MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

MBA

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

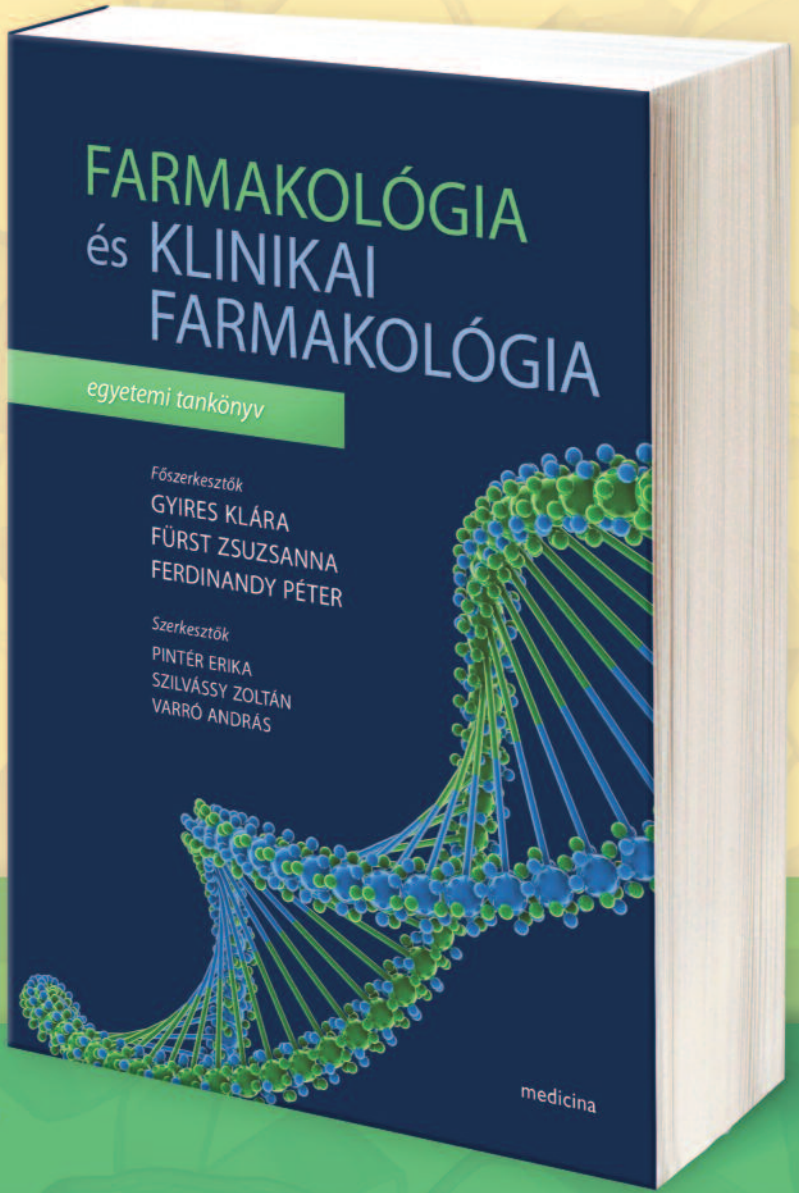


LXIX. ÉVFOLYAM

6/2016

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ *ajánlata*

A *Farmakológia és klinikai farmakológia* kötet már címében is jelzi egy új szemlélet, és az annak megfelelő új tartalom megjelenését elődeihez képest.
Az elmúlt évek alatt számos új vegyületet, új kémiai és biológiai entitást fedeztek fel. A megújulást szükségessé tette a molekuláris gyógyszercélpontok elterjedése, a transzportfehérjék, a szignáltranszdukciót befolyásoló szerek jelentőségének újraértelmezése, a biológiai hatóanyagok megjelenése, a gén- és sejtterápia térhódítása, a farmakogenetika és a személyre szabott orvoslás új irányvonalainak megjelenése. A fejezetekhez prominens hazai klinikus szakemberek által írott klinikai/terápiás alfejezetek kapcsolódnak. Ezzel a szerkesztők közelebb hozzák az olvasót a gyógyszeres terápia gyakorlati alkalmazásának módszertanához is.
A kiadványhoz kapcsolódó honlapon a kötetben szereplő képleteket on line megtekintheti minden érdeklődő: http://www.farmakologia-kepletek.hu



Ára: 17 900 Ft
Terjedelem: 1080 oldal
Méret: 202 x 285 mm

medicina

Medicina Könyvkiadó Zrt.
1072 Budapest, Rákóczi út 16.
tel.: 36(1)312-2650

Keresse könyveinket **honlapunkon** • **www.medicina-kiado.hu**
valamint **márkaboltjainkban**

1091 **Budapest**, Üllői út 91/A. tel.: 36(1)215 3786, 36(1)215 9618 • 1088 **Budapest**, Baross u. 21. tel.: 36(1)317 0931
4032 **Debrecen**, Nagyerdei krt. 98. tel.: 36(52)423 855 • 7624 **Pécs**, Szigeti u. 12. tel.: 36(72)536 001/31720
6720 **Szeged**, Tisza L. krt. 48. tel.: 36(62)420 418

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

MBA

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**

A kiadvány a Magyar Tudományos Akadémia támogatásával készült

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK

DR. SIMON KORNÉL **289** EGYSÉGES BELGYÓGYÁSZAT – UTÓPIA VAGY REALITÁS?

DR. JANKA ZOLTÁN **295** QUO VADIS MEDICINA? DIRECTIO PSYCHIATRIAE NEUROSCIENTIA EST

DR. KOVÁCS L. GÁBOR **305** LABORATÓRIUMI MEDICINA: MIT HOZHAT A JÖVÖ?

DR. RURIK IMRE **310** AZ ELHÍZÁS JELENTŐSÉGE AZ ALAPELLÁTÁSBAN, TÉNYEK, PROBLÉMÁK, LEHETŐSÉGEK

DR. ZEHER MARGIT **316** AUTOIMMUNITÁS KÖZÖNSÉGES VARIÁBILIS IMMUNHIÁNYBAN

DR. BAJOR JUDIT **321** COELIAKIA – 2016

DR. GRÁF LÁSZLÓ
DR. KOCSIS JUDIT **328** A COLORECTALIS DAGANATOK KEZELÉSE

MŰVÉSZET

DR. BERTA GYULA **333** DIAGNÓZIS ECSETTEL (BETEGSÉGEK ÁBRÁZOLÁSA A KÉPZŐMŰVÉSZETBEN)

MARTON ÁRPÁD **338** VIRÁGOS KERT VALA … THALER TAMÁS KIÁLLÍTÁSA ELÉ EDF GALÉRIA SZEGED, 2016. SZEPTEMBER 2.

A címlapon *Alexej von Jawlensky (1864–1941) Mittelmeerküste* c. képe látható (1907 körül, olaj, 47,5 × 50,5 cm, München, Bayerische Staatsgemaldesammlungen)

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ *hamarosan megjelenő újdonsága*

Miért fontos a betegbiztonság?
Az orvosi tevékenység természetéből adódik, hogy annak során hibák, nem kívánt események fordulhatnak elő. Az orvostudomány mindig is kockázatos vállalkozás volt, amely egyszerre foglalta magában a gyógyulás hasznát és az ártalom lehetőségét. Az elmúlt évtizedekben több nemzetközi felmérés eredménye világszerte a figyelem középpontjába helyezte a betegbiztonságot.
Számos országban ez a téma az elsődleges kormányzati célok között szerepel. A betegbiztonságért való küzdelem nagy kihívást jelent, de minden erőfeszítés jelentős haszonnal jár a betegek, a szakma és az egész társadalom számára.
Ennek a kötetnek a megszületése azt bizonyítja, hogy a hazai szakma és társadalom is tudatára ébredt annak, hogy az egészségügyi ellátás során károsodás is érheti a betegeket, és hogy ezek nagy része megelőzhető lenne. Hogy hogyan, arra is választ kapunk, sok-sok figyelemre méltó veszélyforrás bemutatása mellett.





medicina

Medicina Könyvkiadó Zrt.
1072 Budapest, Rákóczi út 16.
tel.: 36(1)312-2650

Keresse könyveinket honlapunkon:
www.medicina-kiado.hu
valamint márkaboltjainkban

E SZÁMUNK SZERZŐI

Dr. Bajor Judit

1993-ban végzett a Pécsi Orvostudományi Egyetem Általános Orvostudományi Karán. Végzést követően a Baranya Megyei Kórház Gasztroenterológiai Osztályán dolgozott, belgyógyász szakvizsgát 1999-ben, gasztroenterológia szakvizsgát 2003-ban szerzett. 2010. januártól 2012. júniusig a Pécsi Tudományegyetem I. Sz. Belgyógyászati Klinika Általános Belgyógyászati Osztályát vezette, jelenleg a Gasztroenterológiai Tanszék főorvosa. Fő érdeklődési területe a vékonybél betegségei és a coeliakia. A Fiatal Gasztroenterológusok Munkacsoportjának alapítója, tiszteletbeli elnöke, a Magyar Gasztroenterológiai Társaság és a Magyar Belgyógyász Társaság Dunántúli Szekciójának vezetőségi tagja.

Dr. Berta Gyula

Tüdőgyógyász. 30 évig Mosdóson, a Tüdő- és Szívkórházban volt osztályvezető főorvos, nyugdíjasként egy magánrendelőben dolgozik. A tüdőgyógyászat mellett fő érdeklődési területe az orvoslás és a különböző művészeti ágak összefüggéseinek vizsgálata.

Dr. Gráf László

2002-ben végzett a Semmelweis Egyetemen summa cum laude minősítéssel. 2009-ben belgyógyászatból, 2011-ben klinikai onkológiából, 2014-ben palliatív orvoslásból szerzett szakképesítést. 2003 óta az Semmelweis Egyetem III. Sz. Belgyógyászati Klinikájának munkatársa, jelenleg egyetemi tanársegéd, osztályvezető az onkológiai részlegen. Érdeklődési területe a colorectalis daganatok kialakulásának genetikai, epigenetikai, immunológiai háttere, illetve a keringő daganatössejtek témája.

Dr. Janka Zoltán

Neurológus és pszichiáter egyetemi tanár, 5 évig a Szegedi Tudományegyetem Ideg- és Elmegyógyászati, majd 16 évig Pszichiátriai Klinikájának tanszékvezető egyetemi tanára volt. Az MTA doktora, előadásainak száma 989, közleményeié 351, ezek kumulatív impakt faktora 512,3. Két éven át Ausztráliában dolgozott. Végzett PhD hallgatóinak száma 17. Számos elismerésben részesült (Legjobb Előadó hallgatói díj 15, orvoskari 4, Nyírő Gy.-nívódíj 2 alaklommal, Batthyány-Strattmann L.-, Kulka F.-, Szent-Györgyi A., Oláh G.-díjak, Jászberény díszpolgára). Tudományos érdeklődése a mentális zavarok neurobiológiai alapjai.

Dr. Kovács L. Gábor

Egyetemi tanár. A Pécsi Orvostudományi Egyetemen szerzett diplomát 1972-ben, majd klinikai laboratóriumi vizsgálatokból és neuroendokrinológiából szakvizsgázott. 1979-től az orvostudomány kandidátusa, 1986-tól az MTA doktora, 2004-től az MTA levelező, 2010-től rendes tagja. 2013-ig a PTE tudományos rektorhelyettese, illetve az ÁOK Laboratóriumi Medicina Intézet és az ETK Diagnosztikai Intézet igazgatója volt. Jelenleg a PTE Szentágothai János Kutatóintézetének elnöke. A Magyar Laboratóriumi Diagnosztikai Társaság leköszönt elnöke, a Magyar Felsőoktatási Akkreditációs Bizottság Orvostudományi Bizottságának elnöke. Az MTA Doktori Tanácsának tagja. Tudományos érdeklődése a hormonális és metabolikus betegségek korai diagnosztikája, biomarkerei. Munkáira több mint 5000 hivatkozás történt a nemzetközi tudományos irodalomban. Tevékenységét számos alkalommal ismerték el kitüntetéssel, 2015-ben Széchenyi-díjban részesült.

MBA

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

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

Főszerkesztő / Editor in Chief:
Dr. Szathmári Miklós
E-mail: szatmik@bel1.sote.hu
Előző főszerkesztők (Past Editors):
Dr. Hetényi Géza (1947–1949)
Dr. Gömöri Pál (1950–1958)
Dr. Julesz Miklós (1959–1962)
Dr. Magyar Imre (1963–1982)
Dr. Lehoczky Dezső (1983–1998)
A szerkesztőbizottság elnöke /
Chief of the Editorial Board:
Dr. Tulassay Zsolt
Szerkesztőbizottság / Editorial Board:
Dr. Balázs Csaba
Dr. Czuriga István
Dr. Eggenhofer Judit
Dr. Gasztonyi Beáta
Dr. Herszényi László
Dr. Jermendy György
Dr. Kahán Zsuzsa
Dr. Karádi István
Dr. Merkely Béla
Dr. Poór Gyula
Dr. Rácz Károly
Dr. Szalay Ferenc
Dr. Vasas Lívia
Dr. Wittmann Tibor

International Editorial Board
Pierre Corvol (Paris)
Fabio Farinati (Padua)
Flavio Forrel (Basel)
Gergely István (Marosvásárhely)
Korbonits Márta (London)
Peter Malfertheiner (Magdeburg)
Hartmuth Neumann (Freiburg)
Jaroslaw 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 Studió
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 © 2016
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

Dr. Rurik Imre

Tanszékvezető egyetemi tanár a Debreceni Egyetem Népegészségügyi Kar, Családorvosi és Foglalkozás-egészségügyi Tanszékén. Az MTA doktora, okleveles egészségügyi szakmenedzser, általános orvostan, üzemorvostan, urológus és andrológus szakorvos. A Családorvos Kutatók Országos Szervezete és a Magyar Táplálkozástudományi Társaság elnöke.

Dr. Simon Kornél

Egyetemi magántanár. 1967-ben szerzett orvosi diplomát a Pécsi Tudományegyetemen, majd 10 éven át az ottani I. Sz. Belklinikán dolgozott dr. Jávor Tibor professzor munkatársaként. 1979-től 2000-ig Székesfehérváron, a Fejér Megyei Szent György Kórházban a kardiológiai osztályt vezette. 2000-től 20015-ig a Siófoki Városi Kórház belgyógyászati osztályának vezető főorvosa volt. 1979-ben védte meg kandidátusi disszertációját „Az orvosi beavatkozások kockázata, különös tekintettel a gyógyszermellékhatásokra" címmel. 1995-ben habilitált a pécsi Orvostudományi Egyetemen „Az AMI kezelése az intenzív coronaria őrzőben" c. munkája alapján. Szakképesítése: belgyógyászat, aneszteziológia és intenzív terápia, kardiológia, diabetológia. Díjak: Magyar Belgyógyász Társaság díja (1995), Magyar Kardiológusok Társaságának díja (1995, 1999), Fejér megyei Berzsenyi Zoltán-díj (1995), Gábor György-díj (1997), Civil Kurázsi díj (2000), Batthyány–Strattmann László-díj (2002), Romhányi György-díj (2005), Pro Urbe Siófok (2005), MKT pro societate (2008), Orvosi Hetilap Markusovszky-díj (1999, 2004, 2009, 2010, 2014), MKT Ezüstérem (2013), Pannon Diabetes díj (2013), Szent István Tudományos Akadémia tagja (2013), Semmelweis-emlékérem (2014).

Dr. Zeher Margit

Egyetemi tanár, az MTA doktora, a Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar Klinikai Immunológia Tanszék vezetője. Az Egészségügyi Szakmai Kollégium Klinikai Immunológiai és Allergológiai Tagozat, valamint a Magyar Allergológiai és Klinikai Immunológiai Társaság elnöke. Belgyógyász, klinikai immunológus-allergológus, reumatológus. Szakterülete a klinikai immunológia, az autoimmun betegségek.

ELŐZETES

A Magyar Belorvosi Archívum 2017/1. számának tervezett tartalomjegyzéke:

Dr. Belicza Éva: „Nil nocere!" versus „tévedni emberi dolog"

Dr. Ilyés István: A gyermek- és serdülőkori elhízás a felnőttkori kardiometabolikus rizikóállapotok komplex kockázati tényezője

Dr. Jancsó Zoltán: A nagy kardiovaszkuláris rizikójú betegek alapellátási gondozása, problémák, lehetőségek

Dr. Mezősi Emese: Amit a differenciált pajzsmirigyrákról tudni kell

Dr. Toldy Erzsébet és mtsai: Téves eredményhez vezető antitest-interferenciák a laboratóriumi diagnosztikában

Dr. Valkusz Zsuzsanna: A gyógyszerek mellékhatásai a pajzsmirigyre

Mészáros Ákos: Az időbeliség költői látomásai. Szervátiusz Jenő és fia, Tibor kiállítása a Műcsarnokban

EGYSÉGES BELGYÓGYÁSZAT – UTÓPIA VAGY REALITÁS?

Dr. Simon Kornél

Siófoki Kórház – Rendelőintézet

ÖSSZEFOGLALÁS: ***A szerző az egységes belgyógyászat létének jelenét és jövőjét vizsgálja. Ismerteti a részleteket feltáró redukcionista és a holisztikus tudományszemlélet viszonyát. Arra a következtetésre jut, hogy a részletek pontos ismerete nélkül nem lehetséges a holisztikus „egyben látáshoz" szükséges intellektuális szintézis. Ismerteti a „Gestalt psychology" fogalmát, hangsúlyozza a holisztikus egyben látásban rejlő információtöbblet lehetőségét. Kijelenti, hogy a redukcionista és a holisztikus tudományszemlélet egymás kiegészítői, és együttesen biztosítják a teljességet. Klinikai példákkal [genetika/epigenetika, klinikai diagnosztika (blikkdiagnózis), klinikai prognosztika] támasztja alá a holisztikus szemlélet szükségességét. Tárgyalja az „exogén vs. endogén" képalkotás fogalmát, a klinikai bajmegállapítási stratégiában bekövetkezett arányeltolódást: a klinikai kép (anamnézis és fizikális vizsgálat) jelentőségének csökkenését, ill. a kiszolgáló diagnosztikai armatúra (laboratóriumi, képalkotó vizsgálatok, stb.) szerepének növekedését, mindezek következményeként a klinikus egyéni, szellemi, kreatív részvételének csökkenő arányát. Taglalja az evidence based medicina világában domináns statisztikai döntés és a patofiziológiai paramétereken alapuló egyéni döntés jellemzőit. Megállapítja, hogy a klinikai esetanalízisek tudományos jelentősége a mai gyakorlatban aránytalanul kicsi. A szerző arra a következtetésre jut, hogy a mai tudományszemléletben a redukcionista tudomány indokolatlanul domináns, hasonlóképpen a belgyógyászati gyakorlatban is háttérbe szorult a holisztikus szemléletet igénylő klinikai képre alapozott döntés. Annak a meggyőződésnek ad hangot, hogy a holisztikus szemléletben rejlő információtöbbletre alapozva a diagnosztikus teljesítmény növelhető, valamint a költségek csökkentése remélhető. Mindezek alapján az egységes belgyógyászati szemlélet térnyerését várja a jövő klinikai gyakorlatában.***

Kulcsszavak: ***általános belgyógyászat, specializáció, holisztikus tudomány, redukcionista tudomány, statisztikai döntés, egyedi döntés, objektív adatokra alapozott döntés, klinikai képre alapozott döntés***

Simon K: INTERNAL MEDICINE AS A WHOLE (HOLISTIC INTERNAL MEDICINE) − UTOPIA OR REALITY?

SUMMARY: ***The reason for the existence of holistic internal medicine now and in the future is disputed. The author discusses the interrelation between the analytic (reductionist) and holistic (integrative) approach of science. It is concluded, that the exact knowledge of details is inevitably needed for integrative synthesis of the whole system. The notion of Gestalt psychology is explained, potential excess information of holistic approach is emphasized. It is concluded, that the reductionist and holistic approach should not be viewed as competitive, but more as complementary contributors to complete the observation. The necessity of holistic approach is demonstrated by clinical examples genetics/epigenetics, when making medical diagnosis (diagnosis at the "first glance"), or when determing a clinical prognosis. The author presents the notions of exogenous vs. endogenous imaging, the shift occurring in clinical diagnostic strategy: the decreasing role of history taking and physical examination in one hand, with the increase in laboratory investigation and imaging methods on the other hand. These changes have resulted in a markedly reduced role of the creative mental contribution of the individual clinician in medical diagnostics. A short account is given about characteristics of statistical decisions widely used in evidence based medicine vs. patient tailored decisions based on individual patho-physiological parameters. It is concluded, that the scientific significance of the case histories is unacceptably limited in clinical science. It is concluded: the current dominance of reductionist scientific approach of nowadays cannot be further supported, and the holistic view of internal medicine is also inappropriately neglected in everyday clinical practice. The author believes that the diagnostic accuracy can be augmented, and costs of clinical diagnostics can be reduced by the extended use of holistic approach. Therefore more significance of holistic internal medicine vs. multidisciplinary practice is awaited in the future.***

Keywords: ***general internal medicine, specialization in internal medicine, holistic science, reductionist science, statistical decision, patient-tailored decision, diagnosis based on objective data, diagnosis based on subjective data***

Magy Belorv Arch 2016; ***69:*** *289–294.*

Arra a kérdésre keresem a választ, hogy létezik-e mai gyakorlatunkban, ill. létezhet-e a jövőben az „egységes belgyógyászat”? Mindannyiunk számára nyilvánvaló, hogy a – valamikor a neurológiát is magába foglaló – általános belgyógyászat számos szakterületre tagozódott az idők folyamán. Ma már − a belgyógyász megjelölés helyett − sokkal inkább egy-egy speciális szakterületet (kardiológia, diabetológia stb.) rendelünk egy-egy szakember nevéhez. Kétségtelen, hogy mai gyakorlatunkban az egységes belgyógyászat helyén a különböző szubdiszciplínák dominanciája tapasztalható. Ez a jelenség a tudományos ismeretek felhalmozódásának természetes következménye, és ezért lett e változás az idők folyamán egyre nyilvánvalóbbá. Ugyanakkor – némileg talán meglepő módon – már a nagyon régi időkben is megfogalmazódott az általános orvos és a specialista megkülönböztetése: „minden doktor egy-egy fajta betegséggel foglalkozik: van aki a szem, a fej, a fog, a gyomor etc. betegségeivel, és van olyan doktor, aki olyan panaszokkal, melyeket még nem lehet pontosan lokalizálni”.[6]

A tudomány két arca

Az 1900-as években Pécsen egy épületben dolgozott Szentágothai és Romhányi professzor. Amikor az Anatómiai Intézet megkapta az első elektronmikroszkópot, Szentágothai áthívta Romhányit a készülék bemutatására. A demonstrátor egy mitokondrium képét mutatta Romhányinak, aki két kérdést tett fel: „Mester! Hol tanultad ezt a tudományt?” A válasz: „Boston, London, Berlin”. A következő kérdés: „Mennyibe kerül ez a csoda?” A válasz egy óriási összeg volt. Mire Romhányi összevonta szemöldökét, és így szólt: „Mennyi pénz és mennyi energia, hogy valaki a látóterét leszűkítse 10 ångströmre”.[14] És ebben benne volt a csodálat, és benne volt az aggodalom. Mert a tudománynak valóban két iránya van. Egyrészt létezik a minél apróbb részleteket feltáró redukcionista tudomány, másrészt van a részek egymáshoz való viszonyát tanulmányozó, szintézisre törekvő, az Egész működését vizsgáló holisztikus tudomány. És a kettő együtt a teljesség, mert mindkét véglet – a másik nélkül – fogyatékos, sőt veszélyes. Kétségtelen, hogy a mai tudományban a részleteket feltáró, redukcionista tudomány térnyerése a jellemző.

Miről is van szó?

Ha Kiki arcképének kinagyított bal szemét nézzük,[11] akkor különböző geometriai idomokat (háromszög, kör, négyszög) látunk. Esélye nincs csak a részleteket szemlélő személynek, hogy felismerje az Egészet, vagyis az arcot. A régiek így fogalmaztak: „az ördög a részletekben van”, és ehhez hozzákívánkozik a kiegészítés: „az Isten pedig az Egészben”.

Mire kell a részletek tudása? Milyen a két véglet egymáshoz való viszonya? Ha valaki elmegy egy vitorlástanfolyamra, ott pontos ismereteket kap arra vonatkozóan, hogy mit kell tudni a szélirányról, a szélerősségről, a vitorla, a kormánylapát állásáról, mindezek egymáshoz és a célirányhoz való viszonyáról. Mindezen részleteket meg lehet érteni, a vizsgán fel lehet mondani, de vitorlázni csak az tud, aki mindezen tudást egyetlen zsigeri érzéssé egyesíti magában, ami szintézis verejtékes, integráló, intellektuális munkát igényel.

Ezzel analóg módon létezik a „biológiai iránytű” fogalma, ami az anatómia, a biofizika, az élettan, a kórtan, a biokémia és a klinikum részletes tudásának zsigeri szintézise. A biológiai iránytű akkor is mutatja a helyes utat, ha valaki olyan helyen jár, ahol még soha sem volt. Ez a zsigeri tudás/érzés valóban csak elmélyült szellemi munkát igénylő szintézissel szerezhető meg.

Hasonló értelemben: ahogy egy kiválóan képzett csellóművész kottából eljátszik egy művet, az nem azonos azzal, amikor lehunyt szemmel, a szívéből szólaltatja meg ugyanezt. A guideline-ból történő gyógyítás sem egyenlő értékű a biológiai iránytű által vezetett tevékenységgel.

A részek és az Egész viszonyának jellemzésére kiváló példa a genom és az epigenetika kapcsolata. Az ezredfordulón sokan úgy vélték,[2] hogy a biológiai tudomány megközelítette a lehetséges csúcsot, hiszen az emberi genom minden részletét sikerült megfejteni. Az elvárás jogos volt, hiszen a genomban valóban minden információ benne foglaltatik, ami az emberi szervezet felépítésére és működésére vonatkozik. A részletek meghatározó szerepét bizonyítja az egypetéjű ikrek azonos fenotípusa is. Van azonban a kérdésnek egy másik megközelítése, amely kiegészíti a fenti szemléletet.

Analóg hasonlattal élve: a zongora húrspektruma felel meg a genomnak, a zongorista az epigenetikának, a kotta a környezetnek, a felhangzó dallam pedig a fenotípusnak. Hiába azonos a genom egy egypetéjű ikerpár esetén, ha ez ikerpár egyik tagja gyermekkorában lymphoid leukaemiában szenved, és emiatt kemoterápiában és koponyairradiációban részesül. Ezáltal más lesz a „környezet”, azaz más lesz a kotta, és más lesz a lejátszott dallam, azaz a fenotípus jelentősen eltér az ikerpár másik tagjáétól.[3] Ha pedig két, genetikailag egymással rokonságban nem lévő szumóharcos ugyanazt eszi és ugyanazon fizikai tréninget végzi (azaz azonos a „környezete”, vagyis azonos a kotta), akkor a lejátszott dallam, vagyis a fenotípus is egymáshoz nagyfokban hasonló. Ezen példák arra világítanak rá, hogy a részletek (a genom) pontos ismerete önmagában nem mindig meghatározó. Adott esetben az Egész működésének ismerete szükséges ahhoz, hogy a jelenség értelmezhető legyen. A részletek és az Egész tudása adja a teljességet, noha manapság a részletekbe menő genetikai tudás dominálja az egységre törekvő komplex szemléletet.

A holisztikus észlelés információtöbblete

A tudományban ma már ismert az ún. „Gestalt psychology” fogalma.[8] Ez azt jelenti, hogy az Egész nem egyenlő a részek összegével, az Egész több, mint a részek összege, az Egész prioritással bír a részek összege felett, az Egész információtöbblettel bírhat a részek összege felett. Ebben az értelemben nyer jelentőséget a klinikai gyakorlatban a blikkdiagnózis fogalma:[15] a fenotípusban már akkor megjelenhet a potenciális diagnózis, amikor azt még semmiféle − ma hozzáférhető − laboratóriumi és egyéb vizsgálat bizonyítani nem képes. Ennek ellenére a blikkdiagnózis oktatása, klinika jelentősége szinte teljességgel negligált. A mai diagnosztikai szemlélet a részleteket feltáró objektív mérésekre koncentrál, noha az egyes kórképekre jellemző specifikus fenotípusok jól jellemezhetők.[15]

Az alábbi példa az „egyben látásból” meríthető értékre hívja fel a figyelmet.

Tabár dr. az emlőrák prognózisáról így fogalmazott egy Romhányi-emlékelőadásban: „az emlőrák prognózisát semmiféle hiszto-, citomorfológiai, hiszto-, citokémiai, hiszto-, citogenetikai vizsgálat nem mutatja meg oly pontossággal, mint az egész emlőről készült ultraszonografiás vagy mammográfiás kép”.[14] Ez a megállapítás azt jelenti, hogy az Egészről alkotott szubjektív benyomás (érzés) többet jelenthet, mint a részletek objektív, megmért adatai. Másképpen fogalmazva: az Érzés több lehet, mint a Tudás, a lelki intelligencia több lehet mint az Értelem. Arra is felhívja a figyelmet ez a megfogalmazás, hogy a részletek aprólékos megismerésével valóban egyre mélyebbre hatolunk az ismeretlenbe, de ezzel valami még fontosabbat elveszíthetünk. Ezeknek a következtetéseknek a mai objektív evidenciákat preferáló tudományszemléletben elgondolkoztató hatásuk kell, hogy legyen. A konklúzió minden bizonnyal az, hogy a redukcionista tudás és a holisztikus szemlélet – noha ellentétbe állítható – valójában egymást kiegészíti.

„Endogén vs. exogén” képalkotás

Régen tudjuk, hogy az optikai látás és a megértés sajátos kapcsolatban áll egymással: egyrészt amit értünk, azt vizualizálni tudjuk, másrészt, amit látunk, azt jobban értjük.

A klinikus által elvégzett fizikai vizsgálatnak (inspekció, tapintás, hallgatózás, kopogtatás) az az „értelme”, hogy ezen érzékszervi adatok alapján − indirekt módon – a vizsgáló belső képet alkosson a vizsgált szervről. A fonendoszkóp etimológiailag azt jelenti, hogy a „fülemmel látok”.

A kardiológus Dock a múlt század első felében egy anginázó betegének szíve felett diasztolés zörejt hallott, amit nem tudott azonosítani sem a mitralis stenosis, sem az aortainsufficientia zörejével.[10] Mivel tudatában volt annak, hogy a bal kamrában keringés csak diasztoléban jön létre, ezért − anginázó betegről lévén szó − feltételezte, hogy a bal coronaria leszálló ágában lévő stenosis okozza a zörej. A beteg meghalt, és a boncolás igazolta a feltételezést. Így született meg a Dock-féle zörej fogalma. A történetből nyilvánvaló, hogy Docknak nem állt rendelkezésére semmiféle mai értelemben vett koronarográfia a diagnózis felállításához, hanem az anamnézis és a fizikális vizsgálat adatai és kórtani, kardiológiai ismeretei alapján szerkesztett egy képzeletbeli, belső koronarogramot, ami aktív kreatív szintézist igényelt. Ezzel szemben áll a mai gyakorlat, amikor a külső, minden részletet objektíven feltüntető, készen kapott kép alapján történik a diagnózis.

Kihangsúlyozandó, hogy a kétféle (az exogén és az endogén) kép együttesen − komplementer módon − alkotja az ideális klinikai szemléletet. Az 1980-as években Székesfehérváron egy mellső fali infarktust elszenvedett nőbetegen − egyik napról a másikra − szisztolés zörej jelent meg a szív bázisán. Kamrai perforációra gondolva kértük az echokardiográfus bizonyító állásfoglalását. Az akkori echokészülék még nem rendelkezett Doppler-lehetőséggel, így bizonyíték nem született. Országos intézetben Doppler-szonográfiás módszerrel bizonyítást nyert a kamrai septum perforációja, amit a szívsebész zárt. Ez volt az első hazai, sikeresen operált infarktuseredetű kamrai septumperforációról szóló közlés.[17] A klinikai képen alapuló belső kép és a külső képalkotás együttesen eredményezte a diagnózist és a beteg gyógyulását.

Az „endogén vs. exogén” bajmegállapítás

Purjesz Zsigmond professzor Kolozsváron az 1890-es években így ír a myocarditis fibrosa kórképről: „ezen szívizomzat bizonyos szunnyadó erőkészlettel rendelkezik …”, ami megfogalmazás félreérthetetlenül a hibernált myocardium rezerv kontraktilitására utal.[13] Purjesz Zsigmond rendelkezésére álltak bizonyos – a maihoz képes nagyon szerény – élettani ismeretek, a klinikai tapasztalat, valamint a boncolásból származó ismeretek. Ezen nagyon korlátozott mennyiségű objektív adatból alkotta meg azt a következtetést, amihez nagyon jelentős személyes, szellemi kreatív hozzájárulás volt szükséges. Ezzel szemben a mai klinikus a hibernált myocardium diagnózisát hatalmas mennyiségű élettani, experimentális, kórtani, biokémiai, képalkotási, izotópvizsgálatokon alapuló külső, objektív adatokból hozza létre, alig szükséges a szubjektív, kreatív hozzájárulás a diagnózis megalkotásához.

A bajmegállapítás módszertana régen és ma jelentősen eltérő. A régiek a gondos anamnézisből a diagnózis mintegy 80%-át merítették, amihez a fizikai vizsgálat további 10%-ot tett hozzá. A hiányzó 10%-ot adták az egyéb (laboratóriumi, képalkotó stb.) vizsgálatok. Tehát a klinikai képen (anamnézis és fizikális vizsgálat) alapult a diagnózis 90%-a.[5, 12] Ezzel szemben a mai bajmegállítási stratégiában az anamnézis és a fizikális vizsgálat részvételi aránya mintegy 10%-ra tehető, a diagnózist döntő többségben a külső adatok (kép-

alkotás, laboratóriumi vizsgálatok, egyéb diagnosztikai eljárások) biztosítják. Mindez összességében azt jelenti, hogy a klinikai kép jelentősen visszaszorult a bajmegállapítási folyamatban. A régiek által gyakorolt klinikai kép dominálta diagnosztikus stratégiának természetesen az volt a feltétele, hogy a klinikusnak ismernie kellett − az anamnézis sikeres felvétele érdekében − az egyes kórképekre jellemző panaszokat, tüneteket, gyakorlottnak kellett lennie a fizikális vizsgálat módszereiben, és pontosan tudnia kellett, hogy mely fizikális eltéréseket kell célzottan keresni az egyes kórképekben. Összegezve: a magas szintű egyéni tudás, továbbá ezen adatok kreatív szintézise alapfeltétele volt a sikeres diagnózisnak.

Ezzel szemben a mai klinikus – a fenti képességeknek jóval szerényebb birtokosa lévén – diagnózisát elsősorban a „megbízható", objektív adatokra alapozza, amelyek döntően nem a saját tudásából, nem a saját kreativitásából, hanem mások által prezentált adatokból származnak.

Mindez azt jelenti, hogy a klinikai kép jelentősége nagymértékben csökkent a bajmegállapításban. Zárdai Imre megfogalmazása szerint: „a betegküldözgetés nem konzílium, a leletgyűjtögetésből pedig ritkán derül ki értelmes dolog".[4] Samuel A. Levine, az LGL-szindróma egyik megalkotója nem vádolható azzal, hogy az EKG-t nem tartotta sokra, mégis azon aggódik 1949-ben: „ha a szokványos 3 elvezetés helyett 6, majd 12 EKG-elvezetést fog a klinikus alkalmazni, akkor kevesebb idő marad az anamnézisre és a fizikális vizsgálatra".[1]

A mai diagnosztikai arzenál csábító ereje pedig sokkal nagyobb, mint Samuel Levine korában, így nem meglepő, hogy a klinikus elkényelmesedett, és a „saját agy" hozzájárulása jelentősen csökkent a bajmegállapítási folyamatban.

A klinikai gyakorlat pedig nemritkán szolgáltat e szemléletváltozás veszélyére utaló példákat. Hiába nyilvánvaló a klinikai kép alapján a többszörös pulmonalis embolizáció ténye (a családi anamnézis pozitív, műtét utáni lábadozás, egyik alsó végtag izolált oedemakészsége, effort fulladás, tachycardiahajlam, P-pulmonale, S_1Q_3 EKG-típus, láz nélküli pulmonalis infiltrátum, légzésre jelentkező mellkasi fájdalom együttese), a klinikus − a mellkasi CT bizonyító állásfoglalásának hiányában − nem látja igazoltnak a fenti diagnózist. Ha a fenti klinikai adatok jelentőségének tudatában lenne, azt kellene mondania, hogy a pulmonalis embolizáció nem zárható ki, és ezért a megfelelő kezelést megkezdi.

Egy másik, közelmúltban történt példa: 25 éves fiatalember lázzal járó pleuralis folyadékgyüleme váltott antibiotikus kezelés ellenére recidivált. A folyamat ismételt kórházi felvételt tett szükségessé. Pár héttel a tünetek kezdete után az egyik submandibularis régióban beolvadó nyirokcsomó jelent meg, ami scrophuloderma gyanúját keltette. A nyirokcsomó eltávolítása után országos intézetben végzett hisztológiai, mikrobiológia vizsgálatok nem tudták bizonyítani Mycobacterium jelenlétét, sőt a PCR-vizsgálat is negatív volt. Mindezek alapján „autoimmun pleuritis" gyanúja miatt pleurocentesist terveztek. A diagnosztikus pleurocentesis nem történt meg, mert a scrophulodermát észlelő orvos a klinikai kép alapján tuberkulosztatikus kezelést indított, ami teljes gyógyulást eredményezett.

