
MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

MIBA

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA

A MAGYAR ENDOKRINOLÓGIAI ÉS ANYAGCSERE TÁRSASÁG,
A MAGYAR GASZTROENTEROLÓGIAI TÁRSASÁG,
A MAGYAR HEMATOLÓGIAI ÉS TRANSZFUZIOLÓGIAI TÁRSASÁG
ÉS A MAGYAR HYPERTONIA TÁRSASÁG TÁMOGATÁSÁVAL

**FELKÉRT KÖZLEMÉNYEK A 2014-ES
MAGYAR ORVOSTUDOMÁNYI NAPOKON
ELHANGZOTT ELŐADÁSOKBÓL**

Vendégszerkesztő: Dr. Poór Gyula

- | | | |
|---|-----|---|
| DR. POÓR GYULA | 73 | TÖREKVÉS A MEDICINA SZINTÉZISÉRE:
RÉSZ ÉS EGÉSZ TALÁLKOZÁSA A MAGYAR
ORVOSTUDOMÁNYI NAPOKON |
| DR. FALUS ANDRÁS | 76 | RENDSZERSZINTŰ ORVOSTUDOMÁNY:
PERSPEKTÍVÁK ÉS LEHETŐSÉGEK |
| DR. KOVÁCS L. GÁBOR | 81 | KORAI DIAGNOSZTIKA, PROGNOZTIKA
ÉS SZŰRÉSEK A LABORATÓRIUMI
DIAGNOSZTIKÁBAN |
| DR. FÜRST ZSUZSANNA | 85 | LECKÉK, AMELYEKET MEGTANULTUNK:
A XXI. SZÁZADI GYÓGYSZERKUTATÁS
JELENE ÉS JÖVŐJE |
| DR. SZOK DÉLIA
DR. TAJTI JÁNOS
DR. PÁRDUTZ ÁRPÁD
DR. ERTSEY CSABA
DR. BOZSIK GYÖRGY
DR. VALIKOVICS ATTILA
DR. VÉCSEI LÁSZLÓ | 92 | A FEJFÁJÁSOK JELENTŐSÉGE A KLINIKAI
GYAKORLATBAN |
| DR. BITTER ISTVÁN
DR. CZOBOR PÁL | 96 | AGYKUTATÁS ÉS PSZICHIÁTRIA |
| DR. RIHMER ZOLTÁN
DR. DÖME PÉTER | 102 | DEPRESSZIÓ ÉS ÖNGYILKOSSÁG
MAGYARORSZÁGON: TÁRSADALMI
JELENTŐSÉG ÉS A MEGELŐZÉS
EREDMÉNYEI |

DR. DÓCZI TAMÁS	106	MINIMÁLISAN INVAZÍV ELJÁRÁSOK AZ IDEGSEBÉSZETI GYAKORLATBAN
DR. HANGODY LÁSZLÓ DR. HANGODY LÁSZLÓ RUDOLF	111	MINIMÁLISAN INVAZÍV TÖREKVÉSEK A DEGENERATÍV ÍZÜLETI BETEGSÉGEK SEBÉSZI KEZELÉSÉBEN
DR. LUDWIG ENDRE	117	INFEKCIÓS FOLYAMATOK ÉS ANTIBIOTIKUM-TERÁPIA
DR. KISS EMESE	121	AUTOIMMUN MEGBETEGEDÉSEK ÉS KEZELÉSÜK LEHETŐSÉGEI
DR. POÓR GYULA	127	A BIOLÓGIAI TERÁPIA JELENTŐSÉGE AZ ARTHRITISEK KEZELÉSÉBEN
KÖNYVISMERTETÉS		
DR. ECKHARDT SÁNDOR	132	TULASSAY ZSOLT, LAPIS KÁROLY, ZALATNAY ATTILA: A HASNYÁLMIRIGY DAGANATAI
KONGRESSZUSI FELHÍVÁS		
	134	A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG DUNÁNTÚLI SZEKCIÓJA LVIII. VÁNDORGYŰLÉSE

ELŐZETES

A Magyar Belorvosi Archívum 2015/3. számának tervezett tartalomjegyzéke:

Müllner K. és mtsa: A protonpumpagátló kezelés újabb szempontjai

Gellért B. és mtsa: Propofolos méy szedációban végzett kolonoszkópos beavatkozások
hatékonyságának és szövödményeinek prospektív vizsgálata

Nagy V.: A halálozás csökkentésének új lehetőségei szívelégtelenségben

Palatka K.: Testsúlyalapú golimumabkezelés colitis ulcerosában

Madácsy L.: Paradigmaváltás az emésztőszervi endoszkópiában

Egenhoffer J.: A terápiás hatás és a gyógyszerforma közötti összefüggés

Hersényi L.: A refluxbetegség lépcsőzetes kezelése a mindennapokban:
Az elvek és a gyakorlat szempontjai

Papai Á.: A DNS-metiláció jelentősége a vastagbélrák kialakulásában

Hersényi L.: A gastrooesophagealis reflux betegség vitatott kérdései

Vincze Á.: A gyulladásos bélbetegségek megítélésének újabb lehetőségei

Veres G.: Az emésztőrendszer betegségei: gyermek- és felnőttkori átmenet

Székely Gy.: Aki hitt a sorsszerűségben – Fricsay Ferenc

Könyvismertetés

Kongresszusi beszámoló

E SZÁMUNK SZERZŐI

Dr. Bitter István

A Semmelweis Egyetemen végzett 1974-ben, és jelenleg ott egyetemi tanár. Három évig volt a New York University vendégprofesszora. Az MTA doktora, az Európai Pszichiátriai Társaság Pszichofarmakológiai Szekciójának elnöke, a Nemzeti Agykutatási Program Irányító Testületének tagja. Fő kutatási területe a szkizofrénia és a felnőttkori ADHD.

Dr. Dóczi Tamás

Egyetemi tanár a Pécsi Tudományegyetem Idegsebészeti Klinikán. Az MTA rendes tagja 2013 óta. Érdeklődési területe a klinikai idegtudományon belül az idegsebészet, különösen a digitális képalkotás alkalmazása a minimálisan invazív műtéti eljárások során.

Dr. Falus András

A Semmelweis Egyetem egyetemi tanára, a Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézet igazgatója 1994 és 2012 között, Széchenyi-díjas és a Magyar Érdemrend középkeresztje a csillaggal birtokosa, az MTA és az Academia Europaea rendes tagja. Fő kutatási területe az immungenomika és az epigenetika. Hosszabb ideig dolgozott Odenseben (Dánia), a bostoni Harvard és az Osakai Egyetemen. Tizenkét nemzetközi és magyar tudományos könyvet írt és szerkesztett. Több mint 390 tudományos publikációjára mintegy 8100 idézetet kapott, h-indexe: 42, kumulatív impakt faktora: kb 950. Kutatási tevékenysége mellett ismeretterjesztéssel is foglalkozik, a TIT alelnöke, társalapítója az EDUVITAL Nonprofit Egészségnevelési Társaságnak.

Dr. Fürst Zsuzsanna

1963-ban végzett a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Karán. Kezdetül az SE Gyógyszertani, Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézetében tevékenykedett. 1994–2004 között az intézet igazgatója, jelenleg professor emeritusa. 2007 óta az ETT Klinikai Farmakológiai Etikai Bizottságának elnöke. Az orvostudomány doktora, korábban habilitációt szerzett. Fő érdeklődési területe a fájdalomcsillapítás és a kábítószer hatásai.

Dr. Hangody László

1982-ben szerzett orvosi diplomát Budapesten a Semmelweis Egyetemen, 1986-ban ortopédiából, 1988-ban traumatológiából szerzett szakvizsgát. Kezdetül fogva az Uzsoki utcai Kórház Ortopéd-traumatológiai Osztályán dolgozik, 2000 óta osztályvezetőként. 2010 óta tanszékvezető egyetemi tanárként vezeti a Semmelweis Egyetem Traumatológiai Tanszékét, és szakmai igazgatói feladatokat tölt be a Péterfy Sándor utcai Kórház Baleseti Központjában. Fő kutatási területe a porcfejszinképzés experimentális és klinikai vizsgálata. Ennek kapcsán 1994-ben az orvostudomány kandidátusa címet, 2000-ben az MTA doktora minősítést szerzett, 2013-ban az MTA levelező tagjának választották. Fontosabb szakmai elismerései: Oscar Miller-díj, az Arthroscopy Association of North America tiszteletbeli tagja, a Semmelweis Egyetem Jendrassik-díja, a Magyar Ortopéd Társaság Dollinger-díja, a Magyar Traumatológus Társaság Lumnitzer-díja, a Prima Primiissima Alapítvány Prima-díja.

Dr. Kiss Emese

A Debreceni Orvostudományi Egyetemen végezte tanulmányait, majd a Debreceni III. Sz. Belgyógyászati Klinikán, annak Klinikai Immunológiai Tanszékén dolgozott 2007-ig. Belgyógyász (1990), klinikai immunológus-allergológus (1989) és reumatológus (2005) szakorvos. 1989-ben védte meg egyetemi doktori (PhD) téziseit, 2004-ben habilitált. 2007 óta az Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet Klinikai Immunológiai, Felnőtt- és Gyer-

MBA

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

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

Főszerkesztő / Editor in Chief:

Dr. Szathmári Miklós

E-mail: szatmik@bell.sote.hu

Előző főszerkesztők (Past Editors):

Dr. Hetényi Géza (1947–1949)

Dr. Gömöri Pál (1950–1958)

Dr. Julesz Miklós (1959–1962)

Dr. Magyar Imre (1963–1982)

Dr. Lehoczy Dezső (1983–1998)

A szerkesztőbizottság elnöke /

Chief of the Editorial Board:

Dr. Tulassay Zsolt

Szerkesztőbizottság / Editorial Board:

Dr. Balázs Csaba

Dr. Czuriga István

Dr. Eggenhofer Judit

Dr. Gasztonyi Beáta

Dr. Hersényi László

Dr. Jermendy György

Dr. Kahán Zsuzsa

Dr. Karádi István

Dr. Merkely Béla

Dr. Poór Gyula

Dr. Rácz Károly

Dr. Szalay Ferenc

Dr. Vasas Livia

Dr. Wittmann Tibor

International Editorial Board

Pierre Corvol (Paris)

Fabio Farinati (Padua)

Flavio Forrel (Basel)

Gergely István (Marosvásárhely)

Korbonits Márta (London)

Peter Malferteiner (Magdeburg)

Hartmuth Neumann (Freiburg)

Jaroslav Regula (Varsó)

Davor Stimac (Rijeka)

Szabó Gyöngyi (Boston)

Kézirat, levél a következő címre érkezzen:

Szerkesztőség / Editorial Office:

Magyar Belorvosi Archivum

1083 Budapest, Korányi Sándor u. 2/a

Telefon: 210-0278 Fax: 313-9492

Kiadja a

MEDICINA KÖNYVKIADÓ ZRT.

1072 Budapest, Rákóczi út 16.

Telefon: 312-2650

A kiadásért felel:

a Medicina Könyvkiadó Zrt. igazgatója

Borítóterv: Fuchs Tamás, SerWise Stúdió

Nyomdai munkálatok:

Pauker Nyomdaipari Kft., Budapest

Megrendelhető és előfizethető

a MEDICINA KÖNYVKIADÓ ZRT.-nél.

Éves előfizetési díj 6000 Ft + áfa.

A Magyar Belgyógyász Társaság tagsági díja

tartalmazza a lap előfizetési díját.

Megjelenik kéthavonta.

A lapot az előfizetés beérkezésétől postázzuk.

Magyar Belorvosi Archivum © 2015

Minden jog fenntartva.

A folyóiratban megjelent valamennyi eredeti

írásos és képi anyag közlési joga

a Magyar Belgyógyász Társaságot illeti.

A megjelent anyagnak – vagy egy részének –

bármely formában való másolásához,

felhasználásához, ismételt megjelentetéséhez

az MBT írásbeli hozzájárulása szükséges.

Index: 25 532

ISSN 0133-5464

INTERNET <http://www.medicina-kiado.hu>

mekreumatológiai Osztályának osztályvezető főorvosa, 2009-től a Semmelweis Egyetem Reumatológiai Tanszéki Csoportjának docense, 2014-től az MTA doktora. A Magyar Reproductív Immunológiai Társaság titkára, a Magyar Reumatológusok Egyesületének főtitkárhelyettese, tagja a Habitális Abortusz Bizottságnak és a Klinikai Immunológiai és Allergológiai Szakmai Tagozatnak.

Dr. Kovács L. Gábor

Egyetemi tanár, a Pécsi Orvostudományi Egyetemen szerzett diplomát, majd klinikai laboratóriumi vizsgálatokból és neuroendokrinológiából szakvizsgázott. Az MTA rendes tagja. Az elmúlt években a PTE tudományos rektorhelyettese, a Laboratóriumi Medicina Intézet igazgatója volt. Jelenleg a PTE Szentágotai János Kutatóintézetének elnöke. Tudományos érdeklődése a hormonális és metabolikus betegségek korai diagnosztikája, biomarkerek kutatása.

Dr. Ludwig Endre

Egyetemi tanár, belgyógyász, infektológus. Érdeklődési területe az infektológia, ezen belül az antibiotikum-alkalmazás kérdésköre. Munkahelye a Szent László Kórház és a Semmelweis Egyetem. Számos szakmai testület, bizottság tagja, illetve vezetője, 2006–2013 között a SE Infektológiai Tanszéki Csoport vezetője. Több száz publikáció, könyv és könyvrészlet szerkesztője, illetve szerzője.

Dr. Poór Gyula

Az ORFI főigazgatója, a Semmelweis Egyetem egyetemi tanára. Reumatológus és belgyógyász szakorvos, a kilencvenes években a Mayo Klinikán végzett kutatómunkát. A Magyar Tudományos Akadémia doktora, három akadémiai bizottság tagja, a Környezet és Egészség Bizottság jelenlegi elnöke. Az ETT elnökségi tagja, az ESZK Reumatológia Tagozatának elnöke, korábban az MRE, a MOOT és 2014 végéig a MOTESZ elnöke volt. Nevéhez fűződik a hazai oszteológiai, majd az arthritis centrumhálózat kialakítása. Speciális kutatási területe az osteoporosis, a Paget-kór, a köszvény valamint a gyulladásos reumatológiai kórképek molekuláris hátterének tanulmányozása. Számos hazai és nemzetközi szakmai szervezet és folyóirat választott tisztségviselője.

Dr. Rihmer Zoltán

Széchenyi-díjas c. egyetemi tanár, az MTA doktora. Pszichiáter, neurológus és farmakológus szakorvos. A Semmelweis Egyetem Klinikai és Kutatási Mentálhigiénés osztályának tudományos igazgatója és az Országos Pszichiátriai és Addiktológiai Intézet Öngyilkosság-kutató és -megelőző Laboratóriumának vezetője. Klinikai és kutatási érdeklődési területe az affektív betegségek genetikai, klinikai, biológiai és pszichoszociális aspektusai, különös tekintettel az öngyilkosság megelőzésére.

Dr. Szok Délia

A Szegedi Tudományegyetem Neurológiai Klinikájának egyetemi adjunktusa. Fő érdeklődési területe a fejfájásbetegségek, a krónikus fájdalom szindrómák és az epilepszia. PhD értekezését 2004-ben „Effects of the peptides endothelin and CGRP on cerebral blood vessels in vitro” témában védte meg. 2014-ben habilitált a Szegedi Tudományegyetemen a klinikai orvostudományok területén. Alapító tagja a Magyar Fejfájás Társaságnak, amelynek 2011–2014 között elnöke volt. Vezetőségi tagja a Magyarországi Fájdalom Társaságnak.

TÖREKVÉS A MEDICINA SZINTÉZISÉRE: RÉSZ ÉS EGÉSZ TALÁLKOZÁSA A MAGYAR ORVOSTUDOMÁNYI NAPOKON

Dr. Poór Gyula

*Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet
Sемmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Reumatológiai és Fizioterápiás Tanszéki Csoport
Magyar Orvostársaságok és Egyesületek Szövetsége*

ÖSSZEFOGLALÁS: *A Magyar Orvostársaságok és Egyesületek Szövetsége (MOTESZ) 2014 novemberében Budapesten másodízben rendezte meg a Magyar Orvostudományi Napokat. A Magyar Tudomány Ünnepe rendezvénysorozathoz kapcsolódó, magas színvonalú konferencia fővédnöke a Magyar Tudományos Akadémia elnöke volt, előadói pedig a különböző orvosi szakterületek elismert képviselői, közöttük számos akadémikus. A rendezvény célja az volt, hogy a klinikai orvostudomány legfontosabb multidiszciplináris elemeinek és a határterületi betegségek tárgyalásával néhány napra szintetizálja a fragmentálódott medicinát, és segítse a mindennapi gyógyító tevékenységet. A tudományos nyitelőadásokhoz különböző témájú szekcióülések és kerekasztal-megbeszélések csatlakoztak. A lap e száma az elhangzott legérdekesebb előadásokból készült dolgozatokat közli.*

Kulcsszavak: *Magyar Orvostudományi Napok, klinikai orvostudomány, multidiszciplináris elemek, határterületi kérdések, Magyar Orvostársaságok és Egyesületek Szövetsége (MOTESZ)*

Poór Gy: INTENTIONS TO THE SYTHESIS OF MEDICINE: MEETING OF PART AND THE WHOLE ON HUNGARIAN MEDICAL DAYS

SUMMARY: *The Hungarian Medical Days were organised by the Association of Hungarian Medical Societies in Budapest in November 2014. The patron of the conference of high scientific level – linked with the program series of the Celebration of Hungarian Science – was the president of the Hungarian Academy of Sciences (HAS), acknowledged experts of different medical fields and members of HAS were among the speakers. The aim of the meeting was to synthesize the fragmented medicine for a couple of days by discussion of most important multidisciplinary elements of clinical medical science and borderline issues as well as to assist the everyday clinical practice. Keynote lectures were followed by different sessions and roundtable discussions. The present issue of the journal contains the papers prepared from the most interesting lectures delivered.*

Keywords: *Hungarian Medical Days, clinical medical science, multidisciplinary elements, borderline issues, Association of Hungarian Medical Societies*

Magy Belorv Arch 2015; 68: 73–75.

Az orvoslás történetének utolsó két évszázadában két ellentétes irányú folyamat figyelhető meg. Az emberi szervezet egészséges és kóros működéséről, valamint a betegségek felismeréséről és befolyásolhatóságáról alkotott ismereteink gyors bővülésével a XIX. század első felétől elindult a két alapvető orvosi tevékenység, a belorvoslás és a sebészet művelésének különböző szakterületekre való osztódása.¹ Ez nemcsak a sokféle konzervatív és manuális klinikai, illetve diagnosztikus diszciplína megszűlését eredményezte, hanem a XX. század végére számos szubdiszciplína létrejöttét is kiváltotta. A folyamat jelenlegi állását jól szemlélteti a hazánkban megszerezhető alap és ráépített szakorvosi (és szakfogorvosi) képesítések magas száma, amely

2014 végén 81 volt.⁴ A medicina részekre szakadása kifelé a fragmentálódás jeleit mutatta, mivel nem látszottak azok a kapcsolódási pontok és közös elemek, amelyek az egyes részeket a tudományterület egészével összekötötték.

Az alap- és alkalmazott kutatások ugrásszerű fejlődése, az általuk produkált hallatlan mennyiségű új információ és tudás az utóbbi néhány évtizedben teljesen átformálta orvosi gondolkodásunkat. Az emberi szervezet működését alapjaiban feltáró új eredmények révén ismertté váltak azok a folyamatok és jellemzők, amelyek általános érvényűek, számos klinikai diszciplínát érintenek, és ezért a szétszakadt részeket egymással és a medicina egészével összekötik.

A klinikai orvostudomány legfontosabb multidiszciplináris elemei

A klinikai orvostudomány legfontosabb multidiszciplináris jellemzői közül kiemelendő az összes klinikai szakterületet átható molekuláris szemlélet és tudás térhódítása, a rendszerbiológián (genomika, epigenomika, proteomika, metabolomika stb.) alapuló és a 4P modellel (prediktív, preventív, proaktív, perszonalizált) jellemzett rendszerszintű orvostudomány, valamint a kutatást és klinikumot összekötő transzlációs gondolkodás megjelenése.^{2, 3, 6} Idesorolhatjuk továbbá a korai diagnosztikára, szűrésekre és a prognosztikai markerek alkalmazására való általános törekvést és a gyógyszeres terápián belüli új irányvonalat. Ez utóbbi a célzottan kifejlesztett molekulák, például a biológiai szerek alkalmazását, a prediktív géndiagnosztikát követő személyre szabott gyógyszerrendelést, vagy a célértékek kitűzésével járó centrumszintű kezelések elterjedését egyaránt jelenti. A manuális területeken mindenütt minimálisan invazív műtéti technikákra törekszünk, elterjedt a protetika, az orvosi beavatkozások eredményességét állapotfelmérésekkel és egészséggazdasági számításokkal igazoljuk. Mindehhez hozzáadódik az egész medicinát átható digitális forradalom, az e-vizit és az e-páciens jövőbeli lehetőségével, ami egy merőben új orvos-beteg kapcsolat létrejöttét is előrevetíti.

A Magyar Orvostudományi Napok életre hívása és céljai

A Magyar Orvostársaságok és Egyesületek Szövetsége (MOTESZ) a Magyar Orvostudományi Napok immár másodszori megrendezésével azt a célt tűzte ki, hogy a közös elemek bemutatásával (pars pro toto) és népességügyileg jelentős határterületi betegségek tárgyalásával néhány napra szintetizálódjon a fragmentálódott medicina, és a multidiszciplináris friss tudásanyag átadásával segítse a mindennapi gyógyító tevékenységet. A 2013-as első konferencia anyagából dolgozatok formájában a Magyar Tudomány c. folyóirat közölt válogatást.⁷

A Magyar Orvostudományi Napok megrendezésének gondolatát a MOTESZ elődszervezetének, a MOTESZ-nak a két világháború között rendezett, hasonló tartalmú sikeres konferenciája, a Magyar Orvosi Nagyhét inspirálta. Ennek alapító elnöke *Korányi Sándor* professzor volt, és a működés tíz éve alatt, 1931 és 1941 között olyan elnökei voltak, mint *Dollinger Gyula*, *Bókay János*, *Buday Kálmán*, *Scholtz Kornél*, *Grósz Emil*, *Johan Béla* és *Vámossy Zoltán* professzorok.⁵

A háromnapos konferenciára 2014-ben november 5–7. között Budapesten, a Magyar Tudomány Ünnepe rendezvénysorozat részeként került sor. A fővédnök *Lovász László*, a Magyar Tudományos Akadémia elnöke volt, a megnyitón *Freund Tamás* akadémiai alelnök, *Kosztolányi György*, az MTA Orvosi Osztályának

elnöke és *Poór Gyula*, a MOTESZ és a konferencia elnöke mondta el a rendezvénnyel kapcsolatos gondolatait. Számos akadémikus vállalt előadást, és előadónak, valamint üléseelnöknek minden témában az adott szakterület nemzetközileg elismert kiváló képviselőjét sikerült megnyerni. A magas tudományos színvonal mellett cél volt a közérthetőség megőrzése is, hiszen a rendezvény elsősorban a legfrissebb klinikai gyakorlati ismereteket tekintette át.

Tudományos nyitóelőadások, szekciók és kerekasztalok

A tudományos nyitóelőadások a legfontosabb multidiszciplináris klinikai elemek tárgyalásával foglalkoztak. *Falus András* a rendszerszintű orvostudomány eredményeit, *Kovács L. Gábor* a laboratóriumi korai diagnosztika, prognosztika és szűrések lehetőségeit, *Baranyai Tibor* a modern képalkotás technikáit, *Fürst Zsuzsanna* a XXI. századi gyógyszerkutatás jelenét és jövőjét, míg *Gulácsi László* az egészségnyereség mérését és az egészségügyi közgazdaságtan szerepét tekintette át.

A határterületi kérdéseket tárgyaló szekcióban helyet kaptak a fejfájás gyakorlati kérdései (moderátor: *Vécsei László* és *Szok Délia*), a pszichiátria kapcsolódási pontjai (moderátor: *Molnár Károly* és *Harmatta János*), a gyermekgyógyászat XXI. századi kihívásai (moderátor: *Tulassay Tivadar*), a minimálisan invazív műtéti technikák (moderátor: *Dóczi Tamás* és *Hangody László*), az idősgyógyászat lehetőségei (moderátor: *Székács Béla* és *Kiss István*) vagy a gyulladás különböző hátterű kórképek kialakulásában betöltött szerepe (moderátor: *Poór Gyula* és *Ludwig Endre*). Külön szekcióban (moderátor: *Freund Tamás* és *Ertl Tibor*) mutathatták be a Magyar Tudományos Akadémia Lendület Programjában részt vevő fiatal kutatók multidiszciplináris klinikai jelentőséggel is rendelkező eredményeiket.

2014-ben két kerekasztal-megbeszélésre került sor. Az egyik – *Sótonyi Péter* szervezésében – a szakemberek széles rétegét érintő genetika klinikai és jogi vonatkozásaival foglalkozott, aminek aktualitását a genetikai törvény végrehajtásának közeli realitása adja. A másik kerekasztal-beszélgetés az egészségügy megoldandó feladatait tárgyalta, itt a nyitóelőadást *Zombor Gábor* egészségügyért felelős államtitkár tartotta. Hasznos volt tájékozódni a várható kormányzati irányvonalakról, és azt az egészségügy országos irányítóinak, így az OEP, a GYEMSZI, az Orvosi Kamara, az Innovatív Gyógyszergyártók Szövetsége és a MOTESZ első számú vezetőinek a hallgatósággal együtt megvitatni.

A kiváló előadások és a nagyszámú hallgatóság a konferenciát a magyar orvostudomány valódi ünnepévé emelték. Az elhangzott témakörök közül terjedelmi okok miatt csak egyeseket tudunk bemutatni. A továbbiakban azon előadások rövid írásbeli változatát közöljük a konferencia elnökének szerkesztésében, amelyek

alapvetően határozzák meg gondolkodásunkat, a témák komoly népegészségügyi és társadalmi jelentőségűek, és a Magyar Belorvosi Archívum olvasói körében a leginkább érdeklődésre tarthatnak számot. Ilyenek a rendszerszintű orvostudomány, a korai diagnosztika, a gyógyszerkutatás, a fejfájás, az agykutatás és a pszichiátria kapcsolata, a depresszió és öngyilkosság, az idegsebészeti és ortopédiai minimálisan invazív technikák, az antibiotikus terápia, az autoimmun betegségek, valamint a biológiai terápia kérdésköre.

Összeállításunkkal egy adott területről kiindulva betekintést kívánunk nyújtani a klinikai orvostudomány átfogó multidiszciplináris elemeiről és a Magyar Orvostudományi Napok konferenciának a medicina szintézisét bemutatni szándékozó törekvéseiről, vagyis a rész és az egész szerencsés találkozásáról. Reméljük, hogy a MOTESZ a régi hagyomány felelevenítésével egyúttal új hagyományt is teremtett.

Irodalom

1. **Benke J:** Az orvostudomány története. Medicina Könyvkiadó Zrt, Budapest, 2008.
2. **Falus A, Molnár MJ, Szalai Cs:** Rendszerszemléletű biológia: A jövő orvosbiológiai kutatási paradigmája, az immungenomika példája kapcsán. Orvostudomány 2006; **81**: 3–10.
3. **Ginsburg GS, McCarthy J:** Personalized medicine: revolutionizing drug discovery and patient care. Trends in Biotechnology 2001; **19**: 491–496.
4. 22/2012 (IX) EMMI rendelet az egészségügyi felsőfokú szakirányú szakképesítés megszerzéséről Magyar Közlöny 2012; **120**: 19940-20031.
5. **Kiss I, Sótónyi P:** Nyolcvan éve alakult a Magyar Orvosok Tudományos Egyesületeinek Szövetsége (MOTESZ). Orvosi Hetilap 2011; **152**: 1250-1254.
6. **Poór Gy:** Öröklött és szerzett tényezők az emberi betegségek hátterében. Magyar Tudomány 2012; **173**: 901-905.
7. **Poór Gy (szerk):** Magyar Orvostudományi Napok – szemelvények a hazai gyógyítás eredményeiből. Magyar Tudomány 2014; **175**: 930-965.

Levelezési cím: Dr. Poór Gyula
Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet
1023 Budapest, Frankel Leó u. 25-29,
E-mail: poor.gyula@orfi.hu

RENDSZERSZINTŰ ORVOSTUDOMÁNY: PERSPEKTÍVÁK ÉS LEHETŐSÉGEK

Dr. Falus András

Semmelweis Egyetem, Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézet

ÖSSZEFOGLALÁS: *A modern orvosbiológiai szemlélet szerint az életfolyamatok komponenseinek működése hálózatosan rendezett és szabályozott rendszerben valósul meg. A hatalmas adathalmazokat tartalmazó genom-programok, az örökítőanyag fizikai szerkezetének gyorsuló feltárása az új generációs szekvenálási eljárásokkal nagymértékben növelte a genetikai/genomikai tudást. Emellett a rendszerező biológia és orvostudomány korában egyre nagyobb szerepet kap a külső és belső környezet hatásait tükröző epigenetika is. Az epigenetikai szabályozás azon változások összességét jelenti, amely a környezet hatására szabályozza az örökölt információk aktivitását, bekapcsolhatja, felerősítheti vagy akár lecsendesítheti, sőt ki is kapcsolhatja azokat. Az epigenetikai hatások közé tartoznak az anyai hatások a magzati élet során, a táplálkozás, a mozgás, a toxinok és fertőzések hatásai, valamint a klíma és annak változásai. Ezeken túl manapság egyre meggyőzőbb bizonyítékok utalnak a mentális, pszichoszociális és meditatív, valamint szociológiai tényezők sokaságának hatására a szüleinktől örökölt biológiai jellegek érvényesülésére. A genomikai és epigenetikai adatok feldolgozása egészen új, nagy halmazokat kezelő bioinformatikai eljárásokat igényel, ez a „computational biology and medicine”.*

Kulcsszavak: *genetika, epigenetika, hálózat*

Falus A: SYSTEMS MEDICINE: PERSPECTIVES AND POSSIBILITIES

SUMMARY: *The modern biomedical approach represents a novel view of life processes arranged and regulated in network systems. The accelerating genome programs contain vast amount of data on the genetic material generated by the next generation sequencing has greatly extended the genetic / genomic knowledge. In addition, in the age of systemic biology and medicine, an increasing attention is paid to the impact of the external and internal environmental effects, i.e. epigenetics. The epigenetic regulation may amplify or silence (and even turn it off) the enforcement of the genetic information. The epigenetic effects include maternal effects during fetal life, nutrition, physical exercise, the effects of toxins and infections, as well as the climate changes. Furthermore, recently convincing evidences became available of the mental, psychosocial, meditative and sociological factors modifying the inherited biological traits. The processing of genomic and epigenetic data requires a completely new, bioinformatics approach, i.e. "computational biology and medicine", managing huge data sets.*

Keywords: *genetics, epigenetics, network*

Magy Belorv Arch 2015; 68: 76–80.

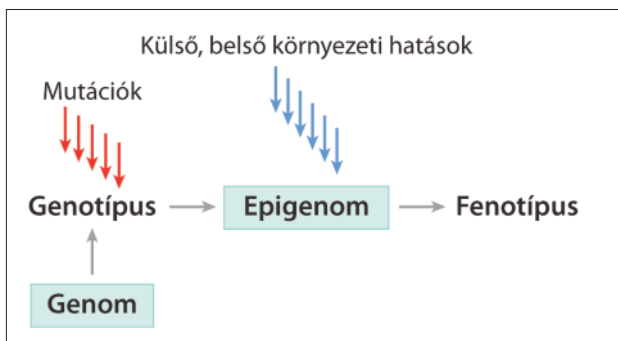
Az informatika fejlődése lehetővé teszi az egyes gének működési összefüggéseinek olyan szintű vizsgálatát, amelyre korábban nem volt lehetőség. A jelenlegi kutatások egyik legfontosabb célkitűzése a teljes örökítőanyag (genom) működésének egyidejű vizsgálata. Ezt egészíti ki a környezeti hatások és ezek következményeinek tanulmányozása. A környezeti hatások jelentős része nem a nukleotidok betűsorrendjét (szekvenciáját) befolyásolja, hanem az egyes gének „megszólalására vagy elcsendesülésére”, azaz átíródására hat, tehát arra is, hogy az adott DNS-szakasz által kódolt fehérje vagy akár nem kódoló RNS megjelenik-e a szervezetben, és milyen mennyiségben. Ez utóbbi, a nukleotidsorrendet

nem érintő, de a génaktivációt szabályozó hatások összességét nevezzük epigenetikának. A teljes (genetikai és epigenetikai) rendszer áttekintését célzó megközelítésre szolgál a *rendszerbiológia* vagy rendszer-szemléletű biológia (systems biology) elnevezés, amely egy teljesen új világot nyitott meg a kutatók, orvosok, biotechnológusok, matematikusok számára.

A genetika hagyományos szemlélete szerint az örökítőanyag, a DNS-lánc bizonyos szakaszairól, a génekről mintegy tervrajzszerűen egy-egy fehérje képződik. Ehhez képest ma már ismeretes, hogy a genom jelentős részéről olyan RNS-molekulák (pl. mikroRNS) íródnak át, amelyek jelentősége a fehérjeexpresszió

szabályozásában rejlik. Egyre több ismeretünk van az eddig mesterségesen (didaktikailag?) külön kezelt, bár az empiria által korábban is figyelembe vett, a DNS-betűsorrendet nem érintő, de a génexpressziót módosító hatásokról is. Ismert az is, hogy ezek a többnyire kovalens kémiai változásokat okozó hatások legtöbbször reverzibilisek és gyakran öröklődőek is.¹¹ Az elmúlt években közelebb kerültünk az epigenetika mechanizmusainak megértéséhez, nagyrészt a DNS-metiláció és a kromatin/hisztón struktúra szabályozásának kutatásával.

Az *epigenom* tehát a sejt epigenetikai módosulásainak összessége. Ahogyan egy embrionális őssejt is több sejtvonallá differenciálódik, úgy egy genom is, függően a külső és belső környezettől, több epigenetikai útvonallal is rendelkezik. Ennek megfelelően a genotípus az epigenomon át határozza meg a fenotípust (1. ábra).



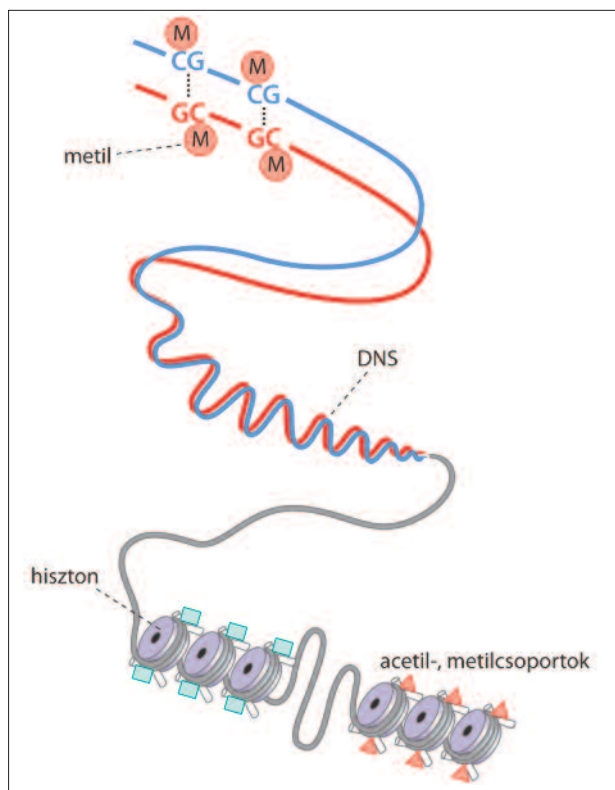
1. ábra. Az epigenom módosítja a genotípus érvényesülését

Az epigenetikai hatások molekuláris következményei

Transzkripció szinten ható epigenetikai módosítások

A sejtmagon végzett elektronmikroszkópos vizsgálatok régóta ismerik az eukromatin (lazább, kevésbé spiralizált, világosabb) és a heterokromatin (erősen spiralizált, tömöttebb, sötétebb) fogalmát. Előbbi aktív, utóbbi kevésbé aktív génaktivációra utal.¹ Ma egyre többet tudunk arról, hogy ezeket a változásokat az említett kovalens és reverzibilis kémiai modifikációk okozzák.

Az egyik legismertebb epigenetikai változás a *DNS metilációja* (2. ábra).¹⁴ Ennek során az örökítőanyag citozin-guanin párhoz (CpG szigetek) egyedi mintázatot követve kapcsolódnak a metilcsoportok. A metilcsoportok többnyire az S-adenozil-metionin-molekulából származnak, amely a táplálékkal felvett kéntartalmú metionin aminosav átalakításával keletkezik. Számos metiltranszferázt ismerünk, ezek között több sejt- és szövetspecifikus enzimet azonosítottak. A metilált citozinhoz metilkötő fehérjék sora kapcsolódhat. Ezek mind az adott helyen működő gén transzkripciójának gátlását okozzák. Nagyon lényegesek a



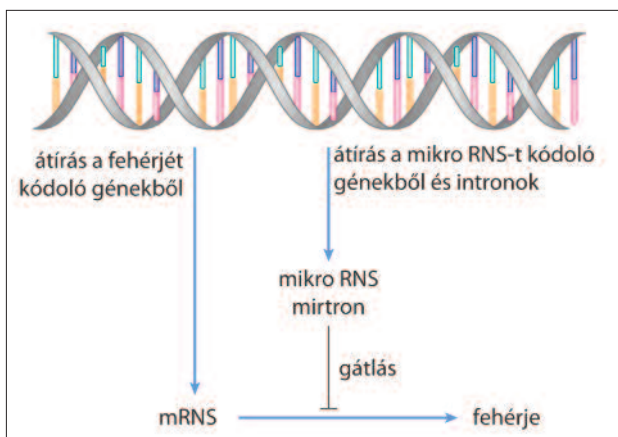
2. ábra. A DNS metilációja és a hisztonefehérjék acetilációja

reverzibilitást biztosító demetiláz enzimek is, amelyek eltávolítják a metilcsoportot a citozinokról, és ezzel lazítják a kromatinszerkezetet.

A hisztonefehérjék a kromatin szerkezeti elemei, a DNS-lánc ezek köré tekeredik fel, mintázatuk, módosulásaik (a „hisztónkód”)⁹ úgy befolyásolják a DNS működését, hogy az erősen spiralizált szakaszokról nem, a széttekeredettebb szakaszokról inkább képesek az általuk leírt fehérjék szintetizálódni. Számos kovalens *hisztónmodifikációt* ismerünk, pl. foszforiláció, metiláció, acetiláció. Legtöbbet a hisztónacetilációról tudunk.^{3, 12} Függően attól, hogy melyik aminosavat érinti az acetiláció, fokozódhat (transzkripció csökken) vagy csökkenhet (transzkripció fokozódik) a spiralizáció (2. ábra). Ebben az esetben is működnek a „tükör-enzimek” (pl. deacetilázok), tehát a hisztónmódosítók is megfordítható folyamatok.

Transzlációs szinten ható epigenetikai módosítások

A transzlációt szabályozzák a specifikusan az mRNS-ek transzlációját gátló mikroRNS-ek.⁷ Ezek a kicsi RNS-ek szekvenciaspecifikusan kapcsolódnak az mRNS-ek 3' végéhez, amivel az mRNS lebontását (pl. növényekben) vagy blokkolását idézik elő. A folyamatban számos fehérje is részt vesz. A mikroRNS-ek mellett legújabbban egyes kivágódott intronok (mirtro-nok) mRNS-t blokkoló hatását is igazolták (3. ábra).



3. ábra. A fehérjét kódoló gének átíratát, az mRNS-eket a mikroRNS génekből átíró mikroRNS-ek és egyes kivágódó intronok (*mirtron*) gátolhatják a transzlációban

Pozicionális hatások és telomerák

Legújabban a kromatinsztruktúra pozicionális megváltoztatását, a sejtmagon belüli kromatinátrendeződéseket is epigenetikai hatásoknak tulajdonítják.¹⁸ Egyes epigenetikai hatások a DNS-struktúra hozzáférhetőségét, míg mások a kromoszómák végeinek, a „kupakszerű” elemeknek, a telomeráknak a hosszát befolyásolják.

Az emberi sejtek minden osztódásukkal folyamatosan veszítenek telomeráik méretéből. Ha e folyamat nem szabályozott, a sejtek hamarosan elpusztulnak. A kromoszómák állandó hosszúságát fenntartó struktúra egy molekuláris rendszer, amely a telomeráz nevű reverz transzkriptáz enzimkomplexből áll.² Ez szintetizálja a néhány kilobázis TTAGGG szekvenciát tartalmazó telomerát.

Az öregedés természetes folyamatának következtében a telomerázaktivitás csökken, és a telomerák védelme fokozatosan csorbul. A folyamatosan osztódó sejtekben (pl. őssejtek és a progenitor sejtek) a telomeráz aktiválódása teljesen aktívan tartja őket. A telomeráz rendszert genetikai (örökölt) és epigenetikai (nem genetikai, környezeti) tényezők szabályozzák. Ettől a szakasztól függ a DNS-lánc stabilitása: a telomera nélküli kromoszómák hajlamosabbak a fúzióra, ami rendellenes működéshez vezet. A régió jellegzetes, guaninban gazdag szakaszát a telomeráz szintetizálja.² A telomeráknak valószínűleg szerepük lehet a sejtmag háromdimenziós szerkezetének kialakításában, és a kromoszómák meiotikus párba állásában. A telomeráz enzim a mitokondriumokban is megtalálható, és szerepe van a mitokondriumoknak a programozott sejthalálban játszott szerepében is.

Legújabb eredmények szerint bizonyos környezeti hatások (pl. vírusfertőzések) a genomon belül jelentős (közel 50%-os) arányban előforduló ugráló genetikai elemek (transzpozonok) aktiválódására hatnak, tehát a genetikai elemek mobilitása is – legalábbis részben – epigenetikai kontroll alatt áll.⁸

Az epigenetikai változásokat előidéző hatások

Az epigenetikai hatások között említhető az intrauterin hatás a magzat kihordása során, az egyedfejlődést irányító külső faktorok, továbbá a külső és belső környezet tényezői, mint amilyen a stressz, a táplálkozás, a sport, a fény, a dohányzás, az alvásmennyiség, vagyis az életmód, valamint a pszichoszociális környezet. Ezek mind módosíthatják a genom aktivációját, ezért a kutatók *epigenetikai* tényezőknek nevezik őket.

A sokrétű *anyai hatásban*, az átlag negyven hetes közvetlen anya-magzat kapcsolat során, az anya táplálkozásán, mozgási aktivitásán és esetleges betegségeinek hatásán túlmenően, sok más hatás érvényesül.¹⁶ Ilyen az anyai hang, beszéd is, amelynek jelentőségét ma már epigenetikai mérések is igazolják. Az anyai hatás folytatódik a születés után az érintés és illatanyagok hatására is. Kiemelt epigenetikai jelentőséget tulajdonítanak a szoptatásnak.

