

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

MIBA

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA

A MAGYAR AFEREZIS TÁRSASÁG
ÉS A MAGYAR HYPERTONIA TÁRSASÁG TÁMOGATÁSÁVAL



ISSN 0133-5464

LXXVI. ÉVFOLYAM



2-3/2023

COLITIS
ULCEROSA (UC)



GYORS INDUKCIÓ
ÉS FENNTARTHATÓ
REMISSZIÓ! COLITIS
ULCEROSÁBAN

Gyors indukció

- A XELJANZ napi kétszer 10 mg dózisával kezelt betegek közül a 8. hétre szignifikánsan több beteg ért el remissziót, a nyálkahártya endoszkópos képének javulását és klinikai választ, mint a placebo csoportban, két 3. fázisú vizsgálatban.¹
- A székelési gyakoriság és a rektális vérzés gyors csökkenése volt tapasztalható már 3 nap után.²

Fenntartható remisszió

- A napi kétszer 5 mg dózisú XELJANZ fenntartó terápiával kezelt betegek közül több, mint háromszor annyian értek el remissziót, mint a placebo csoportban.¹
- A XELJANZ-zal kezelt betegek jelentősen nagyobb hányada ért el szteroidmentes remissziót a placebo csoporthoz képest.¹

TNFi= Tumor nekrozis faktor-alfa gátló

Referenciák: 1. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, et al; for the OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2, and OCTAVE Sustain Investigators. Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2017;376(18):1723-1736. 2. Hanauer S., Panaccione R., Danese S. et al. Tofacitinib Induction Therapy Reduces Symptoms Within 3 Days for Patients With Ulcerative Colitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2019;17:139-147.

Xeljanz® 5 mg és Xeljanz 10 mg filmtabletta

Hatóanyag: 5 mg illetve 10 mg tofacitinibnek megfelelő tofacitinib-citrátot tartalmaz filmtablettaként.

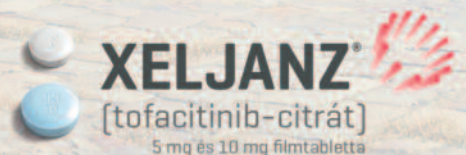
Terápiás javallat colitis ulcerosa kezelésében: tofacitinib közepesen súlyos vagy súlyos aktív colitis ulcerosa (CU) kezelésére javallott olyan felnőtt betegeknél, akik nem megfelelően reagálnak, akiknél eltűnik a válasz, vagy akik intoleránsak vagy a hagyományos terápiára, vagy egy biológiai gyógyszerre.

Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását! <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xeljanz#product-information-section> **Szövegellenőrzés dátuma:** 2023. március 10.

A közfinanszírozás alapjául elfogadott ár: 5 mg filmtabletta 198 213 Ft, 10 mg retard tabletta 235 693 Ft, 10 mg filmtabletta: 396 424 Ft.

Az aktuális közfinanszírozás alapjául elfogadott ártért kérjük, keresse fel a Nemzeti egészségbiztosítási Alapkezelő honlapját. http://neak.gov.hu/felso_menu/szakmal_oldalak/gyogyszer_segedeszkoz_gyogyfurdó_tamogatás/egeszseguyj_vallalkozásoknak/pupha/Vegleges_PUPHA.html

Kiadhatóság: Szakorvosi/kórházi diagnózist követően folyamatos szakorvosi ellenőrzés mellett adható gyógyszerkészítmény (SZ). **A támogatás mértéke:** Tételes elszámolás alá eső készítmény. A tételes elszámolás alá eső indikációkat és az elszámolásra jogosult intézményeket lásd a 9/1993. (IV. 2.) NM rendelet 1/A. számú mellékletében. A tételes elszámolás alá eső indikációkban a beteg által fizetendő térítési díj 0 Ft. Az aktualisan érvényes ártért, kérjük, keresse fel a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő honlapját (www.neak.gov.hu).



XELJANZ®
[tofacitinib-citrát]
5 mg és 10 mg filmtabletta



Pfizer Gyógyszerkereskedelmi Kft.
1123 Budapest, Alkotás u 53., MOM Park „A” épület
Tel.: 06-1-488-3700
www.pfizer.hu
Lezárás dátuma: 2023.04.06
PP-XEL-HUN-0227

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

MIBA

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA

A MAGYAR AFEREZIS TÁRSASÁG ÉS A MAGYAR HYPERTONIA TÁRSASÁG TÁMOGATÁSÁVAL

A KIADVÁNY A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA TÁMOGATÁSÁVAL KÉSZÜLT

		ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK
DR. PÉCSVÁRADY ZSOLT	62	ÁRTALOMCSÖKKENTÉS A DOHÁNYZÁS TERÜLETÉN: DILEMMÁK ÉS EREDMÉNYEK
DR. LÁZÁR IMRE	74	A BELGYÓGYÁSZATI PSZICHO- IMMUNOLÓGIA HÁLÓZATELVŰ KÉRDÉSEI
DR. KARLÓCAI KRISTÓF	101	RITKA VAGY GYAKORI BETEGSÉG A PULMONALIS HYPERTONIA?
DR. VARGA MÁRTA	107	A COVID-19-FERTŐZÉS GASZTRO- ENTEROLÓGIAI VONATKOZÁSAI, HATÁSAI
DR. RALOVICH BÉLA	112	AZ ÉLŐ BAKTÉRIUMOK FOGYASZTÁSÁVAL KAPCSOLATOS GONDOLATAINK
		ESETTANULMÁNY
DR. SZENDE LÁSZLÓ	117	DIABETESES NEUROPATHIÁBAN SZENVEDŐ BETEG PARAESTHESIÁI KÉSŐI JELENTKEZÉSŰ POSZTOPERATÍV HYPOPARATHYREOSIS KÖVETKEZTÉBEN
		MŰVÉSZET
DR. KRUTSAY MIKLÓS	122	A SZENT JOBB VÁNDORLÁSA
SZILLÉRY ÉVA	126	DIVISION – A NŐI IDENTITÁSVESZTÉS TRAGIKUS ÉLMÉNYE VEREBICS ÁGNES KÉPEIN
MÉSZÁROS ÁKOS	130	ELMOZDUL A FAL – MÁCSAI ISTVÁN ÉLETMŰVE A KISCELLI MÚZEUMBAN
DR. KRUTSAY MIKLÓS	147	AZ ANGYALVÁR ÉS AZ ANGYALHÍD
JÓKAI MÓR	151	AZ AUGSBURGI ALLGEMEINE ZEITUNGHOZ
WEÖRES SÁNDOR	152	MAGYAR TANULSÁG II.

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

Tájékoztató a szerzőknek

A Magyar Belorvosi Archívum (MBA) szerkesztősége elsősorban klinikai vonatkozású eredeti munkákat vár. Ezek mellett esettanulmányoknak, összefoglaló irodalmi referátumoknak, a belgyógyászat és határterületeinek működését elősegítő írásoknak, módszertani leveleknek is szívesen adunk helyet. Várunk társasági híradásokat, előrejelzést tervezett rendezvényekről, kongresszusi beszámolókat, kollégiumi határozatokat, könyvismertetőket és szakmatörténeti írásokat (pl. megemlékezéseket elődeinkről).

A kéziratokra általánosságban a „Uniform requirements for Manuscripts 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 előadás-kivonat vagy PhD-értekezés formájában),
- a kézirat benyújtását valamennyi szerző jóváhagyta,
- a dolgozat nem sérti a Helsinkai Deklaráció (1975, revízió 2008) előírásait,
- a humán vizsgálatok az illetékes etikai bizottság jóváhagyásával törtétek,
- a laboratóriumi állatkísérleteket a vonatkozó szabályzatok szerint végezték.

Szerzőség

Szerző az, aki egy adott munkához alkotó módon járult hozzá, beleértve a tervezést, a kivitelezést, az ellenőrzést, valamint 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 figyelembevételére 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. a kézirat közlésre történő elfogadásáról, 4. a kiadó küldi el a tördelt változatot, amelyben a nyomdai hibák 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. gastrum, gastricus, pharyngealis).
- **A magyar helyesírás szerint, fonetikusan javasoljuk általában írni:** a társtudományok szakkifejezéseit (kémia, fizika – pl. szén-dioxid, aggregáció), enzimek neveit (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 elektronikus úton (e-mail: szathmari.miklos@med.semmelweis-univ.hu) kérjük a szerkesztőségbe továbbítani. *Eredeti munka* megírásakor

célszerű a következő tagolást követni: *Bevezetés* (célkitűzés, rövid hivatkozás az irodalmi előzményekre), *Betegek és módszerek*, *Eredmények*, *Megbeszélés* (következtetés). A kézirat teljes terjedelme ne haladja meg a 30 000 karaktert.

Illusztrációk

Az ábrákat, táblázatokat kérjük külön dokumentumban mellékelni. Valamennyi ábrát és táblázatot sorszámmal és címmel kell ellátni. A szövegben minden ábrára és táblázatra hivatkozni kell.

- A táblázatokat Word dokumentumként, szerkeszthető formában kérjük.
- A grafikus ábrákat a Kiadó átrajzoltatja.
- **A fényképeket 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 odatarozó tárgyak stb.) Kérjük, hogy az ábrákat ne helyezték Word vagy PowerPoint dokumentumba, mert ezek gyenge felbontásuk miatt nyomdai felhasználásra alkalmatlanok!

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 kitaras szükséges.

Összefoglalás

A kézirathoz magyar és angol nyelvű, csak a tényszerű adatokat közlő, a dolgozat lényegének megértését lehetővé tevő, 15–20 sor terjedelmű összefoglalást kérünk mellékelni (3. személyt használva). Az angol nyelvű összefoglalásban (Summary) a szerzők neve (keresztnév rövidítve) és 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, ezek száma ne haladja meg a harmincat. A hivatkozások az első három szerző nevét felsorolva (további szerzők esetén az „és mtsai” kiegészítéssel), a dolgozat címét és a megjelenés helyét és idejét tartalmazzák 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 cím rövidítések (*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(1): 62-69. Available from: <http://www.annals.org/cgi/reprint/145/1/62.pdf>

Az irodalomjegyzéket az **idézési sorrend szerint sorszámozva** kérjük, és a szövegben a cikkekre számmal történjen hivatkozás.

Curriculum vitae

A közlésre elfogadott közlemény első szerzőjétől várunk nagyon tömör, legfeljebb 350 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.

E SZÁMUNK SZERZŐI

Dr. Karlócai Kristóf

Belgyógyász, kardiológus, érdeklődési területe a kisvérköri keringés, a pulmonalis hypertonia számos diagnosztikus és terápiás eljárásának hazai bevezetője. A Semmelweis Egyetem Pulmonológiai Klinikáján működő PAH centrum vezetője. Részt vesz a graduális és posztgraduális oktatásban, számos könyvfejezet szerzője. Korábban a szívtranszplantációval foglalkozott, az első hazai irányelv kidolgozója.

Dr. Lázár Imre

Belgyógyász, orvosi antropológus, egyetemi tanár. A Szent Imre Kórházban belgyógyászként dolgozott, majd 1991 és 2005 között a kórház Pszichoszomatikus Belgyógyászati Ambulanciáját vezette adjunktusként. 1993 óta a Semmelweis Egyetem Magatartástudományi Intézet munkatársa, az Orvosi antropológia részleg vezetője 2004 és 2013 között, majd az Orvosi humántudományok kutatócsoportjának vezetője. A Károli Gáspár Református Egyetem Társadalom és Kommunikációtudományi Intézetének tanáraként 2017-ben habilitált, és 2018 óta egyetemi tanár. 2011 óta a Közép-Kelet Európai Magatartástudományi Társaság elnöke. Pszichoneuroimmunológia című könyve 1991-ben jelent meg, és 2013-ban Pikó Bettinával együtt szerkesztett Orvosi antropológia kötetét a Medicina kiadó adta ki. Angol nyelvű orvosi antropológiai könyveit a Berghahn, a Cambridge Scholar Publishing és a Nova Science kiadók adták ki, és kutatócsoportjának munkái az L' Harmattan Károli könyvek sorozat keretében jelentek meg.

Dr. Pécsvárady Zsolt

A Semmelweis Egyetemen végzett, belgyógyász, angiológus. A Pest Megyei Flór Ferenc Kórház angiológiai profilú II. Belgyógyászatán dolgozik, 2000-től osztályvezető főorvosként, amely mellett a Semmelweis Egyetem Angiológiai Tanszéki csoportjának tagja. 1988-ban fél évet töltött a St. George's Hospital School of Medicine hemorheológiai osztályán, Londonban, majd 1990-től Los Angelesben az USC Medical School Dept. of Physiology részlegén 1,5 évet kutatott a hemorheológia területén. 1995-ben védte meg a „Fehérvérsejtek szerepe a mikroangiopathiákban” című kandidátusi disszertációját. 2010-től a Pécsi Tudományegyetem címzetes egyetemi tanára. Számos tudományos társaság vezetőségi tagja, 2013–2021 között az European Society of Vascular Medicine főtitkára, 2015–2016 között a Magyar Angiológiai és Érsebészeti Társaság elnöke, 2021-től a Magyar Hemorheológiai Társaság alelnöke. 2011–2016 között a Szakmai Kollégium Angiológiai és Érsebészeti Tanácsának elnöke, 2017-től a Szakmai Kollégium Angiológiai és Érsebészeti Tagozatának tagja. Jelentős szerepet játszott az európai és hazai belgyógyászati angiológia szakvizsga kialakításában. A Semmelweis Egyetemen és a Pécsi Tudományegyetemen rendszeresen oktat. Vizsgáztató hazai egyetemeken és 2012 óta a UEMS Európai Uniók szakvizsga bizottság tagjaként Milánóban. Számos hazai és nemzetközi ajánlás, valamint tankönyv társszerkesztője, könyvfejezetek szerzője. Több hazai és nemzetközi folyóirat szerkesztőbizottsági tagja. Fő kutatási területe a perifériás artériás és a krónikus vénás betegség, a vénás tromboembólia, a diabetikus láb, a vesebetegek vaszkuláris hozzáféréseinek (vascular access) diagnosztikája és terápiája.

Dr. Ralovich Béla

A POTE-én kapott általános orvosi diplomát. Mint szigorló orvos került a Mikrobiológiai Intézetbe, ahol mint gyakornok, tanársegéd és adjunktus dolgozott Rauss professzor irányításával. 1975-76-ban a Nottinghami Egyetemen volt kutató. Utána a POTE Közegészségtani és Járványtani Intézetben oktatott és kutatóként adjunktus, majd docens. 1988 októberétől az Ország-

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. Lehoczy Dezső (1983–1998)

A szerkesztőbizottság elnöke /

Chief of the Editorial Board:

Dr. Tulassay Zsolt

Szerkesztőbizottság / Editorial Board:

Dr. Czako László

Dr. Dank Magdolna

Dr. Domján Gyula

Dr. Eggenhofer Judit

Dr. Gasztonyi Beáta

Dr. Herszényi László

Dr. Hunyady Béla

Dr. Járai Zoltán

Dr. Krutsay Miklós

Dr. Karádi István

Dr. Kempler Péter

Dr. Masszi Tamás

Dr. Patai Árpád

Dr. Poór Gyula

Dr. Szalay Ferenc

Dr. Szauder Ipoly

Dr. Szekanez Zoltán

Dr. Tallér András

Dr. Vasas Lívia

Dr. Wittmann István

International Editorial Board

Fabio Farinati (Padua)

Gergely István (Marosvásárhely)

Günther Krejs (Graz)

Peter Malferteiner (Magdeburg)

Harthuth Neumann (Freiburg)

Jaroslav Regula (Varsó)

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: Bede Tamásné

Nyomdai munkálatok:

Mega-Galaxis Kft., Budapest

Megrendelhető és előfizethető

a MEDICINA KÖNYVKIADÓ ZRT.-nél.

Éves előfizetési díj 8400 Ft + áfa + postaköltség.

A Magyar Belgyógyász Társaság tagsági díja

tartalmazza a lap előfizetési díját.

Megjelenik kéthavonta.

A lapot az előfizetés beérkezésétől postázzuk.

Magyar Belorvosi Archivum © 2023

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 megjelenítéséhez

az MBT írásbeli hozzájárulása szükséges.

Index: 25 532

ISSN 0133-5464

INTERNET: medkiad@medicinazrt.hu

gos Húsipari Kutatóintézetben volt szakértő. 1992 és 1999 között a Népjóléti/Egészségügyi Minisztérium munkatársa volt mint osztályvezető, főtanácsos, majd szakfőtanácsos. Széles körű kutatómunkát végzett (bélbaktériumok, listeriák, táptalajok, Balaton, környezetvédelem). Együtt dolgozott Szovjet Orvostudományi Akadémiai Leningrádi Intézet, az Erfurti, a Würzburgi és a Nantesi Egyetem Mikrobiológiai Intézet, a moszkvai Gamaleja Intézet, az USA CDC, az oxfordi J. Radcliffe Hospital, az Országos Közegészségügyi Intézet, az Országos Élelmiszervizsgáló Intézet, a Dél-dunántúli Vízügyi Igazgatóság, továbbá számos hazai kórház, klinika és az állategészségügy munkatársaival. Munkássága során 35 könyvet, jegyzetet és könyv-, ill. jegyzetfejezet írt. Megjelent közleményei száma 258. „A salmonellosisok pathomechanizmusának és a kórokozó virulenciájának problémái” c. disszertáció alapján a biol. tud. kandidátusa lett 1973-ban. Az angol nyelvű „Listeriosis Research: Present Situation and Perspective” c. könyve alapján kapta meg az orv. tud. doktora fokozatot 1986-ban. 1969-ben Markusovszky díjat, 1973-ban, 1983-ban és 1986-ban Akadémiai díjat, 1984-ben az Országos Vízügyi Hivatal jutalmát és a Center for Disease Control (USA) emlékérmét, 1992-ben Ipar a környezetért Alapítvány pályadíját, 1998-ban a Magyar Köztársaság arany keresztje kitüntetését, 2012-ben a Manninger-emlékérmét és 2021-ben Szendei Ádám emlékérmét vehette át.

Dr. Szende László

Orvosi diplomáját 1965-ben szerezte meg. 1965–78 között a Szent János Kórház V. Belgyógyászati Osztályán dolgozott, dr. Radó János irányítása alatt. 1970-ben belgyógyász szakvizsgát tett. 1978–1999 között a Szt. János Kórház II. Belgyógyászati Osztályán dolgozott. 1993-ban kardiológiai szakképesítést szerzett. 2000–2016 között belgyógyászati szakrendelőben dolgozott a Misszió Egészségügyi Központban Veresegyházon, majd 2016-tól jelenleg is nyugdíjasként részesülően itt dolgozik, az intézet rehabilitációs osztályán. Szabadá vált idejében továbbképző cikkeket ír, pl. a Magyar Családorvosok Lapja számára, tanulságos eseteit felelevenítve.

Dr. Varga Márta

A Belgyógyászati mátrix és Gasztroenterológia osztályvezető főorvosa a Békés Megyei Kórház dr. Réthy Pál Tagkórházában Békéscsabán. 1989-ben végzett Szegedi Orvostudományi Egyetemen, ahol tudományos diákkörösként már a gasztroenterológia iránt kezdett érdeklődni. 1995-ben belgyógyászból, majd 1997-ben gasztroenterológiából szerzett szakképesítést jeles eredménnyel. 1989–1994 között a gyulai Gasztroenterológián dolgozott, majd 1994-től a békéscsabai Gasztroenterológián dolgozik. 2004 óta a Gasztroenterológia osztályt, 2017 óta a Belgyógyászati mátrixot is vezeti. Fő érdeklődési területe a hepatológia, a gyulladásoz bélbetegségek és a neuroendokrin tumorok kezelése. Hepatológiai centrumvezető, elkötelezetten gondozza, kezeli, szűri a betegeket vírusos májbetegségekre. Kidolgozója a ma is országszerte használatos hepatitis rizikóbecslő kérdőívnek. Több szakmai ajánlás társszerzője, továbbképző szakkönyvek fejezeteinek írója, hazai és nemzetközi cikkek szerzője, társszerzője. Évek óta a Magyar Gasztroenterológiai Társaság vezetőségi tagja, 2022-től a Magyar Belgyógyász Társaság vezetőségi tagja. Elkötelezetten oktatja a hallgatókat, rezidenseket, szakorvosjelölteket. A gasztroenterológiai szakvizsgabizottság tagja.

ELŐZETES

A Magyar Belorvosi Archívum 2023/4. számának tervezett tartalomjegyzéke:

Dr. Vasas Livia, Geges József: Inter Folio Fructus: Találjuk meg a Magyar Belorvosi Archívumot

Dr. Sarlós Patrícia: Iatrogén dysbiosis

Dr. Taller András: JAK-gátlók a colitis ulcerosa kezelésében

Dr. Lőrinczi Csaba, Dr. Iliás Ákos: A szénhidrátok és a gasztrointesztinális rendszer

Dr. Trásy Domonkos, Dr. Molnár Zsolt: A sepsis – közös ügyünk

Hidvégi Edit: Az ételallergia rejtekútjai

Dr. Tulassay Zsolt: Kosztolányi Dezső: Az írástudatlanok árulása

Mészáros Ákos: El Greco kiállítás a Szépművészeti Múzeumban

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata

Hogyan segítheti az életmódorvostan a jövő orvostudományát?

Az életmódorvostan a bizonyítékokon alapuló orvostudomány egy olyan ága, mely az életmóddal összefüggő betegségek kiváltó okait célozza meg. Az *Életmódorvostan* című könyv egy olyan tankönyv, amely elsőként foglalkozik magyar nyelven az életmódtényezők egészséget befolyásoló hatásaival, az életmóddal összefüggő betegségek kórélettanával és gyógyításával, valamint az egyéni életmódorvosi terápia felállításával és követésével.

A WHO adatai szerint a nem fertőző betegségek (szívbetegség, stroke, daganatos megbetegedések, diabetes mellitus) felelősek világviszonylatban a halálozások 71%-áért. Ilyen mértékű terjedésük elsősorban az életmódtényezők (pl. dohányzás, fizikai inaktivitás, túlzott alkoholfogyasztás, egészségtelen táplálkozás, stresszmenedzsment hiánya) miatt következett be, és helyes táplálkozással, megfelelő életmóddal és egészséges környezeti infrastruktúra biztosításával megelőzhetőek lennének.

Egy 2019-es felmérés alapján hazánkban a felnőtt lakosság 59%-a szabadidejében egyáltalán nem sportol, tíz emberből pedig mindössze három mozog hetente minimum 150 percet. Ráadásul a 15 évnél idősebb honfitársaink mintegy hat tizede túlsúlyos vagy elhízott. Ezek az adatok önmagukban is elég elkeserítőek, és alátámasztják, hogy az emberek minél szélesebb körét kell edukálni az életmódorvostannal kapcsolatban.

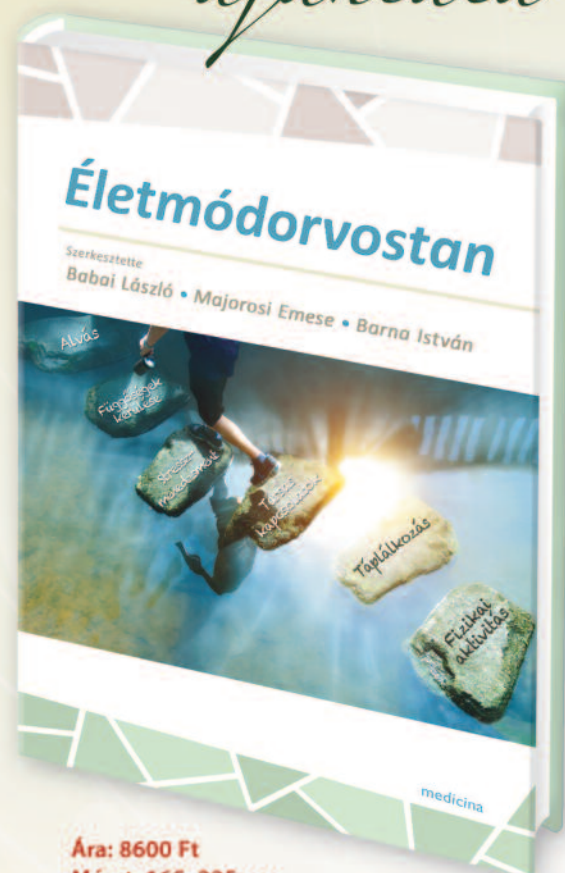
A Nurses' Health Study 50 éves férfiakat és nőket vizsgált. Az eredmények alapján azon személyek további várható élettartama 34,4 év, akik mind az öt kockázatcsökkentő tényezőt beépítették a mindennapjaikba.

Ezzel szemben azon egyéneké, akik egy ilyen tényezőt sem tartanak be, a további várható élettartam több mint tíz évvel kevesebb, csupán 23,7 év. Az öt kockázatcsökkentő tényező: dohányzás mellőzése, BMI 18,5 és 24,9 között tartása, naponta legalább 30 perc fizikai aktivitás, visszafogott alkoholfogyasztás és egészséges táplálkozás. A mozgás jelentőségét tovább hangsúlyozza az a tény, miszerint világszerte a szívet érintő megbetegedések több mint 6%-áért a fizikai inaktivitás tehető felelőssé. Az egészséges táplálkozás fontosságát pedig jól megvilágítja az a becslés, mely szerint az összes kardiovaszkuláris betegség mintegy 70%-a valamilyen módon köthető a nem megfelelő táplálkozáshoz.

Az életmódorvoslásnak tehát bizonyítottan fontos szerepe van az életmóddal összefüggő betegségek megelőzésében, valamint kezelésében is. Az életmóddal összefüggő betegségek kialakulása mellett szerepe van a tüdőbetegségek és a különböző daganatos betegségek kialakulásában, a krónikus veseelégtelenség megjelenésében, valamint természetesen az elhízásban is, ami hosszú távon további egészségügyi problémákhoz vezethet. Ezen kívül szerepet játszik még a csontritkulásban és a különböző mentális betegségek kialakulásában is, hiszen a tartós stressz negatívan befolyásolja életminőségünket, ami további betegségek megjelenéséhez vezethet. Az európai adatok alapján például a munkahelyi stressz – ami bizonyítottan a korai halálozás okaiban – az emberek 28%-át érinti.

Ahhoz, hogy az életmódorvostan működni tudjon, az egyén belátása mellett szükségszerű együttműködés is kell a beteg életmódjának befolyásolói között: mint az orvos, mozgásterapeuta, táplálkozásterapeuta, család, munkahely, média és az egészségügyi oktatás.

Az *Életmódorvostan* című szakkönyv nemcsak az egyének mindennapjainak megváltoztatásához szolgálhat kiindulópontként, hanem társadalmi és szakmapolitikai, helyi és országos szinten is elősegítheti az egyéni és társadalmi jólétet célzó döntések meghozatalát. A könyvben foglaltak olvasásával, az életmódorvostan magyarországi meghonosításával Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy az egészséges életmód integrálása a hétköznapi életbe Magyarországon minden állampolgár számára megvalósulhasson.



Ára: 8600 Ft
Méret: 165x235 mm
Terjedelem: 358 oldal



Keresse könyveinket a honlapunkon www.medicina-kiado.hu
valamint **márkaboljtjainkban**

ÁRTALOMCSÖKKENTÉS A DOHÁNYZÁS TERÜLETÉN: DILEMMÁK ÉS EREDMÉNYEK

Dr. Pécsvárady Zsolt

Pest Megyei Flór Ferenc Kórház. II. Belgyógyászat – Angiológia

ÖSSZEFOGLALÁS: *A cigaretta az egyik legveszélyesebb és legszélesebb körben használt élvezeti cikk, ami népességi szinten a szív-ér rendszeri és tüdőbetegségek, valamint a daganatok kialakulásának, a halálozásnak alapvető rizikótényezője. Óriási költséget emészt fel és jelentős humán erőforrást is igényel a szövődmények ellátása, ráadásul a passzív dohányzás révén a nem dohányosok is veszélyeztetettek. A dohányzás tiltásának széles körű propagandája ellenére korlátozott eredmények érhetőek el a leszoktatás területén. Mivel széles körű vizsgálatok igazolták, hogy a károsító tényezők a cigaretta égése közben képződő toxikus anyagok és csak kis mértékben a nikotin önmaga, olyan alternatív módszerek jelentek meg, amelyek a nemkívánatos toxikus anyagok képződése nélkül képesek a nikotin bevitelére, a dohányzás „rituáléjának” megtartása mellett. Ezeket a hazai közbeszédben általában e-cigarettnak hívják, jóllehet többféle elven működnek, és az e-cigaretta csak egy alcsoportja az elektronikus nikotinbeviteli rendszereknek, amelyek nem azonos mértékben képesek csökkenteni a kockázatot, sőt vannak kifejezetten veszélyeztető alternatívák is. Az ártalom csökkentésére törekvés az egészségügy befogadott módszere. A dohányzás területén is helye van ennek a gondolatnak ezekkel az alternatív megoldásokkal, azonban ma még inkább egy kalap alá véve a szokványos dohányzást ezen újabb utakkal, a módszer globális tagadása jellemző, csak a teljes dohányzási tilalmat tekintve elfogadható célnak. Ebben a közleményben ezeket az alternatív utakat írom le, a nem kiszámú vizsgálati eredményt igyekezve összhangba hozni. A világon a döntéshozók, egészségpolitikusok számos megoldással próbálkoznak a dohányzás csökkentése érdekében, megfontolva ezeket az új lehetőségeket is, amelyek ismerete hazánkban is felhasználható lehet. Mindemellett számos kérdés marad még megválaszolatlan, és azon alapvető célunkat sem veszíthetjük szem elől, hogy a dohányzás vagy az újabb megoldások teljes elhagyása, vagy még inkább el nem kezdése a legideálisabb megoldás.*

Kulcsszavak: *ártalomcsökkentés, nikotinpótló megoldások, hevített dohánytermékek, vaping, függőség/szenvedélybetegség*

Pécsvárady Zs: HARM REDUCTION IN SMOKING: DILEMMAS AND RESULTS

SUMMARY: *Tobacco smoking is one of the most used activities of joy, but in the meantime one of the most important risk factors for the development of cardiovascular and pulmonary diseases as well as cancers and death at the population level. Treatment of complications consumes enormous costs and requires significant human resources, and non-smokers are also at risk due to second-hand smoking. Despite the widespread fight for the prohibition of smoking, the results what we can achieve in the field of smoking cessation are very limited. Since extensive studies have proven that the harmful factors are the toxic substances formed during the burning of cigarettes and only a small extent the nicotine itself, alternative methods have appeared that are able to ingest nicotine without the formation of undesirable toxic substances, while maintaining the "ritual" of smoking. These are generally called e-cigarettes in Hungarian public discourse, although they operate on several principles, and e-cigarettes on of the electronic nicotine delivery systems, which are not able to reduce the risk to the same extent, and some are even dangerous alternatives. Reducing harm is an accepted method of health care in general. This idea would also work in the field of smoking with these alternative solutions, however, today the global denial is typical of the medical field not really trusting the less harmful new alternative techniques and also not widely accepting those as a cessation help or at least harm reducing alternative for the smokers who don't stop smoking. This paper is talking about these alternative possibilities, trying to clear the results of the large amount of data. Decision-makers and health politicians around the world are trying many solutions to reduce smoking, the knowledge of which could also be used in our country. But keep in mind, when we are recommending these new possibilities, many questions remain unanswered yet, the long-term effect of these alternative technics are unknown and we cannot lose our fundamental goal: the smoke-free world, and to keep away the young generation from any form of smoking.*

Keywords: *harm reduction, nicotine replacement therapy, heated tobacco product, vaping, nicotine addiction*

Magy Belorv Arch 2023; 76: 62–72.

