidenciákon alapuló adatokkal, illetve magyarázatokkal. A bőr tüneteinek ismerete fontos lehet a betegségek felismerésében, és ezen keresztül hozzásegíthet a Covid-19-ben szenvedő betegek azonosításához, a megfelelő járványügyi intézkedések mielőbbi megtételéhez, a szükséges terápia megválasztásához.

We observed many coronavirus associated skin symptoms during the 3rd wave of the COVID-19 (Sars-CoV-2) pandemic in Hungary. The skin lesions include viral exanthems, urticariform rash, vesicles of different size, pemphig-like lesions, vasculopathic phenomena of various stages of severity or skin symptoms like pityriasis rosea or erythema multiforme as well as rash resembling Kawasaki's disease. Some of these indicate the presence of primary skin infection caused by the COVID-19 viral infection others may be lesions accompanying respiratory tract infection or may be manifestations of the patient's immune response.

The focus of the present study has been the most prevalent skin symptoms including the mildest to the most severe forms. Numerous hypotheses have been come up regarding the origin of these skin lesions but no clear explanations have been published in the relevant evidence-based medical literature. Diagnosing skin manifestations associated with COVID-19 infection may be helpful to identify infected patients, start appropriate therapy and implement preventive public health measures in a timely fashion.

Covid-19, SARS-CoV-2, bőrtünetek

COVID-19, SARS-CoV-2, cutaneous symptoms

dr. JUHÁSZ István (levelezési cím/correspondence): Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Bőrgyógyászati Klinika és Debreceni Egyetem FOK, Nem Önálló Műtéttani Koordinációs Tanszék/University of Debrecen, Clinical Center, Department of Dermatology and UD Faculty of Dentistry, Coordinating Department of Surgery; H-4032 Debrecen, Nagyterdei krt. 98. E-mail: ji@med.unideb.hu

Érkezett: 2021. március 25.

Elfogadva: 2021. május 11.

A vírusfertőzések gyakorta járnak bőrtünetekkel, amelyek néha jellegzetesek, mint a legtöbb fertőző gyermekbetegség esetében. Máskor azonban a látat és az infekcióra jellemző általános tüneteket jellegtelen bőrkiütések kísérik, és megszületik az infekció vírusa nem specifikus diagnózis anélkül, hogy tisztázódna, a fertőzést pontosan melyik vírustörzs okozza. A világvárványban, jelen sorok írásakor Magyar-

országon a harmadik fertőzőési hullámban lévő SARS-CoV-2 által okozott Covid-19 megbetegedés kapcsán számos bőrtünet jelentkezését figyelték meg és dokumentálták. Ezek legtöbbször vírusexanthemák, csalánkiütést utánzó urticariform kiütések, hólyagcsák, pemphig/perniosiszerű tünetek, vasculopathiás jelenségek, pityriasis rosea, valamint erythema multiforme-szerű bőrtünetek és Kawasaki-betegségre jellem-

RÖVIDÍTÉSEK

Covid-19: koronavírus-betegség 2019
 EM: erythema multiforme
 INT: nemzetközi előfordulási gyakoriság
 MIS-C: Multisystem Inflammatory Syndrome of
 Childhood
 MO: magyarországi előfordulási gyakoriság
 PIMS: Pediatric Inflammatory Multisystem Synd-
 rome
 SARS-CoV-2: súlyos akut légzőszervi szindróma-
 koronavírus 2
 SDRIFE: szimmetrikus intertriginosus flexuralis
 gyógyszerexanthema

ző bőrelváltozások. Az alábbiakban a legfonto-
 sabb, leggyakrabban előforduló bőrjelenségek
 következnek.

A Covid-19 kapcsán egy korai, Kínából szár-
 mazó közlés (1) még mindössze 0,2%-os bőr-
 érintettségéről tett említést, ezt követően azon-
 ban a publikációkban növekedett ez az arány és
 valójában akár 60%-os bőrintettség is reális
 lehet (2). A pandémia során megfigyelték, hogy
 a bőrtünetek előfordulása az európai és az észak-
 amerikai populációban gyakoribb volt, mint az
 ázsiai országok lakosainál (3). Az egyes bőrtü-
 netek valós gyakoriságát pontosan nem lehet meg-
 állapítani, ezért két, 2021-ben megjelent kitűnő
 összefoglaló írás idevonatkozó adatait említem
 meg az egyes bőrjelenségeknél. A nemzetközi
 adatok Wang és Worswick – a témába vágó 63
 közlemény metaanalízisének alapján írt – cikké-
 ből (4) származnak, míg a hazai referenciaként
 használható gyakorisági adatokat Veres, Szabó és
 munkatársainak közleménye tartalmazza (5). [A
 nemzetközi gyakoriság „INT” alatt így az érten-
 dő, hogy a metaanalízisbe bevont közlemények
 az illető tünetcsoportot milyen arányban említik,
 míg a magyarországi gyakorisági adatok (MO)
 forrása – ott, ahol ez elérhető – a Heim Pál kór-
 ház statisztikája.]

Vírusexanthemák

Típusosan foltokat és göbcséket, esetleg morbil-
 liform bőrvörösséget mutató kiütések találhatók
 a betegek jelentős részénél (INT: 28,5%; MO:
 47%), amelyek többnyire az általános tünetekkel
 együtt jelennek meg, de meg is előzhetik a többi
 tünet jelentkezését (1). Az egyes konkrét bete-
 gek esetében a domináns tünet morfológiája
 alapján az adott kórkép elnevezése tovább fino-
 mítható: például erythemato-, maculopapulosus,
 vagy morbilliform tünetekkel járó vírusinfek-



1. ábra. A kétéves fiúgyermek panaszai hőemelkedéssel
 kezdődtek, majd 2 nap elmúltával maculopapulosus ki-
 ütések jelentek meg a testén, hurutos tünetek, köhögés
 kíséretében. A göbcsék nyomásra nem halványodnak
 el, bevérzéses jellegűek. Az elvégzett SARS-CoV-2
 PCR-teszt pozitív lett (dr. Várvolgyi Tünde, Debren-
 ceni Egyetem, Bőrgyógyászati Klinika anyagából)

ciók. A tünetek kialakulásához a patogén vírus-
 nak jelen kell lennie a bőrben. Alapvető megfi-
 gyelés, hogy a vírusos beteg fertőzőképessége a
 vírusexanthemák fennállása idején a legnagyobb.
 A leggyakoribb, hogy a törzsön vannak a kiüté-
 sek, gyakori társuló tünet a viszketés (1. ábra).
 Fontosabb szövettani eltérés a felszíni kis erek
 körüli lymphocytás beszűrődések, emellett a
 papillaris irha oedemája és a hám spongioticus
 átalakulása lehetnek jelen az elváltozások terüle-
 tén. Többnyire külön terápiát nem igényelnek,
 esetlegesen antihisztamin vagy intravénás szte-
 roid adását tehetik szükségessé.

Csalánkiütést utánzó (urticariform) kiütések

Az akut – 6 hétnél rövidebb ideig fennálló – csa-
 lánkiütés nagyon gyakori Covid-19 megbetege-
 déstől függetlenül is, és a populáció csaknem
 ötödét érinti. A Covid-19 megbetegedéshez is
 gyakorta (INT 25,4%) társul, főleg az általános
 tünetek megjelenését követően, de leírták a

víruspozitivitás mellett jelentkező egyetlen tünetként is (6). A szokványos antihisztamin-kezelés enyhítheti a tüneteket, de spontán is megszűnnek 7–10 nap alatt. A szövettani kép itt is perivascularis lymphocytás infiltrátumot és az írha felső rétegének oedemáját mutatja, eosinophil sejtekkel kiegészülve.

Hólyagos bőrtünetek

A bőr felszínén, a hám rétegeiben, vagy közvetlenül a hám alatt jelentkező, általában 1 cm-nél kisebb, folyadékkal telt réseket vagy felfújtt zsákokat nevezzük hólyagcsáknak. Egyes vírusfertőzések, mint például a varicella-zoster, a herpes simplex, az ECHO-vírus- és a Coxsackie-vírus-infekciók közismerten gyakran társulnak apró hólyagok megjelenésével. Covid-19 megbetegedésben a varicellaszerű hólyagok képződése jellemző a törzsön, esetleg a végtagokon, de a valódi varicellától eltérően ezek akár monomorf hólyagcsák formájában is mutatkozhatnak (7). A jelenség ritkán társul Covid-19-hez: 1,1% (8) (INT 14%). A szövettani vizsgálat atrophias epidermist, a basalis sejtréteg vakuolizáltságát és dyskeratoticus, több magvú keratinocytákat mutat.