A pleurocentesist indikáló kolléga a Koch-baktérium nem bizonyítható jelenlétére (szövettani és PCR-negativitás) − mint objektív adatokra − alapította döntését, míg az antituberkulotikus kezelést indító orvos a klinikai képre hivatkozott. Bizonyos esetekben a klinikai kép információtartalma felülmúlhatja az objektív mérések értékét.

Evidenciaalapú vs. „expert" döntések

Ismert, hogy az ABC szintű evidenciák és az I., II., III. szintű indikációk alapján az evidence based medicine (EBM) világában megvalósult a guideline-okra lapított „gyógyítási rend". Az is ismert, hogy az evidenciák ereje messze meghaladja az „expert opinion" erősségét. Az evidenciára hivatkozó statisztikai, objektív döntés és az expert opinion szubjektív döntése ugyan nem választható el élesen, de mindkettőnek megvannak a jól megfogalmazható sajátosságai.

Az evidenciára alapuló statisztikai döntésnél az információforrás a nagyszámú beteg adatbázisa. Az evidenciára hivatkozó orvos a döntését a guideline üzenetekre alapozza, míg az expert a véleményét az egyedi beteg patofiziológiai adataira alapozva, kreatív szintézissel hozza meg. Az evidenciára hivatkozó orvos az általánosból következtet az egyedire, az expert az egyediből az általánosra. Az evidenciára hivatkozó orvos számára az új ismeret forrása a randomizált klinikai vizsgálat üzenete, míg az expert az új ismeretet a konkrét eset analíziséből hozza meg.

Az esetanalízisek mellett szólnak azon tények, miszerint az orvostudomány számos új, nagy jelentőségű ismerete nevezetes esetanalízisekből született meg. Két példát idézek fel:

Bernard Lown idejében (XX. század első fele) már tudták, hogy a digitálisszal és diuretikummal kezelt szívelégtelenségben szenvedő betegek nemritkán halálos ritmuszavart kapnak. Úgy gondolták, hogy a diuretikumok okozta folyadékdepléció miatt a digitálisz egyre kisebb víztérben oszlik meg, és a digitáliszkoncentráció növekedése hozza létre a *beteg* szíven a ritmuszavart. Egy alkalommal egy fiatal, colitis ulcerosában szenvedő nőbeteg tachycardiáját Lown digitálisszal próbálta meg csökkenteni (béta-receptor-blokkoló még nem létezett). A beteg ritmuszavarban meghalt. A boncolás felfedte, hogy a beteg szíve *egészséges*, így az előbb vázolt patofiziológiai magyarázat megcáfolódott. B. Lown post mortem végzett szérumkálium-meghatározást, ami extrém alacsonynak bizonyult. Ezen egyetlen eset alapján kínálkozott az alacsony szérumkáliumszint és a digitáliszintoxikáció ok-okozati kap-

csolata, amit aztán néhány arrhythmiában szenvedő és arrhythmiában nem szenvedő, diuretikummal és digitálisszal kezelt, szívelégtelenségben szenvedő beteg szérumkáliumszintjének összehasonlítása bizonyított.[9]

Waagstein Svédországban fiatal orvosként az 1980-as években, egy ügyeletben, asthma cardialéban szenvedő beteget észlelt. Az akkor előírt kezelés hatástalansága miatt arra gondolt, hogy az extrém fokú tachycardia miatt a diasztolés idő lerövidülése révén − tudván, hogy coronariakeringés csak a diasztolé alatt van − a bal kamrában a coronariakeringés oly mértékben leromlott, hogy ez okozza a bal kamra működésének kritikus romlását. Ebben az időben már hozzáférhető volt számára a metoprolol kísérleti mintaként. A tachycardia mérséklése céljából intravénás metoprololt adott a betegnek, aki látványosan jobban lett. Másnap a metoprolol beadását nem referálta, mert tudta, hogy a tankönyvi hivatkozás egyértelműen tiltja akut balkamra-elégtelenségben egy negatív inotrop szer alkalmazását. Ezt követően egy krónikus szívelégtelenségben szenvedő tachycardiás betegnek metoprololt alkalmazott pár hónapon át, aminek eredményeképp a beteg bal kamrai teljesítménye látványosan megjavult. A metoprolol elhagyása a szív teljesítményének romlását, az újraadás ismét javulást hozott. Ekkor állt elő tapasztalataival. Ezen egyetlen eset gondos elemzése alapozta meg a béta-receptor-blokkolóknak a szívelégtelenség kezelésében betöltött forradalmi diadalmenetét. Mindezen − és egyéb − példák ellenére az EBM világában az esetanalízisek jelentősége szinte negligált.[14]

A statisztikai döntéseknek − korlátaik mellett – ugyanakkor megvan a maguk jogosultsága. Nézzük először a korlátokat. Ha valakinek az a feladata, hogy egy adott naptári napra adjon meteorológiai előrejelzést a Kárpát-medence területére, akkor kétféleképpen járhat el. Vagy összegyűjti – mondjuk 500 évre visszamenőleg (nagyszámú mintát vesz) − az ugyanezen napra vonatkozó időjárási jellemzőket, azokat egy eloszlásfüggvényben ábrázolja, majd megkeresi a modust (a leggyakoribb előfordulást), és annak alapján mond prognózist. A másik lehetőség az, hogy a megelőző napok meteorológiai adatai alapján egyéni prognózist készít. Nyilvánvaló, hogy a statisztikai döntés – bármilyen nagyszámú adaton is nyugszik – soha nem fog olyan pontos előrejelzést adni, mint az egyedi prognózis. Az egyedi paramétereken alapuló döntés ugyanis teljesen eltérhet a modustól. Ezt bizonyítja a „Beethoven phallacy" példa is.[16] Ha egy házaspárnak volt egy halvaszületett gyermeke, majd született egy idióta gyermeke, a harmadik gyermek veleszületett luesben, a negyedik pedig tuberculosisban szenvedett, akkor a józan észen alapuló jóslás nem javasolná a további próbálkozást. Ilyen előzmények után született Beethoven.

A statisztikai döntés azonban mindig jogos akkor, amikor nincs lehetőség az egyedi döntésre. Néhány példa. Trombotikus mechanizmusú stroke-ban akkor indokolt elméletileg a trombolízis, ha a fenyegetett agyállomány és a mikrocirkuláció életképes. Tekintettel arra, hogy ennek eldöntésére nincs megfelelő ágy melletti módszer, statisztikai alapon döntünk: nagyszámú beteg adatai alapján tudjuk, hogy az időablakon belül alkalmazott trombolízis jelentős mértékben javítja a klinikai kimenetelt.

Statisztikai alapon döntünk malignus betegségek kemoterápiája mellett, noha ma még nincs biztos tudásunk annak előrejelzésére, hogy melyik beteg kezelése lesz sikeres.

Az ex iuvantibus indított antibiotikum-terápia tüdőgyulladásban ugyancsak statisztikai érvek alapján jogos.

Az 1950-es években, az USA-ban − terhességmegtartás céljából − sikerrel alkalmazták a dietylstilboestrolt (DES).[7] A statisztikai követés felfedte, hogy a kezelt terhes nőkben gyakrabban fordult elő emlőcarcinoma, a kezeltek leánygyermekeiben pedig vulvacarcinoma, sőt az is egyértelműen kiderült, hogy a kezelt terhes anyák leányunokáiban pedig az ovariumcarcinoma gyakorisága nőtt meg. Mindez – első benyomásként – genetikai átöröklési mechanizmust tételez fel, noha nem erről van szó. A DES direkt toxikus hatása érvényesült a kezelt terhes anyában, e terhesek leánygyermekeiben, sőt a leánymagzatok petefészkeiben már jelen lévő oocytákban. A statisztikai követés az egyetlen módszer, amivel ezeket a hosszú távon jelentkező mechanizmusokat fel lehet fedni. Megjegyzendő, hogy ez a statisztikai módszer nem a terápiás hatás, hanem a nem kívánt hatások észlelésére irányult.

A végső konklúzió ismét ugyanaz: a patofiziológiai döntés és a statisztikai döntés együtt adja az optimális klinikai hatásosságot. Kétségtelen, hogy a mai gyakorlatban, az EBM világban a statisztikai döntés dominanciája érvényesül, míg a patofiziológiai esetelemzések indokolatlan mellőzést szenvednek.

Hasonló értelemben a holisztikus tudomány és a redukcionista tudomány szembeállítása is értelmetlen, hiszen mindkettőnek megvan a maga vitathatatlan értéke, egyik sem nélkülözheti a másikat. Kétségtelen, hogy a mai tudományszemlélet a redukcionista közelítés dominanciáját mutatja, ami indokolatlan arányeltolódásnak nevezhető.

Következtetés

Úgy gondolom, hogy a belgyógyászaton belül is hasonló a helyzet: a holisztikus szemléletnek a jövőben – a „Hegeli spirál" értelmében – vissza kell szerezni a maga jogos helyét, annál is inkább, mert ettől kettős hozadék várható. Egyrészt az „egyben látásból" adódó információtöbblet a diagnosztikai teljesítmény javulását hozza, másrészről ezen információtöbblet a diagnosztikai költségek jelentős csökkenését eredményezheti. Ennek tudatában egy jövőbeli belgyógyászati intézmény víziója egy zenekar analógiájára képzelhető el, ahol a szólistákat (specialistákat) a karmester (általános belgyógyász) vezényli.[6] Az „ami fenn, az lenn"

örök igazságra hivatkozva Eötvös Józsefet idézem: „az Egésznek része csak az lehet, aki szíve részévé tette az Egészet.”[18]

Irodalom

1. **Barett PM, Topol EJ:** The truly look inside. Lancet 2016; **387:** 1268-1269.
2. **Bianchi G:** The human genome at ten. Nature 2010; **464:** 649-650.
3. **Diller L:** Clinical practice. Adult primary care after childhood acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med 2011; **365:** 1417-1424.
4. **Ghyczy K:** Zárday Imre emlékelőadás. 1987. In: Kerkovits Gy (ed): A Magyar Kardiológusok Társasága 50 éves története. Magyar Kardiológusok Társasága, Budapest, 2007.
5. **Hampton JR, Harrison MJG, Mitchlel JR, Prichard JS, Seymour C:** Relative contributions of history-taking, physical examination, and laboratory investigation to diagnosis and management of medical outpatients. Br Med J 1975; **2:** 486-489.
6. **Herodotos:** The Histories (translation by Aubrey de Selincourt, revised by John Marincola) BMJ 2001; **322:** 215.
7. **Hoover RN, Hyer MS, Pfeiffer RM, Adam E, Bond B; Cheville AL, Colton T, Hartge P, Hatch EE, Herbst AL, Karlan BY, Kaufman R, Noller KL, Palmer JR, Robboy SJ, Saal RC, Strohsnitter W, Titus-Ernstoff L, Troisi R:** Adverse health outcomes in women exposed in utero to diethylstilbestrol. N Engl J Med 2011; **365:** 1304-1314.
8. **Humphrey G:** The psychology of the Gestalt. J Educ Psychology 1924; **15:** 401-412.
9. **Lown B:** Digitalis the price of invention. In: Lown B (ed): The lost art of healing. Practicing compassion in medicine. Ballantine Publisching Book, New York, 1999; 161-175.
10. **Ma I, Tierney LM:** Name that murmur – eponyms for the astute auscultation. N Engl J Med 2010; **363:** 2164-2168.
11. **Meyers MA:** Happy accidents, Serendipity in modern medical breakthroughs. Arcade Publishing, New York 2007; 1-25.
12. **Peterson MC, Holbrook JH, Hales D, Smith NL, Staker LV:** Contributions of the history, physical examination, and laboratory investigation in making medical diagnoses. West J Med 1992; **156:** 163-165.
13. **Purjesz Zs:** Myocarditis, stenosis of the heart coronary arteries (Szívizomlob, a szív koszorú ütőereinek szűkülete). In: Purjesz Zs. (ed): A belgyógyászat tankönyve. Franklin Társulat, Budapest 1889; 475-480.
14. **Simon K:** Messzire jutottunk, de útközben valamit elveszítettünk? Orv Hetil 2013; **154:** 1031-1037.
15. **Simon K:** A blikk-diagnózisról. Orv Hetil 2015; **156:** 1144-1151.
16. **Skrabanek P, McCormick J:** Follies and fallacies in medicine, The Beethoven fallacy. The Terragon Press, 1992, 45.
17. **Turi T, Lengyel M, Végh G, Szelier A, Szabó P, Istvánffy M, Árvai A, Simon K:** Acut myocardialis infarctushoz társuló septum perforáció operált esete. Orv Hetil 1990; **131:** 197-198.
18. www.ujakropolisz.hu/cikk/idezetek-eotvosjozseftol

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

QUO VADIS MEDICINA? DIRECTIO PSYCHIATRIAE NEUROSCIENTIA EST

Dr. Janka Zoltán

Szegedi Tudományegyetem Pszichiátriai Klinika

ÖSSZEFOGLALÁS: ***Az elmúlt évtizedek tudományos eredményei lehetővé tették, hogy a mentális funkciók hátterében álló idegrendszeri folyamatokat, illetve az agy és elme közötti összefüggéseket jobban megérthessük. A pszichiátria fejlődéséhez jelentősen hozzájárultak a kognitív idegtudomány, a molekuláris biológia/farmakológia és az élőben végezhető humán képalkotó eljárások adatai. Az agy és elme lehetséges viszonyait mérlegelve feltételezhető, hogy „az elme kötőszövete az agy". Mindazonáltal a pszichés (és szomatikus) betegségek kialakulása és gyógyítása felfogásában alapvető fontosságú a biopszichoszociális (spirituális) holisztikus szemléletmód alkalmazása. A mentális működésekhez bizonyos átfedésekkel kémiai neurotranszmitterek rendelhetők hozzá, amelyek élettani jelentősége sokszor csak patológiás állapotokban derül ki. A farmakológiai kezelések lényege különféle célpontokkal ezen kisiklott, túl- vagy alulműködő neurokémiai mechanizmusok helyreállítása. A pszichiátria és a belgyógyászat különféle szakterületeinek szorosabb együttműködése kívánatos annak a szemléletnek a jegyében, hogy a testi és lelki folyamatok mindkét irányban és kölcsönösen kihatással vannak egymásra. A mentális működések korszerű vizsgálómódszerekkel történő elemzése és a szakma tudományos karakterének erősítése kedvezhet ezen együttműködésnek. A pszichiátria abban az irányban és azon az úton halad, hogy a klinikai idegtudományok szerves részévé válik: „directio psychiatriae neuroscientia est".***

Kulcsszavak: ***pszichiátria, idegtudomány, biopszichoszociális, neurotranszmitter, depresszió, gasztroenterológia, belgyógyászat***

Janka Z: QUO VADIS MEDICINA? DIRECTIO PSYCHIATRIAE NEUROSCIENTIA EST

SUMMARY: ***Scientific results deriving from recent decades provided opportunities for a better understanding of neural processes behind mental functions and of relations between brain and mind. Achievements of the cognitive neuroscience, the molecular biology/pharmacology and the in vivo human imaging methods contributed profoundly to the progress of psychiatry. Contemplating the possible relations between brain and mind, it can be supposed that „the connective tissue for the mind is the brain". However, it is of paramount importance to apply a biopsychosocial (spiritual) holistic concept in approaching the origin and treatment of the mental (and somatic) illnesses. With some overlaps, psychological functions can be correlated with chemical neurotransmitters whose physiological significance is often uncovered only in pathological states. The basic aim of the pharmacological treatments with different targets is to restore these derailed, over- or under functioning neurochemical mechanisms. A closer cooperation between psychiatry and the various fields of internal medicine is desired with keeping in mind that somatic and psychic processes bidirectionally and mutually influence each other. Analyzing mental functions by modern research methods and strengthening the scientific character of the profession might favor this cooperation. Psychiatry is proceeding in the direction and on the road to become an integral part of clinical neurosciences: „directio psychiatriae neuroscientia est".***

Keywords: ***psychiatry, neuroscience, biopsychosocial, neurotransmitter, depression, gastroenterology, internal medicine***

Magy Belorv Arch 2016; ***69:*** *295–304.*

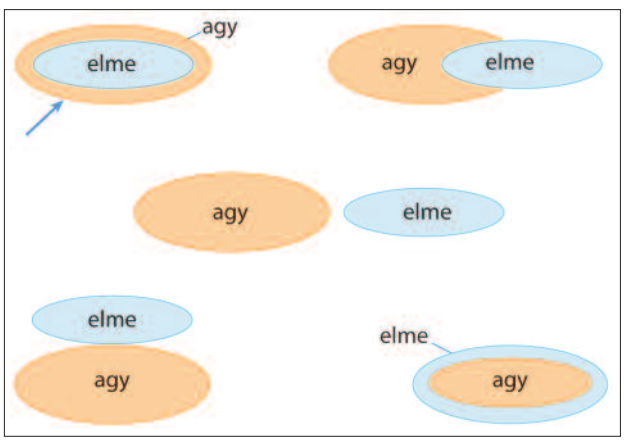
Az elme kötőszövete az agy

A pszichiátria számára a jövőbeni haladási iránynak a közlemény címe az idegtudományt jelöli meg, tehát hogy mind a kutatások, mind a rutin betegellátás terén jobban előtérbe kerül az idegtudományi szemlélet. A medicinán belül a pszichiátria a klinikai idegtudományok része (vagy kellene, hogy legyen). Megállapít-

A Magyar Belgyógyász Társaság 46. Nagygyűlése (2016. november 17–19.) elnöki szimpózium előadása alapján.

ható azonban, hogy jelenleg különféle okok (szemlélet, szervezés, költség) következtében az idegtudomány nyújtotta potenciális lehetőségek nem kerülnek kiaknázásra, különösen a mentális zavarok diagnosztikája terén.

Példaként említhető a képalkotó eljárások igénybevétele. A mentális státusz eltéréseinek differenciáldiagnosztikájában az agyi képalkotó eljárások (komputertomográfia, CT; mágneses rezonancia, MRI; egyfotonemissziós komputertomográfia, SPECT) alkalmazása sokkal inkább kívánatos lenne. Ráadásul ennek elmaradása a mentális státuszt érintő olyan kórállapotok fel nem ismeréséhez vezet, amelyeknek megvannak a cerebralis képalkotó eljárásokkal megjeleníthető strukturális vagy funkcionális jellegzetességei. A helyzet reális értékeléséhez hozzátartozik, hogy a pszichiáterek sokszor nem tulajdonítanak kellő figyelmet és jelentőséget mentális tünetekkel érkező betegeik fizikális státuszának átvizsgálására és a szomatikus eltérések mentális kihatásainak értékelésére sem.[4] Ezen elmaradások okai között szemléletbeli különbségek is lehetnek a szakmán belül (és kívül). Vegyük kiindulásul az agy és elme (test és lélek) viszonyulásait (*1. ábra*), kapcsolataik lehetséges módozatait, amelyek természetesen a filozófia tárgykörébe is tartoznak, vagy főként oda. Az Olvasó – tudásának, felfogásának, beállítódásának, hitének, meggyőződésének megfelelően – választhat a lehetőségek közül.

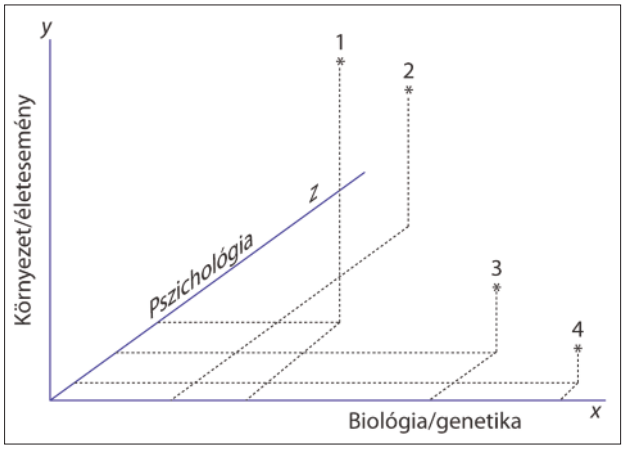


1. ábra. Az agy és elme (test és lélek) lehetséges viszonyulásainak és kapcsolódási módozatainak vázlata

Elképzelhető, hogy a kettőnek semmi köze nincs egymáshoz (középső kép), vagy részlegesen bizonyos mértékben igen (jobb felső rajz), esetleg egy ponton találkoznak (bal alsó), illetve az elme az elsődleges (jobb alsó helyzet). Az idegtudományos szemléletű pszichiátriai kutatások és betegellátási módozatok a nyíllal jelölt viszonyt feltételezik, azaz, hogy a szerző megfogalmazásában *„az elme kötőszövete az agy (jz)”*.

Biopszichoszociális holisztikus betegségmodellek

Rendkívül fontos ugyanakkor, hogy a lelki zavarokat nem lehet (de a szomatikus betegségeket sem) csak egy dimenzió mentén tekinteni, legalább három tengely (*2. ábra*) viszonyában szükséges gondolkodni (nem is szólva a negyedikről, a spirituális aspektusról, amely egyénektől függően szintén meghatározó). A többdimenziós megközelítés lehet a kulcs a pszichés zavarok és szomatikus kórképek jobb megértéséhez.



2. ábra. A lelki (és testi) betegségek keletkezésének háromdimenziós biopszichoszociális holisztikus modellje

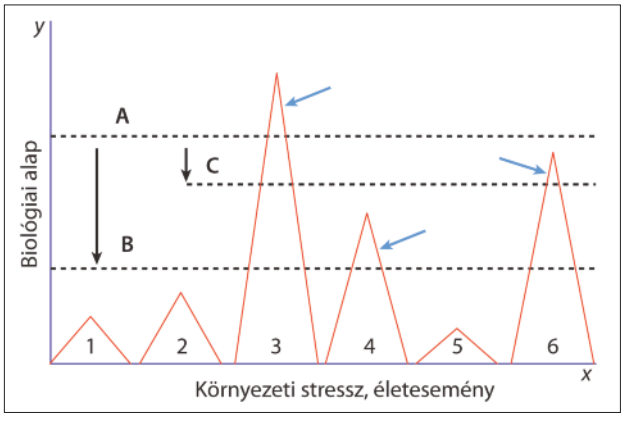
Csak a mentális betegségekre utalva a biológiai/ genetikai *x* tengely azt jelzi, hogy az emberek különböznek az agyszerkezet, huzalozottság, kapcsolódási mintázat, neurotranszmitter-biokémia és idegélettani működések tekintetében, amelyeknek genetikai alapjai is vannak, és epigenetikai hatások is módosíthatják azokat. A környezeti tényező, életesemény (*y* tengely) másként hathat különféle személyekre (egyesek esendőbbek másoknál), amelyet az egyén élete során (kiskorától kezdődően) kifejlődött tudattalan elhárító és megküzdő jellegű pszichológiai mechanizmusok tovább alakítanak (*z* tengely). Ráadásul ugyanazon személy életében is előfordulhat időszak (esetleg általános betegség, szomatikus legyengülés), amikor ugyanolyan súlyosságú környezeti stresszre érzékenyebben reagál. Egy adott lelki zavar (jelölések: 1−4) kifejlődése tehát legalább három tényező függvénye (negyedikként a spirituális dimenzió), amely természetesen nem azt jelenti, hogy mindegyik pszichés zavarnál azonos jelentőségűek az egyes tengelyek. Az 1. számmal jelölt esetben a környezeti tényező meghatározó (pl. poszttraumás stressz betegség), de a többi tengely is részt vesz benne (ugyanazon természeti csapásra nem mindenkinél fejlődik ki a betegség), míg a 4. szám esetében (pl. Alzheimer-kór) a biológiai faktorok meghatározóak.

A belgyógyászat számára is érvényes lehet ezen multidimenzionális biopszichoszociális holisztikus szemlélet,[7] ahol nyilvánvalóan az *x* tengely a döntő (a

4. betegségnek leginkább megfelelő helyzet), de a többi aspektusra (tengelyre) is figyelemmel kell lenni. A pszichoszomatikus szemlélet pedig azt feltételezi, hogy a belgyógyászati kórképek kialakulásában és fenntartásában a környezeti/stressz (*y*) és pszichológiai (*z*) tengelyeknek meghatározó szerepei vannak.

Az élet tele van megpróbáltatásokkal, stresszeseményekkel. Emellett az emberek magukban hordozzák a múlt pszichológiailag feldolgozott (vagy kevéssé feldolgozott) élményeit, amelyek kihatással vannak a jelenre és a jövő eltervezésére. Vajon miért van az, hogy látszólag ugyanolyan súlyosságú környezeti ingerek egyesekben lelki zavarokhoz vagy akár pszichiátriai betegséghez vezetnek, míg mások, az úgynevezett erősebb idegzetűek, könnyebben kiheverik azokat. Hogyan lehetséges, hogy egyazon személy különféle életperiódusaiban másként reagálhat ugyanarra a környezeti behatásra, egyes alkalmakkor túl tudja tenni magát az eseményeken, máskor lelki megrázkódtatást szenved? E mögött nagy valószínűséggel biológiai tényezők rejlenek, és itt elsősorban az agy működése emelendő ki.

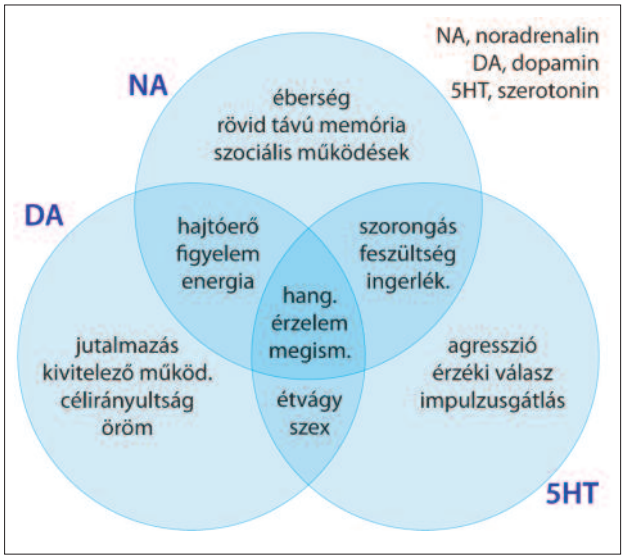
A biológiai tényezők lelki zavarok és betegségek kialakulásában játszott szerepének egy lehetséges modelljében (*3. ábra*) az *x* tengelyen a különféle súlyosságú környezeti stresszhatások tűnnek fel. Az *y* tengelyen „ép” és „kóros” vonal jelzi a biológiai védelem, avagy éppen esendőség (hajlam) szintjét. Abban az esetben, ha igen nagyfokú stressz éri az egyént (3. behatás), még a legnagyobb biológiai védelemmel (egészséges, azaz „A” szaggatott vonal) rendelkezők is kibillenhetnek egy időre lelki egyensúlyukból, és a zavar bizonyos jeleit mutathatják. Amennyiben azonban a biológiai védelem vonala súlyosabb („B”) vagy kevésbé súlyos („C”) formában („kóros” állapotok, B és C szaggatott vonalak) leesik, azaz a küszöb csökken, és az egyén biológiailag esendővé válik, már kisebb méretű stresszbehatások (4. és 6.) lelki zavart válthatnak ki. Természetesen léteznek minimális megpróbáltatások (1., 2., 5.), amelyek még a biológiailag esendő egyénben sem vezetnek lelki megrendüléshez.



3. ábra. Biológiai hajlam és környezeti stresszhatások/életesemények együttes szerepe pszichés zavarok kialakulásában kétdimenziós megjelenítésben

Neurotranszmitterek és pszichés zavarok

Az egyes pszichés funkciók mögött – az átfedéseket is figyelembe véve – bizonyos neurotranszmitterek inkább szerepeltethetők (*4. ábra*).

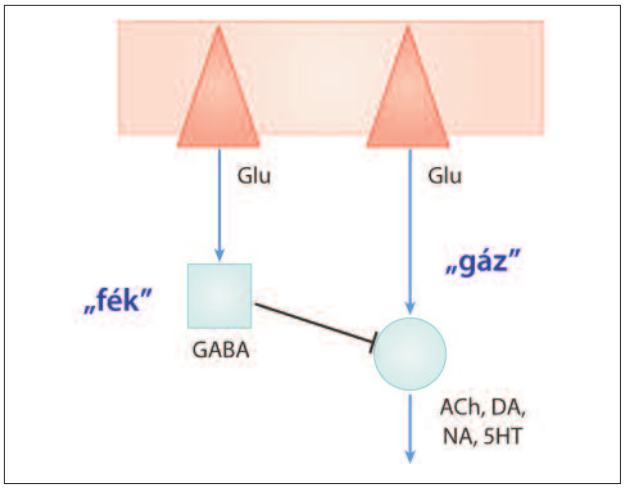


4. ábra. Kémiai ingerületátvivő anyagok szerepe a lelki élet és viselkedés pszichológiai kategóriái hátterében Venn-diagramban ábrázolva

A dopamin a jutalmazás, kivitelező/végrehajtó működések, a célirányultság és öröm érzése terén, a noradrenalinnal együtt a hajtóerő (drive), figyelem, energia területén, a szerotoninnal együtt az étvágy és szexuális funkciókban (ellentétes hatások), míg a 3 transzmitter közösen a hangulat, érzelem és megismerő működésekben játszik szerepet. A szerotonin az agresszióban, impulzivitásban, érzékelési válaszokban, a noradrenalinnal együtt a szorongás, feszültség és ingerlékenység tünetei kialakulásában, míg a noradrenalin a szociális működésekben, a rövid távú memóriában és az éberség számára alkot neurokémiai hátteret.

A glutamát általános serkentő neurotranszmitter, míg a GABA (gamma-aminovajsav) gátló típusú. A sajátos ingerületátvő anyaggal rendelkező idegsejtek kölcsönhatásban és precízen rendezett integritásban működnek, így pl. az agykéreg glutamát transzmittert (serkentő) használó piramissejtjei az ingerületet gátló GABA-interneuronoknak adhatják át (*5. ábra*), amelynek az eredője ezáltal gátlás (az autó mintájára fékpedál) a következő (acetil-kolin, dopamin, noradrenalin vagy szerotonin) idegsejten, tehát fékező jellegű.

Amennyiben nincs GABA-interneuron kapcsolódás, a glutamát serkentő jellege érvényesül (gázpedál), és az említett neuroncsoport aktivitása beindul (nyil-



5. ábra. A serkentő (Glu: glutamát) és gátló (GABA: gamma-aminovajsav) neurotranszmitterek gáz-fék hasonlata, és viszonya egyéb ingerületátvivő anyagokhoz az agyban

(ACh: acetil-kolin; DA: dopamin; NA: noradrenalin; 5HT: szerotonin)

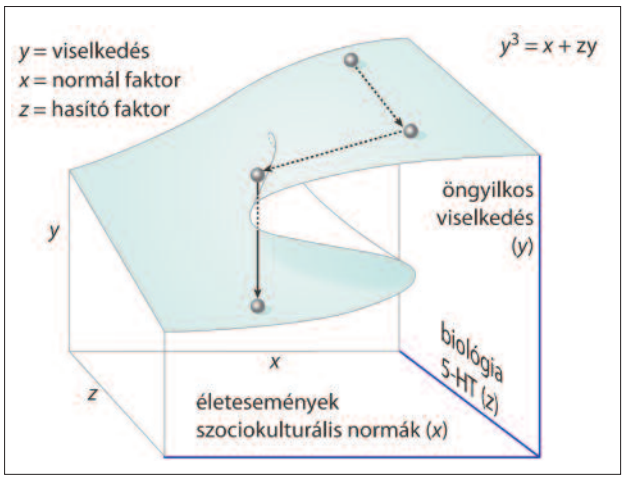
ván a receptorok és a jelátvitel típusa is befolyásolja mindezt). Tehát a gáz-fék analógia az egész idegrendszerre érvényes lehet; ebben meghatározó a glutamát (gáz) és a GABA (fék), amelyek kölcsönhatása dönti el, hogy az egyéb, különböző neurotranszmittert használó neuroncsoportok miként lépnek működésbe (*5. ábra*).

Az elmekórképek neurokémiai hátterében az egyes neurotranszmittereknek nagy jelentősége van. A már felsorolt dopamin, szerotonin, noradrenalin, acetil-kolin, glutamát és GABA tartoznak ide, és a gyógyszeres kezelés is alapvetően ezen jelátvivő molekulák receptorait vagy transzportereit célozza meg: gátolja vagy serkenti azokat. A pszichiátriai zavarok patokémiájából az említett neurotranszmitterek kiveszik részüket, de eltérő módon: az egyes betegségeket – kis erőltetéssel – szinte fel lehet fűzni egy adott neurotranszmitterre, pl. a szorongást a GABA, a fenciklidin kábítószerhatást a glutamát, a stresszhatást a noradrenalin, az Alzheimer-kórt az acetil-kolin, a depressziót a szerotonin, a szkizofréniát pedig a dopamin vonulatára. Nyilván a kölcsönhatások révén minden mindennel összefügg, azaz egy neurotranszmitter eltérése befolyásolja a többiek működését is. A gyógyszerek alapvetően a jellemző transzmitter kóros működését próbálják helyrehozni, hiány esetén előanyagpótlás, szintézisfokozás, felszabadulásserkentés, visszavételgátlás, receptorstimulálás és a lebontó enzim gátlása stratégiai mechanizmusokkal. Amennyiben a transzmitter mennyisége túl sok, vagy működése túlzott, a fenti stratégiák ellenkezője a megközelítés. Az egyes neurotranszmitterek a normál pszichológiai mechanizmusokban is – nyilván átfedésekkel – alapvető szerepet játszanak, és éppen valamilyen irányú kisiklásuk járul hozzá, hogy a normál működésből betegségtünetek keletkeznek.

A szuicídium topológiai modellje

Természetesen a biológiai háttér (pl. neurotranszmitterek) gyengébb működése egyfajta sérülékenységet (vulnerabilitást) jelent, és a környezeti tényezők, stresszhatások könnyebben érvényesülnek. Ez még olyan komplex jelenségnél is tetten érhető, mint az öngyilkosság. Tudományos adatok jelzik, hogy ilyen hajlamosító biológiai tényező a szerotonin rendszer diszfunkciója, amely alapot teremt impulzív/agresszív viselkedésre. Az öngyilkosság is egyfajta agresszió, az egyén saját maga ellen fordul. A szerotonin neurotranszmitter központi idegrendszeri végtermékét, az 5-hidroxi-indolecetsavat (5-HIAA) alacsonyabb koncentrációban találták szuicídiumot drasztikus eszközökkel (vágószerszám, ugrás) megkísérelt, de szerencsésen túlélt személyek liquor cerebrospinalisában, az enyhébb módszereket (gyógyszer) választókhoz és kontroll egyénekhez képest.[3]

A szuicídium egy lehetséges geometriai/topológiai megközelítését demonstrálja a holisztikus szemlélet jegyében az öngyilkos viselkedés katasztrófamodellje (*6. ábra*). Az *x, y* és *z* tengelyek alkototta 3 dimenziós katasztrófafelszín (egyenlet: $y^3 = x + zy$) csak a térben közelebbi (redős) részen okoz ugrásszerű hirtelen változást, amikor a pont az *x* tengely (normál faktor) mentén jobbról balra haladva a felületi redő mentén az alsóbb felszínre zuhan az *y* tengelyen (öngyilkosság, halál). Amennyiben a pont a *z* tengely (hasító faktor) mentén a hátsóbb régióban van, az *x* tengelyen balra haladva nincs katasztrofális változás az *y* értékben (élet). Az *x* tengely mint normál faktor a szuicídiumnál megfeleltethető a szociokulturális normákba ágyazott életeseményeknek, a végzetes tettet valamilyen esemény válthatja ki. Ez önmagában azonban nem lehet egyedüli tényező, hiszen az emberek túlnyomó többsége ugyanolyan típusú és súlyosságú környezeti ingerre nem kísérel meg öngyilkosságot. Elképzelhető, hogy a



6. ábra. Szuicídiumhoz vezető tényezők és a tett dinamikájának ábrázolása geometriai katasztrófafelületi modellben (5-HT: szerotonin)

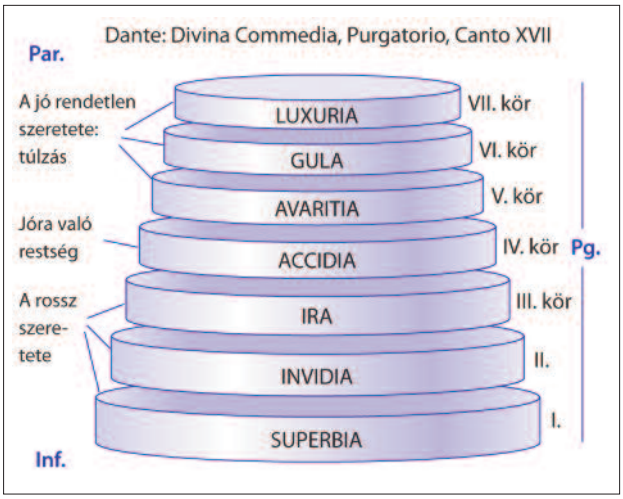
sérülékenységet az idegrendszeri biológia/patofiziológia adhatja. Ilyen lehet a szerotonin-neurotranszmitter elégtelen (kóros, kisiklott) működése (*z* tengely, hasító faktor), amelynek következtében a felszínen a pont a *z* tengelyen a veszélyzónába, a katasztrófaredő oldalára kerül.