A dohányzás régóta, egyes adatok szerint Kr. e. 5000-tól kísért az emberiséget, kezdetben a sámánok rituáléjának részeként. Európába Kolumbusz hozta be 1492-ben első útjáról. 1556–59 környékére tehető, amikor a dohányt bevezetik Franciaországban, Spanyolországban és Portugáliában, és 1560 körül Jean Nicot – akiről a nikotint is elnevezték – már a dohány orvosi tulajdonságait dicséri a francia királynénak.¹ A dohányzás azóta óriási karriert futott be. A világon kb. 1,3 milliárd ember dohányzik, akiknek 80%-a alacsony és közepes jövedelmű országokból származik, ahol nyilvánvalóan szerényebb a leszoktatási programok és a betegellátás minősége is.

Ma már tudjuk, hogy a dohányzás a szervezetünk számára nagyon káros. Statisztikai adatok alapján ismert, hogy a dohányzáshoz köthető halálozás kb. 30%-a daganatos eredetű (és ennek 90%-a a tüdőt érintő). Emellett fő rizikója a krónikus légúti és szív-érrendszeri megbetegedéseknek, de számos egyéb területen is káros hatásai vannak.² A WHO 2022 május 24-i nyilatkozata alapján a világon évente 8 millió ember életét oltja ki, és ebben a passzív dohányzás is benne foglaltatik, amivel kb. 1,2 millió ember halálát okozza.³ Csak a fejlett országokban a XX. században 100 millió ember halt meg a dohányzás következtében.⁴ Egy az Egyesült Államokban végzett vizsgálat szerint minden ötödik haláleset a dohányzással függ össze. Az atherosclerosis kialakulásában több szinten szerepel a dohányzás.^{5,6}

Kimutatták, hogy a dohányzás 2–4-szeres rizikót jelent a stroke és a koszorúér-betegség szempontjából. A perifériás érbetegségnél, ami az általános érlemezés kiterjedtségének legkifejezőbb mutatója, hasi aortaaneurysma szempontjából 7-szeres, alsó végtagi érszűkület szempontjából több mint 10-szeres kockázatot jelent.⁷ Kimutatták azt is, hogy a napi cigaretta mennyisége összefüggést mutat az érrendszer károsításának súlyosságával, már a szubklinikus stádiumban.⁸ Tudnunk kell azonban azt is, hogy a szekunder prevenció szempontjából is káros a dohányzás.⁹

A daganatos betegségekkel kapcsolatos kóroki szerepére mutat rá az Egyesült Államokban végzett nagy vizsgálat, mely szerint több dohányzó nő hal meg tüdőrákban (25-szörös rizikót jelent a nemdohányzókhöz képest), mint a rettegett emlőtumor miatt.⁷

A hazai helyzet sem sokkal jobb. A 2011–2015 közötti időszakot vizsgáló EUROSTAT adatok alapján¹⁰ hazánk az „előkelő” 4. helyen szerepel a dohányosok arányában, és ráadásul emellett ebből hasonlóan jelentős százalék a 15–19 éves korosztály. Ennél még szomorúbb tény, hogy 2015-ben első helyen szerepeltünk Európában a légúti daganatos megbetegedések okozta halálozásban.

Számtalan vizsgálat igazolta, hogy a cigaretta füstjéből több mint 6000 féle kémiai vegyület mutatható ki, amelyből 250 bizonyosan káros és 70 képes daganatot is okozni. A teljesség igénye nélkül; karcinogén természetűek az N-nitrozoaminok és az aromás szénhidrogén-

származékok, a kardiovaszkuláris rizikóért pedig olyan faktorok felelősek, mint például az ammónia, a nitrogén-oxid, hidrogén-cianid és a szén-monoxid.¹¹

Látható, hogy összességében a dohányzás mérséklése talán a legnagyobb kihívás az egészséges világ elérése szempontjából. Köztudott ugyanis, hogy minél korábban hagyja abba a dohányzó a cigarettázást, annál jobb esélye van a szövödmények elkerülésére, de igazából a tartós, több évtizedes dohányzás elhagyásának is van egészségnyeresége.¹²

A kérdés azonban az, hogy miért olyan nehéz a leszokás. A kulcs a nikotin, mivel az agyban aktív mediátorokat felszabadítva számos kellemes, kívánatos hatása van.¹³

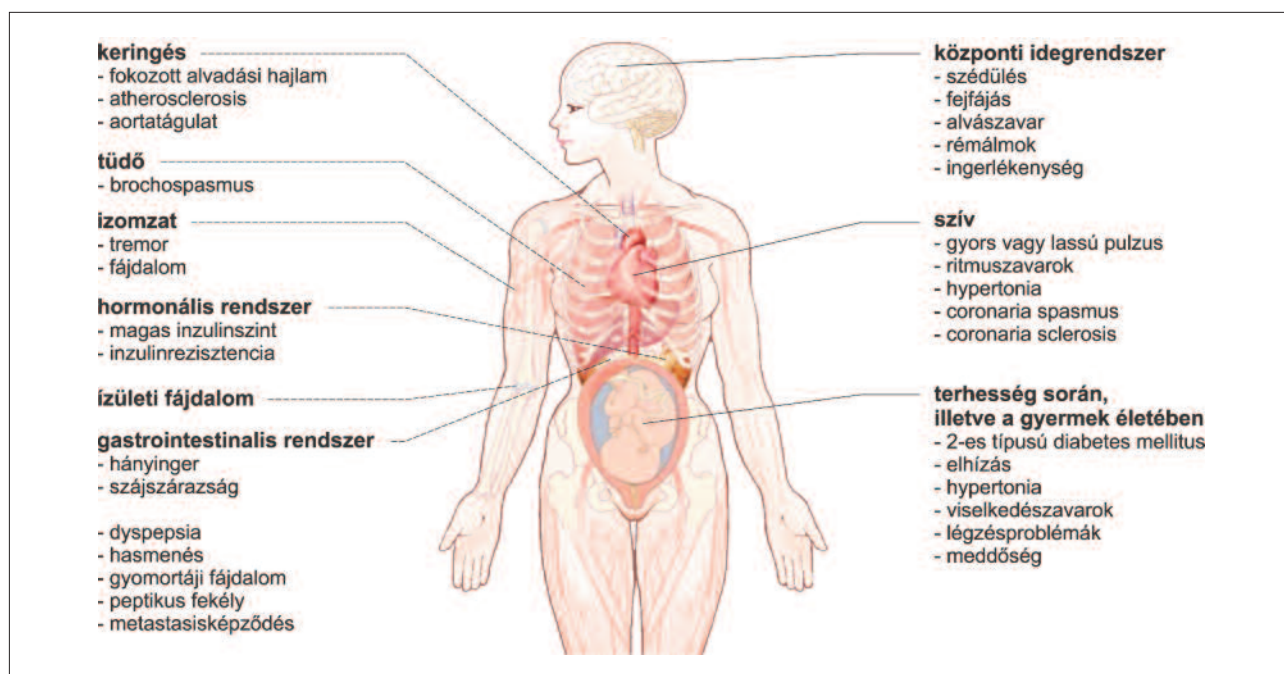
Dopamin	örömrzert és az étvágy elnyomása
Norepinefrin	élenkítés, étvágy elnyomása
Acetilcolin	élenkítés, a kognitív funkciók javítása
Vazopresszin	memória javítása
Szerotonin	jókedv és az éhségérzet elfedése
Béta-endorfin	szorongás és feszültség csökkentése

Ráadásul úgy tűnik, hogy a nikotin önmagában nem okoz daganatot vagy COPD-t, és csak kis mértékben játszik szerepet az atherosclerosis kialakulásában/ progressziójában. Összességében a nikotin mellékhatásai „kevésbé súlyosak vagy veszélyesek”, mint a dohányzás károsító hatásai.¹⁴ Számolni kell azonban akut hatásként a nikotinmérgezéssel.^{15, 16} Az 1. ábra mutatja azokat a változásokat, amelyeket a nikotin bevétele okoz a szervezetünkben.^{16, 17}

Ennek ellenére a leszoktatásért vívott harc nem könnyű, különösen azért, mert sajnálatosan a nikotin addiktív hatása igen jelentős, így leszoktató programok nélkül a dohányosok mindössze 4%-a képes tartósan abbahagyni a dohányzást. Megjegyzendő azonban az is, hogy professzionális leszoktató programok mellett is csak 2-szeresére növekszik ez az arány, rámutatva arra, hogy a legfontosabb és leghatékonyabb megoldás az volna, ha nem a dohányzás elhagyását, hanem el nem kezdését sikerülne ösztönözni!

Nikotinpótló megoldások (NRT)

A dohányzástól történő leszoktatásban segíthet a nem cigarettából származó nikotinpótló kezelés (NRT – nicotine replacement therapy). Ilyen lehet a nikotintartalmú transzdermalis tapasz, orrspray, belégző készülék, rágógumi vagy sublingualis tabletta, legújabban az oral nicotine pouches^{18, 19} (szájba vehető nikotintartalmú párna, amiből lassan szabadul fel a nikotin). Egy régi megoldást, a dohánytartalmú snust a skandináv országokban régóta használják, és kétségtelenül ezekben az országokban a legalacsonyabb a tüdőtumor előfordulása Európában. Vitatott azonban a szájüregi carcinomát okozó hatása, ellentmondóak a vizsgálatok, ezért csak néhány országban (Svédország, Norvégia, Egyesült Államok, Svájc, Észtország) elérhető.²⁰



1. ábra. A nikotin mellékhatásai¹⁷

Elektronikus nikotinbeviteli rendszerek (ENDS – Electronic Nicotine Delivery Systems)

A fent említett nikotinpótló megoldások a dohányosok véleménye alapján sajnálatosan nem tudják biztosítani a cigarettázás közben jelentkező nagykoncentrációjú, gyors hatást. Újabb lehetőségként a cigaretta ezen tulajdonságait is utánozni képes termékek is megjelentek, amit a laikusok e-(lektromos) cigarettának hívnak összefoglalóan. A technológia azonban, ahogy ezt az elvárt hatást biztosítani próbálják, többféle. Ezzel párhuzamosan a hatások, mellékhatások, veszélyek sem egyformák. Ismeretük pedig fontos, hiszen sok mellékhatást, vizsgálati eredményt generálisan értelmez a média, ami a megfontolt alkalmazást akadályozza. Alább megpróbáljuk vázolni az eltéréseket és ennek kapcsán a szakmai megfontolásokat, ami nem könnyű, mert a kérdéssel az utóbbi időben már közel 10 000 lektorált közlemény foglalkozik.

Jelenleg szakmailag két csoportra oszthatjuk ezen alternatív termékeket:

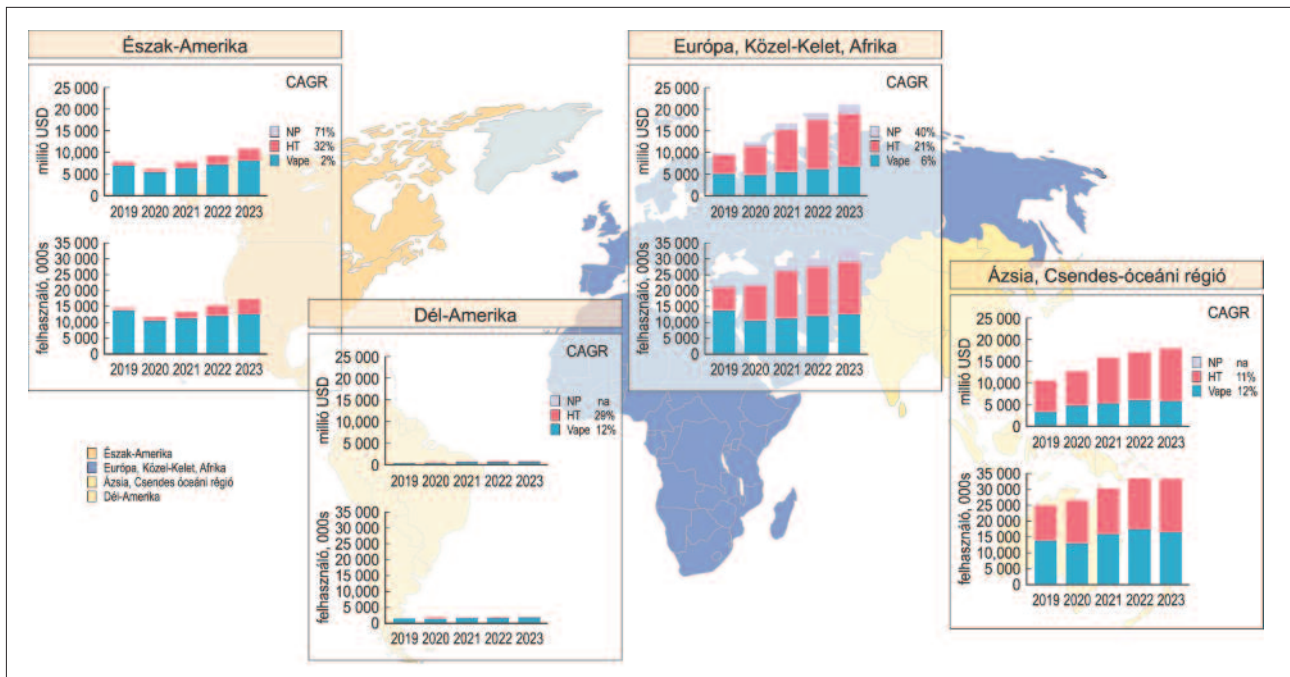
- speciális folyadék felforralásával képzett pára révén működő ún. vaping technika, aminek szinonimája az e-cigaretta,
- hevített dohánytermékek (heated tobacco product – HTP).

Az elmúlt évtizedben e termékek használata drámaian megnövekedett, mi több, egyes adatok szerint, a klasszikus cigarettáról történő leszokásnál nagyobb mértékben.

A világon változó a két módszer használatának aránya (2. ábra). Összességében az alternatív készítmények alacsonyabb rizikójú kiváltói a klasszikus cigarettának, amelyek egyre nagyobb népszerűségnek örvendenek. Mint az ábrán az alsóbb táblázatokban látszik az Egyesült Államokban a vaping az elterjedtebb, Európában talán több a hevített terméket használó, míg fej-fej mellett halad a kétféle készítmény eladása a Távol-Keleten és a csendes-óceáni térségben.

Vaping technika – ecig

Ezek az eszközök újratölthető (nyílt) vagy zárt eszközben különböző nikotinkoncentrációjú folyadékot tartalmaznak, adott esetben különböző ízesítő anyagokkal, valamint propilénglikollal és glicerinnel kiegészítve, mely utóbbiak segítenek az aeroszol képződésében. A technológiát folyamatosan fejlesztik, jelenleg már a 4. generációs készülékek vannak forgalomban. A készülékek különböző ellenállású fémhurok segítségével forralják fel a folyadékot, amit a szívás indít el. A hurok felforrósodásának gyorsasága, a készülék teljesítménye (wattage), az akkumulátor kapacitása, illetve a folyadéktartó konténer nyitott vagy zárt volta határozza meg a formáját (cigalike, Vape pen, Box mod, Vape pod). Befolyásolja hatásukat az is, hogy dohánylevélből kivont kisebb koncentrációjú nikotint, vagy nagyobb koncentrációjú, mesterségesen készített nikotinsót alkalmaznak. Előbbihez több gőzt kell használni, emiatt nagy párafelhőt lehet látni annál, aki ilyet használ, az utóbbi mellett ez kevésbé feltűnő. Egyes le-írások szerint a mesterséges nikotin a torkot kevésbé irritáló ér-



2. ábra. Alternatív nikotintermékek globális piaca és növekedése

Forrás: ECigIntelligence presentation at E-cigarette Summit London 2022, Tim Phillips engedélyével, átrajzolta

zést kelt. Az érdeklődők az *E-cigarette, or vaping, products visual dictionary* című oldalon olvashatnak részletesen a különböző generációs készülékekről.²¹

A különböző tulajdonságok nagy jelentőséggel bírnak, mert

- a nagyobb teljesítményű hevítő fémhurkokból nagy mennyiségű tüdőkárosító fém molekula szabadul fel (emiatt egyébként kísérleteznek kerámia alkalmazásával, illetve ultrahangos porlasztós vaping megoldás – USONIC-G – is megjelent,
- a nyitott konténerbe bármilyen egyéb terméket is be lehet tenni (emiatt halt meg sok fiatal az Egyesült Államokban, mivel E-vitamin-acetát adalékanyagú kannabiszt tettek az előírt folyadék mellé, ami súlyos, életveszélyes tüdőkárosodást – EVALI lásd később – okozott), azaz nem kontrollálható,
- bizonyos FDA szabályokat mesterségesen előállított nikotinmolekulákkal (NTN – non-tobacco nicotine) ki tudtak kerülni a gyártók (2022-ben módosították is a szabályokat emiatt).²²

Hasonlóképpen az Egyesült Államokban és Európában új szabályként betiltják a készítmények ízesítését (Európában 2023. október 23-tól, de Magyarországon már 2020. május 20. óta tiltott) mert ez a fiatalok számára nagyobb rázkóási arányt eredményezett, ráadásul ezek az ízesítő anyagok karcinogének is lehetnek. Ez különösen az *Elf Bar* eldobható készítmények

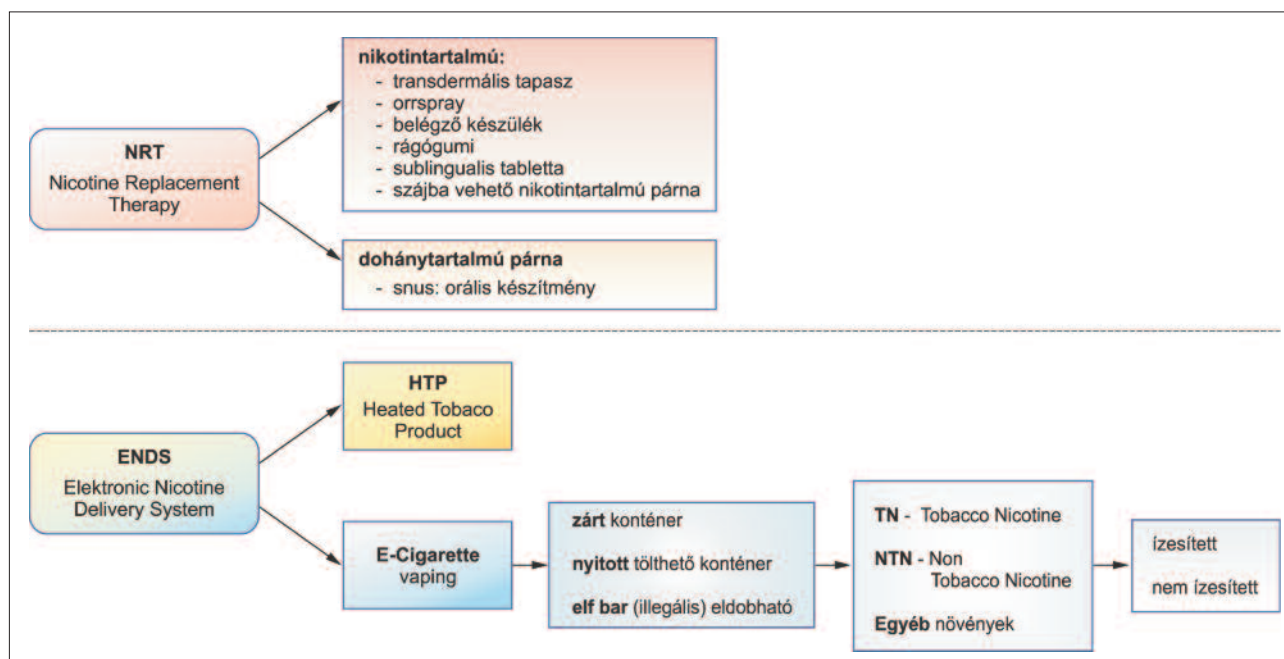
megjelenése miatt vált szükségessé, amelyek több cigarettányi (!) folyadékot tartalmaznak, és számos ízesítéssel, igen könnyen, olcsón elérhetőek. Fiatalok között nagyon népszerű lett. A legnagyobb gond vele, hogy kontrollálhatatlan a bevitt anyag mennyisége (megnövekedett a nikotinmérgezések száma a fiatalok körében), minősége, a többféle ízesítés pedig a hozzáadást, de a károsító hatást is drámaian növeli.²³ Nem véletlen, hogy sok országban tiltják, komoly harc folyik ellenük, elsősorban a fiatalokat célozva. Magyarországon illegális, csak a szabályok és hatóságok kijátszásával a nemzeti dohányboltokon kívül terjesztették sokan.

Hevítéssel működő termékek (HTP)

Amint azt már korábban említettük, a dohányzás szövődményei elsősorban nem a nikotinnal hozhatóak összefüggésbe, hanem az égés során képződött nagyszámú toxikus anyaggal. Tudott, hogy a cigaretta elszívása során a cigaretta végén a hőmérséklet a 800 °C-ot is meghaladhatja. Ezen égési folyamat során füst és hamu képződik, de a magas hőmérséklet is káros.

Sajnos a dohányzás rituáléjához hozzátartozik a cigaretta „elszívása”, és a vaping során képződő pára aeroszol nem hozta a klasszikus érzést a dohányosoknak, és az e-cigaretta farmakodinamikai tulajdonságai közül biztosítani ugyanazt a nikotinkoncentrációt sem, mint a hagyományos cigaretta.

A dohányfüstmentes termékek másik alternatívája



3. ábra. A nikotinpótló megoldások

tehát a klasszikus dohány hevítése, amelynek során alacsonyabb hőmérsékleten, égést nem eredményezve próbálják bejuttatni a nikotint a tüdőbe. Ilyenkor egy „szipkában lévő” speciális fémpenge vagy a készülék belső fala hevíti fel kontrolláltan 350 fokra a klasszikus cigarettához hasonló dohánytöltetet. Ez nem eredményezi annak „begyulladását”, hamu sem képződik, az aeroszolban nincs, vagy csak nagyon kis mennyiségben van szilárd részecske.

A 3. ábrán összefoglalom a különböző megoldásokat, illetve a nemzetközi irodalomban használt megnevezéseket a további részhez szükséges jobb tájékozódás érdekében.

Vizsgálati eredmények

Részletesen, talán az összes alternatív termék közül a legkiterjedtebben, objektív vizsgálatokkal a hevítési módszert tesztelték és igazolták, hogy a referencia cigarettához képes (3R4F) a káros anyagoknak átlagosan 95%-os csökkenése volt megfigyelhető az egyik legszélesebb körben használt (IQOS) készülék aeroszoljában.²⁴

Toxicológiai vizsgálatok a dohányhevítő rendszert és standard ún. 3R4F cigaretta hatását összehasonlítva történtek, melynek kapcsán az előbbi aeroszoljának citotoxicitása mintegy 90%-kal, a genotoxicitása mintegy 95%-kal volt alacsonyabb, és laboratóriumi körülmények között nem tapasztaltak mutagén hatást.²⁴

Teljes élettartam (18 hónapos) kemény végpontos vizsgálatot végeztek a dohányhevítő rendszer aeroszolja és a 3R4F cigaretta füstje karcinogén hatásának összehasonlítására az A/J egereken. Az A/J egerben spon-

tán tumor fejlődik ki a tüdőben, de gyakrabban fordul elő és a száma nagyobb olyan egerekben, amelyek cigarettafüstnek vannak kitéve. Ebben a vizsgálatban azoknak az egereknek a száma, amelyekben tumor keletkezett (incidencia) és az állatonkénti tumorok száma (multiplicitás) sokkal alacsonyabb volt az IQOS aeroszoljának kitétt egerekben, mint a cigarettafüstnek kitétt egerek körében. Az előfordulás és a többszörös előfordulás hasonló volt a friss levegőnek és a dohányhevítő rendszer aeroszoljának kitétt egerek esetében.

Egérkísérletekben az aorta meszesedését kutatták. Egy 7 hónapos vizsgálat során három paraméter értéke (plaque volumen, plaque felszín területe, aortaelzáródás) a kontrollhoz képest szignifikánsan nagyobb, illetve gyakoribb volt a referenciacigaretta kitétt egerekben, de a hevített termék esetén ezek a paraméterek lényegében nem különböztek a nem dohányzó kontrolltól. Hasonlóan kedvező állatkísérleti adatok voltak a tüdővolumen, funkciót, neutrophil sejtek jelenlétét illetően. Mindezek vezettek oda, hogy az FDA engedélyezte a termék forgalmazását az Egyesült Államokban.²⁵

Az eredmények azonban nem teljesen egyértelműek. Habár kimutatták, hogy mind az e-cigaretta, mind a hevített dohánytermékek elszívásakor a klasszikus cigarettához képest jelentősen csökken a belélegzett toxikus anyagok mennyisége (az e-cigaretta valamivel kedvezőbb eredményt mutattak^{11, 26, 27}, azonban új szempontok is megjelentek.^{28, 29}

A hevítéses dohánytermékektől eltérő az e-cigaretta technológia. A folyadékából származó aeroszol másként szívódik fel, másként reagálnak a sejtek, gyulla-

dásos reakcióval válaszolnak. A páráképzéskor a hevítő fémszárlól eltávozó fémmolekulákról kimutatták, hogy lehet karcinogén hatásuk.

Külön entitásként írják le az EVALI-t (e-cigarette, or vaping, product use associated lung injury).³⁰ Tünetei nem típusosak, hasonlóak, mint a tüdőgyulladásnál vagy szezonális vírusfertőzésekénél. Ez lehet légszomj, köhögés, mellkasi fájdalom, láz, hasmenés, hányás, hasi fájdalom, szapora légzés, tachycardia. A mellkas-CT opacitást mutat, ez jellegzetes az EVALI-ra, ami a COVID időszakban differenciáldiagnosztikai nehézséget jelent. Kiváltó okként az e-cigaretta illegálisan betöltött THC (tetrahydrocannabinol) olaj E-vitamin acetáttartalmát feltételezik. Ezért főleg fiataloknál mindig gondoljunk a vapingre mint az akut betegség lehetséges okára.³¹

Az elektronikus cigarettára történő átállás humán vizsgálatokban kétségtelenül csökkentette a vérnyomást és a szívfrekvenciát, de egy patkányokkal végzett vizsgálat során egyik alternatív módszer sem mutatott különbséget a konvencionális dohányzással szemben az endothelialis diszfunkció mérésére használt FMD (flow mediated vasodilatation) értékek tekintetében.³²

Mindenesetre a jelenleg rendelkezésre álló adatok egyrésztől a sokféle készülék, a különféle ízesítő adalékanyag használata és a viszonylag rövid távú, sokszor csak állatkísérletes vizsgálati eredmények alapján pontosan nem megítélhetők az alternatív technológiák biztonságossága szív-érrendszeri vagy onkológiai szempontból hosszútávon.