Pernio- (fagyás) vagy pernioszerű tünetek

Fagyos hideg hatására vöröses, vagy legtöbbször lilás-livid elszíneződést mutató daganatok alakulhatnak ki az acrákon. Fagyáshoz hasonló tünetek megjelenése előfordulhat stresszhelyzetekben, nedves környezetben, akár jóval fagypont fölött is, sőt ez gyakran társulhat autoimmun kórképekhez is. A Covid-19 megbetegedéssel gyakori együttes jelentkezése (INT: 32%) miatt hamar elterjedt a Covid-lábujj kifejezés. Egyes megfigyelések szerint ez a leggyakoribb bőrtünet az európai és az észak-amerikai populációban, míg a közölt ázsiai eseteknél kifejezetten ritkaságszámba megy (3). Említésre méltó az érintettek fiatal átlagéletkora, bőrtüneteik fájdalomossága és az általános tünetekkel szinkronban, vagy akár egy-három héttel később történő megjelenése (9); sőt megfigyelték a bőrjelenséget Covid-19-re jellemző általános tünetek nélkül is (2. ábra). A leggyakoribb hisztopatológiai jelenség az epidermis vakuolizációja esetlegesen necroticus keratinocytákkal, az írha több rétegét is érintő, oedemával járó perivascularis és periadnexalis lymphocytás infiltráció. A kapillárisok microthrombosisa előfordulhat, de nem törvény-

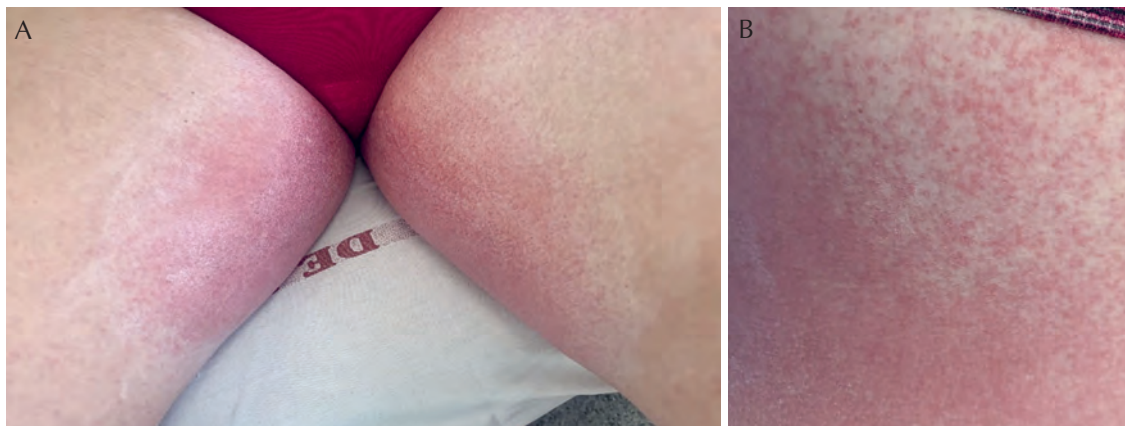


2. ábra. A 75 éves nőbeteg anamnézisében akut myeloid leukaemia miatt hematológiai gondozás szerepel. CT-vel igazolt kétoldali pneumonia és jobb oldali hydrothorax miatt hospitalizáció, SARS-CoV-2-pozitivitás miatt a Covid-osztályon. Testszerte maculopapulosus bőrtünetek jelentkeztek, valamint mindkét láb ujjainak feszítő felszínén pernioszerű kisujjbegynyi szabálytalan alakú halványvörös-livid foltok és csomók voltak láthatók (Covid-lábujj) (dr. Csehely Csilla és dr. Báló András, JAOK, Nyíregyháza anyagából)

szerű, így ellentmond a tünetek olyan értelmezésének, hogy kialakulásukat az acrákon lassult keringés és egyidejű kóros vérrögképződés magyarázná.

Vasculopathiás jelenségek

A Covid-19 kórképéhez társulva jelentkező lokális keringési zavarra utaló vasculopathiás jelenségek skálája jellemzően igen széles: purpurák, livedo, acrocyanosis, thrombosis, akár necrosisig fokozódó bőrishaemia kísérelheti a betegséget az esetek egy részében (INT: 22%). A törzsön és a végtagokon mutatkozó livedo enyhébb, szabályos hálózatot mutató formája (livedo reticularis) gyakoribb, a bizarr mintázatot adó, az erek súlyos fokú gyulladására utaló livedo racemosa viszonylag ritkább. Az acrocyanosis, ischaemia, necrosis jelentkezésére elsősorban a kéz és a láb ujjain számíthatunk. Súlyosabb érelváltozások a gépi lélegeztetést igénylő, légzési elégtelen-



3. ábra. Vasculopathiás bőrjelenségek egy 13 éves leánygyermeknél, kimutatott SARS-CoV-2-fertőzéshez társulóan. Purpurák láthatók szimmetrikusan a törzsön, a végtagok bőrén, a fenéktájon és a hajlatokban. Szimmetrikus intertriginosus flexuralis gyógyszerexanthemára (SDRIFE) emlékeztető kép, amelynek másik elnevezése a jellemző fenéktáji pirosság miatt: „baboon-szindróma”. A) A purpurák típusos intertriginoszerű lágyékhajlati (fenékre is terjedő) lokalizációja. B) Az apróelemű purpurák közeli felvételen (dr. Várvoölgyi Tünde, Debreceni Egyetem, Bőrgyógyászati Klinika anyagából)

ségben szenvedő betegek bőrén, általában a szignifikáns hypoxia jeleként értelmezhetők (10). A jelentős ischaemia, necrosis képében mutató vasooclusiv tünetek a betegség súlyosabb lefolyását vetítik előre. Purpurák a végtagok bőrén, vagy a glutealis régióban, esetleg a hajlatokban mutathatók. Néha a kórkép a szimmetrikus intertriginosus flexuralis gyógyszerexanthemára emlékeztet (SDRIFE), amely szisztémás gyógyszer, vagy kontakt tényező hatására keletkező IV. típusú késői túlérzékenységi reakció (11). A kórkép a farpofák páviánra emlékeztető pirossága miatt a „baboon-szindróma” nevet is viseli (3. ábra). Covid-19-betegeknél a petechiák területéből végzett próbabiopszia felszínes perivascularis lymphocytás infiltrációt mutat vörösvértest-extravázációval és oedemával, parakeratosisal, thrombosis nélkül (12).

Pityriasis rosea-szerű bőrtünetek

Ritkán, de a Covid-19 megbetegedést pityriasis roseára emlékeztető kiütések megjelenése kíséri (INT: 5%). A többnyire fiatalok törzsén szimmetrikusan, „karácsonyfát” utánozóan, a bőr hasadási vonalainak megfelelően mutató számos halvány vörös, szélein hámlást mutató, ovális folttal járó bőrbetegséget mai ismereteink szerint a bőrkozmetikumok általi irritáció, és/vagy a humán herpeszvírus 6 vagy 7 reaktivációja okozza. A szövettani vizsgálat a nem Covid-19-hez társuló bőrtüneteknél is jelen lévő fokális parakeratosis és spongiosis mutatja lymphocytákból és histiocytákból álló irhabesűrűséggel és Langerhans-sejtekből álló fészkekkel (13).

Erythema multiforme-szerű bőrtünetek

Az erythema multiforme (EM) heveny, fertőzésekhez vagy gyógyszereszedéshez társuló, legtöbbször spontán gyógyuló, néha nyálkahártyatüneteket is okozó hiperszenzitivitási reakció. A jellemző kokárda- vagy targetszerű kiütések megjelenéséről Covid-19 betegségben több közlemény is beszámolt (INT: 12%). A tünetek a típusos EM-től eltérően apró eleműek és kevésbé kiterjedtek is lehetnek (9). A szövettani kép is mutathat eltéréseket: interface dermatitis lehet jelen necroticus keratinocyták nélkül, a lymphocytás infiltrátum az ekrin mirigyek mentén a subcutisig terjedhet, és vasculopathiás jelenségekkel társulhat (14).

Kawasaki-betegségre jellemző bőrtünetek

A Kawasaki-betegség ismeretlen eredetű, gyermekkorban jelentkező, nyirokcsomó-megnagyobbodással, magas lázzal, conjunctivitissal, kanyaróra jellemző kiütésekkel, kéz-láb duzzanattal és málnanyelvvél járó kórkép, amelynél a fő patológiás történés a kis és közepes kaliberű erek gyulladása. Különösen veszélyes lehet, ha a kórkép a szív koszorúereinek gyulladásával jár, amely az esetek 2%-ában akár halálhoz is vezet. A SARS-CoV-2-pandémia alatt jelentősen megnövekedett a Kawasaki-betegséghez hasonló tünetek jelentkezése a beteg gyermekek körében (15) (INT: 4%). A szerencsére még így is ritka,

a Covid-19-fertőzéshez köthető ilyen esetek megjelenése azonban általában a Kawasaki-megbetegedéstől némileg eltérő; magasabb életkorban, akár serdülőkorban alakulnak ki, és jellemzően súlyosabb lefolyásúak. Helyesebb az ilyen esetek terminológiájában a Multisystem Inflammatory Syndrome of Childhood (MIS-C) vagy a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome (PIMS) megnevezés használata (5). Jellemző a hasi és szívtünetek halmozott jelentkezése, és sokszor a vírusfertőzés csak retrospektíve, az ellenanyagok kimutatásával igazolható (5).