Testi tünetek és mortalitás pszichés kórképekben

Általában jellemző, hogy pszichiátriai betegségekben a mortalitási arány magasabb az átlagos lakossági mortalitási rátához képest.[31] Norvégiában 32 618 személyt vizsgálva azt találták, hogy mezőgazdasági dolgozók körében a bármilyen okból bekövetkező halálozási kockázat a legalacsonyabb volt az összevont összes többi foglalkozási csoporthoz viszonyítva. Ez a kockázat viszont 13%-kal emelkedett, amennyiben depressziós tünetek is fennálltak; ugyanakkor az emelkedés is ebben a foglalkozási csoportban volt a legalacsonyabb.[28] Metaelemzések (100 ezer feletti mintaszám) szerint bipoláris hangulatzavart mutató személyek körében az átlagpopulációhoz képest közel kétszeres a testi tünetek megjelenésének aránya, amelyek sokszor kezeletlenek maradnak és koraibb halálozáshoz vezetnek.[9] Megjegyzendő, hogy a bipoláris hangulatzavart mutatók populációjában, különösen az ún. bipoláris II. típusú egyének között különösen magas az öngyilkosság aránya. Érdekesség, hogy ezen esendő személyek csoportjában egyébként jóval gyakoribb a tehetséggel párosuló eminens művészi kreativitás, amely a kedélyingadozásokkal különleges összefüggést mutat.[22, 23] Általában is igaz, hogy a súlyosabb pszichiátriai betegségekkel küzdők körében a szomatikus komorbiditás (kardiovaszkuláris, légzőszervi, metabolikus okok) miatt átlagosan 1-2 évtizeddel koraibb halálozás következik be, tehát a pszichiátria és a belgyógyászat kapcsolata e tekintetben is fontos.[19]

Depresszió belgyógyászati kórképekben

A depresszió népegészségügyi jelentősége ma már elfogadott. A legújabb lakossági szűrővizsgálatok is a depresszió jelentős mértékben aluldiagnosztizált és alulkezelt jellegét mutatják azonban.[33] Bármilyen szakterületen dolgozó orvos talán itt tud a legtöbbet segíteni páciensén azzal, hogy ha az általa kezelt betegségen kívül gondol még (amennyiben releváns) depresszióra, felismeri azt, és megfelelő terápia beállítását kezdeményezi. Máig is hatnak azonban olyan téves vélekedések (még szakmai körökben is), hogy a depresszió nem is igazi betegség, az egyén csak valamilyen jellemgyengeségben szenved, miért nem szedi össze magát, csak akarnia kellene stb. Nem volt ez másként a múltban sem, hiszen pl. a hét főbűn egyike, az *Accidia* (lustaság, tunyaság) Dante *Isteni színjáték* c. műve Purgatórium fejezete XVII. énekében, a Purgatórium beosztásában a IV. körben szerepel, mint a „Jóra való restség” (*7. ábra*), amely depresszióként értelmezhető. Hieronymus Bosch asztallapra festett alkotásán (*A hét főbűn és a négy végső dolog,* Prado múzeum, Madrid) az *Accidia* ábrázolásaként kandalló mellett, fejét félrevetve, enerváltan ülő asszony látható; egy belépő nő szemrehányóan rózsafüzért mutat fel neki. A fáradtság, enerváltság, tétlenség, lustaság, tunyaság, restség, a tettrekészség hiánya igen jellemző vonása a depresszióban észlelhető pszichomotoros aktivitásnak. Az *Accidia* helyett korábban *Tristitia* (bánat, szomorúság) szerepelt a hét főbűn egyikeként; ez is nyilvánvalóan a depressziót idézi.[21]



7. ábra. A Purgatórium beosztása Dante Alighieri: *Divina Commedia* (Isteni Színjáték) Purgatórium fejezete XVII. énekében (ford.: Babits Mihály).

A hét főbűn: *Luxuria:* kéjelgés, bujálkodás; *Gula:* falánkság, torkosság; *Avaritia:* fösvénység, kapzsiság; *Accidia:* restség, lustaság; *Ira:* harag, düh; *Invidia:* irigység, féltékenység; *Superbia:* kevélység, gőg. Par: Paradiso, Paradicsom; Pg: Purgatorio, Purgatórium; Inf: Inferno, Pokol

Korai metaelemzések és összefoglalók jeleztek az átlagpopulációhoz (átlag: 10,3%) képest szignifikánsan magasabb depresszióprevalenciát kardiális (17–27%), cerebrovaszkuláris (14–19%), daganatos (22–29%) betegségekben, diabetes mellitusban (9–26%), HIV-fertőzésben (5–20%), neurológiai kórképekben (Parkinson-kór: 4–75%, epilepszia: 3–55%), Alzheimer-kórban (30–50%), krónikus fájdalom (30–54%) és obesitas (20–30%) állapotokban.[10]

Általánosan elfogadott, hogy belgyógyászati kórképekben a mentális tünetek jelenléte (leginkább depresszió és szorongás formájában) kedvezőtlenebb gyógyulási hajlammal párosul. A depresszió (*i*) fokozza a krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD) akut exacerbatiójának kockázatát, (*ii*) növeli a COPD-s betegek újbóli kórházi felvételének valószínűségét, (*iii*) a frekvens relapsust mutatók körében gyakoribb és (*iv*) nagyobb kockázatot jelent egynél több exacerbatióra.[38] Szívbetegséghez mintegy ötödében társulhat depresszió, ami rosszabb prognózist jelent.[36] A közelmúlt egy tanulmánya szerint kardiális betegségben szenvedők

többszörös rehospitalizációját a depressziós tünetek előre jelezték, leginkább a súlyosabb állapot, a major depresszió jelenléte.[15] Akut szívizom-infarktuson átesett betegek kb. egyötöde klinikailag diagnosztizálható major depresszió tüneteit mutatta, amely állapot fél éven belül több mint ötszörös halálozáshoz vezetett. Kardiológiai betegségben depresszió kezelésére a szelektív szerotonin-visszavételt gátló (SSRI) gyógyszerek hatékonyan működtek.[24]

A depresszióval szövődött szívbetegségek elemzése meglehetősen heterogén a változó vizsgálati paraméterek (demográfia, depressziómérés, követési idő) miatt. Mégis, egy újabb összefoglaló tanulmány (58 egyedi vizsgálat és 4 metaelemzés összegzése) az American Heart Association álláspontját támasztja alá adatokkal, azaz, hogy a depresszió kedvezőtlen kimenetelt és rizikótényezőt jelent akut coronaria szindrómában.[30] Diabetes mellitust (2-es típus) mutató személyek körében a depressziós és szorongásos tünetek erősebbek voltak, ugyanakkor D típusú személyiségjegyek, társas kapcsolati gátlásosság, negatív affektivitás, kisebb extroverzió, beleegyező-készség és érzelmi stabilitás jellemezte ezt a populációt.[47] Más tanulmány a metabolikus diszreguláció (obesitas, hypertonia, triglicerid- és lipoproteineltérések) jelentőségét emeli ki a depresszióval szinergizmusban a diabetest kiváltó tényezők között.[40] Az is ismert, hogy depresszió megléte mint komorbid állapot, rontja az orvos-beteg együttműködést és gyógyszerszedési adherenciát belgyógyászati kórképekben, illetve az antidepresszív farmakoterápia beállítása javít a helyzeten.[27]

A folyamat visszafelé is igaz (tehát kölcsönösen kétirányú), a belgyógyászati baj súlyosbítja a pszichés tüneteket. A mentális folyamatok az agy és a test dinamikus integrációjától is függnek. Az érzelmek mintegy iránytűként belső élettani változásokat tükrözhetnek a testi állapotok interoceptív érzékelése révén, pl. kardiovaszkuláris izgalom fokozhatja a félelem és szorongás érzését. Az agy az arteriális baroreceptorok szívveréssel kapcsolatos fázisos kisülése révén felfogja a szívverés gyorsaságát és erejét, amelyek e fázis (systole) közben fokozzák a kísérletes körülmények között alkalmazott félelmi jelek agyi feldolgozását, és elnyomják egyéb ingerek (pl. fájdalom) hatását.[16] A szomatikus élettani paraméterek megromlásának lehetséges pszichés kihatásait a szerző két limerickje fejezi ki:

„Az érzelem lakhelye a szív,
Amit az ember motornak hív;
Berregése fontos,
Mert ha az nem pontos,
Az agyban az értelem passzív." (jz)

„Az orvoslás sokat nem tévedhet:
A beszűkült légút és lélegzet,
– Van benne ráció –,
Kis ventiláció
Depressziós lélekhez vezethet." (jz)

Gasztroenterológia és pszichiátria

Amennyiben a belgyógyászati kórképekhez pszichiátriai zavar is társul, a belgyógyászati kezelés kiegészítése javasolt pszichofarmako- és pszichoterápiával, ahogyan azt gyulladásos bélrendszeri kórképek (colitis ulcerosa, Crohn-betegség) esetében ajánlották.[11] Gastrointestinalis járó betegek (n = 1059) körében a depresszió előfordulását 14,39%-nak, a szorongásét 9,42%-nak, míg a kettő együttes előfordulását 4,66%-nak találták Kínában.[29] Lengyel felmérés szerint pszichoterápiára nappali kórházba érkező neurotikus-szorongásos és egyéb pszichiátriai tüneteket mutató betegek körében a gastrointestinalis tünetek (étvágytalanság, hányinger, gyomorégés, constipatio/flatulentia) 40–50%-ban fordultak elő.[42]

A funkcionális szomatikus szindrómák (amelyekre jellemző a krónikus fájdalom) mögött (pl. irritábilis bél) központi idegélettani szenzitizáció elképzelhető.[5] Mindez adott esetben antidepresszívummal javítható, amint azt kísérletes klinikai vizsgálatban nem erozív refluxbetegségben (NERD) a fájdalmas oesophagealis savinfúzióra adott agyi funkcionális MRI-válasz mérésével jelezték.[12] A pszichiátriai gyakorlatban ma már kissé háttérbe szorul, de érdekes, metaelemzésből körvonalazott adat, hogy pl. funkcionális dyspepsia pszichofarmakológiai kezelésében leginkább a triciklikus antidepresszívumok (imipramin, amitriptylin) alkalmazása nyújtott kedvező hatást.[13] Egészséges önkéntesekben (n = 28) végzett kettős vak vizsgálatban egyhetes kis dózisú (3 x 12,5 mg/nap) amitriptylinkezelés csökkentette a száj–coecum közötti tranzitidőt és a gyomorérzékenységét, ill. szignifikánsan növelte az agy-bél peptid ghrelin és neuropeptid Y plazmaszintjét, míg a motilinét nem befolyásolta.[20] Szisztematikus összefoglaló elemzés szerint az antidepresszívumok csökkentik a kísérletesen előidézett (ballondisztenzió, sav-infúzió) oesophagealis érzés intenzitását (fájdalomküszöb-emelés: 7–37%), a mellkasi fájdalmat (18–67%), a gyomorégést (GERD: 23–61%) gastrooesophagealis reflux betegségben.[49]

Interdiszciplináris kutatásokra érdekes területnek tűnnek az agy-bél peptidek mellett az elmúlt években egyre inkább előtérbe kerülő mikrobiota-bélrendszer-agy tengely jellegzetességei, a bélmikrobiom és az endokrin, immun- és idegrendszer, illetve az agy kétirányú kölcsönhatásai. Ezekről, valamint a mikrobiom agyi funkciókat (és idegrendszeri fejlődést) befolyásoló és különféle betegségekben (pszichiátriai is) betöltött szerepéről viszonylag keveset tudunk, különösen, hogy miként és milyen mértékben képes a mikrobiota vagy a mikrobiom képezte szignalizáció pszichopatológiai (hangulat és kogníció) tünetek és mentális zavarok (depresszió, autizmus) kifejlődéséhez vezetni.[8, 14, 32, 35, 41]

A pszichiátria idegtudományi fejlődése

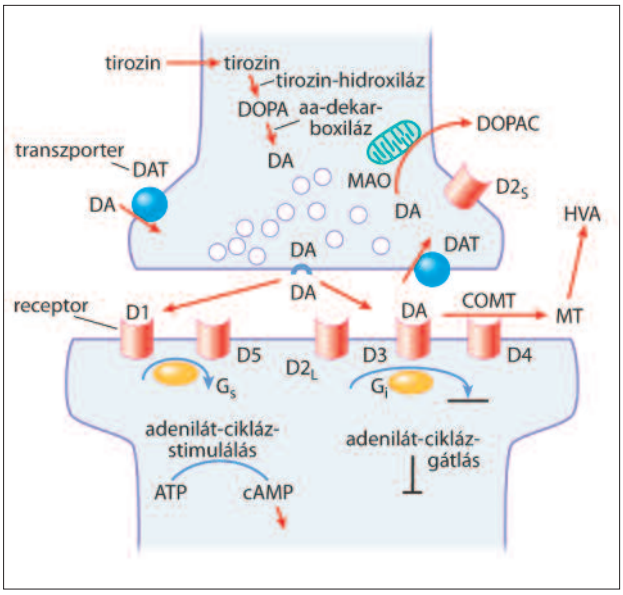
Mint korábban említésre került, az agy-elme, test-lélek problematikája filozófiai kérdés is, amelynek részlete-

zése nélkül is megállapítható, hogy az elmúlt évtizedekben az idegtudományok rendkívül gyors fejlődése és eredményei lehetővé tették, hogy a pszichés funkciók hátterében álló neurális folyamatokat, illetve az agy és elme közötti összefüggéseket jobban megérthessük. A pszichiátria jelenlegi helyzetéhez meghatározó jelentőséggel járultak hozzá (*i*) a kognitív pszichológia és neurobiológia összefogásán alapuló kognitív idegtudomány, (*ii*) a molekuláris biológia és farmakológia, valamint (*iii*) a korszerű *in vivo* humán képalkotó eljárások tudományos eredményei.

A pszichés zavarok öröklődési tényezői alapvetően poligénes természetűek. A genetikai/genomikai jellegzetességek (pl. GWAS, egész genomra terjedő asszociációk) nemzetközi kollaborációban végzett feltárása mellett az epigenetikai szabályozás (DNS- és hisztonmodifikációk: metiláció, hidroximetiláció, acetiláció, foszforiláció, krotoniláció, riboziláció) tanulmányozása is intenzíven folyik különféle pszichés kórképekben.[1] A különféle módszerek kombinálhatók. Az utóbbi évek idegtudományi kutatásai szerint genetikai variációk korreláltatása képalkotó eljárások eredményeivel ígéretes terület, és mindezek gyakorlati alkalmazására nyílik lehetőség pszichiátriai kórképekben.[18]

A betegségeket jelző perifériás biomarkerek keresése régi törekvés pszichiátriai kórképekben. Betegekből származó humán testnedvek (vér, liquor cerebrospinalis) biokémiai elemzése mellett (pl. 5-HIAA[3]) lehetőség van bőrfibroblastok mint modell használatára,[26] vagy a vér alakos elemei membrántranszportjának vizsgálatára[45] és a sejtek membránfehérjéi kifejeződésének elemzésére,[48] amely kutatásokat a szegedi klinika évek óta folytat egyedül vagy hazai/nemzetközi kollaborációban.

Morfológiai képalkotó eljárásokkal (MRI) az agy részletes elemzése történik meg különféle pszichiátriai betegségekben. A régi nevén Nemzetközi Egészségügyi Központ és az egyetemi Radiológiai Klinika munkatársaival együttműködésben szkizofréniás betegek cerebralis MRI-felvételeinek morfometriai adatait kognitív pszichológiai tesztbattériák eredményeivel vetettük össze, és a neurokognitív jellemzők, ill. az MRI-vel mért agyi regionális értékek között korrelációkat állapítottunk meg.[44] Széles nemzetközi összefogásban, 20 centrumban összesen 2148 depressziós személyt 7957 egészséges kontroll egyénnel összehasonlítva azt találták, hogy depresszióban keskenyebb a cerebralis cortex szürkeállomány az orbitofrontalis, elülső és hátsó gyrus cinguli, insula és temporalis lebeny területein.[39] A szegedi Nukleáris Medicina Intézettel egy hosszabb időn át egyéb területeken (Alzheimer-kór és egyéb dementiák differenciáldiagnosztikája, dopaminreceptor-vizualizálás, v. ö. *8. ábra*) is folyó együttműködésben SPECT-technikával technécium-99m (99mTc) izotóppal jelölt TRODAT-1 liganddal a dopamin- (DA-) transzporter (DAT, elhelyezkedése a preszinaptikus membránban, l. *8. ábra*) aktuális állapotát és a bupropion antidepresszív gyógyszer DAT-hoz való kötődését



8. ábra. A dopaminerg szinapszis és ingerületátvitel vázlata

$D2_L$, $D2_S$ a dopamin D2-es receptor (D2) hosszú és rövid változata: a D2 receptor két *splice* variánsa a 3. intracelluláris hurokban 29 aminosavat tartalmazó hosszú (L) izoforma, amely posztszinaptikus, és a nem tartalmazó rövid (S) változat, amely preszinaptikus elhelyezkedésű[46]
aa: aromás aminosav; COMT: katechol-*O*-metiltranszferáz; D1–D5: dopaminreceptorok; DA: dopamin; DAT: dopamintranszporter; DOPA: 3,4-dihidroxifenilalanin; DOPAC: 3,4-dihidroxifenilecetsav; Gs, Gi: serkentő és gátló G-proteinek; HVA: homovanillinsav; MAO: monoamino-oxidáz; MT: 3-metoxitiramin

(mértéke: 21%) sikerült megmérni depressziós betegekben.[2] A vizsgálat nemzetközi vonatkozásban is az elsők között volt, az alkalmazott SPECT-módszerrel pedig az első, mivel a másik két tanulmány PET- (pozitronemissziós tomográfia) technikát használt.

Az agy térképezése és az elektrofiziológiai hullámok finom elemzése kvantitatív elektroenkefalográfiai (EEG) módszerekkel új gyógyszermolekulák kifejlesztése terén is alkalmazható.[25] Az *in vivo* képalkotó eljárások (fMRI, funkcionális MRI; diffúziós tensor imaging, DTI) segítségével az agyi komplex hálózatok (*connectome*) feltérképezése folyik. Gráfelméleti megközelítéssel a hálózatok csomópontokra (neuron, agyrégió) és élekre (idegi összeköttetések, pályák) való beosztása történik meg, és a normális viszonyokkal összehasonlításban különféle pszichiátriai betegségekben való jellegzetességeik kerülnek leírásra. Adoleszcens, gyógyszeres kezelést nem kapó depressziós személyeket (n = 55) és kontroll egyéneket (n = 56) funkcionális agyi képalkotó eljárásokkal vizsgálva és hálózatelméleti elemzést végezve azt találták, hogy depresszióban, nyugalmi állapotban kisebb az egyes agyterületek közötti működésbeni kapcsolódás (konnektivitás).[37] Hasonló eredményeket találtak szkizofréniá-

ban, figyelemzavar/hiperaktivitás zavarban (ADHD) és autizmusban.[6, 50] Az is felmerül, hogy a jövőben a klasszikus pszichiátriai nozológia helyett új típusú, a kóros lelki tünetek mögött rejlő agyi patofiziológiát is figyelembe vevő dimenzionális betegségosztályozás alakul ki, és a biomarkerek/képalkotó adatok használata bevonul a pszichiátriába mind a diagnosztikában, mind a terápia követésében egyaránt.

Farmakogenetika a pszichiátriában

A pszichiátriai gyógyszeres kezelés alapvetően a szinapszisokhoz köthető receptorok, transzporterek és enzimek perturbációján alapul, amellyel megváltozik (erősödik vagy gyengül) az adott neurotranszmitterhez tartozó ingerületátvitel hatékonysága. A szinaptikus masinériák molekuláris szerkezetét feltárták, sőt a kódoló génekben számos variációt, polimorfizmust írtak le. Ezek a genetikai változások hozzájárulnak az egyéni viselkedések sokszínűségéhez, ugyanakkor megváltoztathatják a különféle gyógyszerekre adott terápiás választ is.

Példaként álljon itt a dopamin kémiai ingerületátvitel szinapszisa (*8. ábra*). A tirozin → DOPA szintézis után a DOPA-ból az aromás aminosav (aa) dekarboxiláz enzim segítségével DA képződik, amely szinaptikus vezikulákban raktározódik. Az akciós potenciál axonvégződésbe érkezésekor kalciumszignállal a DA a vezikulákból felszabadul. A DA-felszabadulásnak egy jelentőség tulajdonításra (*salience attribution*) indukálódó fázisos és egy tónusos, állandó jellegű formáját különböztetjük meg. Utóbbi valószínűleg nem szinaptikus, azaz extraszinaptikus kommunikációt jelent az agyban, amelynek jelentősége a kutatási adatok tükrében egyre ismertebbé válik. A szinaptikus vezikulákból felszabaduló DA visszavétele a preszinaptikus terminálba DAT segítségével történik. A DAT génnek hosszúság-polimorfizmusa (*variable number of tandem repeats,* VNTR) ismeretes. A DA-lebontás egyik útja a monoamino-oxidáz (MAO), a másik a katechol-*O*-metiltranszferáz (COMT) enzim, amelynek génjében aminosavcserét eredményező funkcionális jelentőségű egypontos nukleotid polimorfizmust találtak (Val-158-Met). A G-fehérjével kapcsolt DA-receptorok két fő családja a D1 (D1/D5), amely Gs-proteinnel kapcsoltan adenilát-cikláz-serkentő, míg a D2 (D2/D3/D4) receptorcsalád Gi átvitellel adenilát-cikláz-gátló működésű. A DA-receptorok számos genetikai variációjáról tudunk; egyik ilyen a dopamin D3 receptor génjének egypontos nukleotid polimorfizmusa, amely a receptor *N*-terminálisánál a 9. pozícióban Ser/Gly cserét eredményez, vagy a D2 receptor Ser-311-Cys polimorfizmusa.

A megjelölt genetikai variációk eltérő fehérjefunkciót eredményezhetnek a visszavétel, enzimatikus lebontás vagy a receptorműködés terén, ami kihathat az agy működésére, illetve a terápiás válaszra. Munkacsoportunk azt találta, hogy míg a DAT hosszúság-polimorfizmusa (VNTR) nem, addig a dopamin D3 receptor Ser-9-Gly génpolimorfizmusa befolyásolta szkizofréniás betegek antipszichotikus kezelésre adott terápiás válaszát és bizonyos kivitelező/végrehajtó kognitív feladatok teljesítését.[43] Ilyen genetikai polimorfizmusok számos agyi rendszert és kémiai ingerületátviteli masinériát érintenek, amelyek alapot teremthetnek a biológiai esendőség/hajlam értelmezésére, és megmagyarázhatják az emberek közötti különbségeket a stresszhatásra bekövetkező válaszreakciókban. Ezen túl, farmakodinámiai értelemben jelentőségük lehet a gyógyszeres terápiás válasz módosulásában, amely a rutin klinikai gyakorlatban nagy jelentőségű. Ezáltal személyre szabott, az egyén genetikai jellegzetességei alapján optimálisan kiválasztott gyógyszerek alkalmazására nyílik majd remélhetően lehetőség. Az egyén biológiájához illesztett ideális gyógyszer megválasztásában a farmakogenetikának tehát eljöhet a szerepe a pszichiátriában is,[17, 34] miként azt a jelen közlemény szerzője által egy Nostradamus szellemében írt négysoros prófécia évekkel ezelőtt megjövendölte:

„Interjú a tágas félhomályban,
Majd színes pöttylemez fölé mereng;
Betege génföldrajza nyomában
A legillőbb gyógyszer fénye dereng." (jz)

Irodalom

1. **Akbarian S:** Epigenetic mechanisms in schizophrenia. Dialogues Clin Neurosci 2014; **16:** 405–417.
2. **Árgyelán M, Szabó Z, Kanyó B, Tanács A, Kovács Zs, Janka Z, Pávics L:** Dopamine transporter availability in medication free and in bupropion treated depression: A 99mTc-TRODAT-1 SPECT study. J Affect Disord 2005; **89:** 115–123.
3. **Åsberg M, Träksman L, Thorén P:** 5-HIAA in the cerebrospinal fluid. A biochemical suicide predictor? Arch Gen Psychiat 1976; **33:** 1193–1197.
4. **Azzam PN, Gopalan P, Brown JR, Aquino PR:** Physical examination for the academic psychiatrist: primer and common clinical scenarios. Acad Psychiat 2016; **40:** 321–327.
5. **Bourke JH, Langford RM, White, PD:** The common link between functional somatic syndromes may be central sensitisation. J Psychosomat Res 2015; **78:** 228–236.
6. **Cao M, Wang Z, He Y:** Connectomics in psychiatric research: advances and applications. Neuropsychiat Dis Treatm 2015; **11:** 2801–2810.
7. **Davidsen AS, Guassora AD, Reventlow S:** Understanding the body–mind in primary care. Med Health Care Philos 2016 (Published online: 24 May 2016). doi: 10.1007/s11019-016-9710-9
8. **Dinan TG, Cryen JF:** Microbes, immunity, and behavior: Psychoneuroimmunology meets the microbiome. Neuropsychopharmacology 2016; 1–15 (Published online: 20 June 2016).
9. **Edgcomb JB, Tseng C-H, Kerner B:** Medically unexplained somatic symptoms and bipolar spectrum disorders: A systematic review and meta-analysis. J Affect Disord 2016; **204:** 205–213.

10. **Evans DL, Charney DS, Lewis L, Golden RN, Gorman JM, Krishnan KRR, Nemeroff CB, Bremner JD, Carney RM, Coyne JC, Delong MR, Frasure-Smith N, Glassman AH:** Mood disorders in the medically ill: Scientific review and recommendations. Biol Psychiat 2005; **58:** 175–189.
11. **Filipovic BR, Filipovic BF:** Psychiatric comorbidity in the treatment of patients with inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol 2014; **20:** 3552–3563.
12. **Forcelini CM, Tomiozzo JCJr, Farré R, van Oudenhove L, Callegari-Jacques SM, Ribeiro M, Madalosso BH, Fornari F:** Effect of nortriptyline on brain responses to painful esophageal acid infusion in patients with non-erosive reflux disease. Neurogastroenterol Motil 2014; **26:** 187–195.
13. **Ford AC, Luthra P, Tack J, Boeckxstaens GE, Moayyedi P, Talley NJ:** Efficacy of psychotropic drugs in functional dyspepsia: systematic review and meta-analysis. Gut 2015, **0:** 1–10. doi:10.1136/gutjnl-2015-310721
14. **Forsythe P, Kunze W, Bienenstock J:** Moody microbes or fecal phrenology: what do we know about the microbiota-gut-brain axis? BMC Med 2016; **14:** 1–14. doi: 10.1186/s12916-016-0604-8
15. **Freedland KE, Carney RM, Rich MW, Steinmeyer BC, Skala JA, Dávila-Román VG:** Depression and multiple rehospitalizations in patients with heart failure. Clin Cardiol 2016; **39:** 257–262.
16. **Garfinkel SN, Critchley HD:** Threat and the body: How the heart supports fear processing. Trends Cognit Sci 2016; **20:** 34–46.
17. **Hamilton SP:** The promise of psychiatric pharmacogenomics. Biol Psychiat 2015; **77:** 29–35.
18. **Hashimoto R:** Imaging genetics and psychiatric disorders. Curr Mol Med 2015; **15:** 168–175.
19. **Hewer W, Schneider F:** Somatische Morbidität bei psychisch Kranken. Nervenarzt 2016; **87:** 787–801.
20. **Huang W, Jiang S-M, Jia L, You L-Q, Huang Y-X, Gong Y-M, Wang G-Q:** Effect of amitriptyline on gastrointestinal function and brain-gut peptides: A double-blind trial. World J Gastroenterol 2013; **19:** 4214–4220.
21. **Janka Z:** Szerotonin diszfunkciók a hét főbűn hátterében. Clin Neurosci/Ideggy Szle 2003; **56:** 376–385.
22. **Janka Z:** Művészi kreativitás és bipoláris kedélyzavar. Orv Hetil 2004; **145:** 1709–1718.
23. **Janka Z:** Hangulatzavarok befolyása a kreativitásra. Clin Neurosci/Ideggy Szle 2006; **59:** 236–240.
24. **Jiang W, Davidson JRT:** Antidepressant therapy in patients with ischemic heart disease. Am Heart J 2005; **150:** 871–881.
25. **Jones KA, Menniti FS, Sivarao DV:** Translational psychiatry–light at the end of the tunnel. Ann NY Acad Sci 2015; **1344:** 1–11.
26. **Kálmán S, Garbett KA, Janka Z, Mirnics K:** Human dermal fibroblasts in psychiatry research. Neuroscience 2016; **320:** 105–121. doi: 10.1016/j.neuroscience. 2016.01.067
27. **Katon W, Cantrell CR, Sokol MC, Chiao E, Gdovin JM:** Impact of antidepressant drug adherence on comorbid medication use and resource utilization. Arch Intern Med 2005; **165:** 2497–2503.
28. **Letnes JM, Torske MO, Hilt B, Bjørngaard JH, Krokstad S:** Symptoms of depression and all-cause mortality in farmers, a cohort study: the HUNT study, Norway. BMJ Open 2016, **6:** e010783. doi:10.1136/bmjopen-2015-010783
29. **Li X-J, He Y-L, Ma H, Liu Z-N, Jia F-J, Zhang L, Zhang L:** Prevalence of depressive and anxiety disorders in Chinese gastroenterological outpatients. World J Gastroenterol 2012; **18:** 2561–2568.
30. **Lichtman JH, Froelicher ES, Blumenthal JA, Carney RM, Doering LV, Frasure-Smith N, Freedland KE, Jaffe AS, Leifheit-Limson EC, Sheps DS, Vaccarino V, Wulsin L, on behalf of the American Heart Association Statistics Committee of the Council on Epidemiology and Prevention and the Council on Cardiovascular and Stroke Nursing:** Depression as a risk factor for poor prognosis among patients with acute coronary syndrome: Systematic review and recommendations. A scientific statement from the American Heart Association. Circulation 2014; **129:** 1350–1369.
31. **Lundin A, Modig K, Halldin J, Carlsson AC, Wändell P, Theobald H:** Mental disorder and long-term risk of mortality: 41 years of follow-up of a population sample in Stockholm, Sweden. Epidemiol Psychiat Sci 2016; **25:** 384–392.
32. **Mangiola F, Ianiro G, Franceschi F, Fagiuoli S, Gasbarrini G, Gasbarrini A:** Gut microbiota in autism and mood disorders. World J Gastroenterol 2016; **22:** 361–368.
33. **Olfson M, Blanco C, Marcus SC:** Treatment of adult depression in the United States. JAMA Intern Med. Published online August 29, 2016. doi:10.1001/jamainternmed.2016.5057
34. **Pouget JG, Shams TA, Tiwari AK, Müller DJ:** Pharmacogenetics and outcome with antipsychotic drugs. Dialogues Clin Neurosci 2014; **16:** 555–566.
35. **Rogers GB, Keating DJ, Young RL, Wong M-L, Licinio J, Wesselingh S:** From gut dysbiosis to altered brain function and mental illness: mechanisms and pathways. Mol Psychiat 2016; **21:** 738–748.
36. **Rutledge T, Reis VA, Sarah E. Linke SE, Greenberg BH, Mills PJ:** Depression in heart failure. A meta-analytic review of prevalence, intervention effects, and associations with clinical outcomes. J Am Coll Cardiol 2006; **48:** 1527–1537.
37. **Sacchet MD, Ho TC, Connolly CG, Tymofiyeva O, Lewinn KZ, Han LKM, Blom EH, Tapert SF, Max JE, Frank GKW, Paulus MP, Simmons AN, Gotlib IH, Yang TT:** Large-scale hypoconnectivity between resting-state functional networks in unmedicated adolescent major depressive disorder. Neuropsychopharmacology 2016; 1–10. (Published online: 26 May 2016). doi:10.1038/npp.2016.76
38. **Salte K, Titlestad I, Halling A:** Depression is associated with poor prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease – a systematic review. Dan Med J 2015; **62:** A5137.
39. **Schmaal L, Hibar DP, Sämann PG, Hall GB, Baune BT, Jahanshad N, Cheung JW, van Erp TGM, Bos D, Ikram MA, et al for the ENIGMA-Major Depressive Disorder Working Group:** Cortical abnormalities in adults and adolescents with major depression based on brain scans from 20 cohorts worldwide in the ENIGMA Major Depressive Disorder Working Group. Mol Psychiat 2016; 1–10 (Published online: 3 May 2016). doi:10.1038/mp.2016.60
40. **Schmitz N, Deschênes SS, Burns RJ, Smith KJ, Lesage A, Strychar I, Rabasa-Lhoret R, Freitas C, Graham E, Awadalla P, JL Wang JL:** Depression and risk of type 2 diabetes:

the potential role of metabolic factors. Mol Psychiat 2016; 1–7 (Published online: 23 February 2016). doi:10.1038/mp.2016.7

41. **Smith PA:** Neuroscientists are probing the connections between intestinal microbes and brain development. Nature 2015; **526:** 312–314.
42. **Sobański JA, Klasa K, Mielimąka M, Rutkowski K, Dembińska E, Müldner-Nieckowski Ł, Cyranka K, Smiatek-Mazgaj B, Popiołek L:** The crossroads of gastroenterology and psychiatry – what benefits can psychiatry provide for the treatment of patients suffering from gastrointestinal symptoms. Prz Gastroenterol 2015; **10:** 222–228.
43. **Szekeres G, Kéri S, Juhász A, Rimanóczy Á, Szendi I, Czimmer C, Janka, Z:** Role of dopamine D3 receptor (DRD3) and dopamine transporter (DAT) polymorphism in cognitive dysfunctions and therapeutic response to atypical antipsychotics in patients with schizophrenia. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 2004; **124B:** 1–5, Published online: 11 Aug 2003.
44. **Szendi I, Kiss M, Racsmány M, Boda K, Cimmer C, Vörös E, Kovács ZA, Szekeres G, Galsi G, Pléh C, Csernay L, Janka, Z:** Correlations between clinical symptoms, working memory functions and structural brain abnormalities in men with schizophrenia. Psychiat Res Neuroimag 2006; **147:** 47–55.
45. **Szentistványi I, Janka Z:** Correlation between the lithium ratio and Na-dependent Li transport of red blood cells during lithium prophylaxis. Biol Psychiat 1979; **14:** 973–977.
46. **Usiello A, Baik JH, Rouge-Pont F, Picetti R, Dierich A, LeMeur M, Piazza PV, Borrelli E:** Distinct functions of the two isoforms of dopamine D2 receptors. Nature 2000; **408:** 199–203.
47. **van Dooren FEP Denollet J, Verhey FRJ, Stehouwer CDA, Sep SJS, Ronald MA, Henry RMA, Kremers SPJ, Dagnelie PC, Nicolaas C, Schaper NC, van der Kallen CJH, Koster A, Pouwer F, Schram MT:** Psychological and personality factors in type 2 diabetes mellitus, presenting the rationale and exploratory results from The Maastricht Study, a population-based cohort study. BMC Psychiat 2016; **16:** 17, 1–11.
48. **Várady G, Szabó E, Fehér Á, Németh A, Zámbó B, Pákáski M, Janka Z, Sarkadi B:** Alterations of membrane protein expression in red blood cells of Alzheimer's disease patients. Alzheimers Dement 2015; 1: 334–338. doi:10.1016/j.dadm.2015.06.007.
49. **Weijenborg PM, de Schepper HS, Smout AJPM, Bredenoord AJ:** Effects of antidepressants in patients with functional esophageal disorders or gastroesophageal reflux disease: A systematic review. Clin Gastroenterol Hepatol 2015; **13:** 251–259.
50. **Yang Z, Qiu J, Wang P, Liu R, Zuo X-N:** Brain structure–function associations identified in large-scale neuroimaging data. Brain Struct Funct 2016 (published online: 9 January 2016). doi: 10.1007/s00429-015-1177-6

Levelezési cím: Dr. Janka Zoltán
Szegedi Tudományegyetem Pszichiátriai Klinika
6725 Szeged, Kálvária sgt. 57.
e-mail: janka.zoltan@med.u-szeged.hu

LABORATÓRIUMI MEDICINA: MIT HOZHAT A JÖVÖ?