Valamivel megbízhatóbb adatok állnak rendelkezésre a légúti és kardiovaszkuláris krónikus betegségek miatti hospitalizációkkal kapcsolatosan. Egy japán vizsgálat a hevített dohánytermékek elterjedésével párhuzamosan jelentősen csökkenő kórházi kezelésekről számol be mind tüdő, mind kardiovaszkuláris szempontból népszerűségi szinten.³³

Passzív dohányzás

Lényeges a passzív dohányzás kérdésköre. A kutatási eredmények szerint a hevítéses dohánytermék által kibocsájtott nikotinpára a szabványok szerint nincs lényeges maradandó hatással a környezetre, a károsanyagoknak való kitettség lényegesen kisebb mértékű, de nem elhanyagolható. Az American Nonsmokers' Right alapítvány összefoglalója alapján az e-cigaretta kilégtett ultrafinom páráját vizsgálva, abban számos toxikus, sőt karcinogén anyag található (pl. formaldehid, fémek, mint például kadmium, ólom, nikkel, nitrozaminok) némelyikük akár nagyobb koncentrációban, mint a klasszikus cigarettában.³⁴ Fentiek alapján a klasszikus dohányzás helyével kapcsolatos szabályok/törvények betartása indokolt a nem konvencionális dohányzás során is,³⁵ bár tekintettel a füstmentességre és a relatív szagtalanságra, gyakran nem tartják be a dohányzásra előírt szabályokat.

Környezetszennyezés

Fontos kérdés az is, hogy a nem konvencionális termékek milyen mértékben károsak a környezetre, ami az egyszer használatos eszközöknél merül fel leginkább, mivel ezeknek nincs szelektív gyűjtési lehetősége. Felmerül ez a kérdés a hevítő eszközök és töltetek, valamint a levegő, talaj- és vízszennyezés tekintetében is, melyre az EU egyszer használatos műanyagokra vonatkozó direktívája érvényes. A nagyobb cégek már elkezdtek az újrafelhasználás programját, de figyelembe véve az eldobható e-cigaretta típusainak használati gyakoriságát is, ez a kérdés nem tűnik még megoldottnak.

Jelenlegi ismereteink alapján az elektronikus cigarettákról azt gondolják általánosságban, hogy kisebb kockázatú alternatívát jelentenek a klasszikus dohányzáshoz képest. Emiatt világszerte egyre népszerűbb. Manapság már 10 éves vizsgálati eredmények is rendelkezésre állnak, jóllehet még további tudományos ismeretekre van szükség, hogy pontosan megítélhessük a potenciális hosszú távú veszélyeket. Mindenesetre van egy folyamatosan frissülő Cochrane adatbázis, ami a nagyszámú újabb és újabb ismeretet igyekszik rendszerezni, ahol a legfrissebb ismeretekről tájékozódhatunk.³⁶

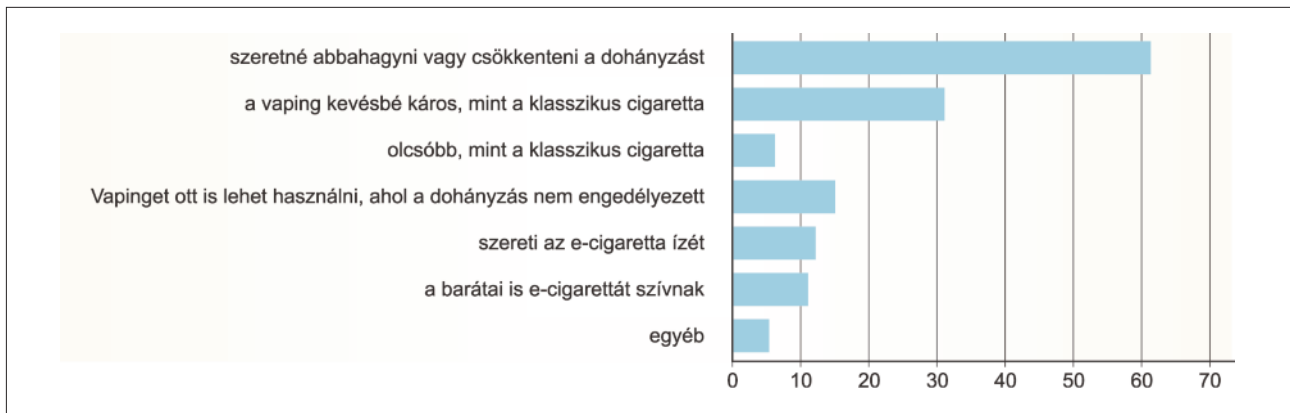
Ártalomcsökkentés

A dohányzásról való leszokás nem könnyű. Egy vizsgálat szerint leginkább az aktuális, illetve elkövetkező egészségügyi állapot miatti aggodalom vezet oda, hogy abbahagyjuk a dohányzást.

Összességében a volt dohányosok 43,2%-a jelenlegi egészségi állapotát jelölte meg a dohányzás abbahagyásának fő okaként, 31,9%-a a jövőbeni egészségügyi problémák elkerülése érdekében, 6,3%-a terhesség vagy szülés miatt, 4,0%-a a partner/család kényszere miatt. 3,7% orvosi javaslat, 3,0% anyagi megfontolásból, 0,5% dohányzási tilalom miatt, 4,6% egyéb okok miatt szokott le a dohányzásról.³⁷

Tény azonban, hogy még így is igen rosszak az eredmények.³⁸ A dohányzásról leszoktató programok nem túl eredményesek hosszú távon. Ezen adatok alapján sok egészségpolitikus úgy vélekedik, hogy már az is nagy eredmény lehetne, ha a dohányzás egészségkárosító hatásának kockázatát csökkenteni tudnánk. Ehhez minden nyitott kérdés ellenére a nem konvencionális dohányzást, mint lehetőséget, hasznosnak vélik. Ezt a WHO is hangsúlyozta egy 2014-ben megfogalmazott levélben, amely szerint: „A dohányártalom-csökkentő termékekben nagyon nagy a lehetőség a dohányzással összefüggő betegségek terhének csökkentésére”. Ezek a termékek akár a XXI. század legjelentősebb egészségügyi innovációi közé tartozhatnak, talán életek százmillióit menthetik meg.

A kevésbé káros megoldások keresése olyan esetekben, amikor csekély az esély az ártalom teljes meg-



4. ábra. Miért váltanak a dohányosok alternatív készítményekre?

Forrás: Aguilar C: Lung cancer deaths on the rise in two thirds of European countries: European Data Journalism Network; [cited 2018 jún 11. Available from: <https://www.europeandatajournalism.eu/index.php/eng/News/Data-news/Lung-cancer-deaths-on-the-rise-in-two-thirds-of-European-countries>

szüntetésére, ártalomcsökkentés koncepciójaként vult be a köztudatba, amit eredményesen alkalmaznak az egészségügy számos területén. Egy meghatározás értelmében az ártalomcsökkentés olyan közegészségügyi megoldásokat jelent, amelyeknek az a célja, hogy a különféle – legális és illegális – emberi viselkedésekkel kapcsolatos negatív társadalmi és/vagy fizikai következményeket csökkentse. Ez lehet az alkoholfogyasztás, a kábítószerhasználat vagy akár a biztonságos szex elérése valós önmegtartóztatás nélkül. Ilyen programok például a kábítószeresek ingyenes tűcsere programja, szexmunkásoknak ingyenes condom HIV-prevenció céljából, de ilyen lehet az ingyenes HPV-oltás a fiataloknak, az egészséges étrend, a fizikai aktivitás népszerűsítése, az alkoholfogyasztás megjelentése is.

Ilyen lehet a dohányosoknak, akik nem tudják vagy nem akarják abbahagyni káros szokásukat, az ENDS eszközök használata, illetve a nikotinpótló kezelés (NRT). E lehetőségek segítségével képesek lehetnek pozitív változást elérni önmaguk és mások védelme érdekében.³⁹ Egy EUROSTAT felmérés alapján látható (4. ábra), hogy az e-cigarettára váltás két fő szempontja a dohányzásról való leszokás reménye, valamint az, hogy az kevésbé veszélyes, azaz a dohányosok valamilyen szinten igyekeznek figyelni az egészségükre.¹⁰

Szakmapolitikai szempontok

Az 5. ábra jól illusztrálja a rizikócsökkentés mértékét a különböző készítményeket használva, azonban rámutat arra is, hogy bár jelentősen csökkentett mértékben, de kockázatokkal jár ezek alkalmazása is!²⁷ Ez azonban a leszokni képtelen, de átszokást választó masszív dohányosok szempontjából talán kevésbé hangsúlyos kérdés.

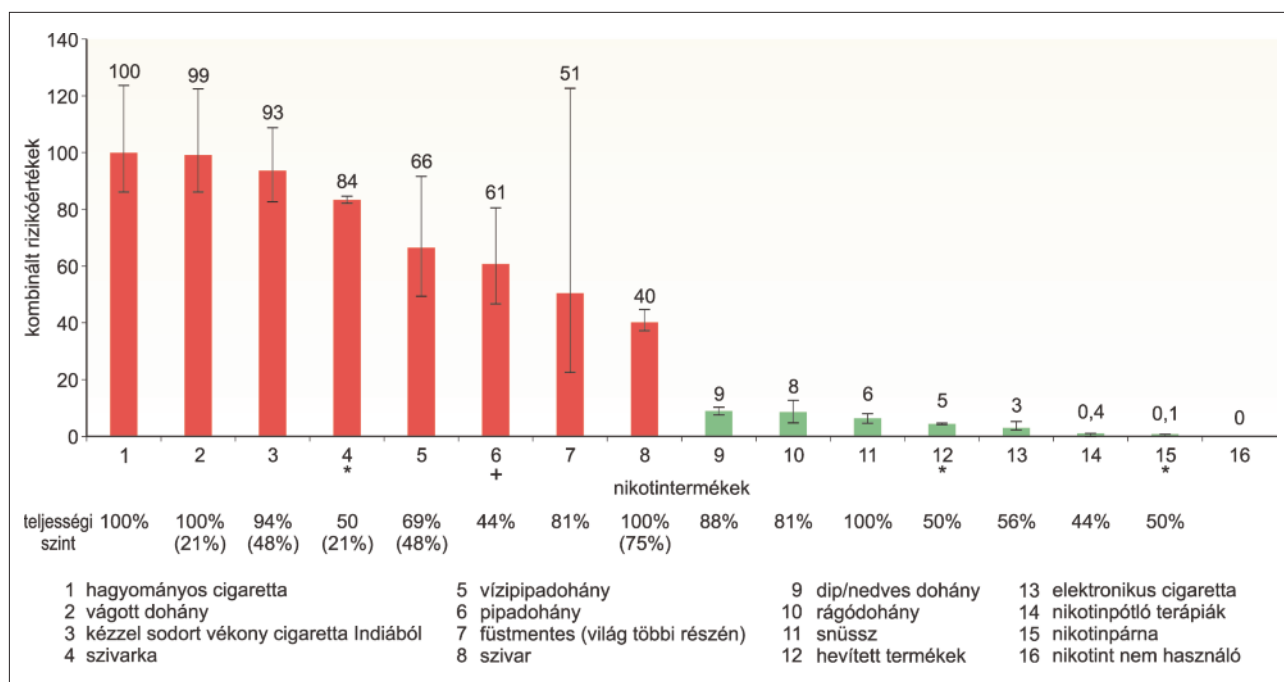
2021-ben született meg az European Commission and its Scientific Committee on Health, Environmental

and Emerging Risks (SCHEER) legújabb, kifejezetten az e-cigarettákra vonatkozó ajánlása is,⁴⁰ ami a jelenlegi tudásunkat és aggályainkat is tükrözi. Eszerint közepesen erős evidenciák alapján az e-cigaretta veszélyesnek tartható a légutak lokális károsító hatása miatt, valamint káros az egészségre, nem kizárólagosan csak a kardiovaszkuláris rendszert érintve. Kevésbé erős evidenciával a légúti daganatok szempontjából is káros, valamint jelentősnek említi a készülékek kigyulladásának, illetve robbanásának veszélyét. Gyenge-közepes evidenciaszinten veszélyesnek minősíti a passzív dohányzás szempontjából, de hasonló szinten hasznosnak a leszokás szempontjából. Erős evidenciaként értékeli, hogy az ízesítő anyagok használata segít a rászokásban, különösen a fiatalok körében. Végül megfogalmazta, hogy az adatok még nem elégségesek, így további vizsgálatok szükségesek az egészségügyi, de közegészségügyi szempontokat is figyelve.

Nem nehéz tehát belátni a biztonságosabb dohányzás jelentőségét, ami mind az egyén, mind a társadalom számára egészségnyereséget, illetve az egészségügyi ellátás költségének csökkenését eredményezheti, de a soktényezős kérdés megoldása nem egyszerű.

A világon többféle megoldással próbálkoznak, remélve még azt is, hogy egyúttal többen le is szoknak. Az egészségpolitikusoknak azonban számos dilemmájuk van. Nyilvánvaló, hogy az ENDS termékek (illetve NRT-k) alternatívák lehetnek a leszokni nem képes dohányosoknak, azaz számukra ezeket a készítményeket támogatni kellene. Ez lehet a készítmények ismertetése, kedvezményes vásárlás támogatása, illetve a klasszikus cigaretta árának drasztikus emelése.

Annak hangsúlyozása azonban, hogy az alternatív ENDS eszközök kevésbé veszélyesek, valamint a különböző ízesítő adalékanyagok használata, az eszközök divatos formája, illetve az alacsonyabb, de legalábbis megfizethető ára, sok országban könnyebb hoz-



5. ábra. A nikotinbeviteli lehetőségek okozta kockázat mértéke

Forrás: Abrams DB, Glasser AM, Pearson JL és mtsai: Harm Minimization and Tobacco Control: Reframing Societal Views of Nicotine Use to Rapidly Save Lives. Annu Rev Public Health 2018; 39: 193-213.²⁷ alapján ábrázolva

záférése akár élelmiszerboltokban, a korábban még nem dohányzó, főleg fiatal figyelmét is felkelti, azaz körükben a rászokás növekedését eredményezheti. Kiemelt figyelmet kell tehát fordítani arra, hogy a fiatalok rászokását elkerüljük. Emiatt egyes országokban tiltó törvényeket hoznak a fiatalok számára vonatkozóan, mint korábban az alkohol vásárlásával kapcsolatosan is történt, behatárolva a vásárlási pontokat, megtiltva az ízesítő anyagok hozzáadását, bár ennek ellenőrzése nehézséget jelent például az illegális online vásárlási lehetőségek miatt.

Természetesen Európában is igyekeznek nemzeti szinten szabályozni a dohányzás kérdését, de különböző szinten tartanak a probléma megoldásában. Ezen országok szerinti bontásáról az *E-cigarettes in Europe* oldalon⁴¹ lehet tájékozódni.

Örömteli, hogy hazánkat ezen aktivitásban a legjobbak között tartják nyilván.⁴² Ennek első törvénye az 1999. évi XLII. törvény a nemdohányzók védelméről és a dohánytermékek fogyasztásának, forgalmazásának egyes szabályairól címmel született meg. Az EMMI a dohányzás visszaszorításával kapcsolatos teendőket komplexen 2017-ben foglalta össze⁴³

Fontos lépés volt, hogy az alternatív dohánytermékek is jövedéki terméknek minősülnek, és jogszzerűen csak dohányboltokban értékesíthetők, valamint az, hogy az elektronikus nikotinbeviteli módszerek (ENDS) használatára is ugyanazon szabályok vonatkoznak, mint a klasszikus dohányzásra.

Számos internetes segítség; honlap, applikáció

(„Gond Egy szál se!”) is rendelkezésre áll a leszokás segítésére,^{44, 45} illetve a fiatalokat is megcélózva,⁴⁶ a rászokásukat megakadályozandó. Szakmai segítségként az Emberi Erőforrások Minisztériuma 2019-ben kiadta „A dohányzásról való leszokás támogatásáról” szakmai irányelvét.⁴⁷

Tanulságos az Egyesült Királyság példája, ahol igen elterjedt az alternatív dohányzás is. Több hosszú távú tervezetet is készítettek, ahol a teendők különböző szintjeit határozták meg, a költségekkel is számolva. Ilyen példa a dr. Khan nevével fémjelzett koncepció is.^{48, 49} Kidolgoztak olyan ajánlást is, amelyben adott feltételek mellett a nikotintartalmú inhalációs termékeket gyógyszerként is fel lehet írni.⁵⁰

Szigorú szabályozást hozott az Új-Zéland-i kormányzat 2022. december 13-án,⁵¹ amely szerint: végleg megtiltja és bünteti a klasszikus cigarett árusítását a 2009-ben vagy azt követően születettek számára, lényegében évről évre emelve a legális dohányzási korhatárt. 2023-ban a gyerekeknek legalább 15 évesnek kell lenniük, hogy cigarettát vásároljanak. 2024-ben 16 évesnek kell lenniük – és így tovább, amíg 2050-ben 42 év lesz a minimális életkor. Emellett az 5 millió lakosságú országban 90%-kal, 600-ra csökkentik a cigarettát árusító üzletek számát. Ezen szigorú szabályozás főleg a helyi maori őslakosság védelmében történt, akik között a dohányzás igen magas arányú, jelentős egészségkárosító hatással. Reményeik szerint 2025-re 5% alá lehet csökkenteni a dohányzók arányát. Megjegyzendő azonban, hogy a törvény a klasszikus ciga-

rettázásra vonatkozik, elfogadva az ENDS és NRT készítményeket, mint rizikócsökkentő eszközöket, de csak a felnőtt dohányzók részére. Nem meglepő módon azonban az azokat használók száma jelentősen növekedett a csökkenő dohányzás mellett, így érdekes lesz a hosszú távú leszokási arányokat megfigyelni. Vannak azért olyanok is, akik aggódnak a klasszikus dohányosokat kényszerítő megközelítés miatt.⁵²

A legszigorúbb, teljes populációt érintő törvényt Bhutan képviseli, ahol 2010 óta teljes a dohányzási tilalom.

Összefoglalás

A szakmai társaságok állásfoglalása eléggé egyértelmű. Elsőként javasolt a leszokás támogatása és ez különösen igaz a szív-ér rendszeri és tüdőbetegségekben szenvedőkre. Hasonlóképpen egységes az álláspont, hogy mindent meg kell tenni a fiatalok rászokásának megelőzése érdekében, legyen az a klasszikus cigareta vagy az új ENDS/NRT lehetőségek.

Nem egységes az állásfoglalás azonban az ENDS-ek használatát illetően. Vannak, akik e technikákat nem fogadják el a klasszikus dohányzástól leszokni képtelen betegek ártalomcsökkentő alternatívájaként, illetve úgy vélik, hogy az újabb technológia újabb veszélyek megjelenését jelentheti.^{53, 54, 55, 56} Nem kevesen azonban – az újabb adatok tükrében – megengedőbbek, tudva azonban azt, hogy ezeknek az eszközöknek a használata nem küszöböli ki, csak csökkenti a káros anyagok bevitelét.^{57, 58} Biztonságosság és kontrollálhatóság szempontjából nyilvánvalóan a HTP és a zárt konténerű elektronikus cigareta kellene, hogy favorizált legyen. A döntésekben azokat az adatokat is figyelembe kell venni, hogy ezen alternatív utak mennyire segíthetnek a leszokásban. Populációs szinten azonban nyilván gondolni kell arra is, hogy a szigor más, adott esetben még veszélyesebb élvezeti szerek elterjedését segítheti, figyelemmel a szenvedélybetegség széles körű elterjedtségére és nehéz gyógyíthatóságára.^{59, 60} Ez-ügyben előnyök lehetnek az NRT megoldások, azonban kétségtelen, hogy ezzel viszont a nikotinaddikciót nem szüntetjük meg, sőt fokozhatjuk az igényt! Ma még ezekre a problémákra adandó leghelyesebb választ nem tudjuk.

Egyrészt a hosszú távú hatásokról nincs még elegendő információ, a sokféle ENDS készülék, az alkalmazott szerek típusa, mennyisége, az új jogszabályok (pl. ízesítő anyagok, alternatív nikotinproduktumok, növények betiltása) hatása tovább nehezíti a tájékozódást.⁶¹ Sokszor a különböző termékek vagy a különböző generációs termékek vizsgálatából nyert, emiatt nem összemérhető adatokat általánosítják, így a nagyon szerteágazó kutatási eredmények értelmezése nem is mindig állja meg a helyét.

Másrészt tisztázatlan, hogy az adott esetben drasztikus intézkedéseknek (a dohányzás és akár a nikotin tiltása) milyen lehet a társadalmi következménye, pél-

dául milyen más élvezeti szerek (alkohol, kábítószer, dizájner vagy kemény drogok stb.) használata erősödik meg, válik divatossá, és hogy azoknak vajon nem lesz-e nagyobb ártalmat okozó hatása népszerűségi szinten, vagy nem jelenik-e meg sokkal rosszabb minőségű termék a feketepiacon.

E közlemény célja az, hogy ebben a nagyon komplex, szakmát, egészségpolitikusokat, laikusokat is foglalkoztató kérdéskörben az új alternatív utak szempontjából adjon némi támpontot, elgondolkoztasson a most, 2023 elején érvényes aktualitásokat értelmezve, figyelembe véve.

Az irodalomjegyzékben nem csupán cikkek, hanem honlapok is referenciaként szerepelnek. Ezt a téma jellege, könnyebb hozzáférhetősége indokolja. Emellett sok esetben a betegek ellátása során is használható, neves intézmények publikus anyagait is láthatják, aminek részletezése szétfeszítette volna ennek a cikknek a kereteit. Az adott terület iránt jobban érdeklődőknek tehát melegen ajánlom ezen oldalak megnyitását is.

Irodalom

1. Rang & D'le's Pharmacology. 6th ed., Churchill Livingstone, 2008.
2. WHO report on the global tobacco epidemic. WHO 2019. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241516204>
3. WHO: Tobacco 2022. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tobacco#:~:text=Tobacco%20kills%20more%20than%208,%2D%20and%20middle%20Din come%20countries>
4. **Jha P:** Avoidable global cancer deaths and total deaths from smoking. *Nat Rev Cancer* 2009; **9(9):** 655-64.
5. **Salahuddin S, Prabhakaran D, Roy A:** Pathophysiological Mechanisms of Tobacco-Related CVD. *Glob Heart* 2012; **7:** 113-20.
6. **Unverdorben M, von Holt K, Winkelmann BR:** Smoking and atherosclerotic cardiovascular disease: part II: role of cigarette smoking in cardiovascular disease development. *Biomark Med* 2009; **3:** 617-653.
7. **CDC.** Health Effects of Cigarette Smoking 2021. Available from: https://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/fact_sheets/health_effects/effects_cig_smoking/index.htm
8. **Clark D, 3rd, Cain LR, Blaha MJ és mtsai:** Cigarette Smoking and Subclinical Peripheral Arterial Disease in Blacks of the Jackson Heart Study. *J Am Heart Assoc* 2019; **8:** e010674.
9. **Matsuo R, Ago T, Kiyuna F és mtsai:** Smoking Status and Functional Outcomes After Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 2020; **51:** 846-852.
10. **Aguilar C:** Lung cancer deaths on the rise in two thirds of European countries: European Data Journalism Network; Available from: <https://www.europeandatajournalism.eu/index.php/eng/News/Data-news/Lung-cancer-deaths-on-the-rise-in-two-thirds-of-European-countries>
11. **Dusautoir R, Zarcone G, Verrielle M és mtsai:** Comparison of the chemical composition of aerosols from heated tobacco products, electronic cigarettes and tobacco cigarettes and their toxic impacts on the human bronchial epithelial BEAS-2B cells. *J Hazard Mater* 2021; **401:** 123417.

12. **Babb S, Malarcher A, Schauer G és mtsai:** Quitting Smoking Among Adults – United States, 2000-2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2017; **65**: 1457-1464.
13. **Benowitz NL:** Nicotine addiction. *Prim Care* 1999; **26**: 611-631.
14. **Benowitz NL, Burbank AD:** Cardiovascular toxicity of nicotine: Implications for electronic cigarette use. *Trends Cardiovasc Med* 2016; **26**: 515-23.
15. **Nicotine Poisoning:** Cleveland Clinic; Available from: <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/21582-nicotine-poisoning>.
16. **Drugs.com:** Nicotine Side Effects. 2022. Available from: www.drugs.com/sfx/nicotine-side-effects.html#professional-info
17. **Side effect of nicotine.** Medical gallery of Mikael Häggström, 2014. *WikiJournal of Medicine* 1 (2).
18. **Nicotine Replacement Therapy to Help You Quit Tobacco:** American Cancer Society. Available from: <https://www.cancer.org/healthy/stay-away-from-tobacco/guide-quitting-smoking/nicotine-replacement-therapy.html>.
19. **Oral Nicotine Pouches:** PMI Science. 2022. Available from: <https://www.pmiscience.com/en/products/oral-nicotine-pouches/>.
20. **Snus:** wikipedia; Available from: <https://en.wikipedia.org/wiki/Snus>
21. **E-CIGARETTE, OR VAPING, PRODUCTS VISUAL DICTIONARY.** Center for Disease Control, 2022. Available from: https://www.cdc.gov/tobacco/basic_information/e-cigarettes/pdfs/ecigarette-or-vaping-products-visual-dictionary-508.pdf.
22. **Requirements for Products Made with Non-Tobacco Nicotine** FDA Homepage 2022. Available from: <https://www.fda.gov/tobacco-products/ctp-newsroom/requirements-products-made-non-tobacco-nicotine-take-effect-april-14>.
23. **ELF BAR.** Available from: https://www.vapebarstore.com/elf-bar?infinite_page=4
24. **Schaller JP, Keller D, Poget L és mtsai:** Evaluation of the TobaccoHeating System 2.2. Part 2: Chemical composition, genotoxicity, cytotoxicity, and physical properties of the aerosol. *Regul Toxicol Pharmacol* 2016; **81(2)**: S27-S47.
25. **FDA Authorizes Marketing of IQOS Tobacco Heating System with ‘Reduced Exposure’ Information:** FDA. 2020. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-authorizes-marketing-iqos-tobacco-heating-system-reduced-exposure-information>.
26. **Stephens WE:** Comparing the cancer potencies of emissions from vapourised nicotine products including e-cigarettes with those of tobacco smoke. *Tob Control* 2017. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2017-053808.
27. **Murkett R, Rugh M, Ding B:** Nicotine products relative risk assessment: an updated systematic review and meta-analysis [version 2]. *F1000Research* 2022; **9**: 1225.
28. **Skotsimara G, Antonopoulos AS, Oikonomou E és mtsai:** Cardiovascular effects of electronic cigarettes: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2019; **26(11)**: 1219-1228.
29. **Heiss C:** Electronic cigarettes: Replacing one evil with another? *Eur J Prev Cardiol* 2019; **26(11)**: 1217-1218.
30. **Stanbrook MB, Drazen JM:** Vaping-Induced Lung Disease – A Look Forward by Looking Back. *N Engl J Med* 2020; **382**: 1649-50.
31. **E-cigarette, or Vaping Product, Use Associated Lung Injury (EVALD):** Yale Medicine 2023. Available from: <https://www.yalemedicine.org/conditions/evali>
32. **Rao P, Han DD, Tan K és mtsai:** Comparable Impairment of Vascular Endothelial Function by a Wide Range of Electronic Nicotine Delivery Devices. *Nicotine Tob Res* 2022; **24**: 1055-1062.
33. **van der Plas A, Antunes M, Romero-Kauss A és mtsai:** Ischemic Heart Disease and Chronic Obstructive Pulmonary Disease Hospitalizations in Japan Before and After the Introduction of a Heated Tobacco Product. *Front Public Health* 2022; **10**: 909459.
34. **ELECTRONIC SMOKING DEVICES AND SECOND-HAND AEROSOL:** American Nonsmokers' Right Foundation, 2023. Available from: <https://no-smoke.org/electronic-smoking-devices-secondhand-aerosol/>
35. **In secondhand vape, scientists smell risk.** American Heart Association, 2022. Available from: <https://www.heart.org/en/news/2022/05/31/in-secondhand-vape-scientists-smell-risk>.
36. **Electronic Cigarettes for Smoking Cessation:** Cochrane Living Systematic Review. Centre for Evidence-Base Medicine, 2022. Available from: <https://www.cebm.ox.ac.uk/research/electronic-cigarettes-for-smoking-cessation-cochrane-living-systematic-review-1>
37. **Gallus S, Muttarak R, Franchi M és mtsai:** Why do smokers quit? *Eur J Cancer Prev.* 2013; **22**: 96-101.
38. **Kotseva K, Wood D, De Bacquer D és mtsai EUROASPIRE IV:** A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol* 2016; **23**: 636-648.
39. **Harm reduction:** Wikipedia, Available from: https://en.wikipedia.org/wiki/Harm_reduction.
40. **Final Opinion on electronic cigarettes.** European Commission Public Health, 2021. Available from: https://health.ec.europa.eu/other-pages/health-sc-basic-page/final-opinion-electronic-cigarettes_en.
41. **E-cigarettes in Europe.** ECigIntelligence, Available from: <https://ecigintelligence.com/europe/>.
42. **Tobacco Control Scale.** 2022. Available from: <https://www.tobaccocontrolscale.org/>.
43. **Dohányzás visszaszorítása Magyarországon:** A Magyar Közlöny melléklete, 15/2017. (IV. 3.) EMMI, 2017. Available from: <https://fokuszpont.dohanyzasvisszaszoritasa.hu/>.
44. **Dohányzás Leszokást Támogató Központ:** DLTK, 2020. Available from: www.leszokastamogatas.hu
45. **Leteszem a cigit:** DLTK; Available from: <https://www.leteszamacigit.hu/>.
46. **Ciki a cigi!:** Dohányzás Fókuszpont (EMMI-NISZ); updated 2021.
47. **Az Emberi Erőforrások Minisztériuma egészségügyi szakmai irányelve a dohányzásról való leszokás támogatásáról.** Tüdőgyógyász Tagozat, 2019. Available from: <https://tudogyogyasz.hu/Media/Download/12698>.
48. **Khan DJ:** The Khan review: making smoking obsolete: Office for Health Improvement and Disparities, 2022. Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/the-khan-review-making-smoking-obsolete>

49. **Brown R, Van Godwin J, Page N és mtsai:** Implementation of e-cigarette regulation through the EU Tobacco Products Directive (2016) in Wales, Scotland and England from the perspectives of stakeholders involved in policy introduction and enforcement. *Tob Prevalence* 2021; **7**: 36.
50. Guidance for licensing electronic cigarettes and other inhaled nicotine-containing products as medicines. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, 2022. Available from: <https://www.gov.uk/guidance/licensing-procedure-for-electronic-cigarettes-as-medicines>
51. Smokefree Environments and Regulated Products (Smoked Tobacco) Amendment Bill. New Zealand Government, Available from: <https://legislation.govt.nz/bill/government/2022/0143/latest/LMS708232.html#LMS708229>.
52. **Annual Update of Key Results 2021/22:** New Zealand Health Survey. Manatu Hauora Ministry of Health, Available from: <https://www.health.govt.nz/publication/annual-update-key-results-2021-22-new-zealand-health-survey>.
53. ERS Position Paper on Heated Tobacco Products. European Respiratory Society, 2019. Available from: <https://www.ersnet.org/news-and-features/news/ers-position-paper-on-heated-tobacco-products/>.
54. Az Egészségügyi Szakmai Kollégium Tüdőgyógyászat Tagozat hevített dohánytermékekkel kapcsolatos állásfoglalása: Tüdőgyógyászati Tagozat, 2019. Available from: <https://ojs.mtak.hu/index.php/ime/article/view/8595/6992>.
55. Az Országos Korányi Pulmonológiai Intézet elektronikus cigarettával kapcsolatos állásfoglalása. 2019. Available from: <https://www.leszokastamogatas.hu/wp-content/uploads/2022/01/OKPI-allasfoglalas-az-elektronikus-cigarettaval-kapcsolatban.pdf>.
56. MOTESZ állásfoglalás az elektronikus cigarettáról WEBBeteg.hu: MOTESZ, 2015. <https://www.webbeteg.hu/cikkek/egeszsegugy/18711/motesz-allasfoglalas-az-elektronikus-cigarettarol>.
57. **Krabbe B, Espinola-Klein C, Malyar N és mtsai:** Health effects of e-cigarettes and their use for smoking cessation from a vascular perspective. *Vasa* 2023; **52(2)**: 81-85.
58. Egyes, a füstmentes alternatívák szerepét a dohányzással kapcsolatos ártalmak csökkentésében elismerő egészségügyi szervezetek álláspontjai. Pharmindex-online, 2023. Available from: https://www.pharmindex-online.hu/image/upload/2021/04/Egeszsegugyi_szervezetek_allaspontjai.pdf.
59. **Petke Zs:** Dohányzásról, szenvedélybetegségekről az addiktológus szemével. 2021. Available from: <https://daganatok.hu/tudorak/dohanyzasrol-szenvedelybetegsegekrrol-dr-petke-zsolt>.
60. **Máté G:** A sóvárgás démona. Open Book, 2021.
61. HEATED TOBACCO PRODUCTS A BRIEF. WHO Regular office for Europe, 2020. Available from: https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0008/443663/Heated-tobacco-products-brief-eng.pdf.