Megbeszélés

A koronavírusok ismert módon elsősorban az orr nyálkahártyáját és az alveolusok hámját megtámadva okoznak fertőzést, vezető tünetként alsó és felső légúti megbetegedést okozva. Emellett a gastrointestinalis rendszerben, a kötőhártyán és a bőr hámján is képesek tüneteket okozni. A SARS-CoV-2-fertőzés változatos bőrjelenségeket hozhat létre mind a betegség kezdeti, mind későbbi szakaszában, társulhat viszonylag enyhe tünetekhez, vagy kísérheti a súlyos betegséget (1. táblázat). Nem eldöntött kérdés, hogy a bőr tünetei a respiratorikus rendszer fertőzése utáni másodlagos tünetek csupán, vagy a bőr primeren is fertőzötté válik a Covid-19 betegségben. A nagyon gyakran megfigyelhető változatos bőrjelenségek hátterében több közös motívumot valószínűsíthetünk. A legfontosabb, hogy a vírusok megjelennek a bőrtünetek területén, ami a jellemző vírusrészecskék, például a tüskefehérjék kimutatásával (14) beigazolódott

Covid-19 betegségénél is. Ez a tünetes időszak kiemelkedő fertőzőképességét magyarázza, de ezen túlmenően régóta ismeretes, hogy a tünetmentes bőrben is megtalálhatók a víruspartikulumok (16). Ezenkívül a vírusfertőzés folyamánként aktiválódhatnak a Langerhans-sejtek, ami a hámban változatos eltérésekhez, akár spongiosis kialakulásához vezethet. A vasodilatatio, illetve következményes mikrocirkuláció-romlás hypoxiát okoz, amely a vérárvadási rendszer kóros aktivációjával és a bőr keringésének további romlásával jár. Leírták továbbá a gyulladással thrombogen vasculopathiát a tüdőhöz hasonlóan a bőrben is C5b-9 és C4d komplement aktivációs markerek lerakódásával, valamint azok kapcsolódását a SARS-CoV-2 spike glikoproteinjével is (17).

A bőrtünetek kezelésére nincs standard eljárás; az esetek túlnyomó többségében nem is igényelnek külön kezelést, a tünetek követése és a „wait and see” stratégia jobbára elegendő. A csalánkiütéshez vagy vírusexanthémához társuló esetleges viszketést eredményesen csillapíthatja helyi szteroid externa és szisztémás antihisztamin adása, amely az immunrendszer hiperaktivitását is csökkentheti. A kiterjedt maculopapulosus elváltozások vagy a necrosis, kifehélyesedéssel járó vasculitises tünetek jelentkezése esetén szisztémás szteroid adása válhat szükségessé (18). Covid-19-fertőzésben javallott a heparinszármazékok adása endothelialis aktivációt csökkentő, gyulladásgátló hatásuk miatt, ami a bőrtünetek alakulását is kedvezően befolyásolja.

Ahogy a SARS-CoV-2 és mutációi többnyire tünetmentes hordozók által alattomosan terjednek, a mielőbbi és minél pontosabb diagnózis

1. táblázat. Covid-19-hez társuló bőrtünetek osztályozása a betegség időbeli lefolyása és súlyossága szerint

Covid-19 betegségben előforduló bőrtünetek	A betegség		A betegség	
	korai szakaszában	késői jellemző	enyhébb formájában	súlyosabb jellemző
erythematomaculopapulosus vírusexanthema	✓	✓	✓	
morbilliform vírusexanthema	✓	✓	✓	✓
urticariiform kiütések	✓		✓	
hólyagos bőrtünetek	✓		✓	✓
pernio/pernioszerű tünetek	✓	✓	✓	
purpurák	✓	✓		✓
livedo racemosa	✓	✓		✓
livedo reticularis	✓	✓	✓	
necrosis		✓		✓
pityriasis rosea		✓	✓	
erythema multiforme-szerű tünet		✓	✓	✓
MIS-C-szindróma		✓		✓

felállításában felértékelődik a megjelent bőrtünetek azonosítása is (19). Ennek megfelelően a bőrtünetek ismerete kulcsfontosságú a diagnosztikában és ezen keresztül hozzásegíthet a Covid-19-ben szenvedő betegek minél gyorsabb elkülönítéséhez és kezeléséhez.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönet illeti dr. Várölygyi Tünde (DE, KK, Bőrklinika), továbbá dr. Csehely Csilla és dr. Báló András (JAOK, Nyíregyháza Bőrgyógyászati Osztály és Fertőző Osztály) kollégákat a klinikai képek közzései cellal történő átengedéséért.

Irodalom

- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382:1708-20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
- Perna A, Passiatore M, Massaro A, Terrinoni A, Bianchi L, Cilli V, et al. Skin manifestations in COVID-19 patients, state of the art. A systematic review. *Int J Dermatol* 2021. <https://doi.org/10.1111/ijd.15414>
- Tan SW, Tam YC, Oh CC. Skin manifestations of COVID-19: A worldwide review. *JAAD Int* 2021;2:119-33. <https://doi.org/10.1016/j.jdin.2020.12.003>
- Wang CJ, Worswick S. Cutaneous manifestations of COVID-19. *Dermatol Online J* 2021;27(1):13030/qt2m54r7nv.
- Veres K, Gál AI, Szabó A, Pataky B, Szentirmai R, Zsigmond B, et al. A Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet Bőrgyógyászatán észlelt SARS-CoV-2 infekcióval kapcsolatos esetek ismertetése és irodalmi áttekintés. *Bőrgyógy Venerol Szemle* 2021;97(1):36-44.
- Quintana-Castanedo L, Feito-Rodríguez M, Valero-López I, Chiloeches-Fernández C, Sendagorta-Cudós E, Herranz-Pinto P. Urticarial exanthem as early diagnostic clue for COVID-19 infection. *JAAD Case Rep* 2020;6(6):498-9. <https://doi.org/10.1016/j.jdcr.2020.04.026>
- Galván Casas C, Català A, Carretero Hernández G, Rodríguez-Jiménez P, Fernández-Nieto D, Rodríguez-Villa Lario A, et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol* 2020;183(1):71-7. <https://doi.org/10.1111/bjd.19163>
- Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020;34(5):e212-e213. <https://doi.org/10.1111/jdv.16387>
- Fernandez-Nieto D, Jimenez-Cauhe J, Suarez-Valle A, Moreno-Arrones OM, Saceda-Corralo D, Arana-Raja A, et al. Characterization of acute acral skin lesions in nonhospitalized patients: A case series of 132 patients during the COVID-19 outbreak. *J Am Acad Dermatol* 2020;83(1):e61-e63. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.04.093>
- Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W, et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382(17):e38. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2007575>
- Temesvári E. Ekmémák. In: Bőrgyógyászat és venerológia. Kárpáti S, Gyulai R, Kemény L, Remenyik É, Sárdy M (szerk.). Budapest: Medicina; 2020. p. 285.
- Diaz-Guimaraens B, Dominguez-Santas M, Suarez-Valle A, Pindado-Ortega C, Selda-Enriquez G, Bea-Ardebol S, et al. Petechial skin rash associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *JAMA Dermatol* 2020;156(7):820-2. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2020.1741>
- Sanchez A, Sohier P, Benghanem S, LHonneur AS, Rozenberg F, Dupin N, et al. Digitate papulosquamous eruption associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *JAMA Dermatol* 2020;156(7):819-20. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2020.1704>
- Torrelo A, Andina D, Santonja C, Noguera-Morel L, Bascuas-Arribas M, Gaiteiro-Tristán J, et al. Erythema multiforme-like lesions in children and COVID-19. *Pediatr Dermatol* 2020;37(3):442-6. <https://doi.org/10.1111/pde.14246>
- Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet* 2020;395(10239):1771-8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31103-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31103-X)
- Heggie AD. Pathogenesis of the rubella exanthem: Distribution of Rubella virus in the skin during Rubella with and without rash. *Journal of Infectious Diseases* 1978;137(1):74-7. <https://doi.org/10.1093/infdis/137.1.74>
- Magro C, Mulvey AJ, Berlin D, Nuovo G, Salvatore S, Harp J, et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases. *Transl Res* 2020;220:1-13. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2020.04.007>
- Genovese G, Moltrasia C, Bertia E, Marzano VA. Skin manifestations associated with COVID-19: Current knowledge and future perspectives. *Dermatology* 2021;237(1):1-12. <https://doi.org/10.1159/000512932>
- Wang Y, Fang R, Zhang H, Tang K, Sun Q. Contributions of dermatologists to COVID-19 research: A brief systematic review. *Dermatol Ther* 2020;33(4):e13713. <https://doi.org/10.1111/dth.13713>

Aszklepion

2021 július

Orvoslás a
társtudományok
és művészetek
tükrében



„A zene megköveteli a friss ötleteket, én azonban csak kedvetlenséget és bágyadságot érzek.” – Rossini, levélrészlet

(Elnémulás a művészetben – Pszichiátria és művészet viszonyának egy lehetséges értelmezése című írásunk a 316. oldalon olvasható.)