Dr. Kovács L. Gábor

Pécsi Tudományegyetem Laboratóriumi Medicina Intézete, Pécs
Pécsi Tudományegyetem Szentágothai János Kutatóintézete, Pécs

ÖSSZEFOGLALÁS: ***A technikai-technológiai fejlődés már az eddigiekben is jelentősen javította a klinikai laboratóriumok produktivitását, ez azonban sajnos együtt járt azzal is – sok más kívánatos hatása mellett ez lett a folyamatok egyik nemkívánatos mellékhatása –, hogy egyes laboratóriumok az üzleti vállalkozások mintájára kezdtek el gondolkodni és működni. A szerző ebben a közleményben röviden összefoglalja, hogy a várható további fejlődés milyen módon befolyásolhatja a laboratóriumi medicina jövőjét. Felvázolja, hogy a jövőre történő felkészülésnek ki kell térni az eredményesség további javítására, a költségek csökkentésére, hálózatosodásra, szervezeti konszolidációra. Rámutat arra is, hogy a szakmai fejlődés talán legjelentősebb záloga az, hogy a laboratóriumi szakorvos a munkája során tud-e új hozzáadott orvosi értéket teremteni és közvetíteni, méghozza olyat, amit a beteg is és a klinikus orvos is újnak és jelentősnek érez. A bizonyítékokon alapuló laboratóriumi medicina és a személyre szabott orvoslás megjelenése mindezekhez a törekvésekhez a korábbinál megfelelőbb atmoszférát biztosíthatnak.***

Kulcsszavak: ***laboratóriumi medicina, költségcsökkentés, kompetencia, konzultáció, információ-menedzsment***

Kovács GL: LABORATORY MEDICINE: WHAT MAY THE FUTURE BRING US?

SUMMARY: ***Technological innovation has substantially improved the productivity of clinical laboratories. Unfortunately, however, one of the unwanted side effects of these processes is that services provided by clinical laboratories are increasingly becoming commoditized. The author shortly reflects on how current developments may affect the future of laboratory medicine (clinical laboratories should enhance efficiency, further reduce costs by forming alliances and networks; consolidating, integrating, or outsourcing). Probably most importantly, laboratory specialists should create and transmit additional medical value by providing knowledge services to the patients and clinical doctors. Evidence-based laboratory medicine and personalized medicine are likely to create a better atmosphere to these steps to be done by specialists in laboratory medicine.***

Keywords: ***laboratory medicine, cost reduction, competence, consultation, information-management***

Magy Belorv Arch 2016; ***69:*** *305–309.*

Természettudományos értelemben vett klinikai laboratóriumi diagnosztikáról 100–120 éve beszélhetünk. A laboratóriumi diagnosztika leletei – a patológiai módszerek kiegészítéseként – minden eddigi korszakban az orvosi döntéshozatal legfontosabb eszközeit jelentették, és ez így várható a jövőben is. Az alapkutatások transzlációja a klinikai gyakorlatba ma egyaránt prioritás az orvostudományi kutatás, az egészségpolitika és az ipar számára, ugyanis a jelentős forrásokat felemésztő alapkutatások eredményei ma gyakran nem tükröződnek a jobb klinikai eredményességben. Ezen a hiányosságon az elmúlt évtizedben lezajlott „genetikai forradalom" sem tudott alapvetően változtatni. A laboratóriumi vizsgálómódszerek az elmúlt évtizedekben hatalmasat fejlődtek. Ma a „nano" világban az attomol/liter anyagkoncentráció (gyakorlatilag egyetlen molekula) kimutatása is megcélozható. Igaz, ezeket a méréseket egyelőre még interpretálni nem tudjuk a klinikai környezetben. A laboratóriumi vizsgálóeljárások érzékenységének megnövekedése, a klinikai betegellátás felgyorsulása és egyre növekvő költsége, valamint a laikus társadalom tömeges és azonnali elektronikus hozzáférése a szakmai adatbázisokhoz a kutatások legfőbb mozgatórugói. A betegágy melletti diagnosztika a laboratóriumi medicina leggyorsabban fejlődő szegmense.

Várható, hogy a közeljövőben megjelennek az elektronikai iparban már kiterjedten használt szilikát és szilícium mikroáramlási chipek. Mikrocsatornákban izolált biológiai anyagok analizálása nanotechnológiai módszerekkel (pl. nanovezetékes érzékelők) jelentősen érzékenyebb és specifikusabb mérési módszereket eredményez biológiailag aktív anyagok és sejtek rövid idő alatt, a beteg közvetlen közelében történő meghatározására. A tömegspektrometria és a bioinformatika együttes fejlődése forradalmasítja a biomarkerek diag-

nosztikáját. Az új diagnosztikus biomarkerek kutatása a személyre szabott orvoslás és a transzlációs medicina egyik kulcsa. Az ideális diagnosztikus biomarker specifikus a betegségre, annak alapvető jellemzőihez kötődik, validálható, precíz, korai stádiumban jelenik meg, egyszerűen mérhető, nem invazív és olcsón elvégezhető. A genetika évtizedei után várható, hogy a betegségek epigenetikai jellemzőinek feltárása új távlatokat nyit a laboratóriumok életében (pl. epigenomtérképezés). Várható, hogy a kritikus állapotban levő betegeknél megoldható lesz a sokféle laboratóriumi paraméter valós idejű, azonnali, együttes és online monitorizálása (pl. *in vivo* szondákkal). Meggyőződésem, hogy a jövőben a laboratóriumi diagnosztikának – a specializált csúcstechnológia minden vívmánya és a laboratóriumi szakembertől elvárt különleges technikai felkészülési igénye ellenére is – vissza kell térnie a medicina alapjaihoz. Az orvosi csúcstechnológia jövőbeni eszközeit is csak akkor lehet majd eredményesen felhasználni, ha a jövő laboratóriuma orvosi szemlélettel működik, és napi kapcsolatot tart a klinikussal.

Az elmúlt évtizedekben olyan alapvető változások zajlottak le a világban, amelyek érintik a medicina egészét és a klinikai laboratóriumok munkáját is. Ezek közül a gazdasági világválság és a növekvő konkurenciaharc a két legmarkánsabb tendencia. Egyre inkább függővé váltunk az információs technológiától, az internet világától. Cooke világhírű tétele: „knowledge working on knowledge to create value" a gazdaságilag fejlett országok sajátjává és hajtóerejévé vált.[3] A laboratóriumi medicina, az az orvosi specialitás, amely a betegből származó biológiai minták elemzését és a vizsgálatot kezdeményező gyakorló orvossal történő konzultációt látja el, szintén jelentős átalakulásokon ment keresztül. A technológiai fejlődés – amely vitán kívül elérte hazánkat is – a klinikai laboratóriumok produktivitását jelentősen megnövelte. A laboratóriumi szolgáltatásokról fellelhető információ globálisan elérhető, a klinikai laboratóriumok világszerte megtapasztalták a nemzetközi piaci verseny magánszereplőit és a költségek csökkentése iránti hatalmas nyomást is. Egyes laboratóriumi szolgáltatók kifejezetten az üzleti vállalkozások logikájával kezdtek működni. Hatalmasra nőtt a különbség aközött, ami technikailag lehetséges, és amit a véges anyagi források lehetővé tesznek, különösen hazánkban. E rövid összefoglalóban áttekintjük azt, hogy a jelenleg már megismert és a reálisan prognosztizálható fejlődés hogyan fogja alakítani a laboratóriumok jövőjét.

Új ellátási modellek: konszolidáció, integráció, hálózatosodás, virtuális laboratóriumok

A legtöbb európai országban a jelenlegi laboratóriumi rendszer fragmentált, redundáns és felesleges kapacitásokkal rendelkezik.[2] Nincs ez másképpen hazánkban sem, itt is számban túl sok és egyenként túlságosan kicsi teljesítményű laboratóriumok vannak. Ez versenyhátrányt jelent, és elfogadhatatlan teher a költségek csökkentésében. Elsősorban az USA-ban, de Európában több országban is megindult a horizontális és a vertikális (egy-egy betegségre szakosodott) integráció. Feltételezzük, hogy a klinikai laboratóriumok – van akinek tetszik, nekem nem nagyon tetszik – az információtechnológiát intenzíven alkalmazó iparvállalatok számos jellemzőjét (pl. hálózatosodás, konszolidáció, integráció, kiszerződés, alapvető kompetenciák hangsúlyozása, hozzáadott szellemi érték bemutatása) átveszik, és alkalmazzák majd a jövőben. A betegellátás-kutatás-oktatás klasszikus hármas feladatköre – ami talán a legszebb volt egy egyetemi laboratóriumban – várhatóan kevesek privilégiuma lesz.[9] Az integráció előnyeit felismerő laboratóriumok (kórházak, önkormányzatok) számos kollaboratív lehetőséget kihasználhatnának, így a szakmai együttműködést, a közös konszolidációt, a stratégiai szövetségi viszonyt. Az információs technológia korszakában a virtuális – falak nélküli – laboratóriumi hálózatosodás sem utópia.

A laboratóriumi szakemberek újfajta kompetenciái

A különböző méréstechnikák alkalmazásából adódóan a klinikai laboratóriumi munka jellege interdiszciplináris, azaz orvosok, vegyészek, gyógyszerészek, biológusok, laboratóriumi analitikusok, biofizikusok, informatikusok, műszermérnökök, asszisztensek alkotják a csapatot, amelyet a feladattól függően még más szakmák képviselői egészíthetnek ki (pl. biometriában járatos szakember, epidemiológus stb.). A laboratóriumot a vizsgálatot elrendelő klinikus „bízza meg" feladatok teljesítésével. Jelenleg a laboratóriumi szakemberek főként az analitikai, technikai, szervezési és menedzseri szempontokra összpontosítanak, kisebb mértékben a klinikai szempontokra. A tesztek kiválasztása és az eredmények értelmezése ma még sokkal inkább a klinikusok területe. A laboratóriumi szakembereknek át kellene formálni gondolkodásukat, és a jelenleginél jobban el kellene köteleződniük a klinikai érték innovációja mellett. A laboratóriumoknak a jövőben új kulcskompetenciákat kellene kialakítani, azzal, hogy javítják a betegellátást azáltal, hogy jelentős kiegészítő ismereteket szolgáltatnak a diagnosztikához.[1, 5] Meg kell találniuk – különösen a személyre szabott orvoslás területén – azt, amiben egyediek tudnának lenni. A klinikai laboratóriumi medicinában a betegminták analízise ma egyre inkább „termékké" válik, és nagy számban elvégezhető automatizált/robotizált laboratóriumokban. Különbséget kell tenni a robotizált adatszolgáltatás (pl. automata mintafeldolgozás és leletezés) és a magasan specializálódott laboratóriumi szakemberek által nyújtott szakértői szolgáltatások között (pl. a véralvadás, az immunológia, az endokrinológia, az áramlási citometria és a molekuláris vizsgálatok területén). A laboratóriumi szakemberek nemcsak technikai tudásuk alapján különülhetnek el, de azáltal is, hogy

részt vesznek a betegellátás laboratóriumi megközelítésével kapcsolatos tudás létrehozásában, terjesztésében és alkalmazásában. Az ilyen extra szolgáltatásokat fel kell ismerni, azonosítani kell, és a jövőben az üzleti stratégiában is alkalmazni kell.

Konzultatív támogatás a klinikus számára

A laboratóriumi vizsgálatok kínálata nagyon gyorsan növekszik, ma a rutinban elérhető tesztek száma közel ezer. Hazánkban a nagy egyetemi centrumokban 4–500 féle laboratóriumi vizsgálat áll rendelkezésre (azért csak fele annyi fajta, mint világszerte, mert a vizsgálatok egy része speciális földrajzi igényt mutat, pl. egyes trópusi betegségek részletekbe menő molekuláris diagnosztikája nem szükséges nálunk). A háziorvosok is nehezen szokták meg a sok teszt értelmezését csakúgy, mint a szakorvosok azon vizsgálatok esetében, amelyek nem hasznosulnak közvetlenül szakterületük számára. Mivel a laboratóriumi vizsgálatok száma is és komplexitása is megnövekedett, a klinikusoknak egyre nagyobb támogatásra lesz szükségük az új laboratóriumi technológiák használatakor.[10] Ez az igény egyre növekszik majd, ahogy a komplex tesztek elérhetővé válnak (pl. a genomikai és proteomikai tesztek). Így a laboratóriumi szakembereknek optimalizálniuk kell szakmai kapcsolatukat azokkal a klinikusokkal, akik a teszteket elrendelik, klinikai konzultánsként működve a megfelelő tesztek rendeléséhez és értelmezéséhez. Hasonló a helyzet a betegágy melletti laboratóriumi vizsgálatok minőségének biztosítása során is.

Az orvosi konzultáció a laboratóriumi szakorvosok kulcskompetenciája. A klinikai konzultáció többféleképpen gyakorolható:

- reflex tesztek és diagnosztikai algoritmusok alkalmazása (pl. myasthenia gravis gyanúja esetén a Mayo Klinika laboratóriuma 12 fajta további tisztázó vizsgálatot vet fel, felét kérés nélkül, a klinikusokkal előzetesen egyeztetett panel alapján saját maga elvégzi (és leszámlázza a vizsgálatkérőnek), a másik fele egyedi konzílium alapján kérhető),
- komplex tesztek betegspecifikus narratív magyarázata,
- laboratóriumi tesztekkel kapcsolatos valószínűségi adatok elemzése,
- klinikai auditok szervezése,
- részvétel klinikai viziteken,
- elavult tesztek mellőzése,
- konszenzus elérése a klinikusokkal az irányelvekkel és standardizálással kapcsolatban,
- a klinikai útvonalak közös optimalizálása.

Költséghatékonyság a középpontban

A laboratóriumi diagnosztika volumenében, az erre fordított társadalmi kiadások vonatkozásában igen jelentős: minden magyar állampolgáron éves átlagban 10–12 laboratóriumi vizsgálat történik. Az átlagos élettartamot figyelembe véve, minden emberen 7–800 laboratóriumi vizsgálatot végeznek élete során. Az elvégzett laboratóriumi vizsgálatok kb. 25–30%-a (világszerte) nem megfelelő javallattal, feleslegesen vagy rossz interpretációval épül be a gyógyító folyamatba. Minden feleslegesen elvégzett laboratóriumi vizsgálat a „sok" kategóriájába sorolandó, mert indokolatlan pénzkidobást jelent a biztosító kasszájából. Visszaszorításának egyik eszközét olyan diagnosztikai algoritmusok jelentik, amelyeket a klinikai és a diagnosztikai szakmák közösen dolgoznak ki, fogadnak el, és amelyeket rendszeresen ellenőriznek is. Így működnek például az Egyesült Államokban a HMO-rendszerek, de hazánkban, az utóbbi években a fekvőbeteg-ellátó intézmények egy része is elindult ezen az úton (de csak a fekvő betegek, az osztályos gazdálkodási keretek vonatkozásában!). A járóbeteg-szakellátás és a háziorvosi ellátás vonatkozásában hazánkban sem szakmai, sem gazdasági kontroll nincs a laboratóriumi kérések, vizsgálati szokások vonatkozásában.

A költséghatékony laboratóriumi tesztek megfelelő használata egyre fontosabb lesz. Intelligens döntéstámogató rendszereknek kell segítenie a klinikusokat a laboratóriumi tesztek megfelelő és hatékony rendelésében és használatában. A elektronikus vizsgálatkérés megkönnyíti az elmozdulást a szabálykövető rendelések felé az ad hoc rendelések helyett. Egy prospektív vizsgálatban Poley és mtsai[7] bemutatták, hogy az elektronikus döntéstámogató rendszer bevezetése a háziorvosi laboratóriumi kérések esetében is költségmegtakarítást eredményezett. Amennyiben ezek bevezetésre kerülnek, fontos, hogy a tudásbázis folyamatosan ellenőrzött és karbantartott legyen.

Bizonyítékokon alapuló laboratóriumi medicina

A bizonyítékokon alapuló orvoslás az egyedi beteggel kapcsolatos klinikai döntéshozatal olyan megközelítési módja, amely során a legmegbízhatóbb, szisztematikusan feldolgozott tudományos bizonyítékok ismeretében, az egyéni klinikai tapasztalat felhasználásával, a beteggel konzultálva döntjük el, hogy melyik lehetőség a leghatásosabb, leghatékonyabb és legmegfelelőbb az adott beteg számára.[8] A medicina egészén belül természetesen a laboratóriumi medicina is evidenciaalapú. A bizonyítékokon alapuló laboratóriumi medicina a laboratóriumi vizsgálatok klinikai hasznosságára vonatkozó legjobb tudományos bizonyítékok alkalmazása az adott beteg ellátása során. A bizonyítékokon alapuló laboratóriumi medicina gyakorlata a laboratóriumi és klinikai tapasztalat, valamint a legjobb rendszerezett kutatási eredményekből származó tudományos bizonyítékok ötvözésén alapul. A mai medicina példátlan mennyiségű, jól dokumentált laboratóriumi adatot követel, amelyek különféle adatbázisokba integrálódva a bizonyítékokon alapuló orvoslást szolgálják. A tényeken alapuló orvoslást úgy írják le, mint „az

aktuálisan legjobb döntéshozatali bizonyíték lelkiismeretes, világos és megfontolt használata egyes betegek ellátásában". A laboratóriumi szakembereknek vezető szerepet kell játszaniuk a tényeken alapuló laboratóriumi medicina elterjedésében.

Klinikai laboratóriumok a személyre szabott orvoslásban

A molekuláris diagnosztikai módszerek fejlődésével exponenciálisan növekszik az az információmennyiség, amit a gyógyító orvos a betege érdekében felhasznál. A korábbi „one size fits all" filozófián alapuló gyógyszeres kezelést fokozatosan átveszi a személyre szabott kezelés, amely a beteg egyéni tulajdonságaihoz igazodik (pl. individuális 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 gyógykezelés kulcsa a megbízható diagnosztikai teszt, amely segít csoportokra bontani a korábban egységesnek hitt kórképet. Ez ma különösen igaz az onkológiában (pl. HER2 trasztuzumabkezelés esetén, EGFR-expresszió és KRAS-mutáció colorectalis carcinomában). Határozott törekvések érezhetők a laboratóriumi diagnosztikában arra, hogy a gyógyszerelés eredményességét meghatározó tesztek a rutin laboratóriumokban is elvégezhetők legyenek. Példa erre a szívelégtelenség kapcsán elvégzett NT-pro-BNP-vizsgálat, amely a rizikóstratifikáció szempontjából is jelentős. Új laboratóriumi vizsgálatok várhatók az Alzheimer-kór, az asthma gyógyszerelése kapcsán is. Mindezek alapján a klinikai laboratóriumok szerepe felértékelődik a személyre szabott gyógyszerelés területén.[4, 6]

Betegközeli laboratóriumi diagnosztika

A betegközeli, más néven betegágy melletti, laboratóriumon kívüli, idegen kifejezéssel „point of care" (POCT) tesztek olyan gyorsan és helyben elvégezhető vizsgálatokat jelentenek, amelyek a diagnosztikát és a kezelés ellenőrzését elősegítik, és így a beteg javát szolgálják. Az orvos, az ápolószemélyzet vagy akár a beteg is képes elvégezni. A betegközeli vizsgálatok legfőbb jellemzője a gyorsaság. A vizsgálatkérés és a vizsgálati eredmény közti út rövidre zárul, az analízist végző személy maga dönthet az eredmény birtokában. Az analízis teljes vérből történik (nem kell centrifugálással időt tölteni). A betegközeli tesztek használatában és rutinszerű alkalmazásában a központosított klinikai laboratórium feladata a tesztek ellenőrzése, a teszteket alkalmazók képzése és a megfelelő képesség ellenőrzése, beleértve a betegeket oktató egészségügyi dolgozók megfelelő képzését is. Tudni kell azonban, hogy a POCT vizsgálatok általában sokkal kevésbé pontosak (és sokkal drágábbak), mint a hagyományos, laboratóriumi szakemberek által elvégzett vizsgálatok. Ezt az áldozatot kell meghozni a gyorsaság érdekében.

Információmenedzsment mint leendő kulcskompetencia

Az információs társadalom megjelenése, kiteljesedése a laboratóriumi szakemberek számára az új típusú felelősség kezdetét, és nem a végét jelenti. A laboratóriumi informatikai adatbázisok kifejezetten fontos források, amelyeket a jelenleginél sokkal jobban fel lehetne használni a klinikai kutatásokhoz, különösen, ha azok demográfiai információk. A klinikai laboratóriumok adatvagyonának feldolgozása és strukturálása közvetlen előnyt jelenthet a humán klinikai vizsgálatokhoz szükséges betegbeválasztás idejének rövidítésében, illetve a bevonható betegek körének szélesebb meghatározásában, a vizsgálatvezető közvetlen látókörén kívül eső betegek hatékonyabb azonosítása révén. Ez jelentősen növelheti az intézmény vonzerejét a humán klinikai vizsgálati helyszín kiválasztása során. Másrészt a módszertan bevezetésével olyan tudás és tapasztalat halmozható fel a laboratóriumokban, ami lehetővé teszi, hogy multicentrikus orvostudományi kutatások elvégzése érdekében a módszert más intézményekre kiterjesztve, hatékonyabban lehessen a vizsgálatokba betegeket bevonni. A különböző kórházi informatikai rendszereket össze kellene kapcsolni, és megosztott adatbázisokat kellene létrehozni. A laboratóriumi és a gyógyszertári információs rendszerek összekapcsolásának közvetlen előnyei lehetnek a gyógyításban, mint például a mikrobiológiai adatok és az antibiotikum-felírás rossz párosításának elkerülése. A laboratóriumi adatbázisok, amelyek standardizáltak, horizontálisan és vertikálisan is integráltak, lehetőséget adnak az adatbányászatra és a jobb klinikai laboratóriumi teszt használat menedzselésére is. A diagnosztikai adatok fejlett informatikai menedzsmentjének a laboratóriumi szakemberek kulcskompetenciájává kell válnia.

Kutatás és fejlesztés

A laboratóriumi szakembereknek részt kellene venniük az új analitikai eszközök és reagensek fejlesztésében és helyszíni értékelésében. Az értékelésnek a klinikai diagnosztika jellemzőire kell összpontosítani, és nem csupán a teszt analitikai tulajdonságaira. A kollaboráló klinikusok hálózata nagyban támogathatná az ilyen értékeléseket. Az újonnan kifejlesztett drága biológiai kezelések egyre inkább megjelennek a piacon. Mielőtt ezek a gyógyszerek eljutnak a betegekhez, számtalan laboratóriumi vizsgálatra van szükség. A laboratóriumi szakembereket be kell vonni ezekbe a fejlesztésekbe. Végül a genomikai és proteomikai tesztek kihívást jelentő új területeknek tekinthetők. Az innováció elen-

gedhetetlen a fejlődéshez, és az új innovatív termékek, vizsgálatok bevezetése jelentősen gyorsítható a laboratóriumok és a biotechnológiai ágazat közötti partnerséggel és együttműködéssel.

Összefoglaló megjegyzések

A klinikai laboratóriumok által kínált szolgáltatásokat és magát a laboratóriumi medicina egészét a kívülállók egyre inkább homogénnek tekintik, mivel számos laboratóriumi vizsgálatot kereskedelmi forgalomban kapható reagenseket használó automata berendezéseken mérünk. Ezek a változások a laboratóriumi gyakorlat üzleti termékké válásának jelei. A liberalizált európai egészségügyi piac és a kormányoknak az egészségügyi kiadások csökkentésére irányuló nyomása várhatóan meg fogja változtatni a laboratóriumi medicina társadalmi-gazdasági környezetét. A kórházi laboratóriumok jelenlegi monopol helyzete várhatóan eltűnik, mivel a nemzetközi szervezetek országokon átívelő laboratóriumi teszteket kínálnak versenyképes áron. A laboratóriumi szakembereknek fel kellene készülniük a jövő fenyegetéseire és lehetőségeire azzal, hogy egyre hatékonyabb, magas hozzáadott értékű szolgáltatásokat nyújtanak. A folyamatokat szüntelenül javítani kell, integrált hálózatok felállítása növelheti a hatékonyságot azáltal, hogy kihasználja a méretgazdaságosságot, az optimális kapacitáskihasználást és folyamattervezést, és csökkenti a költségeket. Még fontosabb, hogy a laboratóriumi szakorvosoknak hozzáadott értéknövelt tudást és szolgáltatásokat kell nyújtani úgy, hogy átfogó konzultatív támogatást nyújtanak a klinikusoknak. Végül a laboratóriumi szakembereknek (főként azoknak, akik kutatással ötvözött egyetemi laboratóriumokban dolgoznak) jobban kell összpontosítani az akadémiai feladatokra, mint például új technológiák, vizsgálati eljárások fejlesztése, a klinikumot is érintő kutatások és az innováció gyorsabb befogadása, adaptálása.

A mai erőltetett és szakszerűtlen, kapkodó intézkedések helyett az egészségügyi döntéshozóknak végre meg kellene könnyíteni a laboratóriumok szigorúan szakmai alapon történő együttműködését, ha kell, integrációját és konszolidációját, együttműködő hálózatok és virtuális laboratóriumok megalakítását. A döntéshozóknak meg kell könnyíteniük, a szakembereknek pedig sokkal jobban fel kell készülniük arra, hogy a laboratóriumi szakember *in vitro* diagnosztikai tudást szolgáltat, ami értéket ad a betegeknek és a klinikus orvosnak.

A klinikai laboratóriumi medicina végső célja, hogy szolgálja a beteg ember kivizsgálását és ellátását azáltal, hogy javítja a laboratóriumi diagnosztika minőségét, elérhetőségét, klinikai hasznosságát. Ahhoz, hogy ez a fiatal, de gyorsan fejlődő orvosi terület stratégiailag pozícionált legyen a jövőben – de már ahhoz is, hogy fennmaradjon hosszú távon –, növelni kell a hatékonyságát. A hatékonyság a siker előfeltétele, de nem jelent garanciát. Ahhoz, hogy hozzáadott értéket teremtsenek, a laboratóriumi szakembereknek összpontosítani kell az *in vitro* diagnosztikai szolgáltatásokhoz kapcsolódó, a klinikus munkáját segítő hozzáadott tudás megjelenítésére, kiközvetítésére.

Köszönetnyilvánítás: A kéziratban összefoglalt saját kutatások anyagi hátterét az NKFI 115394. sz. és a GINOP-2.3.2-15-2016-00021.sz. pályázatok biztosították.

Irodalom

1. **Beastall GH, Watson ID:** Clinical chemistry and laboratory medicine: an appreciation. Clin Chem Lab Med 2013; **51:** 3-4.
2. **Bossuyt X, Verweire K, Blanckaert N:** Laboratory Medicine: Challenges and Opportunities. Clin Chem 2007; 53: 1730-1733.
3. **Cooke P:** Biotechnology clusters as regional, sectoral innovation systems. International Regional Science Review 2002; **25:** 8-37.
4. **Kovács GL, Nyolczas N, Habon T, Sepp R, Piroth Z, Hajas Á, Boncz I, Tomcsányi J, Kappelmayer J, Merkely B:** Natriureticus peptidek mérése szívelégtelen betegekben: a helyes laboratóriumi és klinikai gyakorlat. Orv Hetil 2015; **31:** 1235–1245.
5. **Plebani M:** Charting the course of medical laboratories in a changing environment. Clin Chim Acta 2002; **319:** 87-100.
6. **Plebani M, Lippi G:** Personalized (laboratory) medicine: a bridge to the future Clini Chem Lab Med 2013; **51:** 703–706.
7. **Poley MJ, Edelenbos KI, Mosseveld M, Van Wijk MA, De Bakker DH, Van der Lei J, Rutten-van Molken MP:** Cost consequences of implementing an electronic decision support system for ordering laboratory tests in primary care: evidence from a controlled prospective study in The Netherlands. Clin Chem 2007; **53:** 213-219.
8. **Price PC:** Evidence-based laboratory medicine: supporting decision-making. Clin Chem 2000; **46:** 1041-1050.
9. **Scott MG, Rifai N, Smith N, Oellerich M, Panteghini M, Apple F, Sikaris K, Young I:** The Changing Face of Laboratory Medicine: A More Service and Less Academically Oriented Profession? Clin Chem 2015; **61:** 322-329.
10. **Smith BR, Wells A, Alexander CB, Bovill E, Campbell S, Dasgupta A, Fung M, Haller B, Howe JG, Parvin C, Peerschke E, Rinder H, Spitalnik S, Weiss R, Wener M:** Curriculum content and evaluation of resident competency in clinical pathology (laboratory medicine): a proposal. Clin Chem 2006; **52:** 917-949.

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

AZ ELHÍZÁS JELENTŐSÉGE AZ ALAPELLÁTÁSBAN; TÉNYEK, PROBLÉMÁK, LEHETŐSÉGEK

Dr. Rurik Imre *(1, 2, 3, 4)*

(1) Debreceni Egyetem Népegészségügyi Kar, Családorvosi és Foglalkozás-egészségügyi Tanszék
(2) Magyar Táplálkozástudományi Társaság
(3) Magyar Elhízástudományi Társaság
(4) Családorvos Kutatók Országos Szervezete (CSAKOSZ)

ÖSSZEFOGLALÁS: ***Az elhízás az utóbbi évtizedekben Magyarországon is népbetegséggé vált, a következtében kialakuló betegségek nagy részét az alapellátásban látják el. A közlemény a kóros állapot friss hazai epidemiológiai felmérésének néhány adatát, az egészségügyi közkiadásokban képviselt arányát mutatja be. Foglalkozik a fiatalkori súlygyarapodás metabolikus veszélyeivel, a háziorvosoknak individuális, nemzetközileg elfogadott megközelítést ajánlva.***

Kulcsszavak: ***alapellátás, diabetes, elhízás, epidemiológia, GDP, hypertonia, Magyarország***

Rurik I: OBESITOLOGY IN THE HUNGARIAN PRIMARY CARE; FACTS, PROBLEMS AND OPPORTUNITIES

SUMMARY: ***In the past decades, obesity became a serious public health issue in Hungary as well. Its related morbidities are managed mainly in the primary care. In this paper some results of the recent epidemiological survey are presented and obesity related health care expenses are calculated. The metabolic consequences of early weight gain are emphasized and new therapeutic approach for primary care obesity management is offered.***

Keywords: ***primary care, diabetes, obesity, epidemiology, GDP, hypertension, Hungary***

Magy Belorv Arch 2016; ***69:*** *310–315.*

Az alapellátásban a háziorvosok a legkülönfélébb megbetegedésekkel találkozhatnak. Vannak olyan kórképek, amelyek egyértelműen az elhízásra vezethetők vissza, ezért lényeges, hogy a háziorvos fontosnak tartsa már az elhízás tényét, időben éljen azokkal a terápiás és tanácsadási lehetőségekkel, amelyekkel segíthet a szeme előtt normális testalkatúból túlsúlyossá, majd elhízottá váló betegének. A közlemény − viszonylag kevés nemzetközi összehasonlítással − az utóbbi években, hazai alapellátási környezetben végzett tudományos vizsgálataink néhány eredményét mutatja be.

A túlsúly és az elhízás a XX. század második felében vált népbetegséggé (*„obesity pandemic”*). Évtizedekkel ezelőtt az akkori orvosképzésben csak mint tünetet, esetleg esztétikai, mobilitási problémát említették, nem eléggé felismerve és hangsúlyozva kóroki jelentőségét. Elterjedése az utóbbi évtizedek egyik legnagyobb epidemiológiai kihívása a társadalom, a gazdaság és az egészségügyi ellátórendszer számára. Míg korábban az éhezés, napjainkban az elhízáshoz társuló, vagy annak következtében kialakuló kóros folyamatok, társbetegségek, elsősorban a diabetes jelentenek már nagyobb népegészségügyi veszélyt.[11, 21] Az utcákon látható egyre több túlsúlyos ember nagy része a háziorvosi rendelőkben is megfordul, kórházi osztályokra kerül, immáron betegként. Az elöregedő társadalomban sok szakmai problémát jelentenek a többnyire egyszerre több betegségben is szenvedő elhízottak.[16]

A túlsúly és az elhízás világszerte folyamatosan növekvő gyakoriságában vannak országok közötti eltérések, amit történelmük, szociális, gazdasági helyzetük, ezek trendjei és részben a lakosság genetikai tulajdonságai határoznak meg. Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) publikus adatbázisában elérhető − de nem meghatározott forrású − adatok szerint hazánk dobogós az európai „versenyben”.[21, 24] Ausztriában egyértelmű nyugatról keletre, míg az Egyesült Államokban a hegyekből lefelé, a tengerek felé emelkedő BMI-trendeket írtak le.[4, 22]

Látványos kalkulációt végeztek az emberiség megnövekedett összsúlyáról. A Földön 2005-ben a humán biomassza tömegét 287 millió tonnára becsülték, amelyből 15 millió tulajdonítható a túlsúlynak (BMI>

25 kg/m^2), míg az elhízásnak (BMI >30 kg/m^2) betudható többlettömeg 3,5 millió tonna, ami 56 millió átlagos antropometriai paraméterekkel rendelkező ember súlyának felel meg. Bár Észak-Amerika a Föld lakosságának csak 6%-át képviseli, az elhízás következtében kialakult biomassza 34%-a él ott. Ázsiában az emberiség 61%-a él, de az elhízás miatti többlet itt csak 13%. Egy tonna emberi biomassza 12 észak-amerikai vagy 17 ázsiai felnőttből tevődne össze. Az elhízott emberek többletfogyasztása miatt a táplálékigény szempontjából ez azt jelenti, mintha még további félmilliárd ember élne a Földön.[23]

Magyarországon az elhízás terjedésének felismerése, népegészségügyi jelentőségének értékelése később kezdődött, mint más országokban, az emelkedő trend azonban már a korábbi hazai felmérések során is észlelhető volt.[1–3, 10, 25] Az első, és mindeddig legnagyobb komplex adatgyűjtés, az *Első Magyar Reprezentatív Táplálkozási Vizsgálat* 1985−1988 között történt az Országos Élelmezési és Táplálkozástudományi Intézet (OÉTI) koordinálásában, elsősorban a munkahelyeken érve el a vizsgálatok alanyait. A táplálkozási szokásokat, megbetegedéseket és az életkörülményeket is regisztrálták, megmérve és kikérdezve 16 641 személyt (7042 férfit és 9599 nőt).[3]

Célkitűzések

Saját vizsgálataink során igyekeztünk reális és reprezentatív képet kapni a magyar lakosságon belüli túlsúly/elhízás prevalenciáról.[15, 17] Megpróbáltuk felbecsülni az elhízott betegek ellátásának hazai (nemzet)gazdasági terheit.[5] Nemzetközi kooperációban végzett felméréseink során a különböző életkori szakaszokban regisztrált testtömeg-emelkedés dinamikája és a később kialakult cukor- és magasvérnyomás-betegség között kerestünk kapcsolatot.[8, 13, 19]

Módszerek

Prevalenciafelmérésünk két ütemben történt: 2012 szeptembere és 2013 áprilisa, illetve 2014 februárja és 2015 áprilisa között. A bemutatott adatok legnagyobb része az első ütemben, a háziorvosi rendelőkben bármely ok miatt megforduló felnőtt személyekkel és egyéb közösségi színtereken végzett tevékenységek (foglalkozás-egészségügyi vizsgálat, lakossági-munkahelyi egészségfejlesztés) során történt találkozások alkalmával keletkezett, jól körülhatárolt kizárási feltételek mellett.[15] A pontosabb földrajzi reprezentativitás elérésére végeztük el a vizsgálat második szakaszát elsősorban a fővárosra fókuszálva.[17]

A következő mérések eredményeinek regisztrálása történt: testmagasság [cm], testtömeg [kg], ezekből a BMI számítása, derékkörfogat [cm], iskolázottság. A derékkörfogat kategóriáit a kardiovaszkuláris megbetegedés veszélyeztetettsége szempontjából értékeltük: normális értéknek tekintve férfiaknál a 94 cm, nőknél a 80 cm alatti, „veszélyeztetett”-nek a 94–102 cm, illetve a 80–88 cm közötti értékeket, míg e fölött hasi elhízást jelöltünk.

Az elhízáshoz köthető (köz)kiadások becslésének alapjául az Országos Egészségbiztosítási Pénztár 2012-es ellátási és kifizetési adatai szolgáltak a járó- és fekvőbeteg-intézményekben elhízás, diabetes mellitus és magas vérnyomás miatt kezelt, és így is jelentett betegek ellátása, valamint ugyanezen diagnózisokon alapuló táppénzes utalványozás alapján. A diabetesben szenvedő betegek körében 80%-os, a hypertoniásoknál pedig 60%-os túlsúly/elhízás gyakorisággal számoltunk.[5]

Az élet folyamán regisztrált testtömeg-változások kérdőívében a betegek fiatalkori (20 éves korban mért) testsúlyára és testmagasságára kérdeztünk rá, majd a testsúly életkori dekádonkénti alakulására (30, 40, 50, és 60 évesen), valamint az aktuális és valaha mért legnagyobb értékeikre. Kizárási feltétel volt a korábbi hasonló vizsgálatainkban való részvétel és a nem megbízható saját mérési adatok, összevetve a betegek által bemondott és az orvos/nővér által mért testsúlyt.[7, 8, 19]

Eredmények

Az *1.* és *2. táblázat* saját vizsgálatunk adatait hasonlítja össze a negyedszázaddal azelőtti országos vizsgálattal, az összehasonlított korcsoportokban.[3, 17] Az elhízottak aránya férfiaknál a csak általános iskolát végzetteknél, nőknél az ennél is kevésbé iskolázottaknál volt a legmagasabb. Férfiaknál túlsúly a legnagyobb arányban a felsőfokú végzettségűek között volt, ugyanakkor mindkét nemben náluk volt a legalacsonyabb az elhízottak aránya. Az iskolai végzettség nagyjából a társadalmi trendeket mutatta, a középső életkori kategóriában volt magasabb. Az elhízás legnagyobb arányban a községekben volt kimutatható mindkét nemben, míg férfiaknál a túlsúlyosak domináltak mindhárom lakó-hely szerinti kategóriában (főváros, város, községek). Nőknél a városlakók között határozták meg a legtöbb normális BMI-t, és itt találták a legkevesebb elhízottat.