Levelezési cím: Dr. Pécsvárady Zsolt
 Pest Megyei Flór Ferenc Kórház. II. Belgyógyászat – Angiológia
 2143 Kistarcsa, Semmelweis tér 1.
 e-mail: pecsvarady.zsolt@florhosp.hu

NSAID-k által okozott
gastroduodenalis fekélyek
megelőzésére!

Noacid[®]

pantoprazol 20 mg, 40 mg

NO REFLUX
NO PROBLEM



Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását!

ÁRINFORMÁCIÓ (PUPHA: Publikus gyógyszertervezés, közzététel dátuma: 2022.10.24.):



Noacid[®] 20 mg gyomornedv-ellenálló tablettá
[https://ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis
&action=show_details&item=27148](https://ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis&action=show_details&item=27148)
Árinformáció: Noacid[®] 20 mg 28x: fogyasztói ár: 573 Ft,
TB támogatás: 196 Ft, térítési díj: 377 Ft



Noacid[®] 40 mg gyomornedv-ellenálló tablettá
[https://ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis
&action=show_details&item=27149](https://ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis&action=show_details&item=27149)
Árinformáció: Noacid[®] 40 mg 28x: fogyasztói ár:
1 095 Ft, TB támogatás: 392 Ft, térítési díj: 703 Ft

Termékeink árváltozásával és rendelkezésével kapcsolatos információkért forduljon orvoslátogató kollégáinkhoz / klinikalátogató kollégáinkhoz illetve ezekről tájékozódhat a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő honlapján: www.neak.gov.hu. Ez a tájékoztató anyag orvosok és gyógyszerészek számára készült. Az Egis Gyógyszergyár Zrt. nem vállal felelősséget a közölt információk illetéktelen felhasználásából eredő következményekért. A termékről további tájékoztatás kapható az orvoslátogatónál / vagy klinikalátogató kollégáinknál található információs anyagokból. Amennyiben termékeink alkalmazása során „Nemkívánatos eseményt” észlel, kérjük, 24 órán belül jelentse a pharmacovigilance@egis.hu e-mail címen vagy a +36-1-803-22-22-es telefonszámon.

További információk:
Egis Gyógyszergyár Zrt. Kardiometabolikus Üzletág,
1134 Budapest, Lehel u. 15. tel.: 06-1-803-2222,
e-mail: marketing@egis.hu, honlap: hu.egis.health
Lezárás dátuma: 2023. 03. 23.



A BELGYÓGYÁSZATI PSZICHOIMMUNOLÓGIA HÁLÓZATELVŰ KÉRDÉSEI

Dr. Lázár Imre

Semmelweis Egyetem, Magatartástudományi Intézet, Orvosi humántudományok kutatócsoport

ÖSSZEFOGLALÁS: *A szerző a pszichoneuroimmunológia (PNI) belgyógyászati vonatkozású kérdéseivel foglalkozik történeti és a biopszichoszociális értelmezési keretet megújító network medicina nézőpontjából. A PNI vonatkozású kórképek szociálpszichológiai értelmezésének élettani alapjait vizsgálva ismerteti a pszichoneuroimmunológiai felismerések gyűjteményeként megismert Solomon-posztulátumok hálózateleméleti aspektusait, majd vizsgálja a neuroimmunmodulációs hálózatok maladaptív szabályozási zavarai kapcsán jelentkező és a főként immunológiai érintettségű daganatos, fertőző, allergiás és autoimmun kórképek pszichoneuroimmunológiai vonatkozásait. A közlemény felhívja a figyelmet a jelenség népegészségügyi jelentőségére és az újkeletű, de ősi orvosi hagyományokat felújító életmóddorvoslás pszichoneuroimmunológiai szempontjaira is. Végül a hálózati orvoslás transzdiszciplináris látásmódjának jegyében a szerző javasolja a szakmaközi együttműködés fokozását a pszichoneuroimmunológiai érintettségű krónikus betegek családorvosi és szakrendelői ellátásában, illetve rehabilitációjában.*

Kulcsszavak: *pszichoneuroimmunológia, neuroimmun allostázis, stresszreziliencia, network medicina, GR receptor változások PNI szerepe, az IL1, IL2 és IL6 mint PNI „hub”-ok, TH1-TH2 shift, immunpatológiai betegségek és a PNI.*

Lázár I: NETWORK ISSUES OF INTERNAL MEDICINE IN PSYCHOIMMUNOLOGICAL CONTEXT

SUMMARY: *The author deals with internal medicine-related issues of psychoneuroimmunology (PNI) from the perspective of history of psychosomatics and the network medicine, which renews the bio-psychosocial explanatory model. Examining the physiological basis of the socio-psycho-immunological interpretation of PNI-related pathologies, he describes the network-theoretic aspects of Solomon's postulates, known as a collection of psychoimmunology findings, and then examines the psychoimmunological aspects of tumor, infectious, allergic and autoimmune pathologies that occur in connection with maladaptive regulation disorders of the neuroimmune modulation networks and are mainly immunologically involved. The article draws attention to the public health significance of the phenomenon and to the psychoimmunological aspects of lifestyle medicine, which renews the newly recognised but ancient medical principles in PNI context. Finally, in line with the transdisciplinary vision of network medicine, the author recommends the enhancement of interprofessional cooperation in the care and rehabilitation of chronic patients with psychoimmunological involvement in family medicine and specialist clinics.*

Keywords: *psychoneuroimmunology (PNI), neuroimmune allostasis, resilience, network medicine, the role of GR receptor changes in PNI, IL1, IL2 and IL6 as PNI "hubs", TH1-TH2 shift, social-psychophysiology, PNI of immunopathological diseases*

Magy Belorv Arch 2023; 76: 74–100.

„A helyénvaló csendes és vig elme a testet egészségben tartja, azonban a felettébb való harag és a nagy búsulás az egész vért az emberben összesíti, melankóliára változtatja, és az érzékenységeknek fundamentumát az agyvelőben mintegy méreggel futja be.”

Pax animae azaz a lélek békességéről
Pápai Páriz Ferenc, Kolozsvár, 1680

Ez az idézet szerepelt az épp harminc éve kiadott Pszichoneuroimmunológia¹ kötet élén, amely idézet azután körbejárta a világot, mivel Margaret Kemény fordításában, az erdélyi orvos-polihisztor Pápai Páriz Ferenc

sorait G. F. Solomon pszichoneuroimmunológiai posztulátum-gyűjteményének előszavába² illesztette.

A pszichoneuroimmunológia egyik alapító atyjának tekinthető Solomont nem véletlenül érintették meg a

barokk orvosgondolkodó pszichoszomatikus érzékenységtű sorai.

A „felettebb való harag”, a krónikus ellenségesség valóban kardiovaszkuláris kockázati tényező és a fokozottan termelt proinflammatorikus citokinek, az IL-1, az IL-6 és TNF-alfa pedig a depresszió gyulladáso elmélete szerint melankóliát, azaz depressziót válthatnak ki.

A pszichoneuroimmunológia tudománya az idegrendszer, a belső elválasztású mirigyek és az immunrendszer közötti evolúciósan rögzült hálózatos információk kapcsolatokon alapul.

A transzmitterek, citokinek, miokinek, hormonok és neuropeptidek által többirányú szabályozási kört záró folyamatok összekapcsolódása, csakúgy, mint a neuroimmun folyamatok szervezetszintű integráltsága igazolja, hogy egységes neuroimmun biológiai folyamatokról beszélhetünk. Ezek a folyamatok teszik lehetővé, hogy a szervezet a nagy fokú vagy tartósan megterhelő stresszorok kórtani következményeit a HHM tengely, hormonok, a vegetatív idegrendszer, a citokinek és más rendszerek megváltoztatásával az allostázis³ révén, azaz a megváltozott körülmények között ezúton fenntartott homeosztázis által mérsékelje. Az allostázis kimerülése vagy szélsőséges jelentkezése azonban további kórfolyamatokhoz vezet.

Ha neuroimmun stresszfolyamatokról beszélhetünk, akkor a pszichoimmunológia számára a *neuroimmun allostázis* is értelmezhető. Az allostázis kórtana a megjósolhatatlan, kontrollálhatatlan helyzetekre, veszteségre, próbatételre vagy a társas hierarchiában beálló változásra adott és az idegi, endokrin és immunhálózatok érintettségével zajló válaszfolyamatok („allostatic overload”) túlterhelésén, diszfunkcióján alapul. Mivel ez az adaptív válasz fokozott fizikai igénybevétellel jár, a stresszrendszer hosszan tartó aktiválása allostatis terheléshez („kopáshoz”) vezet, ami számos betegség kockázatát növeli. Az allostázis személyes dinamikájára jellemző sajátosság az egyéni *stressz-reziliencia*⁴. A reziliencia azt a tulajdonságot vagy helyesebben képességet jelöli, hogy az ember gyorsan vissza tudja nyerni eredeti, jó állapotát testi-lelki szenvedés, illetve nehéz élethelyzetek átélése után.

A rendszerbiológia szemszögéből tehát a stresszor a *hálózatok hálózataként* szerveződő dinamikus, biopszichoszociális rendszert az egyik fázisból, „attraktor medencéből” egy másik állapotba viszi át. Maga az attraktor medence olyan állapotok halmaza, amelyek felé egy rendszer hajlamos fejlődni, a rendszer kiindulási feltételeinek széles körű jellemzői közepette. A „hálózatok hálózataként” működő dinamikus stresszbiológiai rendszer nemcsak a stresszornak nevezhető környezeti perturbációktól függ, de függ a stressz alanyának genetikus jellemzőitől, személyiségétől, alkattól, emlékeitől, megküzdési mintázataitól, élettani állapotától.

A rezilienciát jellemző *allostatis score* részét képezheti az éjszaka gyűjtött vizelet kortizol-, adrena-

lin- és noradrenalin-, illetve a szérum DHEA-S értéke, és a PNI mutatók közül a CRP, az IL1, és IL-6, a TNF-alfa vagy a fibrinogén. Mindez kapcsolatot mutat a gyermekkori szegénységgel, a munkahelyi kimerültséggel, pszichoszociális mutatókkal és így a biopszichoszociális rendszerállapotok immanens mutatójának tekinthető.

A neuroimmun stressz vizsgálata – Berczi István és Szentiványi Andor névadása nyomán – a biológia új kutatási területe lett *neuroimmun biológia*⁵ részeként. A pszichoimmunológiai betegségekben a *neuroimmun adaptáció* zavarai fontos szerepet játszanak. A neuroimmun adaptációt a magzati élet és a kora gyermekkor kritikus időszakában jelentkező traumatizáció egy életre befolyásolhatja, ami aztán befolyásolja a stresszre adott válaszokat felnőttkorban, és a pszichés stressz permisszív befolyást gyakorolhat a krónikus gyulladáso betegségekre, az autoimmun és allergiás kórképekre, a fertőző betegségekre, a rákra és a szív- és érrendszeri betegségekre is.⁶

Az ún. betegségmagatartás („sickness behavior”) is az összeszövődött immunológiai és neurofiziológiai folyamatok összefüggéseiben tárul elénk, és az alvással neuroimmunológiai vonatkozásai miatt is fontos egészséglélektani jelentőséget nyert.

A pszichoszomatika más néven szereplő irányzatai, mint a *magatartásorvostan*, *klinikai pszichofiziológia*, *stressz medicina* vagy az ún. „mind-body” gyógyítás számára is magyarázó modellt kínál a pszichoimmunológia és a neuroimmunmoduláció kórélettana.

A neuroimmunomoduláció anatómiai és (kór)élettani alapjainak feltárását követően a pszichoneuroimmunológia (PNI) részévé váltak a magatartásorvostani összefüggésben értelmezhető immunológiai patomechanizmusú kórképek, amelyek klinikai horizontját összegző munkák a kilencvenes évek elején jelentek meg.^{1,7}

Mindezek alapján a pszichoimmunológia klinikuma szorosan kapcsolódik a stresszmedicinához, és nem túlzó, ha paradigmaalapját Selye Jánoshoz és klinikumát Alexander Ferenc pszichoszomatikus belgyógyászatahoz kötjük.

A klinikai pszichoimmunológia így Selye és Alexander felismerései kései szintézisének is tekinthető, amely a belgyógyászati pszichoszomatika alapját képezi. A pszichoszomatika klinikuma ma ezeken a bizonyítékalapú neuroimmun biológiai alapokon fejlődik.⁸

Selye a pszichoimmunológia élettani alapjait tárta fel, amikor a környezeti stresszorra adott aspecifikus válaszban felfigyelt a *mellékvese megnagyobbodására*, *fokozott aktivitására* és a glükokortikoidok által kiváltott *thymolymphatis involúcióra* és a *gyomorfekélyre*, így fölfedte a stresszhatás alá kerülő célszerv, a *neuroendokrin* és az *immunrendszer közötti hálózatos kapcsolatot*. Selye éppen az *aspecifikus tényezők* nyíróerőinek adaptációs tartalékokat kimerítő hatásában látta sok-sok betegség magyarázatát, nem véletlen, hogy az ún. stresszmedicina ma a pszichoszomatikus

orvoslás egyik lehetséges elnevezése, és a klinikai pszichoimmunológiával is szoros kapcsolatban áll.

Alexander elévülhetetlen érdeme, hogy megelőlegezte a klinikai pszichoimmunológia nozológiai tartományát, fölvetve az immunrendszer érintettségét hordozó belgyógyászati betegségek pszichoszomatikus alkatát. Az allergia (asthma bronchiale, allergiás bőrbetegségek), az autoimmun kórképek, krónikus gyulladásos betegségek (rheumatoid arthritis, Crohn-betegség és a colitis ulcerosa, autoimmun thyreoiditis) részét képezik az 1950-ben megjelent Psychosomatic Medicine című munkában szereplő kórképkörnek.

Alexander konfliktusspecifikus megközelítése a stressz aspecifikus elmélete helyett inkább a vegetatív idegrendszer konfliktusspecifikus válaszmódjára fókuszáló látásmódot kínált. A gátolt dühöt a keringési rendszer válaszával, a függő, segítségkérő magatartást a táplálkozási rendszer működési zavarával, a függőség és a szexuális kívánás közötti konfliktust légzési funkciók zavarával kötötte össze. Konfliktusspecifikus kórképi alakzatokat alkotott, ahol összekapcsolódott az asthma és a gyermek anyja elvesztésétől érzett félelme, és a hypertonia mint a saját agresszivitás kontrolljának nehézségeit kísérő válaszmód jelent meg. Alexander az arthritist tiltakozásként látta a szülői uralkodás, mozgáskorlátozás ellen, míg a gyomorfekély a függőség, illetve függetlenségi vágy közötti összefüggést hordozta.

Elméletében a *kulcskonfliktus* által érzékenyített pszichofiziológiai „előmintázat” alapozza meg a traumatizáló pszichoszociális környezeti ingerre adott kóros következményekkel járó válaszreakciót, amely jelentéstartalmú tünetekhez vezet. Ugyanakkor Alexander pszichoanalitikus alapzatú elmélete távolságot tartott a pszichoimmunológia személyiségfüggő elméleteit megelőlegező, Helen Flandres Dunbar által képviselt elmélettel, a betegségekre kockázatot jelentő személyiségmintázatok teóriájával szemben. A kockázati személyiség feltevése a „cancer prone”, illetve „immun-suppression prone” személyiség elméletei kapcsán terjedt el a pszichoimmunológiai irodalomban. Az ún. agressziógátolt, fokozott megfelelésigénnyel jellemezhető személyiségmintázatot mind Temoshok (C típusú személyiség, C típusú megküzdési mód), mind Grossarth-Maticsek és Hans Eysenck (I-es típusú személyiség) is kapcsolatba hozta a rákbetegség emelkedett kockázatával, kedvezőtlenebb lefolyásával.

A pszichoimmunológia magyar előfutárai

A fentiek szellemében Selye és Alexander munkássága a mai klinikai pszichoimmunológia paradigmáját megalapozta. De a pszichoimmunológia és a stresszmedicina szoros kapcsolatából is adódik, hogy az előfutárok között a stressz kórtanának magyar kutatói is megemlítendők.

Az erdélyi kutatóorvos, hematológus Hadnagy Csaba nevére találunk a negyvenes években az „affektleukocytosis” kutatói között. A később Amerikába emigráló

Szentiványi Andor az ötvenes évek közepén neuroimmun érvényű vizsgálatával igazolta azt, hogy a hypothalamus elülső részének átvágása megakadályozza a lószérumra adott anafilaxiás választ a kísérleti állatban. Az ötvenes évek végén ifj. Jancsó Miklós hívta fel kísérleteivel a figyelmet arra, hogy számolnunk kell egy *neuroimmun hálózat* létezésével. A Selye-tanítványok közül Berczi István és Nagy Éva az endokrin immunológia úttörői között említendők, míg az itthon kutató Bertók Lóránt a veleszületett immunitás kutatásának területén ért el úttörő eredményeket. Bohus Béla Hollandiában az elsők között igazolta az etológiai gyökerű szociálpszichoimmunológiai összefüggések létét a szociális hierarchia és az immunkompetencia közötti összefüggések igazolásával.

A pszichoimmunológia alapvetését elvégző kutatók köréhez tartozott Németh György, és a nyolcvanas években induló hazai stresszélettan és neuroimmunmoduláció kutatói között, a teljesség igénye nélkül, említünk kell Nyakas Csaba, Endróczy Elemér, Korányi Lajos, Szelényi Judit, Vizi Szilveszter, Ilia Elenkov, Fóris Gabriella, Guseo András nevét is.

Belgyógyászati pszichoimmunológia hálózatelvű alapon

Ahogy fent idéztük, ifj. Jancsó Miklós, az axonreflex kutatója az ötvenes évek végén megjósolta a neuroimmun hálózat létét. A központi idegrendszer (CNS) és az immunrendszer morfológiájában ugyan két eltérő, de egymással kommunikálni képes szuperrendszernek tekinthető, mely egyaránt érzékeli a környezeti ingereket, megfelelő válaszokat generál, és ezt a tudást képes memóriájában tárolni, így a szervezet felkészült az ingerekkel történő ismételt találkozásra, és folyamatosan alkalmazkodik környezetéhez. A két élettani alrendszer közös evolúciója, a mediátorok közös használata, sőt, közös információs láncolatokba szerveződése, az adaptív és maladaptív mintázatokban összekapcsolódó szabályozási hálózataik közös értelmezési tartományt jelölnek ki. Tehát nemcsak párbeszédéről és fordítási mechanizmusokról, hanem közös *neuroimmun biokémiai nyelvről*⁹ van szó. Az immunrendszer összefügg a szervezet szinte minden más alrendszerével. Citokineket és citokinreceptorokat nemcsak az immunsejtek képesek létrehozni és felszabadítani, hanem például endokrin- és idegsejtek és izomsejtek is termelnek. Megfordítva, ez vonatkozik az immunsejtek által termelt hormonokra, hormonreceptorokra, neurotranszmitterekre, neuropeptidekre és receptoraikra is.

A *neuroimmun stressz* jelensége és a betegségmagatartás alapján ugyanilyen indokolt közös neuroendokrin-immun hálózatról gondolkodnunk, aminek nagy gyakorlati jelentősége, hogy általa a szűken szomatikus folyamatoknak tekintett kórképeket pszichofiziológiai kontextusban is értelmezhetjük.

Ma már nemcsak a Selyéhez köthető HHM (hypothalamus-hypophysis-mellékvesekéreg) tengelyt, és a

Cannonhoz köthető locus coeruleus (LC)-noradrenalin tengely (szimpatikus idegrendszer) révén zajló stressz folyamatokat tekintjük a stressz neuroendokrin központjának, hanem hozzájuk kell kapcsolnunk a pszichológiai stresszorokat közvetítő, a prefrontális kéregben zajló és a limbikus rendszeri minősítő folyamatokat szervező idegi központok hálózatát is.

A szociálpszichoimmunológiai súlyú pszichoszociális stresszfolyamatok kutatása során fény derült további idegi központok szerepére. Muscatell és munkatársai¹⁰ 31 egyén vizsgálatával igazolták, hogy a saját észlelt/vélt alacsonyabb szociális státusz magasabb proinflammatorikus citokinekkal (IL-6) társul, és ebben az MRI-vizsgálat nyomán a *dorsomedialis prefrontalis kéreg* (DMPFC) aktivitása lehet közvetítő tényező.

A DMPFC hálózati kulcsszerepet játszik az ún. *mentalizáló network*ben, amely a mások gondolatait, érzéseit modellező agyi folyamatok során éppúgy aktív, mint az ezzel a folyamattal is kapcsolatos szociális státusz értékelésekor.

A szociálpszichoimmunológiai megközelítés tehát többretegű hálózati elemzést igényel a kórfolyamatok megértésben, ezért az ún. network medicina a belgyógyászat és a magatartásorvoslás közeledésében, diagnosztikai, terápiás és intézményi értelemben is egy újabb fejezetet nyithat.¹¹ Valójában a személyközpontú orvoslás nem is képzelhető el nélkül a szintézis nélkül. A nagy orvos-író, Németh László közel száz esztendeje alkantani tanulmányában így írt erről az egységről:

„Egy egység ez a három szerv; a vegetatív idegrendszer az egyéniség befelé, az elme: a kifelé fordított frontja. A belső szekréció serkenti és összhangba hozza őket. Ez a három szerv egymás közt sokszorosan összebogozva, a test kormányzója.”

Ez a szemlélet közel áll a network medicina látásmódjához, amelynek egyebek mellett célja a *hálózatképző interaktomok*, például egy adott sejtben a molekuláris kölcsönhatások teljes halmazának azonosítása. Hálózati kórtani logikát követ az agy, a hormonszervek, az immunrendszer közötti kapcsolatok, az élettani hálózatok kutatása, amelyek feltárása a szintközi „interaktomok” térképezési feladata. A betegséghez tartozó hálózati mintázatok és a releváns kapcsolati ösvények felderítése is ilyen térképezési feladat. Valószínűleg épp így szükség van a szociálpszichoimmunológiai ösvények elemzésére is a térképezhető hálózati viszonyrendszer feltárásához.

Az elhúzódó konfliktusok, az ellenségesség kardiovaszkuláris kockázati szerepét a pszichoimmunológiai tájékozódás körébe vonja, hogy az ellenségesség kedvezőtlen hatást gyakorol a gyulladási folyamatokra is, amit a CRP és az IL-6 eltérések jeleznek.¹² Miller és munkatársai¹³ határozott összefüggést találtak a konfliktus kezelésekor jelentkező hosztilis, cinikus attitűd és magatartás és a kardiovaszkuláris válasz, a kortizol és az immuneltérések között.

A szociális stresszorok a gyulladási mediátorokat is serkentik, szisztémás gyulladást keltenek a szervezetben. Denson és munkatársai¹⁴ a társas konfliktus, visszautasítás vagy kirekesztés jelentős gyulladáskeltő hatására hívta fel a figyelmet.

A kiterjesztett szociopszichofiziológiai vagy szocioszomatikus hálózatokban¹⁵ is azonosítanunk kell minden réteg szuverén csomóponthálózatát. Ennek csomópontjai lehetnek jelentős epizodikus vagy tartós élet-történeti mozzanatok, mint a korai anya-gyermek kapcsolati trauma¹⁶, az ártalmas gyermekkori pszichoszociális tapasztalatok (ACE)¹⁷, a késői tárgyvesztés, a tartós házastársi vagy munkahelyi konfliktusok, a traumatikus életesemények. Hálózati jelentősége van a stresszteli szituációk mellett a szimbolikus vagy éppen fizikai stresszoroknak is, melynek hatását agyi neurofiziológiai, illetve neuroimmunbiológiai hálózatok mediátorai közvetítik. A társadalmi hierarchia, a dominancia és alávetettség viszonyok, a társas támogatottság pszichoimmunológiai dinamikájának megfelelően a *közösségi hálózatok* is befolyásolhatják a pszichofiziológiai hálózatokat. Az alávetettség, a szegény, a veszteség vagy a szociális támogatás, a kontroll és az öröm mentális reprezentációi a neuroendokrin-immun információs pályákon keresztül hatnak az immunfolyamatokra, a kórtörténésekre.¹⁸

A szomatikus neuroimmun hálózat élei és csomópontjai az agyi idegközpontok, idegrostok, neuromediátorok, citokinek, receptorok és kinázok, genomikus alélszakaszok. E tényezők kapcsolatrendszere, többirányú befolyási pályái és a szociális, személyiségi, illetve a szervezeti hálózatjellemezők a hálózatok hálózatának elemzését igényli, amihez biopszichoszociális szemléletre van szükség, így a rizikótényezők azonosíthatók, a betegségek kialakulásának dinamikája, zajlása közötti kapcsolatok feltárhatók.