A *táplálkozás* feltételezhető epigenetikai vonatkozásaira¹⁰ utal pl. az egerek szőrzetszínének öröklődés-menete, melyet például geniszteinnel, a szója egyik alkotórészének adásával lehet befolyásolni. Ez a DNS-molekula egyes szakaszain hipermetilációt okoz, amely a fenotípusban mozaikos, foltos szőrzetet eredményez, de hatására pl. az allergiás légúti betegségek gyakorisága is nő. A számos vonatkozó humán vizsgálat egyik eredménye, hogy alkoholfüggő emberekben a DNS HERP (homocisztein-indukált endoplazmatikus retikulum fehérje) szabályozó régiójának hipermetilációját találták. Így a régió mRNS-expressziója csökken, tehát kevesebb homocisztein-bontó fehérje képződik. Ha a vérben ily módon megnő ennek az aminosavnak a szintje, az további bonyolult kémiai folyamatokon keresztül megnöveli a tumorképződés és az érelmeszesedés kockázatát. A vörösbortban található rezveratrol- (egy polifenol-) molekula egy hiszton-dezacetiláz stimulálásával növeli a mitokondriumok számát. Ezekben a sejtalkotókban a táplálékkal felvett cukor és a zsírraktárakból felszabaduló zsír jól felhasználható kémiai energiává alakul. A fokhagyma vizsgálatakor is találtak epigenetikai hatást a kutatók, kiderült, hogy az allil-merkaptán-molekula gátolja a hiszton-dezacetiláz enzimet, ami a P21WAF1 gén aktivációján át in vitro rákos sejtek apoptózisához vezetett.

Nagyon izgalmas epigenetikai tényező a *mozgás*, a sport.⁵ Kiderült például, hogy az izomrostokban található miozinmolekulát kódoló gén környezetében a fizikai terhelés az oxigénhiányon keresztül olyan molekuláris stresszhatást jelent, amelynek következtében megváltozik a hisztonokhoz kötött acetilcsoportok mennyisége, tehát a táplálkozáshoz hasonlóan a hisztonkód átrendeződésére hat a mozgás is. Ezen kívül a rendszeres testmozgás gyulladásgátló hatású, mivel a vázizomzatban is termelődik interleukin-6, amely fokozóan hat a cukor- és zsírlebontásra.

Ami a *pszichoszociális* környezet epigenetikai hatásait illeti, vizsgálták például az anyai gondoskodás és a génműködés összefüggéseit. Egerekben, ha az anya

nem gondoskodott megfelelően a kölykökről, a kölykökben a glukokortikoid-receptor szintéziséért felelős génszakasz erősebben metilálódott, emiatt kevesebb receptor keletkezett, így kevesebb mellékvesekéreg-hormon tudott megkötődni, és alacsonyabb stressztűrő képesség alakult ki. Embereken végzett megfigyelésekből kevés adat áll rendelkezésre, de már végeztek vizsgálatot például olyan anyákon, akik krónikusan beteg gyereket gondoztak. Bennük aktívabban ment végbe a DNS-végeken elhelyezkedő telomerarégiók rövidülése, azaz a sejtöregedés, és a telomeráz a megfigyelt anyákban alacsonyabb aktivitást mutatott a kontrollcsoportéhoz képest.^{4, 13}

A jövő: személyre szabott orvoslás és tudatos egészségnevelés, primer prevenció az epigenom szintjén

A betegségek genetikai struktúrájának felderítése óriási jelentőségű az orvoslás szempontjából, hiszen homogenitás esetén ugyanaz a gyógymód mindenkin segít, míg heterogenitás esetén várhatóan minden betegnél más beavatkozás lesz a leghatékonyabb.

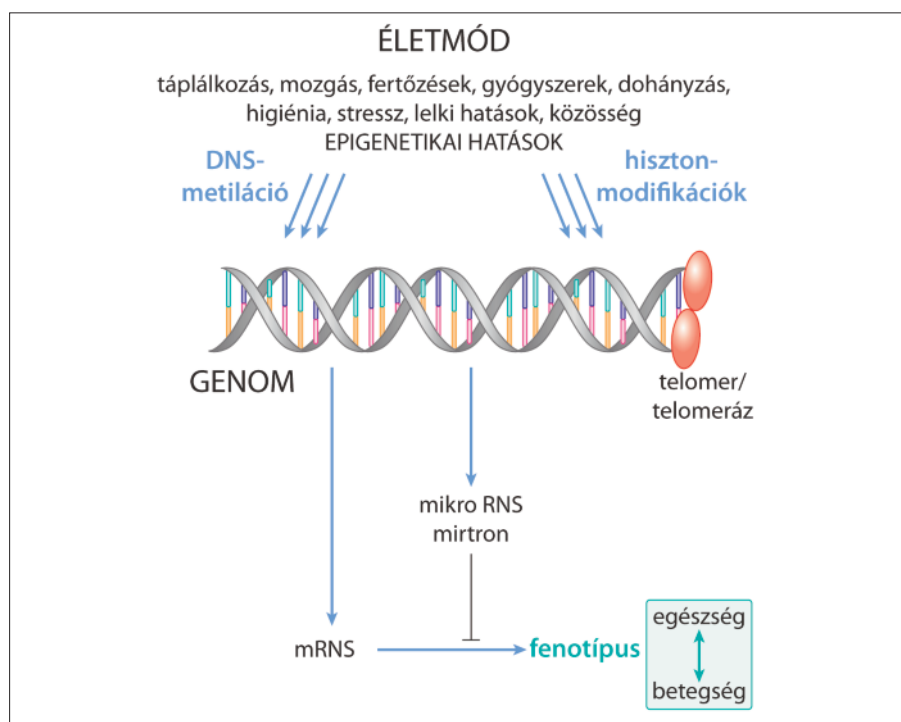
A távlati célok megvalósulásáig azonban még több kritikus problémát kell megoldani. Először is szükség lesz még sokkal több ember genomszekvenciájának ismeretére. 2010 végén fejeződött be az ún. „1000 genom projekt”, ennek alapján 2012-ben közzölték ENCODE cím alatt az eredményeket.⁶ Kínai genetiku-

sok közeli célul tűzték ki több millió ember teljes genomjának elolvasását. Az új generációs szekvenálási módszerek bekerülése és rohamosan csökkenő költségei miatt igen valószínű, hogy ez a cél pár éven belül meg fog valósulni. Ehhez valóban genomszintű asszociációs vizsgálatok (GWAS) szükségesek.

Másodszor, meg kell tudnunk mondani minden egyes variánsról, hogy hozzájárul-e a betegséghez, vagy például egy adott gyógyszer lebontásának kinetikájához, és ha igen, milyen mértékben. Ennek megállapítása igen nehéz feladatnak ígérkezik, tekintve, hogy a betegségeket okozó variánsok száma valószínűleg nagy, és a legtöbb emberben különböző. Mindazonáltal ennek a genetikai információknak a birtokában megbecsülhető lesz majd a betegségek kialakulásának genetikai kockázata még azok bekövetkezése előtt, ami tudatos epigenetikai beavatkozási lehetőséget nyújthat a megelőzésre. A primer prevenció egyik lehetősége az epigenetikai hatások módosítása.¹⁵ Például az elhízásra hajlamosító genetikai variánsokat hordozó gyerekeknél korai életmód-változtatással a későbbi megbetegedés elkerülhető lehet. Ezen a szinten is lényeges a teljes epigenom vizsgálata (EWAS).

Végül a genetikai információra alapuló orvoslás talán legnagyobb kihívása a variánsokat hordozó gének működését célzottan befolyásoló és legkisebb mellékhatást előidéző gyógyszerek, illetve személyre szabott vakcinák kifejlesztése lesz.

Nem kétséges, hogy a személyre szabott orvoslás, a



4. ábra. Az epigenetikai, környezeti tényezőkön keresztül, tudatos életmóddal befolyásolhatjuk az örökölt tulajdonságok érvényesülését, bizonyos esetekben a betegségek kialakulását, illetve súlyosságát

rendszeres szemléletű medicina megoldandó problémái között a XXI. század orvosi genetikai/genomikai kutatásai mellett a társadalmi, szociális és nevelési kérdések is kiemelt jelentőségűek. Ezt a célt szolgálja a néhai Kopp Mária professzorasszonnyal együtt létrehozott Eduvital Nonprofit Egészségnevelési Társaság tevékenysége is.¹⁷

E sorok írója az *egészségnevelést* mint tudatos és tervezett epigenetikai hatást, a tudás közérthető terjesztését döntő fontosságúnak tartja kisgyerekkortól kezdődően saját testünk és környezetünk (biológiai, társadalmi és információs) megismerése és a jelen és jövőbeni magyar társadalom egészsége, életminősége szempontjából (4. ábra).

Irodalom

1. **Alberts B, Bray D, Lewis J, Raff M, Roberts K, Watson JD (ed):** The molecular biology of the cell. Fourth edition, Garland, New York, 2002.
2. **Beery AK, Lin J, Biddle JS, Francis DD, Blackburn EH, Epel ES:** Chronic stress elevates telomerase activity in rats. *Biol Lett* 2012; **8**:1063-1066.
3. **Boros IM:** Histone modification in *Drosophila*. *Brief Funct Genomics* 2012; **11**: 319-331.
4. **Combs-Orme T:** Epigenetics and the social work imperative. *Soc Work* 2013; **58**: 23-30.
5. **Ehlert T, Simon P, Moser DA:** Epigenetics in sports. *Sports Med* 2013; **43**: 93-110.
6. **ENCODE Project Consortium:** An integrated encyclopedia of DNA elements in the human genome. *Nature* 2012; **489**: 57-74.
7. **Falus A, Molnár V:** Closer to the completed unity: messenger and microRNA profiling. An introduction. *Semin Cancer Biol* 2008; **18**: 77-78.
8. **Fedoroff NV:** Presidential address. Transposable elements, epigenetics, and genome evolution. *Science* 2012; **338**: 758-767.
9. **Hunt CR, Ramnarain D, Horikoshi N, Iyenger P, Pandita RK, Shay JW, Pandita TK:** Histone modifications and DNA double-strand break repair after exposure to ionizing. *Radiat Res* 2013; **179**: 383-92. doi: 10.1667/RR3308
10. **Ivanova E, Chen JH, Segonds-Pichon A, Ozanne SE, Kelsey G:** DNA methylation at differentially methylated regions of imprinted genes resistant to developmental programming by maternal nutrition. *Epigenetics* 2012; **7**: 1200-1210.
11. **Jablonka E:** Epigenetic variations in heredity and evolution. *Clin Pharmacol Ther* 2012; **92**: 683-688.
12. **Koutsounas I, Giaginis C, Patsouris E, Theocharis S:** Current evidence for histone deacetylase inhibitors in pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2013; **19**: 813-828.
13. **Liberman SA, Mashoodh R, Thompson RC, Dolinoy DC, Champagne FA:** Concordance in hippocampal and fecal Nr3c1 methylation is moderated by maternal behavior in the mouse. *Ecol Evol* 2012; **2**: 3123-3131.
14. **Mamrut S, Harony H, Sood R, Shahar-Gold H, Gainer H, Shi YJ, Barki-Harrington L, Wagner S:** DNA methylation of specific CpG sites in the promoter region regulates the transcription of the mouse oxytocin receptor. *PLoS One* 2013; **8**: e56869. doi: 10.1371/journal.pone.0056869. Epub 2013 Feb 18.
15. **Najafzadeh M, Davis JC, Joshi P, Marra C:** Barriers for integrating personalized medicine into clinical practice: A qualitative analysis. *Am J Med Genet A* 2013 Feb 26. doi: 10.1002/ajmg.a.35811
16. **Soubry A, Schildkraut JM, Murtha A, Wang F, Huang Z, Bernal A, Kurtzberg J, Jirtle RL, Murphy SK, Hoyo C:** Paternal obesity is associated with IGF2 hypomethylation in newborns: results from a Newborn Epigenetics Study (NEST) cohort. *BMC Med* 2013; **11**: 29. <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/11/29>.
17. www.eduvital.net
18. **Zhu J, Adli M, Zou JY, Verstappen G, Coyne M, Zhang X, Durham T, Miri M, Deshpande V, De Jager PL, Bennett DA, Houmard JA, Muoio DM, Onder TT, Camahort R, Cowan CA, Meissner A, Epstein CB, Shores N, Bernstein BE:** Genome-wide chromatin state transitions associated with developmental and environmental cues. *Cell* 2013; **152**: 642-654.

Levelezési cím: Dr. Falus András
Semmelweis Egyetem, Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézet
1089 Budapest, Nagyvárad tér 4.
e-mail: falus.andras@med.semmelweis-univ.hu

KORAI DIAGNOSZTIKA, PROGNOSZTIKA ÉS SZŰRÉSEK A LABORATÓRIUMI DIAGNOSZTIKÁBAN

Dr. Kovács L. Gábor

Pécsi Tudományegyetem Laboratóriumi Medicina Intézete és Szentágotthai János Kutatóintézete, Pécs

ÖSSZEFOGLALÁS: A szerző a Magyar Laboratóriumi Diagnosztikai Társaság (2012-2014) és az MTA Orvosi Tudományok Osztálya Diagnosztikai Tudományos Bizottság elnöke. A dolgozatban összefoglalja a modern laboratóriumok legfontosabb szerepét a korai diagnosztikában, a betegségek prognózisának megállapításában és a szűrés folyamatában. Rámutat a laboratóriumi vizsgálatok megkülönböztetett jelentőségére a személyre szabott gyógyítás folyamatában.

Kulcsszavak: korai diagnosztika, prognózis és szűrés a laboratóriumi diagnosztikában

Kovács LG: EARLY DIAGNOSIS, PROGNOSIS AND SCREENING IN LABORATORY DIAGNOSTICS

SUMMARY: The author of this manuscript is the president of the Hungarian Society of Laboratory Medicine (2012-2014) and the chairman of the Diagnostic Scientific Committee of the Medical Section of the Hungarian Academy of Science. He summarizes the role of the modern clinical laboratories in early diagnosis, in the prognosis and the screening processes. He underlines the outstanding role of laboratories in the workflow of personalized medicine.

Keywords: early diagnosis, prognosis and screening in laboratory diagnostics

Magy Belorv Arch 2015; 68: 81–84.

A laboratóriumi medicina szerepének magnövekedése

Bárki, aki orvosi laboratóriumban dolgozik, el tudja mondani a laboratóriumok jelentős szerepét a biztonságos és eredményes betegellátásban, a javuló színvonalú gyógyításban. A legtöbb laboratóriumi szakember abban a (tév)hitben van, hogy a laborszakma kiemelt jelentőségét a klinikusok is ugyanígy látják. Valószínűleg első helyen említve, hogy a laboratóriumi lelet segítségével a gyógyító orvos gyorsabb és pontosabb diagnózishoz és eredményesebb kezeléshez jut. Szintén anekdotális és nem evidenciákon alapuló adat, miszerint a laboratóriumi szolgáltatások képezik a klinikai döntéshozatal 70–80%-ának alapját mind a diagnózis, mind pedig a kezelés és a prognózis során.^{1,3} Ha azonban a bizonyítékok rendszeréhez nyúlunk, ami elkerülhetetlen, a laboratóriumi medicina pontos szerepét az egyes orvosi szubdiszciplínákban sokkal nehezebb patikamérleglen kimutatni (pl. teljesen más a jelentősége a hematológiában és a gégesztben). Tovább bonyolítja a helyzet megítélését, hogy a laboratóriumi medicinának létezik egy szélesebb értelemben megfogalmazott küldetése is, ugyanis a betegségek megállapítása mellett kiemelkedő szerepe van a rizikóbecslés és az egészséges népesség szűrése tekintetében is. Ezen

utóbbi területek egyre nagyobb jelentőséget kapnak a korai diagnosztikában és a költségek csökkentésében. Érdekes, hogy a nemzetközi statisztikai adatok alapján a beteggel kapcsolatosan rögzített adatok 94%-a, a gyakorlati irányelvek 37%-a és a személyre szabott orvoslás alapadatainak 23%-a laboratóriumi jellegű.

Nem teszi könnyűvé a helyzetet, hogy a laboratóriumi medicina a lakosság számára világszerte ismeretlen és láthatatlan – mondhatni arc nélküli – hivatás, és sajnos fekete doboz a legtöbb klinikus orvos és nővér számára is. Ugyanakkor, a laboratóriumi medicina szerepe ezzel egy időben fel is értékelődik. Ezeknek a változásoknak számos mozgatórugója van világszerte:

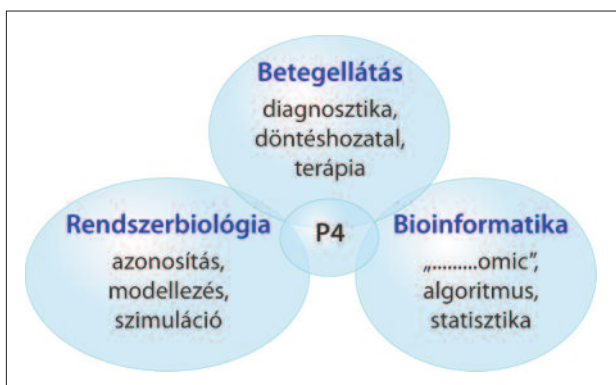
- A krónikus betegségekben szenvedők számának növekedése.
- A közösség alapú egészségügyi kereskedelem magnövekedett elérhetősége (pl. nagy nemzeti kereskedelmi és gyógyszertárláncok), amely magnöveli a megfizethető szolgáltatások közvetlen elérésének lehetőségét.
- Az új, innovatív technológiák (pl. genetikai tesztek) marketingje közvetlenül a fogyasztókat éri el az interneten keresztül, így magnö a laboratóriumi szolgáltatások iránti igény.
- Növekszik a páciensekkel való költségmegosz-

tás, amely fogyasztói igényt teremt a megalapozott döntést elősegítő megbízható, azonnal elérhető információ iránt.

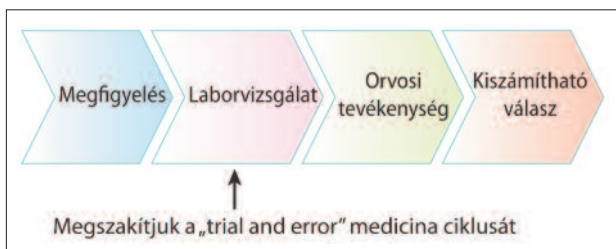
- A fogyasztók, akik nagyobb igényt támasztanak a saját egészségügyi információik iránt (beleértve a laboratóriumi vizsgálatok eredményeit).
- Interneten az egészségügyi információk jobban elérhetők.
- A média érdeklődése a személyes egészségi problémák iránt, mint a páciensek biztonsági kockázata vagy az orvosi hibák, növeli a fogyasztók érdeklődését aziránt, hogy megértsék, irányítsák és kezeljék saját egészségügyi ellátásukat.

Az elmúlt évtizedben a szemünk láttára változott meg a laboratóriumi medicina szerepe, különösen a személyre szabott ún. P4 (P4: angolul predictive + preventive + personalized + participatory) orvoslás és személyre szabott diagnosztika talaján (1. ábra). Ennek kapcsán a beteg genotípusából és fenotípusából származó információkat genetikai laboratóriumi vizsgálatok és hagyományos laboratóriumi vizsgálatok (2. ábra) segítségével felhasználjuk arra, hogy:

- a betegséget alcsoportokra bontsuk (stratifikáció),
- a gyógyítás módját, eszközét megválasszuk,
- olyan preventív intézkedéseket tegyünk, amelyek a megfelelő beteget megfelelő időben érik el.



1. ábra. A P4 medicina (predictive + preventive + personalized + participatory) lényege



2. ábra. Az új paradigma: személyre szabott orvoslás. Összeköti a laborvizsgálatot az orvosi tevékenységgel és a terápiával

A molekuláris diagnosztikai módszerek fejlődésével exponenciálisan növekszik az az információmenyiség, amit a gyógyító orvos a betege érdekében felhasznál, különösen a gyógyszeres kezelés területén. A korábbi „one size fits all” filozófián alapuló gyógyszeres kezelést fokozatosan átveszi a személyre szabott kezelés, amely a beteg egyéni tulajdonságaihoz igazodik (pl. egyéni variációk a gyógyszerek felszívódásában, metabolizmusában, kiválasztódásában). Mindezek a tényezők a hatékonyságot és a biztonságot is alapvetően módosíthatják. Korábban egységesnek tartott kórképekről derül ki, hogy milyen jelentős mértékben heterogének (pl. emlőrák – ösztrogénreceptor – HER2-receptor – Ki67). A heterogenitásnak a gyógyszerelésre is kihatása van. A személyre szabott gyógyszerelés kulcsa a megbízható diagnosztikai teszt, amely segít csoportokra bontani a korábban egységesnek hitt kórképet. Ez ma különösen igaz az onkológiában (HER2 trastuzumabkezelés esetén, EGFR-expresszió és KRAS-mutáció colorectalis carcinomában). Egy gyógyszer hatékonyságát előzetesen meghatározó, és ezért kötelezően elvégzendő laboratóriumi tesztet „companion diagnostic” névvel is illetjük.

Határozott törekvések érezhetők a laboratóriumi diagnosztikában arra, hogy a gyógyszerelés eredményességét meghatározó tesztek a rutin laboratóriumokban is elvégezhetők legyenek, és a genotipikus tulajdonságok mellett a fenotipikus tulajdonságokat is vizsgáljuk. Példa erre a szívelégtelenség kapcsán, vagy a fulladásos panaszokkal a sürgősségi ambulancián észlelt betegeken elvégzett NT-pro-BNP-vizsgálat, amely a rizikóstratifikáció szempontjából is jelentős. Új, személyre szabott laboratóriumi vizsgálatok várhatók az Alzheimer-kór (Tau-protein és béta-amiloid fehérje), vagy az asthma bronchiale gyógyszerelése kapcsán is (szérumperiostin-szint laboratóriumi meghatározása). Mindezek kapcsán a laboratóriumok egyaránt mérnek prognosztikus faktorokat (a mért faktor a klinikai kimenettel áll kapcsolatban kezeletlen betegben, azaz a betegség természetes lefolyásának prediktora) és prediktív faktorokat (a faktor egy adott beavatkozásra adott válaszkészséggel áll kapcsolatban, pl. ösztrogénreceptor-pozitivitás emlőrákban). Mindezek alapján a klinikai laboratóriumok szerepe felértékelődik a személyre szabott gyógyszerelés területén.

Tévedések, minőségbiztosítás

Emberek vizsgálnak, kezelnek embereket, közben emberi hibákat követnek el. Mindez igaz a laboratóriumokra is. Egyáltalán nem mindegy a beteg szempontjából, hogy milyen minőségű laboratóriumi leletet kap, és azt kezelőorvosa hogyan interpretálja. A teljes laboratóriumi vizsgálati folyamat több lépésből áll: vizsgálatkérés, mintagyűjtés, azonosítás, szállítás, szeparálás vagy preparálás, elemzés, leletkészítés és a leletnek megfelelő orvosi cselekvés. Az analitikai folyamat minőségét világszerte szabványok írják le, és a laborató-

riumi medicina az az orvosi terület, ahol nemcsak a minőségtanúsításnak, de a szigorúan vett akkreditációnak is helye van. Az Amerikai Egyesült Államokban a laboratóriumok akkreditációja kötelező, aki ezen elbukik, nem szolgáltathat adatokat a betegellátás részére. Nyugat-Európa legtöbb országában az akkreditáció erősen ajánlott, és a klinikai laboratóriumok jelentős része önként átesik ezen a nehéz minőségi szűrőn. Hazánkban is megszületett a döntés, méghozzá évekket ezelőtt: nincs más nemzetközileg elfogadható út, be kell vezetni az akkreditációt. Bár a határidőt is kijelölték, a gyakorlat azonban mégis mást mutat. Hungarikumként a hatóságok szünet nélkül elhalasztják az akkreditáció bevezetésének dátumát, így ma még alig található nemzetközi normáknak megfelelően akkreditált kórházi/klinikai laboratórium (a szerző által korábban vezetett laboratóriumok évek óta folyamatosan elnyerték a nemzetközi akkreditációt).

Miközben a laboratóriumi minőségbiztosítás első sorban az analitikai folyamatok teljesítőképességére és hatásszerűségére összpontosít, a legfrissebb bizonyítékok arra utalnak, hogy a hibák többsége ma már nem magában az analitikai fázisban következik be (kiváló berendezésekkel és reagensekkel dolgozik a legtöbb magyar laboratórium is). A laboratóriumi elemzést megelőző (preanalitikai) és a vizsgálatot követő (posztanalitikai) lépések során inkább fennáll a hibák esélye.⁵ Felmérések alapján a laborvizsgálatok során a hibák döntő hányadát (70–85%-át) a preanalitikai szakaszban követik el. Ez az a szakasz, amiben ha hiba történik, akkor dolgozhat a laboratórium bármilyen pontossággal, az eredmény használhatatlan, és a legtöbb esetben a hiba a laboratóriumban már kiküszöbölhetetlen (pl. mintacserre). Ennek ellenére jelenleg nem sok figyelem fordul az orvostársadalomban a laboratóriumon kívüli, zömében a mintavevő osztályok által elkövetett hibák felé.

A WHO és a World Alliance for Patient Safety a másik fő minőségbiztonsági kockázatot manapság az elkészült lelet klinikai interpretációjában látja. Amíg a preanalitikai hibák jelentőségéről még esik néhány szó hazánkban, a posztanalitikai hibák forrása szinte érintetlen terület. Ausztráliában például egy tanulmány azt mutatta, hogy a halálos kimenetelű klinikai szövődmények 11%-ában, valamint a súlyos, de nem halálos szövődménnyel járó komplikációk 32%-ában a laboratóriumi leletek rossz, felületes, szakszerűtlen klinikai interpretációja állt. Egy szisztematikus összefoglaló feldolgozta 12 tanulmány adatait az elmúlt 20 évből, és arra jutott, hogy a kórházban fekvő betegek esetében a laboratóriumi leletek 20–60%-át (!) nem megfelelően interpretálják². A sürgősségi ambulanciákon a helyzet még rosszabb, egyes kórházakban a leletek 75%-át értékelik szakszerűtlenül. A helyes diagnosztikai stratégia érdekében indokolt lenne olyan multidiszciplináris szakmai irányelvek kidolgozása, amelyek irányadók mind a gyakorló orvos, mind a diagnosztikai munkában részt vevők számára. Ez nem egy-egy kollégiumi tagozat vagy szakma feladata, mivel

mind az orvosnak, mind a diagnosztikai feladatokban részt vevőknek ismernie kell egyrészt az egyes ellátási szinteken jelentkező szakmai feladatokat (pl. funkcionális és morfológiai patológia, képalkotó eljárások), másrészt a progresszív ellátás szabályozási követelményeit. Ez új képzési és továbbképzési szemléletet és feladatokat jelent, mivel a jelenlegi szakképzési és továbbképzési rendszer elsősorban a szakosított, specifikus ismeretekre és tevékenységekre irányul. A multidiszciplináris képzésben viszont a betegcentrikus diagnosztikai és terápiás szemlélet és nem egyes szakmák speciális tevékenységének ismertetése áll előtérben. Vagy legalábbis jó lenne, ha így lenne.

Szűrővizsgálatok

Nagyon sok a félreértés a laboratóriumi vizsgálatok szerepét illetően a betegségek szűrésében. A szűrővizsgálatok célja az, hogy az egyes megbetegedések korai, még tünetmentes szakaszban felismerhetőek legyenek. A tünetmentes szakaszban kimutatott betegségek általában sokkal jobb eredménnyel gyógyíthatók. A szűrővizsgálatok másik fontos célja olyan veszélyes vagy a környezeti hatások, életmódbeli szokások által befolyásolt rizikófaktorok kimutatása, amelyek megnövelik egyes betegségek előfordulási valószínűségét, vagy súlyosbítják a betegségek lefolyását. A leggyakoribb nem fertőző betegségek (pl. kardiovaszkuláris betegségek, daganatok, cukorbetegség) a kezdeti szakaszban nem adnak a beteg részéről is érzékelhető jelentős tüneteket. A szűrés és a korai diagnosztika feladata tehát olyan eljárásokat (köztük laboratóriumi vizsgálóeljárásokat) alkalmazni, amelyek képesek a betegség ezen szakaszában felfedezni a kezdődő betegséget. A korai felismerés, a hatékony terápia alkalmazása a visszafordíthatatlan folyamatok és a szövődmények kialakulását előzheti meg. Daganatok esetén a korai felismerés lehetőséget biztosít a korai beavatkozásra. A magas vérnyomás és a cukorbetegség esetén a korai felfedezés és kezelés a súlyos szív-, érrendszeri károsodások, szövődmények kialakulásának megelőzését jelentik.

A szűrésekkel kapcsolatos laboratóriumi félreértések és feszültségek fő forrása, amikor egy-egy klinikai területen a klinikusok szűréseket szerveznek, hirdetnek meg anélkül, hogy a laboratóriumok erről tudnának, erre felkészülnének. Nagyobb népességben végzett szűrésekre a laboratóriumoknak sokszor műszakot kell szervezni, vegyszerekkel kell felkészülni. A szűrés finanszírozási szempontból is elkülönül a betegellátás kasszájától.

A laboratóriumi munka megítélése, jövőbeli lehetőségek

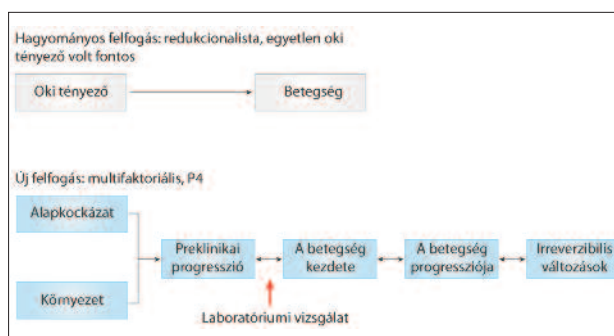
2013 nyarán a Magyar Laboratóriumi Diagnosztikai Társaság (MLDT) egy független stratégiai tanácsadó cég, az RTB Medical Intelligence segítségével komplex piackutatási projektet folytatott.⁴ A kutatás célja az volt, hogy a magyarországi laboratóriumok megítélé-

sét vizsgálja a labortársaság tagjai, a laboratóriumokat fenntartó intézmények vezetői, az orvosi társszakmák, valamint a lakosság körében. Az eredmények az MLDT stratégiai és taktikai lépéseinek megtervezését segítik. A felmérés azt mutatta, hogy a Magyarországon működő laboratóriumok munkatársainak szaktudása, a laboratóriumok műszerekkel való ellátottsága az orvosi társszakmák és a laboratóriumok szolgáltatását igénybe vevő intézmények vezetőinek véleménye szerint is magas szinten van. A társszakmák és a klinikai osztályok megítélése szerint a laboratóriumok együttműködési készsége és az információáramlás megfelelő, a laboratóriumokban végzett munkával alapvetően elégedettek. Ennek ellenére a laboratóriumi medicina szakmai reputációja méltatlanul alacsony, mely az utánpótlás nehézségeihez is vezet.

A Laboratóriumi Világszövetség (IFCC) nemrégiben közzétett tanulmánya négy területet azonosít, amelyre a laboratóriumi medicina további fejlődése érdekében koncentrálni kell. Ezek az alábbiak:

- A jelenlegi és az újonnan bevezetendő laboratóriumi vizsgálatok sokkal jobb klinikai kihasználtsága. Ez magába foglalja a betegek panaszaira alapozott optimális vizsgálati stratégia kidolgozását, a mintavételezést, a mintaszállítást és -tárolást, a vizsgálati eredmények közlését, a kritikus értékek klinikusokkal együtt kialakított sokkal részletesebb ismeretét, a laboratóriumi konzultáció folyamatait.
- Meghatározni azokat a folyamatokat, amelyekben a laboratóriumi szakemberek kimutatható többletértéket adnak az optimalizált betegellátáshoz (diagnosztikus „brain-to-brain” szerep a klinikusok szakmai támogatásában).
- Standard protokollok kialakítása, különösen a biomarkerek analízisében.
- A már működő és az újonnan bevezetendő laboratóriumi vizsgálatok újraértékelése posztimplementációs audit formájában, beleértve a preanalitikai és a posztanalitikai hibaforrásokat is.

Összefoglalva, az elmúlt években megváltozott a betegségekről kialakított koncepciónk. A gyógyítás hagyományos felfogása redukcionista szemléletű volt, egyetlen végső okra szerette volna visszavezetni a betegségeket (3. ábra). Mai felfogásunk multifaktoriális, és ennél fogva sokkal összetettebb. Figyelembe veszi a beteg genetikai tulajdonságait, a környezeti tényezőket és lehetőség szerint – laboratóriumi vizsgálatok segítségével –



3. ábra. Megváltozott a betegségekről kialakított koncepciónk

gével – alcsoportokra bontja a betegeket. A személyre szabott orvoslás kapcsán alkalmazzuk a farmakogenomika adta lehetőségeket, és túllépjük „az egy mindenkinek” megközelítést. Ebben a megközelítésben a betegségek prevencióját és minél korábbi kezelését tűzzük ki célul, és a laboratóriumi orvoslás lesz a vezető szerep. A „disease signature” molekulák lesznek a jövő biomarkerei, amelyek adatok ezreiből állnak, és a gyógyszergyárak stratégiái is erre irányulnak.

A klinikai laboratóriumok jövőbeni különösen fontos szerepét alátámasztandó, bizonyítható, hogy célzott diagnosztikus vizsgálatokkal jelentősen javítható a gyógyszeres kezelés hatékonysága, és ezen keresztül az egészségügyi források célszerű felhasználása. Folyamatosan nő a célzott terápiát biztosító gyógyszerek száma. Minden korábbinál több célzott diagnosztikus vizsgálatra van szükség, lehetőleg összekapcsolva a kezeléssel. Ez nemcsak a molekuláris, genetikai és szövettani laboratóriumok feladata lesz, hanem a rutin klinikai laboratóriumok is növekvő mértékben fognak részt venni ebben a fontos döntéshozatalban.

Irodalom

1. **Beastall GH:** Adding value to laboratory medicine: a professional responsibility. Clin Chem Lab Med 2013; **51**: 221-227.
2. **Callen J, Georgiou A, Li J, Westbrook JI:** The safety implications of missed test results for hospitalised patients: A systematic review. BMJ Qual Saf 2011; **20**: 194-199.
3. **Hallworth MJ:** The 70% claim – what is the evidence base? Ann Clin Biochem 2011; **48**: 487-488.
4. **Kovács LG, Ajzner E, Liszt F:** A magyar laboratóriumi diagnosztika helyzete. IME 2014; **6**: 56-59.
5. **Plebani M:** Detection and prevention of errors in laboratory medicine. Ann Clin Biochem 2010; **47**: 101-110.

Levelezési cím: Dr. Kovács L. Gábor
Pécsi Tudományegyetem Szentágotthai János Kutatóintézete
7624 Pécs, Ifjúság. u. 20.
e-mail: kovacs.l.gabor@pte.hu

LECKÉK, AMELYEKET MEGTANULTUNK: A XXI. SZÁZADI GYÓGYSZERKUTATÁS JELENE ÉS JÖVŐJE

Dr. Fürst Zsuzsanna

Semmelweis Egyetem, Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézet

ÖSSZEFOGLALÁS: A gyógyszerkutatás történetét három fő korszakra lehet osztani. A kezdeti véletlen és individuális felfedezések korát követte a kémiai forradalom, és a nagy áteresztőképességű screen rendszerek, majd a máig tartó perszonalizált medicina és a genomika korszaka. Ma elsődleges a betegségek molekuláris mechanizmusainak (patofiziológia, progresszió, gyógyszer-rezisztencia stb.), illetve genetikai hátterének megértése, s ez egyben kulcsfontosságú az új targetek kijelölésében, elsősorban a perszonalizált medicina és a transzlációs kutatás szempontjából. Jelenleg és a belátható jövőben a biológiai gyógyszerek (elsősorban monoklonális antitestek) és a szignáltranszdukciót módosító kis molekulású szerek (pl. tirozinkináz-gátlók) az onkológiai és gyulladásos betegségek terápiájának legfőbb irányvonalát képviselik. A polifarmakológiai kutatások alkalmasak új gyógyszertargetek azonosítására, a meglevők bővítésére, a mellékhatások korai előrejelzésére és régi gyógyszerek új indikációinak felismerésére. Ez a tudományág széles körű összefogást indukál az akadémiai intézetek és a gyógyszeripar között a hatékonyabb és kevésbé toxikus multitarget gyógyszer-molekulák tervezése érdekében.

Kulcsszavak: gyógyszerkutatás, korszakok, FDA, produktivitási krízis, biologikumok, monoklonális antitestek, tirozinkináz-gátlók, polifarmakológia

Fürst Zs: LESSONS THAT WE LEARNED: PRESENT AND FUTURE OF DRUG RESEARCH OF 21th CENTURY

SUMMARY: The history and future of drug discovery can be divided into three main periods. The first period – between 1930s-1960s – was characterized by accidental discoveries and individual innovators. In the second era the key innovation was the planned high throughput screening. The third period is ongoing: the personalized medicine and genomics. Nowadays the primary aim is to understand the molecular mechanisms, (pathophysiology, progression, drug resistance, etc.), also the genetic background of diseases. These factors are the key to identify new drug targets, especially for personalized medicine and translational investigations. Now and in the close future biologics (especially monoclonal antibodies) and low molecular weight signal transduction modifying drugs (eg. tyrosine kinase inhibitors) represent the main trendline of the therapy of malignant and inflammatory diseases. The polypharmacological investigations can identify new drug targets, but also find new applications for existing drugs, and can early predict the side effects of drugs. In the next years wide collaborations will be needed between academic and pharmaceutical sector for repositioning of existing therapeutic agents, and by the comprehensive polypharmacology approaches the rational drug design of more potent and less toxic multitargeting agents might occur.

Keywords: history of drug development, FDA, productivity crisis, biologics, monoclonal antibodies, tyrosine kinase inhibitors, polypharmacology

Magy Belorv Arch 2015; 68: 85–91.

Mottó: „Prediction is very difficult, especially about the future”
Niels Bohr (1885–1962)

A gyógyszerkutatás korszakai

Aaron Ciechanover vegyészprofesszor (kémiai Nobel-díj, 2004) szerint az elmúlt évszázadban három nagy forradalom ment végbe a gyógyszerek felfedezése és a biomedicinális kutatás terén.²

Az első forradalom az 1930–1960 közötti évekre tehető, amikor a gyógyszerek felfedezését túlnyomó részben véletlen események idézték elő. Először a terápiás/klinikai hatást észlelték, ezt követte a hatóanyag kémiai azonosítása, és ezután kerülhetett sor – ha egyáltalán sikerült – a hatásmechanizmus kiderítésére.

Nagyszerű példa erre az aszpirin felfedezése: a fűzfakéreg jótékony hatását már *Arisztotelész* említi, de az aktív ágens, a szalicin – amely a szervezetben szaliciláttá oxidálódva metabolizálódik – izolálására csak a XIX. században kerül sor (ez azonban rosszul oldódó, keserű por, nem tűnt nagyon hasznos vegyületnek). Sok év telt el, amíg *Felix Hoffman* acetilálta a molekulát, és az acetilszalicilsav rövidesen gyógyszerre válhatott, amely a mai napig a Bayer gyógyszergyár siker-története. A hatásmód csak a XX. században tisztázódott a prosztaglandinszintézis-gátló hatás felismerésével. Ezután jóval később került sor egyéb terápiás hatásának – mint pl. a trombocitaaggregáció-gátlás – hasznosítására. Egy másik híres példa a véletlen felfedezésekre ugyancsak idekiváncozik: *Alexander Fleming* és a penicillin korszakalkotó felfedezésének története.

A második forradalom 1970–2000 közé tehető, és nevezhetjük a kémia korszakának. Ezt az időszakot már előretervezett vizsgálatok jellemzik, és megjelenik a kombinatorikus kémia, nagy áteresztőképességű tesztrendszereket (high throughput screen, HTS) kezdenek alkalmazni. E rendszerek segítségével rendkívül nagy számú vegyület – kis molekulák – egy-egy fontos tulajdonságát (pl. enzimgátlás) lehetett nagy precíziással tanulmányozni. Megjelennek a nagy molekulák is, proteinstrukturák, foldamerek (mesterséges aminosavak), biomimetikus rendszerek vagy monoklonális antitestek (Mab) formájában. A biotechnológia soha nem látott fejlődésbe kezd. Előtérbe kerül a betegségek keletkezésének, patogenezisének tanulmányozása. Jó példa a sztatinok felfedezése: Akira Endo megfigyelte, hogy egyes gombák ellenállóak bizonyos baktériumokkal szemben, azok sejtfalszintézisét – feltehetően a koleszterinszintézis blokkolása útján – gátolják.¹ Ezen megfigyelés alapján került sor a sztatinok izolálására gombákból. A sztatinok évi húsz billió USD hasznat hoznak a gyógyszeriparnak.

A harmadik forradalom 2000-től számítható, és napjainkban is zajlik. Ennek az időszaknak mérföldköve az emberi genom feltérképezése 2000–2003 között. Az óriási jelentőségű eseménynek ma még beláthatatlanok a következményei. Röviden jellemezve, az egyénre szabott gyógyszerelés – a perszonalizált medicina – korát éljük. Remény van arra, hogy a genom-szekvenálással (elérhető áron) rövidesen az egyén kondíciójának teljes profilja feltárható. A medicinának ezt az ágát még a 4 P-vel is jellemezhetjük: „personalized-predictive-preventive-participatory”.⁵ Talán csak a „participatory” kifejezés szorul némi magyarázatra: ez a szisztéma nagyobb szerepet szán a betegnek, hogy maga dönthessen saját betegsége tekintetében az orvosok (és ma már az interneten is tájékozódva) megfelelő felvilágosítása alapján.