A kóros derékkörfogati kategóriákban lévők aránya az életkori dekádokon át fokozatosan növekszik, mindkét nemben a 70. életévig. A hasi típusú elhízás a falvak lakóinál volt a legnagyobb arányú, különösen a nőknél. A budapesti lakosok legnagyobb része a normális csoportba tartozik.

Férfiaknál a felsőfokú végzettségű kategóriában a legkisebb a hasi elhízás aránya, és legnagyobb a normális haskörfogaté. Nők esetében az általános iskolát vagy annál kevesebbet végzettek kétharmada a hasi elhízott kategóriába tartozik, ami legkevésbé a diplomás asszonyokra jellemző, akik a normális kategórián belül a legmagasabb arányt képviselik. Az elhízottak kategóriájában (a BMI és a hasi elhízás alapján értékelve egyaránt) fordított összefüggés volt az adott BMI-kategóriába kerülés esélye és az iskolázottság szintje között az alapfokú képzettséghez viszonyítva. Ezek az

1. táblázat. BMI. A vizsgáltak megoszlása a különböző BMI-kategóriák között életkori szakaszok, illetve évtizedek (dekádok) szerinti beosztásban [%], összehasonlítva a korábbi nagyszabású hazai vizsgálattal[3, 17]

			FÉRFIAK [%]					NŐK [%]			
	kor	n	alultáplált	normális	túlsúlyos	elhízott	n	alultáplált	normális	túlsúlyos	elhízott
Jelenlegi	18–29	2013	4,7	52,1	28,4	14,9	2621	11,0	57,9	17,7	13,5
	30–39	2806	1,0	32,4	40,1	25,8	3594	4,8	49,0	25,4	20,8
	40–49	2884	1,2	25,0	40,5	33,3	4112	2,2	40,0	28,9	28,9
	50–59	4031	0,6	22,1	39,3	38,1	5596	1,1	27,2	35,3	36,4
	60–69	3522	0,7	17,0	42,6	39,8	4957	0,9	21,8	36,2	41,2
	70<	2531	0,7	21,7	45,8	31,9	4381	0,9	24,0	38,2	36,9
	18–34	3242	3,5	45,6	32,7	18,2	4216	9,3	55,4	19,6	15,7
	35–54						8561	2,2	23,6	36,8	38,7
	35–59	8492	0,8	24,0	40,1	34,4					
	55–74						9964	0,8	23,0	36,5	39,7
	60–74	4624	0,5	17,1	43,5	38,8					
	75–	1426	0,9	24,9	45,3	28,9	2520	1,0	25,9	38,1	34,9
Korábbi	18–34		5,7	57,1	32,2	4,9		184	55,5	19,8	6,3
	35–54							5,1	42,0	35,0	17,6
	35–59		3,1	34,0	48,2	14,2					
	55–74							2,1	23,1	41,8	32,1
	60–74		3,4	29,8	49,3	17,5					
	75<		5,9	35,9	45,9	12,4		4,0	33,0	40,0	22,9

2. táblázat. BMI. Átlagok a különböző életkori kategóriákban. Összehasonlítás a jelenlegi és a korábbi adatok között[3, 17]

		FÉRFI	NŐ
	Kor [év]	BMI [kg/m^2] átlag (±SD)	BMI [kg/m^2] átlag (±SD)
Jelenlegi	18–29	25,0 (±4,9)	23,7 (±5,4)
	30–39	27,4 (±4,9)	25,7 (±5,8)
	40–49	28,4 (±5,4)	27,2 (±5,9)
	50–59	29,0 (±5,4)	28,6 (±5,7)
	60–69	29,3 (±5,0)	29,3 (±5,5)
	70<	28,3 (±4,5)	28,6 (±5,2)
	18–34	25,8 (±5,0)	24,3 (±5,6)
	35–59	28,6 (±5,3)	
	35–54		27,3 (±5,9)
	55<		28,9 (±5,4)
	60<	28,9 (±4,8)	
Korábbi	18–34	24,2	23,3
	35–59	26,3	
	35–54		26,0
	55-74		28,1
	60–74	26,7	
	75<	25,8	27,0

összefüggések statisztikailag többnyire szignifikánsnak bizonyultak mindkét nemben, összehasonlítva az alapfokú és az ennél magasabb iskolázottsági szinteket.[15, 17]

Az elhízás gazdasági terheit, a betegellátás költségeit mindhárom ellátási szinten bemutató adatok a *3. táblázat*ban láthatók. Számításaink szerint az elhízott vagy túlsúlyos betegek ellátásának költsége legalább 207 milliárd Ft volt, ami az E-alap teljes kiadásainak 11,6%-át, a bruttó hazai terméknek (GDP) 0,73%-át tette ki. A betegek saját hozzájárulása csupán a gyógyszeres kezeléshez is 22 milliárd Ft-ot igényelt. Figyelembe véve az elhízottaknál nagyobb arányban kialakuló (mozgásszervi, kardiovaszkuláris) betegségeket, az esetükben gyakran nagyobb kezelési kiadásokat, a valódi költségek ennél lényegesen nagyobbak lehettek: az összes egészségügyi közkiadás 15−18%-a, vagyis a bruttó hazai termék legalább 1%-a.[5]

Az utóbbi években közel háromezer, hatvan év fölötti személy bevonásával elvégzett vizsgálataink szerint az időskorig megfigyelhető legnagyobb mértékű testtömeg-növekedés jellemzően a 4. és 5. életkori dekádban jelentkezik, az idős személyek legmagasabb testsúlyukat a 6., esetleg a 7. évtizedükben érik el. Azoknak van nagyobb esélye a diabetes későbbi kialakulására és a magas vérnyomásra, akiknek a 20-as éveiben mért testtömege magasabb. A diabetesesekben a legnagyobb testtömeg-növekedés a 3. életkori dekádban ala-

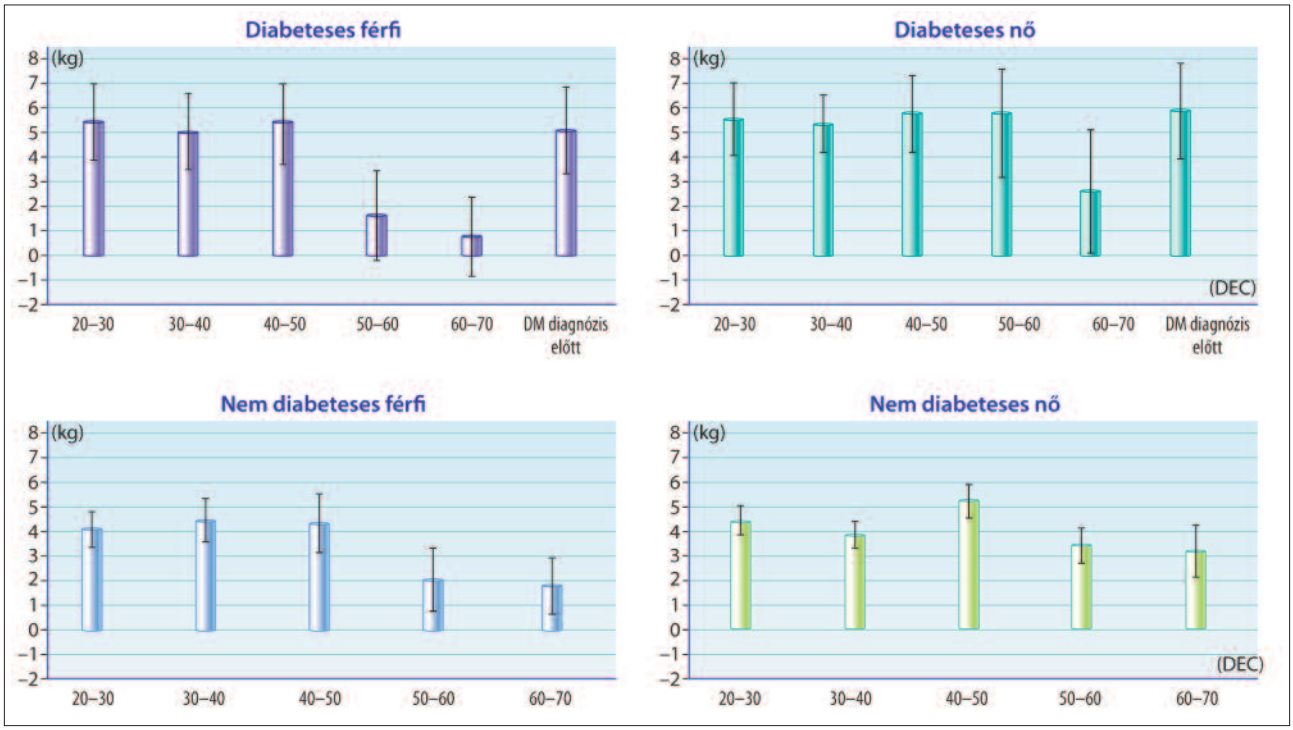
3. táblázat. OEP-kifizetések ellátási szintenként, valamint gyógyszer és gyógyászati segédeszköz (gyse) vonatkozásában, illetve ezekhez rendelve a betegek által kifizetett térítési díjakat (M = 1 millió)

	ellátási szint [M Ft]			tb-támogatás [M Ft]				beteg által fizetett térítés [M Ft]			
BNO csoport	fekvő	járó	táppénz	vények	gyse	összes	kalkuláció	vények	gyse	összes	kalkuláció
Elhízás	10 023	550	1	17	3	**10 594**	*10 594*	11	1	**12**	***12***
Diabetes	55 712	2851	13	28 859	5587	**93 022**	*74 418*	5342	1193	**6535**	***5228***
Magas vérnyomás	160 965	7019	101	35 945	34	**204 064**	*122 438*	27 591	7	**27 598**	***16 559***
Összesítve							***207 450***				***21 799***

kult ki, folytatódva az 5. évtizedben is, míg sokuknál a legnagyobb növekedés a diagnózist megelőző évtizedben jelentkezett, az *1. ábrán* látható arányok szerint. Ez tendenciájában hasonló azoknál is, akiknél később magas vérnyomás alakul ki, de nem ilyen karakterisztikusan. Azon betegeknél, akiknél diabetes és hypertonia egyaránt kialakult, a fiatalkori súlygyarapodás még gyorsabb ütemű. Az időskorig tartó testtömeg-növekedés azoknál a legegyenletesebb és legkisebb mértékű, akiknél egyik betegség sem alakul ki. Az élet folyamán a lassú és kismértékű testtömeg-emelkedés védőtényezőnek tekinthető a metabolikus megbetegedések vonatkozásában. Nőknél a terhesség alatti és a menopauza környéki jelentősebb testtömeg-emelkedés növeli a diabetes kockázatát.[18, 19]

Megbeszélés

Az antropometriai paraméterek meghatározása általában nem kötelező (vagy ritkán betartott) előírás az egészségügyi ellátás során. Így van ez a hazai alapellátásban is, ahol egyre látványosabban észlelhető az elhízás előretörése. Ez az első és leggyakoribb orvos–beteg találkozási hely, itt és ekkor dőlhet el a beteg sorsa, amiben meghatározó lehet, hogy mennyire felkészült az itt dolgozó orvos. Az alapellátási megjelenések az



1. ábra. A diabeteses és nem diabeteses férfiak és nők testtömegének változásai a különböző életkori dekádokban, a 20 évesen mért értékhez viszonyítva[18, 19]

orvoshoz fordulások 50−80%-át jelentik, országtól, a benne lakók kultúrájától, egészségügyi rendszerétől függő arányban. Nem vitás, hogy a legtöbb elhízottat Magyarországon is − társult betegségeivel − az alapellátásban látják el.

Az elhízást a hazai orvostársadalmon belül még ma sem tekinti mindenki betegségnek, inkább csak egy betegsége(ke)t megelőző tünetnek. A magyar háziorvosoknak kevés szakmai tapasztalatuk van az *„obesity management"*-ben, hozzáállásuk, felkészültségük, gyakran saját alkatuk nagyban befolyásolja tevékenységüket.[14] Az elhízáshoz vezető évtizedes folyamat a háziorvos szeme előtt zajlik le, az érintett személyeknél halogatva vagy elmulasztva a beavatkozást. Elmarad a súlygyarapodásnak a beteg által vélt okára való rákérdezés, a megfelelő életmódi, étrendi tanácsadás, annak tudatosítása, hogy az egészséges életmód és táplálkozás nem elsősorban anyagi kérdés.[6]

Az elhízott beteg orvosi kezelése nemcsak a mért BMI-, haskörfogatértéken alapul, hanem a kialakult kóros állapot különböző stádiumai szerint kell a beavatkozás formáját és intenzitását javallani. A mindennapi gyakorlatban jól használható a kanadai munkacsoport által kialakított *„Edmonton Obesity Staging System"*. Az elhízott beteghez tapintatosan, elhízása miatt nem megbántva kell közeledni. A kezelés indikációjának, a tanácsadásnak, a módszer megválasztásának és a „menedzselésnek" mindig individuálisnak kell lenni, tapasztalataik alapján az alapellátásban az „5 A" vázlata alapján, amit a *4. táblázat* mutat be.[9, 12, 20]

4. táblázat: Az „5 A" módszere és fázisai az elhízás kezelésében

Ask	kérjünk **engedélyt**, hogy a testsúlyról és a változtatási készségről beszélgethessünk a beteggel
Asses	**határoz**zuk meg az egészségre vonatkozó veszélyeztetettséget (rizikót) és a testsúlygyarapodás potenciális okát
Advise	adjunk **tanács**ot az elhízás veszélyeiről és a kezelési lehetőségek előnyeiről
Agree	jussunk **egyetértés**re a testsúlycsökkenés reális elvárásairól, a viselkedési, életmódi célokról
Assist	**segíts**ük, **támogassuk** a motivációt és az akadályozó körülmények feltárását, biztosítsunk oktatást és ehhez való forrásokat, kérjünk konzultációt más szakorvostól, tervezzük és szervezzük meg a követést, a kontrollokat

Köszönetnyilvánítás: A szerző itt is köszönetet mond mindazon hazai és külföldi kollegáinak, munkatársainak, akik részt vettek és közreműködtek a bemutatott vizsgálatokban, nevüket az irodalomjegyzékben a szerzőtársak között megemlítve.

Irodalom

1. **Balogh S, Kékes E, Császár A:** A cardiovascularis rizikófaktorok felmérése háziorvosi praxisokban. A CORPRAX-tanulmány. Medicus Universalis 2004; **2:** 3-7.
2. **Bényi M, Kéki Zs, Hangay Z, Kókai Z:** Elhízással összefüggő morbiditás-növekedés az Országos Lakossági Egészségfelmérés alapján (OLEF, 2009)] Orv Hetil 2012; **153:** 768-775.
3. **Bíró Gy (szerk):** Az Első Magyar Reprezentatív Táplálkozási Vizsgálat (1985–1988). OÉTI; Budapest, 1992.
4. **Großschädl F, Stronegger WJ:** Regional trends in obesity and overweight among Austrian adults between 1973 and 2007. Wien Klin Wochenschr 2012; **124:** 363-369.
5. **Iski G, Rurik I:** Becslések a túlsúly és az elhízás gazdasági terheiről. Orv Hetil 2014; **155:** 1406-1412.
6. **Iski G, Biró L, Ungvári T, Rurik I:** How Much Is Your Diet? *(Estimation about prices of "traditional Hungarian", diabetic, low energy diets and related life-style expenses)* Acta Alim 2016; **45:** 434-441.
7. **Jancsó Z, Halmy E, Rurik I:** Differences in weight gain in hypertensive and diabetic elderly patients. Primary care study. J Nutr Health Aging 2012; **16:** 592-6.
8. **Kovács E, Jancsó Z, Móczár Cs, Szigethy E, Frese T, Rurik I:** Life-long Weight Change can Predict Metabolic Diseases. Exp Clin Endocrinol Diab 2012; *120:* 573-578.
9. **Kuk JL, Ardern CI, Church TS, Sharma AM, Padwal R, Sui X, Blair SN:** Edmonton Obesity Staging System: association with weight history and mortality risk. Appl Physiol Nutr Metab 2011; **36:** 570-576. doi: 10.1139/h11-058.
10. **Martos É, Bakacs M, Kaposvári Cs, Lugasi A, Kovács VA:** Prevalence of obesity in Hungary. Obesity Reviews 2011; **12(S1):** 108.
11. **Mathus-Vliegen EMH and the Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity:** Prevalence, Pathophysiology, Health Consequences and Treatment Options of Obesity in the Elderly: A Guideline. Obesity Facts 2012; **5:** 460-483.
12. **Rueda-Clausen CF, Padwal RS, Sharma AM:** New pharmacological approaches for obesity management. Nat Rev Endocrinol 2013; **9:** 467-478.
13. **Rurik I, Sandholzer H, Kalabay L:** Does the dinamicity of weight gain predict the elements of metabolic syndrome? Med Science Monit 2009; **15:** CR40-44.
14. **Rurik I, Torzsa P, Ilyés I, Szigethy E, Halmy E, Iski G, Kolozsvári LR, Mester L, Móczár Cs, Rinfel J, Nagy L, Kalabay L:** Primary care obesity management in Hungary: evaluation of the knowledge, practice and attitudes of family physicians. BMC Fam Pract 2013; **14:** 156.
15. **Rurik I, Torzsa P, Szidor J, Móczár Cs, Iski G, Albók É, Ungvári T, Jancsó Z, Sándor J:** A public health threat in Hungary: obesity, 2013. BMC Public Health 2014, **14:** 798
16. **Rurik I:** Obesitas és obezitológia Magyarországon. Metabolizmus 2015; **13:** 99-104.
17. **Rurik I, Ungvári T, Szidor J, Torzsa P, Móczár Cs, Jancsó Z, Sándor J:** Elhízó Magyarország. A túlsúly és az elhízás trendje és prevalenciája Magyarországon, 2015. Orv Hetil 2016; **157:** 1248-1256.
18. **Rurik I, Móczár Cs, Jancsó Z:** A fiatalkori testtömeg-emelke-

dés dinamikája és a későbbi metabolikus megbetegedések kapcsolata. Diabetol Hung 2016; **24:** 89-99.
19. **Rurik I, Móczár C, Buono N, Frese T, Kolesnyk P, Mahlmeister J, Petrazzuoli F, Pirrotta E, Ungvári T, Vaverkova I, Jancsó Z:** Early and menopausal weight gain and its relationship with the development of diabetes and hypertension. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2016 15. PMID:27420130
20. **Sharma AM, Kushner RF:** A proposed clinical staging system for obesity. Int J Obes (Lond). 2009; **33:** 289-295.
21. **United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division:** World Population Prospects: The 2010 Revision. UN 2011. http://esa.un.org/unpd/wpp/Excel-Data/population.htm
22. **Voss JD, Masuoka P, Webber BJ, Scher AI, Atkinson RL:** Association of elevation, urbanization and ambient temperature with obesity prevalence in the United States. Int J Obes (Lond) 2013. doi: 10.1038/ijo.2013.5.
23. **Walpole SC, Prieto-Merino D, Edwards P, Cleland J, Stevens G, Roberts I:** The weight of nations: an estimation of adult human biomass. BMC Public Health 2012; **12:** 439 doi:10.1186/1471-2458-12-439.
24. **WHO** http://apps.who.int/gho/data/node.main.A897?lang=en
25. **Zajkás G, Bíró Gy:** Some data on the prevalence of obesity in Hungarian adult population between 1985-88 and 1992-94. Z Ernährungswiss 1998; **37:** S1134-1135.

Levelezési cím: Dr. Rurik Imre
Debreceni Egyetem Népegészségügyi Kar, Családorvosi és Foglalkozás-egészségügyi Tanszék
4032 Debrecen, Móricz Zsigmond krt. 22.
e-mail: Rurik.Imre@sph.unideb.hu

AUTOIMMUNITÁS KÖZÖNSÉGES VARIÁBILIS IMMUNHIÁNYBAN

Dr. Zeher Margit

Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar Klinikai Immunológiai Tanszék, Debrecen

ÖSSZEFOGLALÁS: ***A közönséges variábilis immunhiány (CVID) a felnőttkorban előforduló leggyakoribb immunhiányos állapot. Az esetek kb. 20%-ában a CVID-hez autoimmun betegségek társulnak, leggyakrabban autoimmun cytopeniák, rheumatoid arthritis, de más szisztémás és szervspecifikus kórképek is jelentkezhetnek. A CVID és az autoimmun betegségek kialakulásának mechanizmusa komplex, amelyben genetikai, epigenetikai tényezők és az immunrendszer különböző sejtjeinek, szignalizációs útvonalainak és ezek interakcióinak a károsodása vesz részt. Az innate és adaptív immunitás elemeinek működésében bekövetkező szabályozási zavarok magyarázatot adnak arra, hogy a CVID-ben a fertőző ágensekből származó antigénekre nem megfelelően válaszoló immunrendszer hogyan képes ugyanakkor fokozottan reagálni a szervezet saját antigénjeire, és autoimmun betegséget kiváltani. A CVID és az autoimmun betegségek klinikai fenotípusa nagyon változatos. A korai diagnosztika fontos, hiszen az autoimmun betegségek kezelésére alkalmazott gyógyszerek befolyásolják a CVID klinikai lefolyását és a szövődmények kialakulását.***

Kulcsszavak: ***közönséges variábilis immunhiány, autoimmunitás, immunregulációs zavarok***

Zeher M: AUTOIMMUNITY IN COMMON VARIABLE IMMUNE DEFICIENCY

SUMMARY: ***Common variable immune deficiency (CVID) is the most frequently diagnosed primary immunodeficiency in adults. CVID is associated with autoimmune diseases in approximately 20% of cases, most commonly autoimmune cytopenias, rheumatoid arthritis, but other systemic and organ-specific diseases may also occur. The development of CVID and autoimmune diseases is characterized by a complex mechanism, including the genetic and epigenetic factors and the alterations of cellular elements, signaling pathways and interactions of the immune system. The regulatory disturbances in the functions of innate and adaptive immunity explain why the immune system, which responds poorly to antigens derived from infective agents in CVID, overreacts to self-antigens at the same time and triggers autoimmune diseases. The clinical phenotypes of CVID and autoimmune diseases are very diverse. Early diagnosis is extremely important, since the medications used to treat autoimmune diseases affect the clinical course of CVID and can contribute to complications.***

Keywords: ***common variable immunodeficiency, autoimmunity, immune dysregulation***

Magy Belorv Arch 2016; ***69:*** *316–320.*

A közönséges variábilis immunhiány (common variable immunodeficiency, CVID) a leggyakoribb felnőttkori immunhiányos állapot. Klinikai képe változatos, a szérum immunglobulinszintjei alacsonyak, visszatérően fertőzések alakulnak ki, enteropathia, granulomás betegségek, autoimmun kórképek és malignus lymphoid betegségek fejlődnek ki.

A CVID klinikai tünetei kezdődhetnek gyermekkorban, de a teljes tüneti spektrum inkább a 20–30-as évekre alakul ki. Úgy tűnik, hogy a betegség férfiakban korábban kezdődik, mint nőkben.[27] A CVID incidenciája a kaukázusi populációban 1 : 25 000–1 : 50 000 közé tehető, ázsiaiakban és afroamerikaiakban ritkább.[25] A betegek túlélése rövidebb az átlagos népességhez viszonyítva, a halálokok széles skálán mozognak. A nem fertőzéses szövődmények mint a tüdő érintettsége, enteropathia, lymphoma fontos haláloki tényezők.[25] A korszerű antibiotikumok kifejlesztése és a rendszeres humán immunglobulin pótlás jelentősen csökkentette a súlyos fertőzéseket, így a CVID-ben szenvedő betegek túlélési mutatói az utóbbi években javultak.

CVID és autoimmunitás

A közönséges variábilis immunhiány autoimmun betegségekkel való társulása jól ismert, korábban ezt biológiai jelenségnek gondolták.[4] Sok kérdést vetett fel és még ma is tudományos kutatások témája, hogy a bizonyos értelemben „csökkent” működésű immunrendszer hogyan képes az autoimmun betegségekre jellemző „fokozott” immunológiai válaszok kialakítására. Mivel magyarázható az, hogy a fertőző ágensek idegen

antigénjeire nem tud reagálni az immunrendszer, ugyanakkor a saját antigénekre fokozottan?[2, 16, 17, 23] A látszólagos ellentmondás feloldásához tudnunk kell, hogy az immunrendszer egyensúlyi állapotának megtartásában aktiváló és gátló faktorok sokasága vesz részt, amelyek a részt vevő sejtek működését szabályozzák. Az egyensúly felbomlása olyan folyamatokat idézhet elő, amelyek autoimmun betegségek és immunhiányos állapotok kialakulását eredményezik. Az immunrendszer működését genetikai, epigenetikai és környezeti faktorok befolyásolják.[11, 19, 21, 29]

A közönséges variábilis immunhiányhoz társuló autoimmun betegségek klinikai összefüggései

CVID-hez leggyakrabban autoimmun cytopeniák társulnak. Előfordulási gyakoriságuk eléri a 25%-ot.[22] Az idiopathiás thrombocytopeniás purpura (ITP) 7%-ban, az autoimmun haemolyticus anaemia (AHA) 4%-ban, míg az autoimmun neutropenia kb. 1%-ban fordul elő, de ezek kombinációját is több tanulmányban leírták.[5, 8, 24, 25] A humán immunglobulin pótlása csökkenti a pneumonia előfordulását, normalizálhatja a vérlemezkeszámot és leállíthatja az autoimmun haemolysist. Az autoimmun szövődmények kezelése azonban általában nagyobb immunglobulin adagot igényel, mint a szokásos, pótló kezelésre használt 0,4 g/tskg/hó adag.[18, 34] Az immunglobulin-terápia hatástalansága esetén kortikoszteroidot, azathioprint, cyclophosphamidot, vincristint, anti-CD20 monoklonális antitestet alkalmazhatunk.[7, 18, 24, 34, 36] Ezek az immunmoduláns szerek azonban növelhetik a fertőzések előfordulásának gyakoriságát.

Rheumatoid arthritis vagy a juvenilis idiopathiás arthritis (JIA) a CVID esetek 1–10%-ában fordul elő.[28] Szisztémás lupus erythematosust (SLE) ennél ritkábban figyelték meg. Az SLE + CVID társulásra jellemző, hogy a betegek 90%-a nő, ahogy ezt a CVID nélküli lupus formában is látjuk.[10] A CVID-del társult kórképek kezelése azonos az önálló formákéval, de egyes gyógyszerek, mint a cyclophosphamid, azathioprin, mycophenolat mofetil csökkenthetik az amúgy is alacsony szérumimmunglobulin-szintet.[31]

Gyulladásos bélbetegségeket (IBD) 6–10%-ban írtak le CVID-es betegekben, de primer biliaris cirrhosis (PBC), autoimmun hepatitis (AH) eseteket is közöltek.[9, 30] A betegségek kezelésére szájon át és helyileg ható kortikoszteroidokat, azathioprint és tumornecrosis faktor-alfa- (TNF-α-) gátlókat alkalmaztak.

A bőrgyógyászati immunológiai kórképek közül alopecia totalis, vitiligo, psoriasis, pyoderma gangraenosum és autoimmun hólyagos bőrbetegségek CVID-del való társulásáról számolnak be.[3, 12, 33] Nagy dózisú (1 g/tskg/hó) humán immunglobulin alkalmazásával jó eredményeket értek el a betegségek kezelésében. Egyéb, ritkábban előforduló autoimmun kórképekkel együtt a CVID-del társult autoimmun betegségeket az *1. táblázatban* soroltam fel.

1. táblázat. CVID-del társuló autoimmun betegségek

Bőrgyógyászati	Alopecia totalis
	Vitiligo
	Psoriasis
	Pyoderma gangraenosum
	Autoimmun hólyagos bőrbetegségek
Hematológiai	Immunthrombocytopeniás purpura
	Autoimmun haemolyticus anaemia
	Autoimmun neutropenia
	Anaemia perniciosa
Endokrinológiai	Hyperthyreosis
	Hypothyreosis
Immunológiai	Vasculitis
	Szisztémás lupus erythematosus
	Rheumatoid arthritis
	Juvenilis rheumatoid arthritis
	Sjögren-szindróma
Gastrointestinalis	Gyulladásos bélbetegségek
	Primer biliaris cirrhosis
	Autoimmun hepatitis
	Atrophiás gastritis

A közönséges variábilis immunhiányhoz társuló autoimmunitás mechanizmusa

A CVID-del társult autoimmunitás patogenezisében genetikai és sejtes mechanizmusokat is feltételeznek. A CVID maga is heterogén betegségcsoportot jelent, amelynek fenotípus szerinti megjelenése változatos. A veleszületett immunhiányos állapotokkal szemben nem egy gén hibája, hanem több gén működésében bekövetkező funkcionális károsodás jellemzi. A teljes genom vizsgálatára irányuló kutatások (Genome Wide Association Study = GWAS) 363 CVID-es betegben 610 000 gén single nukleotid polimorfizmusát (SNP) mutatták ki. A szerzők kapcsolatot találtak a dizintegrin és metalloproteináz (ADAM) gén, és a major hisztokompatibilitás komplex (MHC) régiókban, de feltételezik más gének szerepét is.[13, 20]

A CVID-es esetek többsége sporadikus, a betegek 90%-ának családjában nincs immunhiányos beteg, de a rokonokban gyakoribb az autoimmunitás.

Az utóbbi években számos géndefektust leírtak CVID-ben, például az indukálható kostimulátor (ICOS), a transzmembrán aktivátor és kalciummodulátor és cyclophilin ligand interactor (TACI), a tumornecrosis faktor receptorcsalád B-sejt-aktiváló faktora (BAFF-R), a CD19, CD20, CD21 vagy a CD81.[15, 35] A felsorolt génekben bekövetkező mutáció gátolja azoknak a faktoroknak az expresszióját, amelyek az immunválasz szerves részeit képezik. A gének szignalizációs útvonalakra kifejtett hatása különféle lehet, így

nemcsak a CVID kialakulását, hanem autoimmun betegségek keletkezését is elősegítik. Ennek bemutatására jó példa a T-sejteken kifejeződő ICOS, amelynek fontos szerepe van a B-sejtek terminális differenciálódásában, plazmasejtté érésében. A károsodott ICOS-expresszió a B-sejt-érés szabályozatlanságához vezet, amely autoreaktív sejtklónok fennmaradását okozza. Úgy gondolják, hogy az autoimmunitással rendelkező CVID-es betegekben a TACI-mutáció interferál a B-sejtes tolerancia kialakulásával, befolyásolja a centrális B-sejtes tolerancia ellenőrző pontjainál a normális B-sejt-funkció kialakulásához szükséges képességek megszerzését, így az immunrendszer nem tudja majd az autoreaktív B-sejteket kiszűrni, eltávolítani. Egészséges egyénekben az ilyen típusú centrális B-sejt-tolerancia-zavart a perifériás B-sejt-tolerancia ellenőrző pontok tudják korrigálni, amelyek a TACI-tól függetlenek. CVID-es betegekben a perifériás tolerancia is károsodott, így az autoreaktív sejtklónok (autoimmun donorok) perzisztálása lehetőséget teremt az autoimmun betegségek kialakulására.[26]

Sejtes mechanizmusok szerepe a CVID-asszociált autoimmunitásban

A CVID-ben bekövetkező autotolerancia károsodását és a fokozott autoreaktivitást a B-sejtek szabályozási hálózatának zavara idézi elő.[15] Mai tudásunk szerint még nem biztos, hogy ezek a rendszerek azonos módon károsodottak pl. SLE-ben és CVID-ben.[6]

Bár CVID-ben elsősorban az immunglobulinokat termelő B-sejtek károsodnak, de kimutatták, hogy csökken a regulatórikus T-sejtek és $CD4^+$ T-sejtek száma, míg a $CD8^+$ T-sejtek száma emelkedik egyéb más, a progenitor, illetve a naív T-sejteket érintő elváltozás mellett.[1, 37] A dendritikus sejtek károsodott differenciációját, érését és funkcióját is leírták a CVID és az autoimmun betegségek kialakulásában.[32]

Különböző citokineltéréseket szintén igazoltak, így csökken az IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-10, interferon-gamma termelődése, fokozódik a tumornecrosis faktor, BAFF-, APRIL-produkció.[14] Az adatok szerint károsodik az adaptív immunitás, amely az innate immunválasz krónikus aktivációjához vezet, és az interferon szignalizációs útvonalat a környezeti tényezők aktiválják. A CVID-ben kialakuló innate és adaptív immunitás aktivációját összefoglalóan a *2.* és *3. táblázatban* mutatom be.

A CVID-ben észlelt autoimmunitás patogenezise komplex, számos immunsejt defektusa, genetikai szabályozási zavarok, károsodott citokin- és növekedési faktor termelés jellemzi *(4. táblázat)*.

Megbeszélés

Közönséges variábilis immunhiányban gyakoriak az autoimmun jelenségek. A CVID-asszociált autoimmun betegségek patogenezise komplex. A csökkent és fokozott aktivitású immunstátusz egyidejű fennállása egyazon egyénben az immunrendszer működésének komplexitását mutatja. A kimutatott T- és B-sejtes eltérések, más immunsejtek kóros funkciói felelősek a CVID és autoimmunitás együttes előfordulásáért. Az autoreaktív B-sejtek számának növekedése és a szabályozó T-

2. táblázat. Az innate immunitás aktivációja közönséges variábilis immunhiányban

Sejttípus	Működés	CVID-ben észlelt eltérések
NK	Citotoxikus aktivitás Tumorellenes hatás Regulatórikus hatás	NK-sejtek száma és funkciója csökken
Polimorfonukleáris	Antimikrobiális	Érési defektus (CD11b, CD16b, CD15 ↓) Csökkent fagocitózis és ROS-termelés
Monocyták Makrofágok Dendritikus sejtek	Fagocitózis Antigénprezentáció A gyulladás különböző lépéseinek szabályozása (pl. másodlagos szignál a T-sejt–aktivációkor)	$CD^{14\ bright}$–CD16+ proinflammatorikus fenotípus ↑, ROS ↑, HLADR+ Mo-DCs-differenciálódás károsodott A CD80-CD83 kostiumlatorikus molekulák ↑ Alacsony plazmocytoid DC-szám Fokozott CD80-83-expresszió
iNKT	– Gyulladásos citokinek termelése – A bakteriális és virális gyulladás kontrollja – A daganatképződés immunsurveillance-a – Az autoimmunitás szabályozása	– iNKT sejtek számának csökkenése Fokozott HLA-DR-, CD161- és PD1-expresszió (akt.), $CD4^+$ ↓, $CD8^+$ ↑, INFγ-termelés ↓

Rövidítések: CVID: közönséges variábilis immunhiány; NK: natural killer (természetes ölő); iNKT: indukálható natural killer T-sejt; ROS: reaktív oxigén species; DC: dendritic cell (dendritikus sejt); Mo: monocyta

3. táblázat. Az adaptív immunitás aktivációja közönséges variábilis immunhiányban

Sejtek	Működés	CVID-ben észlelt eltérések
$CD4^+$ T	A termelt citokinek és kostimulációs kapcsolatok révén kifejtett „segítségnyújtás”	– Alacsony $CD4^+$ T-sejt-szám – Az aktivációs markerek emelkedettek (PD1, CTLA-4) * A CVID immunglobulin terápiája megakadályozhatja a kóros T-sejt-aktivációt
$CD8^+$ T	A sejtközvetítette celluláris citotoxicitás	– Normál $CD8^+$ T–sejt-szám – Aktivációs markerek emelkedettek (Ki67, CD38, HLA-DR)
T-reg	Az immunrendszer kóros aktivációjának szabályozása	– A regulatórikus T-sejtek számának és szuppresszor hatásának csökkenése

* A T-reg-sejtek száma és funkciója tartósan nem javul IVIG-kezelés alatt, mely hozzájárulhat az autoimmun betegségek kialakulásához.

4. táblázat. Az autoimmunitás patogenezise közönséges variábilis immunhiányban

DEFEKTUSOK

- B-sejt-defektusok
  Károsodott szomatikus hipermutáció
  Csökkent izotípusváltás (memória B-sejtek)
  Aktivált $CD21^-$ B-sejtek emelkedett száma (autoreaktív donorok)
- T-sejt-defektusok
  Csökkent T-regulatórikus sejtek
  Csökkent $CD4^+$- és emelkedett $CD8^+$ T-sejtek
- Dendritikus sejt defektusok
  Csökkent IL-12-termelődés
  A dendritikus sejtek differenciálódásának, érésének és funkcióinak károsodása
- Genetika
  TACI-mutáció, CD19, CD81
- Citokinek, növekedési faktorok
  Citokindefektusok: IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-10, interferon-γ
  Fokozott BAFF, APRIL

sejtek csökkent működése szintén a komplex immunpatológiai folyamat szerves része. A CVID poligénes meghatározottságú betegség, fenotípusosan heterogén, az autoimmunitás és egyes társbetegségek előfordulása nagy változatosságot mutat. A CVID-del társult autoimmun betegségek korai diagnózisának rendkívül nagy a jelentősége, megszabja a kezelés módozatát, a szükséges ellenőrző vizsgálatok gyakoriságát. A társbetegségek közül az infekciók érdemelnek különös figyelmet, hiszen a társuló autoimmun betegségekben is fokozott a fertőzésekre való hajlam, amit a kezelés még tovább erősíthet.