A neuroendokrin-immun hálózat

Az idegrendszer és az immunrendszer között a beidegzés „huzalozott” kapcsolataival mellett az immunsejteken található neurotranszmitter, neuropeptid és hormon receptorok léte teremti meg a hálózatképző információs kapcsolatokat, és ez fordítva is igaz, hiszen a környéki és a központi idegrendszer is fogad IL-1, IL-6 citokin közvetítésű információt, és sőt az idegsejtek maguk is kommunikálnak ezekkel az interleukinokkal. A citokinek hozzávetőlegesen a következő T-helper (TH) rendszerekhez vannak hozzárendelve: a celluláris TH1 típusú (TH1) rendszer, amely a TH1 citokinek (pl. IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, gamma-IFN, TNF-alfa) képződésével és felszabadulásával jár és pl. küzd az intracelluláris, főleg vírusfertőzésekkel és a degenerált sejtekkel szemben; a humorális TH 2 típusú (TH2) sejtvonal a TH2 citokinekkal (pl. IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13) jellemezhető, amelyek többek között az allergiás reakciókért, humorális közvetítésű autoimmun kórképekért (autoimmun hemolitikus anaemia, SLE), a mastocytá

degranulációért, allergiás válaszáért felelősek, és az TH17-sejtvonal által termelt IL-17A, IL-17 F, és IL-22 citokinek az extracelluláris baktériumok, gombák elleni védekezésben és az autoimmun betegségek kórfolyamataiban játszhatnak szerepet. Az e citokinek arányait befolyásoló pszichofiziológiai behatások egyaránt érinthetik a védekezést és a kórfolyamatokat is. Az IL-4, IL-6, IL-7, IL-15 forrása lehet az aktív izomszövet is. A neuroendokrin-immun kapcsolatok döntő szerepet kapnak a stresszfolyamatokban, aminek két fő kommunikációs tengelyét a hypothalamus-hypophysis-mellékvesekéreg (HHM) tengely és a locus coeruleus-noradrenerg (LC/NA) idegi pályák képezik. Ha valaki akutan szembesül pszichológiailag stresszes helyzettel, az első lépés a SAM (szimpatiko-adrenomedullaris) rendszer aktiválása és a paraszimpatikus aktivitás csökkentése. Az azonnali immunvédelmet fokozó hatásnak tekinthetjük a transzkripciós faktor NF kappaB-sejtek (NF- κ B) noradrenerg-mediált stimulációját¹⁹, a proinflammatorikus citokinek (IL-1, TNF- α , gamma-IFN) termelésének fokozását, és a gyulladós sejtek (macrophagok, NK-sejtek, CDS-szuppresszor/citotoxikus T-sejtek) számának és aktivitásának fokozását.²⁰

A nem specifikus gyulladós aktivitásnak a stressz által okozott szisztémás fokozódása azonban nemcsak pozitív védőhatást fejt ki, hanem túl erős és elhúzódo felszabadulási aktivitás esetén a saját szervezetre is káros lehet, és hosszú távon hozzájárulhat krónikus gyulladós folyamatok kialakulásához. Ezért a HHM tengely aktiválódása egyben védőtényezőnek is tekinthető a kortizol gyulladáscsökkentő szerepe miatt. A kortizol gátolja a stresszel összefüggő gyulladós aktivitást azáltal, hogy intracellularisan az NK-sejtek, monocyták vagy macrophagok glükokortikoid receptorain (GR) hatva a GR ligált transzkripciós faktor az adott immunsejt magvában megakadályozza a proinflammatorikus citokinek gén-expresszióját az NF-KB-hoz való kötődés révén. Mindez főként a nyugalmi és még nem aktív immunsejteket érinti, míg a már megindult, az antigén iránti nagy affinitású védekezési reakciót nem gátolja. Ez alatt a paraszimpatikus idegrendszer folyamatosan érzékeli a perifériás gyulladós aktivitást az afferens idegvégződéseken keresztül („immunológiai 6. érzék”)²¹, továbbítja ezt az információt a központi idegrendszernek (beleértve a nucleus tractus solit-t is), majd reflexszerűen elnyomja a gyulladós aktivitást az NF- κ B aktivitás gátlásával az efferens kolinerger idegrostokon keresztül (»gyulladós reflex«). Ehhez hozzájárulhat az is, hogy a paraszimpatikus idegrendszer a reticularis formációhoz és a locus coeruleushoz fűződő kapcsolatain keresztül aktiválja a HHM (hypothalamus-hypophysis-mellékvese kéreg) tengelyt, és így befolyásolja a neuroendokrin rendszer szisztémás gyulladáscsökkentő hatását.²²

Mivel a kortizol csökkenti a proinflammatorikus TH1 immunaktivitást, a TH1 és TH2 citokinek pedig kölcsönösen gátolják egymás képződését, a kortizollal

összefüggő TH1-szuppresszió növeli a gyulladásgátló TH2 aktivitást, és a TH1 immunitás csökken, a TH2 immunitás pedig nő. Ez különösen felerősödik a krónikus stressz, és tartós HHM aktiváció esetén.

Krónikus stressz esetén a szervezet sejtjei folyamatosan megnövekedett kortizolszinttel szembesülnek, ami glükokortikoidrezisztenciához vezethet a GR csökkent aktivitása miatt. Ez csökkenti a kortizol GR-függő centrális negatív visszacsatolási szabályozását, ami azt eredményezi, hogy hosszabb időn keresztül nagyobb mennyiségű kortizol szabadul fel a mellékvesekéregből.

Ezt az állapotot *stresszhez kapcsolódó hypercortisolismusnak* nevezik²³. Immunológiailag a krónikus stresszel összefüggő megnövekedett kortizolszint a TH1/TH2 tartós eltolódásával jár. Mivel a celluláris TH1 immunitás fontos a vírusfertőzések és a degenerált sejtek elleni küzdelemben, és jelentős szerepet játszik a sebgyógyulásban, a celluláris TH1 immunitás tartós csökkenése a krónikus stresszben az érintett egyént fogékonyabbá teszi a vírusos betegségekre és a rákra. Másrészt, mivel a humorális TH2 immunitás növekedése proallergiás immunhelyzetet jelent, a stresszhez kapcsolódó hypercortisolismus az allergiás betegség kialakulásának fokozott kockázatával jár.

Bizonyos autoimmun betegségek (pl. szisztémás lupus erythematosus, autoimmun hemolitikus anaemia) előfordulása is összefüggésbe hozható a fokozott TH2 immunaktivitással²⁴. A neuroimmunomodulációs modell az ideg- és immunsejtek közötti információs köteték mellett az intracellularis, sejtszintű és szervközi információs pályák többszörösen hurkolódó, többretegű pályarendszerének felfejtését is magába foglalja. Az endokrin-immun kapcsolatok sok centrális nodusszal, csomóponttal rendelkeznek, de közülük kiténtett *hubszerű* szerepe van a corticotrop releasing faktornak (CRH-nak) és a kortizolnak.

A hálózati folyamatok többirányúsága, gyakran „upward/downward” kettősége is erősíti a belgyógyászat és a pszichoimmunológia gondolkodásmód közelítésének szükségességét a network medicinális megközelítésben. A felfelé irányuló okság és a lefelé irányuló okság mentén értelmezett hálózati folyamatok bidirekcionális, vesztes köröket is eredményezhetnek. A molekuláris hálózatok mélyén ez a belülről-alulról ható, „upward” okságot meghatározó genetikai háttér is kijelöl genotípus-fenotípus viszonyrendszeret, melyet a „felülről-kívülről” ható epigenetikai mechanizmusok, a metiláció és acetiláció révén érvényesülő környezeti hatások foglalhatnak a „downward” okság hálózataiba.

Szociálpszichoimmunológiai hálózatok

A szociálpszichés réteg hálózataiban lélektanilag jelentésteltett személyközi történések viszonylatait tárjuk fel, amely a személy számára gyakran nehezen érthető traumákat, alávetettség vagy kontrollvesztettség érze-

tet teremtenek, krónikus pszichoszociális stresszorként működnek. A lélek mélyében a helyzetértékelés, az alexitímia, vagy szociális inhibíció, a C típusú személyiség lélektani hálózatmintái fordítják fokozott HHM aktivitássá, magas arousallá, fokozott LC/NAerg aktivitássá mindezt, hogy aztán a citokinek által szervezett immunsejthálózat zavaraiiban öltön a társaslélektani dráma testet. A szomatikus mélyben visszaforduló ok-sági lánc a sejtmagban megváltozott proteinszintézis nyomán termelődő IL-1, IL-6 közvetítésével aztán eléri a központi idegrendszert, és máris lélektani hálózati mintákra íródik át a molekuláris hálózatban észlelt változás, és kialakul az érületi, élményi és viselkedéses állapotként megélt depresszió. Ez a motivációs, hangulati-viselkedéses mintázat aztán a szociális hálózatokban megélt dinamikus pozíció zavaraiiban (mikromániás tartalmak, csökkent motiváció, munkahelyi megfelelés hiánya, kiégettség, családi konfliktusok, szocio-ökonomiai státuszvesztés) rezeg tovább. A hálózatelvi elemzés mindezen jelenségeket a genomikus alapokig mélyítheti.

A genetikus alapoknál lehetőségünk van az öröklődési változatok azonosítására, a nukleotid szintű polimorfizmus (SNP) elemzésére, amely jósolhatóvá teheti a szociális stresszre adott gyulladásoos válaszok intenzitását. Az ilyen érdeklődés egyik célpontja az IL-6-ért felelős promoter gén regulátoros szakaszának polimorfizmusa, (rs1800795). Fishman például genetikailag meghatározott eltérést talált a pszichoszociális stresszorra adott IL-6 válasz különbségeire.²⁵ Ennek külön jelentőségét adja, hogy a személy IL-6 genotípusa így befolyásolhatja a pszichoszociális tényezők nyomán fokozottan termelődő IL-6 szerepét az ischaemiás szívbetegségek kialakulásában. Hasonló hálózati marker lehet az rs1800795 G, amely a ránézve homozigóta egyénekben megnőtt mortalitással, 2,8 évvel rövidebb várható élettartammal jár együtt, míg a C-allél hordozóknál nincs ilyen kockázat.²⁶ Így a genomikus szint és a társas környezeti és pszichoszociális hálózatok összekapcsolódnak. A genetikai polimorfizmus azonban csak az expresszált gének esetében jut szerephez. A transzkriptomák a genetikus és molekuláris hálózatok kölcsönhatásában fontosak, hub jellegű szerepet játszanak.

Fontos támadáspontnak tekinthető az NFkappa B-ért felelős mRNS aktivitásának szintje. A különböző pszichoszociális stresszorok nyomán számos nagyságrendű azoknak a géneknek a száma, amelyek a szociális izoláció, státusz különbségek, magas személyközi stresszor hatások nyomán közvetítő szerephez juthatnak Chen és munkatársai²⁷ és Miller, Rohleder és Cole²⁸ szerint. Ilyen mintázat például az ún. CTRA (conserved transcriptional response to adversity), amely valójában egy a fenyegető környezeti stresszorra adott, evolúciósan rögzült válasz, allosztatikus mintázat.

A fenyegető környezeti ingerek által kiváltott agyi neuroendokrin történések képesek előkészületi, moz-

gósító hatást (preparatory pathogen host defense) gyakorolni a veleszületett immunrendszerre, ennek nyomán a veleszületett immunrendszer sejtjeinek redisztribúcióját, és a kitett területek felé vándorlását észleljük, ami gyorsíthatja a sebgyógyulást, a kórokozók elleni helyi védelmet. Ezt a választ már a ragadozók pusztája jelenléte, vagy erősen konfliktusos helyzet kialakulása is kiválthatja. Slavich és Cole²⁹ szerint olyan evolúciós örökség a natív immunitás mozgósítása, amelyet társas konfliktusok, elutasítás, izoláció, kirekesztés, szimbolikus fenyegetések is kiválthatnak.

Az előrevetítés kapcsolódhat a félelmi és szorongás érületi állapotokhoz, és a kérgi és kéregalatti tudatos és tudattalan folyamatok magukban is képesek neuroimmun válasz kiváltására. Ehhez az amygdala és a hozzá kapcsolódó figyelmi, tanulás és arousal jelenségek is hozzájárulnak felerősítve az endokrin és vegetatív idegrendszeri aktivitást.

Az előrevetített események „vélelme”, a kínzó, rágódásra készítő ruminatív gondolatok és a képzeleti tevékenység ugyanazon agyi hálózatokon működik, mint a szenzoros információkon alapuló idegi aktivitás. Így a jelentős események tapasztalatalapú elővételzése képes a neuroendokrin szabályozás befolyásolására.

A ventromedialis prefrontal cortex (VMPFC) fontos szerepet játszik a dominanciajelek észlelésében és értékelésében. A VMPFC sérülése a szociális hierarchia iránti érzéketlenséghez és a kor és a nem iránti tisztelet hiányához vezet. Az amygdala a dominancia érzékelésében integratív szerepet játszik.

A másik kitüntetett terület a szociális normákkal kapcsolatos viselkedés szervezéséért és a szociális kontextus értékeléséért felelős laterális prefrontalis kéreg (LPFC). Ez a kérgi terület integrálja a szociális hierarchiát illető információkat az intraparietális sulcus, a hippocampus és a VMPFC felől, és az adaptív magatartás szervezéséért felelős. A LPFC komoly anatómiai kapcsolatokkal rendelkezik, amelyek összekötik azt amygdalával, a hypothalamussal és a periaqueductalis szürkeállománnyal, így eléri az immunfolyamatokat érintő stresszpályákat. Funkcionális szempontból nemcsak az empátia és mentalizáció miatt fontos, de részét képezi az ún. „*averzív erősítő*” hálózatnak, amely fenyegető szociális stresszhatások esetén aktiválja a megfelelő limbikus területeket.

Ilyen tekintetben a pszichoszociális fenyegetettség veszély minősítésében, illetve a domináns személyek felől érkező értékelő-kritikai, elutasító, kirekesztő és büntető szociális impulzusok feldolgozásában az *averzív erősítő* neurológiai hálózatnak nagy, pszichoimmun következményekkel járó szerepe van.

Krónikus szociális izoláció, elhúzódoo gyászreakció, poszttraumás stressz állapot esetén a gyulladáscsökkentő hatást közvetítő glükokortikoid receptor (GR) csökkent aktivitása észlelhető. Az ún. környezeti kihívásokra adott *konzervált transzkripciós választ* (CTRA) egyaránt kiváltja a fenyegető, stresszteli vagy

tartósan bizonytalan kihívás, ahogy ezt Antoni³⁰ beszámolójából megismerhetjük. A fenyegető özvegység, traumás stressz, szociális izoláció, alacsony szocioökonómiai státusz vagy félelemkeltő iatrogén szóártalom mind pro-inflammatorikus transzkriptív eltérést okozhat.

Kísérletes állatmodellekben a CTRA választ a szociális instabilitás, az alacsony rangsorbeli helyzet, és az ismételt vert helyzet is előidézi. Ezek a kihívások az extracelluláris patogénekkal, bakteriális fertőzésekkel szembeni gyulladáshoz immunválaszért felelős gének aktivitását fokozzák, míg az intracelluláris kórokozók szemben antivirális immunválaszért felelős géneket gátolják. Mindennek szelekciós evolúciós értékét jelzi, hogy az aktuális fizikai veszélyeztetettség fokozza a CTRA-t, a sebgyógyulást is segítő, fertőzésre adott választ. De jól látható a megfigyelésekből, a CTRA-t aktiválja a mindennapi életben adódó szimbolikus szociális, anticipált vagy elképzelt veszélyhelyzetek sora. Elhúzódó valós vagy vélt veszély esetén vagy tartós szociális, illetve fizikai fenyegetettség esetén azonban glükokortikoidrezisztencia alakulhat ki, amely súlyosbodó gyulladáshoz, depresszióhoz vezethet. Ugyanakkor a viselkedésterápiás stresszkezelő programok képesek rákos betegek körében a CTRA válasz mérséklésére, és az ilyen betegekben az alacsonyabb CTRA válasz hosszabb betegségmentes túlélésel társul.

A *pszichoimmunológiai kogníció* szinergiásan kapcsolott kognitív rendszerek evolúciósan kialakult, adaptív mintázatainak összessége. Hasonló figyelem illeti az asthma, a poszttraumás stressz állapotok, illetve az egyes rákos betegségek, mint az emlőrák és az ováriumrák során megfigyelt genomszintű transzkripciós változásokat

A neuroendokrin-immun hálózatokat valós „kisvilágú” hálózatoknak tekinthetjük, amelyekben a legtöbb csomópont nem szomszédja egymásnak, de bármely adott csomópont szomszédai valószínűleg egymás szomszédai és a legtöbb csomópont mindenhol elérhető kisszámú ugrással vagy lépéssel. Valójában néhány, sok kapcsolattal rendelkező hub tartja össze a hálózatot magát.

A szociálpszichoimmunológia ezért a neurális hálózatokhoz hasonló logika alapján kutatja társas szinten az ilyen sokirányú kapcsolattal rendelkező élettörténeti csomópontokat (anya-gyermek kapcsolat, szeparáció, tárgyvesztés, kontrollvesztés stb.) a betegnarratívákban, immunológiai tekintetben érzékeny pozitív vagy negatív személyiségjegyeket (pesszimizmus, C típusú személyiség, aktív vagy passzív coping), az élettani hálózati mintázatokat (frontális lateralizáció, hierarchia-dominancia érzékelés, mentalizációs/averziós hálózat, HHM aktivitás, glükokortikoid receptorok számának csökkenése, TH1/TH2 shift stb.), illetve az anergiás, hiperergiás, allergiás vagy autoimmun kór-mintázatokat. Ezek a különféle kulcs „hub-ok” többféle összefüggéshálót köthetnek össze. Ezek a kisvilágok a komplex hálózatok jellemzői.

Az összekapcsolódó molekuláris hálózatokat egyszerre övezik viszonylag rövid pályakapcsolatok, ahol a részt vevő proteinek nagy része kevés interakcióért felelős, és lehetnek a szervezet egészét érintő főútvonalakon, befolyásolva a hálózat egészét.

Ezért a specifikus lokális sejtfolyamatokért felelős csomópontokat tekinthetjük „party” hub-oknak, de lehetnek azok különböző folyamatokat összekapcsoló és az interaktomot szervező kapcsolatokat társító „date” hub-ok is. A hálózat további jellemzői azok a hálózati mintázatok (algráfok), amelyek motívum-szervező erővel rendelkeznek (*motif*) és olyan biológiai funkcióért felelősek, mint a negatív vagy pozitív feedback, vagy az oszcillátor funkció. Ezek a szubgráfok a hálózaton belüli alhálózatot teremtő kapcsolódó csomópontok összességei.

A legtöbb hálózat komoly nyálbéképződéssel jellemezhető, és topológiai modulok képződésével társul, amelyet a nagyszámú kölcsönösen kapcsolódó elemekből összeálló lokális régió létrejötte jellemez. A csomók erős köztes centralitása (*betweenness centrality*) a csomón keresztül átfutó legrövidebb pályák számát jellemzi, ezt másképp „palacknyaknak” (*bottle neck*) is hívják. Az irányított élekkel rendelkező szabályozó hálózatokra jellemző ez a jelleg. A hálózatelemzés fontos része a kapcsolatelemzés (link analízis), amely főként a tényezők, csomópontok, objektumok közötti viszonyt vizsgálja. A különböző objektumok közötti kulcsfontosságú viszonyok és kapcsolatok elemzésére maga a pszichoimmunológia is jó példát kínálhat, hiszen eltérő alkatú (huzalozott neurális, véráram útján terjedő endokrin, szöveteken keresztül közlekedő immun-) hálózatok közötti relációkat azonosít és térképez fel.

A szociálpszichoimmunológia pedig ezekhez a hálózatokhoz az anamnesztikus narratív hálózati viszonyokat, életesemény-mintázatokat és stresszhez vezető szociális és szimbolikus, kulturális csomóponthálózatokat is hozzárendeli, és feltárja ezek kölcsönös áthatásait.

Ez a hálózati megközelítés az anamnézist, diagnózist és a terápiát is új kognitív térképezés keretei közé helyezi. Az eredmény valójában egy, az információs átíródások, fordítómechanizmusok során keresztül érvényesülő keresztező metahálózat, a „hálózatok hálózata,” amely a maga heteronom csomópontjaival biopszichoszociális keretbe és szövődékbe foglalja a betegségmintázatot.

George Freeman Solomon egyike volt azoknak az úttörőknek, akik az 1960-as és 1970-es években megalapozták a pszichoimmunológia tudományos paradigmáját, rámutatva az agy, a viselkedés és az immunitás közötti összefüggésekre. A Solomon-féle pszichoimmunológiai posztulátumgyűjtemény tárgyunk kognitív térképét kínálja.² Ha e posztulátumok írásunk tekintetében releváns elemeit a network medicina szemszögéből vizsgáljuk, akkor a következő halmazokat képezhetjük (1–4. táblázat).

A neuroimmun hálózati folyamatokat szociálpszichoimmunológiai érvényűvé a társas-lelki folyamatokat megélt személyiség és az észlelt pszichoszociális hatásokat kísérő stresszfolyamatok teszik, amelyek a Solomon-posztulátumok között is nagy súllyal szerepelnek.

A pszichoimmunológia nevében foglalt lényegi üzenete, hogy az érzelmi, mentális állapotmintázatok és testi (immunológiai, gyulladásos, allergiás) folyamatok közötti kétirányú, pszichoszomatikus és szomatopszichikus irányú kölcsönhatásoknak klinikai súlya van.

A pszichológiai jellemzők és hatások immunológiai kettőssége

Ezeket a kölcsönhatásokat sajátos egészséglélektani súlyú polaritás jellemzi. Ezt a kettősséget a neuroimmun következményekkel együtt az alábbi táblázatokban is érzékeltethetjük. Kiecolt–Glaser és munkatársai³¹ (1984) eredeti táblázatát az Orvosi pszichológia (Kopp, Berghammer, 2009) kötetben megjelent Gyakorlati pszichoimmunológia fejezet adataival egészítettük ki,³² mely további irodalmi tájékozódást kínál (5. táblázat).

A korai traumák hatása a gyulladásos betegségekre felnőttkorban

A klasszikus pszichoanalitikus irányultságú pszichoszomatika alapfeltevése szerint a korai traumatizáció meghatározza a későbbi érzelmi és alkalmazkodási folyamatokat. Ezt a logikát követi a pszichoneuroimmunológia kötődés-elméleti, fejlődéslelektani alapú modellje is, illetve az interperszonális pszichoterápia és a sématerápia betegképe is. A korai anya-gyermek kapcsolati traumák és más perinatalis distressz epigenetikai következménye lehet a központi GR receptorok számának lecsökkenése és HHM tengely feedback zavarai.^{33, 57}

A beteg személyes élettörténeti, (kockázati) személyiségi, alkati és életviteli jellemzői szerepet játszanak a betegség-történetben, a tünetképződésben, így az anamnéziselevételben, diagnosztikában és a kezelésben is. Mindez felerősíti a betegségek élettörténeti jellemzőinek, a kockázati személyiség, az alkati és életviteli sajátosságok, a neurobiológiai jellemzők jelentőségét a betegség-folyamatban, az anamnézis felvételében, a diagnosztikában és a kezelésben is.

Az elmúlt években a PNI egyre inkább a gyermek- és serdülőkorai korai traumatizációknak a felnőttkori fizikai egészségre gyakorolt hatására összpontosított.^{34, 35}

1. táblázat. Neuroimmun irányú hálózati összefüggések

1. A központi idegrendszer bizonyos területeinek sértése, ingerlése immunológiai változásokhoz vezethet.
2. A központi idegrendszer által termelt és szabályozott anyagok (neurotranszmitterek, neuropeptidok, egyéb neuro-endokrin tényezők) befolyásolják az immunfolyamatokat.
3. Az immunkompetens sejtek rendelkeznek a neuropeptidok, neurotranszmitter, illetve endokrin szignálok fogadására alkalmas receptorokkal.
4. Az immunfunkciót szabályozó thymushormonok központi idegrendszeri befolyás alatt állhatnak.
5. A pszichotrop szerek egy része az immunkompetens sejtek receptorain hatva befolyásolhatja az immun-folyamatokat.
6. Az ideg- és immunrendszer egyes sejtsoportjai közösen fordulnak elő.
7. A neurotrop aktivitással jellemezhető faktorok lymphocyta növekedési tényezőkként is működhetnek.
8. A cirkadián ritmus szabályozásában szerepet játszó, idegi befolyás alatt álló és a stresszfolyamatok által érintett melatonin hat az immunműködésre.
9. Neuropeptidok befolyásolják az autoimmun folyamatokat.
10. A környéki idegi stimuláció, így az akupunktúra is befolyásolhatja az immunitást.
11. A CRH szerepet játszik a depresszió és a depresszióval társuló immunszuppresszió folyamataiban és tüneteiben.
12. A központi idegrendszer – immunfolyamatokat is befolyásoló – neuropeptid receptor helyeinek blokádja neuropszichiátriai tüneteket okozhat.
13. A központi idegrendszer egyes sejtjei képesek limfokin-termelésre.
14. A neuropeptidok a monocyták által termelt gyulladásos citokinek befolyásolása révén szerepet játszhatnak a helyi védelmi folyamatok alakításában.
15. Az agyi lateralis dominancia hatással lehet mind az immunológiailag összefüggő betegségekre, mind az immunfunkcióra.
16. Specifikus központi idegrendszeri sejtek immunológiai funkciót látnak el.
17. Az elektroencefalográfiai mintázatoknak immunológiai korrelációkkal kell rendelkezniük.
18. Az immunválasz effektor szárán résztvevő, nem immunológiailag kompetens sejteket a központi idegrendszer által közvetített mechanizmusokon keresztül is befolyásolni lehet.
19. Az agydaganatok (gliomák) immunszuppresszív faktorokat termelhetnek.
20. Az idegi aktivitás befolyásolhatja az agy immunitását.
21. A mellékvesevelő, valamint a kérgi hormonok befolyásolják a citokintermelést, mely alternatív út a komplex stresszhatások immunitásra gyakorolt hatásában.
22. Kísérletes viselkedésbefolyásolási hatások immunológiai változásokhoz vezethetnek.

2. táblázat. A PNI hálózat immunneurális irányú kapcsolatai a kísérletesen igazolt Solomon-posztulátumok alapján

1. Az immunrendszer aktivizálódása a központi idegrendszer aktivitásváltozásaihoz vezethet, és az immunfolyamatok szignáljai a központi idegrendszert is befolyásolhatják.
2. Az opiátfüggő központi idegrendszeri válaszokat az immunmodulátorok (cyclosporin, interferon) befolyásolhatják.
3. Mitogének, erőteljes, nem specifikus immunstimulánsok hatnak az idegrendszerre is.
4. Immunsejtek befolyásolják a környéki idegrendszer fejlődését és funkcióját.
5. Limfokinek a hypophysis hormonokat közvetlenül és a központi idegrendszeren keresztül befolyásolhatják.
6. Citokinek a lélektani folyamatokat befolyásolják és/vagy pszichiátriai tüneteket okoznak.
7. A thymushormonok befolyásolják a hypophysis hormonok működését.
8. A hypothalamo-hypophyseus-adrenalis tengely mellett számolnunk kell immuno-hypophyseus-adrenocorticalis információáramlással is.
9. Idegi és humorális mechanizmusok közvetítik az agy felé az immunfolyamatok hatásait, amelyek a betegségmagatartást alakítják.
10. Az immunrendszer citokinjei a neuroimmunendokrin tengely részeként, szerepet játszanak az endokrin szabályozásban, a stresszt által kiváltott endokrin folyamatokat is ideértve.
11. A tumorregresszió vagy progresszió az immunreguláció agyi központjai megfelelő területeinek változásait okozza.
12. A citokinek befolyásolhatják a stresszre adott neurotransmitter és magatartásválaszt.
13. A citokinek hatásait a központi idegrendszer integrálja.
14. Az autoantitestek gátolhatják vagy serkenthetik a hormonális és idegi transzmitterek receptorait és így endokrin és neurológiai betegségeket okozhatnak.
15. A csecsemőmirigy neuroendokrin immunszabályozó hormonokat szabadíthat fel.
16. Az immunsejtek növekedési faktorai neurotroph tulajdonságokkal rendelkezhetnek.
17. Az újszülöttkori thymectomia befolyásolja az endokrin funkciót és viselkedést.
18. Az aktivált immunrendszer expozíciós termékei a kritikus fejlődési periódusokban hosszan tartó, akár tartós, endokrin és/vagy viselkedési hatásokkal járhatnak.
19. Az immunmodulátorok befolyásolhatják a központi idegrendszer sejt eseményeit.
20. Immunológiai tényezők befolyásolhatják a tanulást.
21. Az agyban zajló gyulladási folyamatokhoz immunkompetens sejtek és gliasejtek együttműködése szükséges, amelyek kétirányú mediátorok kiválasztásával kommunikálnak egymással.
22. Az immunszabályozással összefüggő citokinek tartalmazó neuronok részt vesznek a központi idegrendszer által szabályozott termikus, endokrin és viselkedési válaszokban.

3. táblázat. A két hálózat szoros kapcsolatát, összetartozását igazoló posztulátumok is hálózatelméleti értékűek

1. A neuronok és az immunocyták membránstruktúrája között biokémiai hasonlóság áll fenn.
2. Az immunfolyamatok feedback szabályozásában a központi idegrendszeri és hormonális tényezők is szerepet játszhatnak.
3. A mentális betegségeket jellemző és a központi idegrendszer sejtjein mutatkozó transzmitter érzékenység változásai a lymphocyt receptorokra is jellemzőek.
4. A központi idegrendszer ingerfolyamatait moduláló neuropeptidok és a limfokinek között biokémiai és funkcionális hasonlóságok állnak fenn.
5. Az idegrendszeri és az immunfolyamatok között analóg mozzanatokra találunk.
6. A prenatális hormonális környezet egyaránt hatást gyakorol a központi idegrendszer és az immunrendszer fejlődésére, amelynek mind viselkedésbeli, mind az immunfunkciókat érintő tartós kihatásai lehetnek.
7. A felismerési folyamatban résztvevő nem antigén, nem MHC-komplex glikoproteinek egyaránt megtalálhatók a lymphocytákon és az idegszöveten.
8. Az L3T4, helper/inducer T-sejtek által expresszált faktor az agyi neuronokon is megtalálható.
9. A csecsemőmirigynek döntő találkozási pontnak kell lennie a neuroendokrin és az immunrendszer között.
10. Kóros metabolitszintek befolyásolják a központi idegrendszer és az immunrendszer működését.
11. Idegi és humorális mechanizmusok közvetítik az agy felé az immunfolyamatok hatásait, amelyek a betegség-magatartást alakítják.
12. A perifériás vér T-sejtjeiben is megtalálhatók olyan specifikus myelin fehérje fragmentumok, amelyek (adjuvánssal) kísérleti allergiás encephalomyelitist (EAE) indukálhatnak, és célpontok az autoimmun demyelinisációs betegségben, a sclerosis multiplexben.
13. Ugyanaz a kis hírvívó molekula fontos lehet mind az immunvédelemben, mind az idegrendszerben, és úgy tűnik, ez a nitrogén-oxid (NO) esetében is így van.
14. Az autoantitestek, agonistáik és antagonistáik hatnak a hormonok és idegi transzmitterek receptorhelyeire, és endokrin és neurológiai betegségeket eredményezhetnek.
15. A prenatális hormonális környezet egyaránt hatást gyakorol a központi idegrendszer és az immunrendszer fejlődésére, amelynek mind viselkedésbeli, mind az immunfunkciókat érintő tartós kihatásai lehetnek.
16. Az immunitás befolyásolja a magatartást és a magatartás segítheti az immunszabályozási funkciókat.