A várható élettartam 4000 év alatt mindössze kb. húsz évvel (30-ról 50 évre) növekedett, majd csak a XX. században nőtt jelentősebb mértékben, mintegy harminc évvel. Persze, további „kis” forradalmak is

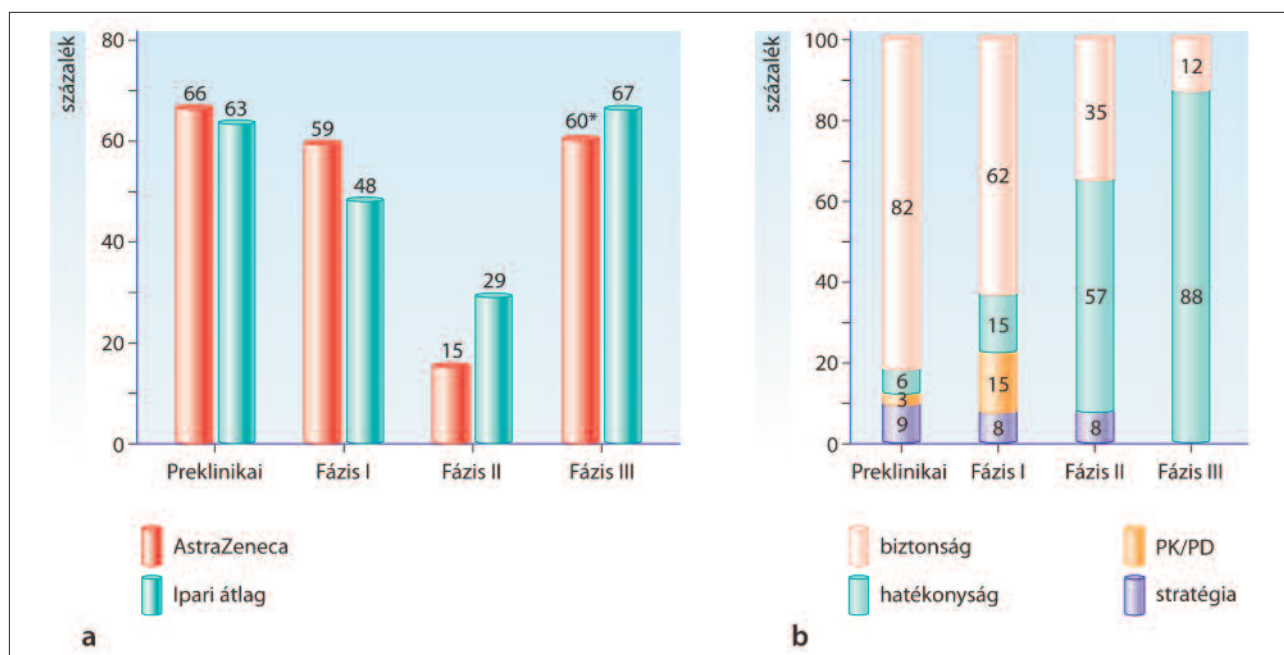
hozzájárultak ehhez: az antibiotikumok, vakcinák, fejlett diagnosztikai eszközök, sebészeti eljárások, a higiéné stb. Jelentősen változtak az etikai szabályok: a hipokratészi etika mára túlhaladottá vált: a jó doktor megmondja, hogy mi a teendő, az engedelmes beteg csak tegye amit kell. Ma a beteg egyenrangú fél: felvilágosítják, beavatják a betegségével, illetve a terápiájával kapcsolatos tudnivalókba. A rendszerbiológia és a digitális forradalom talaján átalakul a gyógyítás stratégiája a proaktív 4P medicinára. Meg fog szűnni az „egy gyógyszer mindenkinek”. Gondoljunk csak az emlőcarcinomára: a tumor molekuláris diagnózisa hozzásegített ahhoz a felismeréshez, hogy vannak ösztrogénszenzitív és -inszenzitív szövetek, a terápia csak az egyik esetben lehet hatásos. A herceptin a közelmúlt példája: ez az antitest csak azokon a betegeken lesz hatásos, akik rendelkeznek azzal a konstitutív aktív receptormutációval, amely érzékeny erre a szerre.

Nem hagyható figyelmen kívül azonban az sem, hogy a perszonalizált medicina bizonyos aggályokat is felvet, elsősorban társadalmi, vallási és bioetikai kérdések merülhetnek fel. Elképzelhető-e hatékony gyógyszerfejlesztés egyre kisebb, bár jól körülírható betegcsoportok számára? Milyen költségekkel járhat mindez? Mit kezdünk a genomika által megszerzett tudással, közöljük a beteggel maga és családja genetikai determináltságát? Akadályozzuk vagy segítsük elő a preventív műtéteket: *Angelina Jolie* amerikai színésznő dupla mastectomiája a helyes magatartás? Számos további kétely fogalmazható meg.

Produktivitási krízis

Miközben egyre újabb technológiák segítségével előállított – elsősorban biológiai eredetű – gyógyszerek jelennek meg a klinikai vizsgálatokban és a terápiában is, a gyógyszeriparban „productivity crisis” jelei figyelhetők meg.⁷ Éppen a hatalmas technikai fejlődésnek tudható be, hogy az R&D költségek rakétasebességgel nőnek: ma már egy új molekula (new molecular entity, NME) kifejlesztésének idejét 15–20 évre teszik. Egy 2010. évi számítás alapján 10 000 kiindulási molekulából egy éri el a forgalmazást, s ez a művelet mintegy 1,8 milliárd USD költséget emészt fel. Így megállapítható, hogy a gyógyszerfejlesztés lassú, rossz hatásfokú és nagyon drága folyamat. Nőnek a klinikai vizsgálatok költségei, egyre drágábbak a preklinikai és a klinikai kutatások, a biomarkerek keresése/alkalmazása és a diagnosztikai eljárások. Hozzájárul ehhez a folyamatosan változó szabályozó környezet, az FDA és az EMA szigorodó feltételei a forgalomba hozatal terén.

Az egyik nagy gyógyszergyár, az ASTRA 2014-ben közzétette egy tanulmányát,³ amelyben azt elemezte, hogy mi lehet az oka annak, hogy az NME-k többsége nem jut el a forgalomba hozatalig (*1. ábra*). Az általános gyógyszeripari trendeket vizsgálva megállapítható, hogy a sikeres projektek aránya – azaz amikor egy



1. ábra. Sikeres gyógyszervizsgálati projektek (a) és idő előtti bezárások okai (b) 2005–2010 között a Pharmaceutical Benchmarking Forum (PBF) adatai alapján³

NME eljut egy következő kutatási fázisba – a kezdeti szakaszban elég magas, 63% a preklinikai, illetve 48% a fázis I. klinikai vizsgálatokban. A klinikai fázis II. szakaszba már csak 29% jut el, azonban ennek 67%-a a fázis III. kutatási szakaszba kerül (1. ábra, a). A projekt idő előtti bezárása a korai fázisokban elsősorban biztonsági okokból (preklinikai vizsgálatok: 82%, fázis I. klinikai kutatások: 62%), a későbbi fázisokban (fázis IIa, illetve IIb klinikai szakasz) pedig hatástalanság (57%, illetve 88%) miatt következik be (1. ábra, b).

A fenti tanulmányból az elemzők megalkották a gyógyszerkutatás és -fejlesztés jövőbe mutató, ún. „5R” koncepcióját, mint az eredményes kutatás fő biztosítékait:

- Right target (a betegséggel leginkább összefüggő célpont),
- Right tissue (biológiai hozzáférés, farmakokinetika, megfelelő biomarkerek),
- Right safety (terápiás szélesség, kockázat/haszon, toxikus metabolitok),
- Right patients (legérzékenyebb betegcsoport),
- Right commercial potential (piacra kerülés, personalizált terápia, diagnózis/biomarkerek).

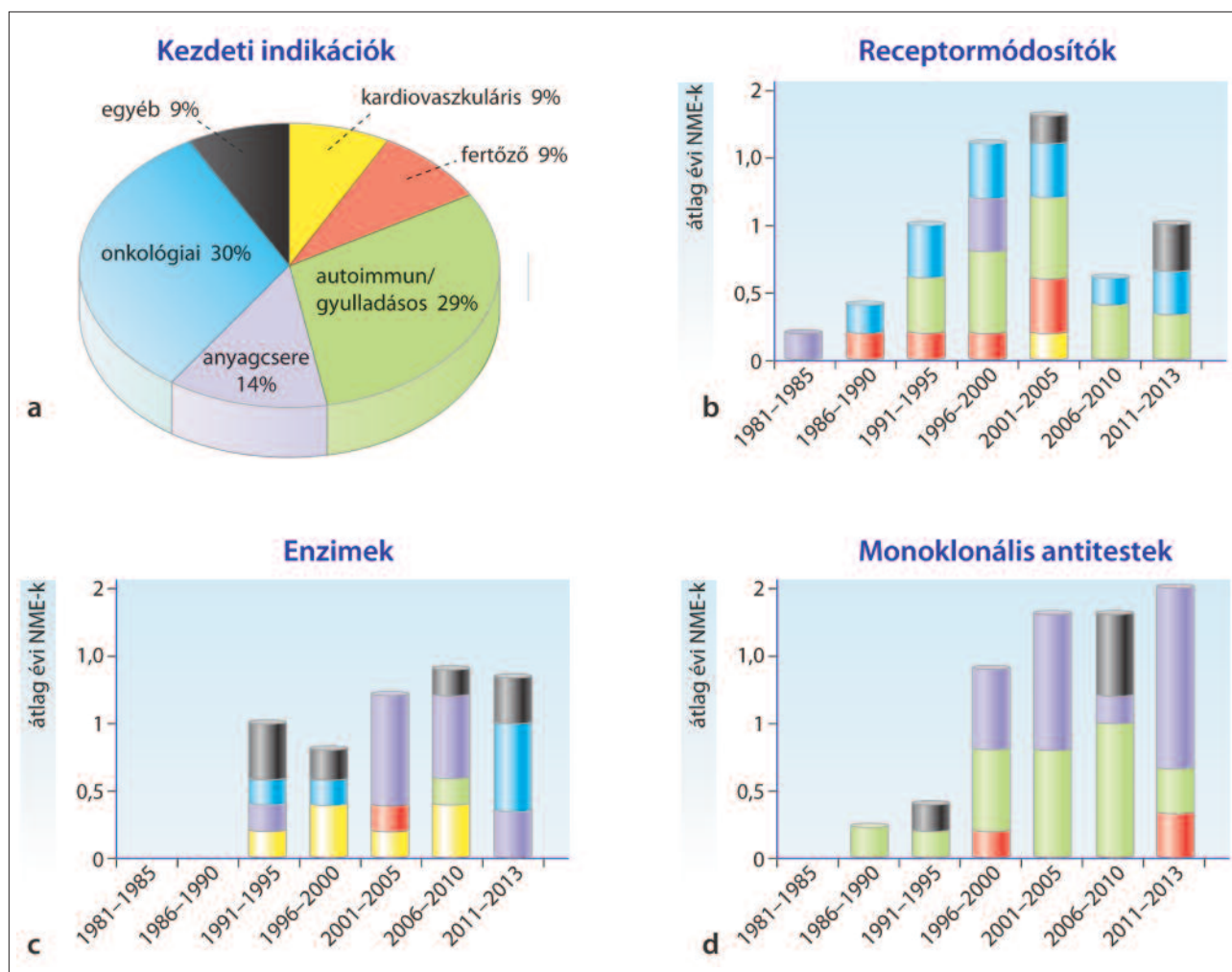
Biológiai gyógyszerek, szignáltranszdukció-gátlók

A korunkra jellemző új biológiai eredetű gyógyszerek három alapvető csoportja a receptormodulátorok, az enzimserkentők/gátlók, illetve a monoklonális antitestek. Ezek klinikai indikációk szerinti megoszlását, valamint az indikációk alakulását az idő függvényében mutatja a 2. ábra.

Az új szerek felfedezésének metodikai megoszlására jellemző, hogy a „first in class” kategória esetében az NME-k 37%-ában a fenotípuscreening, 23%-ában a targetalapú screening, 33%-ában pedig természetes alapú molekulák módosítása révén születtek, míg a követő vegyületek már 83%-ban targetalapú screeningen alapulnak.⁹

A biológikumok mellett a jelen, de minden bizonynyal a jövő jelentős kutatási területének számít a szignáltranszdukcióra ható vegyületek (kis molekulák) fejlesztése (3. ábra). A fizioiogiás ingerületi folyamatokban a szignálmolekula kapcsolódik a receptorhoz. A szignáltranszdukció lényege, hogy jelátvitel a sejtmembránon keresztül, a jel erősítése másodlagos hírvivők (pl. cAMP, cGMP, IP₃, Ca²⁺, NO stb.) útján történik. Minden sejtben sokféle proteinkináz (szerin- és treoninkinázok) képződik. A transzdukció része, hogy célfehérjék foszforilációja/defoszforilációja (kinázok, foszfatázok), esetleg a fehérjeszintézis módosulása megy végbe.

A kutatás iránya azért fordult e bonyolult rendszer felé, mert a tumoros betegségek gyógyítása, a számtalan részsiker ellenére, még ma is alapvetően kielégítetlen orvosi igényt jelent. Mivel a proteinkinázok (PK) szerepe jelentős a sejtnövekedésben, sejtosztódásban, sejtproliferációban és apoptózisban, a proteinkinázok egyben „druggable” targeteket is jelentenek. Több mint 500 különböző kinázt ismerünk, valamint számos kinázgátló molekulát is előállítottak már. Jelenleg a szelektivitás jelent problémát: az I. típusú PK-gátlók nem szelektívek, a II. típusú PK-gátlók megfelelő szelektivitást mutathatnak. Természetesen a komplex



2. ábra. Új biológikumok klinikai indikációi: kezdeti indikációk (a), valamint a receptormódosítók (b), enzimek (c) és monoklonális antitestek (d) indikációinak időbeli alakulása⁶

rendszer magában hordozza a súlyos mellékhatások lehetőségét is. 2012–2014 között számos molekula került klinikai vizsgálatba autoimmun és gyulladásos körkékben. Az első regisztrált Abl tirozinkináz-gátló az imatinib volt. Ennél a szernél a molekuláris célpont a Bcr-Abl onkogén molekula, amely a krónikus myeloid leukaemiás (CML) betegekben expresszálódik: a Bcr-Abl a kromoszómatranszlokáció következtében képződő fúziós fehérje. A lerövidült 22. kromoszóma neve Philadelphia-kromoszóma. A transzformáció az Abl enzim tirozinkináz aktivitásának következménye. Sajnos azonban a kezelés folyamán imatinibrezisztens CML-mutációk alakulnak ki. A második generációs Bcr-Abl-gátlók a dasatinib és a nilotinib hatásosak lehetnek ilyen esetekben. Az idők folyamán azonban újabb mutánsok képződnek, amelyek ezen új szerek iránt is rezisztenssé válnak, így szükségessé vált III. generációs Bcr-Abl-gátlók kifejlesztése: ilyen pl. a ponatinib (4. ábra), amely egy multitargeted kinázgátló.⁴

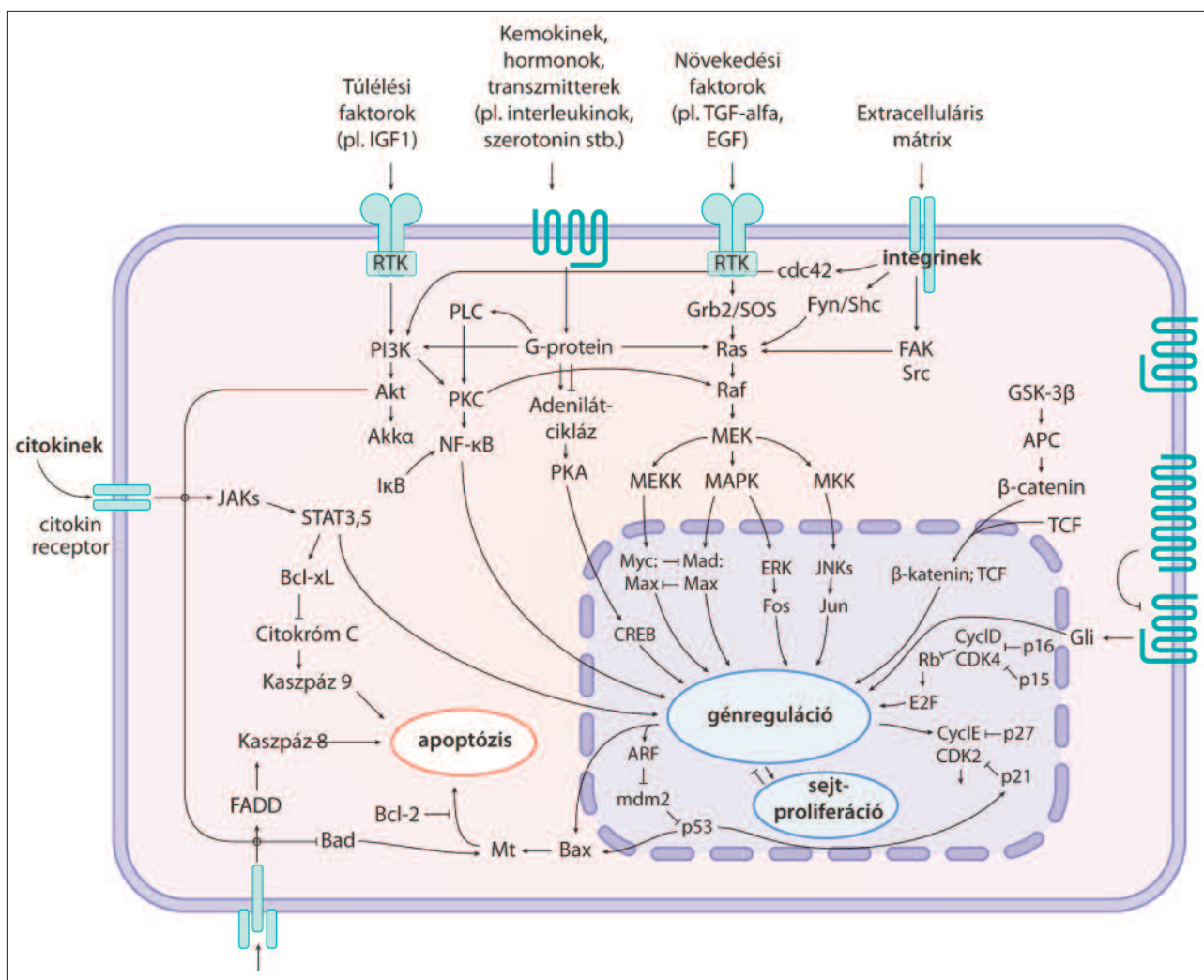
Folyamatosan kerülnek újabb és újabb szerek klini-

kai vizsgálatokra, legismertebbek a tofacitinib, fostatinib és a baricitinib. Az EGFR (epidermal growth factor receptor) tirozinkináz-gátlók közül a legismertebb szerek: gefitinib, erlotinib és afatinib.^{5,6} E szerek sem mentesek azonban a mellékhatásoktól, például infekciók, tumorok, kardiovaszkuláris rendellenességek jelentkezhetnek. A kinázgátló gyógyszerekkel a gyakorlatban még viszonylag kevés a tapasztalat.

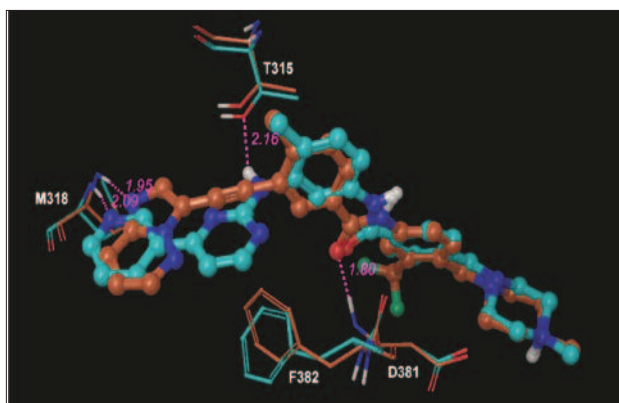
Polifarmakológia

Mivel mind a korszerű, biológiai eredetű nagy molekulák, mind a szignáltranszdukcióra ható kis molekulák fő hatásai mellett számos mellékhatást, illetve egyéb farmakológiai/toxikológiai hatásokat is kifejthetnek, szükségessé vált ezekre kongruens magyarázatot adni, koncepciót felállítani. Ezért új kutatási irányzatként bevezették a polifarmakológia fogalmát.⁸ Ennek legfőbb alapvetései az alábbiak:

- Mivel a gyógyszermolekulák számos targettel



3. ábra. Jelátviteli mechanizmusok



4. ábra. Az imatinib (kék) és a ponatinib (barna) kötődése az Ab1 proteinekhez⁶

- léphetnek interakcióba, egyidejűleg több betegség patomechanizmusával is interferálhatnak.
- A polifarmakológiai kutatások segítségével is-

mert szerek ismert támadáspontjai mellett, új „off-target”-ek, új indikációs területek (új terápiás targetek) is ismertté válhatnak.

- A polifarmakológia magyarázatul szolgálhat gyógyszer mellékhatások és súlyos toxicitási mechanizmusok kialakulására.
- Modell hozható létre a polifarmakológia komputerizált megközelítésével: ennek segítségével gyorsulhat a gyógyszerek felfedezése és alkalmazásuk kiterjesztése.
- A polifarmakológia modell lehet, mivel hasonlóság alapú, network alapú és struktúra alapú.
- Az adatok megfelelő integrálásával fejlődik az interdiszciplináris gyógyszerkutatói metodológia (nő a modell prediktív értéke), lehetővé válik originális multitargeting szerek racionális tervezése.⁸

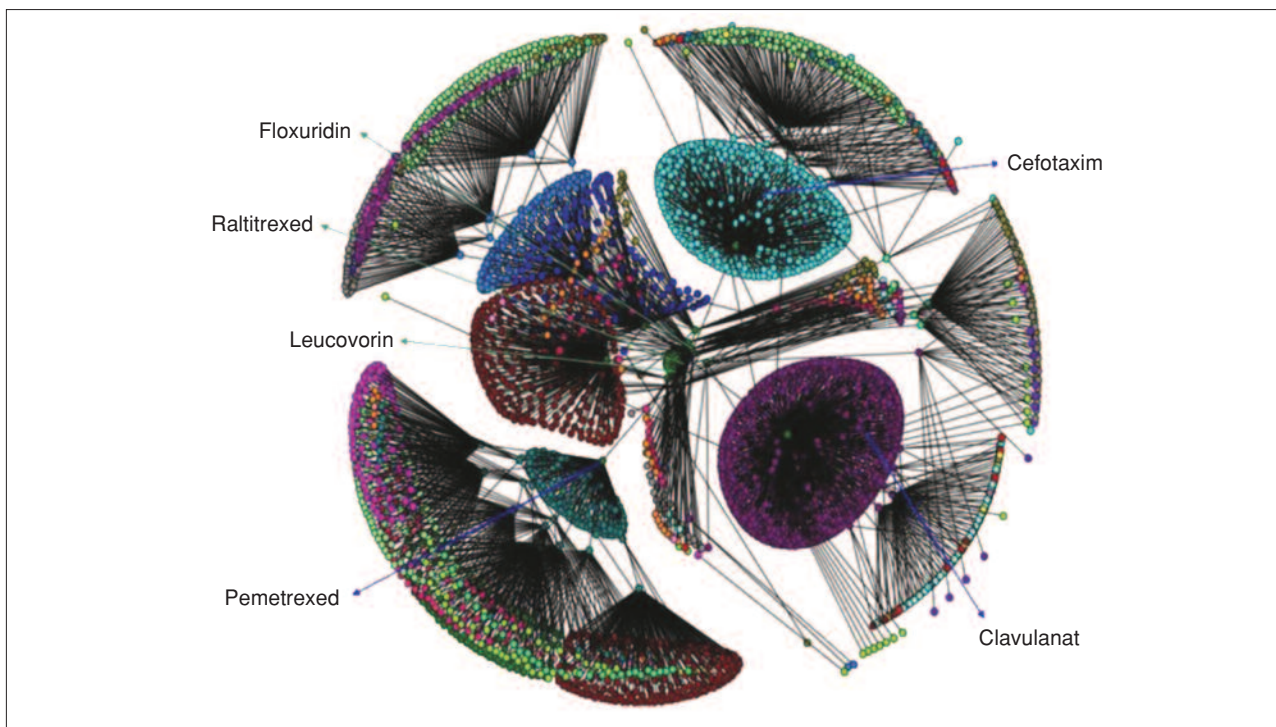
A polifarmakológia mint új tudományág kifejlesztette módszereit is (1. táblázat). Szép példát mutat a polifarmakológiai megközelítésre az 5. ábra. Ez jól

1. táblázat. A polifarmakológia módszertana

Módszer	Leírás
Rendszerbiológiai/farmakológiai megközelítés	A betegségek, valamint a terápiás és mellékhatások rendszerszintű megértése experimentális és komputerizált módszerek segítségével
Mellékhatás-hasonlóság	A gyógyszer-celcsoportok feltérképezése fenotípus-mellékhatások alapján
Hasonlósági együttes (similarity ensemble approach, SEA)	Kémiai hasonlóság, nagy kémiai adatbázisok segítségével cross-target hasonlósági térképek felállítása
Tudásalapú megközelítés	Kapcsolatok és hálózatok felismerése különböző adatbázisok biomolekula-profiljainak összehasonlítása útján
Irodalomkutatás és nyilvános adatbázisok tanulmányozása	Mapping információk kutatása irodalomból és publikus adatbázisokból
Docking/Inverse docking	Egy ligand dokkolása különböző targetek ellen

mutatja, hogy az antimetabolit raltitrexed, amely timidilát-, illetve folilpoliglutamát-szintáz-inhibitor, legalább három szinten alkot hálózatot más ligandokkal, mint például floxuridin (szintén antimetabolit, 5-fluorouracil-analóg), leucovorin (folsav), pemetrexed (folsav-antagonista citosztatikum), cefotaxim (III. generációs cefalosporin) vagy klavulanát (béta-laktamáz-gát-

ló). Így ezek a vegyületek szoros kapcsolatban állnak egymással közös targetjük alapján, és feltételezhető, hogy hasonló biológiai hatásokat fejthetnek ki. A hálózat további szintekre is kiterjeszthető. A polifarmakológiai megközelítés problémája lehet, hogy a betegségek molekuláris mechanizmusai csak részben ismertek, és így a komplett hálózat felderítése az adatok tel-



5. ábra. A raltitrexed és a komplex network: más gyógyszerekkel közös, különböző szintű targetek (timidilát- szintáz, ill. folilpoliglutamát-szintáz) bázisán⁸

jessége nélkül nem lehetséges. A targetflexibilitás, illetve az adatbázisok heterogenitása jelenthet további nehézségeket. A nehézségek ellenére remény van arra, hogy a polifarmakológiai módszer jelentősen elősegíti új generációs gyógyszerek felfedezését és kifejlesztését.

Irodalom

1. **Akira E, Kuroda M, Tsujita Y:** ML-236A, ML-236B, and ML-236C, new inhibitors of cholesterologenesis produced by penicillium citrinium. *J Antibiotics* (Tokyo) 1976; **29**: 1346–1348.
2. **Ciechanover A:** The revolution of personalized medicine: are we going to cure all diseases and at what price? 64th Lindau Nobel Laureate Meeting, 2014. jún. 29-júl. 4. Lindau & Mainau Island, Germany
3. **Cook D, Brown D, Alexander R, March, R, Morgan P, Satterthwaite BG, Pangalos MN:** Lessons learned from the fate of AstraZeneca's drug pipeline: a five dimensional framework. *Nature Rev Drug Discovery* 2014; **13**: 419-431.
4. **Cui JJ:** A new challenging and promising era of tyrosine kinase inhibitors. *ACS Med Chem Lett* 2014; **5**: 272-274.
5. **Hood LI, Flores M:** A personal view on systems medicine and the emergence of proactive P4 medicine: predictive, preventive, personalized and participatory. *N Biotechnol* 2012; **29**: 613-624.
6. **Kinch SM:** An overview of FDA approved biologics medicines. *Drug Discovery Today* 2014; doi:10.1016/j.drudis.2014.09.003
7. **Pammoli F, Magazzini L, Riccaboni M:** The productivity crisis in pharmaceutical R&D. *Nature Rev Drug Discovery* 2011; **10**: 428-438.
8. **Reddy AS, Zhang S:** Polypharmacology: drug discovery in the future. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2013; **6**: 41-47. doi: 10.1586/ecp.12.74.
9. **Swinney DC, Jason A:** How were new medicines discovered ? *Nature Rev Drug Discovery* 2011; **10**: 507-519.

Levelezési cím: Dr. Fürst Zsuzsanna
Semmelweis Egyetem, Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézet,
1089 Budapest, Nagyvárad tér,4.
e-mail: furzsu1@t-online.hu

A FEJFÁJÁSOK JELENTŐSÉGE A KLINIKAI GYAKORLATBAN

Dr. Szok Délia⁽¹⁾, Dr. Tajti János⁽¹⁾, Dr. Párdutz Árpád⁽¹⁾, Dr. Ertsey Csaba⁽²⁾, Dr. Bozsik György⁽²⁾,
Dr. Valikovics Attila⁽³⁾, Dr. Vécsei László^(1, 4)

(1) Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, Neurológiai Klinika

(2) Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Neurológiai Klinika

(3) Borsod-Abaúj-Zemplén megyei Kórház Neurológiai osztály, Miskolc

(4) Magyar Tudományos Akadémia-Szegedi Tudományegyetem Idegtudományi Kutatócsoport

ÖSSZEFOGLALÁS: A fejfájás mint panasz jelentőségét az adja, hogy sokféle – akár idegrendszeri, akár nem idegrendszeri – betegség tünete lehet, valamint önálló fejfájásbetegség formájában is jelentkezhet. A hirtelen kezdődő vagy nem javuló, hanem progresszív jellegű fejfájások, főként, ha tudatzavarral vagy fokális neurológiai tünetekkel járnak, mindenképpen figyelemfelkeltőek, és sürgős kivizsgálást igényelnek. Az elsődleges (primer) fejfájás szindrómák jellegzetes tüneteik alapján legtöbbször könnyen kórismezhetők. Idetartoznak a migrén, a tenziós típusú fejfájás és a trigeminalis autonóm fejfájások. Ezen fejfájástípusok patomechanizmusa nem teljesen tisztázott, a jelenleg elfogadott elméletek egy része neurovaszkuláris, más része primer neuronális eredetüket tételezi fel. A primer fejfájások kezelése akut és profilaktikus gyógyszeres terápiából áll. Az akut farmakoterápia részét képezik a minor analgetikumok (nem szteroid gyulladáscsökkentők és paracetamol) és a speciális migrénroham-ellenes szerek, ún. az ergotaminszármazékok és a triptánok. A fejfájásrohamok megelőző kezelésében béta-receptor-blokkolók, kalciumioncsatorna-antagonisták, antiepileptikumok és antidepresszánsok alkalmazhatók. A fejfájás nagyon gyakori panasz, a visszatérő fejfájások jelentősen rontják a páciens életminőségét. Mindezek alapján mind a diagnosztikában, mind a terápiában a multidiszciplináris orvoslás elvét javasolt követni.

Kulcsszavak: fejfájások, klasszifikáció, patomechanizmus, diagnosztika, terápia

Szok D, Tajti J, Párdutz Á, Ertsey Cs, Bozsik Gy, Valikovics A, Vécsei L.: SIGNIFICANCE OF HEADACHES IN CLINICAL PRACTICE

SUMMARY: Headache as a complaint can be caused by different – neurological or non-neurological – disorders, and can also occur as a primary headache syndrome. The sudden onset or progressive headaches, especially with confusion or focal neurological signs need special attention and urgent medical investigations. The diagnosis of the primary headache disorders such as migraine, tension-type headache and the trigeminal autonom cephalalgias is not difficult, due to their characteristic clinical features. Their pathomechanism is still not fully understood, neurovascular and neuronal hypotheses are both advocated. The therapy of primary headaches consists of acute and prophylactic treatments. Minor analgetics like non-steroidal antiinflammatory drugs and paracetamol as well as special anti-migraine agents like ergotamins and triptans are involved in the acute treatment. In the preventive pharmacotherapy beta blockers, calcium-ionchannel antagonists, antiepileptic drugs and antidepressants can be administered. Headaches are very frequent, and the recurrent forms markedly influence the quality of life of the patients. A multidisciplinary approach both in diagnostics and treatment of headaches is recommended.

Keywords: headaches, classification, pathomechanism, diagnostics, treatment

Magy Belorv Arch 2015; 68: 92–95.

A fejfájások osztályozása

A fejfájás az egyik leggyakoribb panasz, amivel a páciensek orvoshoz fordulnak, hazánkban is több millió embert érint. A fejfájás önmagában egy panasz, és nem diagnózis. A fájdalom jellege, lokalizációja, erőssége, időtartama, időbeli megjelenése nagyon sokféle lehet.

Gyakran valamilyen alapbetegség egyik jele, tünete. Léteznek azonban ún. önálló (primer) fejfájásbetegségek is, ún. a migrén, a tenziós típusú fejfájás és a trigeminalis autonóm fejfájások (ún. cluster fejfájás, paroxizmális hemicrania, rövid ideig tartó féloldali neuralgiform fejfájásrohamok, hemicrania continua). Az önálló fejfájástípusokon belül a rohamok gyakorisága

alapján elkülönítenek epizódikus (havi maximum 14 napon jelentkező) és krónikus (legalább havi 15 napon jelentkező) altípusokat.

A különböző fejfájásokat a Nemzetközi Fejfájás Társaság (International Headache Society) klasszifikációja alapján három fő csoportba oszthatjuk: elsődleges vagy másodlagos fejfájások, valamint fájdalmas cranialis neuropathiák és egyéb fejfájások (1. táblázat).⁷

1. táblázat. A fejfájások csoportosítása

I. Elsődleges (primer) fejfájások

Migrén

Tenziós típusú fejfájás

Trigeminalis autonóm fejfájások (cluster fejfájás, paroxysmalis hemicrania, rövid ideig tartó féloldali neuralgiform fejfájásrohamok, hemicrania continua)

Egyéb elsődleges fejfájás betegségek

II. Másodlagos (tüneti) fejfájások

Fejfájás a fej és/vagy nyak traumájának vagy sérülésének tulajdoníthatóan

Fejfájás koponya- vagy nyaki érbetegségeknek tulajdoníthatóan

Fejfájás nem eredetű intracranialis betegségeknek tulajdoníthatóan

Fejfájás egy (kémiai) anyagnak vagy annak megvonásának tulajdoníthatóan (nitrogén-monoxid vagy szén-monoxid-indukált fejfájás, alkohol- vagy hisztaminindukált fejfájás; gyógyszer-túlhasználathoz társuló fejfájások; koffein-, opioid-, ösztrogén-megvonásos fejfájások)

Fejfájás fertőzésnek tulajdoníthatóan

Fejfájás a homeosztázis zavarának tulajdoníthatóan

Fejfájás vagy arcfájdalom a koponya, nyak, szem, fül, orr, orrmelléküregek, fogak, száj vagy egyéb arc- vagy nyaki képleteknek tulajdoníthatóan

Fejfájás pszichiátriai betegségnek tulajdoníthatóan

III. Fájdalmas cranialis neuropathiák, egyéb arcfájdalmak és egyéb fejfájások

Fájdalmas cranialis neuropathiák és egyéb arcfájdalmak

Egyéb fejfájás betegségek

A primer (elsődleges) fejfájások patomechanizmusa

A primer fejfájásbetegségek (úm. migrén, tenziós típusú fejfájás, trigeminalis autonóm cephalgiák) pontos eredete nem tisztázott. Többféle hipotézis létezik a patomechanizmusukra vonatkozóan: úm. neurovaszkuláris és neuronális elméletek.

A *trigeminovascularis hipotézis* anatómiai alapját a trigeminalis szenzoros rendszer képezi, funkcionálisan pedig a szenzitizáció a vezető neurobiológiai folyamat. A trigeminalis rendszer magába foglalja a Gasser-dúc-

ban elhelyezkedő pszeudounipoláris neuronokat, az általuk beidegzett pialis és duralis vaszkulaturát, valamint a másodlagos átkapcsoló nociceptív neuronokat az agytörzsi caudalis trigeminalis magcsoportban. A pszeudounipoláris neuronok perifériás ágai ellátják a meningealis vaszkulaturát, míg a centrális ágrendszer szinaptizál az agytörzsi másodlagos nociceptív neuronokkal. A trigeminalis rendszer aktiválódása során mind a perifériás, mind a centrális ágrendszeren keresztül vazóaktív neuropeptidek [pl. kalcitonin génnel rokon peptid, (CGRP), hypophysis adenilát-cikláz-aktiváló polipeptid (PACAP)] áramlanak ki, amelyek kiváltják a perifériás és a centrális szenzitizációt. A perifériás szenzitizációval magyarázható a migrénes fejfájás lüktető jellege, valamint a fizikai aktivitásra erősödő fejfájás. A centrális szenzitizáció feltételezhetően létrehozza a pericranialis izomzat feszülését (pl. tenziós típusú fejfájásban), valamint az allodinia (nem fájdalom inger fájdalmat vált ki) jelenségét.

A *neuronális hipotézis* anatómiai alapja egyrészt a vizuo-szenzoros cortex, amely a migrénes aura elektrofiziológiai alapját képező kérgi tovaterjedő gátlás („cortical spreading depression”) kialakulásában vesz részt, valamint egyes agytörzsi magvak, az ún. „migréngenerátorok” (locus coeruleus, raphe magvak, periaqueductalis szürkeállomány).^{11, 12, 13}

Fejfájások kivizsgálásának szempontjai

Nagy jelentőségű a részletes és pontos anamnézis. Az elsődleges fejfájásokat a rájuk jellemző tünetek alapján lehet diagnosztizálni. Ebben segítségünkre lehet a páciensek által vezetett fejfájásnapló.⁸ A fejfájás-

2. táblázat. A fejfájás specifikus szempontjai az anamnézisben

A fejfájás életkori kezdete, gyakoriságának későbbi alakulása, fejfájásmentes időszakok

A fájdalom jellege (tompá vagy éles, lüktető vagy nem lüktető) és lokalizációja (egy- vagy kétoldali)

A fájdalom súlyossága és időtartama (percek-órák-napok)

A fejfájás gyakorisága, időbeni előfordulása (napszak, évszak)

A fejfájást bevezető (aura) tünetek (ha vannak) és/vagy kísérő tünetek

A fejfájást kiváltó (provokáló), súlyosbító és enyhítő tényezők

Az eddig alkalmazott fájdalomcsillapító gyógyszerek (hatékonyság vagy hatástalanság, gyógyszer mennyiség, gyógyszerbevitel gyakorisága)

Családi és szociális anamnézis

A fejfájás hatásai az életminőségre és a társadalomra („headache impact”)

Ismert, kezelt betegségek (különös tekintettel az érrendszeri rizikófaktorokra és a fejfájás kezelése során várhatóan alkalmazandó gyógyszerek lehetséges kontraindikációira és gyógyszer-interakcióira)

anamnézisre specifikus szempontokat a 2. táblázat tartalmazza.

A részletes belgyógyászati és neurológiai fizikális vizsgálatnak főként a tüneti fejfájások háttérének kimutatásában van elengedhetetlen szerepe. Amennyiben a fizikális vizsgálat során akár belső szervi eltérést, akár neurológiai gócjelet észlelünk, akkor a továbbiakban abba az irányba folytatjuk a kivizsgálást. Az elsődleges fejfájásokban jellemzően nem észlelhetők neurológiai eltérések. Alarmírózó lehet, ha egy régóta ismert gyakori fejfájós páciens fejfájása megváltozik, illetve ha egy korábban nem fejfájós személynek jelentkezik erős fejfájása. A fejfájás jelentkezése során figyelemfelkeltő és gyakran sürgősségi ellátást igénylő állapotokat a 3. táblázatban soroltuk fel. Ezen esetekben laboratóriumi vizsgálatok, szemészeti vizsgálat, agyi képalkotó (CT- vagy MR-) vizsgálatok, esetenként liquorvizsgálat szükségesek lehetnek a diagnózis tisztázásához.^{1, 3, 4, 10}

3. táblázat. Alarmírózó jelek fejfájásban

50. életév felett kezdődő fejfájás
A korábbihoz képest megváltozott jellegű fejfájás
Hirtelen kezdetű fejfájás
Fokális idegrendszeri működészavarra utaló panaszok fejfájással
Tudatzavar fejfájással
Fokozatosan erősödő (progresszív) fejfájás
Nagy vénás trombózis kockázat és fejfájás
Tarkóköötöttség, láz fejfájással
Látászavar fejfájással
Pangásos papilla fejfájással
Újonnan fellépő fejfájás
Szisztémás betegség mellett jelentkező fejfájás

A primer fejfájások kezelése

A migrén előfordulási gyakorisága 10–17% közé tehető, a nemi megoszlás tekintetében háromszoros női túlsúly figyelhető meg. A migrénes fejfájásra jellemző a féloldali lüktető, közepesen erős vagy erős fájdalom, mely 4–72 órán át tart, és az esetek jelentős részében a fejfájást hányinger és/vagy hányás, valamint fény- és hangérzékenység kíséri.