A képen: Charles-Antoine Cambon – Rossini *Robert Bruce* premierjének díszlete, III. felvonás, 3. jelenet.



Ebbe a vírusba nem nyúlt bele az ember

Duda Ernő, a Szegedi Tudományegyetem virológusprofesszora szerint koránt sincs vége a járványnak, hiszen a társadalom többsége még nem védett, sem oltás-, sem fertőzéseredetű immunitással nem rendelkezik. Ezért továbbra is elsőrendű fontosságú lenne a kontaktkutatás. A vírus esetleges laboratóriumi eredetét szerinte nem lehet kizárni, de az nem valószínű, hogy a kórokozót mesterségesen hozták volna létre, és nem a természetben alakult ki.

– Milyennek látja a Covid-járvány jelenlegi kilátásait? Vajon a tavaszi volt az utolsó nagy hullám, és most már a végleges lecsengés következik, vagy szeptemberben újra indul a szezonális járványhullám?

– Ha figyelembe vesszük, hogy nagyjából hárommillió a kétszer beoltottak száma (az interjú készítésének idején – a szerk.), illetve azzal is számolunk, hogy egyik vakcina sem képes százszázalékos védelemet kialakítani, akkor reális azt gondolnunk, hogy Magyarországon körülbelül kétfélmillió ember fertőzhetetlen a vakcinák hatására. Ehhez még hozzá kell venni nagyjából egymilliót, akik áttestek a fertőzésen, és így szereztek immunitást. Ez azt jelenti, hogy hazánkban él még hétmillió ember, aki potenciálisan fertőzhető. Nagyon úgy tűnik, hogy az egymás után felbukkanó mutáns vírustörzsek, így a brit és az indiai variáns legalább kétszer annyira fertőzők, mint az eredeti vuhani vírus. Mindez azt jelenti, hogy a járvány szempontjából nem állunk sokkal jobban, mint egy évvel ezelőtt. A járvány megállításához a lakosság 70-80 százalékának (beleértve a gyerekeket is) immunisnak kellene lennie. A nyári időszakban azonban, amikor száraz a levegő és melegebb van, általánosságban visszaszorulnak a cseppfertőzéssel terjedő betegségek. Ezért valószínűleg szeptemberig nem lesz gondunk, ha nem jön valami „emberevő” mutáns, amelyről még nem tudunk.

– Említette, hogy a „nyájjimmunitás” kialakulásához a gyerekek átoltottságára is szükség van. A gyerekek oltása terén mire számít?

– Az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) és az amerikai szövetségi Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hatóság (FDA) már jóváhagyta a Pfi-

zer/BioNTech oltását a 12 évesnél idősebb gyerekek részére, és a kísérleti eredmények alapján azt is tudjuk, hogy a vakcina a gyerekeknél hatásosabb, mint a felnőtteknél. Konkrétan, százszázalékos hatásosságú. Emellett rendkívül fontos az a vizsgálati eredmény, ahogy Karikó Katalinnal is értekeztünk róla, hogy a két Pfizer-oltást kapott gyerekek ornyálkahártyájában nemcsak az IgA-, hanem az IgG-antitestek is megtalálhatók. Vagyis náluk biztosra lehet venni, hogy nemcsak nem fertőzhető, de fertőzni sem képesek, mivel még tünetmentes felső légúti fertőzés sem alakulhat ki náluk. Ennek óriási jelentősége van a járvány szempontjából. Azt remélem, hogy őszre, amikor kezdődik az iskola, a felső tagozatosok és a középiskolások nagy része már be lesz oltva. Ez azért olyan fontos, mert a gyerekek mindennap órákat töltenek együtt például az iskolákban is. A cseppfertőzések szempontjából pedig sokkal veszélyesebbek a gyerekek, mert hangosan beszélnek, közel lépnek egymáshoz, és minél hangosabban beszél egy fertőzött, annál több vírust ürít, így annál fertőzőbb.

– A felső légutak nyálkahártyájában talált IgG- és IgA-antitestek hogyan hatnak a fertőzőképességre?

– A légutakba bekerülő vírus azonnal neutralizálódik, hiszen hozzákapszolódnak az antitestek. Azt már korábban is tudtuk, hogy az IgA szekretálódik, a legújabb vizsgálatok meglepő eredménye pedig az volt, hogy a nyálkahártyában megjelenik az IgG is. Mindkét antitest képes neutralizálni a vírust, viszont azért, hogy mindkét típus jelen van már a felső légutak nyálkahártyájában, a vírusnak esélye sincs fertőzést kialakítani, mert az ellenanyagok azonnal hozzákötődnek a SARS-CoV-2 S-fehérjéjéhez (spike – tüske – fehérje), így az nem képes a gazdaszövetek felszíni receptoraihoz bekötni. Magyarul sem az orrban, sem a szájbán, sem a garatban nem indulhat el a fertőzés. Ez egyelőre az mRNA-vakcinákra bizonyított. A vektorvakcinákról tudjuk, hogy igen nagy hatásfokkal alakítanak ki sejtmediált immunitást. Ez azt jelenti, hogy nagyon hatásosan védenek minket a betegséggel szemben. Ugyanakkor nem biztos, hogy az illető számára ártalmatlan, tünetmentes légúti fertőzés nem alakulhat ki az oltottakban is, bár ők a betegségtől védettek. A vírus továbbadása ugyanakkor nem zárható ki az esetükben.

– Mára bizonyítottnak tekinthető, hogy a Pfizer vakcinája nemcsak a betegségtől, hanem a fertőzés továbbadásától is véd. De mit tudunk az egyéb vakcinákról a fertőzőképesség gátlását illetően?

– Nem szabad szem elől tévesztenünk, hogy ha egy vakcina hatásossága mondjuk nyolcvan



Fotó:
ifj. Duda Ernő

Duda Ernő és Karikó Katalin

százalék fölött van, és több millió embert oltanak be vele, akkor tízezrekben mérhető azok száma, akik az oltottságuk ellenére sem fognak védelmet élvezni. Így nem szabad csodálkozni azon sem, hogy előfordulnak súlyosan megbetegedett, akár intenzív terápiás ellátást igénylő betegek, akik megkapták mindkét Pfizer-oltásukat. El kell fogadnunk, hogy nem létezik olyan védőoltás, ami mindenkit tökéletesen védene. Mindig is lesznek olyan emberek, akiket hiába oltanak be kétszer bármilyen vakcinával, védetlenség maradnak. Nagyon lényeges lenne ezeknek az embereknek a kiszűrése.

– Ezt a gyakorlatban hogyan lehet megvalósítani?

– A PCR-nál olcsóbb az ellenanyagteszt. Azoknál lenne ennek nagy jelentősége, akiket a kínai (Sinopharm) oltással oltottak, hiszen tudjuk, hogy a hatvan éven felülieknél nagyon nagy arányban vannak olyan személyek, akiknél semmiféle védettség nem alakult ki. Nem is értem, hogy Magyarországon miért használták a kínai

oltást az idősebbek oltására, hiszen tudvalevő, hogy az ilyen típusú vakcinák az időseknél nem nagyon működnek. A Sinopharm fázis 3-as tesztjeinek leközölt adataiból tudjuk, hogy az oltást szinte kizárólag hatvan év alatti egészséges férfiakon tesztelték. Ott, ahol a klinikai tesztet végezték (főként a Közel-Keleten, például az Egyesült Arab Emírátsókban), a lakosság koreloszlása teljesen más, mint Magyarországon. Az emberek ott sokkal fiatalabbak, egészségesebbek, kevesebb a körükben a krónikus betegség. Ez pedig alapvetően befolyásolja az oltás hatékonyságát.

– Vajon a SARS-CoV-2 el fog tűnni, tehát a járvány egyszer csak teljesen véget ér, vagy ez a koronavírus is beilleszkedik a többi, humán megfázásos megbetegedéseket okozó koronavírusok közé?