4. táblázat. A „hálózatok hálózata”: a pszichoszociális stresszorok immunológiai hatása

1. A tartós terhelést okozó inger, a stresszfeldolgozást jellemző lelki munkamód (coping), és a stresszkezelést meghatározó tartós személyiségjellemzők (trait) befolyásolhatják az exogen antigén ingerre adott immunválaszt.
2. A stressz és a súlyos immunológiai kihívások ugyanolyan hatással lehetnek az immunkaszád kritikus aspektusára.
3. A természetben jelentkező stresszhatások immunszuppresszív következményekkel járhatnak.
4. A stressz indukálta immunszuppresszió mértékét a stresszre adott lélektani és pszichofiziológiai válaszkésztség meghatározza.
5. Az érzelmi állapotváltozások, distressz (state jellemzők) hatást gyakorolhatnak az immunfolyamatok által ellenőrzött, vagy a zavart immunfolyamatokból (allergia, autoimmun, betegségek, AIDS) származó kórképek fellépésére, súlyosságára és lefolyására.
6. Adott vonásjellegű személyiségjellemző társulhat adott immunológiai komponens tartós eltéréseivel.
7. Súlyos érzelmi és mentális zavarok immunológiai elváltozásokat okozhatnak.
8. Az állatokban a szociális vereség, alávetettség és az emberekben a depresszió immunszuppresszív hatásai biológiailag összefügghetnek.
9. Az emocionális válaszkésztségben mutatkozó eltérések az immunválasz tekintetében is megnyilvánulnak.
10. A tartós stressz, distressz mélyreható immunológiai és klinikai következményekkel jár szemben a rövidebb vagy intermittáló stresszhatásokkal.
11. Az emocionális válaszkésztségben mutatkozó eltérések az immunválaszt tekintetében is megnyilvánulnak.
12. A korai sérülés (analitikus értelemben is) a felnőttkori pszichére gyakorolt befolyáson túl befolyásolhatja a felnőtt immunháztartását is.
13. A hosszú élettartamot biztosító tényezők között az immunológiai folyamatoknak és a személyiség bizonyos jellemzőinek (coping style, „hardiness”) egyaránt szerepe lehet.
14. Pozitív érzelmek serkentik az immunfunkciókat.
15. A stressz szerepet játszik a látens vírusok aktiválódásában.
16. Adaptív coping stílusok és tartós jellemzők javíthatják az immunbetegségek prognózisát és a fogékony betegeket védhetik a betegségtől.
17. Stressztől vagy stresszel kapcsolódó betegségtől szenvedő betegek lymphocitái az immunszabályozó hormonokra eltérő választ adnak.
18. Az affiliáció a társas támogatáson keresztül csökkenti a stresszor immunológiai befolyását.
19. A szorongáscsökkentő gyógyszerek csökkentik a stressz immunkövetkezményeit.
20. A stressz differenciálisan hat a különböző T-helper sejtvonalakra (TH1-TH2 shift), és így a citokinek által szabályozott egyensúlyt a sejtes és humorális immunitás között felboríthatja.
21. A genetikai, nemi és viselkedésbeli különbségek befolyásolhatják a stressz immunitásra gyakorolt hatásait.
22. A hajlamosító genetikai és személyiségtényezők, valamint a stressz autoimmun betegségekben betöltött kölcsönhatása szerepet játszhatnak a mentális betegségek patogenezisében.
23. Mivel a feltételezett „immunszuppresszióra hajlamos” megküzdési/védekezési minta egyik aspektusa a felkavaró érzések kifejezésének gátlása (lásd „alexitimia”), az ilyen érzésekkel való aktív szembenézésnek pozitív immunológiai és egészségügyi hatásai lehetnek.
24. A pszichogén és stresszfaktorok pszichoneuroimmunológiai mechanizmusokon keresztül befolyásolhatják a szív- és érrendszeri betegségek kialakulását, nemcsak azért, mert a macrophagok azok a sejtek, amelyek az erek endotheliumába veszik fel a koleszterint, hanem mert a magas koleszterintartalmú liposzómák serkenthetik az antikolesztin antitestek termelését, amelyek a legtöbb emberben találhatóak.
25. Az érzelmi reaktivitás individuális különbségei az immunválasz különbségeiben is tükröződhetnek.

Ebben az összefüggésben Felitti és munkatársai³⁵ egy, összesen 26 824 vizsgálati résztvevővel végzett úttörő kutatási projektben először mutatták ki, hogy az élet első 18 évében tapasztalható káros élettapasztalatok (ACE, Adverse Childhood Experiences), beleértve az érzelmi, fizikai, szexuális bántalmazás (anyával, kábítószerfüggő háztartástaggal szembeni erőszak), a felnőttkori súlyos megbetegedések (beleértve a szívkoszorúér-betegséget [CHD], autoimmun betegség) és a korai halálozás jelentősen megnövekedett és részben dózis-lineáris kockázatával jár.

Ami az autoimmun betegségeket illeti, Dube és munkatársai³⁶ az ACE projektben részt vevő 15 357 személyen tudták kimutatni, hogy az autoimmun betegség miatti kórházba kerülés valószínűsége szignifikánsan nagyobb a 2 vagy 3 ACE-vel rendelkező felnőtt nőknél, mint a ACE-val nem jellemezhető nőknél. Minden további ACE-vel 20%-kal nőtt a felnőttkori autoimmun betegség miatti kórházba kerülés kockázata a nőknél, a férfiaknál pedig 10%-kal. Dong és munka-

társai³⁷ pedig a Felitti-projektben részt vevő 17 337 egyénből álló almintán kimutatták, hogy az alanyok által jelentett minden további ACE esetén 20%-kal nőtt a CHD előfordulása.

A pszichoimmunológiai folyamatok értelmezésében az élettörténeti elemzésnek nagy jelentősége van. Már a korai lélektani traumák (pl. anya-gyermek separáció, környezeti traumák, gyermekkori abúzus) miatt a kora gyermekkorban megtapasztalt elhúzó stresszhatások is egész életre kiható, a viselkedést és a későbbi egészséget befolyásoló tartós idegrendszeri változásokhoz, pszichopatológiai következményekhez vezethetnek, amelynek háttérében a már ismertetett HHM tengely DST (dexamethason szuppressziós teszt) próbával igazolható szabályozási zavarához vezető epigenetikai mechanizmus is szerepet játszhat.

Ezt a feltételezést megerősítik a pszichoszomatika analitikus, pszichodinamikus korszakában a rheumatoid arthritis, az atopiás dermatitis, az IBD, és számos más pszichoimmunológiailag értelmezhető betegség

5. táblázat. Kedvezőtlen és protektív pszichoimmunológiai mintázatok

Gátolt pszichoimmun státusz		Harmonikus pszichoimmun státusz	
Elkerülő magatartás (jobb frontális és prefrontális féltekei aktivitás túlsúly) Behavioral inhibition system (BIS)túlsúly	depresszív tendenciák, az NK-sejt aktivitása csökkent	Közelítő magatartás (bal frontális és prefrontális féltekei túlsúly) közelítő magatartás, lelkesség, büszkeség, indítékelti , felajzottság és a negatív élmények elfojtása Behavioral activation system (BAS) túlsúly	alacsony szorongás és depresszió érték, alacsonyabb kortizolszint, magasabb NK-aktivitás értékek
C típusú személyiség Agressziógátlás, megfelelésigény, érzelmek tudatosításának gátoltsága, belső feszültség”	„immunosuppression prone” személyiség, „cancer prone” személyiség I. típusú személyiség (Grossarth-Maticek, Eysenck) fokozott hajlam a daganatos betegségre	„Hardiness” fokozott elkötelezettségű, kemény, szívós beállítódás SOC (sense of coherence) áttekintés, kezelhetőség, jelentéstartóság	csökkent pszichoimmun kockázat
Passzív, represszív megküzdés	a represszív coping stílus az immun-szabályozás zavarával társul	Aktív megküzdés	agresszív állapotoknál a konfrontációkat követően az immunizációra fokozott CD+4 T-helper-szám növekedését észlelték
Kontrollvesztés	a kikerülhetetlen és kontrollálhatatlan shock csökkenti a mitogénre adott T-sejt proliferációt, az NK-sejt aktivitását, citotoxicitását; a tumor gyorsabb növekedést mutat	Kontroll vagy a kontroll vélelme	a kontroll magas noradrenalin szinttel, magas gonadotrop, tesztoszteron, oxytocin és változatlan glükokortikoid szinttel társul
Szubmisszív státusz	a szubmisszív állapotoknál szuppresszor (CD8+) T-sejtek emelkedése, csökkent IL-2 termelés, a B-lymphocyták számának, és a T-sejtes citotoxicitás csökkenése észlelhető; alávetett státuszú cerkófoknál a krónikus hypercortisolismus, a kortizol-CRF-HHM feed back elhangolódása miatt csökkent immunválasz jellemző	Domináns státusz	a domináns állatnál fokozott IL-2 termelést, jelentősen megnőtt T helper/szuppresszor arányt, és a mitogénekre (ConA, PHA) adott jelentősen fokozott T-sejtes válaszreaktsztséget találtak
Gyász	csökkent lymphocytá proliferáció (blastos transzformáció 30% csökkenése három hónapig)	Megfelelő személyi kapcsolatok és szociális támogatás	megnőtt blastos transzformáció emlőcarcinómában magasabb NK-sejt aktivitás támogató házastárs esetén
Pesszimista állapot alacsony önértékelés, reménytelenség	csökkent lymphocytá reaktivitás, csökkent T-sejt hatékonyság NK-sejt aktivitás csökkenése alacsonyabb CD4/CD8 sejtarány	Optimizmus	a helyzet jó kimenetelét, előrevetítő magatartásra jellemző a stresszhatásra adott hatékony válasz és jobb immunválasz a vizsgált joghallgatók között
Vizsgastressz	csökkent NK-sejt aktivitás; csökkent T-sejtszám csökkent immunmediátor szint fokozott fogékonyság a herpesvírus iránt; csökkent immunoglobulin A; Epstein-Barr-vírus szintje nő.	Hipnózis és relaxációs gyakorlatok	megnőtt T-sejt hatékonyság megnőtt NK-sejt aktivitás csökkent stresszhormon csökkent herpesvírus antitest titer

5. táblázat. Kedvezőtlen és protektív pszichoimmunológiai mintázatok (folytatás)

Gátolt pszichoimmun státusz		Harmonikus pszichoimmun státusz	
Depresszió	csökkent T-sejt-szám, csökkent lymphocytaszám és funkció; csökkent NK sejtaktivitás	Humor és nevetés	megnövelt IgA-szint; megnövelt lymphocytaszám és aktivitás, NK-sejt aktivitás, spontán lymphocyta blastogenezis, a kortizol, adrenalin és a dopamin katabolit (DOPAC) szintek csökkennek
Magány	csökkent NK-sejt aktivitás	Csoportszintű intervenció és támogatás	megnövelt NK-sejtszám és aktivitás, megnövelt lymphocytaszám, csökkent T-helper szám
Krónikus stressz	csökkent T-sejt-szám, csökkent NK-sejtszám, csökkent B-sejtszám, megnövelt Epstein-Barr-vírusszint	Fizikai megterhelés és aerob edzés	megnövelt fehérvérsejtszám megnövelt az endorfinok és egyes interleukinok termelése, megnövelt NK-sejtszám és aktivitás megnövelt T-sejtszám
Válás/szeparáció/ rossz családi viszonyok	csökkent lymphocyta funkció, megnövelt Epstein-Barr-vírusszint, csökkent T-sejt hatékonyság proinflammatorikus citokinek, IL-6 emelkedés	A traumás lelki tapasztalatok feltárása és megosztása	megnövelt lymphocytaválasz, csökkent EBV-ellenes antitesttiter nő a Con A-ra adott T-sejtes proliferációs válasz, csökken az orvoshoz fordulás gyakorisága

kapcsán ismertetett esettanulmányok. A korai empátiahiányos anya-gyermek kapcsolat kései következményeiről írt munkájában Weil.³⁸ A korai empátiahiányos anyai magatartás nyomán előálló A és C típusú másodlagos kötődési organizációkból származtatott fejlődés-lélektani pályákon előálló (A és C típusú) kockázati személyiségminták hipotézise³³ is kapcsolatot feltételez a korai traumatizáció és a kései pszichoimmunológiai következmények között.

A megtapasztalt, gyermekkorban elszenvedett, halmozódó abúzív sérelmek összefüggést mutatnak az ISZB, a rák, az idült légúti betegségek, és a májbetegségek gyakoriságával. Bár ebben a torzult megküzdésnek (alkoholizmus, dohányzás) jelentős közreható szerepe van, de pszichoimmun tényezőket is figyelembe kell venni.

Az életút-elemzés megvilágíthatja a betegség-történekek pszichoimmunológiai dinamikáját. A nagy pontértékű életesemények és a mindennapos stresszorok befolyásoló szerepét gazdag kutatási anyag igazolja a rheumatoid arthritis, az asthma bronchiale, az atopiás dermatitis, az IBD, a sclerosis multiplex és a daganatos betegségek kialakulásában, lezajlásában.

Bár a multifaktoriális, heterogén taxonómiai halmazt képező immunológiai patomechanizmusú betegségekre egyértelműen hajlamosító személyiségtípusról nem beszélhetünk, mégsem szabad figyelmen kívül hagynunk az ilyen irányú megfigyeléseket (LeShan, Temoshok, Greer és Morris, Grossarth-Maticsek, Eysenck).

A kockázati személyiségtípus mint az élettörténet

során rögzülő lelki struktúra nem öröklődik, hanem a személyes tapasztalatok, viszonyok, élettörténet következménye; biográfiai elemzéssel megragadható, tükrözi a személy értékrendszerét, észjárását, családi, társadalmi és szakmai viszonyulásait. A betegségre diszponáló jellegzetes lelkialkatok kutatása nyomot hagyott a pszichoimmunológia korai évtizedein, ezt jelzik a rákra hajlamosító személyiségmintázatok elgondolása vagy Temoshok C típusú személyiségképe. A korai kötődési zavarok fejlődés-lélektani következményei és a korai traumatizáció nyomán fellépő és epigenetikusan rögzülő stresszélettani következmények is befolyásolhatják a kardiovaszkuláris vagy pszichoimmunológiai kockázatok kialakulásával járó személyiségmintázatokot.

Más vizsgálatok a premorbid kockázati személyiségmintázatokkal szemben a krónikus betegségeket kísérő, részben a betegség-tapasztalat nyomán másodlagosan kialakuló személyiségjegyeket mint az adott betegségekre jellemző „szuper-individuális reakció típusokat” értelmezik. A személyiségtípusok szerepét illetően bioetikai aggodalmak is felmerültek, az „áldozat hibáztatásának” problémája, és az ellentmondásos magatartás-epidemiológiai adatok miatt a pszichoimmunológiában a C típusú személyiségmintázatok szerepének hangsúlyozása visszaszorult.

Az élettörténeti kihívásokra adott lelki és testi válaszmódokat befolyásolja a személyiség, a coping stílus, a pszichofiziológiai válaszmód épsége vagy sérülékenysége.

Mi kapcsolhatja össze a belgyógyászattal a pszichoimmunológiát?

Milyen egyszerű vélelmezett mechanizmusok kapcsolják össze a neuroimmunmoduláció tekintetében a szociopszichofiziológiai folyamatokat a ma már autonómnak aligha tekinthető immun történésekkel? Az akut és krónikus kórfolyamatok a neuroimmun allosztázis befolyása alá kerülhetnek.

Schmedling–Kludas és Odensass³⁹ szerint az általános belgyógyászati osztályon a betegséget befolyásoló pszichoszociális tényezők a betegek kétharmadánál kimutathatóak, és a betegek 12–26%-a komoly megküzdési problémákkal néz szembe. Ugyanez a munkacsoport pszichoszomatikus kezelésben részesülő betegek-nél igazolta az integrált belgyógyászati/pszichoszomatikus módszer előnyét a betegséggel való megküzdés javításában.

Seegerstrom és Miller⁴⁰ 293 tanulmány (n = 18 941) metaanalízise során általános összefüggésként az alábbiakat találta.

Az akut, átmeneti stresszorok a nem specifikus immunaktivitás adaptív növekedését (gyulladás) és a specifikus immunaktivitás csökkenését (T- és B-sejttrend-

szerek) okozzák. A rövid távú naturális stresszorok (pl. aritmetikus tesztstressz) a specifikus immunrendszerben bekövetkező TH1/TH2 citokineltolódással járnak együtt, míg a krónikus stresszorok a globális immun-suppresszió révén a nem specifikus és specifikus immunrendszert egyaránt érintik.

De az áttekintő tanulmány felhívja a figyelmet, a régen történt traumatikus élmények nyomán a nem specifikus (és részben a T-sejt-specifikus) immunrendszerhez köthető pro-inflammatorikus aktivitás hosszú távú növekedésére is.

Mi a klinikai értéke ezeknek az összefüggéseknek és milyen terápiás konzekvenciákkal járnak együtt. Ilyen tekintetben is vizsgálhatjuk a Solomon-posztulátumokat (6. táblázat).

A stresszmedicina és a klinikai pszichoimmunológia közös kórélettani alapzata és magyarázó modellje tehát a neuroimmun stresszmodell (1. ábra). E kórtani logika részét képezi a stresszhatás nyomán a traumatikus lelki tapasztalatok (anya-gyermek kapcsolati zavar, PTSD) nyomán a HHM tengely szabályozásszintű változásainak kórképző szerepe és a tartós stresszfolyamat TH1-TH2 eltolódást kiváltó kórképző hatása,^{41, 42} a stressz, illetve a negatív érzelmek idegi közvetítésű

6. táblázat. A pszichoimmunológiai jelenségek klinikai jelentősége

1. Immunológiai eltéréseket pszichológiai vagy mentális zavarok kísérhetik.
2. Öröklődéses vonatkozású neuropszichiátriai kórképek MHC II antigénnel jellemezhetők, amelyek szerepet játszanak az immunválasz szabályozásában.
3. Kiterjedt prospektív tanulmányok során sajátos pszichológiai kockázati mintázatoknak magasabb immunbetegség incidenciával társul.
4. Autoimmun vagy daganatos betegségtől szenvedő betegek korai lelki tapasztalatai hasonlóak, és eltérnek az egészséges vagy más betegségtől szenvedő személyektől.
5. A gyomorfekély mint pszichoszomatikus betegség indukciójában pszichoimmunológiai tényezők is szerepet játszhatnak.
6. Predisponáns genetikai és személyiségi tényezők szerepe.
7. A személyiség nyílt felvállalásának gátlása, zavara kedvezőtlenül befolyásolhatja az immunológiai természetű betegségeket.
8. A citokinek és a neurotranszmitterek közötti interakció rendellenességei szerepet játszhatnak a mentális betegségekben.
9. A hajlamosító genetikai és személyiségtényezők, valamint a stressz autoimmun betegségekben betöltött kölcsönhatása szerepet játszhatnak a mentális betegségek patogenezisében.
10. Mivel a feltételezett „immunsuppresszióra hajlamos” megküzdési/védekezési minta egyik aspektusa a felkavaró érzések kifejezésének gátlása (ld. „alexitimia”), az ilyen érzésekkel való aktív szembenézésnek pozitív immunológiai és egészségügyi hatásai lehetnek.
11. Idegi és humorális mechanizmusok közvetítik az agy felé az immunfolyamatok hatásait, amelyek a betegségmagatartást alakítják.
12. A depresszió mint autoagresszió és az autoimmunitás egyaránt gyakoribb az idősebbek körében.
13. A pszichológiai és immunológiai emlékezet hanyatlása között párhuzam vonható.
14. Hasonló membránváltozások fordulhatnak elő a központi idegrendszer és az immunrendszer sejteiben, mind a depresszióban, mind a major depressziós rendellenességekkel összefüggő immunsuppresszióban.
15. A „pszichoszomatikus” peptikus fekély kiváltásának széles körben megfigyelt hatásai pszichoneuroimmunológiai mechanizmusokat foglalhatnak magukban, mikrobiológiailag és a szekréciós sejteken keresztül.
16. A krónikus fáradtság/fibromyalgia szindróma a pszichés és szomatikus, immunológiai történések szövetében zajlik.
17. Az alvás a központi idegrendszerre és az immunfolyamatokra egyaránt hatást gyakorol.
18. A viselkedésterápiás befolyásolása (pszichoterápia, relaxáció, biofeedback és hipnózis) az immunfunkciót is befolyásolhatja.
19. A megváltozott tudatállapotok révén az immunfunkciók is befolyásolhatók.
20. A gazdaszervezet „stresszproteinjei” és a patogének proteinjei között immunológiai, („cross-immunológiai”, és autoimmun) jelentőségű kapcsolat lehet (különös tekintettel a mycobaktériumokra).
21. A rákos sejtek a tumor-agy biokémiai irányban védekezhetnek az ellenük irányú immunfolyamatokkal szemben.
22. Idegi és humorális mechanizmusok közvetítik az agy felé az immunfolyamatok hatásait, amelyek a betegségmagatartást alakítják.

6. táblázat. A pszichoimmunológiai jelenségek klinikai jelentősége (folytatás)

23. A klasszikus kondicionálás ugyanúgy segíthet az immunfolyamatok fokozásában és csökkentésében, és ez az immunszabályozó gyógyszerek hatását terápiásan is segítheti.
24. Az antigén is lehet kondicionálatlan inger az immunválasz pavlovi kondicionálásában.
25. A kondicionált immunszuppresszió klinikai jelentőséggel bír az immunológiai betegségek iránt fogékonyságban. A citokinek hatásait a központi idegrendszer integrálja.
26. Az agyi és/vagy immunrendszer autoimmunitáshoz vezető komponenseit neuropszichiátriai/neuropszichológiai patológia kísérheti.
27. A neurotransmitter receptorokat befolyásoló gyógyszerek pszichológiai/viselkedési hatásai az immunitást is befolyásolják.
28. Az immunmoduláló gyógyszerek a központi idegrendszeren is keresztül hathatnak.
29. Az epidemiológiai adatok felhasználhatók az immunológiailag ellenálló betegségekre és az immunitásra gyakorolt stresszhatások bizonyítására.
30. Az agyban zajló gyulladáshoz immunkompetens sejtek és gliasejtek együttműködése szükséges, amelyek kétirányú mediátorok kiválasztásával kommunikálnak egymással.
31. A betegségre hajlamosító genetikai tényezők mind az idegrendszer, mind az immunrendszer sejtjeinek működésében megnyilvánulhatnak.
32. Az elsődleges immundeficienciás rendellenességeket idegi rendellenességekkel összefüggésbe lehet hozni.
33. Az immunrendszer a központi idegrendszerhez hasonlóan funkcionálisan a sejtek közötti kommunikációtól függ, ahol a kommunikáció elégtelensége immunhiányos rendellenességekhez vezethet.
34. Az autoimmun betegségben szenvedő betegek hypothalamus immunregulációja kóros lehet.
35. A citokinek és a neurotransmitterek közötti interakció rendellenességei szerepet játszhatnak a mentális betegségekben.
36. A látens vírusokat aktiválni képes stressz hozzájárulhat a koszorúér-betegséghez és a rák kialakulásához, mivel a citomegalovírus fokozza a p53 tumorszuppresszor fehérje felhalmozódását, ami a koszorúerekben a simaizomsejtek túlzott proliferációjához vezet.
37. A genetika és a pszichoszociális fejlődés révén befolyásolt különböző „személyiség” jellemzők – pl. ellenségesség – differenciális, vegetatív idegrendszeri és katekolamin és indolamin (különösen szerotonin) reakciókon keresztül befolyásolhatják adott sejt (pl a macrophagok) funkciót, ez érintheti az immun- és a kardiovaszkuláris rendszerek kórfolyamatait.
38. Az immunfunkciókat kedvezően módosító pszichoterápiás beavatkozásoknak az immunológiailag rezisztens betegségek klinikai kimenetelét is kedvezően kell befolyásolniuk.
39. A pszichoszociális tényezők befolyásolják a csontvelő-transzplantátum beágyazódását és így szerepük van az immunkompetencia kemoterápia utáni helyreállításának előrejelzésében.
40. A depresszió (a pszichoanalitikus elméletben „retroflexiós agresszió”) és az autoimmun (önirányított immunológiai támadás) gyakoribb az időseknel.
41. A „pszichoszomatikus” peptikus fekély kiváltásának folyamata mikrobiológiailag és a szekréciós sejteken keresztül pszichoneuroimmunológiai mechanizmusokat is magába foglalhat.
42. Az egyik citokin által kiváltott betegségi viselkedés, az étvágytalanság-hányinger-hányás mechanizmusa összefüggésbe hozható a gyomor motilitás központi idegrendszeri elnyomásával.
43. Az immunitást befolyásoló megváltozott pszichológiai állapotok terápiásán hatásosak lehetnek.
44. A megfázás összefüggést mutathat a mindennapos stressz szintjével.
45. Az önmagunk elfogadásában megélt zavar és érzelmi gátoltság kedvezőtlenül befolyásolja az immunológiailag összefüggő betegség lefolyását.
46. Az autoantitestek és antagonisták, illetve stimulálók a hormonok és idegi transzmitterek receptorhelyeikre kötődve endokrin és neurológiai betegségeket eredményezhetnek.

IL-6 szekréció fokozó hatása⁴³ és a tartós stressz nyomán fellépő glükokortikoidrezisztencia⁴⁴, amely érinti az IL-6 termelő sejteket is.⁴⁵

Ezek alapján a HHM tengely zavarának fontos szerepe lehet az autoimmun szabályozási zavarok különböző elméleteiben is. De az olyan akut stresszhatásoknak is van belgyógyászati jelentősége, amit a fehérképeny-hypertonia, a fehérképeny-vércukoremelkedés, az anginát, fokozott thrombocytáaggregációt és aritmia-veszélyt előidéző alarm reakció jelez. A krónikus állapotok, a veszteség, a gyász, a leküzdhetetlen stresszorok közepette átélt tehetetlenség, ellenségességet indukáló családi vagy munkahelyi konfliktushelyzetek, érzelmek elszabadulása vagy épp elfojtása – mindez szintén befolyásolja a belgyógyászati betegségek folyamatait.

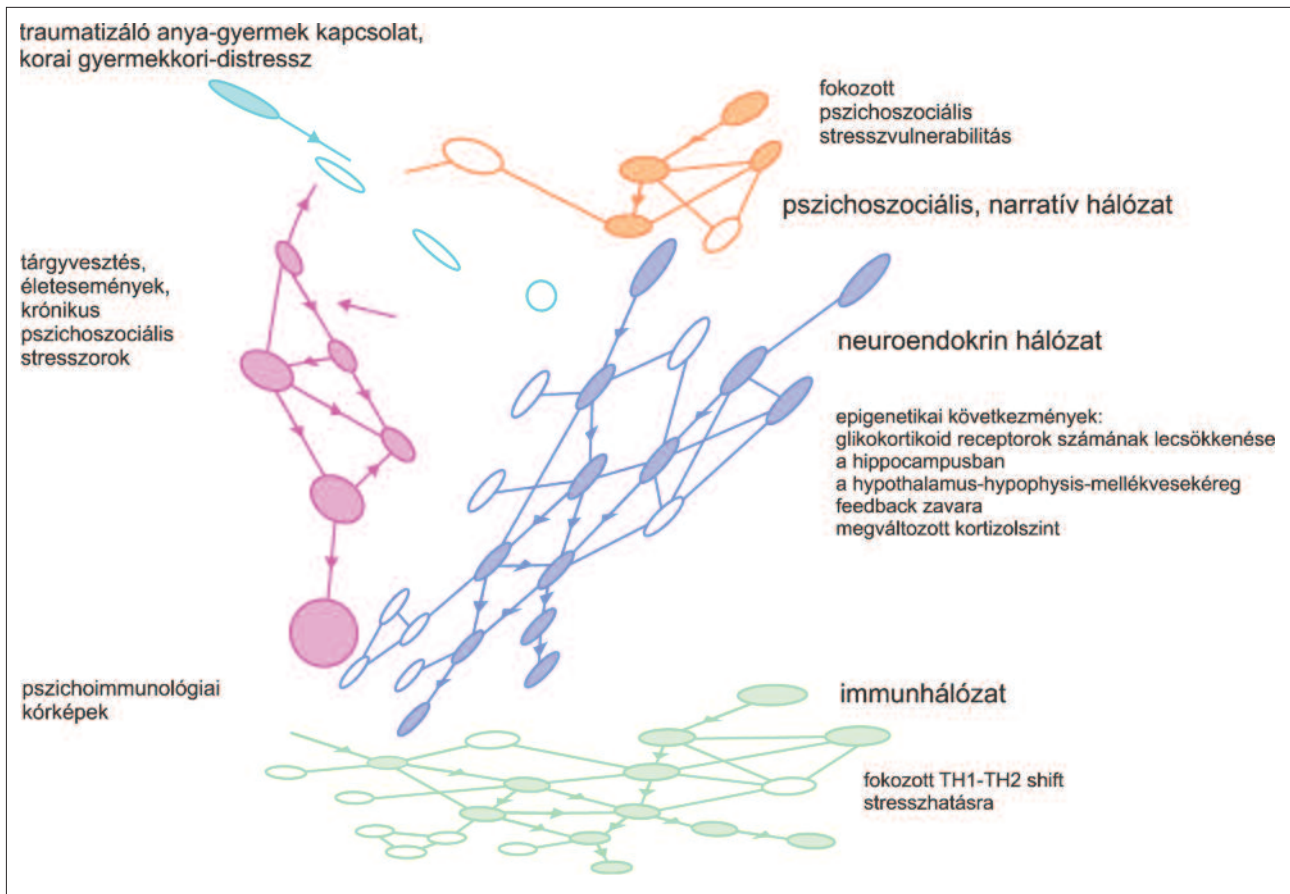
A kezelőorvos személyének változásából fakadó

szorongásos reakció, vagy a iatrogén, akaratlan kommunikációs zavarok nocebo (ártó) hatása is a mindennapi orvosi gyakorlat kockázatainak tekinthető tapasztalati körbe tartozik.