A migrén kezelése gyógyszeres és nem gyógyszeres kezelésből (úm. a fejfájást provokáló tényezők kiküszöböléséből) áll. A gyógyszeres kezelés magába foglalja a fejfájásrohamok terápiáját, valamint a rohammegelőző (profilaktikus) kezelést. A gyógyszeres rohamkezelés célja, hogy a rohamokat minél hamarabb (lehetőleg 2 órán belül) oldjuk. A hatékonyság mellett további gyakorlati követelmény a biztonságos és egyszerű alkalmazás, a gyors és tartós hatás, a lehetőleg kevés és csak átmeneti gyógyszer mellékhatás. Nem specifikus farmakoterápiaként nem szteroid gyulladásgátlók

(NSAID-ek) és paracetamol alkalmazhatók. Az analgetikumok antiemetikumokkal (metoclopramid, domperidon) kiegészíthetők. Specifikus migrénroham-ellenes készítmények a szerotoninerg hatású ergotamin és dihidroergotamin, valamint a triptánok. A triptánterápia alkalmazásának ellenjavallatai: ischaemiás szívbetegség vagy ischaemiás cerebrovascularis laesio, nem megfelelően beállított hypertonia, lithiumkezelés, súlyos máj- vagy vesekárosodás. A rohamkezelés mellett rohammegelőző kezelést akkor kezdünk, ha a migrénes rohamok havi száma 4 vagy annál több, illetve ha ennél kevesebb, de a rohamkezelés nem megoldott, vagy ha a rohamok elhúzódóak (3 vagy több nap), és ezzel a beteget jelentősen akadályozzák napi teendőinek ellátásában. A migrénroham megelőző kezelésére ajánlott gyógyszerek: béta-receptor-blokkolók (propranolol, metoprolol), kalciumioncsatorna-antagonisták (flunarizin), antiepileptikumok (valproát, topiramát) és antidepresszánsok (amitriptilin, clomipramin, venlafaxin).⁵

A tenziós típusú fejfájás, ami lehet epizodikus vagy krónikus, a leggyakoribb primer fejfájás szindróma. Jellemzője a kétoldali tompa-nyomó jellegű fejfájás, esetleg hányingerrel, a pericranialis izomzat nyomásérzékenységevel vagy anélkül. Kezelésére szintén gyógyszeres (akut és profilaktikus) és nem gyógyszeres (pszichoterápia, fizioterápia) lehetőségek vannak. Az akut terápiában minor analgetikumok (paracetamol) és NSAID készítmények (aszpirin, diclofenac, ibuprofen, ketoprofen, naproxen) alkalmazhatók, esetleg koffeinnel kombinálva. Profilaktikus kezelés akkor szükséges, ha az akut kezelést igénylő tenziós típusú fejfájások gyakorisága eléri vagy meghaladja a heti két vagy havi tíz alkalmat. A profilaktikus terápiában antidepresszánsok ajánlottak, elsőként választandó szer az amitriptilin, emellett clomipramin, mianserin, mirtazapin és venlafaxin bizonyult hatékonynak a klinikai vizsgálatok eredményei alapján.²

A trigeminalis autonóm cephalalgiaák ritkák, közülük a cluster fejfájás emelhető ki, amely lehet epizodikus vagy krónikus. A cluster fejfájás az egyik leghevesebb fájdalommal járó kórkép, amely a betegek életminőségét jelentős mértékben rontja. Jellemzője a szigorúan egyoldali, szem körüli erős éles fájdalomroham, amely rövid ideig tart, viszont naponta többször is ismétlődhet, és kellemetlen, a fejfájással azonos oldali vegetatív tünetekkel (úm. könnyezés, orrfolyás vagy orrdugulás, arckipirosodás, homlokverejtékezés, szemhéjoedema, szemhéjcsüngés) jár. Tekintettel az erős heves fájdalomra, minél korábbi hatékony rohamkezelésre van szükség. A cluster fejfájás rohamterápiájában hatékonynak bizonyult a magas (15 liter/perc) átáramlási sebességgel adott 100%-os oxigén vissza nem légző maszkon keresztül történő inhalációja. A triptánok szintén hatékonyak, a gyors hatáselérés céljából parenteralisan alkalmazva (sumatriptan orrspray vagy subcutan injekció autoinjektorral). Szükség lehet ún. átmeneti (1-2 hetes) profilaxis alkalmazására: ergota-

min-tartarát vagy dihidroergotamin, valamint kortikoszteroidok (prednison, dexamethason, methylprednisolon) ajánlottak. A tartós profilaxis célja cluster fejfájás esetén a rohammentesség elérése a cluster periódus várható időtartamára. Tartós profilaxisban javasolt gyógyszerek: verapamil, lítium-karbonát, valproát, topiramát.⁹

Külön figyelmet érdemel a *túlzott fájdalomcsillapító fogyasztáshoz* társuló fejfájás és kezelése. Kezelési alapelvként ezen krónikus fejfájós betegeket részletes felvilágosítás után rá kell beszélni a túlzott mennyiségben rendszeresen fogyasztott analgetikus gyógyszer elhagyására. Nincs általános evidencia arra, hogy a gyógyszerelhagyás hirtelen vagy lépcsőzetesen történjen. Analgetikumok, triptánok és ergotaminszármazékok esetén a hirtelen elhagyás javasolt, míg opioidok, benzodiazepinek és barbiturátok esetén inkább a fokozatos elhagyás javasolható. Személyre szabott megelőző kezelést kell indítani a gyógyszerleépítés első napjától, vagy ha lehetséges, még korábban. Gyógyszeres terápiaként topiramat (100 mg napi adagban) hatékony lehet. A kortikoszteroidok (legalább 60 mg/nap prednison vagy prednisolon), valamint a triciklikus antidepresszáns amitriptilin (napi 50 mg dózisban) feltehetően csökkentik a gyógyszermegvonás okozta tüneteket. Ezen fejfájós betegek hosszú távú gondozása mindenképpen javasolt és szükséges a relapszus megelőzése céljából.⁶

Irodalom

1. **American College for Emergency Physicians (ACEP):** Critical issues in the evaluation and management of patients presenting to the emergency department with acute headache. *Ann Emerg Med* 2002; **39**: 108-122.
2. **Bendtsen L, Evers S, Linde M, Mitsikostas DD, Sandrini G, Schoenen J:** EFNS guideline on the treatment of tension-type headache – report of an EFNS Task Force. *Eur J Neurol* 2010; **17**: 1318-1325.
3. **British Association for the Study of Headache (BASH):** Guidelines for all healthcare professionals in the diagnosis and management of migraine, tension-type, cluster and medication-overuse headache. (3rd edition). Hull, 2007.
4. **Dodick DW:** Diagnosing headache: clinical clues and clinical rules. *Adv Stud Med* 2003; **3**: 87-92.
5. **Evers S, Afra J, Frese A, Goadsby PJ, Linde M, May A, Sándor PS:** EFNS guideline on the drug treatment of migraine – revised report of an EFNS Task Force. *Eur J Neurol* 2009; **16**: 968-981.
6. **Evers S, Jensen R:** Treatment of medication overuse headache – guideline of the EFNS headache panel. *Eur J Neurol* 2011; **18**: 1115-1121.
7. **Headache Classification Committee of the International Headache Society:** The International Classification of Headache Disorders (ICHD) 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013; **33**: 628-808.
8. **Manhalter N, Bozsik G, Palásti A, Csépany E, Ertsey C:** The validation of a new comprehensive headache-specific quality of life questionnaire. *Cephalalgia* 2012; **32**: 668-682.
9. **May A, Leone M, Afra J, Linde M, Sándor PS, Evers S, Goadsby PJ, EFNS Task Force:** EFNS guidelines on the treatment of cluster headache and other trigeminal-autonomic cephalalgias. *Eur J Neurol* 2006; **13**: 1066-1077.
10. **Silberstein SD, Lipton RB, Goadsby P:** Headache in clinical practice. Isis Medical Media, Oxford, 1998.
11. **Tajti J, Párdutz Á, Vámos E, Tuka B, Kuris A, Bohár Zs, Fejes A, Toldi J, Vécsei L:** Migraine is a neuronal disease. *J Neural Transm* 2011; **118**: 511-524.
12. **Tajti J, Szok D, Párdutz Á, Tuka B, Csáti A, Kuris A, Toldi J, Vécsei L:** Where does a migraine attack originate? In the brainstem. *J Neural Transm* 2012; **119**: 557-568.
13. **Vécsei L, Tuka B, Tajti J:** Role of PACAP in migraine headaches. *Brain* 2014; **137**: 650-651.

Levelezési cím: Dr. Szok Délia
SZTE ÁOK Neurológiai Klinika
6725 Szeged, Semmelweis u. 6.
e-mail: szok.delia@med.u-szeged.hu

AGYKUTATÁS ÉS PSZICHIÁTRIA

Dr. Bitter István⁽¹⁾, Dr. Czobor Pál^(1, 2)

(1) Semmelweis Egyetem, Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika

(2) N. S. Kline Institute for Psychiatric Research

ÖSSZEFOGLALÁS: A szerzők ebben a rövid közleményben összefoglalják, hogy mik voltak az előzményei annak, hogy az idegtudományok és a pszichiátria között meglazult kapcsolatok az utóbbi 4-5 évben jelentősen megerősödtek. Ismertetik az Amerikai Egyesült Államok, az Európai Unió és Magyarország jelenleg folyó nagy agykutatói programjait, ezen belül részletesebben a Nemzeti Agykutatói Programot (NAP). Rövid betekintést nyújtanak a 256 csatornás EEG-re épülő egyik saját kutatásukba.

Kulcsszavak: agy, kutatás, idegtudományok, pszichiátria

Bitter I, Czobor P: BRAIN RESEARCH AND PSYCHIATRY

SUMMARY: The authors summarize in this short review paper the events leading in the last 4-5 years to significant strengthening of the relationship between neuroscience and psychiatry. They describe the ongoing major brain research program of the USA, EU and Hungary, focusing on the Hungarian National Brain Research Program. They include a snapshot about one of their research projects using a 256 channel EEG.

Keywords: brain, research, neurosciences, psychiatry

Magy Belorv Arch 2015; 68: 96–101.

A pszichiátriai betegségek gyakorisága és terhei

Az agy betegségeinek gyakorisága és terhei növekszenek, amelyeket számos tényező magyarázhat. Ezek közül kiemelendők a környezeti és életmódbeli kedvezőtlen hatások (toxinek, pl. alkohol, nikotin, élelmiszerek és környezet szennyezettsége, feltehetően a klímaváltozás, a mozgásszegény életmód stb.) és a lakosság elöregedése egyes régiókban, országokban. A 2010-es európai adatok (EU27 + Izland, Norvégia és Svájc) alkalmasak a probléma súlyának felbecsülésére.

Az agy betegségeinek éves prevalenciája 2010-ben Európában kb. 38% volt, 178,5 millió polgárt érintettek, közülük számosan egy időben több neurológiai és pszichiátriai betegségben is szenvedtek a vizsgálat idején. Ezen betegségek költségei a 2004-es 477 milliárd euróról 2010-re 798 milliárdra nőttek.¹⁸ A 2010-es évben a legnagyobb költséget okozó agyi betegségek a depresszió és egyéb hangulati zavarok voltak (113 405 millió euró PPP/33 millió beteg), amelyet a demenciák (105 163 millió euró PPP/6,3 millió beteg), a pszichózisok (93,927 millió euró PPP/5,0 millió beteg), a szorongásos betegségek (74 380 millió euró PPP/69 millió beteg), az addikciók (65 684 millió euró PPP/15,5 millió beteg) és a stroke (64 053 millió euró PPP/8,2 millió beteg) követték. Ha a 2010-es adatokhoz hozzáadjuk a káros alkoholfogyasztás és a nikotinfüggőség adatait is, akkor az agy betegségeinek éves prevalen-

ciája átlépi a 40%-os határt.⁷ A pszichiátriai betegségek világszerte jelentős terhet okoznak, a rokkantság fő okai közé tartoznak,⁵ és jelentős halálozással is járnak.^{4, 12} Az idegtudományok és a genetika gyors és jelentős fejlődése mellett a pszichiátriai diagnosztika és terápia gyakorlatilag nem változott az utóbbi évtizedekben.¹¹

A központi idegrendszeri gyógyszerkutatás és -fejlesztés kudarcai

A pszichiátriai betegségekkel kapcsolatos egyetemi/akadémiai kutatások elégtelensége összefüggött azzal, hogy a pszichiátriai gyógyszerek felfedezése és fejlesztése jelentősen lelassult, számos kudarc, veszteség érte azokat a gyógyszeripari cégeket, amelyek fenntartották központi idegrendszeri kutatásaikat és fejlesztéseiket. Az alapkutatás nem tudott új mechanizmusokat, targeteket nyújtani a gyógyszerek felfedezéséhez és fejlesztéséhez. A növekvő kutatási és fejlesztési költségek ellenére egyre kevesebb központi idegrendszeri gyógyszer került piacra évente. Számos gyógyszergyár válaszként csökkentette vagy meg is szüntette központi idegrendszeri kutatásait. Egy új pszichiátriai gyógyszer piacra kerülése kb. 800 millió–1 milliárd USD-ba kerül, azaz egyetlen gyógyszer felfedezése és fejlesztése ekkora befektetést jelent az alap- és a klinikai kutatásokba. Rövid idő alatt sok milliárd dollárnyi ipari ku-

tatási befektetés szűnt meg, amely korábban a pszichiátriai témájú kutatásokat támogatta.

Ebben a rövid összefoglaló közleményben a fent felvázolt helyzetben született agykutatási kezdeményezésekről, azokon belül is az agykutatás és a pszichiátria kapcsolataival foglalkozunk, amelyek reményt adnak arra, hogy belátható időn belül jobb kezelést kaphassanak a pszichiátriai betegségekben szenvedők.

Agykutatási programok

Az ipar látványos „kivonulása” után világossá vált, hogy állami forrásokat is be kell vonni az agykutatásba, és együtt kell működni ezen a területen az iparban azzal, akivel még lehet. A nagyszabású agykutatási programok iránti igény igen erőteljesen fogalmazódott meg, az első programokat a döntéshozók a világ különböző részein szinte egyszerre jelentették be. Obama elnök 2013 februárjában, a „State of the Union” beszédében jelentette be az USA agykutatási programját, és azt a humán genom programhoz hasonlította.¹³ Két hónappal később a BRAIN Initiative (Brain Research through Advancing Innovative Neurotechnologies) projekt bejelentése következett.³ Folytatódik a Human Connectome Project, amelyben a korszerű képalkotó eszközöké a főszerep, a cél a strukturális, funkcionális és időbeli kapcsolatok feltérképezése, és emellett molekuláris képalkotó eljárásokkal is folyik kutatás.¹⁰ Az USA National Institute of Mental Health (NIMH) munkatársai a klinikumban alkalmazott hagyományos diagnosztikai kritériumok alternatívájaként új kutatási kritériumokat alkottak Research Domain Criteria (RDoC) néven.¹⁴

Az Európai Unió kb. egymilliárd eurót szán agykutatásra a Human Brain Project keretében,⁹ Magyarországon pedig 12 milliárd forintos költségvetéssel elindult a Nemzeti Agykutatási Program (NAP).¹⁵ A cél az agy betegségeinek jobb megértését és kezelését célzó kutatások támogatása. A hazai NAP alap- és gyógyszerkutatást, klinikai, bioinformatikai és társadalomtudományi kutatásokat végző csoportokat és fiatal kutatókat támogat. A NAP támogatásában részesülő kutatók tevékenysége számos pszichiátriai betegséget érint, pl. demenciák, szkizofrénia, kényszerbetegség, figyelemzavaros-hiperaktivitás zavar (ADHD). Az amerikai első bejelentés idejében már Magyarországon is kialakult és elfogadott volt a NAP,¹⁵ amelyet *Freund Tamás* akadémikus kezdeményezett, dolgozott ki és valósít meg az idegtudományok széles területéről bevont alap- és klinikai kutatókkal. Az Európai Unió kiemelt („flagship”) programként hirdetett meg agykutatást.¹⁰ Az amerikai National Institute of Mental Health igazgatója, *Thomas R. Insel* optimista: egy évtized alatt vár felfedezéseket, és 2015-től kezdődően az elért eredmények transzlációját a gyakorlatba, mely 2025-re már a pszichiátriai betegségek személyre szabott terápiáját eredményezi.¹¹

A pszichiátria és az alapkutatás kapcsolata: néhány példa

A felvázolt komplex ok-okozati rendszerből a pszichiátriát leginkább érintő két tényező: 1. A pszichiátriai betegségek jelenlegi felosztása nem segíti az alapkutatókat abban, hogy új felfedezések, targetek, és ezzel új gyógyszerek születhessenek. 2. Az alapkutatókon van a sor: felfedezésekre van szükség a pszichiátriai betegségek patomechanizmusairól, jobb esetben okairól ahhoz, hogy új gyógyszereket, gyógymódokat lehessen fejleszteni. Az alapkutatóknak ehhez releváns és jelentős klinikai kutatói közreműködésre is szükségük van.

A pszichiátriai betegségek jelenleg érvényes diagnosztikai rendszerei, a Betegségek Nemzetközi Osztályozásának 10. revíziója (BNO-10)⁸ és az amerikai DSM-5¹ gyakorlatilag nem tartalmaznak biológiai változókat (laboratóriumi leleteket). A jelenlegi pszichiátriai betegségkategóriák nagy része valószínűleg biológiailag heterogén eredetű szindrómáknak felel meg (mint pl. a láz nem pszichiátriai betegségekben), ami akadály a kutatásoknak (genetika, élettan stb.) és a személyre szabott hatékony terápiák kidolgozásának. Az amerikai National Institute of Mental Health (NIMH) által bevezetett kutatási diagnosztikai rendszer, az RDoC célja egyes központi idegrendszeri struktúrák, funkcionális rendszerek vizsgálata a genetikai, az idegtudományok és a magatartástudományok módszereivel.¹⁴ A vizsgált változók a következő egységekből kerülnek ki: gének, molekulák, sejtek, (funkcionális) körök, élettan, viselkedés, szubjektív beszámolók, (kutatási) paradigmák. A felsorolt változókat *negatív értékek* (akut fenyegetettség/félelem, potenciális fenyegetettség/szorongás, tartós fenyegetettség, veszteség, a jutalom frusztráló elmaradása), *pozitív értékek* (pl. elvárások/tévedés a jutalom kapcsán, kezdeti és tartós reakció a jutalomra) és más szempontok mentén, mint *kognitív rendszerek*, *szociális folyamatok rendszerei*, *arousal és szabályozó rendszerek* (pl. alvás-ébrenléti ciklusok) mentén vizsgálják. Az NIMH több olyan kutatást támogat, amelyekben az RDoC kritériumait használják. Az RDoC természetesen nem helyettesíti a jelenlegi diagnosztikus kategóriákat (pl. szkizofrénia) a klinikai diagnosztikában, azonban más kérdések feltevését teszi lehetővé. Részekre bontja a sok tünetből álló, sok agyi funkciót és/vagy struktúrát érintő kórképeket. Az RDoC struktúráját az 1. táblázat foglalja össze.⁶

Az RDoC megihletett európai kutatókat is. Egy nagy összefoglaló közlemény felvázolja az RDoC lehetséges alkalmazásait, és a személyre szabott orvoslás mellett felvázolja a (kisebb) csoportokra szabott orvoslás („stratified medicine”) lehetőségeit is. A csoport munkájában, amelyet egy FP7-es Európai Unió pályázat („Roadmap for Mental Health Research in Europe” (ROAMER))¹⁶ támogat, a „biomedikális” szakembereken kívül pszichológusok, népegészségügyi szakemberek, a jóllét, a kutatási integráció és

1. táblázat. Az RDoC kutatási területeinek kritériumai, 2012. október

Negatív értékek	Pozitív értékek	Kognitív rendszerek	Szociális folyamatok rendszerei	Arousal/szabályozó rendszerek
Akut fenyegetettség (félelem)	A megközelítés motivációja	Figyelem	Kapcsolatok és megkapaszkodás	Arousal
Potenciális fenyegetettség (szorongás)	Iniciális válaszkészség jutalomra	Percepció	Szociális kommunikáció	Biológiai ritmusok
Tartós fenyegetettség	Tartós válaszkészség jutalomra	Munkamemória	A self (önmagunk) percepciója és megértése	Alvás-ébredlét
Veszteség	Jutalomhoz kötött tanulás	Deklaratív memória	Mások percepciója és megértése	
A jutalmazás frusztráló elmaradása	Habitus	Nyelvi viselkedés Kognitív (erőfeszítést igénylő) kontroll		

A táblázat Cuthbert BN, Insel TR: Toward the future of psychiatric diagnosis: the seven pillars of RDoC. BMC Medicine 2013, 11: 126 open access közleményben megjelent 2. táblázat fordítása

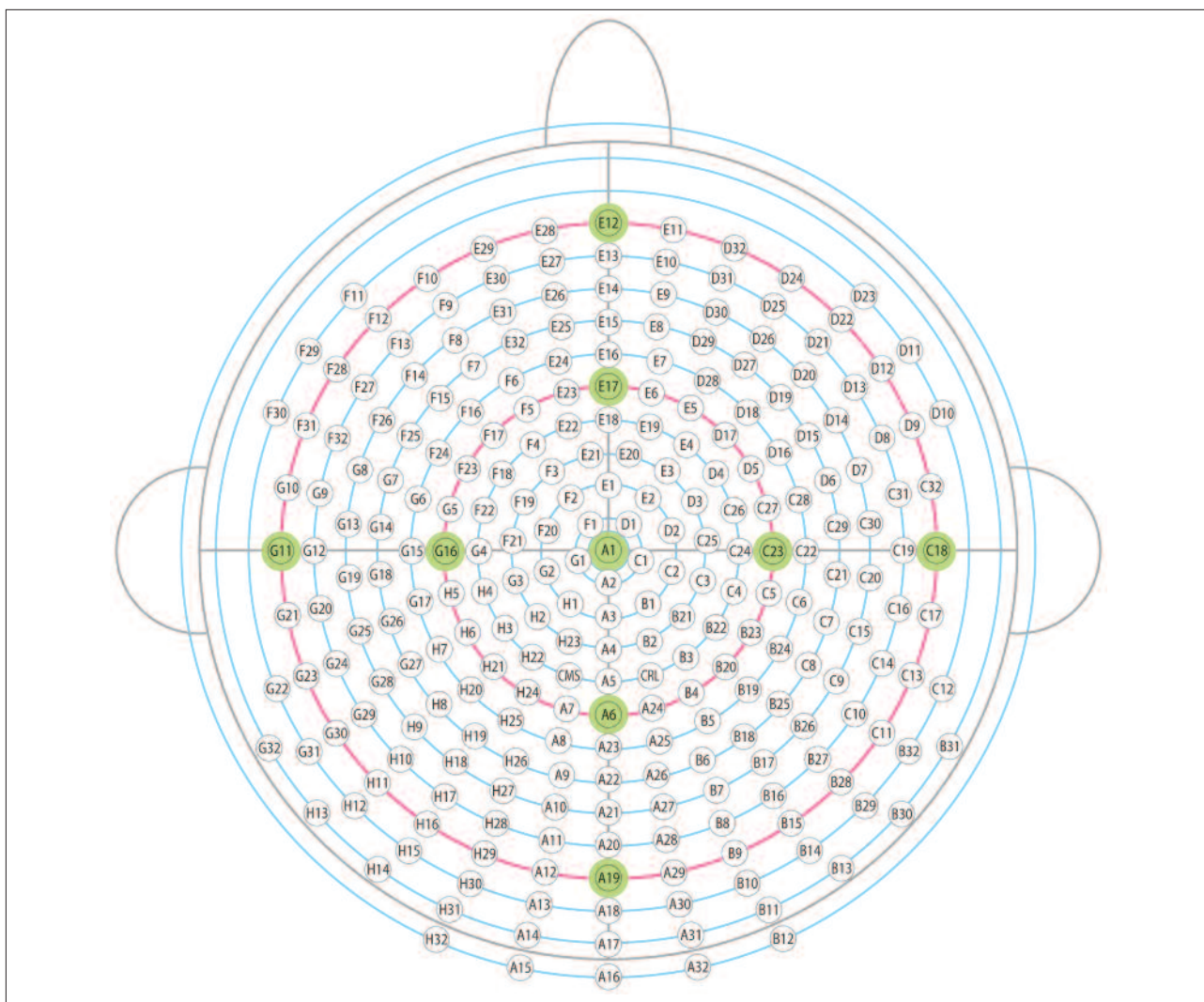
(infra)struktúra-kialakítás szakemberei és az érintettek képviselői is részt vettek. A csoport a közleményben több mint 50 hiányt vagy olyan területet jelölt meg, amelyek esetében előrelépésre lenne szükség a kutatásban, pl. a nemi különbségek területén vagy megbízható prediktív biológiai markerekre lenne szükség a pszichiátriai betegségek iránti vulnerabilitás vagy rezisztencia vizsgálatára. Az RDoC alkalmazása során számos kérdés, nehézség merült fel, pl. annak kategóriái nem egyeznek a pszichiátriai betegségek hagyományos pszichopatológiai kategóriáival, nehezen kezelhetők az RDoC rendszerben a nemi vagy a kulturális különbségek.¹⁷

A Nemzeti Agykutatási Programról

Ebben az alfejezetben a NAP-ot mutatjuk be röviden. A NAP első pályázati kiírására már 2012 végén sor került, és a pályázat megvalósítása 2013 végétől fokozatosan elkezdődött. A NAP öt tematikus „pillérbe” sorolható: 1. felfedező kutatások, 2. klinikai idegtudományi kutatások, 3. gyógyszerfejlesztéshez kapcsolódó kutatások, 4. bionikai, infobionikai kutatások, 5. társadalmi kihívások. A pályázatok két fő típusba sorolhatók: 1. NAP A: nagy intézmények (egyetemek, akadémiai kutatóintézetek, ipar) konzorciumot alkotnak. A NAP A célja a már nemzetközi élvonalba tartozó kutatóhelyek megerősítése kiemelkedő és jelentős távlatokkal rendelkező kutatók helyzetbe hozásával, új kutatási témák, technológiák bevezetésével, amelyhez infrastrukturális beruházásokat is támogat (pl. fMRI-készülék, sokcsatornás EEG, teljes genom szekvenálásra alkalmas új generációs készülék). 2. NAP B: célja új kutatócsoportok létesítése egyetemi tanszékeken

(ami erősíti a kutatóegyetemi jelleget is) és MTA intézetekben. Az új kutatócsoportok vezetői egyrészt külföldről térnek haza, másrészt „ittthon tartja” a tehetséges fiatal kutatókat a projekt, pl. az adott kutatóhelyen felszabadulnak az oktatási terhektől és a betegellátás feladatainak nagy részétől a támogatás segítségével a kutatómunka számára, továbbá a társtudományok határterületeiről vonz az idegtudományok területére kiemelkedő kutatókat, ezzel a multidiszciplinaritás adta előnyöket lehet kiaknázni. A NAP Irányító Testülete (IT) bírálta el a pályázatokat külső (anonim) bírálók bevonásával, és monitorozza azok haladását. A konzorciumi tagok képviselői alkotják az IT-t, melynek vezetője Freund Tamás akadémikus, igazgatója *Oberfrank Ferenc*. Minden egyes IT tag valamelyik pillérhez is tartozik, a pilléreket egy-egy elnök és társelnök vezeti, a Klinikai Pillér elnöke *Dóczi Tamás* (idegsebész), ebben a pillérben két társelnök van: *Vécsei László* (neurológia) és *Bitter István* (pszichiátria).

A példa kedvéért felsoroljuk azt a három NAP B projekt által támogatott kutatást, melyek a legközvetlenebbül kapcsolódnak a pszichiátriához: 1. *Czéh Boldizsár* (Pécsi Tudományegyetem): Stressz okozta funkcionális-neuroanatómiai elváltozások vizsgálata in vivo és post mortem képalkotó eljárásokkal kísérleti állatokban és emberben. 2. *Racsmány Mihály* (Budapesti Műszaki Egyetem): A frontostriális rendszer neurokognitív zavarai: alkalmazások a terápia és a patomechanizmus feltárásában és követésében. 3. *Réthelyi János* (Semmelweis Egyetem): Molekuláris és celluláris szintű eltérések vizsgálata szkizofréniában újabb generációs szekvenálási módszerek és indukált pluripotens őssejt alapú betegséggmodellezés révén. A NAP A a Semmelweis Egyetemen két közvetlenül a



1. ábra. Nagy denzitású, 256 csatornás EEG-sapka kialakítása
A zöld ponttal jelölt csatornák a nemzetközi 10-20-as rendszernek feleltethetők meg

pszichiátriához kapcsolódó projektet támogat: 1. *Bagdy György*: Új antidepresszáns gyógyszer-célpontok azonosítása és 2. e közlemény szerzőinek vezetésével: Bioelektromos képalkotás és agyi funkcionális konnektivitás vizsgálata.

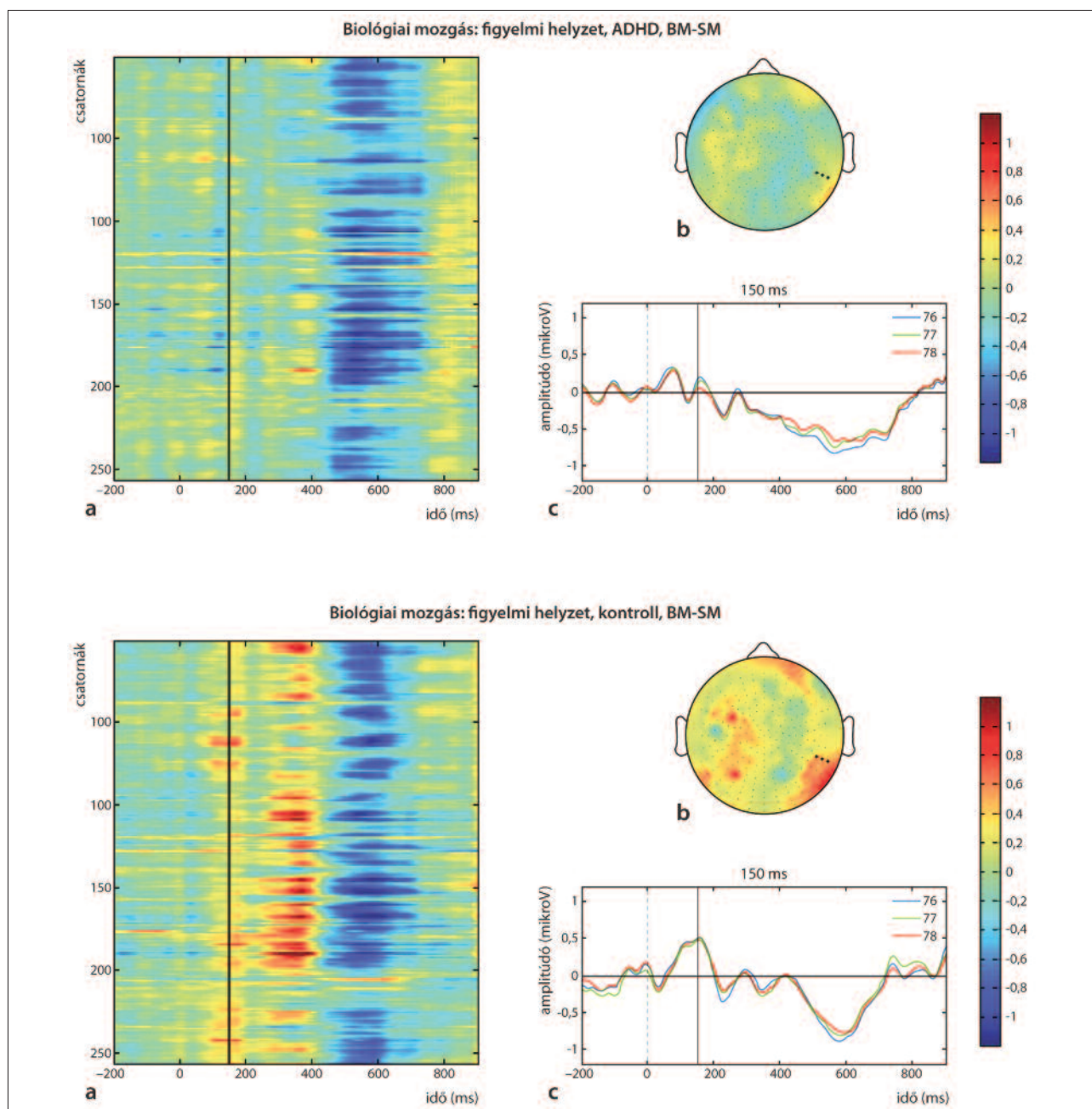
Saját munkánk egy részébe a mellékelt ábrák segítségével szeretnénk a közlemény által megszabott terjedelmi keretek között bepillantást nyújtani. Jól látható, hogy egy 256 csatornás EEG az ezredmásodpercenyi időfeloldással igen gazdag információk forrása lehet (1. ábra). A biológiai mozgás észlelésének kitüntetett szerepe van a szociális kapcsolatok alakulásában (2. ábra).² Ábránkhöz a biológiai mozgás és a nem biológiai mozgás által kiváltott potenciálok különbségét vettük, aminek segítségével a biológiai mozgás észlelésére specifikus amplitúdókiterést érzékelhetünk. Ez a komponens ADHD-s, tehát figyelemzavaros-hiperaktivitás zavarban szenvedő személyeknél csökkent mértékben jelenik meg. Mindebből arra a következtetésre

jutottunk, hogy ADHD-s személyeknél a biológiai és a nem biológiai mozgás feldolgozása és elkülönítése már az észlelés alacsony szintjén károsodott.

A hazai klinikai és alap kutatás példás együttműködése a NAP-ban segítheti az idegtudományi kutatások sikerét, és Pécs után további egyetemi idegtudományi intézetek és/vagy kutatási együttműködések kialakítását. A hazai pszichiátria és az idegtudományok szoros együttműködésének megvalósítása, illetve helyreállítása olyan kihívás, amelynek ha nem tudunk megfelelni, a hazai idegtudományi és pszichiátriai kutatások eredményességének csökkenésével kell számolnunk.

A kutatást a Nemzeti Agykutatási Program (KTIA_NAP_13-1-2013-0001projekt) támogatta.

Köszönetnyilvánítás: Köszönetet mondunk dr. Baradics Máté PhD hallgatónak az ábrák elkészítésében nyújtott segítségéért.



2. ábra. Biológiai mozgás (BM) és nem biológiai mozgás (SM) észleléséhez kapcsolt potenciálok különbséggörbéje figyelmi helyzetben figyelemzavaros-hiperaktivitás zavaros (ADHD) betegekben és illesztett kontrollcsoportban

Fent ADHD-s betegek, *lent* a páciensekhez korban, nemből és iskolai végzettségben illesztett kontroll személyek EEG-jellemzői. (a) Hőterkép, y tengelyen a csatornák szerepelnek, sorszámuknak megfelelően fentről lefelé, x tengelyen az idő jelenik meg ezredmásodpercben. (b) skalptérkép, amely a csatornákiosztás kétdimenziós képén szinkódolással jelöli a pozitív (piros), illetve negatív (kék) amplitúdóeltéréseket egy adott időpillanatban. A bemutatott skalptérkép az amplitúdóeltéréseket a stimulust 150 ms-mal követő időpontban ábrázolja. (c) „klasszikus” eseménykapcsolt potenciálgörbe, mely a biológiai mozgás észlelésében kitüntetett szerepet játszó sulcus temporalis superior hátulsó területe (pSTS) felett elhelyezett érzékelő elektródákról származik.

Az ábrán három elektróda hullámgörbéje látható (76; 77; 78), amelyek a (b) skalptérképen fekete ponttal vannak jelölve. Az ábra felett az aktuális időpillanatot tüntettük fel (150 ms). Az y tengely az amplitúdót mutatja mikrovoltban, míg az x tengelyen az időt tüntettük fel ezredmásodpercben.

Színskála: Pozitív amplitúdót piros színnel, a negatív kitérést kék színnel ábráztuk, $\pm 1,2$ mikrovolt tartományban.

Megjegyzés: Az (a) és (c) képrészleten látható függőleges fekete vonal az aktuális időpillanatot jelzi (150 ms).

Az időtengelyt -200 és 900 ms között tüntettük fel. A negatív jelölés a stimulus megjelenése előtti időszakot jelzi. Képünkön a 150. ezredmásodpercet ragadtuk ki, ahol egészséges személyeknél biológiai mozgás észleléséhez kapcsolódó P1 komponens jelenik meg

Irodalom

1. **American Psychiatric Association:** Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Fifth ed.). American Psychiatric Publishing, Arlington, VA, 2013
2. **Blake R, Shiffrar M:** Perception of human motion. *Ann Rev Psychol* 2007; **58**: 47-73.
3. Brain Initiative, <http://www.braininitiative.nih.gov/index.htm>
4. **Cole TB, Glass RM:** Mental illness and violent death: major issues for public health. *JAMA* 2005; **294**: 623-624.
5. **Collins PY, Patel V, Joestl SS, March D, Insel, TR, Daar AS, Bordin, IA, Anderson EJ, Dhansay M, Christopher P, Shurin RI, Walport W, Ewart Y, Savill SE, Bordin K, Costello S, Durkin S, Fairburn A, Glass A, Hall A, Huang M-M, Hyman V, Jamison BJ, Kaaya, S, Kapur PA, Kleinman DJ, Ogunniyi W, Otero-Ojeda MA, Poo W, Ravindranath A, Scientific Advisory Board the Executive Committee of the Grand Challenges on Global Mental Health:** Grand challenges in global mental health. *Nature* 2011; **475**: 27-30.
6. **Cuthbert BN, Insel TR:** Toward the future of psychiatric diagnosis: the seven pillars of RDoC. *BMC Medicine* 2013; **11**: 126. doi:10.1186/1741-7015-11-126
7. **Effertz T, Mann K:** The burden and cost of disorders of the brain in Europe with the inclusion of harmful alcohol use and nicotine addiction. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013; **23**: 742-748.
8. **Egészségügyi Világszervezet:** BNO-10: A betegségek és az egészséggel kapcsolatos problémák nemzetközi statisztikai osztályozása (10. revízió). Népjóléti Minisztérium, Budapest, 1995.
9. Human Brain Project, <https://www.humanbrainproject.eu/hu>
10. Human Connectome Project, <http://www.humanconnectomeproject.org>
11. **Insel TR, Quirion R:** Psychiatry as a Clinical Neuroscience Discipline. *JAMA* 2005; **294**: 2221-2224.
12. **Kessler RC, Berglund P, Borges G, Nock M, Wang PS:** Trends in suicide ideation, plans, gestures, and attempts in the United States, 1990-1992 to 2001-2003. *JAMA* 2005; **293**: 2487-2495.
13. **Markoff J:** Obama seeking to boost study of human brain. *New York Times*, February 17, 2013. http://www.sciencemag.org/Project_Seeks_to_Build_Map_of_Human_Brain_-_NYTimes.pdf
14. **National Institute of Mental Health:** Research Domain Criteria (RDoC). <http://www.nimh.nih.gov/research-priorities/rdoc/index.shtml>
15. **Nemzeti Agykutatási Program (NAP):** <http://agykutatas.com>
16. **Roadmap for Mental Health Research in Europe” (ROAMER):** <http://www.roamer-mh.org>
17. **Schumann G, Binder EB, Holte A, de Kloet ER, Oedegaard KJ, Robbins TW, Walker-Tilley TR, Bitter I, Brown VJ, Buitelaar J, Ciccocioppo R, Cools R, Escera C, Fleischhacker W, Flor H, Frith CD, Heinz A, Johnsen E, Kirschbaum C, Klingberg T, Lesch KP, Lewis S, Maier W, Mann K, Martinot JL, Meyer-Lindenberg A, Müller CP, Müller WE, Nutt DJ, Persico A, Perugi G, Pessiglione M, Preuss UW, Roiser JP, Rossini PM, Rybakowski JK, Sandi C, Stephan KE, Undurraga J, Vieta E, van der Wee N, Wykes T, Haro JM, Wittchen HU:** Stratified medicine for mental disorders. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014; **24**: 5-50.
18. **Wittchen H U, Jacobi F, Rehm J, Gustavsson A, Svensson M, Jönsson B, Olesen J, Allgulander C, Alonso J, Faravelli C, Fratiglioni L, Jennum P, Lieb R A, Maercker A, van Os J, Preisig M, Salvador-Carulla L, Simon R, Steinhausen H:** The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol* 2011; **21**: 655-679.

Levelezési cím: Dr. Bitter István
 Semmelweis Egyetem, Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika
 1083 Budapest, Balassa u. 6.
 e-mail: bitter.istvan@med.semmelweis-univ.hu

DEPRESSZIÓ ÉS ÖNGYILKOSSÁG MAGYARORSZÁGON: TÁRSADALMI JELENTŐSÉG ÉS A MEGELŐZÉS EREDMÉNYEI

Dr. Rihmer Zoltán^(1, 2), Dr. Döme Péter^(1, 2)

(1) Semmelweis Egyetem, Klinikai és Kutatási Mentálhigiénés Osztály, Budapest

(2) Országos Pszichiátriai és Addiktológiai Intézet, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: A major depresszió az egyik leggyakoribb, de sokszor még mindig aluldiagnosztizált pszichiátriai betegség, amely komplikációival (öngyilkosság, másodlagos alkoholizmus, munkából való kiesés, fokozott kardiovaszkuláris morbiditás és mortalitás) együtt komoly népegészségügyi problémát jelent. A mára rendelkezésre álló gyógyszeres és nem gyógyszeres terápiák révén a major depresszió eredményesen kezelhető, a sikeresen kezelt depresszió esetén pedig az öngyilkossági rizikó szignifikánsan csökken. Közleményünkben elemezzük a hazai pszichiátriai ellátórendszer utóbbi 3 évtizedben történt fejlődésének, majd a 2007-ben bekövetkezett meggyengülésének hatását a hazai öngyilkossági halálozásra. Nemzetközi adatokhoz hasonlóan Magyarországon is igazolható, hogy a depressziók kiterjedtebb és hatékonyabb kezelése döntő (bár korántsem kizárólagos) tényező a hazai öngyilkossági halálozásnak az utóbbi három évtizedben bekövetkezett több mint 50 százalékos csökkenésében.

Kulcsszavak: antidepresszívumok, depressziós betegségek, pszichiátriai ellátórendszer, társadalmi jelentőség, öngyilkosság, öngyilkosság-megelőzés

Rihmer Z, Döme P: DEPRESSION AND SUICIDE IN HUNGARY: PUBLIC SIGNIFICANCE AND THE RESULTS OF PREVENTION

SUMMARY: Major depression is one of the most frequent but still underdiagnosed and undertreated psychiatric illness which – with its complications (suicide, secondary alcohol dependence, loss of productivity, increased cardiovascular morbidity and mortality) – is a major public health problem. Implementing the currently available pharmacological and non-pharmacological treatment strategies, major depression can be successfully treated resulting in a significant decline in suicide risk. In this paper authors also discuss the role of the development and the 2007 recession of the Hungarian psychiatric service system on the changes of national suicide rate during the last 3 decades. In agreement with international data, Hungarian findings also show that more widespread and effective treatment of depression is the main (but not the only) component of the more than 50 percent decline of suicide mortality in Hungary during the last 30 years.

Keywords: antidepressants, depressive disorders, psychiatric care system, public health significance, suicide, suicide prevention

Magy Belorv Arch 2015; 68: 102–105.

Depresszió és öngyilkosság

A depresszió (unipoláris depresszió, illetve a bipoláris betegség depressziós epizódja) orvosi értelemben vett betegség, és nem azonos a mindennapi élet során gyakran tapasztalt társadalmi, illetve egyéni problémák által motivált szomorúsággal, elkeseredéssel vagy rossz közérzettel. Az unipoláris major depresszió az egyik leggyakoribb pszichiátriai betegség, amelynek egyéves prevalenciája Európában 3–8 (átlagosan 5) százalék, míg hazai felmérések szerinti élettartam-, 1 éves és 1 hónapos prevalenciája a felnőtt lakosság körében 15,1%, 7,1% és 2,6%.²³ A major depresszió tehát gya-

kori, de még mindig aluldiagnosztizált és alulkezelt betegség, amely komplikációival (öngyilkosság, másodlagos alkoholizmus, munkából való kiesés, fokozott kardiovaszkuláris morbiditás és mortalitás, szétzilált családi élet stb.) együtt mindenütt a világon komoly népegészségügyi problémát jelent. Az unipoláris major depresszió és a következményes öngyilkosság 1990-ben a világon a negyedik leggyakoribb oka volt a teljes egészségben megélhető életevek elvesztésének (Disability Adjusted Life Years), míg 2010-re már a harmadik helyre „jött fel”; az előrejelzések szerint 2020-ra az ischaemiás szívbetegség mögött a második, míg 2030-ra az első helyet foglalja majd el.¹³

Bár az öngyilkos magatartás rendkívül komplex probléma, az öngyilkosságban meghaltak kb. 90 százaléka aktuálisan (többnyire nem kezelt) pszichiátriai betegségben szenved, ezek közül a leggyakoribbak a major depresszió (56-87%), az alkohol-drog betegség (26-45%) és a szkizofrénia (6-13%). Az öngyilkos magatartás és a (többnyire kezeletlen) major depresszió szoros kapcsolatát, valamint a depresszió eredményes kezelésének szuicidprevenciós hatását a hazai vizsgálatok ismételten igazolták.^{1, 3, 15, 17, 24, 25} Ugyanakkor az öngyilkosságnak a pszichiátriai betegségek mellett számos pszichológiai, pszichoszociális és kulturális összetevője is van, és sohasem vezethető vissza egyetlen okra. Bár az öngyilkosok döntő többsége pszichiátriai beteg, a pszichiátriai betegek 85-90 százaléka nem öngyilkosságban hal meg, tehát az említett pszichológiai, pszichoszociális stb. tényezőknek is nagy jelentőségük van a szuicid magatartás kialakulásában.^{8, 18} Az öngyilkossági rizikófaktorok hierarchikus rendbe állíthatók,¹⁸ ezt mutatjuk be az *1. táblázatban*. A pszichiátriai betegségek, és különösen a depresszió szerepét tekintve ugyanakkor nem meglepő, hogy a depressziók hatékony akut és hosszú távú kezelése kb. 80-85 százalékkal csökkenti a befejezett öngyilkosságok és az öngyilkossági kísérletek számát,¹⁹ így az öngyilkossági halálozás rövid, ill. hosszú távon észlelhető változása aligha lehet független a depressziók jobb és kiterjedtebb akut és hosszú távú kezelésétől.