Irodalom

1. **Allenspach E, Torgerson TR:** Autoimmunity and primary immunodeficiency disorders. J Clin Immunol 2016; **36:** S57-S67.
2. **Ballow M:** Historical perspectives in the diagnosis and treatment of primary immune deficiencies. Clin Rev Allergy Immunol 2014; **46:** 101–103.
3. **Bergler-Czop B, Brzezinska-Wcislo L:** Pyoderma gangrenosum in a patient with common variable primary immunodeficiency. Postepy Dermatol Alergol 2013; **30:** 188–191.
4. **Castiello MC, Bosticardo M, Pala F, Catucci M, Cham-berlain N, van Zelm MC, Driessen GJ, Pac M, Bernatowska E, Scaramuzza S, Aiuti A, Sauer AV, Traggiai E, Meffre E, Villa A, van der Burg M:** Wiskott-Aldrich Syndrome protein deficiency perturbs the homeostasis of B-cell compartment in humans. J Autoimmun 2013; **50:** 42–50.
5. **Chapel H, Lucas M, Lee M, Bjorkander J, Webster D, Grimbacher B, Fieschi C, Thon V, Abedi MR, Hammarstrom L**: Common variable immunodeficiency disorders: division into distinct clinical phenotypes. Blood 2008; **112:** 277–286.
6. **Costenbader KH, Gay S, Alarcon-Riquelme ME, Iaccarino L, Doria A:** Genes, epigenetic regulation and environmental factors: which is the most relevant in developing autoimmune diseases? Autoimmun Rev 2012; **11:** 604–609.
7. **Cunningham-Rundles C:** Hematologic complications of primary immune deficiencies. Blood Rev 2002; **16:** 61–64.
8. **Cunningham-Rundles C, Bodian C:** Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. Clin Immunol 1999; **92:** 34–48.
9. **Daniels JA, Lederman HM, Maitra A, Montgomery EA:** Gastrointestinal tract pathology in patients with common variable immunodeficiency (CVID): a clinicopathologic study and review. Am J Surg Pathol 2007; **31:** 1800–1812.
10. **Fernández-Castro M, Mellor-Pita S, Citores MJ, Muñoz P, Tutor-Ureta P, Silva L, Vargas JA, Yebra-Bango M, Andreu JL:** Common variable immunodeficiency in systemic lupus erythematosus. Semin Arthritis Rheum 2007; **36:** 238–245.
11. **Gupta S, Louis AG:** Tolerance and autoimmunity in primary immunodeficiency disease: a comprehensive review. Clin Rev Allergy Immunol 2013; **45:** 162–169.
12. **Karaca NE, Aksu G, Yildiz B, Gulez N, Turk B, Dereli T, Kutukculer N:** Relapsing polychondritis in a child with common variable immunodeficiency. Int J Dermatol 2009; **48:** 525–528.
13. **Keller MD, Jyonouchi S:** Chipping away at a mountain: genomic studies in common variable immunodeficiency. Autoimmun Rev 2013; **12:** 687–689.

14. **Knight AK, Radigan L, Marron T, Langs A, Zhang L, Cunningham-Rundles C:** High serum levels of BAFF, APRIL, and TACI in common variable immunodeficiency. Clin Immunol 2007; **124:** 182–189.
15. **Kumar Y, Bhatia A:** Common variable immunodeficiency in adults: current diagnostic protocol and laboratory measures. Expert Rev Clin Immunol 2013; **9:** 959–977.
16. **Locke BA, Dasu T, Verbsky JW:** Laboratory diagnosis of primary immunodeficiencies. Clin Rev Allergy Immunol 2014; **46:** 154–168.
17. **Louis AG, Gupta S:** Primary selective IgM deficiency: An ignored immunodeficiency. Clin Rev Allergy Immunol 2014; **46:** 104–111.
18. **Michel M, Chanet V, Galicier L, Ruivard M, Levy Y, Hermine O, Oksenhendler E, Schaeffer A, Bierling P, Godeau B:** Autoimmune thrombocytopenic purpura and common variable immunodeficiency: analysis of 21 cases and review of the literature. Medicine (Baltimore) 2004; **83:** 254–263.
19. **Ngalamika O, Zhang Y, Yin H, Zhao M, Gershwin ME, Lu Q:** Epigenetics, autoimmunity and hematologic malignancies: a comprehensive review. J Autoimmun 2012; **39:** 451–465.
20. **Orange JS, Glessner JT, Resnick E, Sullivan KE, Lucas M, Ferry B, Kim CE, Hou C, Wang F, Chiavacci R, Kugathasan S, Sleasman JW, Baldassano R, Perez EE, Chapel H, Cunningham-Rundles C, Hakonarson H:** Genome-wide association identifies diverse causes of common variable immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol 2011; **127:** 1360–1367.
21. **Pessach IM, Notarangelo LD:** X-linked primary immunodeficiencies as a bridge to better understanding X-chromosome related autoimmunity. J Autoimmun 2009; **33:** 17–24.
22. **Podjasek JC, Abraham RS:** Autoimmune cytopenias in common variable immunodeficiency. Front Immunol 2012; **3:** 189.
23. **Qamar N, Fuleihan RL:** The hyper IgM syndromes. Clin Rev Allergy Immunol 2014; **46:** 120–130.
24. **Quinti I, Soresina A, Spadaro G, Martino S, Donnanno S, Agostini C, Claudio P, Franco D, Maria Pesce A, Borghese F, Guerra A, Rondelli R, Plebani A;** Italian Primary Immunodeficiency Network: Long-term follow-up and outcome of a large cohort of patients with common variable immunodeficiency. J Clin Immunol 2007; **27:** 308–316.
25. **Resnick ES, Moshier EL, Godbold JH, Cunningham-Rundles C:** Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades. Blood 2012; **119:** 1650–1657.
26. **Romberg N, Chamberlain N, Saadoun D, Gentile M, Kinnunen T, Ng YS, Virdee M, Menard L, Cantaert T, Morbach H, Rachid R, Martinez-Pomar N, Matamoros N, Geha R, Grimbacher B, Cerutti A, Cunningham-Rundles C, Meffre E:** CVID-associated TACI mutations affect autoreactive B cell selection and activation. J Clin Invest 2013; **123:** 4283–4293.
27. **Sanchez-Ramon S, Radigan L, Yu JE, Bard S, Cunningham-Rundles C:** Memory B cells in common variable immunodeficiency: clinical associations and sex differences. Clin Immunol 2008; **128:** 314–321.
28. **Swierkot J, Lewandowicz-Uszynska A, Chlebicki A, Szmyrka-Kaczmarek M, Polańska B, Jankowski A, Szechinski J:** Rheumatoid arthritis in a patient with common variable immunodeficiency: difficulty in diagnosis and therapy. Clin Rheumatol 2006; **25:** 92–94.
29. **Tsuda M, Torgerson TR, Selmi C, Gambineri E, Carneiro-Sampaio M, Mannurita SC, Leung PS, Norman GL, Gershwin ME:** The spectrum of autoantibodies in IPEX syndrome is broad and includes anti-mitochondrial autoantibodies. J Autoimmun 2010; **35:** 265–268.
30. **Xiao X, Miao Q, Chang C, Gershwin ME, X Ma:** Common variable immunodeficiency and autoimmunity – an inconvenient truth. Autoim Rev 2014; **13:** 858-864
31. **Yong PF, Tarzi M, Chua I, Grimbacher B, Chee R:** Common variable immunodeficiency: an update on etiology and management. Immunol Allergy Clin North Am 2008; **28:** 367–386.
32. **Yong PF, Workman S, Wahid F, Exley A, Webster AD, Ibrahim MA:** Selective deficits in blood dendritic cell subsets in common variable immunodeficiency and X-linked agammaglobulinaemia but not specific polysaccharide antibody deficiency. Clin Immunol 2008; **127:** 34–42.
33. **Yurekli B, Karaca B, Cetinkalp S, Saygili F, Uslu R:** Can gossypol be a hope for transsexual patients (male to female) before sex reassignment surgery? Just for adjusting the body to mind. Med Hypotheses 2009; **73:** 625–626.
34. **Wang J, Cunningham-Rundles C:** Treatment and outcome of autoimmune hematologic disease in common variable immunodeficiency (CVID). J Autoimmun 2005; **25:** 57–62.
35. **Warnatz K, Voll RE:** Pathogenesis of autoimmunity in common variable immunodeficiency. Front Immunol 2012; **3:** 210.
36. **Wong GK, Goldacker S, Winterhalter C, Grimbacher B, Chapel H, Lucas M, Alecsandru D, McEwen D, Quinti I, Martini H, Milito C, Schmidt RE, Ernst D, Espanol T, Vidaller A, Carbone J, Fernandez-Cruz E, Lougaris V, Plebani A, Kutukculer N, Gonzalez-Granado LI, Contreras R, Kiani-Alikhan S, Ibrahim MA, Litzman J, Jones A, Gaspar HB, Hammarstrom L, Baumann U, Warnatz K, Huissoon AP; Clinical Working Party of the European Society for Immunodeficiencies (ESID):** Outcomes of splenectomy in patients with common variable immunodeficiency (CVID): a survey of 45 patients. Clin Exp Immunol 2013; **172:** 63–72.
37. **Wong GK, Huissoon AP:** T-cell abnormalities in common variable immunodeficiency: the hidden defect. J Clin Pathol doi:10.1136/jclinpath-2015-203351, 6 May 2016.

Levelezési cím: Dr. Zeher Margit
Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar Klinikai Immunológiai Tanszék
4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98.
e-mail: zeher@iiibel.dote.hu

COELIAKIA – 2016

Dr. Bajor Judit

Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, I. Sz. Belgyógyászati Klinika, Gasztroenterológiai Tanszék

ÖSSZEFOGLALÁS: ***A coeliakia előfordulása az elmúlt évtizedekben világszerte növekedést mutat, a leggyakoribb genetikai hátterű betegségek egyike. A növekedés egyik oka a javuló diagnosztika és tudatosság: egyre több nem klasszikus tünettel rendelkező és tünetmentes beteg kerül felismerésre. A betegség genetikai hátterének feltérképezése mellett a környezeti tényezők patomechanizmusban játszott szerepéről is egyre több ismeretünk van, legyen szó a mikrobioták vagy éppen a szoptatás hatásáról. Az új gluténszenzitív kórkép, a nem coeliakiás gluténszenzitivitás megjelenése szükségessé tette a gluténfüggő kórképek új osztályozását, és világszerte növelte a gluténmentes diéta népszerűségét – számos új kérdést vetve fel. A coeliakia diagnosztikájában a korábban arany standardnak számító szövettani vizsgálat szerepe átértékelődik – elsősorban a megbízható szerológiai módszerek használatával –, és teret kapnak olyan új vizsgálómódszerek is, mint a kapszulás endoszkópia vagy az endocitoszkópia. Új eljárások jelentek meg a diétás adherencia követésére is, pl. a CD4+glutén-DQ2 tetramer vizsgálata vagy a gliadin toxikus aminosav-szekvenciájának kimutatása. A gluténmentes diéta gyógyszeres alternatívái iránt óriási az érdeklődés, egyes készítmények akár már a közeljövőben elérhetővé válhatnak.***

Kulcsszavak: ***coeliakia, gluténszenzitivitás, gluténfüggő kórképek, gluténmentes diéta***

Bajor J: COELIAKIA – UPDATE 2016

SUMMARY: ***Celiac disease incidence has been increasing worldwide over the past decade, it is one of the most common genetically determined diseases. Better diagnostics and greater disease awareness might contribute to this phenomenon: more and more asymptomatic and non-classical symptomatic patients are recognized. The extensive knowledge of the genetic background and environmental factors, e.g. gut microbiota or breast-feeding, continues to grow. The discovery of the new gluten-sensitive disease (non-celiac gluten sensitivity) necessitated a new classification of gluten-dependent diseases and popularized gluten-free diets posing new questions. The role of intestinal biopsy, as the gold standard for diagnosing celiac disease, might be questionable in the light of more accurate serology and newly emerging methods, such as capsule endoscopy, or endocytoscopy. There are new methods available for monitoring the dietary adherence, e.g. the detection of CD4+gluten-DQ2 tetramer and toxic amino acid sequences of gliadin. Recently, there has been a growing interest in pharmacological substitutions of gluten-free diet; some products might become available soon.***

Keywords: ***celiac disease, gluten sensitivity, gluten-related diseases, gluten-free diet***

Magy Belorv Arch 2016; ***69:*** *321–327.*

Epidemiológia

A coeliakia előfordulása az elmúlt évtizedekben jelentős növekedést mutat.[14, 30] Ennek egyik oka, hogy általában nő az autoimmun betegségek előfordulása, de ezen kívül más tényezők szerepe is megfigyelhető. Egyes országokban a diétás szokások változásának, a gluténbevitel jelentős növekedésének is szerepe van, elsősorban a kenyérfélékben gazdag, ún. nyugati típusú diéta (pizza, pasta) elterjedésével.[17] Ez figyelhető meg pl. Indiában, ahol a rizsalapú diétáról néhány generáció alatt a búzaalapúra tértek át. Egy másik példa a Saharawi törzsek életében történt drámai változás: a korábban hagyományosan fogyasztott tej, datolya, tevehús és csupán igen kevés gabona helyett a nyugati szervezetek segélyszállítmányai révén a tészta- és kenyérfélék fogyasztása vált általánossá.[27] A coeliakia prevalenciájában észlelt növekedés nem utolsósorban a javuló diagnosztikának és tudatosságnak is betudható. A tudatosság növekedése azt jelenti, hogy már nem ritka gyermekbetegségnek tartjuk a coeliákiát, így felismerésre kerülnek az atípusos és tünetmentes esetek is.

Patomechanizmus

Ma már tudjuk, hogy a coeliakia szisztémás autoimmun betegség, melynek triggere a glutén. A glutén kiváltotta immunreakció során a veleszületett és az adaptív immunválasz egyaránt aktiválódik, és a láncreakcióként felerősödő proinflammatorikus immunválasz

során a vékonybélben létrejönnek a coeliakia jellegzetes eltérései: masszív intraepithelialis lymphocytainfiltráció és nyálkahártya-remodeling: cryptahyperplasia és boholyatrophia. A glutén rendkívül magas glutamin- és prolintartalma miatt ellenáll az emésztőnedveknek, így viszonylag nagy, biológiai hatású peptidrészek kerülhetnek kapcsolatba a nyálkahártyával.[18] A glutén különböző szekvenciái a veleszületett és adaptív immunrendszer számos komponensét képesek befolyásolni, egyes részek citotoxikus, mások immunmoduláns, ill. permeabilitást fokozó hatásúak.

Régóta kutatott kérdés, hogy a nagyméretű, immunogén gliadinszekvenciák hogyan képesek bejutni a lamina propriába. Ennek egyik magyarázata a glutén citotoxikus, permeabilitást fokozó hatása, amely rombolja a barriert. Újabban igazolódott, hogy a glutén legtoxikusabb fragmentuma, az α-gliadin aktív endocytosissal is be tud jutni az epithelsejtbe, és pl. a transzferrinreceptor segítségével épségben képes „átkelni" a sejten (transcytosis).[9] A tolerancia elvesztése azt jelenti, hogy az antigénprezentáló sejtek a glutént nem ismerik fel ételantigénként, hanem CCR7-függő módon a nyirokcsomókba szállítják, ahol a még el nem kötelezett, „naiv" T-sejteknek prezentálják. Ezt követően indul el a T-sejtek proinflammatorikus Th1/Th17 irányú differenciálódása, és a „gut-homing" α4β7 integrin és CCR9 kemokin receptor expressziója, majd a (gluténreaktív) T-sejtek migrációja a duodenumba.[16]

Genetika

A coeliakia HLA-meghatározottsága jól ismert, a betegek 99%-ában megtalálható a HLA-DQ2.5, -DQ8 és -DQ2.2. A teljes génállományra kiterjedő vizsgálat (genom-wide association studies, GWAS) számos olyan nem HLA-lokuszt fedezett fel, amelyek kapcsolatba hozhatók a coeliakia kialakulásával. Ezek nagy része az immunrendszer működésének szabályozásában játszik szerepet, sokuk transzkripciós faktort kódol, és szoros átfedést mutatnak más autoimmun betegségekre hajlamosító génekkel. Izgalmas felfedezés, hogy a kérdéses szekvenciák nagy része nem kódoló genomhoz tartozik, így valószínűleg szabályozó működésű.[35, 45] Az epigenetikus tényezők (hisztonmodifikáció, DNS-metiláció, nem kódoló RNS-ek) szerepének tisztázása újabb adalékokkal szolgál a betegség megértéséhez. A DNS-metilációs vizsgálatok a coeliakiához társuló vékonybél-adenocarcinomára fókuszálnak, az APC gén hipermetilációja itt nagy százalékban mutatható ki.[16, 24] Az elmúlt években derült fény a mikro-RNS-ek szerepére számos autoimmun kórkép patomechanizmusában. A coeliakiára jellegzetes mikro-RNS-ek (pl. mikro-RNS-192-3p és mikro-RNS-551) potenciális biomarkerei lehetnek a gluténmentes diétára bekövetkező nyálkahártya–gyógyulásnak.[24, 35]

Szoptatás szerepe

A jelenleg is érvényben lévő ajánlás a coeliakia megelőzésére a szoptatás legalább fél évig történő fenntartását és a glutén szoptatás alatti, fokozatos bevezetését javasolja 4–6 hónapos kor között. A legújabb multicentrikus, prospektív, randomizált, kontrollált vizsgálatok (PreventCD és CELIPREV) azonban csalódást okoztak a szoptatás védőszerepét illetően. A szoptatás nem bizonyult hatékonynak a coeliakia kialakulásának megelőzésében, és a glutén bevezetésének időzítése sem volt rá érdemi hatással.[28, 40, 44] Egyetlen rizikófaktornak a HLA-státusz bizonyult: nagy kockázatú egyénekben (HLA-DQ2 homozigótákban) gyakrabban alakult ki coeliakia, és már fiatal életkorban megjelentek az autoimmun betegségek.

Mikrobioták

A bélflóra szerepére egyre több betegség esetében derül fény. Mivel coeliakiában a betegség kialakulásához vezető legfontosabb események a bélben zajlanak, az ott jelen lévő hatásoknak (proinflammatorikus vagy antiinflammatorikus környezet) meghatározó szerepe lehet a gluténre adott immunválasz típusának kialakításában. A bélbaktériumok egyik fontos szerepe, hogy a mucosalis immunválaszt modulálják, a diétás rostokat immunmoduláns hatású rövid szénláncú zsírsavakká alakítják, ami G-fehérjéhez kapcsolt jelátviteli utakon segíti az orális tolerancia kialakulását. Coeliakiás betegek bélbaktérium-összetétele eltér az egészségesekétől, a Bifidobacteriumok és Lactobacillusok számának csökkenése és a potenciálisan káros Proteobacteriumok és Bacteroides fajok számának emelkedése figyelhető meg.[32] A baktériumok kedvező vagy kedvezőtlen hatása gluténbontó képességükben is megnyilvánul: pl. a *Bacteroides fragilis* (coeliakiásokban számuk nő) hatására a gliadin bontása során toxikus peptidek képződnek, míg a *Bifidobacterium longum* (coeliakiában számuk csökken) törzsek nem toxikus peptiddé alakítják a glutént. A bélflórának a betegség klinikai megjelenésére is hatása van: más flóra mutatható ki a gyomor-bél rendszeri tünettel rendelkezők, és más a csupán extraintestinalis manifesztációval bírók esetében.[16] Zavarja a kép megítélését, hogy gluténmentes diéta mellett a bélflóra nem rendeződik teljesen, ennek egyik oka lehet a diétára jellemző rostszegénység kedvezőtlen hatása is.[46] Ugyanakkor elgondolkodtató, hogy a bélflóra összetételében már a nagy coeliakia kockázatú (HLA-DQ2-pozitív) csecsemőkben is észlelhetők eltérések. A fentiek miatt jelenleg még nem tisztázott, hogy az észlelt mikrobiotaváltozások a betegség okai között szerepelnek, vagy következményének tarthatók.

Klinikai kép

A betegség klinikai képe jelentős változáson megy át. Elhanyagolt, súlyosan leromlott állapotú beteggel már

ritkán találkozunk. A gyomor-bél rendszeri tünetek elsősorban gyerekkorban vannak előtérben, de ma már nem ritka a szorulással bajlódó vagy elhízott gyermek sem, és visszatérő intussusceptiók okaként is felmerülhet a gyanú. Felnőttekben sokkal inkább jellemzőek az atípusos, bélrendszeren kívüli tünetek, a betegek nagy részének nincs hasmenése. Az arányeltolódás oka leginkább az, hogy a javuló diagnosztikának köszönhetően a tünetmentes vagy kevés tünettel rendelkező betegek is felismerésre kerülnek.[43] A coeliakia új nevezéktanának megalkotásakor már figyelembe vették ezt: már nem a „típusos", hanem a „klasszikus" elnevezést ajánlják a gastrointestinalis tünettel rendelkezők megjelölésére.[29] Az extraintestinalis forma a „nem klasszikus" coeliakia elnevezést kapta, ezeken kívül tünetmentes, latens és potenciális coeliakiaformákat és rizikóállapotokat különíthetünk el. A rizikóállapotokat az *1. táblázat*, a gluténfüggő kórképek új osztályozását az *1. ábra* foglalja össze.[15, 20, 37] A dermatitis herpetiformis és a gluténataxia a gluténszenzitív kórképek közt, a coeliakiával együtt az autoimmun betegségek között szerepel.

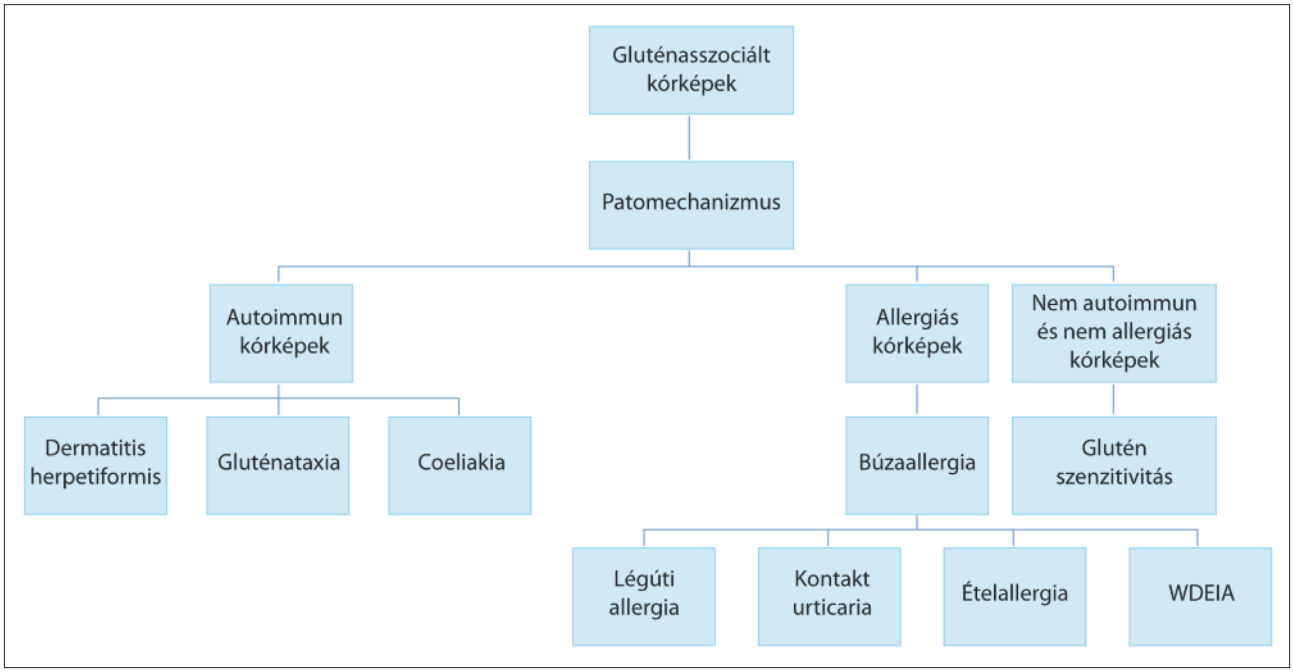
1. táblázat. Coeliakia szűrésre javasolt állapotok (NASPGHAN ajánlás, 2016)

(NASPGHAN: North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition)

Tünetek	Társuló állapotok, betegségek
Hasi fájdalom	Coeliakiás betegek első fokú rokonai
Haspuffadás	1-es típusú diabetes mellitus
Hasmenés	Autoimmun pajzsmirigybetegség
Szorulás	Autoimmun májbetegség
Növekedésbeli elmaradás	Down-szindróma
Fogyás	Williams-szindróma
Ízületi fájdalom	Turner-szindróma
Ismeretlen eredetű transzaminázemelkedés	IgA-hiány
Vashiányos anaemia	Juvenilis krónikus arthritis
Csontanyagcsere-zavar (osteoporosis)	
Fogzománchiány	
Visszatérő szájüregi aphthák	
Dermatitis herpetiformis	

Diagnosztika

A kórisme felállításának „arany standardja" a szövettani vizsgálat, amely megerősíti a diagnózist, ugyanakkor egyre nagyobb igény mutatkozik a betegek részéről a noninvazív módszerekre.[36] A korszerű, megbízható antitestvizsgálatok használatával (és azok kombinálásával) pozitív prediktív értékük akár 100%-ra növelhető, így a szövettani vizsgálat kiküszöbölhetővé válhat.[25] A szövettani mintavétel elhagyására gyermek esetében (szülővel egyeztetve) már van lehetőség, akkor, ha a klinikai kép egyértelmű, és a genetikai fogékonyság (HLA) is bizonyított. A transzglutamináz enzim elleni antitest magas titere jól jelzi a boholykárosodás mértékét, ezért kellően magas (a normális értéket tízszeresen meghaladó) titer, egyidejű EMA-pozitivitás (együttes, magas titerű pozitivitás esetén a pozitív



1. ábra. A gluténasszociált kórképek osztályozása (konszenzuskonferencia, London, 2011)

prediktív érték közel 100%-os), típusos, malabszorpciós tünetek és HLA DQ2/DQ8 pozitivitás esetén az Európai Gyermekgyógyász Társaság (ESPGHAN) ajánlása alapján a diagnózis felállítható szövettani vizsgálat nélkül is.[21] Minden más esetben szövettani megerősítés szükséges, hiszen élethosszig tartó terápiáról döntünk.

Szerológia

A coeliakia diagnosztikájában egyre inkább felértékelődik az antitestvizsgálatok szerepe.[39] A következő szerológiai vizsgálatok használatosak: szöveti transzglutamináz elleni antitest (tTG), endomysium elleni antitest (EMA) és deamidált gliadin peptid elleni antitest (DGP).[20, 23, 36] A szerológiai vizsgálatokat mindig gluténtartalmú diéta mellett kell elvégezni. Kétéves kor felett egyszeri tTG IgA (vagy EMA) meghatározás javasolt (rizikócsoportokban 6 éves korban), az IgA-szint meghatározása mellett. IgA-hiány esetén IgG típusú antitest vizsgálat (tTG vagy DGP) végzése szükséges. Két év alatt a tTG- és EMA-vizsgálatok kevésbé szenzitívek, így ebben a korcsoportban DGP-vizsgálat javasolt. A tTG néhány százalékban álpozitív lehet, pl. autoimmun májbetegség, szívelégtelenség, akut fertőzések esetén. Álnegatív eredményt igen alacsony gluténbevitel (pl. súlyos étvágytalanság vagy hányás esetében), immunszuppresszív szer szedése adhat, ezért ha a klinikai gyanú nagy, negatív szerológia esetén is szövettani vizsgálatot kell végezni. Gliadin elleni antitest (AGA) meghatározása alacsony specificitása és szenzitivitása miatt nem ajánlott, a coeliakia diagnosztikájában már nincs helye. A HLA-meghatározást költséges volta miatt rutinszerűen nem javasolják az ajánlások, a diagnózis felállításához nincs rá szükség. Kivételt képeznek azok a gyermekgyógyászati esetek, ahol – az ESPGHAN ajánlás értelmében – szövettani mintavétel nem történik. Jelentősége ezenfelül diagnosztikus dilemma esetén van. A HLA-vizsgálat nagy előnye, hogy eredményét a gluténbevitel nem befolyásolja. Megkezdett gluténmentes diéta mellett – ha az egyén nem hajlandó gluténterhelésre – HLA-DQ-meghatározás elvégzése segíthet, hiszen a HLA-DQ2, ill. -DQ8 hiánya 99%-ban kizáró értékű.[12, 20, 25]

Új endoszkópos módszerek

A hagyományos endoszkópos eljárások mellett a kapszulás endoszkópia kiváló alternatív lehetőség a vékonybél vizsgálatára. A vizsgálat során a vékonybélbolyhok állapotáról képet kaphatunk, de a coeliakia egyéb szövettani jellegzetességeinek (cryptahyperplasia, intraepithelialis lymphocytosis) megítélésre nem alkalmas. Előnye elsősorban a disztális vékonybélszakaszok megítélésében, a szövődmények (ulcerativ jejunitis, EATL) felismerésében, ill. foltos nyálkahártya-eltérés esetén az endoszkópos mintavétel megtervezésében van.[10] Az endoszkópos vizsgálatot és szövettani mintavételt nem vállaló betegnél a diagnózis felállításában segíthet.[23] Szövettani mintavételre és a nyálkahártya közvetlen megítélésére is alkalmas eszköz a kettős ballonos enteroszkópia és a spirál enteroszkópia, de ezek hazánkban még nehezen elérhetők, hosszadalmasak, és a beteg számára megterhelőek.[11] Nagy lehetőségek rejlenek az új, „virtuális" szövettani mintavételt lehetővé tevő eljárásokban, amelyek azonban a mindennapokban még nem terjedtek el. A konfokális lézer endomikroszkóp és az endocitoszkóp az endoszkóp munkacsatornáján levezethető kontakt mikroszkópok, amellyel valós idejű, ún. „optikai biopszia" végezhető (akár 1000-szeres nagyítást elérve alkalmas a boholyatrophia, intraepithelialis lymphocytosis megítélésére, és a mikrovaszkuláris hálózat vizsgálatára).[22] A hagyományos radiológiai eljárások, mint a CT- és MR-enteroclysis, a szövődmények felismerésében segíthetnek.

Nem coeliakiás gluténszenzitivitás (NCGS)

Már az 1970-es évek végén leírták, hogy a glutén nemcsak lisztérzékenységben vált ki emésztőszervi panaszokat. A gluténmentes diéta világszerte észlelt népszerűsége nagyban hozzájárult ahhoz, hogy a tudományos világ újra felfigyeljen erre a jelenségre. 2011-ben a londoni, majd 2012-ben a müncheni konszenzuskonferencián a coeliakia és a búzaallergia mellett új gluténfüggő kórképet ismertek el önálló entitásként: ez a nem coeliakiás gluténszenzitivitás (non-celiac gluten sensitivity, NCGS).[37] A kórkép gyakoriságának felmérése folyamatban van, a jelenlegi vizsgálatok eredményei alapján 0,5–13% közöttire tehető. Immunmediált, de nem autoimmun és nem allergiás kórképnek tartjuk, az eddigi vizsgálatok a veleszületett immunrendszer aktiválódását igazolták. Mivel szerológiai jelzője nincs, diagnózisa klinikai tüneteken és a coeliakia és búzaallergia kizárásán alapul, glutén fogyasztásához köthető, gluténmegvonására szűnő panaszok jellemzik.[1, 2, 26, 41] A tünetek néhány óra, néhány nap után jelentkeznek, és az irritábilis bél szindrómához igen hasonlóak, változatos, bélrendszeri és bélrendszeren kívüli tünetek jellemzik.[4, 5, 42] A gastrointestinalis tünetek közül a haspuffadás, hasi fájdalom, hasmenés (vagy székrekedés) a vezető tünet, és számos extraintestinalis tünet társulhat: fejfájás, fáradékonyság, izom- és ízületi fájdalom, szédülékenység, tompultság, végtagzsibbadás, hangulatzavar, depresszió, fibromyalgia szindróma, bőrkiütések. 2014-ben a témával foglalkozó szakértők ajánlást fogalmaztak meg a kórkép pozitív, nem kizárásos módszerrel történő diagnosztikájára: így születtek meg a Salerno-kritériumok.[13] Feltételezik, hogy a gluténszenzitivitás tüneteinek kiváltásában más gabonaeredetű, ún. nem glutén fehérjék, mint az amiláz-tripszin inhibitorok és a búzafélékben nagy mennyiségben megtalálható, rosszul felszívódó, a bélben fermentálódva fokozott gázképződést, feszülést, hasmenést okozó oligo-, di- és monoszacharidok, poliolok (FODMAP) is részt vesznek. Az

idegrendszeri tünetekért a glutén inkomplett lebontásából képződő opioid hatású peptideket (exorphinokat) gondolják felelősnek.[34] Az NCGS más kórképekkel való viszonyával kapcsolatban még számos kérdés vár tisztázásra, elsősorban az irritábilis bél szindrómától és a coeliakia korai szakától való elkülönítése jelenthet problémát.[7] Egyes szerzők az irritábilis bél szindróma altípusának tartják. Tény, hogy a tünetek hasonlóak, és a gluténmentes és FODMAP diéta is mindkét betegcsoportban jó hatásúnak bizonyul.[3, 6] A coeliakiától való elkülönítés prognosztikai szempontból fontos: míg a coeliakia autoimmun betegség, amelyben számos (többek között malignus) szövődmény is kialakulhat, NCGS esetében – jelen ismereteink szerint – hosszú távú egészségi következményekkel, szövődményekkel nem kell számolni, ezért a diéta alkalmazása is megengedőbb lehet.[2] Mindezt a gluténmentes diéta elkezdése előtt fontos tisztázni, elsősorban HLA-DQ2/8-pozitív betegeknél, akkor, amikor hiánytünetek vagy coeliakiára jellemző társbetegségek észlelhetők. Újabb vizsgálatok igazolják, hogy a nem coeliakiás gluténszenzitivitásnak tartott esetek egy része a követés során, esetleg részletesebb vizsgálatok végzése mellett már kezdetben is, mégis coeliakiának bizonyul.[33]

Betegkövetés

A gluténmentes diéta jelenleg a coeliakia egyetlen terápiája. A diéta mellett a panaszok néhány hét, néhány hónap alatt az esetek többségében teljesen megszűnnek, javul az életminőség. A duodenum-nyálkahártya regenerálódása azonban akár 1-2 évig is eltarthat, sőt – elsősorban a felnőttkorban diagnosztizált esetekben – az esetek egy részében (7–30%-ban) teljes gyógyulás nem is következik be. A coeliakiaantitestek normalizálódása gyerekkorban jó indikátora a nyálkahártya gyógyulásnak, felnőttkorban nem.[20] A nyálkahártya-gyógyulás követésére ismételt endoszkópos vizsgálat és szövettani mintavétel nem indokolt, csak refrakter coeliakia, ill. egyéb szövődmény, pl. az enteropathiaasszociált T-sejtes lymphoma (EATL) gyanúja esetén. A betegek követésére jelenleg a diagnosztikában is használt antitestvizsgálatokat (EMA, tTG, DGP) használjuk: ezek néhány hónap alatti normalizálódása jelzi a hatékony diétát, ugyanakkor nem alkalmas az egyszeri diétás kisiklások kimutatására, hiszen az immunreakció a bélben zajlik, és az antitestek nem jutnak azonnal a vérkeringésbe. Újabb módszerek a diétás adherencia követésére a CD4+glutén-DQ2 tetramer vizsgálata, a gliadin toxikus aminosav-szekvenciája és az intestinalis zsírsavkötő protein (I-FABP) kimutatása, ez utóbbi az intestinalis károsodás nem specifikus markere.[25] Már igen kis mennyiségű immunogén glutén peptid is kimutatható gluténmentes diéta mellett a székletből és a vizeletből, ami jó noninvazív marker lehet a diéta monitorozására.[16]

Malignus szövődmények

A coeliakia legrettegettebb szövődménye a daganatos betegség kialakulása.[31] A korábbi adatokkal ellentétben az összes daganattípust tekintve ez a rizikó csupán enyhén fokozott, de nyelőcsőtumor, lymphoproliferativ daganatok és vékonybél-carcinoma esetében már jelentős.[19] Az EATL leggyakrabban refrakter coeliakia, ill. ulcerativ jejunitis talaján kialakuló, rossz prognózisú kórkép. A kockázat a betegség korai felismerésével és a szigorú gluténmentes diétával csökkenthető, a nyálkahártya teljes gyógyulására kell törekedni. A népességben leggyakoribb tumorok (emlő, vastagbél) előfordulása ugyanakkor nem jellemző.[19]

Új terápiás lehetőségek

A gluténmentes diéta a betegség triggerének, a gluténnek a kiiktatásával hatékonyan állítja meg az autoimmun folyamatot. Van azonban néhány árnyoldala, ami miatt az új terápiás lehetőségek utáni kutatás intenzíven folyik. A diéta mellett probléma lehet egyes vitaminok, ásványi anyagok (tiamin, folsav, magnézium, kalcium, vas, rost, A-vitamin) csökkent bevitele, de a legfontosabb hátrány a rostszegénység, amely azonban tudatos táplálkozással elkerülhető.[6] A gluténmentes gyári termékek sokszor magasabb glikémiás indexűek, szénhidrát- és zsírtartalmuk magasabb, több telítetlen zsírsavat tartalmaznak, amely súlygyarapodáshoz vezethet. Fontos szempont a beteg számára, hogy a diéta pluszköltséget jelent, az életminőséget hátrányosan befolyásolja azzal, hogy a mindennapi életet (munka, utazás, társas kapcsolatok) nehezíti. Az új terápiák azt tűzték ki célul, hogy 1–7 g glutén „büntetlen” fogyasztását lehetővé tegyék a beteg számára. A nyugati típusú diéta 13–20 g glutént tartalmaz, és kb. 10–50 mg az a gluténmennyiség, ami még nem aktiválja az immunrendszert.[38, 47]

A jelenlegi terápiás próbálkozások a patomechanizmus számos pontját célozzák meg.[8, 17] Génkezeléssel lehetséges lenne a lisztérzékeny betegek számára ún. biztonságos glutént előállítani a toxikus fehérjeláncot kódoló gén kiiktatásával, de ezzel együtt a „sikér” tulajdonság is elvész, a sütési minőség romlik – az aggodalmak azonban leginkább a génmódosítással kapcsolatosak. Van azonban néhány ígéretes lehetőség, amelyek közül néhány már a klinikai kipróbálás (fázis I-IIb) fázisában van.[16, 47]

A glutén felszívódása az emésztőrendszerből jól csökkenthető egy szintetikus gluténkötő polimer alkalmazásával, amely a gliadinnal fizikailag komplexet képezve (szekvesztrálva) akadályozza meg annak felszívódását. Az emberi emésztőenzimek nem képesek a toxikus gliadinlánc feldarabolására, de egyes mikroorganizmusok enzimei igen: gluténtartalmú ételt bakteriális prolil-endopeptidázokkal kezelve az immunogén T-sejt-epitópok megszűntethetők. Az ALV003 nevű „enzimpótló” szer két rekombináns, gluténspecifikus

proteáz keveréke, klinikai vizsgálatban jól tolerálhatónak és hatásosnak bizonyult, de nagyon nehéz a megfelelő formula és a dózis meghatározása. Nem helyettesíti a gluténmentes táplálkozást, de valószínűleg a véletlenszerű, glutént tartalmazó étel egyszeri fogyasztása esetén alkalmazható.