– Az emberiség számára ez a világjárvány még biztosan több évig fog tartani. Azt már láttuk, hogy a vírus repülővel néhány óra alatt képes eljutni a világ egyik sarkából a másikba. Így, ha

bárhol a világon, ahol az emberek nincsenek rendszeresen átoltva, kialakul egy új mutáns, az gyakorlatilag azonnal megjelenik az egész világon, és tovább gerjesztheti a járványt. Vagyis a fejlett világ számára is alapvető jelentősége van annak, hogy a Föld minden országában át legyenek oltva az emberek. Ezt a betegséget nem kezelhetjük úgy, mint például a tuberkulózist, amelyben évente másfél millió ember hal meg, vagy a maláriát, amelyben rengeteg gyermek hal meg napjainkban is. Ez mégsem érdekli a nyugati országokat, mert a betegek és az áldozatok nagy többsége a harmadik világban él, és náluk, a fejlett országokban szinte ismeretlen a betegség. A Covid-19 azonban azonnal átterjed bármely országra, és ott az ember anyagi kondíciójától függetlenül bárkit megfertőzhet. Ezért nem tehetjük meg, hogy a harmadik világbéli járvánnyal nem törődünk.

– *Jobban értjük ma már a koronavírus eredetét, mint egy évvel ezelőtt? Szinte azonnal felmerültek azok az elméletek, melyek szerint a koronavírus nem a természetből terjedt át az emberre, hanem a vuhani virológiai kutatóintézetből szabadult ki. A titkosszolgálatok feltárták, hogy a kutatóintézetből már 2019 novemberében is kerültek kutatók kórházba Covid-szerű tünetekkel. Ez a laboreredetről szóló hipotézis mennyire tekinthető megalapozottnak?*

– Itt külön kell választanunk két kérdést, amit gyakran összekevernek. Arra senki sem tud választ adni, hogy a vírus természetes módon került-e át az emberre, vagy a labor közbeiktatásával. Ettől független az a kérdés, hogy a vírus természetes módon alakult-e ki, vagy esetleg mesterségesen hozták létre (hiszen könnyen lehet, hogy a kutatóintézetben egy természetből begyűjtött vírust vizsgáltak, és az jutott ki valahogy). Az utóbbi kérdésre, vagyis az esetleges mesterséges létrehozásra, egyértelmű választ lehet adni, ha megnézzük a vírus genomját. Ha a SARS-CoV-2 nukleotidsorrendjét összevetjük azzal a sokféle víruséval, amelyet számos állatból izoláltak, akkor megállapíthatjuk, hogy a világon semmi jele sincs annak, hogy ebbe emberi kéz beleavatkozott volna. Nincs a genomnak egyetlen olyan szakasza sem, amely ne mutatna nagyon nagyfokú hasonlóságot valamely állati eredetű természetes vírussal. Ennek alapján nyugodtan kijelenthetjük, hogy ez a vírus is a természetben alakult ki.

– *Tehát akkor 2019 késő őszén ugorhatott át a vírus valamilyen állatról az emberre?*

– A vírus konkrét eredetét illetően a véleményem eléggé eltér a többi virológus álláspontjától. Nekem ugyanis az a meggyőződés, hogy

ez a vírus nem most került át az emberre. Erre nagyon egyszerű érve van: zoonózis (állati eredetű emberi fertőző betegség) esetén a fertőzés eleinte rosszul terjed. Majd az idővel egyre hatékonyabbá válik az emberek közötti átadása. De hosszú idő kell ahhoz, hogy a vírus adaptálódjon az emberi fajhoz. Az a tény azonban, hogy ez a vírus 2019 novemberében-decemberében „teljes harci díszben”, vagyis erős fertőző- és betegítőképességgel jelent meg, és közel egy éven keresztül nem alakult ki belőle fertőzőképesebb mutáns (az úgynevezett brit variáns tavaly őszi megjelenéséig), arra utal, hogy a Vuhánból terjedő vírus már korábban nagyon jól alkalmazkodott az emberhez. Az egyik jelenlegi elképzelés szerint a közvetlen forrás a jávai tobozka lehetett. Ez az állat az indonéz szigetvilágban él. Emellett azoknak a denevéreknek az elterjedési területe, amelyekből a SARS-CoV-2-höz leginkább hasonlító koronavírusokat izolálták, nem annyira Kína, inkább Délkelet-Ázsia, tehát Malajzia, Indonézia, Fülöp-szigetek. Nekem ezért az a munkahipotézisem, hogy ez a koronavírus már sokkal korábban átkerült az emberre.

– *Mi utal erre a lehetőségre?*

– Természetesen cáfolhatatlan bizonyíték nincs, és talán nem is lesz soha. Ugyanakkor ezt mondatja velünk sok egyéb, állati eredetű vírus története is. A HIV-vírusról ma már tudjuk, hogy az 1910–20-as években kerülhetett át az emberre Afrikában, de az első hatvan-nyolcvan évben csak lappangott kis közösségekben, amíg nem ragadta magával a globalizáció. Amikor eljutott az Egyesült Államokba, utána szinte órák alatt elterjedt szerte a világon. Az ismert vírusok mintájára tehát nekem az a hipotézisem, hogy ez a koronavírus is feltehetően kis falusi közösségekben adaptálódhatott az emberhez, akár évtizedeken keresztül. A délkelet-ázsiai országok lakosságának átlagéletkora nagyon alacsony: fiatal a populáció. Nem sújtják őket a krónikus civilizációs betegségek, nincsenek elhízva, ezért ez a vírus náluk többségében egyszerű náthát okoz. Ott szinte senkit sem öl meg, így a vírus akár évtizedeken keresztül fennmaradhatott e közösségekben anélkül, hogy az feltűnt volna bárkinek is. Eközben volt ideje adaptálódni az emberi gazdasejtek receptoraihoz. Ha véletlenül egy-egy idősebb helyi lakos meghalt, az sem keltett feltűnést, ezeket az embereket a legritkább esetben boncolják fel, vagy keresnek bennük ismeretlen kórokozókat.

– *Az utóbbi időszakban szinte minden a vakcinákról szól a koronavírus-járvány elleni küzdelemben, miközben a terápiáról egyre kevesebb szó*

esik. A járvány e periódusában, amikor már léteznek bizonyítottan hatékony oltóanyagok, mekkora jelentősége van a kialakult fertőzés gyógyításának?

– A gyógyszerfejlesztés rendkívül időigényes folyamat. A Gyógyszerészet folyóirat idei áprilisi számában jelent meg cikkünk a Covid gyógyszeres terápiájáról, és ebben a cikkben leírtuk, hogy e koronavírus szaporodási mechanizmusában van legalább öt-hat olyan lépés, amely jelentősen eltér az emberi szervezet működési folyamataitól. Ez azt jelenti, hogy ezek a lépések, molekulák remek támadási pontként szolgálhatnak a fejlesztendő gyógyszerek számára. Például az S-fehérje működése egészen különleges, ezért több helyen támadható. A vírus transzkripciója és translációja is olyan összetett, hogy megint csak sok támadási pontot kínál egy gyógyszermolekula számára. Egészen biztató az az új információ, hogy a hepatitis-C elleni fehérjebontóenzim-gátló hatóanyagok a remdesivirrel kombinálva tízszeresére fokozzák annak a hatását. Ahhoz, hogy a vírus fertőzni tudja a sejtet, az S-fehérjének drasztikusan át kell alakulnia. Speciális lipopeptidek segítségével meg lehet akadályozni ezt az átalakulást. Így a sejt- és a vírusmembrán nem tud összeolvadni. Ezek a koleszterinhez kötött peptidek egészen hatásosak a vírus fertőzőképesség gátlásában. Ráadásul előállítani is egyszerű e peptideket. Természetesen e készítményeknek még át kell esniük a klinikai vizsgálatokon, de akár már egy év múlva alkalmazhatják őket, például orrspray-formában.

– Több mint egy év távlatából, mi mondható a járványellenes intézkedések működőképességéről? Milyen objektív határpontokat lehet kijelölni, amelyek teljesülése esetén fel lehet oldani a korlátozóásokat?

– Erről csak a politika dönthet. A kérdés inkább az, hogy a politikusoknak tanácsokat adók mennyire képesek objektív számokra támaszkodni. A világon alkalmazott legjobb mérőszköz egy-egy terület fertőzöttségének mérésére a szennyvízben kimutatható víruskoncentráció. Ezt a módszert először Amerikában alkalmazták egyetemi kollégiumok fertőzöttségének mérésé-

re. Bízom abban, hogy az elmúlt másfél év elegendő volt annak belátására, hogy egy légúti vírus ellen, amelyet főként azok terjesztenek, akiknek maguknak nincsenek is tüneteik (a tünetmentes fertőzés a vírus leggonoszabb eszköze a hatékony terjedésre), úgy lehet védekezni, ha sokat teszünk. A koronavírus azonosítására jelenleg a PCR-teszt tekinthető abszolút megbízhatónak. Egyértelmű, hogy nem lehet egyszerre egymillió embert tesztelni. De például tavaly nyár végén esély mutatkozott arra, hogy megfogják a második hullámot még az elején, de ez nem történt meg. Amikor viszonylag kevés a beteg (illetve a fertőzött), akkor az összes kontaktjukat fel kell deríteni. Ezt nem lehet elmulasztani, hiszen ezzel megakadályozható a járvány újbóli berobbanása.