Azt, hogy a depressziók kiterjedtebb kezelésének jótékony hatása nemcsak egyéni szinten észlelhető, hanem – egy bizonyos ponton túl – megmutatkozik az adott ország öngyilkossági rátájának csökkenésében is, számos európai (svéd, finn, dán, norvég, osztrák), egyesült államokbeli és ausztrál vizsgálat is igazolta.^{9, 10} Egy vizsgálat közel 30 ország (Argentína, Ausztrália, Kanada, USA és számos európai ország, köztük hazánk) öngyilkossági és antidepresszívum-forgalmazási adatait a megelőző 25 éves időszakra vonatkozóan elemezve kimutatta, hogy a számos szóba jöhető egyéb tényező (munkanélküliség, válási ráta, GDP, alkoholfogyasztás stb.) kontrollálása után szignifikáns negatív korreláció van az antidepresszívum-forgalom és a nemzeti szuicid ráták között; az antidepresszívum-forgalom 12 százalékos növekedése a szuicid mortalitás öt százalékos csökkenésével járt együtt. Minél korábbi volt az antidepresszívumok forgalmának az SSRI (szelektív szerotoninvisszavétel-gátló) készítmények piacra kerülésével egy időben jelentkező markáns emelkedése, annál hamarabb mutatkozott az öngyilkossági ráták csökkenése, és minél meredekebben emelkedett az antidepresszívum-használat, annál meredekebb volt a szuicid ráta csökkenése.^{11, 12} Ezekben az elemzésekben a szuicid mortalitásnak az alkoholforgalommal, a GDP-vel, illetve a munkanélküliséggel való kapcsolata országonként vagy hiányzó, vagy változó (hol pozitív, hol negatív) volt, és csak az antidepresszívumok forgalmának növekedése mutatott jelentős összefüggést a szuicid ráták csökkenésével.^{6, 9, 10, 11, 12} Az Ame-

1. táblázat. A klinikailag feltárható öngyilkossági rizikófaktorok hierarchikus osztályozása¹⁸

Elsődleges (pszichiátriai) rizikófaktorok

- Jelenleg fennálló pszichiátriai betegség
- Major depressziós epizód (unipoláris, bipoláris)
 - agitált/kevert depresszió
 - súlyos depresszió, reménytelenség, inszomnia
 - komorbid szorongás, ill. alkohol-drog függőség
 - ciklotím/hipertím/depresszív temperamentum
 - impulzív/agresszív személyiségvonások
 - komorbid személyiségzavar
- Mánia (elsősorban diszfóriás/kevert tünettannal járó formái)
- Szkizofrénia
- Alkohol/gyógyszer abúzus (dependencia)
- Megelőző öngyilkossági kísérlet, öngyilkossági gondolatok, szándék
- Szuicidium (szuicid kísérlet) az első- vagy másodfokú rokonok között
- Az öngyilkossági szándék/halálvágy kommunikációja

Másodlagos (pszichoszociális) rizikófaktorok

- Kora gyermekkori negatív események (fizikai/szexuális abúzus, szülő halála, válás stb.)
- Agresszív, impulzív, pesszimista személyiségvonások
- Ciklotím, irritábilis és depresszív temperamentum
- Izoláció
- Súlyos testi betegség
- Munkanélküliség, komoly anyagi problémák
- Súlyos akut negatív életesemények (akut stresszorok)
- Halálos módszerek gyors elérhetősége (fegyver, magas ház stb.)

Harmadlagos (demográfiai) rizikófaktorok

- Férfi nem
- Adoleszcens (serdülő-) kor (fiúk), időskor (mindkét nem)
- Sérülékeny csoportok (öngyilkosok hozzátartozói, homo-/bisexualitás, bevándorlók, börtönlakók stb.)
- Vulnerábilis periódusok (tavasz/kora nyár, premenstruum stb.)

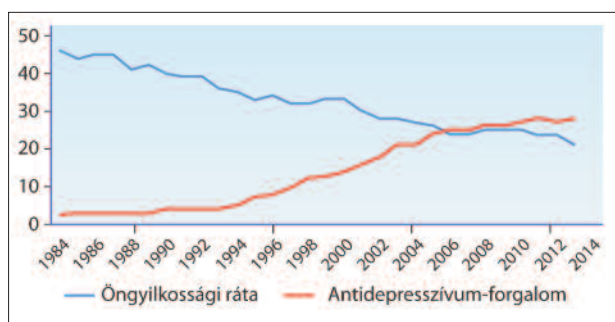
rikai Egyesült Államokban 1985-től 1999-ig az öngyilkossági ráta 12,4-ről 10,7-re csökkent (13,5%-os csökkenés), míg az antidepresszívumok felírása (főleg SSRI-ok és egyéb második generációs szerek) több mint négyszeres növekedést mutatott. A jelzett időszak alatt az SSRI-ok és egyéb második generációs antidepresszívumok felírása szignifikánsan és negatívan korrelált az öngyilkossági rátával, azonban a munkanélküliség és alkoholfogyasztás változásának független, meghatározó voltát nem igazolta ez a vizsgálat.⁵ Egy másik tanulmány, 1990 és 2000 között az USA-ban az antidepresszívum-fogyasztás és az öngyilkossági halálozás kapcsolatának vizsgálatakor adolescenseknél szintén szignifikáns fordított összefüggést talált az antidepresszívumok (főleg az SSRI-ok) fogyása és az ön-

gyilkossági halálozás között. Az antidepresszívumok forgalmának megduplázódása 100 000 adolescensre vonatkoztatva évente 23 fővel csökkentette az öngyilkossági halálozást.¹⁴ Egy Ausztráliában készült vizsgálat azt mutatta, hogy az öngyilkossági rátában tapasztalható csökkenés szignifikáns összefüggést mutatott az antidepresszívum-fogyasztással 1990 és 2000 között a különböző életkori csoportokban: minél több beteget kezeltek antidepresszívmal egy adott életkori csoportban, annál nagyobb volt az öngyilkossági ráta csökkenése az adott népességben.⁷ Az előzőekben részletezett vizsgálatok tehát arra mutatnak rá, hogy bár az öngyilkosság rendkívül összetett jelenség számos pszichiátriai, pszichoszociális és kulturális összetevővel,^{8, 18} az egyik legfontosabb, statisztikailag meghatározó – és szerencsére befolyásolható – tényezőt (a depressziót) csökkentve a szuicid halálozás jelentősen mérsékelhető.

A depressziók kiterjedtebb kezelésének hatása a hazai szuicid mortalitásra

Magyarországon először 1997-ben mutattuk be, hogy oki összefüggés lehet a depressziók gyakoribb kezelése és az 1984 óta fokozatosan csökkenő országos szuicid ráta között. 1984 és 1995 között az országos szuicid ráta 45,9/100 000 fő/év-ről 32,9/100 000 fő/év-re (vagyis 28 százalékkal) csökkent, miközben az antidepresszívumok forgalmazása 2,5 DDD/1000 fő/napos értéke több mint kétszeresére nőtt.¹⁶ Ezt követően ismételt elemzéseinkben egyre hosszabb időszakokra vonatkozóan mutattuk ki, hogy a depressziók kiterjedtebb és eredményesebb kezelése, az egyéb szöba jövő tényezőket (pl. munkanélküliség, GDP, alkoholforgalom stb.) is figyelembe véve meghatározó (ha nem is kizárólagos) szerepet játszik a hazai szuicid rátának az 1984 óta bekövetkezett folyamatos, 2007-ig tartó csökkenésében.^{4, 20, 22}

A magyarországi öngyilkossági ráta (befejezett öngyilkosságok száma/100 000 fő/év) 1984-ben volt az eddig észlelt legmagasabb, és 1984 és 2013 között 45,9-ről 20,9-re (54 százalékkal) csökkent, ami világviszonylatban is a legnagyobb mértékű csökkenések között van. Ugyanakkor az 1984-től induló fokozatos csökkenés 2007-ben megállt, pontosabban 2007 és 2011 között 24,2–24,9 között stagnált, majd 2012-ről 2013-ra hirtelen, szokatlanul nagy mértékben, 23,7-ről 20,9-re (11 százalékkal) csökkent a szuicid ráta (1. ábra).²² Mint láthattuk, az 1984-es és 2013-as évek között a hazai szuicid ráta 54 százalékkal csökkent, miközben az antidepresszívumok forgalmazása, amelyről tudjuk, hogy a depressziók kezelésének távoli – de a hosszú távú trendek elemzése szempontjából megbízható – markere, 2,5 DDD/1000 fő/napról 27,6 DDD/1000 fő/napra (tehát tizenegyszeresére) nőtt (1. ábra).²² Mint már említettük, ugyanezt a kapcsolatot igazolták számos európai és észak-amerikai országban is.^{6, 22} Két, egymástól független hazai háziorvos



1. ábra. A magyarországi öngyilkossági ráta és az antidepresszívum-forgalom alakulása 1984 és 2013 között

továbbképző program is igazolta, hogy a depressziók jobb felismerése és hatékonyabb kezelése szignifikánsan csökkenti az adott ellátási területen (körzetben) bekövetkező öngyilkossági halálozást.^{24, 25} Elfogultság nélkül állíthatjuk tehát, hogy a magyarországi szuicid halálozásban az elmúlt három évtizedben bekövetkezett kifejezett csökkenés egyik fő (de korántsem kizárólagos) oka a hazai pszichiátriai szemlélet és gyakorlat jelentős fejlődése volt, amelynek szerves része a depressziók kiterjedtebb, korábbi és hatékonyabb kezelése.^{4, 22}

A hazai öngyilkossági halálozás 2007 és 2011 közötti stagnálásának két fő oka a 2007-es egészségügyi reformnak a pszichiátriát több ponton is kedvezőtlenül érintő hatásai (több mint 20 százalékos ágyszámcsökkentés, az ambuláns pszichiátriai ellátás finanszírozásának 50 százalékos csökkentése, a pszichiáterek számának következményes drasztikus csökkenése stb.), illetve a hazánkat 2008-ban elérő világgazdasági válság okozta átmeneti munkanélküliség-növekedés.^{2, 21, 22} Az öngyilkossági ráta 2012-ről 2013-ra hirtelen bekövetkező kifejezett csökkenése biztosan több mint spontán fluktuáció, és minden bizonnyal a hazai pszichiátriai ellátórendszerben az utóbbi pár évben bekövetkezett pozitív változásokkal is összefügg.²²

A hazai öngyilkossági halálozásban bekövetkezett jelentős csökkenés ellenére még van mit tenni, hiszen az Európai Unióban ezen a téren a 2012-es adatok alapján Litvánia mögött a második helyet foglaljuk el (<http://data.euro.who.int/hfadb>). Bár az öngyilkossági veszélyt mutató betegeket többnyire pszichiáterhez irányítják, az öngyilkosság-megelőzés nemcsak pszichiátriai, hanem állampolgársági feladat. Mindenkinnek megvan a maga több-kevesebb, kisebb vagy nagyobb felelősséggel járó, rövidebb vagy hosszabb távon eredményt hozó tennivalója e téren. Bár a rendelkezésre álló lehetőségeinkkel (gyógyszeres terápia, pszichoszociális intervenciók) egyre több öngyilkosságot tudunk megelőzni, jelen ismereteink szerint minden szuicidális beteget sajnos nem tudunk megmenteni. Ugyanakkor, ha az öngyilkossági veszélyt mutató beteg a szakszerű és gondosan kivitelezett pszichiátriai kezelés ellenére mégis öngyilkos lesz, a pszichiátria

nem tehető felelőssé, ahogy a kardiológia sem, ha az akut szívinfarktuson átesett páciens a megfelelő ellátás ellenére meghal.

A súlyos következményekkel járó népbetegségek (ilyen a major depresszió, illetve az öngyilkosság problémája is) korai felismerése és kezelése mindenütt a világon prioritást élvez; ezt az Európai Unió már éveken ezelőtt hivatalosan is deklarálta, és a fejlett egészségügyi ellátással rendelkező országok többségében már régóta kormányzintű nemzeti szuicidprevenációs programok léteznek. A hazai öngyilkossági helyzet további javulásához a pszichiátria szakmai vezetői által deklarált, európai színvonalú ellátás anyagi háttérének és társadalmi támogatottságának biztosítása elengedhetetlen.

Irodalom

1. Almási K, Belső N, Kapur N, Webb R, Cooper J, Hadley S, Kerfoot M, Dunn G, Sótónyi P, Rihmer Z, Appleby L: Risk factors for suicide in Hungary: a case-control study. *BMC Psychiatry* 2009; **9**: 45. doi:10.1186/1471-244X-9-45
2. Állami Számvevőszék: Jelentés a pszichiátriai betegellátás átalakításának ellenőrzéséről (1286). 2012, Budapest. Available from: <http://www.asz.hu/jelentes/1286/jelentes-a-pszichiatriai-betegellatas-atalakitasanak-ellenorzeserol/1286j000.pdf>
3. Balázs J, Lecrubier Y, Csizsér N, Koszták K, Bitter I: Prevalence and comorbidity of affective disorders in persons making suicide attempts in Hungary: Importance of the first depressive episode and bipolar II diagnoses. *J Affect Disord* 2003; **76**: 113-119.
4. Döme P, Kapitány B, Ignits G, Porkoláb L, Rihmer Z: Tobacco consumption and antidepressant use are associated with the rate of completed suicide in Hungary: an ecological study. *J Psychiatr Res* 2011; **45**: 488-494.
5. Grunebaum MF, Ellis SP, Li S, Oquendo MA, Mann JJ: Antidepressants and suicide risk in the United States, 1985-1999. *J Clin Psychiatry* 2004; **65**: 1456-1462.
6. Gusmão R, Quintão S, McDaid D, Arensman E, Van Audenhove C, Coffey C, Värnik A, Värnik P, Coyne J, Hegerl U: Antidepressant utilization and suicide in Europe: An ecological multi-national study. *PLoS One* 2013; **8**: e66455. doi: 10.1371/journal.pone.0066455
7. Hall WD, Mant A, Mitchell PB, Rendle VA, Hickie IB, McManus P: Association between antidepressant prescribing and suicide in Australia, 1991-2000: trend analysis. *BMJ* 2003; **326**: 1008. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.326.7397.1008>
8. Hawton K, van Heeringen K: Suicide. *Lancet* 2009; **373**: 1372-1381.
9. Isacson G: Suicide prevention--a medical breakthrough? *Acta Psychiatr Scand* 2000; **102**: 113-117.
10. Kapusta ND, Niederkrotenthaler T, Etzersdorfer E, Voraček M, Dervic K, Jandl-Jäger E, Sonneck G: Influence of psychotherapist density and antidepressant sales on suicide rates. *Acta Psychiatr Scand* 2009; **119**: 236-242.
11. Ludwig J, Marcotte DE: Anti-depressants, suicide, and drug regulation. *J Policy Anal Manage* 2005; **24**: 2772.
12. Ludwig J, Marcotte DE, Norberg K: Anti-depressants and suicide. *J Health Econ* 2009; **28**: 659-676.
13. Möller HJ, Bitter I, Bobes J, Fountoulakis K, Höschl C, Kasper S: European Psychiatric Association: Position statement of the European Psychiatric Association (EPA) on the value of antidepressants in the treatment of unipolar depression. *Eur Psychiatry* 2012; **27**: 114-128.
14. Olfson M, Shaffer D, Marcus SC, Greenberg T: Relationship between antidepressant medication treatment and suicide in adolescents. *Arch Gen Psychiatry* 2003; **60**: 978-982.
15. Rihmer A, Rózsa S, Rihmer Z, Gonda X, Akiskal KK, Akiskal HS: Affective temperaments, as measured by TEMPS-A, among nonviolent suicide attempters. *J Affect Disord* 2009; **116**: 18-22.
16. Rihmer Z: Az antidepresszívumok forgalomnövekedésének hatása a magyarországi öngyilkossági halálozásra 1982 és 1995 között. *Psychiatr Hung* 1997; **12**: 276-278.
17. Rihmer Z, Barsi J, Vég K, Katona CL: Suicide rates in Hungary correlate negatively with reported rates of depression. *J Affect Disord* 1990; **20**: 87-91.
18. Rihmer Z: Suicide risk in mood disorders. *Curr Opin Psychiatry* 2007; **20**: 17-22.
19. Rihmer Z, Gonda X: Pharmacological prevention of suicide in patients with major mood disorders. *Neurosci Biobehav Rev* 2013; **37**: 2398-2403.
20. Rihmer Z, Gonda X, Kapitány B, Döme P: Suicide in Hungary-epidemiological and clinical perspectives. *Ann Gen Psychiatry* 2013; **12**: 21.
21. Rihmer Z, Kapitány B, Gonda X, Döme P: Suicide, recession, and unemployment. *Lancet* 2013; **381**: 722-723.
22. Rihmer Z, Németh A: A depressziók kezelése és a hazai öngyilkossági halálozás kapcsolata – fókuszban a 2007-es egészségügyi reform hatása. *Neuropsychopharmacol Hung* 2014; **16**: 195-204.
23. Szádóczky E, Papp Zs, Vitrai J, Füredi J: A hangulat- és szorongásos zavarok előfordulása a felnőtt magyar lakosság körében. *Orv Hetil* 2000; **141**: 17-22.
24. Szántó K, Kalmár S, Hendin H, Rihmer Z, Mann JJ: A suicide prevention program in a region with a very high suicide rate. *Arch Gen Psychiatry* 2007; **64**: 914-920.
25. Torzsa P, Székely A, Bagi M, Purebl Gy, Kopp M: Az „Európai Szövetség a Depresszió Ellen” magyarországi programjának bemutatása. *Magyar Családorvosok Lapja* 2009; **2**: 12-18.

Levelezési cím: Dr. Rihmer Zoltán
Simmelweis Egyetem, Klinikai és Kutatási Mentálhigiénés osztály
1125 Budapest, Kútvölgyi u. 4.
e-mail: rihmer.z@kronet.hu

MINIMÁLISAN INVAZÍV ELJÁRÁSOK AZ IDEGSEBÉSZETI GYAKORLATBAN

Dr. Dóczi Tamás

Pécsi Tudományegyetem, Idegsebészeti Klinika

ÖSSZEFOGLALÁS: Az idegsebészet a modern orvostudományon belül a fiatal szakok közé tartozik, csak az elmúlt évszázadban kezdett a sebészeti alapszakmáról leválni és önállósodni. Mint minden sebészeti specialitásnak, az idegsebészetnek is alapkövetelménye, hogy a lehetséges legnagyobb terápiás hatást a legkisebb iatrogén károsodás révén érje el. A mai gyakorlatban az arany standard a mikroidegsebészeti módszer, amelyet digitális képalkotás által vezérelt intraoperatív navigáció technikai és személyi feltételeinek megléte esetén szabad csak alkalmazni. A korszerű neuroanesthézia és a neurointenzív háttér elengedhetetlen. Az utóbbi évtizedben az idegsebészetben is megjelentek a minimális invazivitású új módszerek. Ezek közül kiemelt figyelmet érdemel az endoszkópiával asszisztált kulcslyuksebészet, az önálló neuroendoszkópia, a digitális képalkotás által vezérelt sztereotaxiás sugársebészet, az interstitiális izotópkezelés (brachytherapia) és az endovascularis embolizációs vagy érrekonstrukciós műtéti technikák. Röviden tárgyalásra kerül a funkcionális idegsebészet is, amelynek legfejlettebb módszere a mély agyi és gerincstimuláció, illetve a minimálisan invazív gerincsebészet. Megjelenésüket szinte kikényszerítette, hogy a modern képalkotó eljárások már tünetokozás előtt képesek kimutatni a kezelést általában indokló mikroelváltozásokat.

Kulcsszavak: idegsebészet, neuroendoszkópia, sztereotaktikus sugársebészet, mély agyi stimuláció, minimálisan invazív gerincsebészet

Dóczi T: MINIMALLY INVASIVE TECHNIQUES IN NEUROSURGERY

SUMMARY: Neurosurgery, an independent surgical speciality has developed relatively lately within modern medicine. The goal of neurosurgery similarly to every surgical specialities is to achieve the most therapeutic effectivity with the least surgical morbidity. The gold standard of today's neurosurgery is microsurgery supported by image-guided neuronavigation. Availability of appropriate up-to-date neuroanesthesia and neurointensive care is mandatory. Recently, new minimally invasive techniques have been introduced due to the pressing claims posed by the increasing occurrence of pre- or subclinical pathologies discovered by screening images before clinical symptoms and signs have developed. These are endoscopy assisted keyhole surgery, pure neuroendoscopy, image guided radiosurgery, stereotactic brachytherapy, neuro-endovascular embolisation- or reconstruction techniques. It is worth to mention functional neurosurgery, especially deep brain and spinal cord stimulation as well as the minimally invasive spine surgery.

Keywords: neurosurgery, neuroendoscopy, stereotactic radiosurgery, deep brain stimulation, minimally invasive spine surgery.

Magy Belorv Arch 2015; 68: 106–110.

Az idegsebészet a modern orvostudományon belül, az urológiához, ortopédiához stb. hasonlóan, a fiatal szakok közé tartozik. Csak az elmúlt évszázadban kezdett a nagy alapszakmáról (sebészet) leválni és önállósodni, jóllehet már az i. e. III. évezredből is vannak koponyasebészeti tevékenységre utaló bizonyítékok. Az idegsebészet diagnosztikai módszerei megegyeznek a neurológiáéval, és tárgyköre azokra az idegrendszeri megbetegedésekre terjed ki, amelyek esetében sebészi megoldás, műtéti kezelés jöhet szóba. Ezért megfelelő elnevezés a sebészi neurológia is. Mint minden sebé-

szeti specialitásnak, az idegsebészetnek is alapkövetelménye, hogy a lehetséges legnagyobb terápiás hatást a legkisebb iatrogén károsodást okozva érje el.

A klasszikus makroidegsebészet indirekt diagnosztikát (pl. pneumoencefalográfia, ventrikulográfia, anatólóg angiográfia) használt, tehát vizuális nyelve kétdimenziós képsíkokon alapult, a koponyán belüli tájékozódás a sebész tapasztalati úton szerzett térélményére épült, és módszerei az ún. lebenyreszekció, transgyralis vagy transcerebrális feltárások voltak. Forradalmi változást az 1980-as évek közepétől a mikroszkópos

idegsebészet megjelenése hozott, amely együtt járt a közvetlen diagnosztika, azaz a komputertomográfia (CT), majd a mágneses magrezonanciás vizsgálat (MRI) elterjedésével. A diagnosztika kétdimenziós képsíkú vizuális nyelve mellett megjelent a rekonstruált háromdimenziós képsíkrendszer, a sebész térbeli orientációjához mikrodimenziók alkalmazása vált lehetségessé, hiszen 7–25-szörös nagyítást alkalmaz. Az anatómiai mikrotopográfiai jártasság nélkülözhetetlenné vált. A műteti feltárások ún. mikrosebészeti országutakon, a sulcusok, cisternák, liquorutak mentén történnek. A mikrosebészet úttörője, *M. G. Yasargil* azzal a megállapítással jellemezte röviden a mikroneurokirurgia filozófiáját, hogy „nincs olyan belső pontja a központi idegrendszernek, amely a liquorutaktól két cm-nél távolabb lenne.”¹² Ehhez természetesen a mikrosebészeti eszközrendszeren és a kiváló illumináció biztosításán túl az egyre nagyobb jelentőségű – ugyancsak a digitális képalkotó eljárások által biztosított – frame-based (célzókeret) vagy frame-less (célzókeret nélküli) sztereotaxiás (térorientált) navigációra is szükség volt. Idegsebészetet ma már csak a mikrosebészet és a digitális képalkotás által vezérelt intraoperatív navigáció technikai és személyi feltételeinek megléte esetén szabad végezni. A korszerű neuroanestézia és a neurointenzív háttér elengedhetetlen.

Az alkalmazott különböző minimálisan invazív műteti eljárások

Az utóbbi évtizedekben az idegsebészetben is megjelentek a minimális invazivitású új módszerek. Ezek közül kiemelt figyelmet érdemel az endoszkópiával asszisztált kulcslyuk- (keyhole) sebészet, az önálló neuroendoszkópia, a digitális képalkotók (CT vagy MR) által vezérelt sztereotaxiás sugársebészet (radio-surgery), az interstitialis izotópkezelés (brachytherápia) és az endovascularis embolizációs vagy érrekonstrukciós technikák. Röviden tárgyalásra kerül a funkcionális idegsebészet is, amelynek legfejlettebb módszere a mély agyi, illetve gerincstimuláció (deep brain vagy spinal cord stimulation) és a minimálisan invazív gerincsebészet. Megjelenésüket szinte kikényszerítette, hogy a modern képalkotó eljárások már tünetokozás előtt képesek kimutatni a kezelést indokló mikroelváltozásokat, valamint hogy biztosítják az egyes betegre szabott diagnosztika és műteti tervezés lehetőségét. Nyilvánvaló elvárás, hogy a tünetmentes beteg sebészi kezelése minimális invazivitással és morbiditás nélkül történjen.

Kulcslyuktechnika

Az ún. kulcslyuk- (keyhole) technika lényege a minimális invazivitás és a maximális hatékonyság, azaz, hogy anatómiai természetes csatornákon (mint pl. cisternák, sulcusok) át éri el, tárja fel a sebész a célpontot, az operációs mikroszkóp biztosította nagyítás és kivá-

ló megvilágítás mellett. Ezután tumorectomiát végez, és a környező agyállomány érintése nélkül a tumort belülről kisebbítve kísérli meg a daganat teljes eltávolítását. A 2–4 cm-es átmérőjű feltárás megválasztását a laesio elhelyezkedése szabja meg, és a legrövidebb utat biztosító anatómiai csatornát kell követni. Ajánlott a digitális képalkotás által vezérelt sztereotaxiás navigáció alkalmazása, különösen a subcorticalis területeken lévő daganatok eltávolítása esetén.³

Neuroendoszkópia

A neuroendoszkópia az idegsebészetben épp oly korán hódított teret, mint más sebészi specialitásokban, azonban az endoszkópos általános sebészet napjainkban megfigyelhető óriási térnyeréséhez képest egyelőre kisebb jelentőségű. Ennek oka a központi idegrendszer sajátos anatómiai jellegzetessége: az idegsebészetben nincs lehetőség az endoszkóp útjának biztosítására az útban lévő struktúrák eltartásával. Az idegképletek ugyanis rendkívül és irreverzibilis módon sérülékenyek, nem regenerálódnak, és vérzéses szövödmény esetén az azonnali makrofektáráshoz, craniotómiához szükséges időtartam is veszélyesen hosszú lehet.

Egyelőre az önállóan alkalmazott neuroendoszkópiának viszonylag szűk az indikációs területe, viszont egyre inkább kizárólagos szerepet játszik az intracranialis cysták, aneurysmák, occlusiv hydrocephalusok megoldásában.⁴ Subduralis haematomák, intraventricularis vérömlenyek, intraventricularis tumorok kezelésében kiegészítő műteti módszer lehet. Az endoszkópos anatómia önálló entitás, az operációs mikroszkópos dimenzióktól alapvetően eltérő világ, amelynek elsajátításához még a leggyakorlottabb mikrosebésznek is alapos tréningre van szüksége. Bár a neuroendoszkópia vizuális nyelve a technika mai szintjén egyelőre még csak kétdimenziós, minden eddigi módszerrel szemben módot ad arra, hogy a struktúrákat eredeti helyzetükben, topográfiájuk megváltoztatása nélkül figyeljük meg.

Sugársebészet és sugárterápia

A sugársebészet az agy térben jól körülhatárolt célterületének konvergencia elven alapuló egy dózisú besugárzása. *Lars Leksell* idegsebész, 1951-ben Stockholmban készített először gamma-sugárzó radioaktív kobaltizotópot felhasználó *gamma-kést*.¹¹ Eleinte funkcionális műtétekre, a törzsdúcok területén egy-egy jól meghatározott, piciny laesio létrehozására (thalamotomia, pallidotomia) használták. A céltérfogaton belüli agyállományt az abszorbeált sugárenergia elroncsolja. A sugársebészetet emellett az jellemzi, hogy a céltérfogaton kívül az izodózis meredeken csökken, ezáltal a beteg agyterülettel szomszédos egészséges szövetek nem, vagy legalábbis nem kritikus mennyiségű sugárenergiát abszorbeálnak. A sugársebészet tehát nem a frakcionált besugárzás sugárbiológiai elvén, azaz a be-

teg sejtek nagyobb sugárérzékenysége alapján. Így az ép szövetek – szemben a klasszikus sugárterápiával – sohasem kerülnek bele a besugárzott célvolumenbe. Az eltelt időben a módszer finomodott. Nem minden esetben szükséges szövetelhalást okozó nagyságú sugárenergia alkalmazása, hanem sugárbiológiai jól definiált szöveti hatás elérése a cél. Ilyen például arteriovenosus angiománál a hajszálerek belhártyájának burjánzásra bírása, amely azután fibrózis révén a kóros kis ereket elzárja, és a vérzésveszélyt megszünteti. Tehát a sugársebészet jól körülhatárolt organikus elváltozások kezelésére alkalmas, míg funkcionális rendellenességekben (mozgászavarok, neurogén fájdalom) – ha a stimulációval kombinált műtét kontraindikált – egészen kivételes esetekben.

Sugársebészeti beavatkozást nemcsak gamma-késsel, hanem sztereotaktikus célzóval (microleaf collimator) felszerelt *lineáris gyorsítóval* (LINAC) is lehet végezni. A megavoltos röntgensugarat előállító, több célra alkalmazott lineáris gyorsító agyi pontsugárzásra való adaptálása az alacsony költségigény és az eljárás jó hatásfoka miatt jelenleg a legelterjedtebb teleterápiás sugársebészeti módszer. A LINAC készülék előnye, hogy a koponyán belüli sugársebészeti kezelés mellett lehetővé teszi a test bármely területének precíz frakcionált sztereotaxiás sugárkezelését is. A legmodernebb sugársebészeti berendezések, amelyekbe volumetrikus CT is beépítésre került (pl. Novalis TX), már összemoszák a sugársebészeti kezelés és a frakcionált sztereotaxiás sugárterápiás eljárások határvonalait. Az ún. cyberknife egy olyan, kisméretű gyorsítót tartalmaz, amelyet egy robotkarra szereltek. A robotkart egy navigációs rendszer vezérli, így a célterület elmozdulásait a készülék automatikusan leköveti, miközben a sugárkezelést végrehajtja.

Csak az alkalmazott technika szab határt a sugársebészeti úton egyetlen ülésben kezelhető céltérfogatok számának: valójában maximálisan négy céltérfogat kezelését tudjuk elvégezni a daganatok szövettani típusa, lokalizációja, egymáshoz és a védendő agyi struktúrákhoz való viszonya alapján. A sztereotaxiás pontbesugárzás során a daganat térfogata korlátokat jelent, általában 30 cm³-nél kisebb volumenű, körülírt, jól elhatárolt laesiókat lehet kezelni. Minden egyes esetben meg kell vizsgálni, hogy a sztereotaxiás pontbesugárzásnál jobb alternatív kezelési lehetőségek rendelkezésre állnak-e. Idegsebészeti indikációt jelentenek a központi idegrendszer említett méretű elváltozásai, amelyek általában vagy helyi, esetleg onkológiai szempontból műtéti megoldásra alkalmatlanok. Ilyenek a benignus tumorok (vestibularis vagy acusticus neurinómák/schwannómák, meningeoma, pinealoma, hypo-physisadenoma, agyalapi chordoma), malignus elváltozások (elsősorban agyi áttétek), arteriovenosus malformatio, ritkábban primer agydaganat (jobbára recidíva).

A *sztereotaxiás agyi sugárterápia* (SRT) több ülésben alkalmazza az előbbieken bemutatott pontbesugárzást. Technikailag egyetlen különbséget a céltérfo-

gat rögzítése jelent: miután a beteget több ülésen át ugyanabba a pozícióba kell visszahelyezni, a test (koponya) rögzítését hőre lágyuló maszkokkal, testfelületi fiduciálisokkal, illetve ezek „frameless” sztereotaxiás ellenőrzésével érjük el. A sztereotaxiás sugárkezelés a magas konformitás mellett a frakcionált besugárzás sugárbiológiai elvén, a beteg sejtek nagyobb sugárérzékenysége alapján.

A térorientált agyi sugársebészet *brachytherapiás* módszerei a rövid felezési idejű és/vagy magas dózissrátájú izotópok (¹²⁵J, ¹⁹²Ir HDR afterloading technikával) célterületbe juttatását ugyancsak minimális invazivitással oldják meg, és a neuroonkológiában való alkalmazásuk egyre szélesebb körben várható.

Endovaszkuláris idegsebészet

Évtizedek óta folyik kiterjedt kutatómunka az agyalapi aneurysmák és arteriovenosus malformációk kezelésének kevésbé invazív módszere után. A mikrosebészeti műtétek alternatívájaként kifejlesztett endovaszkuláris technikák közül a leválasztható mikrobalonok, utóbbi időben pedig a leválasztható mikrospirálok, intracranialis stentek és nem adhezív ragasztóanyagok használata terjedt el, és számos esetben, pl. a vérzést okozó agyi aneurysmák kezelésében lett az első választandó módszer. E betegség kezelésének eredményessége a jövőben azzal javítható, ha a legideálisabb terápiás modalitást, esetleg a legjobbak kombinációját leszünk képesek alkalmazni.⁹ A neuroendovaszkuláris (katéteres) műtéti megoldások a jövőben szignifikánsan javíthatják az ischaemiás stroke kezelésének eredményességét is.

Funkcionális idegsebészet

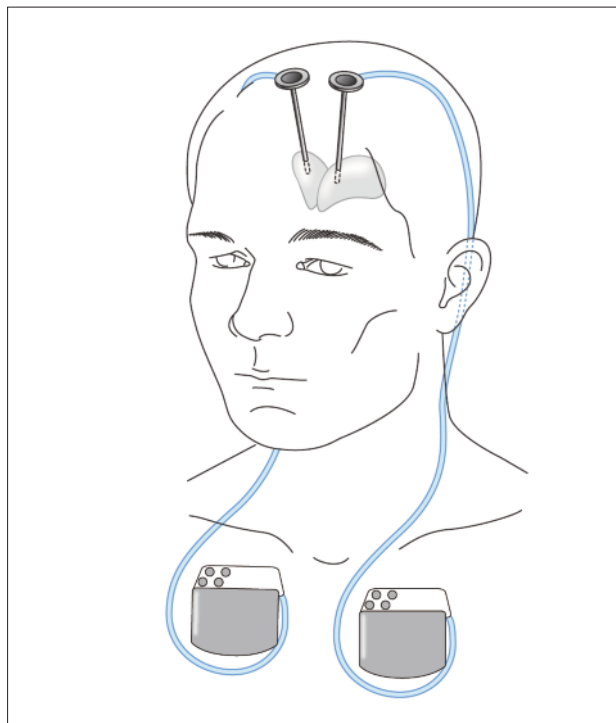
Az idegrendszer működésének kémiai vagy elektromos ingerrel történő terápiás megváltoztatását neuromodulációnak, míg kizárólag elektromos ingerléssel történő megváltoztatását neurostimulációnak nevezzük. *Neurostimulációt* számos, gyógyszerekkel nem befolyásolható idegrendszeri betegség kezelésére alkalmazunk a klinikai gyakorlatban. Leggyakrabban mozgászavarok (Parkinson-kór, tremorok, dystoniák) és fájdalom szindrómák, epilepszia, pszichiátriai kórképek (depresszió, obszesszív-kompulzív betegség, Tourette-betegség) szerepelnek az indikációk között. Neurostimulációs módszerekkel a krónikus fájdalom az idegrendszer különböző szintjein csillapítható. Alkalmazhatunk neurostimulációt a perifériás idegek területén (pl. occipitalis, supraorbitalis neuralgiák, valamint migrén, cluster fejfájás esetében), a gerincvelő hátulsó kötélén, az agy mélyén elhelyezkedő törzsdüci, specifikus fájdalomvezető és átkapcsoló központokban (pl. thalamus, periventricularis, periaqueductalis szűrkeállomány), valamint a motoros agykéreg területén.

A krónikus fájdalom szindrómák kezelésére a leggyakrabban alkalmazott neurostimulációs modalitás a

gerincvelő-stimuláció,⁸ amely az USA-ban, valamint az európai fájdalomterápiában egyaránt elfogadott módszer. Az idegrendszer más szintjein alkalmazott fájdalomcsillapító neurostimulációs módszerek ugyan már jelen vannak a klinikai gyakorlatban, és eredményesen alkalmazhatók egyes fájdalom szindrómák kezelésére, de egyelőre még „off-label” indikációt képeznek.

Az 1960-as évekig a Parkinson-kór kezelésére érdemi gyógyszeres kezelés nem állt rendelkezésre, ezért számos, többnyire sikertelen műtéti technikát dolgoztak ki. A korszerű sztereotaxiás eszközök kifejlesztése, a bazális ganglionok patofiziológiájának pontosabb megismerése, a modern agyi képalkotás, illetve a műtéti tervezéshez szükséges nagy pontosságú neuronavigációs szoftverek megjelenése vezetett a funkcionális idegsebészeti beavatkozások széles körű elterjedéséhez. Az 1960-as évektől kezdődően a kórosan túlműködő területek fokális roncsolása, ablációja vált elérhetővé. Annak ellenére, hogy az ablatív műtétekkel jelentős fokú, több évig tartó tüneti javulás érhető el, a közel 10–15%-os sikertelenségi arány és a kétoldali műtéteknél jelentkező magas morbiditás (nyelészavar, dysarthria, paraesthesia és ataxia) jelentősen korlátozza alkalmazhatóságukat. Az ablatív műtétek kiváltására 1987-ben *Benabid* a féloldali thalamotomiát ellenoldali mély agyi stimulációval egészítette ki.²

A módszer hatékonyságának és biztonságosságának köszönhetően a 2000-es évekre a *mély agyi stimuláció* (angolszász irodalomban deep brain stimulation, DBS) már elsőként választandó idegsebészeti eljárássá vált (1. ábra). A DBS indikációs területe folyamatosan bővül, jelenleg az Európai Közösség területén öt indikációban törzskönyvezték: a gyógyszeresen nem megfelelően kezelhető tremor, Parkinson-kór, primer disztónia, obszesszív-kompulzív betegség, és ugyancsak a gyógyszeresen nem megfelelően kezelhető és reszekatív műtetre nem alkalmas fokális epilepszia esetén.^{5, 6} A DBS ígéretes, de egyelőre még kísérleti stádiumban levő módszernek tűnik bizonyos fejfájástípusok, a Tourette-szindróma, a neuropátiás fájdalom és a tardív dyskinesziák kezelésére is. Mi a mély agyi stimuláció működési elve? Szemben a szívbe ültetett pacemakerrel (ami egy hiányzó működést pótol), a DBS funkcionális gátlást hoz létre, ami a betegség bizonyos tüneteinek javulását eredményezi. Attól függően, hogy hova ültetjük be a stimuláló elektródát és melyik kórosan hiperaktív központ működését gátoljuk, különböző tüneteket tudunk csillapítani. A korábban említett ablatív (roncsolásos) műtétekkel szemben a mély agyi stimulátor alkalmazása sokkal korszerűbb, azonban jelentősen drágább, de hosszú távon költséghatékony megoldás. Mivel a stimuláció az idegsejteket működésükben gátolja, és nem okoz destrukciót, a gátlás a stimuláció kikapcsolásával bármikor felfüggeszthető (azaz reverzibilis), miközben a tünetek súlyosságától függően a stimulációs feszültség, így a gátlás mértéke, adaptálható. A kétoldali stimuláció biztonságosabb a kétoldali



1. ábra. Mély agyi stimulátor

roncsolásnál, és a legtöbb mellékhatás a stimulációs paraméterek beállításával megszüntethető.

Minimálisan invazív gerincsebészet

Az elmúlt évtizedben a gerincsebészet területén paradigmaváltás következett be. A minimálisan invazív technikák egyre nagyobb teret hódítanak, és szerepük egyre kevésbé kérdőjelezhető meg. A hazai irodalom is bizonyította a minimálisan invazív technika előnyeit a hagyományos eljárásokhoz képest: jóval kisebb vér-

vesztés, a gerincizomzat integritásának megőrzése, rövidebb kórházi tartózkodás, korai mobilizáció, kisebb fájdalomsszint és gennyedési kockázat.¹ Számos kórfolyamat, pl. lumbalis csigolya instabilitás, spondylolisthesis, lumbalis gerinc trauma stb. műtéti kezelése során a kisméretű feltárásból a dekompRESSió és/vagy repozíció mellett az instrumentált rögzítés már percutan módszerrel, minimális invazivitással elvégezhető, és a beteg akár a műtét utáni este mobilizálható.¹⁰ Az instrumentált minimálisan invazív gerincsebészeti technika jelentős előnyöket ígér a hagyományos feltárással végzett osteosynthesis-szel szemben.⁷

Összefoglaló megjegyzések

Napjaink idegsebészeti specializációja-szubspecializációja válasz az egyre gyorsabban fejlődő új módszerek megjelenésére. A központi idegrendszer kóros működésével kapcsolatos ismeretanyag exponenciálisan növekszik, amellyel a klasszikus szakorvosi rendszer csak folyamatos szubspecializációval tud lépést tartani. Ez a klinikai kompetenciához nélkülözhetetlen szubspecializációs folyamat viszont egyre jobban szétterjed a hagyományos szakorvosi jogosítványokat. Az 1980-as évek végéig a klasszikus szakorvosképző modell még képes volt széles területen képzett idegsebészeket kibocsátani, ma már nem. Egyre növekvő igény van újabb szakemberek képzésére, mint például neuroszonológus, vaszkuláris neurológus, neuroonkológus, neurotraumatológus, sugársebész, fájdalomterapeuta, endovaszkuláris idegsebész neurointervenciók jártassággal stb. Napjainkban a klinikai idegtudományok és a szakterület fragmentálódásának utolsó fázisához értünk el. Félő, hogy az általános idegsebészre jellemző lesz az angol közmondás: „Jack of all trades and master of none”! A megoldás a centralizáció, olyan klinikai idegtudományi centrumok létrehozása, amelyekben a szubspecialisták hálózata közösen képes lefedni az idegrendszeri betegségek teljes spektrumát, és biztosítani a klasszikus idegsebészeti szaktudást.