Egy másik terápiás célpont a gliadin peptid felszívódásának gátlása az intestinalis permeabilitás befolyásolásával. Az intestinalis permeabilitás endogén regulátora a zonulin, ami a kolerabaktérium toxinjának analógja. A gliadin a zonulinszekréció fokozásával képes a tight junctionok megnyitására, ezáltal segíti saját bejutását a lamina propriába. A szintetikus zonulininhibitor, a larazotid-acetát ígéretes terápiás lehetőség, amelyet más autoimmun kórképben (pl. Crohn-betegség, IDDM) is kipróbálnak.

Immuntolerancia elérésére több próbálkozás is indult: a leginkább toxikus α- és Ω-gliadinok keverékéből készült vakcinát (Nexvax 2) HLA-DQ2-pozitív coeliakiás betegeknél kis dózisokban, hetente intradermalisan alkalmazva deszenzibilizációt, a gluténspecifikus T-sejtek „átprogramozódását" próbálják elérni. Más kutatócsoport horogféreglárva bőrbe ültetésével szintén az immunválasz modulálását, Th2 típusú immunválasz erősítésével tolerancia elérését célozza meg. A szöveti transzglutamináz enzim blokkolása a glutén által indított proinflammatorikus választ gátolná, de – tekintve az enzim szerepét más élettani folyamatokban – kizárólag nagyon specifikus blokád képzelhető el.

További lehetőségek között kell említeni a HLA-DQ2-molekula és a patogenezisben szerepet játszó citokinek blokkolását. Az IL-15-nek kulcsszerepe van a veleszületett immunrendszer működésében, ennek szisztémás blokkolása ezért több problémát is felvet, de refrakter coeliakiában ígéretes terápiás lehetőség lehet. A CCR9 kemokin receptor antagonistákat (pl. vedolizumab), amelyek a T-sejtek migrációjának gátlása révén hatnak, gyulladásos bélbetegségben már sikerrel alkalmazzák. A bélflóra helyreállításán túl immunmoduláns hatással is bíró probiotikumok (pl. *Bifidobacterium infantis natren*) használatával is bíztatóak az eredmények.

Összefoglaló megjegyzések

A coeliakiával kapcsolatos ismereteink az elmúlt évtizedekben jelentősen változtak: így lett ritka gyermekbetegségből a népesség 1 százalékát érintő szisztémás autoimmun betegség, amelyre bármely életkorban gondolnunk kell. A megbízható szerológiai módszerek birtokában a diagnózis felállítása ma már általában nem jelent problémát, legnagyobb kihívást az enyhe, nem típusos tünetekkel járó, vagy éppen tünetmentes esetek felkutatása jelenti. Az új gluténasszociált kórkép felismerésével magyarázatot kaphatunk a gluténmentes diéta fokozódó népszerűségére, a diagnózis felállítása előtt elkezdett diéta ugyanakkor megnehezíti a coeliakia kizárására irányuló vizsgálatokat. A gluténmentes diéta hatékony és biztonságos terápiát biztosít lisztérzékenyek számára, de az új terápiás lehetőségek akár már a közeljövőben elérhetőkké válhatnak.

Köszönetnyilvánítás

A jelen tudományos közleményt a szerző a Pécsi Tudományegyetem alapításának 650. évfordulója emlékének szenteli.

Irodalom

1. **Aziz I, Branchi F, Sanders DS:** The rise and fall of gluten! Proc Nutr Soc 2015; **74:** 221-226.
2. **Aziz I, Dwivedi K, Sanders DS:** From coeliac disease to non-coeliac gluten sensitivity: should everyone be gluten free? Curr Opin Gastroenterol 2016; **32:** 120-127.
3. **Aziz I, Sanders DS:** The irritable bowel syndrome-celiac disease connection. Gastrointest Endoscopy Clin N Am 2012; **22:** 623-637.
4. **Bajor J, Kocsis D, Juhász M:** Nem coeliakiás glutén-szenzitivitás – új glutén asszociált entitás? CEUJGH 2015; **1:** 14-18.
5. **Bajor J:** Glutén szenzitivitás: az új glutén asszociált kórkép. MBA 2014; **67:** 93-96.
6. **Bajor J:** Gluténmentes diéta: az új divat? MBA 2015; **68:** 5-10.
7. **Bajor J:** Irritábilis bél szindróma vagy glutén szenzitivitás, egy új entitás a glutén asszociált betegségek körében. HTSZ 2014; **19:** 2-5.
8. **Bakshi A, Stephen S, Borum ML, Doman DB:** Emerging therapeutic options for celiac disease: potential alternatives to a gluten-free diet. Gastroenterol Hepatol 2012; **8:** 582-588.
9. **Barone MV, Zimmer KP:** Endocytosis and transcytosis of gliadin peptides. Mol Cell Pediatr 2016; **3:** 8. Epub 2016 febr 16.
10. **Barret M, Malamut G, Rahmi G, Samaha E, Edery J, Verkarre V, Macintyre E, Lenain E, Chatellier G, Cerf-Bensussan N, Cellier C**: Diagnostic yield of capsule endoscopy in refractory celiac disease. Am J Gastroenterol 2012; **107:** 1546-1553.
11. **Branchi F, Locatelli M, Tomba C, Conte D, Ferretti F, Elli L:** Enteroscopy and radiology for the management of celiac disease complications: time to pragmatic roadmap. Dig Liv Dis 2016; **48:** 578-586.
12. **Castillo NE, Theethira TG, Leffler DA:** The present and the future in the diagnosis and management of celiac disease. Gastroenterol Rep 2015; **3:** 3-11.
13. **Catassi C, Elli L, Bonaz B, Bouma G, Carroccio A, Castillejo G, Cellier C, Cristofori F, Magistris L, Dolinsek J, Dietrich W, Francavilla R, Hadjivassiliou M, Holtmeier W, Körner U, Leffler DA, Lundin KEA, Mazzarella G, Mulder CJ, Pellegrini N, Rostami K, Sanders D, Skodje GI, Schuppan D, Ulrich R, Volta U, Williams M, Zevallos VF, Zopf Y, Fasano A:** Diagnosis of non-celiac gluten sensitivity (NCGS): the Salerno experts criteria. Nutrients 2015; **7:** 4966-4977.
14. **Catassi C, Gatti S, Fasano A:** The new epidemiology of celiac disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2014; **59 (Suppl 1):** S7-9.
15. **Elli L, Branchi F, Tomba C, Villalta D, Norsa D, Ferretti F, Roncoroni L, Bardella MT:** Diagnosis of gluten related disorders: celiac disease, wheat allergy and non-celiac gluten sensitivity. W J Gastroenterol 2015; **21:** 7110-7119.

16. **Escudero-Hernandez C, Pena AS, Bernardo D:** Immunogenetic pathogenesis of celiac disease and non-celiac gluten sensitivity. Curr Gastroenterol Rep 2016; **18:** 36.
17. **Freeman HJ:** Celiac disease: a disorder emerging from antiquity, its evolving classification and risk, and potential new treatment paradigms. Gut Liver 2015; **9:** 28-37.
18. **Green PH, Lebwohl B, Greywoode R:** Celiac disease. J Allergy Clin Immunol 2015; **135:** 1099-1106.
19. **Han Y, Chen W, Li P, Ye J:** Association between coeliac disease and risk of any malignancy and gastrointestinal malignancy: A meta-analysis. Medicine 2015; **94:** e1612.
20. **Hill ID, Fasano A, Guandalini S, Hoffenberg E, Levy J, Reilly N, Verma R:** NASPGHAN Clinical report on the diagnosis and treatment of gluten-related disorders. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2016; **63:** 156-165.
21. **Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, Troncone R, Giersiepen K, Branski D, Catassi C, Legeman M, Maki M, Ribes-Koninckx C, Ventura A, Zimmer KP** (ESPGHAN Working Group on coeliac disease diagnosis)**:** J Pediatr Gastroenterol Nutr 2012; **54:** 136-160.
22. **Kiesslich R, Goetz M, Neurath MF**: Virtual hystology. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2008; **22:** 883-897.
23. **Kelly CP, Bai JC, Liu E, Leffler D:** Advances in diagnosis and management of celiac disease. Gastroenterology 2015; **148:** 1175-1186.
24. **Kocsis D, Béres N, Veres G, Dolóresz Sz, Müller KE, Arató A, Juhász M:** A coeliakia genetikai és epigenetikai vonatkozásai. Orv Hetil 2014; **155:** 83-88.
25. **Korponay-Szabó IR, Troncone R, Discepolo V:** Adaptive diagnosis of coeliac disease. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2015; **29:** 381-398.
26. **Lebwohl B, Ludvigsson JF, Green PH:** Celiac disease and non-celiac gluten sensitivity. BMJ 2015; **351:** h4347.
27. **Lionetti E, Gatti S, Pulvirenti A, Catassi C:** Celiac disease from a global perspective. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2015; **29:** 365-379.
28. **Lionetti E, Castellaneta S, Francavilla R, Pulvirenti A, Tonutti E, Amarri S, Barbato M, Barbera C, Barera G, Bellantoni A, Castellano E, Guariso G, Limongelli MG, Pellegrino S, Polloni C, Ughi C, Zuin G, Fasano A, Catassi C** for the SIGENP (Italian Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) Working Group on Weaning and CD Risk: Introduction of gluten, HLA status, and the risk of celiac disease in children. NEJM 2014; **371:** 1295-1303.
29. **Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green P HR, Hadjivassiliou M, Kaukinen K, Kelly CP, Leonard JN, Lundin KEA, Murray JA, Sanders DS, Walker MM, Zingone F, Ciacci C:** The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. Gut 2013; **62:** 43-52.
30. **Ludvigsson JF, Rubio-Tapia A, van Dyke CT, Melton LJ, 3rd, Zinsmeister AR, Lahr BD Murray JA:** Increasing incidence of celiac disease in a North American population. Am J Gastroenterol 2013; **108:** 818-824.
31. **Malamut G, Celier C:** Complication of coeliac disease. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2015; 29: 451-458.
32. **Marasco G, Di Biase AR, Schiumerini R, Eusebi LH, Iughetti L, Ravaioli F, Scaioli E, Colecchia A, Festi D**: Gut microbiota and celiac disease. Dig Dis Sci 2016; **61:** 1461-1472.
33. **Molina-Infante J, Santolaria S, Sanders DS, Fernandez-Banares F:** Systematic review: noncoeliac gluten sensitivity. Aliment Pharmacol Ther 2015; **41:** 807-820.
34. **Pruimboom L, de Punder, K:** The opioid effects of gluten exorphins: asymptomatic celiac disease. J Health Popul Nutr 2015; **33:** 24.
35. **Ricano-Ponce I, Wijmenga C, Gutierrez-Achury J:** Genetics of celiac disease. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2015; **29:** 399-412.
36. **Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA:** ACG Clinical Guidelines: diagnosis and management of celiac disease. Am J Gastroenterol 2013; **108:** 656-676.
37. **Sapone A, Bai JC, Ciacci C, Dolinsek J, Green PHR, Hadjivassiliou M, Kaukinen K, Rostami K, Sanders DS, Schumann M, Ullrich R, Villalta D, Volta U, Catassi C, Fasano A:** Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. BMC Medicine 2012; **10:** 13-24.
38. **Stein J, Schuppan D:** Coeliac disease - New pathophysiological findings and their implications for therapy. Viszeralmedizin 2014; **30:** 156-165.
39. **Synder MR, Murray JA:** Celiac disease: advances in diagnosis. Expert Rev Clin Immunol 2016; **12:** 449-463.
40. **Szajewska H, Shamir R, Chmielewska A, Piescik-Lech M, Auricchio R, Ivarsson A, Kolacek S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, Mearin ML, Ribes-Koninckx C, Troncone R (PREVENTCD Study Group):** Systematic review with meta-analysis: early infant feeding and coeliac disease – update 2015. Aliment Pharmacol Ther 2015; **41:** 1038-1054.
41. **Tonutti E, Bizzaro N:** Diagnosis and classification of celiac disease and gluten sensitivity. Autoimmunity Reviews 2014; **13:** 472-476.
42. **Volta U, Caio G, De Giorgio R, Henriksen C, Skodje G, Lundin KE:** Non-celiac gluten sensitivity: a work-in-progress entity in the spectrum of wheat-related disorders. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2015; **29:** 477-491.
43. **Volta U, Caio G, Stanghellini V, De Giorgio R:** The changing clinical profile of celiac disease: a 15-year experinece (1998-2012) in an Italian referral center. BMC Gastroenterology 2014; **14:** 194.
44. **Vriezinga SL, Auricchio R, Bravi E, Castillejo G, Chmielewska A, Crespo Escobar P, Kolaček S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR, Mummert E, Polanco I, Putter H, Ribes-Koninckx C, Shamir R, Szajewska H, Werkstetter K, Greco L, Gyimesi J, Hartman C, Hogen Esch C, Hopman E, Ivarsson A, Koltai T, Koning F, Martinez-Ojinaga E, te Marvelde C, Mocic Pavic A, Romanos J, Stoopman E, Villanacci V, Wijmenga C, Troncone R, Mearin ML:** Randomized feeding intervention in infants at high risk for celiac disease. NEJM 2014; **371:** 1304-1315.
45. **Withoff S, Li Y, Jonkers I, Wijmenga C:** Understanding celiac disease by genomics. Trends Genet 2016; **32:** 295-308.
46. **Waszczuk E, Waszczuk K:** Gluten, dysbiosis, and genetics in celiac disease: all are important. Dig Dis Sci 2016; **61:** 2761-2762.
47. **Wungjiranirun M, Kelly CP, Leffler DA:** Current status of celiac disease drug development. Am J Gastroenterol 2016; **111:** 779-786.

Levelezési cím: Dr. Bajor Judit
Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ, I. Sz. Belgyógyászati Klinika
7624 Pécs, Ifjúság u. 13.
e-mail: bajor.judit8@gmail.com

A COLORECTALIS DAGANATOK KEZELÉSE

Dr. Gráf László[(1)], Dr. Kocsis Judit[(2)]

(1) Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, III. Sz. Belgyógyászati Klinika, Onkológiai Részleg
(2) Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Onkológiai Intézet

ÖSSZEFOGLALÁS: ***A colorectalis daganat az egyik vezető onkológiai halálok világszerte; így megelőzése, szűrése és sikeres kezelése egészségügyi prioritás. Korai colorectalis daganat esetén a mielőbbi műtéti reszekció mellett a betegség stádiumától és rizikófaktoroktól függően az esetek egy részében adjuváns kemoterápiás kezelés javasolható. Colorectalis daganatban szenvedő betegek kezelési stratégiáját multidiszciplináris oncoteam határozza meg, amely szükség szerint specializált centrumba (májsebészet, intervenciós radiológia, klinikai vizsgálat) irányítja a beteget. Áttétes colorectalis daganat esetén elsődleges cél a betegek daganatmentessé tétele szisztémás kezelés, lokoregionális kezelés és metastasectomia útján. Amennyiben a beteg nem tehető daganatmentessé, úgy a kezelés célja a progressziómentes és teljes túlélés javítása jó életminőség mellett, amelyet több vonalban adott kemo- és biológiai terápiás kombinációkkal érhetünk el.***

Kulcsszavak: ***colorectalis daganat, metasztázis, reszekció, kemoterápia***

Gráf L, Kocsis J: TREATMENT OF COLORECTAL CANCER

SUMMARY*: Colorectal cancer is a leading cause of oncologic death worldwide; so prevention, screening and successful treatment is a healthcare priority. In early stage colorectal cancer resection of the primary cancer is most important, but depending on the stage of the disease and other risk factors adjuvant chemotherapy may also be recommended. Treatment strategy of colorectal cancer patients should be discussed by a multidisciplinary team, patients should be delegated to specialized centers (hepatic surgery, loco regional interventions, clinical trial) if necessary. Primary aim of treatment of metastatic colorectal cancer is to achieve NED (no evident disease) by systemic therapy, surgery, local ablative techniques. If NED is not possible, the goal of treatment is to prolong progression free and overall survival, while preserving quality of life by multiple lines of chemo and targeted therapy.*

Keywords: ***colorectal cancer, metastasis, resection, chemotherapy***

Magy Belorv Arch 2016; ***69:*** *328–332.*

A colorectalis daganat (CRC) a második leggyakrabban diagnosztizált daganat Európában, és az egyik vezető halálok Európában és világszerte egyaránt. 2012-ben 1,4 millió új esetet és 694 000 halálesetet regisztráltak világszerte. Ma az áttétes CRC (mCRC) medián túlélése 30 hónap körül alakul, ami több mint kétszerese a 20 évvel ezelőtti átlagnak. A jelentős előrelépés okai nem egyértelműen tisztázottak, azonban biztosan szerepe van a szűrőprogramok elterjedésének, a diagnosztikus képalkotók fejlődésének, a kezelés multidiszciplináris megközelítésének, a daganatsebészet fejlődésének és a biológiai terápiák térnyerésének.[9]

A korai CRC kezelése

A korai CRC kezelésére vonatkozó irányelvek lényegében évek óta változatlanok. I. stádiumban (T1-2, N0, M0) műtéti reszekció ajánlott csak. II. stádiumban (T3-T4a-b, N0, M0) műtéti reszekció után rutinszerűen nem ajánlott adjuváns kezelés, azonban a nagy kockázatú betegekben az 5FU/LV alapú kemoterápia mérlegelendő. II. stádiumú CRC-ben nagy kockázatúnak minősülnek azok a betegek, akikben a következő patológiai vagy klinikai jellemzők legalább egyike fennáll: kevés (<12) feldolgozott nyirokcsomó; ér- vagy nyi-

Rövidítések: 5FU: 5-fluorouracil; LV: leucovorin; FOLFOX: oxaliplatin-, 5FU-, LV-tartalmú kemoterápiás protokoll; CAPOX: oxaliplatin-, capecitabintartalmú kemoterápiás protokoll; EGFR: epidermalis növekedési faktor receptor; VEGF: vaszkuláris endothelialis növekedési faktor receptor; FOLFIRI: irinothecan-, 5FU-, LV-tartalmú kemoterápiás protokoll; FOLFOXIRI: oxaliplatin-, irinothecan-, 5FU-, LV-tartalmú kemoterápiás protokoll; RR: válaszarány (response rate); PFS: progressziómentes túlélés

rokérbetörés, rosszul differenciált (grade 3) daganat, bél-elzáródás vagy perforáció miatt történt a műtét, pT4-es stádium. III. stádiumban (bármely T, N1-2, M0) kontraindikáció hiányában kettős kemoterápiás kombináció (oxaliplatin + 5FU/LV v. capecitabin) ajánlott mint adjuváns kezelés.[6] Az oxaliplatinalapú kezelés mint arany standard a MOSAIC klinikai vizsgálat eredményeinek ismeretében terjedt el: az oxaliplatin hozzáadása az 5FU/LV alapú kezeléshez (FOLFOX séma) szignifikánsan javította a 3 éves betegségmentes túlélést (a kiújulás kockázata 23%-kal csökkent) a kontroll karhoz (csak 5FU/LV) képest. Ezt a különbséget a 6 éves utánkövetés adatai is megerősítették, sőt, ekkor a teljes túlélésben is előny mutatkozott a FOLFOX kar javára, csak III. stádiumú betegekben.[2] Az X-ACT vizsgálat alapján az orális capecitabin egyenértékű az infúziós 5FU/LV terápiával a betegségmentes túlélés tekintetében. Az irinothecannak, ill. a célzott terápiáknak jelenleg nincsen helye a CRC adjuváns kezelésében, amint azt több negatív eredményű klinikai vizsgálat is igazolta. Említést érdemel a mikroszatellita instabilitás (MSI)/mismatch repair (MMR) vizsgálata mint pozitív prognosztikai tényező korai CRC-ben: II. stádiumú betegségben a dMMR (deficiens MMR) jellemző kedvező prognosztikai tényező, ilyen esetben 5FU/LV alapú kezelés nem javasolt a kiújulás rendkívül kis kockázata miatt. Alsó és középső harmadi korai rectumtumor eseteinek nagy részében (amennyiben a daganat klinikai stádiuma >T2N0) javasolt preoperatív neoadjuváns radiokemoterápia alkalmazása, amely nemcsak a sphinctermegtartó műtétek arányát javítja, de a betegségmentes túlélést is kedvezően befolyásolja.

Az mCRC kezelése

Az áttétes CRC (mCRC) kezelésének szemlélete sokat változott az elmúlt években, amit tükröz, hogy az ESMO (Európai Klinikai Onkológiai Társaság) 2013 után idén egy újabb frissített irányelvet jelentetett meg az mCRC kezeléséről.

Oligometasztatikus betegség

Külön kategória az oligometasztatikus betegség (OMD), itt definíció szerint 2-3 lokalizációban maximum öt áttét azonosítható, amelyek döntően visceralis lokalizációjúak. Ilyen esetben mindig cél a betegségmentesség elérése R0 reszekció vagy lokoregionális ablatív kezelés (radiofrekvenciás abláció, krioabláció, kemoembolizáció, radioembolizáció) alkalmazásával, ám általában a komplex kezelést indukciós kemo- (biológiai) terápiával kell kezdeni.[9]

Reszekábilis mCRC

Colorectalis tumoros, májáttétekkel rendelkező betegekben a reszekabilitás megítélése az első lépés, ezt egy multidiszciplináris team (MDT) hivatott eldönteni. Fontos, hogy a kérdésben májsebész, intervenciós radiológus, radiológus is állást foglaljon. A preferált képalkotó a CT vagy az MR, extrahepaticus betegség megítélésére CT vagy PET-CT ajánlott. A reszekabilitásnak vannak technikai feltételei, amelyek közül a legfontosabb, hogy a megmaradó máj térfogata legalább 30%-a legyen az eredetinek. A reszekabilitás megítélésénél onkológiai szempontokat is figyelembe kell venni, amelyek a prognosztikai faktorokat, gyógyulási esélyt fejezik ki. Olyan esetekben, ahol az áttétek száma ≥5, extrahepaticus betegség igazolható vagy sejthető, ill. rapid tumoros progresszió áll fenn, a beteg általában a primer szisztémás kezeléssel (és szoros kontrollal) jár jobban, így ez a javasolt kezelési forma.[1] Ha a hepaticus metastasectomia technikai feltételei teljesülnek és az onkológiai prognózis is kedvező, akkor mind a primer műtét, mind a perioperatív kemoterápia jó választás lehet az MDT és a beteg preferenciái alapján. Az EPOC klinikai vizsgálat (perioperatív FOLFOX vs. csak műtét operábilis hepaticus metasztázisok esetén) 5 éves OS adatai szinte azonosak voltak a két karon (51% vs. 49%), így a kérdés egyelőre eldöntetlen.[7] Sikeres hepaticus metastasectomia után − amennyiben a beteg nem kapott preoperatív kemoterápiát − nem szól erős bizonyíték az adjuváns kemoterápia létjogosultsága mellett, mindazonáltal az ESMO szakértői bizottsága ilyen esetekben kezelést (FOLFOX vs. CAPOX) javasol (feltehetően a rosszabb onkológiai prognózisú betegek profitálnak inkább).[9] Extrahepaticus áttétek fennállásakor (elsősorban tüdőmetasztázisok esetén) válogatott esetekben szintén mérlegelhető a reszekció, MDT döntés alapján. Amennyiben az áttét(ek) kedvezőtlen/szokatlan lokalizációja miatt a beteg csak műtéttel nem tehető daganatmentessé, lokoregionális ablatív kezelés alkalmazása is megfontolandó.

Első vonalbeli kezelés

Amennyiben az áttétes betegség nem reszekábilis, az ESMO 2016-os ajánlása három fő szempont szerint csoportosítja a betegeket: elsősorban általános kondíciójuk alapján (alkalmas komplex onkológiai kezelésre vs. kevéssé alkalmas vs. nem alkalmas), másodsorban az onkoterápia célja alapján (agresszív tumorcsökkentés vs. progresszió megelőzése vs. palliatív), harmadsorban a daganat biológiai jellemzőinek megfelelően (RAS, BRAF státusz, esetleg MSI, ill. egyéb feltörekvő biomarkerek). Az agresszív tumorcsökkentésnek két célja lehet, egyfelől az áttétek reszekálhatóvá tétele (konverziós terápia), másfelől a panaszt okozó, várhatóan agresszívan progrediáló betegség esetén a tumoros terhelés csökkentése. A fenti szempontok szerint kapott betegcsoportok alapján adható meg az első, másod- és többedvonalbeli kezelési javaslat (*1. táblázat*).[9] Az első vonalbeli kezelést megelőzően minden beteg esetében javasolt RAS (KRAS2, -3, -4 exon és NRAS2, -3, -4 exon vizsgálata) és BRAF-meghatáro-

1. táblázat. ESMO 2016-os ajánlás mCRC-ben szenvedő betegek csoportosítására a kezelési terv felállításához

Betegek csoportosítása	Jó állapotú betegek 1. csoport	2. csoport	Rossz állapotú betegek
Klinikai kép	A: műtéti reszekció szóba jön, konverziós terápia jelöltje lehet B: súlyos tünetek, gyors progresszió várható	Tünetmentes, nincsen progresszió, reszekció nem jön szóba	BSC
	Biomarkerek: RAS wt, RAS mt, BRAF mt alcsoportok	Biomarkerek: RAS wt, RAS mt, BRAF mt	
Kezelési terv	A: citoredukció után R0 reszekció vagy lokoregionális kezelés **B: tünetek javítása, progresszió megelőzése, túlélés javítása**	Betegségkontroll, a túlélés javítása	Palliáció

Rövidítések: RAS wt: RAS vad típus, RAS mt: RAS-mutáns, BRAF mt: BRAF-mutáns, BSC: best supportive care

zás. RAS-mutáció fennállása negatív prediktív biomarkere az EGFR-gátlókra adott terápiás válasznak, így RAS-mutáció esetén az EGFR-gátló használata ellenjavallt. A BRAF-mutáció elsősorban negatív prognosztikai marker, agresszívabb kezelést (kemoterápiás triplet) tehet indokolttá. Az első vonalbeli kezelésre a következő általános érvényű ajánlások fogalmazhatók meg: biológiai terápia használata javasolt az esetek nagy részében, ahol kontraindikáció nem áll fenn. A VEGF-gátló bevacizumab adható együtt citotoxikus kettős kombinációval (doublet) mint FOLFOX, CAPOX, FOLFIRI vagy – jó állapotú betegekben, akiben a tumor csökkentése a cél, különösen BRAF-mutáció fennállása esetén – kemoterápiás hármas kombinációval (triplet) mint FOLFOXIRI. Bevacizumab + 5FU/capecitabin kombináció is adható kevésbé jó állapotú betegnek, akiben a toxikusabb kombináció kontraindikált. EGFR-gátló antitest (cetuximab, panitumumab) adható kombinációban kemoterápiás doublettel (FOLFOX, FOLFIRI); azonban a capecitabin vagy bolus 5FU-alapú kombinációk nem javasoltak.[9] Napjainkban nem eldöntött kérdés, hogy RAS vad típusú mCRC fennállása esetén EGFR-gátló + kemoterápia vagy bevacizumab + kemoterápia a standard első vonalbeli kezelési séma. A cetuximab + kemoterápiát vs. bevacizumab + kemoterápiát első vonalban összevető két III. fázisú klinikai vizsgálatban az RR jobb volt a cetuximab karon, míg a PFS-ben nem volt különbség. A FIRE 3 vizsgálatban a cetuximabtartalmú karon lévő betegek teljes túlélése jobb volt, mint a bevacizumabtartalmú karon, ugyanakkor a CALGB vizsgálatban nem volt szignifikáns különbség.[5] A tumor méretének csökkenését jellemző két, újabban bevezetett fogalom a korai tumorválasz (ETS, tumorméret csökkenése a kezelés 8. hetében), illetve a válasz mélysége (DpR, az áttétek összesített méretének a minimuma a kezelés alatt). Ennek a két paraméternek a tekintetében az EGFR-gátlót tartalmazó kombinációk jobbak voltak, mint a bevacizumabalapú kezelések az összehasonlító vizsgálatokban (FIRE 3, PEAK). Ugyanakkor a sikeres R0 reszekción átesett betegek számában nem volt szignifikáns különbség a két kar között. A fentiek alapján a 2016-os ESMO ajánlás EGFR gátló + kemoterápia kombinációt javasol abban az esetben, ha – RAS vad típusú betegség esetén – a tumortömeg csökkentésével a tumor potenciálisan reszekábilissá tehető (konverziós terápia esetén), más szituációban a két kombinációt (EGFR-gátló + kemoterápia, ill. bevacizumab + kemoterápia) egyenértékű alternatívaként tünteti fel (*2. táblázat*).[9]

Fenntartó kezelés

A korábbiakhoz képest változást jelentenek a 2016-os ESMO ajánlásban a fenntartó kezelésre tett javaslatok: FOLFOX/CAPOX + bevacizumab kezelés esetén 8, illetve 6 ciklus után 5FU/capecitabin + bevacizumab, míg FOLFOXIRI + bevacizumab után 5FU + bevacizumab fenntartó kezelés adható. Bevacizumab-monoterápia nem javasolt. Klinikai vizsgálatok alapján úgy tűnik, hogy az oxaliplatin szünet nem rontja a kezelés kimenetelét, ugyanakkor a toxicitás és életminőség jelentősen javul.[8] FOLFIRI esetén javasolt az indukciós kezelést addig folytatni, ameddig a tumorméret csökkenése tart, illetve a kezelés mellékhatásai elfogadhatóak.

2. táblázat. Nem reszekálható mCRC-ben szenvedő betegek első vonalbeli terápiás javaslatai a betegcsoportok alapján

Beteg állapota	Jó állapotú beteg, kezelésre alkalmas						Rossz állapotú beteg
Kezelés célja	Citoredukció (tumorcsökkentés) 1. reszekcióra alkalmas lehet 2. tünetes, gyorsan progrediáló daganat			Betegségkontroll/progressziókontroll			Palliáció
A daganat molekuláris profilja	RAS wt	RAS mt	BRAF mt	RAS wt	RAS mt	BRAF mt	Bármi
Első vonalbeli kezelési javaslat	kemoterápiás doublet + EGFR-gátló	kemoterápiás doublet + bevacizumab	FOLFOXIRI + bevacizumab	kemoterápiás doublet + biológiai terápia (EGFR-gátló v. bevacizumab)	kemoterápiás doublet + bevacizumab	FOLFOXIRI ± bevacizumab	BSC, esetleg csökkentett dózisú kezelés

Rövidítések: RAS wt: RAS vad típus; RAS mt: RAS-mutáns; BRAF mt: BRAF-mutáns; BSC: best supportive c

Másodvonalbeli kezelés

Másodvonalbeli kezelésről beszélünk, ha a betegség az első vonalbeli kezelést követően progrediált, és a beteg általános állapota továbbra is alkalmassá teszi aktív terápiára. Bevacizumabnaiv beteg esetén elsősorban bevacizumab + kemoterápia javasolt. Ha első vonalban oxaliplatinalapú kezelést kapott, úgy irinothecanalapú kombinációra érdemes váltani, és fordítva. Ha a beteg első vonalban bevacizumabot kapott, akkor szóba jöhet a bevacizumab progresszión túli folytatása a kemoterápiás partner megváltoztatásával.[3] Másik lehetőség – amennyiben a daganat RAS vad típusú – EGFR-gátló + FOLFIRI adása másodvonalban. Szóba jön még aflibercept vagy ramucirumab (VGEF-gátlók) + FOLFIRI, ha a beteg korábban oxaliplatinalapú kezelést kapott.[9]

Harmadvonalbeli kezelés

Harmadvonalbeli kezelésként RAS vad típusú daganat esetén cetuximab vagy panitumumab jön szóba, ha a beteg korábban nem kapott EGFR-gátló kezelést. Az EGFR-gátlók monoterápiában is használhatók, de irinothecannal való kombinációjuk hatékonyabb. Alternatíva a regorafenib, egy orálisan szedhető tirozinkináz-gátló, amely 5FU, oxaliplatin, irinothecan, bevacizumab és RAS vad típus esetén EGFR-gátló kezelésen átesett betegek számára ajánlható[4]. Szóba jöhet még a korábbi terápiás vonalban sikeresen alkalmazott kemoterápia (oxaliplatin v. irinothecan) monoterápiában való visszaadása.

Irodalom

1. **Adam R, DeGramont A, Figueras J, Guthrie A, Kokudo N, Kunstlinger F, Loyer E, Poston G, Rougier P, Rubbia-Brandt L, Sobrero A, Tabernero J, Teh C, Van Cutsem E; Jean-Nicolas Vauthey of the EGOSLIM (Expert Group on OncoSurgerymanagement of LIver Metastases) group:** The oncosurgery approach to managing liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. Oncologist 2012; **17:** 1225-1239.
2. **Andre T, Boni C, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, Bonetti A, Clingan P, Bridgewater J, Rivera F, de Gramont A:** Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. J Clin Oncol 2009; **27:** 3109-3116.
3. **Bennouna J, Sastre J, Arnold D, Österlund P, Greil R, Van Cutsem E, von Moos R, Viéitez JM, Bouché O, Borg C, Steffens CC, Alonso-Orduña V, Schlichting C, Reyes-Rivera I, Bendahmane B, André T, Kubicka S; ML18147 Study Investigators:** Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML 18147): a randomized phase 3 trial. Lancet Oncol 2013; **14:** 29-37.
4. **Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, Humblet Y, Bouché O, Mineur L, Barone C, Adenis A, Tabernero J, Yoshino T, Lenz HJ, Goldberg RM, Sargent DJ, Cihon F, Cupit L, Wagner A, Laurent D; CORRECT Study Group:** Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2013; **381:** 303-312.
5. **Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, Kiani A, Vehling-Kaiser U, Al-Batran SE, Heintges T, Lerchenmüller C, Kahl C, Seipelt G, Kullmann F, Stauch M, Scheithauer W, Hielscher J, Scholz M, Müller S, Link H, Niederle N, Rost**

A, Höffkes HG, Moehler M, Lindig RU, Modest DP, Rossius L, Kirchner T, Jung A, Stintzing S: FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomized, open- label phase trial. Lancet Oncol 2014; **15:** 1065-1075.