– Van arra reális esélyünk, hogy megelőzzük a következő pandémiát? Megtalálható a következő veszélyes vírus, és megakadályozható, hogy átugorjon az emberre, és járványt okozzon?

– Az emberek már mindenhol a „normális kerékvágásba történő visszatérésről” beszélnek. Így nekem ezzel kapcsolatban rossz érzéseim vannak. Mert a rendes kerékvágáshoz hozzátartozik az őserdő irtása, a környezet rombolása és a felelőtlen viselkedés is. Ha továbbra is ezt tesszük, nyilvánvalóan kiteszük magunkat az újabb és újabb járványoknak. Nagy veszély rejlik abban is, hogy a téli hőmérsékletek emelkedése lehetővé teszi a kórokozó-terjesztő vektorok, például az ázsiai tigrisszúnyog európai elterjedését. A Kárpát-medencében a hévforrások közelében már ki lehet mutatni e szúnyog jelenlétét, ami azt jelenti, hogy az összes olyan kórokozó is jöhet velük együtt, amelyeket ők terjesztenek. Ide tartozik a Zika-vírus, a nyugat-nílusi láz vírusa és a különféle agyhártyagyulladás-vírusok. Nem elképzelhetetlen, hogy a malária is újra meg fog jelenni. Összességében tehát, ha nem változtatunk gyökeresen az életmódunkon, nagyon valószínű, hogy a közeljövőben újabb járványok indulnak majd el.

Az interjút készítette:
Varga János



Elnémulás a művészetben

Pszichiátria és művészet viszonyának egy lehetséges értelmezése. 1. rész

Gerevich József

A művészetpszichológiai kutatások eddig sokkal nagyobb figyelmet fordítottak a művek keletkezésének hátterére, mint arra, hogy egy-egy művész, életének bizonyos pontján miért hallgat el, miért hagyja abba egy időre vagy végleg a művészi tevékenységet. Az elnémulás pszichológiai vizsgálata közelebb visz bennünket annak megértéséhez, milyen összefüggés tárható fel életút és művészi alkotás között.

Hermann Melville (1819–1891) egyik utolsó műve, a *Bartleby, az írnok* az írótól megszokott nagy természeti helyszínek helyett New Yorkban játszódik. Egy ügyvéd a Wall Streeten lévő irodájába három írnoka mellé felvesz negyedikként egy Bartleby nevű másolót. Bartleby fegyelmezett, szorgalmas és visszafogott ember, lelkiismeretesen végzi a munkáját. Egyszer azonban, amikor az ügyvéd új feladattal bízta meg, udvariasan, de visszavonhatatlanul azt feleli: – „Inkább nem tenném.” Ettől kezdve Bartleby nem hajlandó semmit sem lemásolni. Ott álldogál az iroda egyik ablaka előtt, és állandóan a szemközti tűzfalat nézi, rendíthetetlenül, zavartalanul, távolságtartó módon. Melville ugyanígy hallgatott el írónaként, ahogy Bartleby: állandóan nézte a „tűzfalat”.

Jane Austen (1775–1817) 25 éves korában már három regény megírásán volt túl (*Büszkeség és balítélet, Értelem és érzelem, A klastrom titka*). Ilyen sorozat megalkotása után ritkán fordul elő, hogy egy szerző, aki ráadásul ennyire fiatal még, elhallgat. Austennel pontosan ez történt: csaknem tíz évig egy sort sem írt. Nem sokkal 35. születésnapja előtt, 1809-ben tért vissza a régi, az írást előtérbe állító munkarendjéhez. Erre az átmeneti elnémulásra látszólag semmilyen magyarázat nincs. Még első életrajzírója is csak annyit jegyez meg a tízéves hallgatással kapcsolatban, hogy „arra lehetett számítani, hogy az új helyek és a friss ismeretségek megmozgatják majd a tehetőségét”, de nem ez történt. Valóban voltak új lakóhelyei és új ismeretségei, de Austen nem volt önéletrajzi ihletettséű író, neki sem új arcokra, sem új helyszínekre, friss élményekre sem volt szüksége ahhoz, hogy tehetségét megvillantassa. Ahogy Claire Tomalin, egy másik életrajzíró kihangsúlyozza, „Austenék egyetlen egzotikus, gonosz, vagy puszta mulatságos szomszédja sem is-

merhető fel bennük. Képzeteinek világa más volt, elkülönült attól a világtól, amiben élt” (1). Az elnémulás oka egyszerűen az volt, hogy Austen életkörülményei huszonötödik születésnapja után tőle független okból gyökeresen megváltoztak. Szülei, Mr. és Mrs. Austen 1800 decemberében úgy döntöttek, hogy elhagyják lakóhelyüket, ahol több mint harminc évig éltek, és Stevenstonból Bathba költöznek. A változásra érzékenyen reagáló író lelki nyugalmát felborította ez az esemény, amelyet más költözések is követtek, és hosszú idő kellett ahhoz, hogy visszanyerje az íráshoz nélkülözhetetlen nyugalmát.

Máig sem lehet pontosan tudni, miért hallgatott el harminchét éves korában végleg *Gioacchino Rossini* (1792–1868) zeneszerző, miután 1829-ben megírta 39. operáját, a *Tell Vilmost*. Életének hosszabbik fele (39 év) hátra volt még, korábban sikert sikerre halmozott, Stendhal kora legelső művészeinek tartotta (2). Fajth Tibor szerint úgy járt, mint a falusi hályogkovács, aki miután rájött, hogy milyen veszélyes területen dolgozott, reszketni kezdett a keze, mivel „zenialitása idő előtt lobbant fel és kincseinek könnyelmű tékozlásával idő előtt égett ki” (3). Elnémulását élettörténeti eseményekkel is összefüggésbe hozzák – az egyre népszerűbb Giacomo Meyerbeerrel való versengés, Párizsból édesapjához Olaszországba szeretett volna visszamenni, anyja 1827-ben bekövetkezett halála után –, de ezek legfeljebb az átmeneti elnémulás hátterét világíthatnák meg, a végleges elhallgatást semmiképpen (4). Közelebb visz bennünket Rossini megértéséhez, ha pszichopatológiai szempontokat is alkalmazunk: a hosszú és rendkívül termékeny hipomániás időszak után a szerző depressziója vetet véget a sikorsorozatnak (4). Ennek a magyarázatnak is vannak bökkenői. Hosszú hátralévő életében Rossini kigyógyult a depresszió-

jából, mégsem folytatta ott, ahol korábban abbahagyta, ahogy ezt más bipoláris betegségben szenvedő vagy ciklotim művésznél (Virginia Woolf, Johann Wolfgang von Goethe, Robert Schumann, Franz Kafka, Sylvia Plath) látjuk. Alighanem Rossini saját indokai érzékeltetik a legpontosabban, valójában mi is történt vele a komponálás végleges abbahagyásakor: „Hidd meg nekem, inkább lelkiismereti aggályok, mintsem hiúság miatt mondtam le a pénzről és hírnévről: másként nem akasztottam volna szögre lantomat olyan korán. A zene megköveteli a friss ötleteket, én azonban csak kedvetlenséget és bágyadságot érzek.” Ez a levélrészlet a depresszióelmélet híveit erősíti. Egy másik nyilatkozatában még találóbb magyarázatot találhatunk: „Akkor írtam operákat, mikor a melódiák maguktól jöttek, ám mikor észrevettem, hogy eljött az idő, hogy nekem kellett felkutatnom és elrendeznem azokat, a lustaságra való jól ismert hajlamom miatt lemondtam a dologról és abbahagytam a komponálást” (5). Vagyis az elhallgatás oka – a depresszió túl – személyiségében és a korszellem változásaiban keresendő: Rossini már nem volt képes az új zenei kihívásoknak megfelelni, ezért lemondott a nyögvenyelős, mindenáron való komponálás kétes dicsőségéről.

Művészetpszichológiai szempontból az alkotás keletkezéstörténetével összefüggő személyes motívumok mellett legalább annyira fontos annak vizsgálata, miért és hogyan fejezi be egy szerző művészi tevékenységét egy időre vagy véglegesen. Vagyis miért és hogyan némul el a szerzők hangja.