Irodalom

1. **Banczerowski P, Veres R, Vajda J:** New minimally invasive surgical techniques in spinal surgery. *Ideggyógy Sz* 2012; **65**: 169-180.
2. **Benabid AL:** Lasker Award lecture. *Nat Med* 2014; **20**: 1121-1123.
3. **Fischer G, Stadie A, Reisch R, Hopf NJ, Fries G, Böcher-Schwarz H, van Lindert E, Ungersböck K, Knosp E, Oertel J, Perneczky A:** The keyhole concept in aneurysm surgery: results of the past 20 years. *Neurosurgery* 2011; **68** (1 Suppl): 45-51. doi: 10.1227/NEU.0b013e31820934ca.
4. **Fischer G, Oertel J, Perneczky A:** Endoscopy in aneurysm surgery. *Neurosurgery* 2012; **70** (2 Suppl): 184-190. doi: 10.1227/NEU.0b013e3182376a36.
5. **Deli G, Balás I, Komoly S, Dóczi T, Janszky J, Illés Z, Aschermann Z, Tasnádi E, Nagy F, Pfund Z, Bóné B, Bosnyák E, Kuliffay Z, Sziijartó G, Kovács N:** Treatment of dystonia by deep brain stimulation: a summary of 40 cases. *Ideggyógy Sz* 2012; **65**: 249-60.
6. **Hariz M:** Twenty-five years of deep brain stimulation: celebrations and apprehensions. *Mov Disord* 2012; **27**: 930-933.
7. **Kasó G, Stefanits J, Kövér F, Hudvágner S, Dóczi T:** Vertebroplasty: a percutaneous procedure for the treatment of diseased vertebral bodies of various etiologies. *Ideggyógy Sz* 2002; **55**: 244-252.
8. **Kalmár Z, Kovács N, Balás I, Perlaki G, Plózer E, Orsi G, Altbacker A, Schwarcz A, Hejjei L, Komoly S, Janszky J:** Effects of spinal cord stimulation on heart rate variability in patients with chronic pain. *Ideggyógy Sz* 2013; **66**: 102-106.
9. **Molyneux AJ, Kerr RS, Yu LM, Clarke M, Sneade M, Yarnold JA, Sandercock P, International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) Collaborative Group:** International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *Lancet* 2005; **366**: 809-817.
10. **Schwarcz A, Kasó G, Büki A, Dóczi T:** Minimálisan invazív instrumentált gerincsebészeti technika alkalmazása degeneratív vagy traumás eredetű ágyéki gerinc betegségekben. *Ideggyógy Sz* 2013; **66**: 12100-12110.
11. **Sheehan JP, Yen CP, Lee CC, Loeffler JS:** Cranial stereotactic radiosurgery: current status of the initial paradigm shifter. *J Clin Oncol* 2014; **32**: 2836-2846.
12. **Tew JM Jr, Yaşargil MG:** Neurosurgery's man of the century. *Neurosurgery* 1999; **45**: 1010-1014.

Levelezési cím: Dr. Dóczi Tamás
Pécsi Tudományegyetem Idegsebészeti Klinika
7631, Pécs, Rét u. 2.
e-mail: doczi.tamas@pte.hu

MINIMÁLISAN INVAZÍV TÖREKVVÉSEK A DEGENERATÍV ÍZÜLETI BETEGSÉGEK SEBÉSZI KEZELÉSÉBEN

Dr. Hangody László^(1, 2), Dr. Hangody László Rudolf⁽¹⁾

(1) Uzsoki utcai Kórház, Ortopéd-Traumatológiai Osztály, Budapest

(2) Semmelweis Egyetem Traumatológiai Tanszék, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: A terhelő felszíni térd-, illetve bokaízületi porcdefektusok kezelése központi szerepet tölt be a mozgásszervi sebészetben. Ma már sokféle porcfelszínképző eljárás létezik, de egyik sem jelent hosszú távú megoldást az osteochondralis defektusok kezelését illetően. Az elmúlt két évtizedben számos új technika látott napvilágot, amelyek hyalin- vagy hyalin jellegű porcot eredményeznek az ízületi defektus területén. A legtöbb ilyen technika komoly alapkutatási háttérrel rendelkezik, mégis, széles körű alkalmazást csak az autológ chondrocyta implantáció és az osteochondralis autograft átültetés (mozaikplasztika) nyert eddig. A több mint két évtizedes tapasztalat alapján e két módszer alkalmazása esetén számíthatunk az átültetett hyalinporc tartós túlélésére, és ezáltal megfelelő klinikai eredményre. Speciális javallat esetén a biodegradábilis anyagoknak és a friss osteochondralis allograft átültetésnek van fontos szerepe. Degeneratív ízületi porcdefektusok esetén a széles körben alkalmazott mikrofraktúra a legnépszerűbb.

Kulcsszavak: porcfelszínképzés, chondrocyta-implantáció, mozaikplasztika, biodegradábilis scaffold, friss osteochondralis allograft

Hangody L, Hangody LR: MINIMAL INVASIVE TECHNIQUES FOR DEGENERATIVE ARTICULAR DEFECTS

SUMMARY: Treatment of full-thickness cartilage defects of weight bearing articular surfaces of the knee and ankle remains central to clinical orthopaedics. Numerous surgical resurfacing treatment options are available to treat these defects but none of them represent a long-term solution. In the past 2 decades, several authors have developed new techniques aiming to provide hyaline or hyaline-like cartilage in the articular defect. Most of these techniques are supported by experimental data, but only autologous chondrocyte implantation and autologous osteochondral transplantation have been used in extensive clinical practice. More than two decades clinical experiences with autogenous osteochondral grafting and autologous chondrocyte transplantation have represent consistent survival of the transplanted hyaline cartilage and reliable clinical outcome. Cartilage repair performed by biodegradable devices and transplantation of fresh osteochondral allografts have also special role to provide therapeutical option for special indications. Microfracture is a popular and widely used procedure for degenerative cases.

Keywords: cartilage repair, autologous chondrocyte implantation, mosaicplasty, biodegradable scaffolds, fresh osteochondral allografts

Magy Belorv Arch 2015; 68: 111–116.

Az utóbbi évtizedekben az ortopéd sebészet egyik leggyakrabban alkalmazott beavatkozásai közé a térd és a csípő endoprotetikai megoldásai kerültek. A kétségtelenül kiváló klinikai eredmények mellett szaporodnak a beavatkozásokat követő késői szövődmények. Ezek elkerülése érdekében egyre inkább teret hódít a biológiai szemlélet, aminek kialakulásában, fejlesztésében az időközben rutineljárássá vált artroszkópos sebészet döntő szerepet játszott. A porcbetegségek már korai stádiumban felismerhetővé és befolyásolhatóvá váltak,

és fejlődtek azok az eljárások is, amelyek porcbetegségek mechanikai okait szüntethetik meg.

A kisméretű ízületi defektusok gyakran semmiféle funkcionális zavart nem okoznak. Mindazonáltal az ízületi porc – a saját vérellátás hiánya miatt – nem rendelkezik regenerációs képességgel, és ha egyszer elpusztul, többé meg nem gyógyul, mivel hiányoznak a gyógyulási folyamathoz szükséges sejtes mediátorok.² Ezen túlmenően, egy panaszt nem okozó laesio egy fiatal és aktív betegben kezelés nélkül az idő elő-

rehabilitációval nagy valószínűséggel progrediál és tovább nő, és ekkor már jelentős funkcionális zavart okozhat: krónikus fájdalmat, duzzanatot, a mozgásterjedelem csökkenését, és ez a folyamat végül korai arthrosisba torkollhat.^{2, 5}

A porcfelszínképzés nélkülözhetetlen szerepet tölt be az ilyen típusú károsodások kezelésében, és preventív szemléletet jelenít meg a terápiás nihilizmus és a protézisbeültetés között. A különféle porcfelszínképző technikák célja a közel normális ízületi funkció hosszú távú, fájdalommentes visszaállítása úgy, hogy a regeneráció során az ízületi porchoz hasonló struktúrájú és teherbírású szövet jöjjön létre.⁶ A terápia során nemcsak a porcdefektus kezelése, hanem a biomechanikai okok – úgymint szalagsérülések, femorotibialis tengelyeltérések, meniscusok sérülései, az extensormechanizmus zavarai stb. – feltárása és megoldása is feladat.²⁴

Csontvelőt stimuláló porcfelszínképző eljárások

A szervezet spontán regenerációs hajlamát kihasználó porcfelszínképző eljárások közül a *Pridie-féle felfúrás*, illetve az ún. *abráziós arthroplastika* ma már elavult technikának számít. Napjainkban az ortopéd sebészek a reparatív rostos porcfelszín kialakításához elsősorban *mikrofraktúrát* alkalmaznak.

A mikrofraktúra – a szervezet saját regenerációs képességét felhasználva – rostos porcot eredményez az ízületi defektus területén.³⁰ A technika ma a leggyakrabban porcfelszínképző módszer az Amerikai Egyesült Államokban, ahol több mint 25 000 ilyen műtétet végeznek évente.²⁸ Az ízületi tükrözéssel elvégezhető eljárás során különböző szögben görbített, ár típusú eszközöket használnak, amelyek lehetővé teszik, hogy artroszkópos úton az ízület szinte bármely felszínét ke-

zelni lehessen. A mikrofraktúra vonzó lehetőség az ízületi porckárosodások kezelésében, mert olyan eljárás, ami technikailag egyszerű, eszközök vonatkozásában igénytelen, nem költséges és minimális morbiditással jár. A legjobb eredménnyel azokban a fiatal betegekben végezhető, akiknek kisebb méretű, akut porcdefektusuk van, azonban mérlegelendő az a tény, hogy az eljárás után képződő rostos porc miatt gyengébb klinikai eredményekre számíthatunk az idő múlásával, mint valódi hyalinporc képzése, illetve átültetése esetén (*1. ábra*).

Hyalin jellegű porcot eredményező porcfelszínképző eljárások

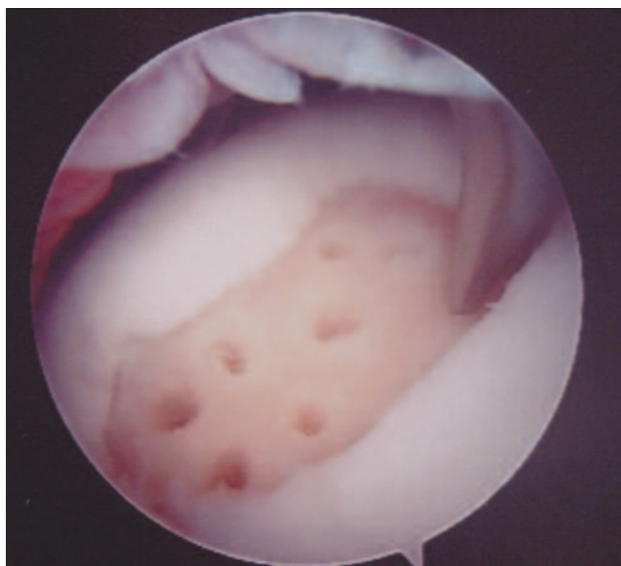
A hyalin- vagy üvegporcot eredményező porcfelszínképző eljárásokkal kapcsolatosan az elmúlt két évtizedben számos kísérletes és klinikai tapasztalat gyűlt össze. E technikákkal kapcsolatos ismeretek a mozgásszervi sebészet egyik legfrekvenciáltabb és legdinamikusabban fejlődő részét jelentik még ma is.

Autológ chondrocyta implantáció (ACI)

Az ACI bevezetését a klinikai gyakorlatba a laboratóriumi szövettenyésztés és a sejterápia együttes alkalmazása tette lehetővé, ami a károsodott porc (bizonyos fokú) regenerációját eredményezte. Az eljárás 1992-es bevezetése tovább bővítette a porcsérülések kezelési lehetőségeit.^{6, 31, 33} Az ACI előnye más porcfelszínképző technikákkal szemben, hogy saját sejtekből tenyésztett szövet beültetése történik, csekély a donor területi morbiditás esélye, és a technika elvileg bármekkora kiterjedésű defektusra alkalmazható.³² A kétlépcsős ACI során első lépcsőben kis mennyiségű porcszövetet nyernek a betegből egy artroszkópos beavatkozás során, majd, 4–6 hét múlva, második lépcsőben a laboratóriumi körülmények között, *ex vivo* szaporított chondrocytatenyésztet beültetésére kerül sor.^{6, 23, 34}

Az *első generációs ACI*, bár komplex technika, magában hordozza a folyékony chondrocyta-szuszpenzió használatának hátrányait. További hátrány, hogy a porcsejtszuszpenzió megfelelő helyre juttatásához, illetve ott tartásához egy periosteumdarab kimetszése is szükséges, amit igen precíz, gyakorlatilag vízhatlan varratokkal kell a defektus fölé rögzíteni, megakadályozva ezzel a chondrocyták kifolyását. Az eljáráshoz nyitott műtét szükséges, ami az ízületi mozgásterjedelmet beszűkülésének és az arthrofibrosisnak a megnövekedett kockázatával jár.^{22, 27}

Ennél nagyobb probléma az, hogy az állatkísérletekben tapasztalt jó minőségű regenerátum a klinikai gyakorlatban sok esetben nem alakult ki. Az esetek jelentős részében, bár összefüggő és összetételében hyalin jellegű porcréteg keletkezett, de annak mechanikai jellemzői elmaradtak az üvegporcétól. A magas glukózaminoglikán-tartalom mellett a kollagén-összetétel is a hyalinporcra volt jellemző (magas II. típusú és

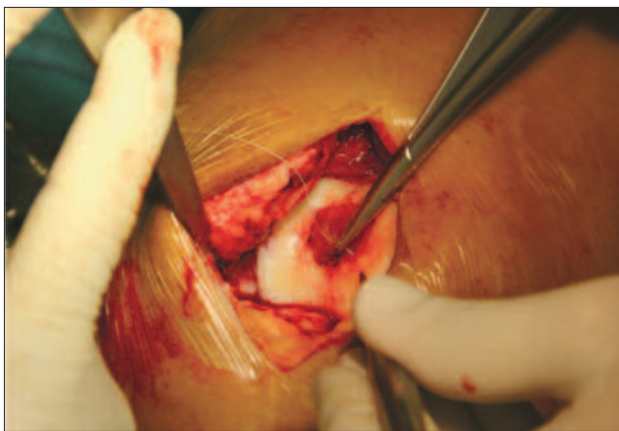


1. ábra. Mikrofraktúra artroszkópos műtéti képe

alacsony IX-X. típusú kollagén tartalom), de a regenerátumban a rostszerveződés nem mutatta a kiváló erőelnyelő tulajdonságot biztosító árkádikus alakzatot, illetve az egyenletes háromdimenziós elrendeződést. Ez abban is megnyilvánult, hogy a regenerátum puha volt, és elaszticitása is elmaradt a normál üvegporcótól. Ezen problémák kiküszöbölése végett továbbfejlesztették a technikát, létrehozva ezzel a *második generációs ACI-t*.

A chondrocyta-implantáció továbbfejlesztésében előrelépést jelentett a biodegradábilis polimerek által nyújtott lehetőség, amivel a laboratóriumban tenyésztett chondrocyták egy ideiglenes, háromdimenziós vázszerkezetet kapnak (*MACI: matrix associated autolog chondrocyte implantation*), és így kerülnek beültetésre a befogadó helyre (2. ábra). Ezzel a fejlesztéssel az ACI alkalmazása egyszerűbbé vált, és a szükséges műtéti idő is lerövidült, és a beültetést már artroszkópos úton is el lehet végezni.^{3, 6, 26} A graftok közvetlenül rögzíthetők a defektus területére, ezzel elkerülhető a környező porc terhelése varratokkal, illetve a periosteumlebens használata. A beültetés artroszkópos kivitelezése miatt kevesebb szövődmény fordul elő, és nemcsak a műtéti idő, hanem – a nyitott műtétéhez képest – a betegek felépülése is lerövidül.^{22, 26}

Kezdetben többféle biodegradábilis anyaggal is történtek próbálkozások, de a kollagén és a hyaluronan alapú vázszerkezetek váltak be leginkább a klinikai gyakorlatban.



2. ábra. Autológ chondrocytákkal bevont szivacs állományú biodegradábilis scaffold rögzítése varratokkal a befogadó helyre (MACI)

Mozaikplasztika

A mozaikplasztika az osteochondralis autograft átültetés elméleti lehetőségeit a klinikai gyakorlat számára is használhatóvá tette. A műtéti technika kisméretű, 1–4 cm² kiterjedésű, fokális porcdefektusok kezelésére kifejlesztett eljárás, amit *Hangody László* és munkatársai 1992-ben vezettek be a klinikai gyakorlatba. Az eljárás során a sebész cilindrikus, ép hyalinporccal borí-

tott, csontos bázissal rendelkező autograftokat vesz ki a beteg femur condylusának perifériás, nem teherviselő részéről, és ezeket az oltványokat ülteti be mozaikszerűen a károsodott, előzetesen kitakarított teherviselő felszínre.^{1, 4, 10, 17} A műtét miniarthrotomiából és artroszkóposan is elvégezhető.¹⁹ Lényeges, hogy a hyalinporccal borított oltványok a csontos bázissal kerüljenek átültetésre, mert a csont képes a befogadó környezet csontjához hozzágyógyulni, míg a porc önmagában csak igen limitált mértékben képes kötődni a környező porcok struktúrákhoz. A mozaikplasztika során egy ülésben történik az oltványok kivétele és beültetése, ezzel életképes osteochondralis egységek azonnali, megbízható átültetése valósul meg.²⁵ Úgy tűnik, hogy a miniarthrotomia útján vagy artroszkóposan elvégzett osteochondralis autograftátültetés – amellet, hogy kevesebb intraoperatív és posztoperatív stresszt okoz a betegnek – az egyetlen olyan porcfelszínképző eljárás, ami egy lépésben képes egy fokális osteochondralis defektust helyreállítani, mind a defektus alakját, mind a mélységét illetően.²⁵ A mozaikplasztika jelen pillanatban az egyetlen porcfelszínképző technika, ami gyorsan terhelhető, a tökéletes hyalinporc mechanikai jellemzőivel rendelkező, nagyrészt üvegporcból álló kompozit porcot eredményez.¹⁶

Osteochondralis allograft átültetés

Az osteochondralis allograftok átültetésének alapkonceptiója az, hogy olyan érett, csontos alappal rendelkező hyalinporcot ültetünk át, ami – metabolikus aktivitását és kollagénmátrixát megtartva – a hipotermikus tárolást túléli.

A nemzetközi irodalomban az elmúlt évtizedben megjelent hosszú távú utánkövetésekből az derül ki, hogy hosszabb távon is sikeres osteochondralis allograft átültetés *friss*, hipotermikus körülmények között tárolt oltványok beültetésével elérhető. Korábban voltak próbálkozások *friss*, *fagyasztott*, illetve *fagyasztott és konzervált* („*cryopreserved*”) osteochondralis allograftok átültetésével, azonban a szerény hosszú távú műtéti eredmények miatt ezek a graftok ma már nem ajánlottak humán porcfelszínképzésre.

A *friss* (tehát a donorból történő kivételtől számítva 7–10 napnál nem régebbi) osteochondralis oltványok a stabil csontos alapnak és a felszínen túlélő hyalinporcnak köszönhetően akár 25 évig is képesek túlélni és funkcionálni.¹⁵ A *friss* allograftok nagyarányú élő chondrocytát tartalmaznak, amelyek képesek fenntartani az extracelluláris mátrix mechanikai tulajdonságait, sok évvel a beültetés után is.^{11, 14} Az osteochondralis allograftok alkalmazási területe elsősorban a térdízület, de sikerrel alkalmazzák ezeket a bokaízületben,¹⁴ és kevesebb indikációval ugyan, de a csípő-²⁹ és a vállízületben⁷ is.

A *friss* osteochondralis allograft átültetés klasszikus indikációja fiatal betegek nagy kiterjedésű és mély osteochondralis defektusainak műtéti ellátása. A fel-

szín nagyságának vonatkozásában megoszlanak az irodalmi ajánlások. Általában 6–8 cm² defektus kiterjedés felett mindenképpen ajánlható az eljárás, de több szerző már 2–4 cm² felett is indikálhatónak tarja a homológ transzplantációt. Az allograftbeültetés életkori alkalmazhatóságát illetően is megoszlanak a vélemények, korábban több szerző a 40–45 éves életkort ajánlotta felső korhatárnak, de ez az utóbbi évtizedben feljebb tolódott, és nemrégiben 60 éves kor utáni sikeres beültetésekről is számoltak már be.⁸

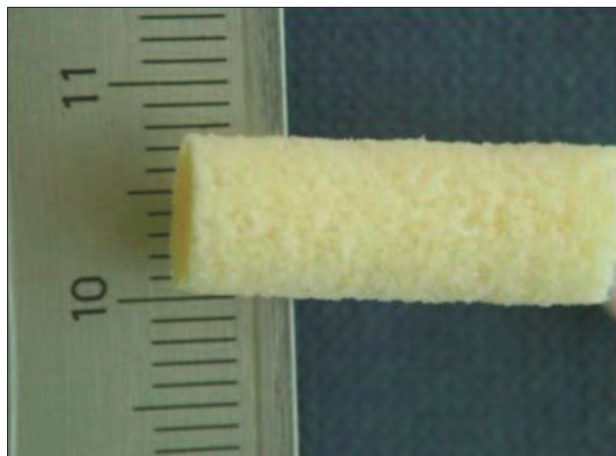
A módszer általában nyitott műtétet igényel, technikai szempontból a nehezebb műtétek közé tartozik. A világon csupán néhány észak-amerikai centrumban van eddig érdemi tapasztalat e technikát illetően. Magyarországon az Uzsoki utcai Kórházban, illetve Győrben történt néhány ilyen transzplantáció térd-, illetve bokaízületben.

Biodegradábilis scaffoldok

Az autológ osteochondralis mozaikplasztika donortületeiből történő bevérvételek kiküszöbölésére magyar szerzők számos állatkísérletben vizsgálták a különböző biodegradábilis anyagokkal való kitöltés klinikai alkalmazhatóságát.^{3, 9, 18} A kísérletek során olyan lebomló vázszerkezeteket kerestek, amelyek csökkentik a donorcsatornákból származó extrém vérzés lehetőségét, ugyanakkor viszont vázként szolgálnak a rostos porc csontterületi regenerációhoz. Ezzel egyidejűleg vetődött fel a biodegradábilis anyagok vázként történő használata a porcsejtbeültetés támogatására. Később megnövekedett az érdeklődés a különböző biodegradábilis anyagok iránt autológ chondrocytákkal való kombinálás nélkül is.

Ennek az új terápiás megközelítésnek a lényege a következő: bizonyos biodegradábilis scaffoldok olyan tulajdonságokkal rendelkeznek, amelyek a beültetésük helyén „in situ” porcregenerációt váltanak ki. Ezek az anyagok ugyanis támogatják a csontvelő felnőtt típusú őssejtjei által történő regenerátumképződést scaffold jellegük révén. Olyan potenciáljuk van felépítésükből következően, amivel képesek támogatni a szervezet saját gyógyulási folyamatait, aminek az eredménye chondralis, illetve osteochondralis regeneráció lesz.^{12, 21} Mind sebészi, mind kereskedelmi igényeket figyelembe véve az volna az ideális, ha ezek a graftok polcról levehető (off-the-shelf) termékek lennének. Az, hogy sikerüljön előállítani egy olyan sejtmentes biodegradábilis scaffoldot, ami elég „okos” ahhoz, hogy támogassa a gazdaszervezetet abban, hogy az az ízületben egy megfelelő felépítésű, tartós támasztószöveti regenerátumot hozzon létre, valóban egy új, igen vonzó kutatási iránynak tűnik (3. ábra).

A legtöbb ma elérhető biodegradábilis scaffold *monofázisos*, tehát egyféle anyagból, homogén módon épül fel. Ugyanakkor léteznek már *bifázisos* termékek is, amelyek dupla rétegű felépítésüknél fogva alkalmasak a teljes osteochondralis regenerációt elősegíteni. A



3. ábra. Egyfázisú, sejtmentes biodegradábilis scaffold (PolyActive-B® implantátum) makroszkópos képe

bifázisos scaffoldok képesek a komplett osteochondralis egységet reprodukálni, tehát csontot a csontos résznek, illetve porcot a porc résznek megfelelően. Egy ezt előidéző struktúra megalkotása komoly kihívást jelent(ett), hiszen az érintett kétféle szövet gyógyulási kapacitása alapvetően különböző.²⁰ A bifázisos scaffoldok különböző fázisai különböző biológiai tulajdonságokkal rendelkeznek, ezáltal képesek irányítani a kétféle támasztószövet regenerációját.

Fontos hangsúlyozni, hogy a biodegradábilis vázszerkezetek nyomán létrejövő regenerátum optimális esetben is csak egy olyan rostos porc, aminek a legjobb esetben lehetnek bizonyos paraméterei hasonlóak az üvegporcéhoz (pl. magasabb II. típusú kollagéntartalom), de bizonyosan értéktelenebb csúszófelszín, mint a valódi hyalinporc. Ennek megfelelően egy ilyen regenerátum csak kicsi defektusok kezelésére lehet jó. Ezt az irodalom az egy négyzetcentiméternyi kategóriában határozza meg. További aggály, hogy minden biodegradábilis vázszerkezet savas hidrolízissel bomlik le, ami szövödmény („graft failure”) esetén a defektus expanzióját eredményezheti.

Összefoglaló megjegyzések

Összefoglalásként fontos kiemelni, hogy a fentiekben említett modern porcfelszínképző eljárások egyike sem számít univerzális megoldásnak a porcdefektusok kezelésében. A sikeres terápia titka, hogy a kiváltó ok, a biomechanikai probléma is megoldásra kerüljön a porcfelszínképzéssel egyidejűleg (stabilizáló műtétek, tengelykorrekció stb.). A választandó eljárást illetően pedig a defektus nagysága, mélysége, típusa, a beteg életkora, életvitele, a rehabilitáció hossza mellett a sebészi tapasztalat és a költségvonzatok a leggyakrabban figyelembe vett szempontok. Bár még ma sincs minden kompromisszum nélküli, mindenre alkalmas porcfelszínképző technika, de az időben elvégzett, jól

megválasztott biológiai felszínképzés hatékony eszköz a jelentős idegen anyag beültetését megkívánó, és késői szövödményekkel is terhelt endoprotetikai megoldások számának csökkentéséhez.

Irodalom

1. **Ahmad CS, Cohen ZA, Levine WN, Ateshian GA, Mow VC:** Biomechanical and topographic considerations for autologous osteochondral grafting in the knee. *Am J Sports Med* 2001; **29**: 201-206.
2. **Alford JW, Cole BJ:** Basic science update: cartilage restoration, part 1. *Am J Sports Med*. 2005; **33**: 295-306.
3. **Bartha L, Hangody L, Kaposi NP, Vajda A:** The role of biodegradable materials in the treatment of articular cartilage defects. *Joint Diseases and Related Surgery* 2007; **18**: 101-107.
4. **Bartz RL, Kamaric E, Noble PC, Lintner D, Bocell J:** Topographic matching of selected donor and recipient sites for osteochondral autografting of the articular surface of the femoral condyles. *Am J Sports Med* 2001; **29**: 207-212.
5. **Bhosale AM, Kuiper JH, Johnson WE, Harrison PE, Richardson JB:** Midterm to long-term longitudinal outcome of autologous chondrocyte implantation in the knee joint: a multi-level analysis. *Am J Sports Med* 2009; **37** (suppl 1): 131-138.
6. **Brittberg M, Peterson L, Sjögren-Jansson E, Tallheden T, Lindahl A:** Articular cartilage engineering with autologous chondrocyte transplantation: a review of recent developments. *J Bone Joint Surg Am* 2003; **85** (suppl 3): 109-115.
7. **Chapovsky F, Kelly JD 4th:** Osteochondral allograft transplantation for treatment of glenohumeral instability. *Arthroscopy* 2005; **21**: 1007. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arthro.2005.04.005>
8. **Davidson PA, Carter TR:** Osteochondral Allograft Transplantation. *Operative Techniques in Sports Medicine* 2007; **15**: 53-61.
9. **Feczkó P, Hangody L, Varga J, Bartha L, Diószegi Z, Bodó G, Kendik Z, Módis L:** Experimental results of donor site filling for autologous osteochondral mosaicplasty. *Arthroscopy* 2003; **19**: 755-761.
10. **Garretson RB III, Katolik LI, Verma N, Beck PR, Bach BR, Cole BJ:** Contact pressure at osteochondral donor sites in the patellofemoral joint. *Am J Sports Med* 2004; **32**: 967-974.
11. **Ghazavi MT, Pritzker KP, Davis AM, Gross AE:** Fresh osteochondral allografts for post-traumatic osteochondral defects of the knee. *J Bone Joint Surg Br* 1997; **79**: 1008-1013.
12. **Gille J, Schuseil E, Wimmer J, Gellissen J, Schulz AP, Behrens P:** Mid-term results of autologous matrix-induced chondrogenesis for treatment of focal cartilage defects in the knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2010; **18**: 1456-1464.
13. **Gobbi A, Kon E, Berruto M, Filardo G, Delcogliano M, Boldrini L, Bathan L, Marcacci M:** Patellofemoral full-thickness chondral defects treated with second-generation autologous chondrocyte implantation: results at 5 years' follow-up. *Am J Sports Med* 2009; **37**: 1083-1092.
14. **Gross AE, Agnidis Z, Hutchison CR:** Osteochondral defects of the talus treated with fresh osteochondral allograft transplantation. *Foot Ankle Int* 2001; **22**: 385-391.
15. **Gross AE, Kim W, Las Heras F, Backstein D, Safir O, Pritzker KP:** Fresh osteochondral allografts for posttraumatic knee defects: long-term followup. *Clin Orthop Relat Res* 2008; **466**: 1863-1870.
16. **Gudas R, Stankevicius E, Monastyreckiene E, Pranys D, Kaleskinas RJ:** Osteochondral autologous transplantation versus microfracture for the treatment of articular cartilage defects in the knee joint in athletes. *Knee Surg Traumatol Arthrosc*. 2006; **14**: 834-842.
17. **Hangody L, Kárpáti Z, Szigeti I, Sükösd L:** Clinical experience with the mosaic technique. *Review of Osteology* 1996; **4**: 32-36.
18. **Hangody L, Hangody LR, Módis L:** Mosaicplasty – experimental background and 17-years clinical experiences with autologous osteochondral mosaicplasty. *Cartilage* 2009; **1**: 1-63.
19. **Hangody L, Ráthonyi GK, Duska Z, Vásárhelyi G, Füles P, Módis L:** Autologous osteochondral mosaicplasty: surgical technique. *J Bone Joint Surg Am* 2004; **86**: 65-72.
20. **Keeney M, Pandit A:** The osteochondral junction and its repair via bi-phasic tissue engineering scaffolds. *Tissue Eng Part B Rev* 2009; **15**: 55-73.
21. **Kon E, Delcogliano M, Filardo G, Busacca M, Di Martino A, Marcacci M:** Novel nano-composite multilayered biomaterial for osteochondral regeneration: a pilot clinical trial. *Am J Sports Med* 2011; **39**: 1180-1190.
22. **Kon E, Verdonk P, Condello V, Delcogliano M, Dhollander A, Filardo G, Pignotti E, Marcacci M:** Matrix-assisted autologous chondrocyte transplantation for the repair of cartilage defects of the knee: systematic clinical data review and study quality analysis. *Am J Sports Med* 2009; **37** (Suppl 1): 156S-166S.
23. **Mandelbaum B, Browne JE, Fu F, Micheli LJ, Moseley JB Jr, Erggelet C, Anderson AF:** Treatment outcomes of autologous chondrocyte implantation for full-thickness articular cartilage defects of the trochlea. *Am J Sports Med* 2007; **35**: 915-921.
24. **Mandelbaum BR, Boyer J, Delcogliano M:** Cartilage repair treatment flow charts in: Brittberg M, Imhoff A, Madry H, Mandelbaum B, (eds.) *Cartilage repair: Current concepts*. DJO Publications, UK, 2010: 71-79.
25. **Marcacci M, Kon E, Delcogliano M, Filardo G, Busacca M, Zaffagnini S:** Arthroscopic osteochondral grafting for cartilage defects of the knee: prospective study results at a minimum 7-year follow-up. *Am J Sports Med*. 2007; **35**: 2014-2021.
26. **Marcacci M, Kon E, Zaffagnini S, Filardo G, Delcogliano M, Neri MP, Iacono F, Hollander AP:** Arthroscopic second generation autologous chondrocyte implantation. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2007; **15**: 610-619.
27. **Marcacci M, Zaffagnini S, Kon E, Visani A, Iacono F, Loreti I:** Arthroscopic autologous chondrocyte transplantation: technical note. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2002; **10**: 154-159.
28. **McNickle AG, Provencher MT, Cole BJ:** Overview of existing cartilage repair technology. *Sports Med Arthrosc* 2008; **16**: 196-201.
29. **Meyers MH:** Resurfacing of the femoral head with fresh osteochondral allografts. Long-term results. *Clin Orthop Relat Res* 1985; **197**: 111-114.
30. **Miller BS, Steadman JR, Briggs KK, Rodrigo JJ, Rodkey**

- WG:** Patient satisfaction and outcome after microfracture of the degenerative knee. *J Knee Surg* 2004; **17**: 13-17.
31. **Ochi M, Adachi N, Nobuto H, Yanada S, Ito Y, Agung M:** Articular cartilage repair using tissue engineering technique – novel approach with minimally invasive procedure. *Artif Organs* 2004; **28**: 28-32.
32. **Peterson L, Brittberg M, Kiviranta I, Akerlund EL, Lindahl A:** Autologous chondrocyte transplantation. Biomechanics and long-term durability. *Am J Sports Med* 2002; **30**: 2-12.
33. **Peterson L, Vasiliadis HS, Brittberg M, Lindahl A:** Autologous chondrocyte implantation: a long-term follow-up. *Am J Sports Med* 2010; **38**: 1117-1124.
34. **Sgaglione NA, Miniaci A, Gillogly SD, Carter TR:** Update on advanced surgical techniques in the treatment of traumatic focal articular cartilage lesions in the knee. *Arthroscopy* 2002; **18**: 9-32.

Levelezési cím: Dr. Hangody László Rudolf
Uzsoki utcai Kórház, Ortopéd-Traumatológiai Osztály
1145 Budapest, Uzsoki utca 29–41.
e-mail: hangodylaszlo@gmail.com

INFEKCIÓS FOLYAMATOK ÉS ANTIBIOTIKUM-TERÁPIA

Dr. Ludwig Endre

Egyesített Szent István és Szent László Kórház, Budapest
Semmelweis Egyetem, Infektológiai Tanszéki Csoport, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: A súlyos infekciós megbetegedések száma várhatóan nő, és a helyzetet súlyosbítja a bakteriális rezisztencia drámai emelkedése, valamint a hatékony antibiotikumok csökkenő aránya. A súlyos szepszisben vagy szепtikus shockban lévő beteg komplex ellátására van szükség a gyógyulás valószínűségének növeléséhez: azonnal elkezdett sürgősségi ellátás és adekvát antibiotikum-kezelés, az infekció forrásának eliminálása és időben történő intenzív osztályos elhelyezés. A jövőben az új antibiotikumok alkalmazása mellett nagyobb súlyt kell helyezni az infekciókontrollra, a prevencióra. Magyarországon is megbízható adatok kellenek a hazai epidemiológiai helyzet reális megítéléséhez, de megállapítható, hogy a bakteriális rezisztencia emelkedése csökkenő antibiotikum-felhasználás mellett alakult ki, és igen kevés a mikrobiológiailag alátámasztott infekciós diagnózis. Jobb infrastruktúra és elegendő számú felkészült személyzet kell a betegek megfelelő ellátásához, és biztosítani kell, hogy a hatékony ellátás késése ne rontsa a betegek gyógyulási esélyét.

Kulcsszavak: súlyos infekció, bakteriális rezisztencia, antibiotikum-fogyasztás, mikrobiológiai diagnózis, adekvát ellátás

Ludwig E: INFECTIOUS DISEASES AND ANTIBIOTIC THERAPY

SUMMARY: The relative number of severe infectious diseases will probably increase in the future and the situation is aggravated by the dramatic increase of bacterial resistance and the decreasing number of effective antibiotics. To increase the probability of the patient's survival in severe sepsis or septic shock, a complex intervention bundle is required: immediate introduction of adequate antibiotic therapy together with the supportive care, eradication of the focus of infection and timely admittance of the patient into an intensive care unit. In the future, a much greater emphasis should be placed on infection control and prevention as well. In Hungary, we need correct data for a real picture on the epidemiological situation, but one can conclude that the increase of bacterial resistance rate has developed despite the decreasing antibiotic consumption and the rate of microbiologically confirmed infectious disease diagnosis is very low. We also need a better infrastructure and a sufficient number of trained staff for the proper treatment of patients and must ensure that the delay of adequate treatment does not decrease the patient's chances for survival.

Keywords: severe infection, bacterial resistance, antibiotic consumption, microbiological diagnosis, adequate management

Magy Belorv Arch 2015; 68: 117–120.

Nemzetközi trendek

Az antibiotikumok megjelenésétől az 1990-es évekig eltelt periódust a gyors és egyre hatékonyabb antibiotikum-fejlesztés, a rezisztens baktériumok viszonylag alacsony aránya és az infekció szempontjából könnyebben kezelhető, immunkompetens betegpopuláció jellemezte. A 90-es évektől alapvető és jelentős változás észlelhető: visszaesett az antibiotikum-fejlesztés, épp egy olyan periódusban, amelyben ugrásszerűen nő a multirezisztens kórokozók aránya és a népességben belül egyre nagyobb a kevésbé hatékonyan kezelhető, csökkent immunitású betegek száma. Ezzel együtt, a szepszis lényegének felismerésével realizálódott, hogy

a súlyos infekciók miatt súlyos szepszis, szепtikus shock stádiumába került betegek halálozását nem lehet 20-40% alá csökkenteni, a hatékony antibiotikum-terápia és a megfelelő intenzív ellátás ellenére sem.

A fenti történések az infekciók ellátásának számos területén indítottak el jelentős fejlődést. Ezek közül a fontosabbak: az antibiotikumok farmakodinámiás hatásának megismerése (pk/pd), a mikrobiológiai diagnosztika robbanásszerű fejlődése, a szepszis epidemiológiájának és patomechanizmusának kutatása, a halálozást befolyásoló tényezők megismerése, a különböző kórképek diagnosztikájának, kezelésének optimalizálása (ajánlások, útmutatók kidolgozása), a rezisztens törzsek terjedésének megakadályozása, csökkentése az

infekciókontroll, antibiotikum-politika eszközeinek fejlesztésével. A fenti kérdésekkel intenzíven foglalkozó országokban (pl. Egyesült Államok, Nyugat-Európa) mindezek következtében jelentősen javult a súlyos infekciók kezelésének hatásossága, az antibiotikum-alkalmazás minősége, és csökkent a rezisztens kórokozók terjedésének mértéke.

A hazai helyzet európai összehasonlításban

A szepszisek regisztrált száma világszerte nő, amiben egyaránt szerepet játszhat a csökkent immunitású betegek arányának növekedése, a szepszis jobb megértése és a kódolási szokások megváltozása.³ Ezt mutatják a hazai adatok is. Az Országos Egészségbiztosítási Pénztár adatbázisának felhasználásával készített felmérésből⁵ kiderül, hogy 2006 és 2011 között a szepszisként kódolt esetek száma szignifikánsan megemelkedett, a 70 év feletti korosztályban több mint 30%-kal. Ehhez a gyakorisághoz jelentős letalitás csatlakozik: 50–59 éveseknél 15–20%, 60–69 éveseknél 20–25%, 70–79 éveseknél 25–30% és a 80 év feletti korcsoportban 35–40%. Természetesen a szepszis epidemiológiájának tanulmányozásához hozzátartozik a kórokozó-spektrum elemzése is, azonban erre vonatkozóan a hazai adatbázis semmiféle használható információt nem tartalmaz. Az említett felmérésben specifikusan a súlyos pneumococcusinfekciók, így pneumoniák, meningitisek és szepszisek gyakoriságát kívántuk elemezni, amely azonban lehetetlennek bizonyult az igen kis számú diagnosztizált (kódolt) pneumococcusinfekció miatt. Csak néhány számadatot kiragadva: 2011-ben a teljes népességben regisztrált (kódolt) szepszisek száma 14 146 volt, ebből 33-ban volt pneumococcus a kórokozó és pneumococcusszepszisben két beteg halt meg. Ez az adatsor nyilván még a nem szakorvosok számára is elfogadhatatlan szakmai képtelenség, ugyanakkor az infekciós körképek diagnosztikája, kezelése iránti érdeklődés hiányának bizonyítéka.

A hazai helyzet ellentmondásosságát és problémáját jól mutatja az antibiotikum-fogyasztás és a rezisztencia alakulásának összefüggése. Általánosságban elfogadható, bár vannak kivételek, hogy egy országban, földrajzi egységben az antibiotikumok elleni bakteriális rezisztencia és az elfogyasztott antibiotikum mennyisége párhuzamosan fut. Az összehasonlítás alapja általában a területi antibiotikum-fogyasztás, amely a teljes antibiotikum-fogyasztás mintegy 80%-át adja. Európai vonatkozásban ez jól látható összefüggés²: az északi országokban (skandináv országok, Dánia, Hollandia, Egyesült Királyság) az alacsony rezisztencia alacsony antibiotikum-fogyasztással párosul, míg a déli országokban (és Franciaországban) a magas rezisztencia összefüggésbe hozható a magas antibiotikum-fogyasztással.

Ezzel szemben Magyarországon egészen különös helyzet állt elő.² A 2000-es évek körül (1. táblázat) a közepesen magas antibiotikum-fogyasztású (gyógy-

1. táblázat. Az antibiotikum-fogyasztás alakulása Magyarországon a járóbeteg-ellátásban 1998 és 2013 között

Év	Antibiotikum-fogyasztás DDD/1000 lakos/nap
1998	18,3
1999	23,5
2002	17,1
2005	19,5
2008	15,2
2010	15,9
2011	14,7
2012	13,6
2013	13,8

szertári forgalom) országok közé tartoztunk 20 körüli DDD/1000 lakos/nap egységgel (standardizált egység, amely a WHO által meghatározott átlag napi antibiotikum-dózis 1000 lakosra és egy napra vetítve). 2013-ra Magyarországon a területi antibiotikum-fogyasztás 13,8 DDD-re csökkent, amely azt jelenti, hogy az Európai Unióban csak Litvániában, Svédországban és Észtországban alkalmaznak kevesebb antibiotikumot, mint nálunk (2. táblázat). Ugyanakkor a meghatározó-

2. táblázat. Az adatot szolgáltató 31 európai ország közül néhány antibiotikum-fogyasztása a járóbeteg-ellátásban 2013-ban

Ország	DDD/1000 lakos/nap
Görögország (legmagasabb)	32,0
Franciaország	30,1
Olaszország	28,6
Szlovákia	23,6
Csehország	19,0
Ausztria	16,3
Magyarország	13,8
Litvánia	13,5
Svédország	13,0
Észtország (legalacsonyabb)	11,7

an fontos baktériumok rezisztenciája a 2000-es évek elejétől mostanáig drámain megemelkedett itthon.⁶ Például az invazív *E. coli* amoxycillin/klavulánsav, illetve ciprofloxacin rezisztenciája 2005 és 2010 között 15%-ról 30%, illetve 20%-ról 30% körüli értékre emelkedett, az *Acinetobacter baumannii* imipenemrezisztenciája 2%-ról 60% fölé ugrott (3. táblázat). Tehát annak ellenére, hogy az antibiotikum-fogyasztás 15 év alatt mintegy 35%-kal csökkent, a bakteriális rezisztencia sokszorosára nőtt.