Az ilyen, lényegében az allostázis részeként értelmezhető folyamatok között számos pszichoimmunológiai jelenséget is találunk.

A depresszió pszichoimmun vonatkozásai és jelentősége a belgyógyászatban

A depresszió pszichoimmunológiai vonatkozásai népegészségügyi súlyú kérdésnek tekinthetők, amennyiben az általános orvosi gyakorlatban a betegeknek mintegy harmada szenved pszichiátriai vonatkozású tünetektől, és az alapellátást igénybe vevő betegek körében közel 23%-ban észlelhető depresszió, és a bete-



1. ábra. A hálózatok hálózata a pszichoimmunológiai stresszmodellben

gek 22-a % szorongásos, és 20%-a szomatizációs tüneteket mutat.⁴⁶

Hemingway és Marmot⁴⁷ metaanalízisében 11 követéses vizsgálat esetében látta igazoltnak, hogy a depresszió és a szorongás a kardiovaszkuláris morbiditás és mortalitás független kockázati tényezőjének tekinthető. A depresszió és a tartós negatív érzelmek súlyosabbá tehetik más betegségek lefolyását, mint például a rák, a cukorbetegség, az immunológiai rendellenességek, a csontritkulás és az öregedési folyamat.

A depresszió jelentőségét aláhúzza, hogy a viselkedés-epidemiológiai kutatások a depresszió független kockázati tényező szerepét állapították meg az ISZB és a stroke esetében is. A Hungarostudy vizsgálatok útelemzés révén igazolták a szocioökonómiai tényezők és a rossz egészségállapot, betegállományi napok között a depresszió közvetítő szerepét. A melankóliás depresszióban megfigyelhető elváltozások jellemzőek az elnyúló és generalizált stresszválaszban megfigyelhető jelenségekre is.

A depresszió kapcsolatba hozható az evolúciós gyökerű adaptív hálózatok inadekvát működésével. Ezt tükrözi a betegségmagatartás (sickness behavior) és a depresszió közötti analógia (7. táblázat), amelynek hátte-

7. táblázat. A depresszió és a betegségmagatartás közötti hasonlóság

Betegségmagatartás	Major depresszió
anhedonia	anhedonia
anorexia	anorexia
csökkent libido	csökkent libido
kognitív zavarok	kognitív zavarok
pszichomotoros lelassulás	pszichomotoros lelassulás
fáradtság	fáradtság
súlyvesztés	súlyvesztés
alvászavar	alvászavar
hyperalgesia	alacsonyabb szubjektív fájdalomküszöb
szociális izoláció	szociális izoláció
bánatos, nyomott kedély	bánatos, nyomott kedély

rében a fertőzések, gyulladásozó jelenségek immunoneurális közvetítéssel kifejtett, evolúciósan kialakult mintázata áll.

Ez a gyógyulást elsőségtől, immunvédelmet segítő alvással, lázzal kedvező hatást gyakorló válasz ugyanakkor a szociálisan visszahúzó magatartás révén analóg képet mutat a depresszió immunológiailag már nem kedvező, szociálisan szintén visszahúzó állapotára készítő állapotával összevetve.

A depresszió immunosuppresszív hatása (NK sejtek szuppressziója, IL-2 szint csökkenése), illetve a depresszió gyulladásos elmélete⁴⁸, mely szerint a depresszió kialakulásához hozzájárulhat az IL-1 és IL-6 fokozott aktivitás, jelzi, hogy összetett, kétirányú patodinamikai összefüggésről van szó.

Az endogén depresszió vizsgálatát szolgáló DST próba olyan eltérésre utal, amelyet kapcsolatba hozhatunk azzal, amit Dilman⁴⁹ hiperadaptóznak nevez.

A dysphoriás fokozott arousal mellett a HHM tengely és az LC/NA rendszer krónikus aktiválódása jellemző, amely viszonylagos immunosuppresszióval is társul a fokozott kortizolszekréció miatt. Valójában a CRH hiperszekréciója tartja fenn a vészes kört, amelynek háttérében a csökkent hippocampalis gátló impulzusok is szerepet játszanak. A depressziós betegeknél képző technikaival hippocampalis atrophia volt igazolható Sheline⁵⁰ vizsgálatában.

A visszatérő depresszióban szenvedő betegek a TH1 immunosuppresszió miatt bizonyos fertőzések, illetve daganatos betegségek iránt is fogékonyabbá válnak. A krónikus gyulladásos folyamat, az autoimmun folyamat maga is a HHM tengely aktivitását fokozó tényező, immuno-neuralis stresszor, amelyért szintén a TNF-alfa, az interleukin-1, és az interleukin-6 felelős *in vivo*. Ugyanakkor a neuroimmun stresszfolyamat szerves részét képezi a szimpatikus idegrendszer is, amely részben reciprok kapcsolatban áll a CRH rendszerrel, és aktiválódva az IL-6 szisztémás szekrécióját váltja ki. Az IL-6 illetően izolált aktivációja a TNF-alfa, és az IL-1 közvetlen gátlásával, a HHM tengely aktiválásával szerepet játszhat a stressz által előidézett immunosuppresszióban.

A gyulladásos eredetű, az immun-stresszorra adott túlzott HHM válasz maga is hypercortisolaemiás állapotot utánozhat, amely az infekciók vagy akár daganatok iránti fogékonyságot fokozó tényező lehet. Másrészt a HHM tengely következményes elégtelen működése glükokortikoid-elégtelen állapotot eredményezhet, amely az autoimmun /gyulladásos betegségek iránti fogékonyságot növeli, illetve a tartósan magasabb szintű kortizol iránt a periféria érzéketlenné válhat („blunted response”).

A depresszió PNI összefüggései is széleskörűek. Talán nem túlzás a depressziót rendszerbetegségnek tekinteni a kiváltott szisztémás, kóreltani, lélektani és viselkedési hatások miatt, melybe a PNI jelenségek szerves elemként illeszkednek.

Schleifer⁵¹ a mitogénre adott válasz csökkenését, a B- és T-sejtek alacsonyabb számát és magasabb kortizol plazmaszintet talált, és Herbert és Cohen⁵² (1993) metaanalízisükben lineáris arányosságot észleltek a

depresszió súlyossága és a celluláris immunitás gátoltsága között. Maes és munkatársai⁴⁸ a depressziós körkép során észlelt fokozott T-sejt aktivációt, a CD4/CD8 arányt, a fokozott akut fázis reakciót és az IL-1 béta és a IL-6 citokinek nyomán másodlagosan fokozódó HHM választ tartják az immunosuppresszív jelenséget magyarázó tényezőknél. Az IL-6 citokinszint emelkedés a fokozódó TH1/TH2 eltolódással is magyarázható. Egyébként a depresszióban alkalmazott terápiák immunológiai hatással is rendelkeznek.

Az antidepresszánsok serkentik az NK aktivitást a depressziós betegekben Covelli és munkatársai⁵³ szerint.

Nikkheslat munkatársaival⁵⁴ a depresszió és az ischaemiás szívbetegségek között a gyulladásos folyamatokat joggal jelöli meg kulcstényezőként, különös tekintettel a kiszámíthatatlan krónikus stresszorok, a depresszió és atherosclerosis között kapcsolatot teremtő gyulladásos szignálfolyamatokra. Ilyen változók a depresszió során Maes és munkatársai⁵⁵ által megfigyelt akutfázis proteinek, a keringő komplement szint növekedése, gyulladásos citokinek, az IL-1 β , az IL-2, az IL-6, az IL-8, az IL-12, a TNF- α , és az interferon- γ (INF- γ) szintjének emelkedése, Suarez és munkatársai¹¹ szerint a depresszív tünetek arányosságot mutatnak az IL-1 alfa, IL-1 béta, IL-8, monocyta kemotaktikus protein, és TN-alfa citokinekkel. Marsland és munkatársai⁵⁶ nagyobb közösségi szűrővizsgálat során talált összefüggést a perifériás monocytákból származó IL-8 szintje és a depresszió súlyossága között, ami azért is érdekes, mert a plakkból izolált macrophagok fokozott mértékben termelnek IL-8-t. Mindez nem zárja ki azt a lényegileg eltérő feltételezést sem, hogy a gyulladás maga az az elsődleges jelenség, mely mind a depresszió, mind az atherosclerotikus folyamat kiváltója.

A már említett DST (dexamethazon szuppressziós teszt) pozitív PNI jelenség is, a zavart glükokortikoid-HHM tengely feedback aktivitásra utal, melyre a napi kortizol szekréciós kiugrások számának megnövekedése, a kortizol lejtő kiszélesedése, emelkedett plazmakortizol szint és TH1-TH2 eltolódás jellemző.

Neuroendokrin-immun szabályozási zavarok

TH1-TH2 eltolódás

Ilyen jelenség a tartósan fokozott CRH-ACTH-kortizol szekréció, illetve a locus coeruleus- catekolamin tengely aktivitása nyomán kialakuló TH1-TH2 eltolódás.

Ez egy aszpecifikus stresszbiológiai mechanizmus, mégis a stresszorok változatos volta, és a személyfüggő megküzdés eltérései és a személy változatos betegség hajlamainak, „organ-vulnerabilitásának” variabilitása miatt nagyon változékony pszichoimmunológiai perspektívát mutat.

A glükokortikoidot kötő hippocampalis sejtek felelősek a stresszorra adott HHM válasz negatív feedback mechanizmusáért, és a korai elhúzó stressz nyomán a hippocampus és a frontális kéreg felelős sejtcsoport-

jainak glükokortikoid receptor expressziója és a CRH támadáspontú negatív feedback csökken, és a HHM aktivitás fokozódik.⁵⁷

Ez kórélettani alapot teremthet a korai kötődési zavarok és a betegség-esékenységet fokozó „psichovegetatív” diszpozíciók, a C típusú kockázati személyiség között feltételezett fejlődéslelektani hipotézis számára.^{32, 33}

Elenkov és munkatársai⁵⁸ az autoimmunitás, a krónikus fertőzések, a major depresszió kapcsán a TH1/TH2 citokinek egyensúlyvesztésének meghatározó szerepére hívják fel a figyelmet.

A fokozott TH2 befolyás felerősíti az allergiás választ (asthma bronchiale, pollenallergia) illetve TH2 típusú (SLE, AHA, colitis ulcerosa, ekcéma) autoimmun kórképek exacerbációjának kockázatát.

Ebből a patognosztikus megközelítésből a krónikus stressz elméletileg akár védelmet is kínálhat a TH1 típusúnak tekinthető immunzavarok (sclerosis multiplex, Hashimoto-thyreoiditis, Crohn-betegség, psoriasis, Sjögren-szindróma, rheumatoid arthritis, lichen planus) esetében, valójában azonban a tartósan fokozott kortizoltermelés a periférián glükokortikoidrezisztenciát kiváltva krónikus gyulladáshoz vezethet, ami az egyébként TH1 túlsúlyú autoimmun folyamatokat mint a rheumatoid arthritis, vagy a Crohn-betegség is súlyosbíthatja.

Az autoimmun kórképekben, az allergiás betegségeken, az IBD-ben nagy jelentősége van a Treg-sejteknek. Ha működésük elégtelen, akkor a tartósan magas C-reaktív protein, az IL-6 által tükrözött krónikus „lassú tüzi” gyulladós folyamatok vezethetnek olyan népbetegséghez, mint az arteriosclerosis, a gyulladós eredetű depresszió, a krónikus fáradtság szindróma, a csökkent stressztűrő képesség.⁵⁹

A fenti folyamatok dinamikáját a stresszhatást közvetítő extrém mértékű adrenerg befolyás, illetve a HHM tengely tartós aktivitásváltozása mélyrehatóan befolyásolhatja. Az agy és az immunrendszer közötti szabályozási hurkok sérülése megzavarhatja az immunrendszer harmonikus működését, és fokozhatja a krónikus gyulladós és autoimmun betegségek iránti fogékonyságot.⁶⁰

Glükokortikoid receptorokat érintő változás

Ha a monocyták/macrophagok túl hosszú ideig és túl intenzíven „szembesülnek” a kortizolszint növekedésével, például traumatikus élmények után, a krónikus distressz során csökken a glükokortikoid receptorok aktivitása (glükokortikoidrezisztencia), ami csökkenti a kortizol gyulladáscsökkentő aktivitását.

Emellett előfordulhat hypocortisolismus is, azaz a HHM tengely alulműködése, ami azt jelenti, hogy stressz vagy a gyulladás fokozódása esetén túl kevés gyulladásgátló kortizol szabadul fel.⁶¹ Mindkét esetben, a hypocortisolismus és a glükokortikoidrezisztencia esetén a következmény az, hogy a stressz okozta fokozott NF- κ B transzkripció nem csökken kellően.

Az NF- κ B túlzott növekedése pedig elősegíti a proinflammatorikus citokinek (köztük az IL-1, TNF- α , IFN- γ) expresszióját, valamint csökkenti a GR gyulladásgátló funkcióját.⁶²

Mindez különösen érdekes, hogyha a korai traumatizáló perinatalis, és az anya-gyermek kötődési zavarokból származó distressz a gyermekben tartósan csökkent központi idegrendszeri GR denzitáshoz vezethet, ami HHM feedback tartós zavarát okozhatja. A major depresszió diagnózisában használt DST pozitívitas jól tükrözi a depresszió és a korai traumatizáció okozta tartós stresszbiológiai zavarok közötti kapcsolatot.

A TH1 alapú kórfolyamatban (pl. rheumatoid arthritis) a stressztengely elégtelensége lesz kórképző, míg a TH2 alapú autoimmun kórképekben ellenkezőleg, a fokozott HHM aktivitás súlyosbítja a kórképet. Az előbbire példa, hogy a Lewis patkánytörzs egyedei genetikusan csökkent CRH választ adnak a külső stresszorokra, és így a stresszt fokozott (autoagresszív) immunválasz kíséri, szemben a Fischer patkánytörzsszel, ahol ezt nem észleljük.

„Lassú tüzi” vagy alacsony fokú gyulladós folyamatok

A harmadik, pszichoimmunológiai tekintetben jelentős tényező az utóbbi időkben előtérbe került „csendes” gyulladós folyamatok kérdése, amely szintén népegészségügyi súlyú kórképeket érint. Ez a rendszeres laboratóriumi szűrővizsgálatok nyomán láthatóvá vált jelenség a gyulladós markerek enyhe szisztémás emelkedésével járó állapot, amely jellemezheti az elhízást, a 2-es típusú cukorbetegséget, a szív- és érrendszeri betegségeket, az asthmát, egyes krónikus fájdalmas állapotokat, a rák bizonyos formáit és a neurodegeneratív betegségeket. Összefüggésbe hozható a krónikus stressz során észlelt szabályozási zavarokkal, mert a periférián gyengült kortizolérzékenység nyomán a natív immunitás sejtjei fokozott aktivitást mutathatnak, melyet a gyulladós citokinek (»néma gyulladás«) növekedése kísérhet, amely károsítja a szervezet saját sejtjeit, sejtd degenerációhoz vezet, és gátolja az adaptív immunrendszert.⁶³

Hosszú távon ez a sejtek felgyorsult öregedéséhez („inflamm-aging”), az életkorral összefüggő gyulladós betegségek korábbi előfordulásához és a mortalitás növekedéséhez vezet.⁶⁴ Ez egyben a TH2-TH1 irányú eltolódással, azaz a sejtes immunválasz fokozódásával társulhat.

Ezekben az állapotokban a gyulladós markerek emelkedése alacsony, és a helyi gyulladás alapvető jelei általában hiányoznak. Az ilyen enyhe és gyakran krónikus emelkedést leggyakrabban „alacsony fokú” (low-grade) gyulladásnak nevezik; néha olyan kifejezéseket használnak, mint a feloldatlan, steril, meta-, szub- vagy paragyulladás.

Az „alacsony fokú” gyulladás értékelésére különféle méréseket alkalmaznak, amelyek általában a veleszületett immunrendszerhez vagy natív immunitáshoz

kapcsolódnak, beleértve a C-reaktív fehérjét (CRP), az IL-6-ot, a fehérvérsejtszámot, a neutrophilszámot és a vérlemezkesszámot.

Szignifikánsnak tekinthető már az ilyen markerek kétszeres-háromszoros emelkedése. Mindennek hátterében a góckutatás nem vezet eredményre, mert nem a tipikus, fertőzést vagy szövetsérülést kísérő gyulladással válaszról van szó.

A DAMP-ként (veszély aktiválta molekuláris mintázatok) működő metabolitok, szabad zsírsavak, oxidált lipoproteinek, illetve bélhuzamban megtalálható és a „leaky gut” elmélet szerint folyamatos expozíciót jelentő MAMP (mikróba asszociált molekuláris mintázatok) is ilyen alacsony fokú gyulladást válthatnak ki, amelynek fontos következményei lehetnek az inzulinrezisztencia, az endotheldiszfunkció, az érlemeszesezés és az ideggyulladás.

Az alexanderi pszichoszomatikus kórképek pszichoimmunológiája

Bár az Alexander által képviselt analitikus, pszichodinamikus irányultságú pszichoszomatika irányzata a hetvenes években háttérbe szorult, de az általa pszichoszomatikusnak tekintett belbetegségek: az asztma bronchiale, a peptikus fekély, a gyulladással járó bélbetegségek, allergiás bőrbetegségek, az autoimmun thyreoiditis, és a rheumatoid arthritis a pszichoimmunológia bizonyítékalapú kutatásainak fényében a klinikai pszichofiziológia alapzatán pszichoszomatikus szemszögből új magyarázó modellhez jutottak.

Ezek a kórképek népbetegségnek tekinthetők és kiterjedt szakrendelői, és gondozói hálózattal rendelkeznek, ezért a pszichoszomatikus szemlélet érvényesítése vagy kizárása népegészségügyi súlyú kérdés.

Pszichoallergológia (asthma bronchiale és az atopiás bőrbetegségek)

Az allergiás kórképeket a TH2 típusú citokinek predominanciájával jellemezhető immunszabályozási zavarok jellemzik. A TH1 és a TH2 citokinek közötti egyensúlyvesztés a stressz immunbiológiáját is jellemzi, melyért a HHM tengely fokozott aktivitása és a LC – szimpatérg befolyás tehető felelőssé. Az asthma és az atopiás betegségekben antigénspecifikus T-sejtklonok többnyire a TH2 vagy a Th0 sejttípushoz tartoznak a normális egészséges kontrollra jellemző TH1 típusal szemben.

Az allergiában központi jelentőségű TH2-es típusú citokintermelés befolyása alatt álló IL-4 és az IL-13 citokinek felelősek az IgM-ről való IgE-re váltásban Akbari és Umetsu⁶⁵ szerint. Az IL-4 maga is hízósejtnövekedési tényező, míg az IL-5 kemotaktikus szerepet játszik, és az allergiás gyulladásban fontos szerepet betöltő eosinophil sejtek aktiválója.

Bernton és munkatársai⁶⁶ katonai kiképzés keretében megtapasztalt 8 hetes extrém distressz antigén provokáció mellett a monocyták TNF-alfa termelésének

csökkenését, majd a 4. héttől az IL-4 és IL-5 citokinek emelkedését, és az IgE-szint fokozódását mutatták ki. Mindezek alapján a distresszt megelőző az észlelt hypercortisolaemia nyomán határozott TH1/TH2 shift igazolható. A kortizol ugyanis növeli az IL-4 közvetítésével az IgE-szintet, és csökkenti a monocyták IL-1 és TNF termelését.

Az atopiás dermatitis csalánkiütést, lokális allergiás oedemát kiváltó tüneteiért a hízósejtek ingerre ürülő és újratermelődő szekrétaumai felelősek. Így a fokozott IgE-termelés, a diszfunkcionális TH1/TH2-eltolódás, eosinophilia mind tünetfenntartó, súlyosbító szerephez jut a hízósejten keresztül, és ebben a stresszhatásoknak nagy szerepük van Elenkov és Chrousos⁶⁷ szerint. A stressz nyomán fokozódó TH1/TH2 shift a stresszre növekedett IL-10-, IL-6-szint, és csökkent IFN-alfa-termelés révén az atopiás válasznak kedvező citokin-környezetet teremt, ami a bőrtüneteket fokozza.

Az atopiás dermatitisben az IL-23-TH17-tengely szerepét is felvethetjük a korábban már az asthmában érintettekhez hasonlóan.

Az atopiás dermatitisre a TH1 aktivitás, és a TH2 aktivitás időleges túlsúlya egyaránt jellemző lehet. Thepen és munkatársai⁶⁸ szerint ezek dominanciája változó, és ez a TH2 majd a TH1 szekvenciális sejtaktivációjának keretében jelenik meg, mely dinamika függ az atopiás dermatitis kronicitásától. Ebben szerepe lehet a kimerült, hiporeaktív HHM tengelynek és a hiperaktív LC adrenerg aktivitásnak, amely fokozott TH2 környezetet teremt az allergiás túlérzékenységhez, illetve az atopiás dermatitis jelenségeihez.

Említést érdemel ebben a pro-TH2 citokinek TSLP, IL-25, IL-33 szerepe is, amelyek képesek a dendritikus sejtek polarizálására és hozzájárulnak a TH2 válasz fokozódásához. A Th2 citokinek (IL-4, IL-5, IL-13m, IL-31, és IL-10) mind szerepet játszanak az atopiás dermatitis tünetképződésében. A TH2 citokineknek az atopiás dermatitis fenntartásában, kronicizálódásában is nagy szerepe van, megnő az IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 és IL-13 szintézis, amely nyomán az IgE-szint emelkedik, míg a keringő CD4 és a CD8 lymphocyták által termelt gamma-IFN csökkent. Ez TH2 túlsúly az akut szakaszra jellemző, mely később a TH1 felé tolódik a betegség idültté válása során.

Kérdések merülnek fel az atopiás dermatitisben szenvedő betegeknek észlelhető csökkent HHM aktivitás kapcsán, melynek hátterében a bőr krónikus gyulladással járó folyamatai nyomán tartósan fennálló proinflammatorikus citokinek hatása és a HHM-tengely aktivitásának következményes csökkenése is szerepet játszhat Turnbull és Rivier⁶⁹ szerint. A proinflammatorikus citokinek tartós aktivitása mellett a tartósan emelkedett kortizolszint negatív feedback hatása is a HHM-tengely aktivitásának csökkenéséhez vezethet. Tausk⁷⁰ az atopiás dermatitisben szenvedőknél észlelt csökkent HHM-aktivitás hátterében hereditér tényezőt valószínűsít, de felhívja a figyelmet arra, hogy a perifériás immunsejtek glükokortikoid receptorainak megnőtt

számában és fokozott érzékenységében kifejezésre jutó kompenzatív elem a stresszre kisebb kortizol szintemelkedésre is fokozott TH1/TH2 shifthez vezető választ eredményez.

Az allergiás kórképekben, mint az atopiás dermatitis vagy az allergiás asthma esetén az TH2 fenotípusú sejtek játszanak szerepet.

További pszichoimmun kontextusú kutatásokat igényelnek az IL-1 családdhoz tartozó interleukinek közül az asthma bronchialisban, COPD-ban, illetve az IBD-ben helyileg emelkedett és a tünetekért is felelős, mellesleg a TH2 klonális aktivitást is fokozó IL18, és IL33, illetve a psoriasisban fontos szerepet játszó IL36 mediátorok.

A gyulladáshoz vezető folyamatokban fontos szerepet játszik az IL18, IL33 a tüdőben és a bélben és a bőr psoriasisos kórfolyamatában ilyen szerepe lehet az IL 36 interleukineknek. Az IL18 a TH1, NK és monocytá sejtaktivitást fokozza, illetve az IL4 jelenlétében a TH2 sejtvonal felé terelő szerepe van mind a BALM (bronchus asszociált nyirokrendszer), mind a GALT (bélhez asszociált nyirokrendszer) területén.

A bélben, a bőrben és a tüdőben az epithelialis sejtekben termelődő IL33 szintén erősíti a TH2 sejt-folyamatokat, az IL4, IL5 és IL13 mediátorok termelését fokozza, és *in vivo* a tüdőben bronchokonstriktiót, a hörgők falának átépülését váltja ki.

A krónikus stressz, vagy a nem megfelelő, abúzív vagy negligens, empátiahiányos anyai magatartás is a HHM tengely zavart válaszkészségéhez vezet. A katekolamin befolyás (noradrenerg, adrenerg innerváció) a TH1/TH2 shiftet az utóbbi irányba tolja el, elnyomva az TH1 indukcióért felelős IL-12 aktivitást, míg a katekolaminok az IL-10 szekréció fokozással a TH2 választ segítik elő. Ionescu és Kiehl⁷¹ a felnőtt atopiás dermatitisben szenvedő betegek körében nyugalmi körülmények között is magasabb noradrenerg szintet mértek, ami belső szorongásosságra utal. Az atopiás dermatitisben szenvedő felnőttek körében Buske, Kirschbaum és munkatársai⁷² emelkedett noradrenalin és adrenalin alapszintet mértek, és a stresszre a LC-szimpatikus IR – mellékvese tengely aktivitása fokozott aktivitást mutatott. Az endogén kortizol az eosinophilek és a basophilek apoptózisát is elősegíti, így a stresszmediátorok felléphetnek fékezően is az eosinophilek és basophilek apoptózisának fokozásával, azonban a HHM tengely kimerülésével a krónikus allergiás válasz is felerősödhet Meagher és munkatársai⁷³ szerint.

Autoimmun kórképek, krónikus gyulladáshoz vezető kórképek (IBD, rheumatoid arthritis, Hashimoto-thyreoiditis)

A fokozott TH1 vagy TH2 válaszmód, a kapcsolódó citokinek túlsúlya eltérést mutathat a különböző autoimmun kórképekben. A TH1 citokinek az elhúzódtó túlérzékenységi válasz mintázatát követő kórképekre jellemzőek, ahol a szervspecifikus célsejtekkel szemben a sejtvesztést okozó válasz uralja a klinikai képet. Ilyen a

kísérletes autoimmun encephalitis, Crohn- betegség vagy az IDDM. Ezzel szemben a TH2 típusú válasza a humorális immunválasz túlsúlya jellemző, mint amit a gyógyszer által kiváltott autoagresszív folyamatokban, az AHA-ban és az SLE-ben látunk. Ha a stressz által fokozott TH1/TH2 shift modellje felől nézzük a (pszicho)immunpatológiai típusokat, akkor a TH2 sejtekhez kötődő humorális közvetítésű immunitás diffúz, szisztémás autoimmun kórfolyamatot eredményez. Az allergiás kórképek is túlnyomórészt TH2 túlsúlyú betegségek, bár az atopiás dermatitis kapcsán szembesülhetünk a TH1 tényezők hatásának idővel szerzett túlsúlyával.

A TH1 alapú kórfolyamatban (pl. rheumatoid arthritis) a stressztengely elégtelensége lesz kórképző, míg a TH2 alapú autoimmun kórképekben ellenkezőleg, a fokozott HHM aktivitás súlyosbítja a kórképet.

Rheumatoid arthritisben a gyulladáshoz vezető folyamatok csökkent endogén kortizolválaszt észleltek Chikanza és munkatársai,⁷⁴ amelynek hátterében hypothalamikus szintű zavart, a CRH-ért felelős gén polimorfizmusát, illetve a hypothalamus szintjén a CRH-t termelést gátló fokozott agyi opioid elválasztás szerepét vetette fel Grossman.⁷⁵

A glükokortikoid receptor polimorfizmus és a receptorok károsodott funkciója is szerepet játszhat a glükokortikoidrezisztencia kialakulásában Webster és munkatársai⁷⁶ szerint.

A glükokortikoidrezisztencia számos autoimmun/gyulladáshoz vezető kórképekben mutatható ki.

Everdingen és munkatársai⁷⁷ a glükokortikoid receptorok szabályozódásáról számolnak be már a betegség korai szakaszában. Az akut és a krónikus pszichés stressz is növeli az IL-6 koncentrációját,⁷⁸ a stresszhatást közvetítő IL6 a TH17-sejtvonal mozgósításában nagy szerepet játszik az IL-1-béta-citokin mellett. Az eddig főként TH1 túlsúlyú autoimmun kórképek a TH17-sejtvonal érintettsége miatt is a stressz által provokált, súlyosbított kórfolyamatok körébe lépnek.