6. **Labianca R, Nordlinger B, Beretta GD, Mosconi S, Mandala M Cervantes A, Arnold D:** Early colon cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2013; **24 (Suppl 6):** 64-72. Available from https://www.esmo.org
7. **Nordlinger B, Sobye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, Bechstein WO, Primrose JN, Walpole ET, Finch-Jones M, Jaeck D, Mirza D, Parks RW, Mauer M, Tanis E, Van Cutsem E, Scheithauer W, Gruenberger T; EORTC Gastro-Intestinal tract Cancer Group; Cancer Research UK; Arbeitsgruppe Lebermetastasen und–tumoren in der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Onkologie (ALM-CAO); Australasian Gastro-Intestinal Trials Group (AGITG); Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD):** Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long term results of a randomised, controlled phase 3 trial. Lancet Oncol 2013; **14:** 1208-1215.
8. **Tournigand C, Cervantes A, Figer A, Lledo G, Flesch M, Buyse M, Mineur L, Carola E, Etienne PL, Rivera F, Chirivella I, Perez-Staub N, Louvet C, André T, Tabah-Fisch I, de Gramont A:** OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-go fashion in advanced colorectal cancer – a GERCOR study. J Clin Oncol 2006; **24:** 394-400.
9. **van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka A, Aranda Aguilar E, Bardelli A, Benson A, Bodoky G, Ciardiello F, D'Hoore A, Diaz-Rubio E, Douillard J-Y., Ducreux M., Falcone A., Grothey A, Gruenberger T, Haustermans K, Heinemann V, Hoff P, Köhne CH, Labianca R, Laurent-Puig P, Ma B, Maughan T, Muro K, Normanno N, Österlund P, Oyen WJ, Papamichael D, Pentheroudakis G, Pfeiffer P, Price TJ, Punt C, Ricke J, Roth A, Salazar R, Scheithauer W, Schmoll HJ, Tabanero J., Tejpar S, Wasan H, Yoshino T, Zaanan A, Arnold D:** Esmo consesus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. Ann Oncol 2016; **0:** 1-38. Available from https://www.esmo.org

Levelezési cím: Dr. Gráf László
Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, III. Sz. Belgyógyászati Klinika, Onkológiai Részleg
1125 Budapest, Kútvölgyi út 4.
Tel.: +36 (20) 825-0952, fax: +36 (1) 355-8251
e-mail: grafoo2@freemail.hu

DIAGNÓZIS ECSETTEL (BETEGSÉGEK ÁBRÁZOLÁSA A KÉPZŐMŰVÉSZETBEN)

Dr. Berta Gyula

Apponyi Magánklinika, Kaposvár

A betegségek képi megjelenítése szinte az emberiséggel egyidejű. A több ezer éves sziklarajzokon, barlangi festményeken már feltűnnek alkati anomáliák, csonkolódások ábrázolásai, de egyes fáraók betegségéről (gyermekbénulás utáni paralízis, gynaecomastia) is korabeli falfestményekről szerezhetünk tudomást. A pre kolumbián kerámiákon nemritkán látható gümőkóros gerinctorzulás, nyúlajak, veleszületett csípőficam. A középkor és a reneszánsz festményein tömegével láthatók kóros állapotok. A festészet technikájának fejlődésével, a perspektivikus ábrázolással feltűnnek a betegségek finomabb jelei is. Ekkor már a festők (és szobrászok) a valóság pontos ábrázolása közben megörökítettek olyan betegségeket (belgyógyászati kórképeket vagy akár lelki bajokat) is, amik nem hagynak kiáltó torzulást, csonkítást, jelet. Az esetek többségében nem a betegség megörökítése volt az alkotó elsődleges célja. Nem „tancélos" illusztrációnak szánták őket, hanem festették, szoborba faragták a valóságot. Igen érdekes, hogy ezek az alkotások a ma orvosát gyakran egy sor olyan tünet és tünetegyüttes akkori jelenlétéről, meglétéről is tudósítják, amelyeket az orvostudomány sokkal később, gyakran csak korunkban ismert meg és írt le.

A témának nagy irodalma van, az internet elterjedésével, az információkhoz való szinte korlátlan hozzáférhetőséggel egyre gazdagabb az orvos-művészet historikusok aktivitása. Magyarországon jelentős munkássága van ezen a téren többek között Józsa Lászlónak, Jakobovits Ákosnak, Jakobovits Antalnak és Németh Istvánnak.

Az alábbi összeállításban az orvostudomány különböző területeiről mutatok be példákat.

Kötőszöveti és ízületi betegségek

Sandro Botticelli (1445–1510) „Egy ifjú arcképe" című műve (*1. ábra*) 1483-ban készült, pályafutása csúcsán. Az orvos történészek többsége szerint juvenilis arthritist ábrázol,[2] a csukló és az ujjízületek duzzanatát hangsúlyozza. Ezek az elemek Botticelli több képén is felfedezhetők (Tavasz, Vénusz születése, Madonna a gyermekkel, Szent Jánossal és hat angyallal). Vita folyik arról, hogy ez festői manír, vagy egy gyakori betegségnek a korai reneszánsz realizmusával való megörökítése. (Az ízületi betegségek hasonló gyakoriságát láthatjuk P. P. Rubens és más flamand realisták festményein is). A kép tanúsítja, hogy a betegség lényegesen



1. ábra. S. Botticelli: Egy ifjú arcképe

korábban is létezett, mint ahogy azt Jean-Martin Charcot először leírta (1853). Néhány orvos történész a Marfan-szindróma ábrázolásának véli a képet.

A betegségcsoport ábrázolása szempontjából különleges helyet foglal el *Jan van Eyck (c1390–1441) „A Szűz és Van der Paele kanonok"* című festménye. A kanonok, aki a festmény donátora volt, Szt. György lábainál térdel, aki elegáns gesztusával mintegy Mária figyelmébe ajánlja (*2. ábra*). A pontosan megalkotott portré régen felkeltette az orvosok figyelmét. Jan Dequaeker szerint történeti dokumentumok is megerősítik a képen ábrázolt, súlyos ízületi és izomfájdalmakkal és ízületi merevséggel járó polymyalgia rheumatica diagnózisát, és az egyidejű arteritis temporalist.[2] A korabeli iratokból tudjuk, hogy a kanonoknak reggeli reumatikus fájdalmai voltak izommerevséggel és általános gyengeséggel, ami miatt élete vége felé felmentetését kérte a templomi szolgálat alól. Dequaeker szerint:



2. ábra. Jan van Eyck: A Szűz és Van der Paele kanonok (részlet)

„Van Eyck képe egyúttal 500 éve érvényes orvosi igazolás, ami utólag is indokolja a kanonok távollétét a templomból, amellett, hogy minket hozzásegít a pontos diagnózishoz". További említendő érdekessége a képnek a szemüveg korai ábrázolása (1436).

Marinus van Reymerswaele (c1497–c1567) „Szent Jeromos a halálról meditál" c. képe (*3. ábra*) is sok érdekességet tartalmaz. Az ismeretlen modell a lokalizált scleroderma számos jellegzetességét viselte. A hegyes orr, a bőr scleroticus redői az arccsont alatt és a behúzott ajkak tipikus jelei ennek az állapotnak, együtt járulnak hozzá a maszkszerű archoz, ami szintén jellemzője a betegség arcra lokalizált formájának. A képen szintén felfedezhető az arteritis temporalis.

Bőrgyógyászati betegségek

Domenico Ghirlandajo (1449–1494) Idős férfi fiatal fiúval (4. ábra). A kép mintegy „ráközelít" a két ábrázolt alakra, figyelmünket megragadja, hogy milyen gyengéd szeretettel nézi az idős férfi a fiút, és hogy az milyen bizalommal és odaadással néz vissza. A férfi arcán rögtön feltűnik az orra. A kép középpontjába ugyanis egy rhinophymás orr került. Az ábrázolás akár egy mai bőrgyógyászati tankönyv ábrája is lehetne.

Rosszindulatú betegségek

Marinus van Reymerswaele (c1497–c1567) „A pénzváltó és felesége" című képe (*5. ábra*) jól ismert, mű-



3. ábra. Marinus van Reymerswaele: Szent Jeromos a halálról meditál (részlet)



4. ábra. Domenico Ghirlandaio: Idős férfi fiatal fiúval



5. ábra. Marinus van Reymerswaele: A pénzváltó és felesége

vészettörténeti albumokban gyakran szerepel mint a németalföldi zsánerfestészet egyik remeke. A képen a pénzváltó és a felesége számba veszi a napi bevételt. Alakjai mintha meg lennének bűvölve, el lennének varázsolva, az arany hipnotizálja őket. Az asszony abbahagyta az olvasást, mert a tekintetét elvonta a pénz.

Orvosi szemmel feltűnik néhány furcsaság a képen. A törékeny alkatú fiatalasszony szokatlanul sápadt, vérszegény. Még feltűnőbb ez, ha összehasonlítjuk arcát vagy kezeit a férj hasonló testrészeivel. A nyakán göbök, galambtojásnyi gumók sorakoznak, és elődomborítják a bőrt (*6. ábra*). Megnagyobbodott nyirokcsomók ezek, ábrázolásukból sok diagnosztikus következtetés leolvasható: a nyirokcsomók nem gennyeznek, nem fekélyesedtek ki, nem kapaszkodnak össze a bőrrel, csak elődomborítják azt. Jan Dequeker a kép elemzése során arra a következtetésre jutott, hogy ezek a jelek a nagyfokú vérszegénységgel, a fiatal korral, tö-rékeny alkattal együtt egyfajta nyirokcsomó-betegségre, nagy valószínűséggel *non-Hodgkin-lymphomára utalnak*.[4]

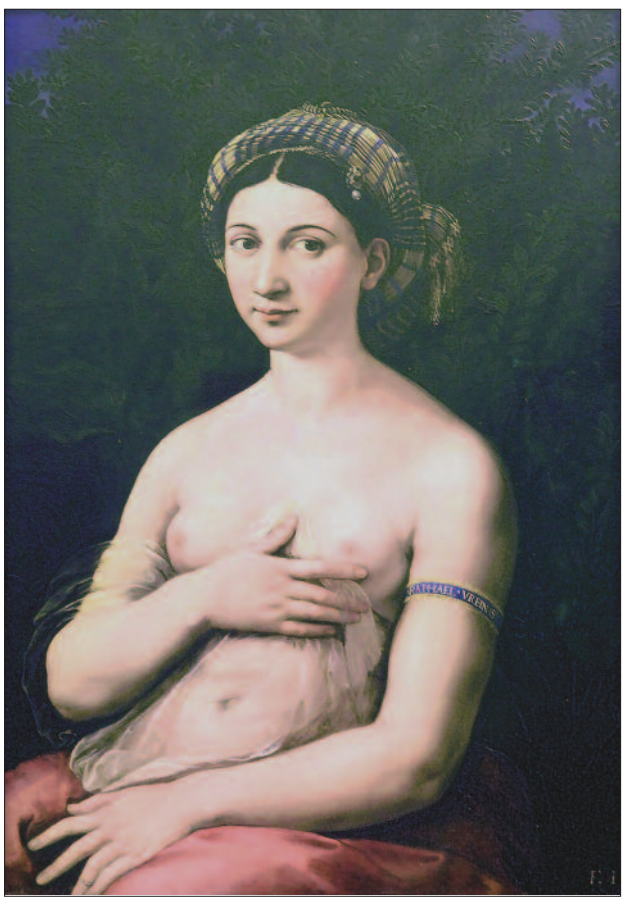


6. ábra. Marinus van Reymerswaele: A pénzváltó és felesége (részlet)

Az ábrázolt betegség alapján más értelmet kaphat a kép. Nemcsak egyszerű zsánerjelenet ez, hanem allegória: a fösvénység és a mulandóság allegóriája. Egyúttal talán annak jelképe, hogy hiába a gazdagság, ha közelít a halál. A szereplő hamarosan beteljesülő sorsát szimbolizálná a félig elégett, eloltott, csonka gyertya a polcon, az asszony feje felett. A férj úgy tartja kezében a mérleget, mint az igazság attribútumát, ahogy helyenként az utolsó ítéletet is ábrázolják, amikor megmérettetésre kerülnek a jó és rossz cselekedetek.

Nem zárható ki, hogy a festő megsejtette a fatális kimenetelű betegség jelenlétét, és ezt akarta érzékeltetni ezekkel a jelképekkel. A kor festői rendkívüli érzékenységű megfigyelők voltak. Az asszonyról nyert általános benyomás, esetleg a kép készítése közben elmondott panaszai sugallhatták, hogy súlyos betegről van szó, és akkor mindjárt más értelmet tulajdoníthatunk a pénz imádata – a megmérettetés – és a félig égetett gyertya jelenlétének.

Raffaello Santi (1483–1520) La Fornaria című képén (*7. ábra*) kedves, fiatal lány látható, szelíd tekintettel, aki gyengéden két ujja közé fogja bal mellét, de egyúttal az ujjai között egy lepel széle van, mintha rejteni szándékozna valamit. Itt, a bal mellső hónaljredő és a bimbóudvar között a bőrt jókora zölddiónyi, ovális képlet domborítja elő. A duzzanat alatt az emlő bőre



7. ábra. Raffaello Sanzio: La Fornarina

szélesen behúzódott. A bal emlőt alátámasztó jobb kezének mutató- és hüvelykujja között haránt irányú behúzódás van. Minden bizonnyal a bal emlő malignus daganatáról van szó.[5] Orvostörténeti és művészettörténeti szempontból érdemes megjegyezni, hogy az emlőrák ismérveit és a jóindulatú daganatoktól való elkülönítését csak jó száz évvel később írja le Marcus Aurelius Severinus. Raffaello pontosan megfestette ezeket.

Számomra a világ egyik legszebb helye Firenze, a város különösen jelentős helyének érzem a San Lorenzóhoz csatlakozó Bibliotheca Laruenzianát és a Medici sírkápolnát. Mindkettőt *Michelangelo* tervezte. A sírkápolnában vannak Michelangelo mindenki által ismert szobrai egy-egy Medici-sarj síremlékén, köztük *Az éj* című is (*8. ábra*). Ha a szobrot közelről megvizsgáljuk, a bal emlőn szintén találunk onkológiai érdekességet: A bal emlő körvonala a bimbóudvartól mediálisan kidomborodik. A bimbó és a bimbóudvar egyaránt duzzadt, és a bimbó melletti laterális felszín behúzódik. Neves onkológusok előrehaladott emlőrákként diagnosztizálják a látott elváltozást.[6]



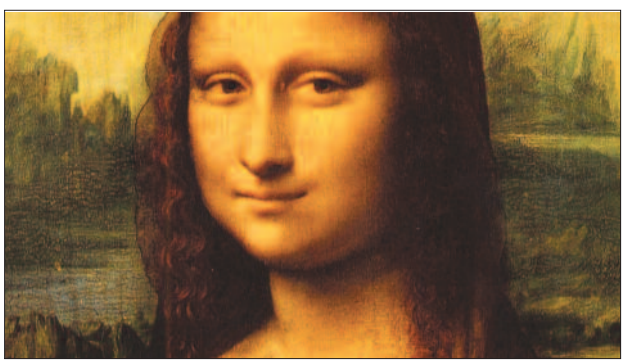
8. ábra. Michelangelo Buonarotti: Az éj

Mona Lisa betegségei

Leonardo da Vinci festménye (*9. ábra*) talán a legismertebb műalkotás. Híressé teszi a sok rejtély (ki festette, kit ábrázol) és a feltételezett betegségek, amelyek a legendás mosoly mögött meghúzódhatnak. Gyakran vetődik fel e tekintetben a várandósság, pszichés zavar, a foghiány leplezése, de a leginkább elfogadott ok a facialis paresis. Adour KK sokat idézett közleményében azt állítja, hogy a nervus facialis részleges degenerációja, illetve az ezt követő regenerációs folyamat áll a különleges arckifejezés hátterében.[1] Az arcot mozgató izmok bénulása, majd részleges kontraktúrája következtében a nasolabialis redő mélyül, egyúttal felhúzódik, és megrövidül az érintett oldali felső ajak. Van azonban a festményen két olyan elváltozás, amit elég egyértelműen meg lehet nevezni. A bal belső szemzugban xanthelasma palpebrae látható (*10. ábra*). A xanthelasma közismerten a familiáris hyperlipidaemia velejárója lehet, és súlyos kardiovaszkuláris betegségek (ischaemiás szívbetegség, perifériás vaszkuláris betegségek, carotisszűkület) kockázati tényezőjének tartják. Ez a xanthelasma a modell 10 évvel korábbi portréján (isleworthi Mona Lisa) még nincs rajta, legfeljebb 24 éves kora előtt (a Leonardo-kép festésének kezdete előtt) alakulhatott ki. Ezek a részletek erősen felvetik



9. ábra. Leonardo da Vinci: Mona Lisa



10. ábra. Leonardo da Vinci: Mona Lisa (részlet)

az esszenciális hyperlipidaemia lehetőségét egy olyan 25–30 éves korú nőnél, aki 37 éves korában meghalt. Ez az életkor abban az időben, az átlagéletkort figyelembe véve, középkorúnak számított. Mona Lisa halálának okát nem ismerjük, de a fentiek alapján valószínűsíthető, hogy a lipidanyagcsere zavarából eredő betegség is lehetett.

A kép csodálói általában nem veszik észre, hogy a modell jobb kezének hátoldalán tekintélyes duzzanat van. Az orvos művészettörténészek két okot tartanak valószínűnek: a lokalizáció alapján elsősorban ganglionnak (ízületi vagy ínhüvelyi tömlő) tartják. Mások lipomának vélik, és összefüggést feltételeznek a beteg lipidanyagcsere-zavarával, amire a xanthelasma is utal. A kérdés a kép alapján – más vizsgálati lehetőség hiányában – nem dönthető el.

Irodalom

1. **Adour KK:** Mona Lisa syndrome: solving the enigma of the Gioconda smile. Ann Otol Rhinol Laryngol 1989; **98:** 196-199.
2. **Alarcón-Segovia D, Laffon A, Alcoer-Varela J:** Probable depiction of juvenile arthritis by Sandro Botticelli. Arthritis Rheum 1983; **26:** 1266-1268.
3. **Dequeker JV:** Polymyalgia rheumatica with temporal arteritis, as painted by Jan van Eyck in 1436. Can Med Assoc J 1981; **124:** 1597-1598.
4. **Dequeker J:** Clinical features suggestive of lymphadenopathy in a painting by Marinus Van Reymerswaele. J Royal College Physicians of Edinburgh 2003; **33:** 221-223.
5. **Espinel CH:** The portrait of breast cancer and Raphael's La Fornaria. Lancet 2002; **360:** 2061-2063.
6. **Stark JJ, Nelson JK:** The breasts of 'Night': Michelangelo as oncologist. N Engl J Med 2000; **343:** 1577-1578.

Levelezési cím: Dr. Berta Gyula
Apponyi Magánklinika, Kaposvár.
7400 Kaposvár, Gr. Apponyi Albert u. 41.
e-mail: gyula.drberta@gmail.com

VIRÁGOS KERT VALA…

Thaler Tamás kiállítása elé
EDF Galéria Szeged, 2016. szeptember 2.

A múló pillanat és az örökkévalóval szemező századévek. Az idő két dimenziója fut össze, hatol át egymáson, sűrűsödik képi lírává Thaler Tamás mesteri kompozícióin. A fotóművész évtizedek óta rója állhatatosan a Kárpát-medence ismert és rejtőzködő tájait, hogy



1. ábra. Élő skanzenfalu az „egyutcás" Vlkolinec, meredek domboldalon, Rózsahegy közelében. A 45, agyaggal kent falú, zsindelyes ház 1993-óta a Világörökség része (Liptó vm.)

lencsevégre kapja épített örökségünk évszázadok nyugalmával strázsáló, az időfölöttire tekintő csudadolgait: elnéptelenedett kápolnákat, juhszélre szorult gótikus templomocskákat, egykorvolt fényüket nemes büszke-



4. ábra. Torockó sokak szerint Erdély legszebb falva, mind természeti fekvését, mind építészetét illetően. Az egységes faluképét egy 1870-es tűzvésznek „köszönheti", mely után a házak többségét újjá kellett építeni (Torda-Aranyos vm.)



2. ábra. Harina. A XIII. században épült háromhajós bazilika bencés szerzetesi templom lehetett. A tiszta román stílusban fennmaradt, téglából készült templomot 1999-ben renoválták (Beszterce-Naszód vm.)

séggel homlokukon hordó reneszánsz udvarházakat. Stációszobrokat, búcsúsnépük vesztette kegyhelyeket,



3. ábra. A közkedvelt „Gótikus út" egyik állomása a világtól elzárt kis gömöri falu, Hizsnyó. Temploma külsőre nem különleges, belseje viszont számos értéket rejt. A késő gótikus Angyali üdvözlet oltárt feltehetően Lőcsei Pál faragta 1508-ban, a szentély freskói pedig a XIV. századból valók.



5. ábra. Kerc, Európa legkeletibb ciszterci monostora. Komolyabb kerítőfallal sosem rendelkezett, így könnyű prédája volt a török betöréseknek (Fogaras vm.)

fakón vérezgető Isten Bárányait csálé falfülkék, vertfalú sekrestyeszegletek mészillatú monstranciájában. Éltető hit, makacs rögszeretet és jámbor csöndesség lengi be őket: örökebbek az embernél, aki emelte, faragta és festegette őket, de épp amiatt, mert zálogként, híven és rendíthetetlen őrzik a régesrég elporladt művészkezek alkotó-alakító hatalmát, nemzetet-kultúrát teremtő lendületét. Nyugodalmasak mindeközben. Hogy is ne volnának higgadtak? Hisz kackiás dúcaikban évszázadok krúgatnak, szelemenjükről a történelem lógázza lábát, ereszaljuk legendákat hárfáz. Zsin-



6. ábra. Gidófalva, székely erődtemplom. A 4,5 méter magas fal nem véletlen: 1658-ban a szomszéd szentgyörgyi, árkosi és ilyefalviakhoz hasonlóan, a lakosok heteken keresztül hősiesen védték itt magukat a tatár csapatok ellen, és azoknak húsz támadását verték vissza (Háromszék vm.)

delyeik alatt mályvaillattá mállott vidéki báróleányok ábrándjai pihegnek, kürtőik titkos hadizsákmányok rejtekhelyéről pusmognak. Egy-egy gerendavégre, oszlopfőre a világmindenség biggyeszti pazar ornamenseit. Miközben határok vándorolnak fel és alá; nemzedékek omlanak el a bárányfelhők alakjátszó, karneváli processziója alatt. Ott, fönn, a végtelen játszi tágassága. Emitt, idelenn a lelket-marasztaló hűség tanúságtevői a történelem széljárta mezsgyéin. Az ember, a múló-múlhatatlan e kettő között valahol, önmagát keresőben.

Ilyenek volnának csakugyan? Vagy csak a nosztalgiás kincskeresés vonja őket patinába? Hisz a fotográfus – mint ismeretes – a pillanat megbűvöltje. Ritka eset, ha a múlhatatlan villan föl a percnyi fényburka mögött. Az ilyen pillanatokra nem lehet csak úgy lesbenállni. Ahol zsúptetős házkontyok így összekucorodnak, akárha misére mendegélőben, kart karba öltve, ott csakugyan lélek lakja a falakat-tetőket. Léleklátót várva. Thaler Tamás objektívja a legnemesebb értelemben személyes, alanyi: minden egyes felvétele a köveket egyben tartó lelki kötelékek, a falfelületeken



7. ábra. Csíkszentimre határában magányosan áll a „külsőre" nem különleges kápolna, mely csodás freskókat rejt...

elpihenő meghittségek, a rusztikus bájjal megmunkált, szúette-rozsdanyaggatta részletek bizalmas fölfedezője, tapintatos megmutatója. S ahogy megtorpan a nap delelőben a csíkszentimrei kápolna fölött, s hogy a gidófalvi erődtemplom tövén tulipánt, a kászonjakabfalvi kidőlt fakereszt eresztékében szamártövis sarjad, az az érzésünk, minden, ami volt és ami eljövendő, erre az együttállásra készült évszázadok óta, hogy bizonyossággal hirdesse immár jövendő nemzedékeknek: szent ez a hely. Thaler Tamás képei szentséges tájikonok fényből és falakból, ívekből és lélekből. Egy sohasem létezett virágoskert százszorszép hírmondói, egy lelkünkben élő Kárpát-medence ékességei. Türelmesen állongnak, állhatatosan posztolnak az idő és az öröklét keresztútján, széparányú tömbjük, nyúlánk tornyocskájuk, szeszélyes cserépfőkötőjük a derűs égre tekint, a végtelen kékségével szemez. Lábuk előtt porszemnyi vándor araszolóban az ember. Nem mi, de ők néznek bennünket, latolnak meg az öröklét mázsáján, és mondják ítéletünket: ocsú vagy tiszta búza-e, amit markunkba szorítunk. Többek ők kortanúknál: a korok fölötti létértelem, a sors forgandóságát konokon álló bizonyosság test szerint való tanúi – a történelem szakramentumai, sebeikben is szentek, mert jelenlétük Föltámadást hirdet a világnak.

Marton Árpád

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

Tájékoztatás a szerzőknek

A Magyar Belorvosi Archívum (MBA) szerkesztősége elsősorban klinikai vonatkozású eredeti munkákat vár. Összefoglaló irodalmi referátum, szerkesztőségi közlemény megjelentetésére csak szerkesztőségi felkérés alapján kerül sor. Szívesen adunk helyet a belgyógyászat és határterületeinek működését elősegítő írásoknak, *módszertani leveleknek.* Várunk időszerű, új tudományos eredményekre vonatkozó és a klinikai gyakorlathoz szorosan kapcsolódó *kérdéseket és válaszokat*, kritikai írásokat a *„Levél a szerkesztőhöz”* rovat számára, folyóiratunkra vonatkozó észrevételeket, javaslatokat, *társasági híradásokat*, tervezett rendezvények előrejelzését, kongresszusi beszámolókat, kollégiumok határozatait, *könyvismertetéseket* és *szakmatörténeti írásokat* (pl. megemlékezéseket elődeinkről).

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

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

Szerzőség

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

Kéziratok elbírálása

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

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

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

Orvosi helyesírás

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

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

Technikai követelmények

A kéziratokat a szokásos A/4-es lapon kérjük kettes sortávolsággal gépelni (1 sorban 60 leütés, egy oldalon 30 sor), két példányban beküldeni. A nyomtatott példányokon kívül a kéziratot elektronikus úton (e-mail: szatmik@bel1.sote.hu) vagy CD-n is (a szövegszerkesztő program megjelölésével) be kell küldeni. Kéziratot nem küldünk vissza.

Eredeti munka megírásakor célszerű a következő tagolást követni: *Bevezetés* (célkitűzés, rövid hivatkozás az irodalmi előzményekre), *Betegek és módszerek, Eredmények, Megbeszélés* (következtetés). A kézirat összterjedelme ne haladja meg a 10–12, szabvány szerint gépelt oldalt.

Illusztrációk

Az ábrákat, táblázatokat kérjük (a hátlapon) számozva, a szerző nevével jelölve mellékelni. A rajzolt ábrák egyszerű vázlata is elégséges a pontos számadatok közlésével és az ábra szövegbeli elhelyezésének pontos megjelölésével.

Ábratípusok:

- ***Vonalas ábra, diagram:*** a szerző vázlata vagy kívánsága alapján a kiadó által megbízott grafikus rajzolja meg. A szerző az ellenőrzött ábrát aláírásával fogadja el.
- ***Fénykép:*** *digitális formában, tif vagy jpg kiterjesztéssel kérjük,* lehetőleg minél nagyobb méretben (min. 300 dpi felbontás). Csak kifogástalan minőségű felvétel fogadható el. (Ha mód van rá, szíveskedjenek a háttérre ügyelni, zavaró árnyékok, nem odatartozó tárgyak stb.) Kérjük, hogy ne a Word dokumentumba helyezve vagy PowerPointban elkészítve adják le az ábrákat, mert ezek gyenge felbontásuk miatt nyomdai felhasználásra alkalmatlanok!
- ***Röntgenfelvétel:*** digitális formában kérjük.

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

Az arab sorszámmal jelölt ábra és táblázat szövege, a kulcsszavak, a köszönetnyilvánítás, az irodalomjegyzék külön-külön lapon szerepeljen.

Összefoglalás

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

Irodalomjegyzék

Az irodalomjegyzék csak a legfontosabb hivatkozásokat tartalmazza, a dolgozat címével együtt, valamennyi szerző nevét felsorolva, a következő módon: **Green J, Jot TS, Gold ML:** Apoptosis and loss of renal tissue. N Engl J Med 1994; **331:** 13-121. A folyóiratok nevének rövidítése az NLM katalógusában látható hivatalos címrövidítések *(NLM's Title Abbreviation)* szerint történjen (elérhető: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/).

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

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

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

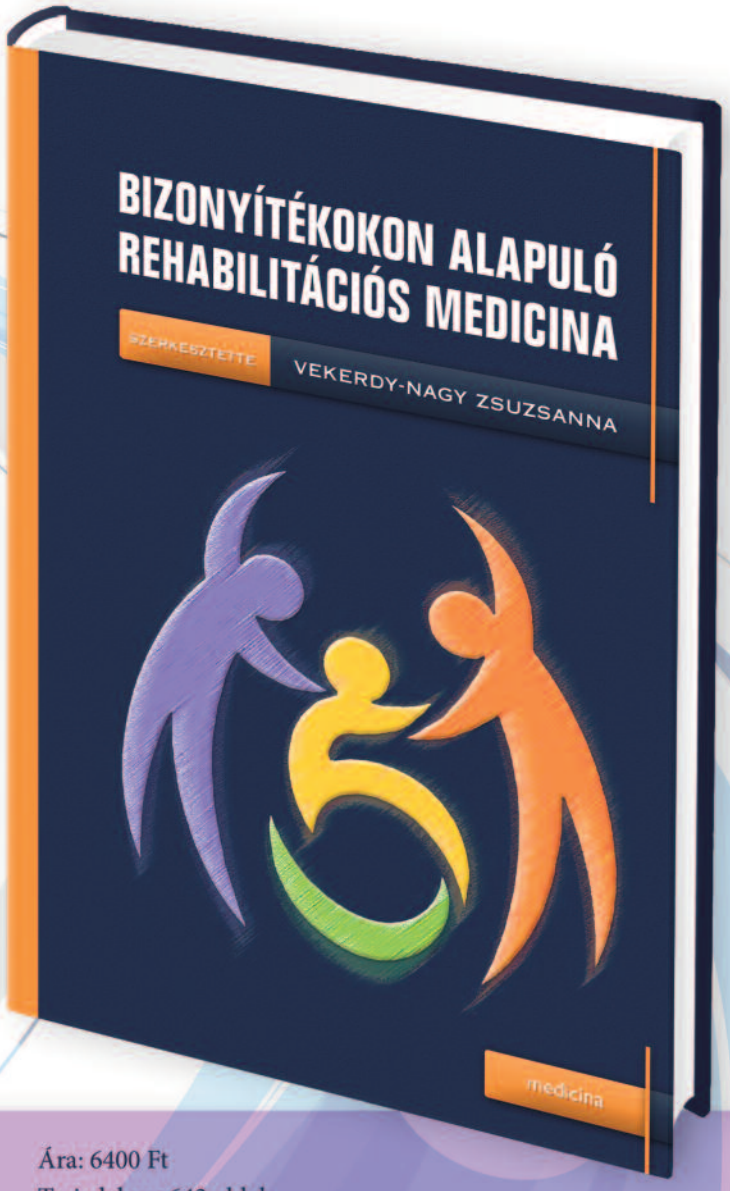
Az irodalomjegyzéket az első szerző vezetékneve szerint ábécésorrendben és sorszámozva kérjük, és a szövegben a cikkekre számmal történjen hivatkozás.

Az irodalmi hivatkozások átlagos száma a legszínvonalasabb orvosi folyóiratokban általában <30.

Curriculum vitae

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

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ *újdonsága*



„Különös elismerés jár a könyv szerkesztőjének és szerzőinek, hogy az ágazat mindennapi hazai problémái és a szakterület speciális jellege ellenére vállalták ezt a kihívást, és egy olyan művet tesznek le közös asztalunkra, amely a rehabilitációs team minden tagjának ad új információt, segít tájékozódni tevékenységük tudományos megalapozásában, és lehetővé teszi a felkészülést vizsgáikra, kutatásaikhoz, de akár a mindennapokban felmerülő terápiás kérdések megoldására is. Ennél szebb ajándékot nem is adhat egy szakma saját szervezetének, a frissen újrakeresztelt, 50 éves Magyar Rehabilitációs Társaságnak „születésnapi" jubileumi kongresszusán. Köszönet a szerkesztő, a szerzők és a kiadó fáradságáért, amellyel remélhetőleg egy újabb, még dinamikusabb 50 éves fejlődés megalapozásához járultak hozzá!"

Cserháti Péter

medicina

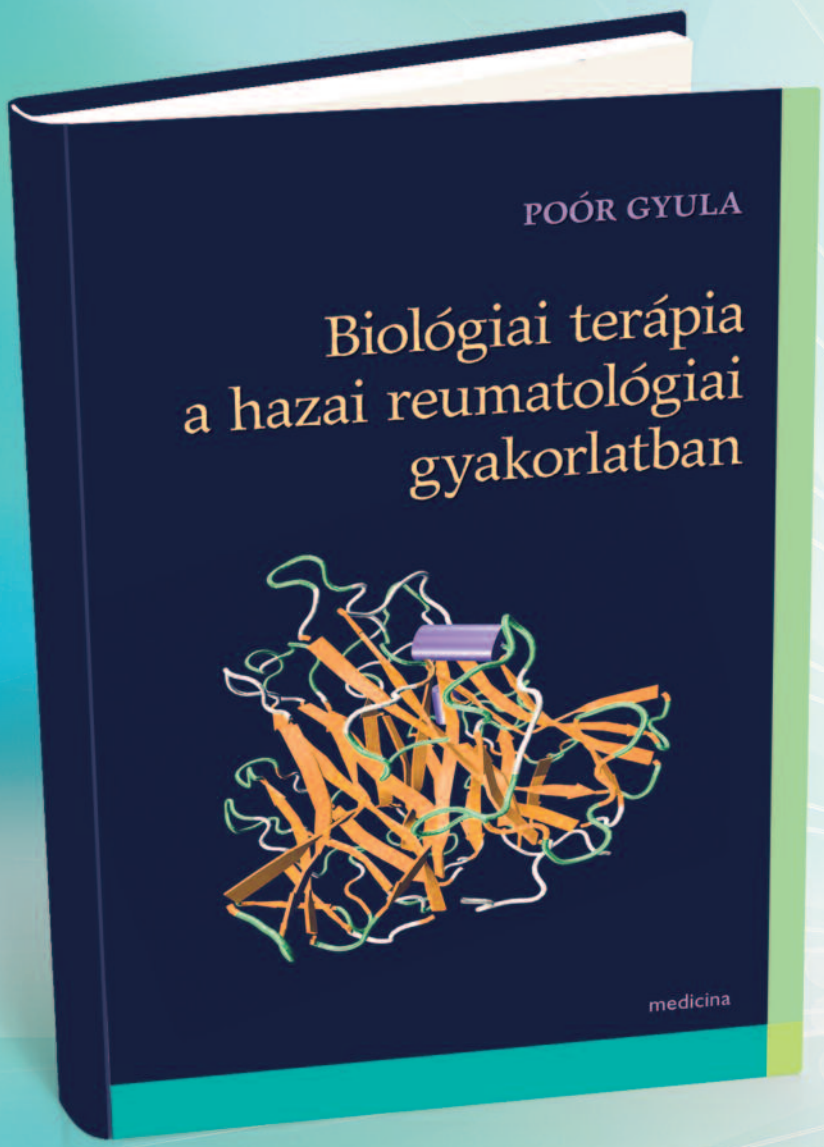
Medicina Könyvkiadó Zrt.
1072 Budapest, Rákóczi út 16.
tel.: 36(1)312-2650

Ára: 6400 Ft
Terjedelem: 642 oldal
Méret: 165 x 235 mm

Keresse könyveinket honlapunkon • **www.medicina-kiado.hu**
valamint márkaboltjainkban

1091 **Budapest**, Üllői út 91/A. tel.: 36(1)215 3786, 36(1)215 9618 • 1088 **Budapest**, Baross u. 21. tel.: 36(1)317 0931
4032 **Debrecen**, Nagyerdei krt. 98. tel.: 36(52)423 855 • 7624 **Pécs**, Szigeti u. 12. tel.: 36(72)536 001/31720
6720 **Szeged**, Tisza L. krt. 48. tel.: 36(62)420 418

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ *újdonsága*



Az intercelluláris kommunikáció, és ezen belül a citokinek szerepének és jelentőségének megismerése döntően járult hozzá egy új kutatási irányvonal, a molekuláris reumatológia kialakulásához. Az élő szövetek és a reumatológiai kórképek alapfolyamatainak és célpontjainak megismerését napjainkban rendkívül gyorsan követi az ezeket előnyösen befolyásolni tudó, bizonyítékokon alapuló hatékonyságú gyógyszerek kifejlesztése, és azok széles körű klinikai alkalmazása (célzott terápia). Közülük is kiemelkedő jelentőségűek a biotechnológiai úton előállított biológiai terápiás szerek, amelyek a betegségek patomechanizmusában kulcsszerepet játszó egy-egy káros molekula szelektív gátlását célozzák meg. 2006 januárjában a gyógyszervizsgálatok kedvező tapasztalatait követően, a biológiai terápiás finanszírozás elnyerésével elindult az arthritisek széles körű, országos ellátása. A tízéves jubileum kiváló lehetőséget kínál a biológiai terápia alapjainak, eredményeinek, a hazai gyakorlatnak és a jövő terápiás lehetőségeinek áttekintésére.

medicina

Ára: 6000 Ft
Terjedelme: 228 oldal
Mérete: 150 x 225 mm

Keresse könyveinket honlapunkon: **www.medicina-kiado.hu**
valamint **márkaboltjainkban**

1091 **Budapest**, Üllői út 91/A. tel.: 36(1)215 3786, 36(1)215 9618
1088 **Budapest**, Baross u. 21. tel.: 36(1)317 0931
4032 **Debrecen**, Nagyerdei krt. 98. tel.: 36(52)423 855
7624 **Pécs**, Szigeti u. 12. tel.: 36(72)536 001/31720
6720 **Szeged**, Tisza L. krt. 48. tel.: 36(62)420 418