3. táblázat. Az *Escherichia coli* (a), a *Klebsiella pneumoniae* (b), a *Pseudomonas aeruginosa* (c) és az *Acinetobacter baumannii* (d) rezisztenciájának alakulása (%-ban) 2005-ben és 2013-ban (invazív mintából izolált törzsek)

a) <i>Escherichia coli</i>					
	amoxi-klav	ceftriaxon	ciprofloxacín	gentamicin	
2005	14,3	3,2	21,3	7,6	
2013	30,8	19,2	30,3	12,2	
b) <i>Klebsiella pneumoniae</i>					
	amoxi-klav	imipenem	ceftriaxon	ciprofloxacín	gentamicin
2005	22,5	0,3	27,3	21,1	23,0
2013	41,9	1,3	35,8	37,4	29,4
c) <i>Pseudomonas aeruginosa</i>					
	pip/tazo	imipenem	ceftazidim	ciprofloxacín	gentamicin
2005	8,9	15,8	10,3	26,4	29,2
2013	20,3	27,6	21,3	21,2	25,5
d) <i>Acinetobacter baumannii</i>					
	imipenem	ciprofloxacín	gentamicin		
2005	1,6	56,9	43,6		
2013	60,2	88,7	75,1		

Az okok keresése kapcsán elsősorban azt kell realizálnunk, hogy az antibiotikum-fogyasztás csökkenése kizárólag finansiális indíttatású restriktio következménye volt, az antibiotikum-alkalmazás minőségét befolyásoló összes többi tényező módosítása nélkül. Magyarországi példája jól mutatja, hogy az önmagában csak restriktív alapú antibiotikumfogyasztás-csökkenés nem vezet sikerhez a racionálisabb antibiotikum-felírást és hatékony infekciókontrollt biztosító feltételek nélkül (hatékonyabb graduális és posztgraduális képzés, jobb mikrobiológiai diagnosztikai feltételek, jobb kórházi infrastruktúra, nagyobb létszámú személyzet, az infekciók ellátásában jártas több szakember, úgymint infektológus, mikrobiológus, gyógyszerész, higiénikus, epidemiológus).

A szepszis komplex ellátása

A szepszis progressziója során egyre nő a halálozás statisztikus valószínűsége, súlyos szepszisben 20-30%, septicus shockban 40% feletti.⁸ A szepszis halálozásának csökkentésében elérhető eredmények elsősorban annak köszönhetőek, hogy korai felismeréssel, korai szupportív terápiával, azonnali hatékony antibiotikum-kezeléssel, illetve góctalanítással nagyobb valószínűséggel tudjuk megállítani a szepszis progresszióját. Mindezeket az elmúlt években rendszeresen felfrissített, utoljára 2012 elején közzétett nemzetközi ajánlások foglalják össze.¹

A súlyos szepszishez, septicus shockhoz vezető infekciók kezelésével kapcsolatban néhány fontos megfigyelés tehető:

- Az antibiotikum-terápia bevezetésének késése rohamosan növeli a halálozás valószínűségét, ezért az ajánlás szerint az első dózis antibiotikumot az észleléstől számított egy órán belül be kell adni.
- Az inadekvát (hatástalan vagy nem megfelelően dozírozott) kezelés 20–40%-kal növeli a halálos kimenetel valószínűségét, amelyet későbbi terápiakorrekcióval nem lehet érdemben befolyásolni.
- Az antibiotikum-kezelés megkezdése előtt hemokultúrához vérmintát, illetve az infekciónak megfelelően egyéb mintát kell levenni.
- A kezdeti antibiotikum-terápiát (monoterápiát vagy kombinációt) a helyi rezisztenciaviszonyok ismeretében úgy kell megválasztani, hogy az legalább 95%-os valószínűséggel hatékony legyen. Később, a mikrobiológiai eredmények megérkezettével vagy a beteg állapotának javulásával a kezdeti terápiát le lehet, illetve le kell építeni (dezeszkalációs stratégia).
- Amennyiben a szepszis góca eltávolítható, punghálható, drenálható stb., a beteg számára legkevésbé megterhelő módot választva, a beavatkozást lehetőleg 12 órán belül el kell végezni.¹
- Meghatározóan fontos a beteg állapotának helyes felmérése, mert a szepszis progressziójának elnézése – késleltetve az intenzív terápiás beavatkozások megkezdését – rontja a beteg túlélésének esélyét.⁷

Következtetések, jövőkép

Az antibiotikumok elleni bakteriális rezisztencia és az új antibiotikumok hiánya kritikus helyzetet teremtett. A kérdéssel foglalkozva *Livermore* tíz évvel ezelőtt a következőket írta⁴: „Valószínűleg naivitás azt várni, hogy hatékonyan tudjuk uralni a rezisztenciahelyzetet, és sokkal inkább a folyamat lassítására, mintsem eliminálására kell törekedni, miközben új, hatékony antibiotikumok kifejlesztésével megpróbálunk előnyhöz jutni a baktériumokhoz képest”.

Az antibiotikum-fejlesztés visszafogásából származó hátrányt azonban nagyon nehéz ledolgozni, és a most a fejlesztés előrehaladott stádiumában lévő antibiotikumok feltehetően 2–5 év múlva kerülnek forgalomba. Az eddig elérhető információk szerint ezekről például azt várhatjuk, hogy hatékonyak lesznek az ESBL-termelő vagy karbapenemáztermelő Gram-negatív baktériumokkal szemben, vagy kevésbé gyakran kell adni staphylococcusinfekciókban. Tehát a most látótérben lévő új antibiotikumoktól nem új, nagyobb hatást, hanem a rezisztencia kialakulása miatt elvesztett hatékonyság visszaállítását várhatjuk. Nem véletlen, hogy az antimikrobás terápia teljesen új, a hagyományos antibiotikum-hatástól eltérő lehetőségei egyre nagyobb figyelmet kapnak. Ilyenek például a baktériumok kommunikációját biztosító quorum-sensing mechanizmus megzavarása, vagy természetes antibakteriális hatású peptidek szintetizálása, baktériumellenes ellenanyagok előállítása stb. Hasonlóan, egyre inkább kell alkalmaznunk az infekciók kialakulását megelőző vakcinákat is.

A jelen helyzet összegezeként elmondható, hogy a súlyos infekciós megbetegedések száma arányában várhatóan nő, és a helyzetet súlyosbítja a drámaian emelkedő bakteriális rezisztencia és a hatékony antibiotikumok csökkenő száma. Az azonnal elkezdett sürgősségi beavatkozások mellett a korán elkezdett hatékony, helyesen adagolt antibiotikum és adott esetben az infekció forrásának eliminálása, valamint a beteg időben történő elhelyezése az intenzív osztályon optimalizálja a beteg túlélési esélyeit. A rezisztenciaprobléma az eddigi terápiás gyakorlat javításával és az infekciókontroll fejlesztésével csökkenthető, de nem szüntethető meg.

A jövőre vonatkozóan naivitás azt várni, hogy csak önmagában egy vagy több új antibiotikum megoldja gondjainkat, bár várható, hogy a közeljövőben lesz a multirezisztens Gram-negatív baktériumok ellen hatékonyabb készítmény. Sokkal nagyobb súlyt kell helyezni a prevencióra (vakcináció). Feltehetően nagyobb szerepet kapnak más, nem antibiotikum típusú készítmények az infekciók kezelésében. A súlyos infekciók túlélésének jelentős javulása csak a szepszis patomechanizmusába történő beavatkozástól várható.

Magyarországra vonatkozóan mindemellett megbízható adatok kellenek a hazai epidemiológiai helyzet reális megítélésére, de megállapítható, hogy a bakteriális rezisztencia emelkedése csökkenő antibiotikum-fogyasztás mellett alakult ki. Általánosságban elmondható, hogy kevés a mikrobiológiai alátámasztott, releváns infekciós diagnózis. Nem csak jobb infrastruktúrára, de sokkal több, az infekciók kezelésében jártas szakember bevonására és az orvostársadalom infekciók kezelésével kapcsolatos tudásanyagának jelentős bővítésére van szükség.

Irodalom

1. **Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K., Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubenfeld GD, Webb SA, Beale RJ, Vincent J-L, Moreno R, and the Surviving Sepsis Campaign:** International guidelines for management of severe sepsis and septic shock 2012. *Crit Care Med* 2013; **41**: 580-637. doi: 10.1097/CCM.0b013e31827e83af.
2. **ESAC-Net:** European surveillance of antimicrobial consumption Network: <http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/ESAC-Net/Pages/index.aspx>
3. **Lagu T, Rothberg MB, Shieh MS, Pekow PS, Steingrub JS, Lindenauer PK:** Hospitalizations, costs, and outcome of severe sepsis in the United States 2003 to 2007. *Crit Care Med* 2012; **40**: 754-761.
4. **Livermore DM:** Bacterial resistance: origins, epidemiology, and impact. *Clin Infect Dis* 2003; **36** (Suppl 1): 11-23.
5. **Ludwig E, Lindsay J, Gray S, Munson S, Chou K, Gutterman EM:** Pneumococcus, illetve bármely kórokozó pneumonia, meningitis és septikaemia miatti hospitalizáció és halálozás Magyarországon. Egy retrospektív értékelés eredménye (2006–2011). *Orv Hetil* 2014; **155**: 1426-1436.
6. **Nemzeti Bakteriológiai Surveillance Adatfeldolgozó Csoport:** A magyarországi mikrobiológiai surveillance antibiotikum rezisztencia eredményei. Országos Epidemiológiai Központ, 2005–2013; www.oek.hu
7. **Renaud B, Santin A, Coma E, Camus N, Van Pelt D, Hayon J, Gurgui M, Roupie E, Hervé J, Fine MJ, Brun-Buisson C, Labarère J:** Association between timing of intensive care unit admission and outcomes for emergency department patients with community-acquired pneumonia. *Crit Care Med* 2009; **37**: 2867.
8. **Vallés J, Rello J, Ochaqavia A et al, Garnacho J, Alcalá MA, and Spanish Collaborative Group for Infections:** Community-acquired bloodstream infection in critically ill adult patients: impact of shock and inappropriate antibiotic therapy on survival. *Chest* 2003; **123**: 1615–1624.

Levelezési cím: Dr. Ludwig Endre
Egyesített Szent István és Szent László Kórház,
1091 Budapest, Albert Flórián út 5–7.
e-mail: eludwig@laszlokorhaz.hu

AUTOIMMUN MEGBETEGEDÉSEK ÉS KEZELÉSÜK LEHETŐSÉGEI

Dr. Kiss Emese

*Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet
Semmelweis Egyetem Reumatológiai és Fizioterápiás Tanszéki Csoport*

ÖSSZEFOGLALÁS: Az autoimmun betegségek multifaktoriális eredetű, változatos klinikai képekben nyilvánulók, eltérő prognózisú kórképek. Ma közel száz autoimmun betegséget tartunk nyilván, számuk és gyakoriságuk is nő, ezért szakmai fontosságuk és társadalmi megítélésük egyre jelentősebb. A diagnosztikai lehetőségek finomodása, a kezelés differenciáltabb alkalmazása és a gondozás következtében a túlélés az elmúlt évtizedekben számottevően javult. Ennek ellenére a betegek jelentős hányada nem reagál a hagyományos kezelésekre, ami állandó igényt támaszt újabb hatásmechanizmusú innovatív kezelések bevezetésére. Jelen munka a szisztémás autoimmun betegségekre fókuszálva, kialakulásuk lehetséges módját, közös és egyéni sajátosságait, valamint a kezelés lehetőségeit, annak általános elveit és az egyénre szabott terápia jelentőségét tekinti át.

Kulcsszavak: autoimmunitás, tolerancia, heterogenitás, innovatív kezelés, személyre szabott orvoslás

Kiss E: AUTOIMMUNE DISEASES AND THE POSSIBILITIES OF TREATMENT

SUMMARY: Autoimmune diseases have multifactorial origin with various clinical manifestations and prognosis. Roughly 100 are registered but their number and frequency are constantly increasing. Consequently their medical importance and social attention have been expanding. Due to refinement of diagnostic possibilities, adequate immune suppressive therapy, and patient's management the survival rate in autoimmune diseases has grown within last decades. Despite of this, a considerably high proportion of patients fail to respond to conventional therapeutic approaches therefore new innovative options in treatment with different mechanisms of action are on demand. In the present work, focusing mainly on systemic autoimmune disorders, the possible mechanisms of disease development, their common and specific characteristics as well as therapeutic possibilities with the general concept and the importance of personalized choices are discussed.

Keywords: autoimmunity, tolerance, heterogeneity, innovative therapy, personalized medicine

Magy Belorv Arch 2015; 68: 121–126.

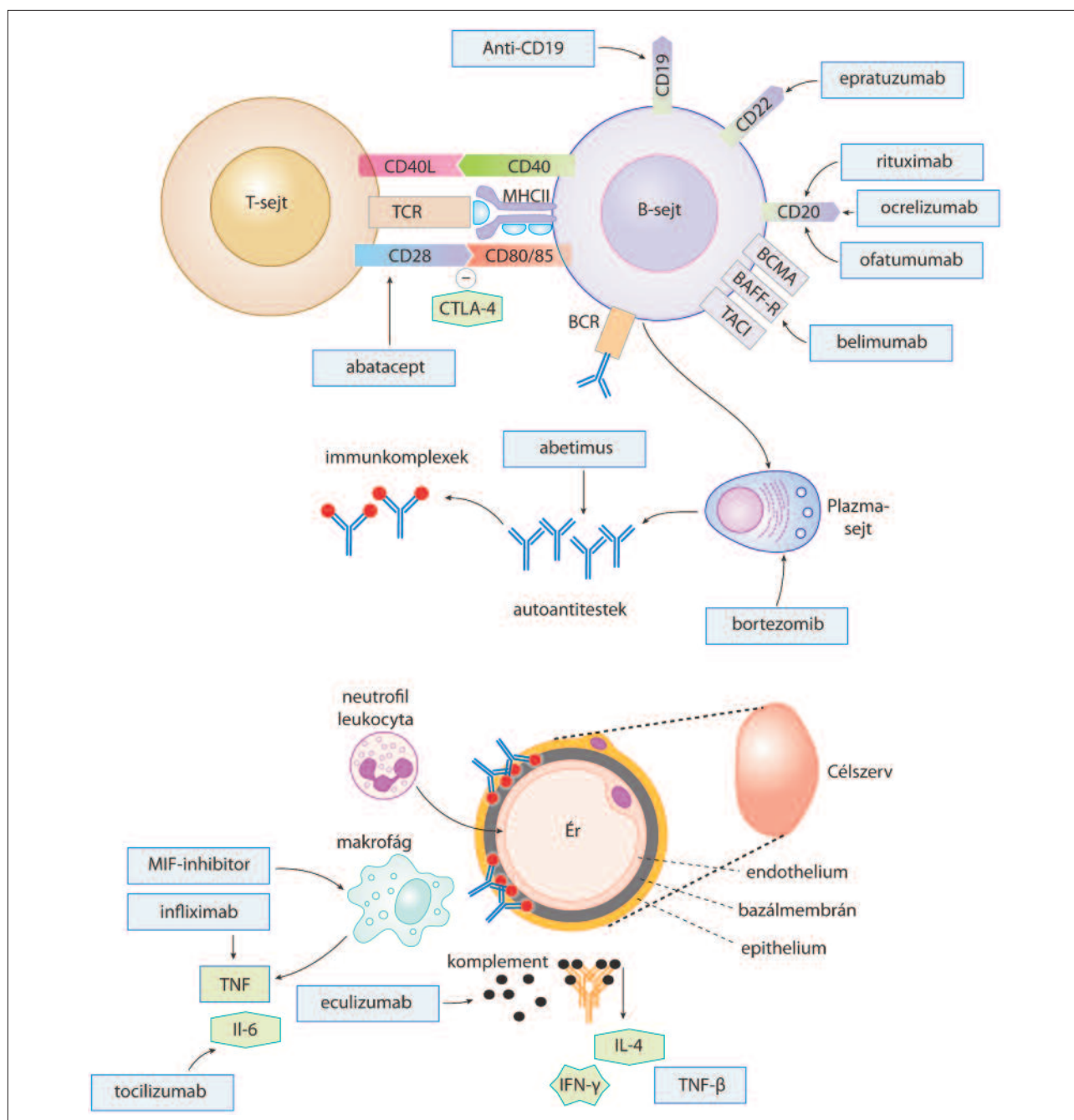
Az autoimmun betegségek kialakulásának hipotézise

Az immunrendszer alapvető feladata a saját és nem saját, vagy megváltozott saját antigének felismerése és megkülönböztetése. Utóbbiak eliminálása, míg az előbbivel szembeni tolerancia kialakítása a cél. Ha ebben a folyamatban zavar lép fel, a kórosan csökkent működés immundeficienciákhoz vezet. Idegen antigénnel szembeni fokozott válasz allergiás betegségek, saját antigénnel szembeni reakció autoimmun betegségek kialakulását eredményezi.

Az immunválasz alapegysége az immunológiai szinapszis, amelyet az antigénprezentáló sejt és a T-lymphocytá alkotnak (1. ábra). Megfelelő aktiválódáshoz három jel szükséges: 1. Processzált antigén-peptid bemutatása MHC-fehérjével a T-sejt receptor-nak, 2. kostimulációs molekulapárok kapcsolódása, 3.

citokinek, amelyek forrása kezdetben a mintázatfelismerő receptorokon keresztül aktiválódó antigénprezentáló sejt. A citokinek mintázata befolyásolja a kialakuló immunválasz (humorális vagy celluláris) jellegét azáltal, hogy a T-sejtek eltérő irányú differenciálódását eredményezi. Ha fokozott az antigénkinálat (pl. fokozott apoptózis, nekrosis), korábban szekvesztrált antigének kerülnek felszínre (pl. szimpátiás ophthalmia, heresérülés), neoepitópok alakulnak ki (gyógyszer vagy infekció hatására), molekuláris mimikri áll fenn (pl. febris rheumatica), fokozott az MHC- vagy a kostimulációs molekulák expressziója (fertőzésben), MHC-t egyébként nem expresszáló sejtek MHC-t jelenítenek meg (pl. Sjögren-kórban az epithelitis) vagy valamilyen ok miatt proinflammatorikus a citokinmilió, ez autoimmun válasz kialakulásához vezet, és az immuntolerancia megszűnését eredményezi.

A tolerancia mechanizmusai centrálisan és periféri-



1. ábra. Az immunológiai szinapszis és az immunválasz befolyásolásának elvi és gyakorlati lehetőségei

ásan, sőt még szöveti szinten is zajlanak. Ezek között szerepel a deléció, anergia, ignorancia, vétő, idiotipushálózat vagy a regulátor tevékenység. Így például szisztémás lupus erythematosusban (SLE) ismert, hogy csökken a CD4+/CD25+/Foxp3+ reguláló T-sejtek száma.¹⁶ Az addig fiziológiás autoimmunitást patológiás autoimmun válasz váltja fel. Ismert, hogy a betegségek tüneteit már évekkal megelőzően kóros autoantitestek mutathatók ki – ilyenek például rheumatoid arthritisben (RA) az anti-CCP vagy SLE-ben az

anti-dsDNS¹³ –, végül a klinikai tünetek megjelenésével manifeszt kórképek alakulnak ki. Ez a hosszan tartó folyamat genetikailag fogékony egyéneknél jön létre epigenetikai módosulások és iniciatív faktorok hatására. A hajlamot megteremtő gének között szerepelnek az MHC I és II gének, valamint az immunregulációt, apoptózist, citokintermelést szabályozó fehérjéket kódoló gének.³ Epigenetikai módosulásokat először SLE-ben írtak le (DNS-hipometiláció, hisztonecetiláció stb.), majd RA-ban a citrullináció jelentőségét

tárták fel.⁷ A környezeti hatások közül kiemelkedő a dohányzás negatív szerepe (RA), az ultraibolya sugárzás (SLE), a hidegártalom, a gyógyszerek, vegyszerek (drogindukált lupus, szisztémás sclerosis – SSc) és a hormonális hatások (főként hidroxilált ösztrogének) szerepe.

Az autoimmun betegségek osztályozása, közös és egyéni tulajdonságaik

Az autoimmun betegségek sokszínűek, heterogének, ezeket attól függően, hogy mi a vezető antigén, általában szisztémás, szerv- vagy sejtspecifikus formákba sorolhatjuk (*1. táblázat*). Az utóbbiakat valamely szerv vagy sejt meghatározott antigénje ellen irányuló humorális vagy sejtmediált immunválasz jellemzi, míg az előbbi esetben általános sejtalkotók képezik az immunválasz célpontját (pl. dsDNS stb.), így nem meglepő, hogy több szervet érintenek.

Jelen munkában a szisztémás autoimmun kórképekre koncentrálnak, mert főként ezek tartoznak a klinikai immunológia és a reumatológia tárgykörébe. Ezeknek a betegségeknek számos hasonló tulajdonságuk van, mint például a genetikai meghatározottság, a jellemző trigger tényezők, a női dominancia és az eltérő prognózisú alcsoportok. Hasonló továbbá, hogy vannak marker autoantitestek, kedvező a kortikoszteroidra adott válasz, változó a betegségaktivitás, ugyanakkor a kialakuló krónikus szervi károsodások az idő előrehaladtával csak halmozódnak.⁹ Pontosan a terápia megválasztása és hatásának leérése miatt fontos, hogy az aktivitást és a krónikus károsodást számszerű formában tudjuk kifejezni. Az aktivitás megítélésére általában összetett indexeket használunk, mint pl. RA-ban a DAS28, SLE-ben a SELENA-SLEDAI és a BILAG, vagy primer szisztémás vasculitisekben a BVAS. Ezek alapján megfogalmazható a remisszió, a relapszus és a terápia célja.⁴

A szisztémás autoimmun betegségek számos hasonlóságuk ellenére egyéni arculattal és betegség-specifikus sajátosságokkal bírnak. Ilyenek például a

betegség-specifikus bőrtünetek (SLE, dermatomyositis). Eltérő lehet a női dominancia mértéke (SLE – 9 : 1, polymyositis – 3 : 1), az első tünetek jelentkezésének ideje (SLE: 20–30 év, Ssc: 30–40 év, Sjögren-kór: 40–50 év), a patomechanizmus (humorális vagy sejtmediált), a primer immunreakció helye (érrendszer, izom, bőr stb.), az autoantitest-profil és az érintett szervek (SLE, antifoszfolipid szindróma, vasculitisek a leginkább szisztémásak, a Sjögren-kór többnyire glandularis, ritkán extraglandularis tünetekkel jár, polymyositisben dominál az izmok érintettsége, de extraskeletális manifestációk is kialakulhatnak). Éppen a klinikai heterogenitás miatt szükséges ún. klasszifikációs kritériumok kidolgozása, amelyek alapján egy adott tünetcsoport besorolható valamely jól definiált autoimmun betegségbe.^{8, 17, 18}

A kezelés lehetőségei, általános elvek

Mivel a szisztémás autoimmun betegségek multikauzális kórképek, nem gyógyíthatók meg véglegesen (hiszen pl. a fogékonyságot megteremtő genetikai háttér az élet során nem változik), de kezelhetők. Éppen a multifaktoriális eredet miatt nem beszélhetünk oki kezeléstről, hiszen az egyik faktor megszüntetése mellett még mindig marad néhány másik. Fontos alapelv az ismert és befolyásolható provokáló tényezők kiiktatása. Így például RA-ban és Raynaud-szindrómában a dohányzás elhagyása elemi feltétel. SLE-ben és dermatomyositisben a napfény és az ultraibolya sugárzás mellőzése kívánatos. Adott betegséget provokáló gyógyszer másikkal való helyettesítése szükséges (pl. sztatinok – myositis, methotrexat – alveolitis, magas ösztrogéntartalmú fogamzásgátlók – antifoszfolipid szindróma esetén). Lehetőség szerint kerülni kell a nagy fertőzésveszélyű munkahelyeket, az elemi higiénés rendszabályokat be kell tartani. Célszerű a betegség inaktív szakában a nemzetközi ajánlásoknak megfelelő védőoltások beadatása (élő gyengített vakcina azonban nem adható) és a környezet oltása. A kialakult fertőzés mielőbbi megfelelő antimikrobás kezelése

1. táblázat. Az autoimmun betegségek rendszerezése

Szisztémás	Sejtspecifikus	Szervspecifikus
Szisztémás lupus erythematosus	Primer biliaris cirrhosis	Myasthenia gravis
Dermato-/polymyositis	Polychondritis	Pemphigus
Rheumatoid arthritis	Sclerosis multiplex	Autoimmun hepatitis
Szisztémás sclerosis	Uveitis	Hashimoto-thyreoiditis
Sjögren-kór	ITP	Basedow-Graves-kór
Kevert kötőszöveti betegség	Autoimmun haemolysis	Diabetes mellitus
Nem differenciált collagenosis	Immunneutropenia	
Primer szisztémás vasculitisek		
Antifoszfolipid szindróma		

indokolt, mivel a fertőzések a gyulladásos citokin környezet fenntartásával vagy molekuláris mimikri vagy más mechanizmusok révén fellobbanthatják, vagy súlyosbíthatják az autoimmun betegség tüneteit.

A gyógyszeres kezelés két alappillére az aktív szakban alkalmazott, erősebb inaktív kezelés, illetve a terápiás cél elérése után adandó fenntartó kezelés, amelynek tartama az alapbetegség súlyosságától függ. Az inaktív kezelés legelfogadottabb készítményeit a kortikoszteroidok jelentik, amelyekre az esetek legnagyobb hányadában jó a terápiás válasz. A betegség súlyosságától függően kezdeti dózisa 1-2 mg/kg lehet parenteralisan, vagy akár három egymás utáni napon 1000–1000 mg methylprednisolon infúzióban. Enyhébb esetekben 0,5–1 mg/kg is elegendő. Az adagot fokozatosan kell csökkenteni, és el kell hagyni, vagy a legkisebb hatékony fenntartó dózist ki kell titrálni. Bizonyos kórformákban, így pl. SLE-ben diffúz proliferatív nephritisben, központi idegrendszeri érintettség esetén vagy ANCA-asszociált vasculitisekben (AAV) elsőként cyclophosphamidot kell adni. A kórképtől függően ennek alkalmazása, dozírozása is differenciáltabbá vált: adható havonta 0,75–1,0 g/m² havi bolusokban 6 hónapig, vagy az EURO-LUPUS protokoll alapján kéthetente 500 mg egyszeri bolusokban 3 hónapig, AAV-ben kéthetente 15 mg/kg az ajánlott dózis.^{5,6} Lupus nephritisben ma már igazolást nyert, hogy a mikofenolsav és származékai (mycophenolat mofetil) inaktív adagban egyenlően hatékonyak a cyclophosphamiddal, és mellékhatásprofiljuk kedvezőbb (nincs csontvelő- és ivarsejt-toxicitás).² Ha az aktivitás nem okoz súlyos szervi érintettséget, akkor hatásos lehet az azathioprin, a methotrexat vagy serositisekben a nem szteroid gyulladásgátlók. Ez utóbbiak tartós adagolásától azonban más esetekhez hasonlóan autoimmun betegségekben is tartózkodni kell.

A fenti gyógyszerek a fenntartó terápiában is alkalmazhatók. Adhatók még antimaláriás szerek, ciclosporin A, rapamicin, intravénás immunglobulin. Mivel a szisztémás autoimmun betegségek – az RA és Sjögren-kór kivételével – a ritka betegségek közé sorolhatók, ezekkel a tradicionálisnak mondható immunmoduláns gyógyszerekkel nem történt kellő számú randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálat. Így vonatkozásukban tapasztalati tényekkel rendelkezünk, de evidenciák alapuló adataink nincsenek. Az újabb fejlesztések a mai kor elvárásai alapján viszont megkövetelik ilyen jellegű tanulmányok lefolytatását.

A gyógyszeres kezelés harmadik pillérét a szupportív terápia jelenti. Idesorolhatjuk az addicionális immunmoduláns hatású D-vitamint és a sztatinokat,¹ vagy a kortikoszteroidok mellékhatásainak kivédésére adott káliumot, kalciumot, savcsökkentőket, továbbá az autoimmun kórképekben a fokozott gyakoriságú kardiovaszkuláris események primer profilaxisát. Ha osteoporosis kialakult, a megfelelő módon kell kezelni. Hasonlóképpen a megfelelő testsúly- és vérnyomáskontroll és a metabolikus társbetegségek kezelése,

sz. e. antiepileptikumok, pszichiátriai gyógyszerek adása is ide sorolható.

A személyre szabott terápiaválasztás szempontjai

Az autoimmun betegségek eltérő klinikai fenotípusúak, ezért a kezelést egyénre szabottan kell megválasztani. A terápiának alkalmazkodnia kell a betegség súlyosságához, az aktuális aktivitáshoz, a háttérben zajló patogenetikai folyamatokhoz, az ismert prognosztikai faktorokhoz, a társbetegségekhez és egyéb tényezőkhez is (2. táblázat). A terjedelmi korlátok miatt a tel-

2. táblázat. Az individuális terápiaválasztást befolyásoló tényezők

A kórkép és a háttérben zajló immunpatológiai folyamatok
Alcsoport
Aktivitás
Súlyosság
Prognosztikai faktorok
Egyéni intolerancia, farmakogenetikai sajátosságok
Társbetegségek

jesség igénye nélkül néhány példát mutatunk be. Az antifoszfolipid szindróma (APS) és az SSc nem a klasszikus immunkomplex-mediált kórképek közé tartoznak. APS-ben az endotheldiszfunkció, -aktiváció és atherothromboticus folyamatok dominálnak, ezért kezelésében meghatározók a trombocitaaggregáció-gátlók és az antikoaguláns készítmények. SSc-ben az immunpatológiai folyamatok mellett kiterjedt fibrózis uralja a klinikai képet, és markáns vaszkuláris, a mikrocirkulációt érintő események zajlanak. Hatékony antifibrotikus kezeléssel továbbra sem rendelkezünk, azonban a vaszkuláris folyamatok intenzitásának csökkentését segítik a hemoreológiai terápiák (pl. pentoxiphyllin), a kalciumcsatorna-blokkolók, a prosztaciklin és analógjai, az endotelinreceptor-antagonisták, a foszfodiészteráz-gátlók és néhány újabb hatásmechanizmusú készítmény. Kifejezetten tartózkodni kell a kortikoszteroidtól annak scleroderma renalis krízist provokáló hatása miatt. Egy adott betegség eltérő prognózisú alcsoportjaiban eltérő a terápiás teendő. Csak glandularis tünetekkel járó Sjögren-kórban nem szükséges immunszuppresszív kezelés, míg extraglandularis manifesztációk, különösen vasculitis, mononeuropathia esetén akár cyclophosphamid adása is indokolt lehet. Szisztémás sclerosis diffúz bőrtünetei mellett gyakoribbak a belső szervi manifesztációk, és pl. az aktív alveolitis cyclophosphamidkezelést igényel. Ismert, hogy SLE-ben, Sjögren-kórban és RA-ban is nagy a non-Hodgkin-lymphoma kialakulásának kockázata.¹¹ Ha ez már kialakult, az onkohematológiai protokollban érdemes rituximabot adni, mert ez előnyösen

befolyásolja az autoimmun alapbetegség tüneteit is. A myositis csoportban, ha a tünetek daganathoz társulnak, akkor elődleges az onkológiai kezelés. Különösen myositisspecifikus autoantitestek jelenlétében rendszerint súlyosabb a kórlefolyás, gyakoribbak az extraskeletális manifesztációk (tüdő-, szívizom-érintettség stb.), és ez agresszívebb kezelést von maga után.

Nem elhanyagolható, hogy egy adott betegség még aktív, vagy már kiegétt, és a maradványtünetek állnak-e az előtérben. Így például kiegétt RA-ban sokkal nagyobb szerepe van a fizioterápiának és a fájdalomcsillapításnak, mint az aktív gyulladásgátlásnak. Kiegétt, glomerularis sclerosist okozó lupus nephritisben, szemben az aktív diffúz proliferatív formával, nincs értelme antiproliferatív, kemoterápiás szert adni, inkább a megfelelő szupportív kezelés nyújthatja meg a dialízis szükségességéig terjedő időt. Tekintetbe kell venni az ismert negatív prognosztikai faktorokat is, mint például RA-ban a shared epitópot, a citrullinált peptidok elleni autoantitestet, a reumatoid faktort, a dohányzást és a magas CRP-t.¹² Az SLE súlyosabb lefolyású férfiakban, afroamerikai rasszban (ezért tér el a lupus nephritis kezelésének protokollja az USA-ban és Európában), valamint gyermekkorban. Befolyásolják a terápiát az egyéni érzékenység, a gyógyszer-intolerancia és a farmakogenetikai sajátosságok (pl. azathioprin: TPMT-státusz) is. Tekintetbe kell venni a társbetegségeket (pl. HCV-asszociált cryoglobulinaemiás vasculitis, diabetes, kardiovaszkuláris komorbiditás, lymphomák, egyéb tumorok, infekciók, tuberculosis stb.).

Innovatív, új hatásmechanizmusú készítmények, biológiai terápiák

A konvencionális immunszuppresszív szerek differenciálabb alkalmazása hatékonyabbá tette a terápiát, azonban a betegek egy jelentős hányada nem reagál ezekre a kezelésekre. Tudjuk azt is, hogy némely készítmény toxicitása jelentős, mellékhatásprofilja kedvezőtlen. Ezek tették szükségessé újabb, innovatív készítmények kutatását és gyakorlati alkalmazását. Forradalmi áttörést jelentenek a biológiai terápia készítményei, amelyek előállítására élő szervezetek felhasználásával történik. Ezek meghatározott célpont ellen termeltetett monoklonális antitestek vagy ún. fúziós proteinek. Hatásukból következik, hogy célzottak, ezért hatékonyabbak és mellékhatásaik is kedvezőbbek. Bár nem tekinthetők oki terápiának, az autoimmun gyulladásos folyamat egy meghatározott lépését szelektíven blokkolják vagy serkentik.

Elsőként a citokinek gátlása hozott eredményt. Jelenleg öt TNF-alfa-gátló és az IL-6 receptora elleni monoklonális antitest van kereskedelmi forgalomban, és az autoimmun betegségek közül reumatoid arthritisben vannak törzskönyveztve. Az IL-6 blokkolását az EULAR legújabb ajánlása szerint nagyér-vasculitisben is hatékonynak találták. Az interferon-alfa gátlása még csak a kipróbálás fázisában tart, de ígéretes lupusban

és polymyositisben. Más citokinek is célponként szolgálhatnak, pl. az IL-1 β , az IL-18, az IL-17, az IL-23. Mivel a szisztémás autoimmun betegségek többségében a kórosan fokozott B-sejt-aktivációnak szerepe van a patogenezisben, a B-sejtek gátlása is megoldást jelenthet. Legrégebben a B-sejteket depletáló rituximabot próbálták ki, amelyet ma már törzskönyvezték az ANCA-asszociált vasculitisek kezelésére.¹⁴ Indikáción túl eredményesen alkalmazható terápiarefrakter SLE-ben és más autoimmun kórképekben is.¹⁵ Gátolhatjuk a B-sejteket aktiváló faktorokat és receptoraikat, mint pl. a B-sejt-aktiváló faktort (BAFF), vagy a proliferációt indukáló ligandot (APRIL). Ezek közül a BAFF elleni monoklonális antitestet törzskönyvezték közepesen súlyos és súlyos, szeropozitív SLE kezelésére. Gátló szignált erősít fel a CD22-es molekula elleni monoklonális antitest, az epratuzumab, amely lupusban III. fázisú klinikai kipróbálás alatt van.

Mind a B-, mind a T-sejtek tekintetében fontos a megfelelő aktivációhoz a kostimulációs molekulák kapcsolódása. Ezek újabb terápiás célpontot jelentenek. A CD40–CD40L blokkolása a gyakorlatban nem vezetett eredményre, azonban a CD28–CD80/86 blokkolása CTLA-4 immunglobulinnal hatékonyan bizonyult, és abatacept néven törzskönyvileg adható RA-ban, polyarticularis lefolyású juvenilis idiopathiás arthritisben és kipróbálása alatt áll SLE-ben is. Mindezekon túl számos egyéb elvi lehetőség kínálkozik az autoimmun betegségek kór folyamatának megakadályozására, amelyben szerepet kapnak kis molekulájú szintetikus immunmoduláns peptidok és más kis molekulák. Ezek közül a JAK- és tirozinkináz-gátlók állnak legközelebb a gyakorlati alkalmazáshoz. Felmerül azonban más kinázok, sejten belüli jelátvivő molekulák serkentésének vagy gátlásának lehetősége. Racionális feltételezni a toll-like receptorok blokkolásának előnyét, és erre is irányul fejlesztés.^{10, 19}

Összefoglalva elmondhatjuk, hogy az autoimmun betegségek kezelésének alkalmazkodnia kell a kórképek heterogenitásához. Lehetőség szerint személyre szabottnak kell választani, ami nem mond ellent annak, hogy a választás szempontjait evidencián alapuló adatok határozzák meg. A hagyományos immunszuppresszív szerek differenciálabb alkalmazása hatékonyabbá teheti a kezelést. Az újabb innovatív készítmények, a gyakorlatban már alkalmazott biológiai terápiák pedig eddig nem remélt terápiás célok eltérését tehetik lehetővé.

Irodalom

1. Amital H, Szekanecz Z, Szücs G, Dankó K, Nagy E, Csépany T, Kiss E, Rovensky J, Tuchynova A, Kozakova D, Doria A, Corocher N, Agmon-Levin N, Barak V, Orbach H, Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y: Serum concentrations of 25-OH vitamin D in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) are inversely related to disease activity: is it time to routinely supplement patients with SLE with vitamin D? *Ann Rheum Dis* 2010; **69**: 1155-1157.

2. Appel GB, Contreras G, Dooley MA, Ginzler EM, Isenberg D, Jayne D, Li LS, Mysler E, Sánchez-Guerrero J, Solomons N, Wofsy D; Aspreva Lupus Management Study Group: Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2009; **20**: 1103-1112.
3. Dai C, Deng Y, Quinlan A, Gaskin F, Tsao BP, Fu SM: Genetics of systemic lupus erythematosus: immune responses and end organ resistance to damage. *Curr Opin Immunol* 2014; **31**: 87-96.
4. Furie R, Petri MA, Strand V, Gladman DD, Zhong ZJ, Freimuth WW; BLISS-52 and BLISS-76 Study Groups: Clinical, laboratory and health-related quality of life correlates of Systemic Lupus Erythematosus Responder Index response: a post hoc analysis of the phase 3 belimumab trials. *Lupus Sci Med* 2014 Jun 26;1(1):e000031. doi: 10.1136/lupus-2014-000031
5. Geetha D, Specks U, Stone JH, Merkel PA, Seo P, Spiera R, Langford CA, Hoffman GS, Kallenberg CG, St Clair EW, Fessler BJ, Ding L, Tchao NK, Ikle D, Jepson B, Brunetta P, Fervenza FC; for the Rituximab for ANCA-Associated Vasculitis Immune Tolerance Network Research Group: Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis with renal involvement. *J Am Soc Nephrol* 2014 Nov 7. pii: ASN.2014010046
6. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, Garrido Ed Ede R, Danieli MG, Abramovicz D, Blockmans D, Mathieu A, Direskeneli H, Galeazzi M, Gül A, Levy Y, Petera P, Popovic R, Petrovic R, Sinico RA, Cattaneo R, Font J, Depresseux G, Cosyns JP, Cervera R: Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 2002; **46**: 2121-2131.
7. Ikari K, Yano K, Yoshida S, Taniguchi A, Yamanaka H, Momohara S: Response to peptidyl arginine deiminase type IV (PADI4) haplotypes interact with shared epitope regardless of anti-cyclic citrullinated peptide antibody or erosive joint status in rheumatoid arthritis: a case control study. *Arthritis Res Ther* 2014; **16**: 422. doi: 10.1186/s13075-014-0422-3
8. Khan I, Watts RA: Classification of ANCA-associated vasculitis. *Curr Rheumatol Rep* 2013; **15**: 383. doi: 10.1007/s11926-013-0383-6.
9. Kiss E, Dankó K, Sütő G, Zeher M: Autoimmun betegségek azonos és eltérő sajátosságai. *Orv Hetil* 2007; **148** (Suppl 1): 44-51.
10. Kiss E, Szodoray P: Novel therapeutic approaches in systemic lupus erythematosus. *Front Biosci (Schol Ed)* 2010; **2**: 221-228.
11. Kovács L, Szodoray P, Kiss E: Secondary tumours in Sjögren's syndrome. *Autoimmun Rev* 2010; **9**: 203-206.
12. Krabben A, Huizinga TW, Mil AH: Biomarkers for radiographic progression in rheumatoid arthritis. *Curr Pharm Des* 2015; **21**: 147-169.
13. McClain MT, Arbuckle MR, Heinlen LD, Dennis GJ, Roebuck J, Rubertone MV, Harley JB, James JA: The prevalence, onset, and clinical significance of antiphospholipid antibodies prior to diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2004; **50**: 1226-1232.
14. Miloslavsky EM, Specks U, Merkel PA, Seo P, Spiera R, Langford CA, Hoffman GS, Kallenberg CG, St Clair EW, Tchao NK, Viviano L, Ding L, Iklé D, Villarreal M, Jepson B, Brunetta P, Allen NB, Fervenza FC, Geetha D, Keogh K, Kissin EY, Monach PA, Peikert T, Stegeman C, Ytterberg SR, Stone JH: Rituximab in ANCA-Associated Vasculitis-Immune Tolerance Network Research Group: Rituximab for the treatment of relapses in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2014; **66**: 3151-3159.
15. Mok CC: Current role of rituximab in systemic lupus erythematosus. *Int J Rheum Dis* 2014 Dec 19. doi: 10.1111/1756-185X.12463.
16. Ohl K, Tenbrock K: Regulatory T cells in systemic lupus erythematosus. *Eur J Immunol* 2014 Nov 6. doi: 10.1002/eji.201344280. [Epub ahead of print]
17. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, Bruce IN, Isenberg D, Wallace DJ, Nived O, Sturfelt G, Ramsey-Goldman R, Bae SC, Hanly JG, Sánchez-Guerrero J, Clarke A, Aranow C, Manzi S, Urowitz M, Gladman D, Kalunian K, Costner M, Werth VP, Zoma A, Bernatsky S, Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA, Jacobsen S, Buyon JP, Maddison P, Dooley MA, van Vollenhoven RF, Ginzler E, Stoll T, Peschken C, Jorizzo JL, Callen JP, Lim SS, Fessler BJ, Inanc M, Kamen DL, Rahman A, Steinsson K, Franks AG Jr, Sigler L, Hameed S, Fang H, Pham N, Brey R, Weisman MH, McGwin G Jr, Magder LS: Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012; **64**: 2677-2686.
18. van der Linden MP, Knevel R, Huizinga TW, van der Helm-van Mil AH: Classification of rheumatoid arthritis: comparison of the 1987 American College of Rheumatology criteria and the 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism criteria. *Arthritis Rheum* 2011; **63**: 37-42.
19. Weinblatt ME, Genovese MC, Ho M, Hollis S, Rosiak-Jedrychowicz K, Kavanaugh A, Millson DS, Leon G, Wang M, van der Heijde D: Effects of fostamatinib, an oral spleen tyrosine kinase inhibitor, in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate: results from a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum* 2014; **66**: 3255-3264.