Periodikus elnémulás

A depresszió az életkedvet, a jövőbe és önmagunkba vetett hitet támadja meg. Vitalitás, jövőkép és önértékelés nélkül alkotni sem lehetséges. Johann Wolfgang von Goethe (1749–1832) depressziós állapotban ágyból felkelni sem akart, nemhogy verseket írni. Ezért is vettek fel mellé szülei egy fiatalembert, akinek az volt a feladata, hogy ne hagyja Goethét ágyba süppedni. Szerencsére Goethének annyira fontosak voltak családtagjai és a barátai, hogy unszolásukra még depressziós állapotban is képes volt tollat ragadni, és megírni egy nagyobb szabású költeményt.

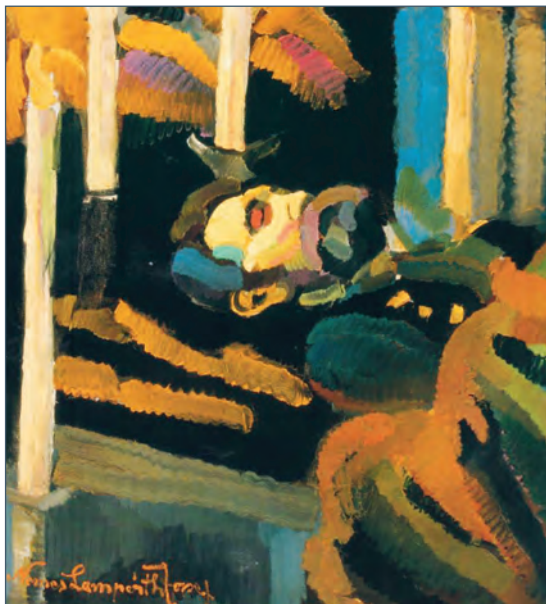
Virginia Woolf (1882–1941) egy-egy könyvét kifejezetten arra szánta, hogy elűzze vele depressziós gondolatait. Ilyenkor gondosan olyan témát választott, amelyről tudta, hogy felvillanyozza szerzőjét. A depresszió elnémító erejével szembe lehet szegülni tehát, de ehhez a feltételek ritkán adóttak. Még Goethe is éveket töltött



Berényi Róbert: Csellózó nő, 1928

kényszerű hallgatással depressziója miatt. Woolf pedig egy regény megírásának a végén kezdett újra küszködni a depresszióval, amikor megérezte, hogy a könyv befejezésével megszűnik az írás védőbástya-funkciója. Rossinit sokáig elkerülte a depresszió. Mintha megérezte volna, hogy sietnie kell. Talán ezzel magyarázható rendkívül gyors munkatempója és hatalmas életműve. Az alkotás gyorsasága irigylésre méltó teljesítmény, de egy pszichiáter számára a sok eső utáni aszály ijesztő előjele is lehet. Franz Kafka 1912. szeptember 22-ről 23-ra virradó éjjel írta meg egy lélegzetre első igazán „kafkai” művét, *Az ítélet* című elbeszélést. Ettől kezdve minden éjjel „megszállottan” alkotott hónapokon át, megírta – egy fejezet híján – az *Amerika* című regényét, *Az átváltozás* című korszakos elbeszélését és több száz oldalt kitevő leveleit újdonsült menyasszonyának, Felice Bauernek (6). Ekkora termékenység nincs következmények nélkül. „A kiáradást a következő évben aszály követte.” A depressziós személy elhallgatásai és megszólalásai általában a bipolaritás dinamikáját követik, de nem feltétlenül.

Úgy, ahogyan Czigány Dezső (1883–1937) festő is a szemtanú, Kassák Lajos szerint „periodikusan” dolgozott. „Hol jóformán semmit, hol még túllontúl sokat, ilyenkor önmaga túlhajszolásában mintha elvesztette volna támpontjait... Kétségtelen: a vadságig ingerlékeny, látható ok nélkül is komorságra hajló, démonikus szellemű lény volt – de mégis érthetetlen előttem, hogy a démon



Nemes-Lampérth József: *A ravatal*, 1912

ennyire hatalmába keríthessen egy embert, aki naponta megfürdette lelkét Bach isteni zenéjében.” Kassák arra utal, hogy Czigány depressziója elhatalmasodásakor évekig nem vett ecsetet a kezébe. Ilyenkor múzeumokba járt, csellózott és töprengett, vagyis feltöltődött egy új alkotói periódus kezdséhez (7). Ugyancsak zenével kezelte depresszióját Czigány kortársa, *Berény Róbert* (1887–1953) festő. A zene mellett szakember segítségét is elfogadta: a pszichiáter Franz Bernát kezelte őt Berlinben, akinek a visszaemlékezései szerint Berény festészeti aktivitása lecsökkent „kedélytelenségének” ebben az időszakában, és ezzel párhuzamosan megnőtt a zene iránti érdeklődése. Aktívan zongorázott, Breuer Etelka is a véletlenül elkapott zongorajátékába szeretett bele (8).

A periodikus elnémulás *Nemes-Lampérth József* (1891–1924) festőre is jellemző volt. Amint azt egy, barátai által 1916. június 16-án írt levél dokumentálja, első pszichotikus epizódja azzal kezdődött, hogy festőkkel való összeszólalkozást követően dührohamot kapott, majd a kardját belevágta *A ravatal* című nagyméretű festményébe, amely édesapja haláláról készült. A helyőrségi kórházban kényszerzubbonyt tettek rá, mire ő folytatta a tombolást, és folyton azt ordította, hogy nem örült. Rá egy évre ismét hosszan tartó tétlenséget eredményező állapot ragadja el a hón áhitott alkotástól: „...az utóbbi időben annyira fáradt és olyan összetört voltam, hogy mind ez ideig képtelennek éreztem magam ezen elhatározásom teljesítésére...” (tudniillik egy levél megírására). Majd pár hónappal később ezt írja egy másik levélben: „...én az utóbbi időben annyira

ra fáradt és összetört voltam, hogy szükségét éreztem annak, hogy egy pár napra lemenjek vidékre...” 1924-ig, haláláig – betegsége függvényeként – felváltva alkot és hallgat, majd végleg elnémul. Képeinek művészi színvonala végig töretlen marad (9).

Női szerepdilemmák egy patriarchális világban

A női elnémulások története végigvonul a művészet történetének kezdetétől napjainkig. Sok tehetséges nőnek arra sem volt módja, hogy elnémuljon, bele sem tudott vágni művészi karrier építésébe, vagy ha igen, csak úgy, hogy férfinevet választott (*George Sand*, *George Eliot*) vagy bebújt, pontosabban bekényszerítették fiútestvére neve mögé, mint *Fanny Mendelssohnt*, aki öccse, Felix neve alatt adta ki népszerűvé vált dalait. Halála után derült ki *James Barry*ről, az angol hadsereg egyik legmegbecsültebb orvosáról, hogy nő. Az *Albert Nobbs* című játékfilmben (2011) a megélhetés reményében férfinak maszkírozott, ezáltal lelkükben meggyötört 19. századi nők drámai küzdelmének lehetünk tanúi. *Artemisia Gentileschi* (1593–1654) festő sok művét sokáig apjának, a szintén festő *Oraziónak* tulajdonították, mert nem tudták elképzelni, hogy nő is festhet jó képeket. Ilyen (patriarchális) körülmények között könnyebben némultak el a nők, mint a férfiak, különösen akkor, amikor férjhez mentek vagy tartós párkapcsolatba kerültek.

Művészpárok esetében különösen szembeűnő, hogy amikor összekerülnek egymással, végletesen két alternatíva bontakozik ki a történetükből: vagy termékenyítően hatnak egymás művészetére (*Frida Kahlo* és *Diego Rivera*, *Dorothea Tanning* és *Max Ernst*, *Felka Platek* és *Felix Nussbaum*, *Niki de Saint Phalle* és *Jean Tinguely*, *Celia Paul* és *Lucian Freud*, *Dénes Valéria* és *Galimberti Sándor*, *Sonia* és *Robert Delaunay*, *Sophie Taeuber-Arp* és *Hans Arp*), vagy ellenkezőleg: a nő elnémul, hogy teret engedjen férjpartnerének. Ez gyermekszülés esetén részben érthető, ha az elnémulás átmenetinek bizonyul. *Jane Austen* nagy valószínűséggel ezért nem ment soha férjhez, bár – ha nem is *Mr. Darcy* – akadt kérője, nem is egy.

Charlotte Berend (1880–1967) festeni tanult *Lovis Corinth* stúdiójában, majd két közös gyermekük megszületésekor végleg abbahagyta a festést, s később is férje útját egyengette a stroke után kialakult súlyos állapotában. Azon kevés nők közé tartozik, akinek életútján az elnémulás nem elnyomottságot, hanem családanyai kiteljesedést tükröz.