Levelezési cím: Dr. Kiss Emese
 Országos Rematológiai és Fizioterápiás Intézet
 1023 Budapest, Frankel Leó út 38-40.
 E-mail: drkisseme@freemail.hu

A BIOLÓGIAI TERÁPIA JELENTŐSÉGE AZ ARTHRITISEK KEZELÉSÉBEN

Dr. Poór Gyula

Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet
Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Reumatológiai és Fizioterápiás Tanszéki Csoport
Magyar Orvostársaságok és Egyesületek Szövetsége

ÖSSZEFOGLALÁS: A különböző típusú arthritisek a mozgásszervi betegségek legsúlyosabb csoportját képezik. Ezen betegek szakellátása Magyarországon arthritis centrumokban történik, naprakész diagnosztikai, prognosztikai és terápiás módszerek felhasználásával. Az immunológiai háttérű arthritisek kezelésében az először a reumatológiában alkalmazott biológiai terápiával az egészségfüggő életminőség biztosítása terén valódi áttörést sikerült elérni. A biológikumok közül a legelterjedtebbek a tumor nekrosis faktor- α (TNF- α)-gátló molekulák, de az interleukin antagonistákat, valamint a T- és B-sejt-gátló szereket is eredményesen használják. A biológiai terápiás készítmények hazai reumatológiai alkalmazása messze megelőzi a közép-kelet-európai országok felhasználását, és közelíti az Európai Unió országainak átlagához.

Kulcsszavak: ízületi gyulladások, arthritiscentrumok, naprakész diagnosztika és kezelés, áttörés biológiai terápiával

Poór Gy: SIGNIFICANCE OF BIOLOGIC THERAPY IN THE TREATMENT OF ARTHRITIDES

SUMMARY: Different types of arthritis represent the most serious group of musculoskeletal diseases. Management of these patients is conducted in arthritis centres in Hungary according to updated diagnostic, prognostic and therapeutic methods. In the treatment of arthritides of immunological background a real breakthrough has been achieved in health-related quality of life by using biologic therapy, first used in rheumatology. The most widely used biologics are tumor necrosis factor (TNF) alpha antagonists however, treatment with interleukin inhibitors as well as T- and B-cell-blockers are also successful. The access to biologics in rheumatology in Hungary is much higher than that in Central-Eastern European countries and it is approaching the average of the countries of European Union.

Keywords: different types of arthritis, arthritis centres, updated diagnostics and treatment, breakthrough with biologic therapy

Magy Belorv Arch 2015; 68: 127–131.

A reumatológiai betegségek világszerte kiemelkedő és egyre növekvő népegészségügyi problémát jelentenek, ami komoly terhet ró az egyénre, a családra és a társadalomra egyaránt. Ennek oka nemcsak a betegségek nagy számában, hanem az általuk okozott tartós életminőség-romlásban, rokkantságban és keresőképtelenségben, valamint az extrém költségekben is keresendő. Nem árt leszögezni azt sem, hogy egyes mozgásszervi kórképek jelentős halálozással járnak, gondoljunk csak például az osteoporosis talaján kialakuló combnyaktáji törések utáni, vagy a szisztémás autoimmun betegségekhez, illetve a rheumatoid arthritishez társuló magas mortalitásra.

A XXI. század elejére alapvetően kettévált a reumatológiai betegellátó tevékenység, mégpedig az első-

sorban degeneratív kórképekkel foglalkozó és a fizio-balneoterápiás kezeléseket preferáló „hagyományos” szakrendelőkre és kórházi osztályokra, valamint a gyulladásos és metabolikus kórképeket járó- és fekvő-beteg-ellátás keretében egyaránt kezelő felkészült központokra.

Arthritisek és centrumhálózati kezelésük

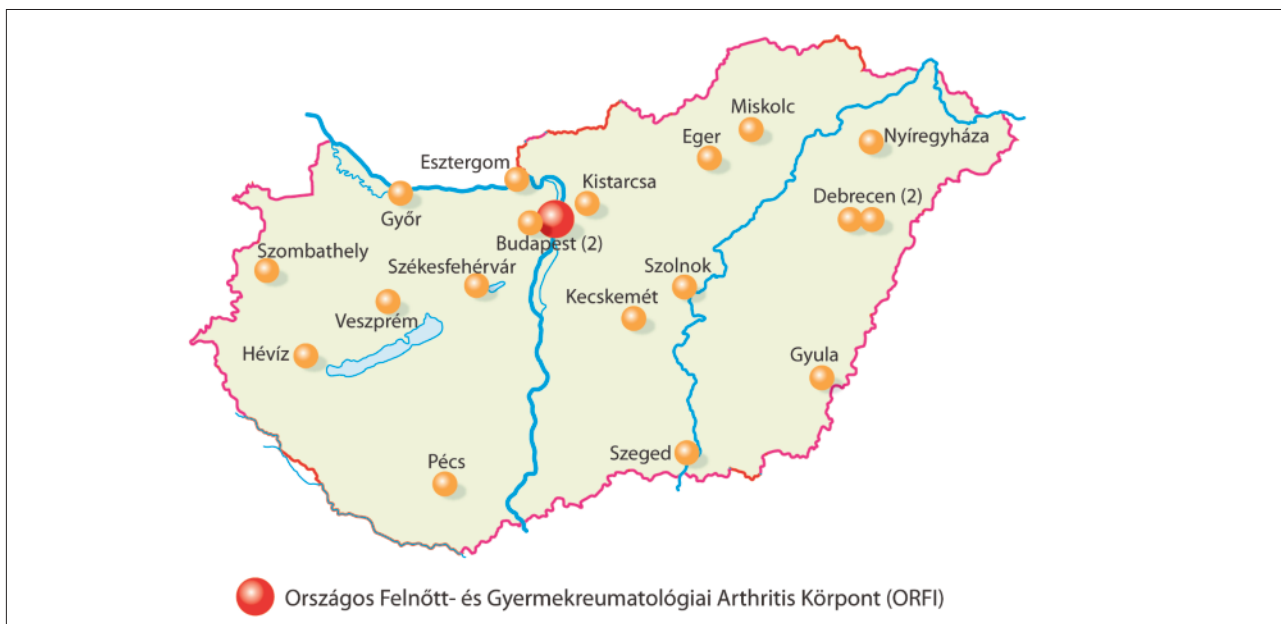
A hazánkban mintegy 130–150 ezres betegszámot kitevő ízületi gyulladások (arthritisek) közül a legfontosabb az immunológiai háttérű, krónikus, progresszív sokízületi gyulladás, a rheumatoid arthritis (RA), amely elpusztítva az ízületi porcot és csontot súlyos deformitást, mozgáskorlátozottságot, belső szervi szö-

vődményeket idézhet elő, és a betegek fizikai, pszichés és anyagi elnyomódásához vezethet. A betegség gyermekkori változata (juvenilis idiopathiás arthritis, JIA) ezeken túlmenően a gyermekek életteni növekedését és fejlődését is gátolja, ezért a fiatalkori arthritisben szenvedő gyermekek testileg visszamaradottak lehetnek. Az arthritis psoriatica (APs) vagy a gerinc elmerevedésével járó spondylitis ankylopoetica (SpA) szintén súlyos mozgáskorlátozottságot okozhat, a köszvény (arthritis urica) emellett kiterjedt belső szervi szövődeményekkel járhat. Ezen betegségek szinte kivétel nélkül a fiatal-középkorú korosztályt veszélyeztetik. Ízületi gyulladásal járhatnak a különböző szisztémás autoimmun betegségek (szisztémás lupus erythematosus, Sjögren-szindróma, szisztémás sclerosis, dermatomyositis stb.), valamint a különböző infekciózus és reaktív folyamatok is.¹³

Az arthritisek kezelése komoly szaktudást és anyagi ráfordítást igényel, ami centralizált szakorvosi ellátást tesz szükségessé. Ezért az „Egészség Évtizede Népegészségügyi Program Mozgásszervi Alprogramja” keretében az ORFI arthritis munkacsoportja 2003-ban kidolgozta a hazai arthritis centrumhálózat felállításának tervét.¹⁴ Ezt követően az ORFI mint országos felnőtt- és gyermekreumatológiai arthritis központ irányításával, a személyi és tárgyi feltételek, a szakmai környezet és a globális alkalmasság figyelembevételével kiépült az arthritiscentrumok hálózata, amely országosan ma már húsz felkészült szakambulanciát és osztályt jelent (1. ábra). A rendszer célja az, hogy az ízületi gyulladásban szenvedők lakóhelyükhöz közel jussanak európai szintű szakorvosi ellátáshoz. Fontos az itt dolgozó szakszemélyzet (orvosok, asszisztensek,

nővérek, gyógytornászok stb.) folyamatos továbbképzése és a szakmai irányelvek frissen tartása.^{15, 16}

A centrumokban a legérzékenyebb laboratóriumi (immunológiai, molekulárgenetikai, bakteriológiai és kristály-), illetve képalkotó (konvencionális röntgen, ízületi szonográfia, MRI) vizsgálatok segítségével korai és biztos diagnózisra törekszünk, emellett prognosztikai markerekkel a súlyos kimenetelű eseteket is igyekszünk azonosítani.⁵ A gyógyszeres terápiában nem szteroid gyulladásgátlókat vagy kortikoszteroidokat önállóan csak a diagnózis felállításáig adunk. Azt követően a terápiás időablakot (a betegség kezdetétől számított 6–18 hónap) kihasználva korai és erélyes, szintetikus betegségmódosító kezeléseket (synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs, sDMARD) alkalmazunk, elsősorban nagy dózisu metotrexatot (15–25 mg/hét), leflunomidot vagy különböző DMARD kombinációkat. Ezek három hónap utáni eredménytelensége esetén van lehetőségünk célzottan ható biológiai terápia alkalmazására, amellyel adott célértékek elérését (treat to target) tűzzük ki célul.¹⁹ Ez RA esetén a használt gyulladásos aktivitási index (disease activity score, DAS 28) alapján a remisszió (DAS 28 <2,6) vagy még elfogadható alternatívaként az alacsony betegségaktivitás (DAS 28 <3,2). A fenntartott klinikai remisszióval vagy alacsony betegségaktivitással ugyanis nemcsak a strukturális ízületi károsodások és azok funkcionális következményeinek a megelőzése a célunk, hanem a komorbiditások, elsősorban a kardiovaszkuláris szövődemények kockázatának csökkentése, a munkaképesség és szociális részvétel megtartása, és ezek által megfelelő hosszú távú egészségfüggő életminőség biztosítása (2. ábra).



1. ábra. Arthritis centrumhálózat Magyarországon



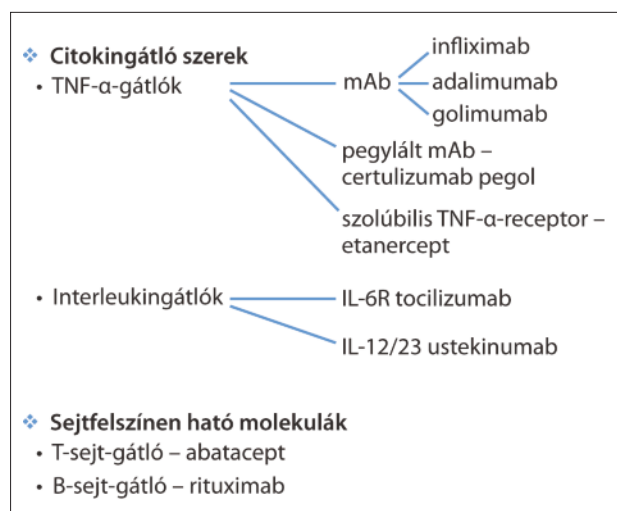
2. ábra. Terápiás célok arthritisek esetén

A biológiai terápia főbb jellemzői

A biológiai gyógyszerek (biológiai betegségmódosító szerek, bDMARD) élő szervezetek által termelt, biotechnológiai úton előállított fehérjemolekulák, melyek a szervezet működésébe a gyulladásos sejtermékek (pl. citokinek) vagy aktivált sejtek (T- és B-lymphocyták) immunológiai gátlása révén a kórfolyamat egy adott pontján, célzottan avatkoznak be.¹³

A biológiai készítményeket olyan arthritisek kezelésére használjuk, ahol a háttérben immunológiai természetű elváltozások állnak. Ezek a rheumatoid arthritis, a juvenilis idiopathiás arthritis, a psoriasisishoz társuló arthritis és a spondylitis ankylopetica. A betegségekben közös, hogy különböző patogenetikai folyamatok eredményeképpen fehérvérsejtek (T- és B-lymphocyták, monocyták) és makrofágok aktiválódnak, és gyulladáskeltő citokinfehérjék (pl. tumornekrózis faktor- α vagy interleukinok) termelődnek nagy mennyiségben, amelyek a szövetpusztítás fő elemei. A tumornekrózis faktor- α (TNF- α) gátlást először Maini és Feldmann alkalmazta RA-ban, ebben tehát a reumatológia úttörőként megelőzte a medicina más szakterületeit.^{2, 4}

Az arthritisek kezelésére használt biológikumok hatástani csoportosítását a 3. ábra mutatja. A felhasználást tekintve a molekulák közül a citokiningátló szerek dominálnak, közülük is a legkorábban alkalmazott TNF- α -gátlók. A jelenleg forgalomban lévő anti-TNF hatásmechanizmusú szerek a monoklonális ellenanyag infliximab, adalimumab, golimumab és certolizumab pegol, valamint a szolúbilis TNF- α -receptor etanercept. A TNF-inhibitorok – a többi biológikumhoz hasonlóan – szerkezetükben, féléletidejükben, adagolásukban és indikációikban egyaránt különböznek egymástól (1. táblázat). Az interleukin- (IL-) antagonisták



3. ábra. A reumatológiában jelenleg használt biológikumok hatástani felosztása

TNF: tumornekrózis faktor; IL: interleukin; mAb: monoklonális ellenanyag

kat az IL-6-receptor-gátló tocilizumab és az IL-12/23 gátló ustekinumab képviseli a terápiás palettán. A citokiningátlók mellett a T-sejt-kostimulációt antagonizáló abatacept, illetve a CD20+ B-sejteket blokkoló rituximab gyulladásgátló hatása vált be az arthritisek kezelésében.¹ A biológikumok hatékonyságát növeli, és az immunogenitást csökkenti az egyidejűleg adott methotrexat.¹⁸

A biológiai terápia javallatának felállításakor fontos és kötelező szempont a tuberculosis és a hepatitisz kizárása. Ellenjavallatot képeznek továbbá a bármilyen hátterű akut és krónikus infekciók, a demyelinisációs betegségek, a szisztémás lupus erythematosus, a tisztázatlan hematológiai vagy lymphoproliferatív betegségek, a NYHA szerinti III-IV. stádiumú szívelégtelenség, a tíz éven belüli malignus megbetegedések, illetve a terhesség és a szoptatás is.¹

A biológiai terápia eredményei

Az injekcióban és infúzióban adott készítmények nemcsak az igen fájdalmas gyulladásos tüneteket csökkentik minden korábbi szernél hatékonyabban, hanem meggátolják a betegség előremenetelét, és így megóvják a betegeket a rokkantságtól, a különböző szövödményektől és élettartamuk megrövidülésétől.^{3, 7} A korán felállított diagnózis birtokában megkezdett biológiai terápia a betegek életminőségén túl a munkavégzés, a fiatal és középkorú gyulladásos betegségben szenvedő személyek munkában tartása és munkához való visszatérésének elősegítése szempontjából is új perspektívákat vázolt fel.⁶ Az arthritises gyermekek számára a biológiai terápia megnyitja a teljes élet lehetőségét. Nemzetközi és hazai tapasztalatok alapján elmondható, hogy az elsőként adott vagy váltásként

1. táblázat. A Magyarországon forgalomban lévő TNF- α -gátlók legfontosabb jellemzői

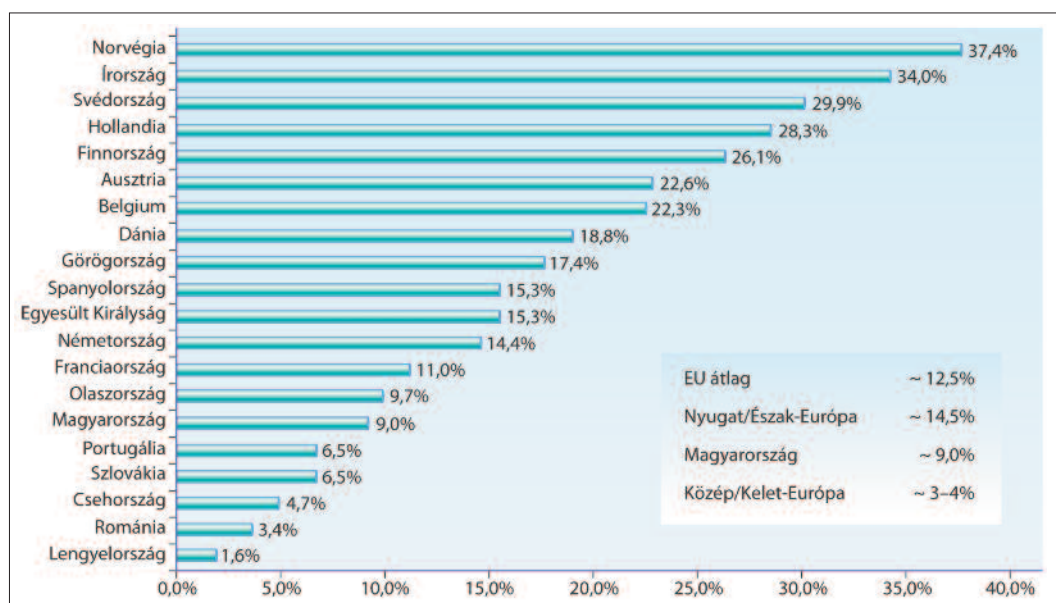
	Etanercept	Infliximab	Adalimumab	Golimumab	Certulizumab pegol
Szerkezet	Szulóbilis TNF- α -receptor + IgG1 humán rekombináns fúziós protein	Egér + humán kiméra anti-TNF- α monoklonális antitest	Humán anti-TNF- α monoklonális antitest	Humán IgG1 anti-TNF- α monoklonális antitest	Humanizált anti-TNF- α monoklonális antitest pegilált Fab' része
Féléletidő	4,8 nap	9,5 nap	12–14 nap	12 nap	14 nap
Adagolás	25 mg heti kétszer vagy 50 mg heti egyszer sc. injekció	3–5 mg/ttkg iv. infúzió a 0., 2., 6. héten, majd 8 hetente	40 mg kéthetente egyszer sc. injekció	50 mg havonta egyszer sc. injekció	200 mg kéthetente egyszer (első három alkalommal 2 x 200 mg) sc. injekció
Indikáció	JIA, RA, SpA, APS, psoriasis	RA, SpA, APS, psoriasis, Crohn-betegség, colitis ulcerosa	RA, SpA, APS, psoriasis, JIA, Crohn-betegség, colitis ulcerosa	RA, SpA, APS	RA, SpA, APS

(switch) alkalmazott készítményekkel az arthritisek mintegy kétharmadában érhető el a betegek számára elfogadható javulás.^{17, 19}

A biológiai gyógyszerek hazai társadalombiztosítási támogatása 2006-ban az arthritisek kezelésével vette kezdetét, amelyet a gasztroenterológiai és a bőrgyógyászati finanszírozás követett. A támogatás mértéke az elmúlt tíz évben folyamatosan 100%-os volt, ami kizárólag a centrumokban történő, kórházi tételes kategóriába sorolandó kezelések finanszírozására vonatkozik. A ma Magyarországon biológikumokkal kezelt több mint tízezer beteg közel háromnegyedét a felnőtt-

és gyermekkori arthritisek, elsősorban az RA-s betegek teszik ki. Ezeket követi a gasztroenterológiai, majd a bőrgyógyászati felhasználás.¹¹

A jelen biológiai terápiás helyzet európai összehasonlítása kedvéért egy példával szolgálhatunk. A különböző biológiai terápián lévő összes rheumatoid arthritises betegek aránya nálunk mintegy 9% (4. ábra), amivel közelítjük az Európai Unió országainak átlagát (12,5%). A jelenlegi felhasználással jóval meghaladjuk a közép-kelet-európai átlagot (3–4%), ugyanakkor azt is látnunk kell, hogy az arány Finnországban, Belgiumban vagy Ausztriában 20% feletti, míg Nor-



4. ábra. A biológiai terápián lévő rheumatoid arthritises betegek aránya különböző európai országokban

végiában, Svédországban vagy Írországban 30%-nál is magasabb.^{8, 12} Tehát az optimálisnak gondolt 40%-os arány eléréséig még bőven van helyünk az előrelépésre. Ehhez a finanszírozás bővítése mellett elsősorban a gyulladásos mozgásszervi betegeknek a szakcentrumokba történő mielőbbi eljutását, a betegutak lerövidítését kell elérnünk.

A közeljövő lehetőségei

Az arthritisek kezelése terén a molekuláris forradalom folytatódása és kiteljesedése várható, számos új biológikum klinikai gyógyszervizsgálata van folyamatban.¹⁰ Ezek részben a korábbi terápiás célpontokon más mechanizmussal ható, vagy korszerűbb szerek (pl. IL-1 β - és IL-6-gátló monoklonális ellenanyagok, B-sejt-gátlás CD20, CD19 és B-lymphocyt-stimuláló faktor gátló ellenanyagokkal) vagy új terápiás támadáspontokat vesznek célba (pl. IL-17A, IL-20, IL-21, dendritikus sejtek, kemokinek, adhézios molekulák, granulocyt-makrofág kolóniastimuláló faktor, adipocyták és adipokinek gátlása vagy Treg-sejtek stimulálása). A már elérhető infliximab biohasonló molekulák után folyamatosan számíthatunk újabb bioszimilerek megjelenésére is, amelyek az originátor molekulához szerkezetükben nagyon hasonló és funkcionálisan azzal egyenértékű készítmények. Használatukat a várhatóan alacsonyabb ár indokolja. Az innovatív szerek hatása kibővíthet a sejten belüli mechanizmusok, elsősorban a jelátvitel módosításával (pl. JAK-gátlás), ami a kis molekulású szintetikus, tehát nem biológiai gyógyszerek megtartott fontosságát támasztja alá.⁹ Ugyanakkor a későbbiekben a gyógyítás perszonalizálódhat, vagyis az adott betegben pontosan feltérképezett kóros kisiklás alapján választhatjuk majd meg a neki legmegfelelőbb készítményt.

Természetesen azt szeretnénk, ha a magyar mozgásszervi betegek, az eddigiekhez hasonlóan a jövőben is minden olyan hatékony készítményhez gyorsan és térítésmentesen hozzájutnának, amelyek megjelennek az európai gyógyszerpalettán. Mindez nemcsak az arthritises betegek, hanem az egész társadalom jól felfogott érdeke.

Irodalom

1. A Nemzeti Erőforrás Minisztérium szakmai protokollja az arthritisek kezeléséről szintetikus és biológiai betegségmódosító gyógyszerekkel. Egészségügyi Közlöny 2011; **61**: 1503-1521. (Update kiadás alatt)
2. Brennan FM, Chantry D, Jackson AM, Maini RN, Feldmann M: Cytokine production in culture by cells isolated from the synovial membrane. *J Autoimmun* 1989; **2** (Suppl): 177-186.
3. Dixon WG, Watson KD, Lunt M, Hyrich KL, Silman AJ, Symmons PM: Reduction in the incidence of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis who respond to anti-tumor necrosis

- factor α therapy: Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum* 2007; **56**: 2905-2912.
4. Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M, Long-Fox A, Charles P, Katsikis P, Brennan FM, Walker J, Bijl H, Ghayab J: Treatment of rheumatoid arthritis with chimeric monoclonal antibodies to tumor necrosis factor alpha. *Arthritis Rheum* 1993; **36**: 1681-1690.
5. Gergely P, Poór Gy: A rheumatoid arthritis modern kezelési és gondozási lehetőségei Magyarországon. *Lege Artis Medicinae* 2007; **17**: 1-8.
6. Hungarian Association of Rheumatologists, European League Against Rheumatism, Fit for Work Europe: Joint position and recommendations for the Council conclusions on the EU disability strategy 2010–2020. www.fitforworkeurope.eu. 2011.
7. Juhász P, Mester Á, Bíró J, Héjgy G, Poór Gy: Clinical and radiological dissociation of anti-TNF plus methotrexate treatment in early rheumatoid arthritis in routine care: Results from the ABRAB study. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2014; **15**: 251. doi:10.1186/1471-2474-15-251
8. Kobelt G, Kasteng F: Access to innovative treatments in rheumatoid arthritis in Europe. A report prepared for the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA), 2009.
9. Mocsai L, Kovács L, Gergely P: What is the future of targeted therapy. *BMC Medicine* 2014; **12**: 43. doi:10.1186/1741-7015-12-43
10. Navarro-Millan I, Curtis JR: Newest clinical trial results with anti-TNF and non-anti-TNF biologics for rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2013; **25**: 384-390.
11. Országos Egészségbiztosítási Pénztár adatbázis, 2015.
12. Péntek M, Poór Gy, Wiland P, Olejáróvá M, Brzosko M, Codreanu C, Brodszky N, Gulácsi L: Biological therapy in inflammatory rheumatic diseases: Issues in Central and Eastern European countries. *Eur J Health Econ* 2014; **15** (Suppl 1): 35-43.
13. Poór Gy (szerk): A reumatológia tankönyve. Medicina Könyvkiadó Zrt. Budapest 2015.
14. Poór Gy, ORFI Arthritis Munkacsoport: A hazai arthritis centrumhálózat felállításának tervezete az Egészség Évtizede Népegészségügyi Program Mozgásszervi Alprogramjának keretében. Budapest, 2003.
15. Poór Gy: Áttörés az ízületi gyulladások kezelésében. *Magyar Tudomány* 2014; **175**: 958-965.
16. Poór Gy: Reumatológia 2013: Molekuláris szintű, célzott kezelések a centrumokban. *Orvostovábbképző Szemle* 2013; **20** (különszám): 103-106.
17. Silman A, Ades A: Effectiveness of biologics in rheumatology: Improving the evidence base. *Rheumatology* 2011; **50**: iv1-iv2. doi:10.1093/rheumatology/ker2382011.
18. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, Gossec L, Nam J, Ramiro S, Winthrop K, de Wit M, Aletaha D, Betteridge N, Bijlsma JW, Boers M, Buttgerit F, Combe B, Cutolo M, Damjanov N, Hazes JM, Kouloumas M, Kvien TK, Mariette X, Pavelka K, van Riel PL, Rubbert-Roth A, Scholte-Voshaar M, Scott DL, Sokka-Isler T, Wong JB, van der Heijde D: EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis* 2014; **73**: 492-509.
19. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, Combe B, Cutolo M, de Wit M, Dougados M, Emery P, Gibofsky A, Gomez-Reino JJ, Haraoui B, Kalden J, Keystone EC, Kvien TK, McInnes I, Martin-Mola E, Montecucco C, Schoels M, van der Heijde D, T2T Expert Committee: Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2010; **69**: 631-637.

Levelezési cím: Dr. Poór Gyula
Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet
1023 Budapest, Frankel Leó u. 25-29.
e-mail: poor.gyula@orfi.hu

A HASNYÁLMIRIGY DAGANATAI

Medicina Kiadó, Budapest, 2014

Nagyszerű könyvet tart kezében az olvasó. Mindaz, amit ma a hasnyálmirigy daganatairól tudhatunk, megtalálható benne. Különösen dicséretes a szerzők azon törekvése, hogy vállalkoztak egy bonyolult ismeretanyag összegzésére. A szerkesztők az Előszóban írják, hogy „bár sok részadat ismert már, de még az út elején tartunk”. Ez a mondat előrevetíti, hogy a fejlett világ gyakori betegsége – a hasnyálmirigyrák – még kevésbé megelőzhető és gyógyítható. Drámai statisztikák bizonyítják, hogy a betegek diagnózistól számított élettartama egy éven aluli.

A három szerkesztő példaértékű munkát végzett. A könyv megírásához 27 szerzőt toboroztak, akik hatalmas ismeretanyag, korszerű technológia és nemzetközi elismertség birtokában írták az egyes fejezeteket. Többségük patológus, ami nagymértékben szemléletessé teszi a könyvet. Egyidejűleg a molekulárbiológiai háttér és a genetika legújabb eredményei is hozzájárulnak a könyv értékéhez. A gyógyító orvosok – sebészek, belgyógyászok – is beszámolnak bőséges, ám többnyire kiábrándító tapasztalataikról. A hasnyálmirigyrák megelőzésének és a kockázati esélyek mélyreható analízise egészíti ki a mondanivalót.

A könyv hat fejezetre tagolódik:

- I. A hasnyálmirigy morfológiája és működése
- II. A hasnyálmirigy daganatos és nem daganatos cisztái
- III. A hasnyálmirigy jóindulatú daganatai
- IV. A hasnyálmirigy rosszindulatú daganatai
- V. A hasnyálmirigyrák szűrésének lehetőségei
- VI. A hasnyálmirigy neuroendokrin daganatai

Az I. fejezetben a hasnyálmirigy embriológiájáról, anatómiájáról, szöveti felépítéséről és biológiai szerepéről kapunk részletes tájékoztatást. A fejlődési rendellenességek is ebben a fejezetben kerülnek megemlíítésre.

Ezen ismeretanyag gondos elolvasása után könnyű megérteni a következő fejezeteket. Az acinusok és a ductus sejtszerkezete, a pH-szabályozás, az enzimek és a proteinek termelése kiváló bevezetés a klinikum elé.

A hasnyálmirigyciszták fejezetben a szerző széles körű ismeretanyaggal látja el az olvasót. E ritka elváltozást hordozó betegcsoport felismerését és a lehetséges terápiát is tárgyalja.

A III. fejezet a hasnyálmirigy jóindulatú daganatairól szól. Megismerjük az egyes entitások osztályozását, a diagnosztikai algoritmust, a patológiai egységek szöveti felépítését és a laboratóriumi paramétereket. Külön kell kiemelni a képalkotó eljárások hasznát. Az

ábrák a könyv értékét tovább növelik. Ugyancsak figyelemre méltó részlet a gondosan megírt és alaposan illusztrált műtétsorozat, a kiváló sebész tollából.

A könyv gerince a IV. fejezet, hiszen a hasnyálmirigy-daganatok nagy többsége (kb. 90%-a) rosszindulatú. A 175 oldalt sokan írták, húszerző ismerteti tapasztalatait. A bevezető részben megtudjuk, hogy az USA-ban a 4. halálok. Hazánkban 2011-ben 1850 halálesetet regisztráltak, női túlsúllyal. A fejlődő országokban viszont nem gyakori. Részletes statisztikai adatok (WHO, IARC, Nemzeti Rákregiszter) bizonyítják a betegek 1 évnél rövidebb élettartamát. Ezek után a kóreredetről és a kockázati tényezőkről olvashatunk részletes elemzést. E sorok között leginkább a hasnyálmirigyrák és a cukorbetegség kapcsolata érdemel kiemelt figyelmet. Modern fejezetrész a molekulárbiológiai tényezők ismertetése.

Ezt követi a patológiai ismeretek tárháza, az egyes kórképekre jellemző ábrákkal. A tumorok további progressziójának genetikai háttéréről a legfrissebb nemzetközi adatokat olvashatjuk. A „csillagsejtek” szerepe kitűnően összefoglalt folyatónak fejezetrész. Ezt követi a daganatban szerepet játszó microRNS modern analízise.

A könyv központi mondanivalójában a klinikusok tanácsot adnak arra, hogy az orvos mit tegyen betegével. A daganatok TNM osztályozása után a betegség tüneteit ismertetik, a laboratórium hasznát kellő kritikával értelmezik, és a kórisme radiológiai megerősítésének szükségességét hangsúlyozzák: az endoszkópos UH-tól a PET-CT-ig remek ábrák segítik a diagnosztikát. Az aspirációs tübiopszia erősíti meg a kórismét, majd a patológiai vizsgálat véglegesíti a daganat fennállását és stádiumát. Az immunhisztokémiai profil kiegészíti a szövetfelépítés részleteit.

A hasnyálmirigyrák gyógyszeres kezelése tekintetében a jelent és a jövő lehetőségeit tárgyalják. A kezelőorvos tájékozódhat a neoadjuváns és az adjuváns kezelés korlátozott hasznáról. A kemoterápia valamelyest javítja az eredményeket, és némi perspektívát jelent az S1 alkalmazása is. A jövőt azonban a személyre szabott kezelés jelentheti. A hasnyálmirigyrák endoszkópos kezelése palliatív sikerekkel jár, és ma már rutineljárásnak tekinthető. Hasonló eredmény várható a sugárkezeléstől is. A szerző bizonyító erővel ábrázolja az esetleges műtéti technika nehézségeit nyitott és zárt hasüreg mellett. Az anatómiai helyzet problémái miatt a sebészi beavatkozás nem népszerű, de napjainkban mégis az egyetlen lehetőség.

A műtét típusa a radikális és a palliáció széles skáláján mozog. A primer daganateltávolítás és a

lymphadenectomy ábrái igen szemléletesek. Fontos a kiegészítő kezelések felsorolása is. Rendkívül hasznos tanácsokat olvashatunk a mesterséges táplálás terén. Ezt követi a gondosan megírt és szépen illusztrált fájdalomcsillapítás részlet.

Az *V. fejezet* nemzetközi kitekintésben elemzi a hasnyálmirigyrák megelőzését és szűrését. Részletesen ismerteti a kockázati tényezőket, és állást foglal a lakosságsszűrés kivitelezhetetlensége mellett. Ugyanakkor fontosnak tartja a dohányosok, alkoholfogyasztók, túlsúlyosak és cukorbetegség érintettségének további alapos tanulmányozását.

A *záró fejezetben* a hasnyálmirigyrák neuroendokrin daganatainak ritka, de kissé kedvezőbb kimenetelű csoportjáról szól.

Az endokrin daganatok többsége – mintegy 70%-a – gastrointestinalis eredetű (GEP-NET). Körülbelül 30%-ukat régebben „carcinoid kórkép” összefoglaló névvel illették; ezek különböző szervek sejtjeinek termékei. A bonyolult kóreredit tekintetében a SEER által nyilvántartott esetszám (103 312/29 év) a mértékadó.

A neuroendokrin daganatok WHO osztályozását (2010) a szerző funkcionáló és nem funkcionáló tumorokra bontva részletezi. Utóbbiak lehetnek szerotonint, gasztrint, glukagont, inzulint, szomatosztatint vagy vasoaktív peptidet termelő sejtek.

Kitűnő fejezet rész a kóreredit és a molekuláris biológia. Itt az olvasó megismerkedhet a multiplex endok-

rin metaplasziához (MEN-1) tartozó kórképekkel (Hippel–Lindau-kór, neurofibromatosis stb.) és ezek genetikai hátterével. A kórképek patológiája jól alátámasztja a kórismét.

Az egyes kórképek klinikai tüneteit a következő fejezet rész tárgyalja. Ez a hasznos ismertetés kiegészül a laboratóriumi paraméterek nemzetközi szintű értelmezésével. Korszerű technikával készült ábrák csatlakoznak ehhez az ismertetéshez.

A következőkben sor kerül többek között a peptid-receptor-terápia, a WHO 3 fokozatban összegzett terápiás ajánlásának és a sebészi terápia algoritmusának ismertetésére.

A záró gondolatokban bizonyos optimizmus tükröződik: a neuroendokrin daganatos betegek élettartama már 2–8 év is lehet.

Végigolvasva a könyvet, a recenzor azon tűnődik, hogy ezek a kiváló fejezetek kik számára íródtak. A válasz így szólhat: mindenkinek, aki hasnyálmirigyrákos betegekkal találkozik, hasnyálmirigyrákos beteget gyógyít. Talán azok számára is útmutató ugyanakkor, akik a kutatás felé tekintenek.

A könyv az MTA támogatásával a Medicina Kiadó műhelyében készült, annak szokásos színvonalú műtermőve. Az ábrázolási technika példamutató.

Dr. Eckhardt Sándor



**Magyar Belgyógyász Társaság
Dunántúli Szekciója
LVIII. Vándorgyűlése**



KAPOSVÁR, 2015. JÚNIUS 18–20.



A RENDEZVÉNY VÉDNÖKEI:

Dr. Zombor Gábor, Emberi Erőforrások Minisztériuma, egészségügyért felelős államtitkár
Szita Károly, Kaposvár polgármestere
Prof. Dr. Rácz Károly, Magyar Belgyógyász Társaság elnöke
Prof. Dr. Szávai Ferenc, Kaposvári Egyetem rektora
Prof. Dr. Repa Imre, Kaposvári Egyetem Egészségügyi Centrum elnöke
Dr. Betlehem József, Pécsi Tudományegyetem Egészségtudományi Kar dékánja
Dr. Moizs Mariann, Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház főigazgatója

MIÉRT JÖJJÖN KAPOSVÁRRA?

A Magyar Belgyógyász Társaság Dunántúli Szekciója két évenként rendezi meg vándorgyűlését. Kaposvár 2001-ben látta utoljára vendégül a rendezvényt. Az elmúlt több, mint 10 esztendőben mind a város, mind a Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház, mind pedig a Kaposvári Egyetem látványos fejlődésen ment keresztül. Megújult a belváros, jelentős infrastrukturális fejlesztések zajlottak le a Kórházban, és 2014-ben az Egyetem Egészségügyi Centrumában átadták az ország első PET-MR egységét. Változott, változik természetesen a belgyógyászat is. Az elmúlt két év újdonságainak áttekintése mellett mód lesz az egyes tudományos-betegellátó műhelyek munkájának bemutatására, és – a hagyományoknak megfelelően – bemutatkozási lehetőséget kapnak a fiatal belgyógyász kollégák is. A rendezvény kitűnő alkalmat kínál továbbá a személyes kapcsolatok felelevenítésére, új kapcsolatok kialakítására, és – a hasznos mellett – várhatóan kellemes időtöltésre is.

PROGRAMAJÁNLAT

- **Vándorgyűléstől vándorgyűlésig.** Az elmúlt két év szakmai újdonságait áttekintő referátumok a régióban tevékenykedő, a Szekció vezetősége által felkért vezető szakemberek előadásában. Az előadások időtartama 20 perc. Témakörök: angiológia, diabetológia, endokrinológia, gasztroenterológia, geriátria, hematológia, hepatológia, immunológia, infektológia, kardiológia, kardiológiai intervenció, kardiológiai képalkotó diagnosztika, nefrológia, pulmonológia. Az egyes szakterületek áttörő újdonságainak, új ellátási elveinek, szemléletének bemutatása elsősorban **a szakterületen közvetlenül nem tevékenykedő belgyógyászok számára.**
- **Belgyógyászati műhelyek bemutatkozása.** A régió 5, a Szekció vezetősége által előzetes jelentkezés és absztrakt beküldése alapján kiválasztott belgyógyászati műhelyének bemutatkozása. **Előnyt élveznek az elmúlt két évben új típusú ellátást, új szerkezetet bemutatni kívánó és/vagy jelentős tudományos teljesítményt elért műhelyek.** A bemutatózó előadások időtartama 15 perc.
- **Fiatalok Fóruma.** 35 év alatti szerző által bemutatott esetismertetés (vagy néhány eset összefoglaló bemutatása) a programbizottság döntése szerint előadás vagy poszter formában. Az előadások bemutatására 8 perc (+ 2 perc vita), a poszterek bemutatására 3 perc (+ 2 perc vita) áll rendelkezésre. **Az előadást/posztert prezentáló 35 év alatti résztvevő regisztrációja díjtalan! A programbizottság által kiválasztott legmagasabb színvonalú munka díjazásban részesül.**
- **Varia.** Bejelentett előadások a programbizottság döntése szerint előadás vagy poszter formában. A programbizottság csak az **előadó(k) által végzett betegellátási/kutatási eredmények bemutatását** várja! Az előadások bemutatására 8 perc (+ 2 perc vita), a poszterek bemutatására 3 perc (+ 2 perc vita) áll rendelkezésre.

IDŐPONT, HELYSZÍN

Időpont: 2015. június 18–20.

Helyszín: PTE Egészségtudományi Kar, 7400 Kaposvár, Szent Imre utca 14/b

SZERVEZŐK

Magyar Belgyógyász Társaság Dunántúli Szekciója
Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház

RÉSZVÉTELI DÍJAK

RÉSZVÉTELI DÍJ	2015. április 30-ig	2015. május 1-től
Szakdolgozó	5000 Ft/fő + áfa	10 000 Ft/fő + áfa
35. életévét be nem töltött*	10 000 Ft/fő + áfa	15 000 Ft/fő + áfa
35. életévét betöltött	20 000 Ft/fő + áfa	25 000 Ft/fő + áfa
TÁRSASÁGI PROGRAMOK	2015. április 30-ig	2015. május 1-től
2015. június 18.	5000 Ft/fő + áfa	10 000 Ft/fő + áfa
2015. június 19.	5000 Ft/fő + áfa	10 000 Ft/fő + áfa

A részvételi díj magába foglalja az ebéd- és a kávészüneteket.

*** Előadást/posztert prezentáló 35 év alatti résztvevő regisztrációja díjtalan!**

JELENTKEZÉSSSEL KAPCSOLATOS INFORMÁCIÓK

Absztrakt beküldési határidő (benne ellátóhelyek bemutatkozása): 2015. március 16.

Korai jelentkezés határideje (kedvezményes részvételi díj): 2015. április 30.

Díjtalan lemondási határidő: 2015. május 31.

Jelentkezés: a letölthető jelentkezési lapon

Absztrakt beküldés: a letölthető absztrakt formanyomtatványon

SZÁLLÁSFOGLALÁS

Szállásfoglalás: egyénileg, vagy a Kapos Hotel irodáján keresztül (több kategóriában)

Ügyintéző: Gergely Ica

marketing vezető

Telefon: +36/82/510-398. Mobil: +36/30/916-0995. Fax.: +36/82/510-399.

E-mail: marketing@kaposhotel.hu

www.kaposhotel.hu

Hivatkozási kód szobaár kedvezmény igénybevételéhez: MBTDSZ2015

SAKMAI INFORMÁCIÓ, LETÖLTHETŐ DOKUMENTUMOK:

<http://kmmk.hu/oktatas-tudomanyos-tevekenyseg/konferenciak/belgyogyvandorgyules/>

KAPCSOLAT

Jelentkezés: Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház

7400 Kaposvár, Tallián Gy. u. 20–32.

Fax: +36-82-510076

E-mail: MBTDSZ2015@kmmk.hu

Kapcsolattartó: Győriné Korom Viktória

E-mail: Gyorine.Korom.Viktoria@kmmk.hu

Telefon: +36-82-501-344. Mobil: +36-30-5830329. Fax: +36-82-510076.

HELYSZÍN



Kaposvár, 2015. január 25.

Prof. Dr. Hunyady Béla
főszervező

Prof. Dr. Nagy Lajos
MBT DSZ elnöke