Josephine Verstille Nivison Hopper: *Önarckép*

A fiatalon nagy tehetséget felvillantó Josephine Verstille Nivison (1883–1968) „elkallódása” nemcsak férje, Edward Hopper zsarnoki természetével, hanem Josephine önfeláldozó, férje művészetét előtérbe helyező jellemével függött össze. Esete azért különleges, mert gyermeke sem született, aki alkotói energiának jelentős részére igényt tartott volna. Breuer Etelka (1898–1977) csellóművész viszont akkor mondott le szólókarrierjéről, amint összekerült Berény Róbert festővel és megszületett lányukat. Soha nem vette a kezébe szeretett csellóját, még férje, sőt közös barátaiak unszolására sem. Ezért volt kénytelen Berény – egyfajta vágyteljesítő fantáziaként – megfesteni csellózó asszonyát *A nő csellóval* című képén. S ha a kép a szerző valódi vágyát jeleníti meg, Breuer Etelka elnémulása akár fölösleges lemondásnak is tűnhet.

Hilda Carline (1889–1950) festő is elnémult, miután hatodik nekifutásra végül igent mondott a szintén a Slade Művészeti Iskolában végzett Stanley Spencer házassági ajánlatára, és frigyükből két lány született. Spencer a lányba tehetsége és képzelőereje miatt szeretett bele, majd mindent megtett, hogy se a tehetsége, se a képzelőereje ne bontakozzon ki. Sőt, később, Spencer Carline rákbetegségéhez is hozzájárulhatott Patricia Preece-szel kialakított képtelen viszonya miatt, amely folyamatos traumatizációt jelenthetett a festői pályáját feláldozó festőnőnek (10).

A *Marie Krøyer* című Bille August-film (2012) hitelesen mutatja be, hogy a 19. század végén hogyan szívja el az anyaság, a háztartás és a festő férj terrorja egy tehetséges nőfestő művészi energiáit, melyek csak két balul sikerült házasságot követően tudtak újra felszínre törni.

A férfakkal összefüggésben átmenetileg vagy véglegesen elnémuló nők között különös színpont *Lili Elbe* (1882–1931) esete, aki férfiként, mint Einar Wegener még festett, de azt követően, hogy festő feleségének, Gerdának női ruhában modellt ült, és transznemű fejlődése beindult, már nem volt képes festeni (11).

Babitsné Török Sophie (1895–1955) költőnek készült, az utcán lehajtott fejjel járt, és „gyönyörű történeteket gondolt ki”. 1920-ban elvitte verseit az akkor már, Ady Endre halála után, elsőszámú költőfejedelemnek tartott későbbi férjéhez, Babits Mihályhoz, hogy irodalmikarrier-aspirációját megfelelő mederbe terelje. Erotikus versei felkeltették Szabó Lőrinc és Babits figyelmét, bár kérdés, hogy ez a figyelem tehetségének vagy nőiségének szólt-e. Miután belesodródott a Babitscsal való házasságba, gyakorlatilag elnémult, írói ambíciói nullára csökkentek. Ettől kezdve életének narratíváit férje életének rendelte alá. A pécsi gimnáziumi éveire úgy emlékezett vissza, hogy az akkor még számára ismeretlen költő, Babits „eltűnt nyomait kereste” ott is. Naplójában



Hilda Carline: *Önarckép*, 1923



Peder és Marie Krøyer: Kettős portré, 1890
(Pedert Marie, Marie-t Peder festette)

világossá teszi, hogy „Nekem sajnos nem adatott meg valami maradandót alkotni, hiába készültem írónak, ma – mint a legnagyobb élő magyar író felesége – távolabb vagyok ettől, mint valaha” (12). *Önarckép* című versében (1936) – sok más arca mellett beleírja ezt is: „... és voltam/ írónő fényképész előtt, autogramm-nyújtó/ pózban, elmélyülést erőltető csinos/ tekintet, ez mind én voltam!”

Sok szempontból hasonló folyamat játszódott le Kosztolányiné Harnos Ilona (1885–1967), művésznévén Görög Ilona és férje, Kosztolányi Dezső között. Harnos Ilona ígéretes színészként indult, a Belvárosi Színházban főleg magyar szerzők darabjaiban lépett fel, de játszott Molière- és Strindberg-drámában is. Egy rádiónyilatkozata jól tükrözi, hogyan hatott színi karrierjére a házasság: „Ez lett a sorsom. Eredetileg színésznőnek készültem, számos kisebb-nagyobb szerepben fel is léptem. Férjem nem ellenezte pályámat, de egyre többször mondogatta: Hát jó ez neked? Kielégít ez téged? Hát

nem jobb neked itthon, mellettem? (...) Lassan, észrevétlenül így szervezett be magának Dide munkatársának, valósággal beszippantott az életébe. Nappal nem is hiányzott a színház, de harminc éven át minden éjjel álmomban színpadon voltam, szerepeimet álmodtam végig.” A „beszippantott” asszony később a körülötte lévő erős irodalmi közeg hatására írni kezdett. S bár Kosztolányi biztatta erre, valójában nem tűrt meg maga mellett riválist. Harnos Ilona Kosztolányi-életrajzában megemlíti, mennyire kelletlenül nézte felesége egyre sűrűbben szereplő nevét. Harnos Ilona sem kerülhette el férje idealizálását: „Bámultam, mint valami szűnni nem akaró csodát...”, vagy: „...szerve-dek én is titáni erejétől, tündöklő képességeitől...”, amelyet fokozatosan kinőtt, s mire eljutott addig, hogy megírja férje életrajzát, már tárgyilagosan volt képes szemlélni a múltat (13).

Nem kellett szembenéznie a férjhez menés rémségeivel Emily Dickinson (1830–1886) költőnek, mivel apjától örökölt vagyona elegendő megélhetést biztosított számára a családfő halála után. A házban a testvérek közül az idősebb Austint a város és a templom ügyei kötötték le, a fiatalabb Lavinia vezette a háztartást, így Emily feladata a gondolkodás és a költészet maradt. S bár neki is be kellett segítenie a házimunkákba, emellett bőséges ideje maradt az írásra. Amikor 1856-ban tíz évig állandó szobalány vette át a ház körüli tennivalókat, Emily még több időt tudott fordítani költészetére kiteljesítésére. A szobalány távozását, és különösen anyja stroke-ját követően annyi részt kellett vállalnia az otthoni háztartásból, hogy hosszú ideig gyakorlatilag nem is tudott verselni, szinte csak leveleket írt (14).

A szerző: pszichiáter.

E-mail: gerevichjosef3@gmail.com

Irodalom

1. Tomalin C. Jane Austen élete. Budapest: Európa; 2010.
2. Stendhal. Rossini élete és kora. Budapest: Bibliotheca; 1958.
3. Fajth T. Gioacchino Rossini. Budapest: Gondolat; 1962.
4. Janka Z. Kétpólusú kedélyzavar és művészi alkotókészség. In: Ocsovai D, Zsédél K. (szerk.): A terápiák társadalmától a teremtő vágyakig - Gerevich70. Budapest: Noran Libro; 2018. p. 49-69.
5. Toye F. Rossini. Budapest: Zeneműkiadó; 1981.
6. Gyórfy M. Kafka: Az átváltozás (Elemzés). In: Gyórfy M. Polgárok és művészek – Metszet a XX. századi német prózából. Budapest: Tankönyvkiadó; 1990. p. 31-45.
7. Gerevich J. Kiterjesztett öngyilkosság, avagy elsül egy fegyver, ha sokáig hordozzák. In: Gerevich J. Szerelmek, műzsák, szeretők – Teremtő vágyak 3. Budapest: Noran Libro; 2018. p. 142-7.
8. Gerevich J. Rapszódia csellóra és zongorára, avagy egy hangszer elnémulásának üzenete. In: Gerevich J. Szerelmek, műzsák, szeretők – Teremtő vágyak 3. Budapest: Noran Libro; 2018. p. 161-6.
9. Ungvári G, Gerevich J. Nemes-Lampérth József betegsége. *Idegyogy Sz* 1978;31:127-38.
10. Gerevich J. Az elhátatlan házasság, avagy a vágy titokzatos tárgya. In: Gerevich J: Műzsák és festők – Teremtő vágyak 2. Budapest: Noran Libro; 2017. p. 21-6.
11. Gerevich J. Gyötrelmes utazás, avagy egy különös házasság titka. In: Gerevich J: Teremtő vágyak – Művészek és műzsák. Budapest: Noran Libro; 2016. p. 117-22.
12. Borgos A. „Két névvel jelölt az élet...” Babitsné Török Sophie. In: Borgos A. Portrék a Másikról. Alkotónők és alkotótársak a múlt századelőn. Budapest: Noran; 2007. p. 125-217.
13. Borgos A. „Én átlátszó vagyok, mint az üveg...” Kosztolányiné Harnos Ilona. In: Borgos A: Portrék a Másikról. Alkotónők és alkotótársak a múlt századelőn. Budapest: Noran; 2007. p. 218-307.
14. Bollobás E. Vendégünk a végtelenből – Emily Dickinson költészet. Budapest: Balassi; 2015.