Így a krónikus stressz, a krónikus fertőzések, sőt a depresszió is befolyásolhatja az TH17 vonal által érintett autoimmun kórfolyamatot, és a TH17-sejtek által termelt IL-17, IL-22, IL-6 és TNF- α ezt a folyamatot fenn is tartják, ha a TH17-sejtek kikerülnek az őket fékező Treg-sejtek hatása alól.

A TH17-sejtdifferenciációt az IL-23, és az IFN-gamma gátolja a STAT1 mediációval, míg az IL-2 a STAT5 pályán fejt ki gátló hatását, a STAT3 a TH17 vonalon közvetít serkentő hatást. Az IL2 szintet a stressz csökkenti,⁷⁹ égés, vérzés, trauma mint stresszor szintén csökkenti az IL2 szintet.⁸⁰ Ezért az IL2 az IL1-hez és a IL6-hoz hasonlóan pszichoimmunológiai hálózati „hub”-nak tekinthető sokirányú hatása miatt. Az IL2 közrejátsszik a thymusban az éretlen T-sejtek Treg-sejteké alakulásában, melyek képesek a saját szövet elleni T-sejteket gátolni, az IL2 fokozza az effektor T-sejtté és memória T-sejtté alakulást és gátolja a TH17-sejtté válást, így a stressz autoimmun folyamatokat

érintő hatásában fontos szerepe van. Figyelemre méltó, hogy az IL-2 szérumszintje csökkent rheumatoid arthritisben, SLE-ben, I típusú diabetes mellitusban, és colitis ulcerosában is.

A sclerosis multiplex, a psoriasis, a Crohn-betegség és a colitis ulcerosa IL-17-termelő TH17-sejtekkel is tipizálható.⁸¹ Az IL-6, IL-21, IL-1 β és IL-23 citokinek befolyása alatt álló TH17-sejtek és az általuk termelt IL-17, IL-21, IL-22, GM-CSF, és CCL20 közrejáshatnak még a rheumatoid arthritis, és TH2 típusú szisztémás lupus erythematosus kórképekben és az allergiás folyamatokban is Maddur⁸² szerint.

Az IL-6 „túltermelésnek” kórsúlyosbító hatása van az olyan autoimmun kórképekre, mint a sclerosis multiplex és a rheumatoid arthritis (RA), mert ezen kórfolyamatokban a TH17-sejteknek elsődleges szerepük van. Több autoimmun betegséget, mint az SLE, a rheumatoid arthritis vagy az inzulindependens diabetes mellitus (IDDM), is csökkent IL2 és fokozott IL6 szekréció jellemzi, ami a TH17 tényezők szerepét fokozhatja.

Az IBD pszichoimmunológiája

Az IBD, azaz Crohn-betegség és a colitis ulcerosa a bél olyan krónikus gyulladással járó betegségei, amelyet nem tudunk specifikus patogénnel magyarázni. Ez az aszpecifitás is a veleszületett immunitás jelentőségére hívja fel a figyelmet. Ugyanakkor a T-lymphocyták IL-6, IL-13, IL-17 és tumornecrosis factor (TNF) termelő szerepe meghatározó a kórképben Bouma and Strober⁸³ szerint.

A TH1 típusú IL-12 citokinek Crohn-betegségben játszott szerepe miatt a kórképet TH1-mediált betegségnek tartják. Az IL-12 citokin családnak tartozó IL-23 is fontos szerepet kap a kórképet jellemző immunfolyamatok értelmezésében. Az IL-23 hiányában a bél dendritikus sejtjei igen nagy mennyiségű IL-12-t termelnek, ami az IL-23 regulátoros szerepére utal.

Az IL-12 citokin családnak azonban nagy szerepe van a veleszületett immunitás szabályozásában is. A lamina propria-ban a macrophagok és a dendritikus sejtek képezik az IL-12 és az IL-23 fő forrását. Ezeket a sejteket a veleszületett és az adaptív immunitás információs mediátorai is mozgósítani tudják.

A Crohn-betegséggel szemben a colitis ulcerosát sokáig TH2 kórképnek tekintették a kutatók, amelyet a TH2 sejtek által termelt IL-4, IL-5, és IL-13 citokinek fémjeleznek. De mivel a gyulladással területhez az IL-4 nincs jelen, viszont az IL-13 a gamma-IFN-nal együtt magasabb szintet mutat a fekélyes mucosában, ez a besorolás csak részben állja meg a helyét. Az IL-13 forrása lehet a NK-sejt is, amely az epithelialis sejtek ellen fordulva válik diszfunkcionálissá. Ezért a colitis ulcerosa felületi, epithelialis sérülésen alapuló kórfolyamat.

A Crohn-betegségben és a colitis ulcerosában a TH17 termelésért felelős gének térnek el, és a TH17 citokinek magasabb szintje egyértelmű a colonban, ami a TH17-sejtek differenciációját, toborzását, és

amplifikációját váltják ki, míg a gyulladt ileumban TH17-sejtek differenciációjáért és toborzásáért felelős tényezők hiányoznak.

A colitis ulcerosában szenvedő betegekben az IL-17-szint és a TH17-sejtek magasabb értéket mutatnak az egészségesekkel szemben, és az IL-17-szint összefüggést mutat a betegség súlyosságával és az endoszkópos képpel is. Ugyanakkor a TGF- β 1-szint és a Treg-sejtek száma a colitis ulcerosás betegekben alacsonyabb volt, mint az egészséges kontrollok körében.

A TGF- β 1-szint fordított kapcsolatot mutat a betegség súlyosságával, és fordított lineáris korreláció van a Treg-sejtek és a klinikai aktivitás index között, míg pozitív korreláció van a Treg-sejtek és a TGF- β 1 szint között. Tehát a Th17/Treg egyensúlyvesztés központi jelentőségű a colitis ulcerosa kialakulásában Gong és munkatársai⁸⁴ szerint.

TH17-sejtvonal jelentős kóroki szerepe tehát az IBD kórképekben is felveti az IL6 közvetítésű stresszhatásoknak való pszichoimmunológiai kitettséget.

A peptikus fekély pszichoimmunológiája

Solomon² szerint a gyomorfekély mint pszichoszomatikus betegség indukciójában pszichoimmunológiai tényezők is szerepet játszhatnak. A Helicobacter pozitívitas nem jár mindig fekélyképződéssel, ezért a „gazdatényezők” között számos elem, mint a szintén fekélykockázat-növelő stressz, affektív tényezők korrekciója igényelhet magatartásorvosi megközelítést. A peptikus fekélynek az ACE-vizsgálattal párhuzamba állítható jellemzője, hogy a gyakori gyermekkori bántalmazás jelentősen megnövekedett gyomorfekély valószínűséggel, 4,2-es esélyhányadossal társult.

A hypertonia pszichoimmunológiája

Singh⁸⁵ szerint a vegetatív idegrendszer és az immunrendszer kölcsönhatása a hypertonia kialakulásában és fennmaradásában is szerepet játszik, és komolyan kell számolni ezzel a kölcsönhatással a kardiovaszkuláris kórtani következményekben is.

Barhoumi és munkacsoportja⁸⁶ igazolta a macrophagok és a T-helper sejtek szerepét az angiotenzin II-indukált hypertonia és vaszkuláris károsodás kialakulásában, míg a szupresszor T-sejtek az angiotenzin hatását visszaszorítják.

A natív immunrendszer a Toll-like receptor, adrenerg és cholinerg, illetve az angiotenzináz receptorok közvetítésével kapcsolja be a gyulladással történőket a hipertóniás kórfolyamatba. A proinflammatorikus irányú egyensúlyvesztés provokatív szerepet játszhat a hipertóniában, amelyet a szupresszor T-sejtek aktivitása fékez vagy megelőz a natív és az adaptív immunitás sejtvonalán egyaránt. A gyulladással járó folyamatot csökkentő paraszimpatikus, vagus befolyás hipertóniában zavart szenved, így az NFkappaB aktivitást csökkentő hatás gyengül.

Népegészségügyi súlyú betegségek pszichoimmunológiája

Daganatképződés pszichoimmun befolyás alatt

Pusztán feltevéseink vannak a malignus átalakulást illető esetleges pszichobiológiai befolyás mechanizmusaira, mint amilyen a DNS repair, a kromoszomális instabilitás, vagy a transzformált, ám nyugvó állapotban levő sejtek által kínált támadáspontok. A karcinogének DNS-károsító hatását számos reparáló mechanizmus védi ki, és az immunvédelem is fontos szerepet játszik ezeknek a megváltozott sejteknek a felismerésében és elpusztításában.

Ha a DNS repair folyamatok nem működnek megfelelően, akkor a kóros sejtek túlélése nő. A stressz felelős a tumor szuppresszióért felelős gén, a p53 szabályozásáért Feng és munkatársai⁸⁷ szerint, és a stresszhormonok a DNS repair mechanizmusokat is károsítják Flint és munkatársai⁸⁸ vizsgálataiban.

A szabad zsírsavnak szerepet tulajdonítanak a proliferatív pool növekedésében⁸⁹ és a DNS repair mechanizmusok károsodásában is.⁹⁰

Már említettük, hogy a stressz csökkenti az IL2 termelést, és gyengül az IL2 NK-sejtek és citotoxikus T-sejtek aktivitását serkentő hatása is. A depresszióval járó humorális változások nyomán szintén csökken a DNS repair Dattore és munkatársai⁹¹ szerint. Glaser és munkatársai⁹² számos vizsgálatban igazolta, hogy a stressz közrejátszik a DNS károsodásában és a DNS repair mechanizmusok gyengülésében is. Így például az úsztatás vagy a lábra mért elektromos ütések nyomán a kísérleti állatokban észlelhető ún. SCE mutató (sister chromatid exchange) frekvenciája nő a csontvelősejtekben. Az SCE a genom instabilitásának jele, és kapcsolódik a fokozott rákkockázathoz. Emberi megfigyelések is ezt jelzik, Kiecolt és Glaser a distressz alatt álló, nem pszichotikus depresszívek esetében csökkent DNS repair kapacitást észleltek, szemben a kezelt időszakban észlelt vizsgálati lelettel egy másik tanulmányban. Tomei, Glaser és munkatársai⁹³ a problémamegoldó stresszkihívás kapcsán észlelte, hogy a besugárzással károsított sejtek eltakarításakor a karcinogén forbolészter apoptózist gátló hatása nő a stressz hatására. A depresszió mélysége is összefüggést mutat a besugárzás követő DNS repair kapacitás csökkenésével. Állatkísérletek tanúsága szerint a stresszhatás alá került és karcinogénhatásnak kitett állatoknál a kontrollhoz képest csökken a lép metiltranszferáz szintje, amely enzim szintén nagy szerepet játszik a DNS repair folyamatokban. A fenti adatok joggal sejtetik, hogy a stressz befolyásolja a DNS repair mechanizmusokat, ami a sérült DNS állomány fennmaradásához, és a sejtek malignus elfajulásának fokozott kockázatához vezet Yang és Glaser⁹⁴ szerint.

A NK-sejtek aktivitását csökkentő pszichoszociális befolyás a szervezet „tumorátengedő” képességét, illetve a betegség progresszióját fokozzák. Számos bizonyíték áll rendelkezésünkre, hogy a stressz mellett a

depresszió, a magány és a segítségnélküliség kedvezőtlen hatást fejt ki a daganatbiológiai folyamatokra, az érintett T-sejt csoportokra, NK-sejtekre Zorilla és munkatársai⁹⁵ vizsgálataiban. Levy és munkatársai⁹⁶ I és II stádiumú emlőrákos betegek körében talált fordított összefüggést a distressz és az NK-sejt aktivitás között. Száznolc, az emésztőtraktus rákbetegségében szenvedő betegnél a depresszió és az NK-sejtek (CD56+) száma között találtak fordított összefüggést Nan és munkatársai.⁹⁷ A citotoxikus aktivitással jellemezhető a natural killer sejtek daganatellenes szerepe bizonyos tumorok esetében megmagyarázhatónak tűnik, a NK-sejtek ilyenkor elkötelezetten természetes tumorfelkereső készsége és a tumor elpusztításának képessége révén precancerosus tumorelőző sejtstörvényekkel is megküzdhet a szervezet. A NK-sejtek ilyen szerepe mellett szól az is, hogy *in vitro* daganatsejtek széles körével szemben (melanoma, carcinoma, leukemiasejtek) bizonyultak citolitikus hatásúnak. Ellenpróbaként áll Hanna⁹⁸ vizsgálata, mely során a NK aktivitás defektusai fokozott malignoma fogékonysággal jártak együtt, különösen a lymphomák tekintetében. A NK-sejt-aktivitás a tumornövekedéssel fordított arányosságot mutat. Levy és munkatársai⁹⁹ az előtumor áttétképzése (hónalji nykcs.) és a NK-sejt-aktivitás szintje között fordított arányosságot talált.

A felső légúti fertőzések pszichoimmunológiája

Clover és munkatársai¹⁰⁰ követéses vizsgálata igazolta, hogy a családi stressz összefüggést mutat a felső légúti fertőzések magasabb incidenciájával, és Stone és munkatársai¹⁰¹ szerint kapcsolat igazolható a megnövekedett stressz és a hüléses megbetegedések kockázata között. Az ún. BCCS (British Common Cold Study) keretében 154 férfit és 266 nőt (18 és 54 év között) egészséges személyt fertőztek (sic!) alacsony dózisu légúti vírusokkal (rhinovírus, RSV, koronavírus 229 E) és kontrollként 26 személy kapott fiziológiás sóoldatot. A fertőzés utáni 26. napon a vizsgálati személyeknél mérték az adott vírusok elleni antitestszintet is. Cohen és munkatársai¹⁰² szerint a nagyobb stresszre utaló mutatók, az életesemények, az észlelt stressz, illetve a szorongásos, negatív affektus és a felső légúti tünetek, klinikai kép és a szerológia között szignifikáns kapcsolat állt fenn. A kutatók arra jutottak, hogy a stressz a gazdaszervezet általános védekező képességét rontja, és a vizsgált stresszmutatók arányosságot mutatnak a megbetegedést jelző mutatókkal.

Cohen munkatársaival¹⁰³ egy másik, az ún. Pittsburgh Common Cold Study elnevezésű kutatási projektben, 1993 és 1996 között 125 férfi és 151 nő részvételével vizsgálta a különböző pszichoszociális stresszorok kockázati szerepét a légúti fertőzés kapcsán. A családi, házastársi konfliktusok okozta stressz, a barátokkal való konfliktusok háromszor nagyobb betegségkockázatot mutattak, mint az ilyen stresszortól mentes vizsgálati alanyok esetében.

A tartósan munkanélküli vagy alulfoglalkoztatott sze-

mélyeknél ötszörös volt a kockázat a stresszmentes személyekkel összevetésben. A stresszor fennállásának tartama korrelációt mutatott a betegségkockázattal. A szociális izoláció (már a minimális 1–3 kapcsolat is) meg-többszörözte a betegségkockázatot (OR 4,2) szemben a széles és változatos kapcsolati körrel rendelkezőkkel szemben. Cohen és munkatársai a légúti fertőzéseket befolyásoló pszichoszociális tényezők mediátoraiként a Pittsburgh Common Cold Study keretében a citokineket is mérlegre tették, mert Ackerman és munkatársai¹⁰⁴ ki-mutatták, hogy a pszichológiai stresszorok aktiválják az IL-1, IL-6, alfa és gamma TNF citokinek termelését. Az IL-6 a felső légúti hurut klinikai tünetességét fokozza.

Az érlemeszedés mint gyulladási folyamat

Hatvan éve ismert, hogy A típusú személyiséggel rendelkező emberekben hétszer gyakoribb a klinikai koszorúérbetegség előfordulása, mint a B típusú személyiséggel rendelkezőknél.¹⁰⁵ Az A típusú személyiség és viselkedés toxikus tényezője nem a versengő munkaholizmus, hanem a kihívó helyzetekben tanúsított harag, cinizmus és ellenségeskedés, amire az IL-6 emelkedés is jellemző.¹⁰⁶

Ezek az egészséglélektani kockázati jellemvonások fokozott katekolaminválasztással, illetve erőteljesebb neurovegetatív aktivitással társulnak. Az akut és krónikus stresszorok fokozzák a trombocytáaggregáció kockázatát a hemosztatikus faktorok és az akutfázis proteinek szintjének növelésével Ho és munkatársai¹⁰⁷ szerint. Úgy tűnik, hogy a magasabb CRP-szint összefüggésben áll a szívinfarktus ismétlődő kockázatával és a hirtelen halállal is, de hasonló eredményeket kaptak más gyulladási markerekkel is, mint például az interleukin-6 (IL-6) és a szérumamiloid-A (SAA). Mindezek alapján a hs-CRP a szív- és érrendszeri kockázat szűrési elemeként javasolta az Amerikai Kardiológus Szövetség (AHA), ahogy azt Pearson és mstai¹⁰⁸ összefoglaló tanulmányában olvashatjuk.

A depresszió, a szorongás és a krónikus stressz független kockázati tényezőnek tekinthetők az ISZB-ben. Nikkheslat munkatársaival⁵⁴ a depresszió és az ischaemiás szívbetegségek között a gyulladási folyamatokat joggal jelöli meg kulcstényezőként, különös tekintettel a kiszámíthatatlan krónikus stresszorok, a depresszió és kardiovaszkuláris zavarok között kapcsolatot teremtő gyulladási szignálfolyamatokra.

Ilyen változók a depresszió során Maes és munkatársai⁵⁵ által megfigyelt akut fázis proteinek, a keringő komplement szint növekedése, gyulladáskeltő citokinek, az IL-1 β , az IL-2, az IL-6, az IL-8, az IL-12, a TNF- α , és az interferon- γ (INF- γ) szintjének emelkedése.

Suarez és munkatársai¹⁰⁹ szerint a depresszív tünetek arányosságát mutatnak az IL-1 alfa, IL-1-béta, IL-8, monocyta kemotaktikus protein és TNF-alfa citokinekkel. A depressziós ISZB betegeknél a CRP, IL-6, és a VEGF (vaszkuláris endothelialis növekedési tényező) magasabb szintjét észlelhetjük a nem depressziós

ISZB betegekhöz képest, és a HHM-tengely aktivitása eltérést mutat, a glükokortikoid receptor rezisztenciával együtt.

Kop és munkatársai¹¹⁰ szerint bár a depresszió mértéke korrelációt mutatott a CRP- és IL-6-szintekkel, a többváltozós elemzés arra utalt, hogy a klasszikus kardiovaszkuláris kockázati tényezők mellett a depresszió és a gyulladás egyaránt független változónak tekinthető.

Összefoglalás helyett

Pszichoimmunológia, életmódorvoslás, network medicina

Alessi és Bennett¹¹¹ a pszichoimmunológia egészség-pszichológiai jelentőségét hangsúlyozva emeli nép-egészségügyi rangra ezt a szemléletmódot, amelyben az egészséglélektani képzettségű szakembereknek fontos szerepet szánnak.

Maga az egészséglélektan kínálja az integratív logikát, hiszen ez a pszichológia mellett a pszichoszomatikus gyógyászzal, orvosi szociológiával és epidemiológiával is érintkező diszciplína maga is interdiszciplináris perspektívát kínál az egészségre gyakorolt biopszichoszociális hatások értelmezéséhez.

A szerzők víziója egy olyan egészségügyi szervezeti integrációt vázol fel, melyben a csoportpraxis-szerűen együttműködő klinikai területekhez csatlakozhatnak az egészségpszichológusok, az életmód-tanácsadók, sőt a helyi egészségpolitikában és egészségkommunikációban résztvevő professzionális és civil közreműködők is szerepet kaphatnak.

Ez a megközelítés az integrált prevenció, szűrés és kezelés keretében a pszichoedukációt, az életmódorvostani megközelítést is a gyógyítás szerves részévé teszi. A szociálpszichoimmunológiai ismeretekkel összhangban az életmódbeli és pszichológiai beavatkozások a mentális és fizikai krónikus betegségek sokrétű kezelési protokolljának részévé tehetők. Alessi és Bennett hangsúlyozza, hogy az egészséget meghatározó egyéni szintű tényezőknél túl a betegségre gyakorolt társadalmi és ökológiai hatások felismerése és kezelése is része ennek a komplex szemléletnek. A kognitív és érzelmi pszichoimmun kockázati tényezők mellett magatartási és életviteli tényezők is szerepet játszanak a stresszhelyzetek elhúzódó immunológiai következményeiben. Az elégtelen testmozgás, az egészségrontó alvási szokások, az elhízás, dohányzás, drogfogyasztó magatartás mind közrejátszhat az immunállapot változásaiban, hozzájárulhatnak a proinflammatorikus citokinek fokozott termeléséhez, és a társuló depresszió is kedvezőtlen pszichoimmun mintázathoz vezet.

Az életmódorvostan a hálózatalvú orvosi szemlélet és gyakorlat jellegzetes és nagy távlatokat nyitó interdiszciplináris területe. Hálózatalvú, mert a biopszichoszociális hálózatrétegek bizonyíték alapú kutatásán alapul, és a vizsgált szintek a beavatkozás számára is

több szinten kínálnak támadáspontokat. A különböző kórképek és az életmód, életminőség, a személyiség-mintázatok, viselkedésepidemiológiai adatok közötti kapcsolatok az új közegészségügy és a magatartástudomány kutatási adatai alapján tisztázzák a (gyakran) körkörös és hálózatalvú oksági kapcsolatokat.

Az életmódorvostan „öt parancsolata”: a dohányzásmentesség, alkoholtól maximum egy deci vörösbor naponta, a napi ötszöri zöldség- és gyümölcsfogyasztás, a heti 150 perc dinamikus testmozgás, sport és a 25 kg/m² BMI a jelen munka alapján mind értelmezhető pszichoimmunológiai hálózatalvú keretben. Hiszen mind az obesitas és a kardiovaszkuláris gyulladás, mind a depresszió és annak immunológiai következményei PNI hálózatba fogják a zsírszövet endokrin funkcióit, és ez történik a miokinetet termelő és az idegrendszeri működést is befolyásoló aktív izomrendszerrel is. A szerhasználatot, a kémiai komforterek torzult megküzdést eredményező használatát korlátozó elvek is érintik az optimális immunműködést. A napi ötszöri zöldség és gyümölcsfogyasztás a nyomelemek révén is segíti az optimális immunműködést.

A pszichoszociális folyamatok, személyiségjegyek, attitűdök és habitusok és az életmódorvostani, az egészségmagatartással kapcsolatos magatartásmódosítási eszközök érthetővé teszik a betegedukáció, betegvezetés és életmódtanácsadás, és a viselkedésterápiás elemek fontosságát. A megküzdési készségek, coping jellemzők befolyásolása, a beteg érzelmi-hangulati fekvésének terápiás befolyásolása és a társas támogatás minőségének javítása mind fontos terápiás eszközünk. Ezek az erőfeszítések mára a krónikus immunpatológiai és a rákos betegek sztenderd ellátásának is részévé váltak. Különösen nagy hangsúlyváltást jelent az életmódorvostan által a figyelem előterébe vont mozgásterápia és testedzés.

A testedzés is az eredményes stresszcsoökkentő lehetőségek közé tartozik. Ez a hatás akár a gyógyszeres beavatkozással is összemérhető. Például depresszióban a testedzés, fizikai gyakorlatok a Zolofit gyógyszer alkalmazásával összemérhető hatásúak. A testmozgás a gyulladással befolyásolni képes. Ez a hatás kezdetben maga is fizikai stresszorként jelentkezik, és megemeli az IL-6 és a TNF-alfa szintjét, az IL-6 megemelkedése nem proinflammatorikus hatással bír, ellenkezőleg, a citokinek magas szintje antiinflammatorikus mechanizmusokat mozgósít. A huzamosabb testgyakorlás, egyébként tartósan magas gyulladáskeltő citokinekkel jellemezhető személyeknél csökkenti a gyulladást. Ez az ún. inflamm-aging esetében, az időseket jellemző enyhe gyulladással, magasabb citokinszintre is igaz.

Starkweather¹¹² vizsgálatában 10 hétig tartó vizsgálat keretében heti öt napon, a maximális terhelés 60%-áig tartó 30 perces sétákkal terhelték a 60 és 90 év közötti alanyokat és 10 fizikailag inaktív személy képezte a kontrollcsoportot. Az erőteljesebb testmozgásra készített egyének szignifikánsan alacsonyabb

stresszről, jobb hangulatról és életminőségről számoltak be. Fizikai teljesítőképességük, mentális frissességük is jobbnak bizonyult, Pszichoimmunológiai tekintetben a legfontosabb, hogy jelentős IL-6-szint csökkenést mutattak. Kohut és munkatársai¹¹³ 83 fős csoportban, 64 és 87 év közötti idősek személyénél alkalmaztak heti háromszor 80%-os kardioterhelést, 10 hónapig. A testgyakorlatok egészséglélektani hatásai egyértelműen pozitívak voltak, csökkent a depresszió, javult az optimizmus, a rugalmasság és koherenciaérzet. A kardiogyakorlatok a CRP, IL-6, IL-18 szinteket csökkentették, és javult a TNF-alfa szintje is. Mindez független volt a depressziótól, optimizmustól és a koherenciaérzettől. Pozitív hatással volt a sebgyógyulásra.

Hamer és Steptoe¹¹⁴ 207 személyen vizsgálták a mentális stressz és az edzettség összefüggéseit. Azok, akik edzetlenek voltak, magasabb systolés vérnyomást és alacsonyabb fittséget mutattak, és a magasabb systolés vérnyomás magasabb IL-6 szinttel és stresszre adott TNF-alfa válasszal társult.

A stresszhatásra megfigyelt TNF-alfa válasz ötszörös volt az edzetlenek között az edzett és fitt kontrollcsoporttal szemben, a fizikailag fitt személyek stresszre alacsonyabb gyulladással választ produkáltak. Az edzésprogramban fontos a fokozatosság, a nagy szívfrekvencia fokozódással társuló tréning akár poszttraumás stresszt is okozhat, a fokozatosság testi és lelki értelemben is segíti az adaptációt.

Az intézményi hálózat

A szociálpszichoimmun hálózatok több irányú támadáspontot kínálnak. A betegszerep biztonsága, a beteg megfelelő ellátását kínáló intézményrendszer szocioökonomiai feltétel.

A pszichoimmunológiai diagnosztika az érintett betegségekért ellátó szakorvosi rendelőhálózat gyakorlatába illeszthető, a klinikai szakpszichológusok széles köre, és a pszichoterápiás végzettségű orvosok nagy száma ezt a feltételt biztosítani képes. Bár a pszichoimmunológia oktatása többnyire szabadon választható elemként emberöltőnyi idő óta jelen van a graduális orvos- és pszichológusképzésben, azonban ez az intézményrendszer bővítése esetén lépésváltást, ilyen irányú licenszvizsgát kínáló szakképzést igényel.¹¹⁵

A pszichoimmunológiai szempontból kockázati helyzetű népességeszámára az üzemorvosi ellátási rendszer intézményes keretét kínálhat a klinikai szakpszichológusi kompetenciák (tesztpszichológiai, pszichofiziológiai szűrési gyakorlat, életmódtanácsadás, kognitív-viselkedésterápiás eszközök, relaxációs kezelés stb.) integrálása révén.

Az osztályos klinikum számára is kiegészítő terápiás eszközöket kínál a PNI terápiás fegyvertára, a krónikus stressz és a gyulladással kapcsolatos folyamatok, a gyakori komorbid depresszió kezelése is igényli a pszichoterápiás segítséget. A stresszmenedzsment intervenciók a tartós pszichológiai stresszhatásoktól szenvedők számára nyújtanak segítséget, ahogy azt Antoni és mun-

katársai,³⁰ Goodkin¹¹⁶ vizsgálatai igazolták. Ezért a pszichoimmun terápia a neuroimmun folyamatok homeosztázisának, illetve allosztatikus optimumának helyreállítására törekszik, és ezt több szinten kísérli meg a „*hálózatok hálózatának*” terápiáját kínálva.

A krónikus pszichoszociális stressz függ a környezetet *szubjektív* értelmezésétől, ahogy azt a depresszió „*szociális szignál transzdukciós*” elmélete, és a fenyegető „*környezeti kihívásokra adott konzervált transzkripció válasz*” kapcsán láttuk már. A tágabb és szűkebb társadalmi hálózatok, az egyén személyes, régi és aktuális élettörténeti eseményeiből szövődő narratív hálójá, a személyiség tartós jegyeivel (féltekei eltérések, A vagy C típus személyiségmintázat) kapcsolatot tartó észlelési, értékelési sémái mind érintik a „hubként” is értelmezhető HHM tengely stresszélettani működésmódját. De ilyen lehet a személyes élet értelmét érintő súlyos veszteségek hatása is a viselkedést szervező neurofiziológiai hálózatokra, a HHM-tengely szabályozási köreire.

Ilyen szocioszomatikus jelenség lehet a kontrollálatlan stresszorhatás elővételezése, amely azonnal megnyilvánul a transzkriptomális szintű változásokban. Az így értelmezett „szociális szignál transzdukciós” pályákat a szimbolikus, elővételezett és elképzelt veszélyek is aktiválhatják. Mindezen szenzitizáló pályák önfenntartó mechanizmusként fennmaradhatnak a traumatikus vagy vélt fenyegetettség után hónapokkal is.

Ezért a kognitív-viselkedésterápiának nagy szerepe van a kóros gondolkodási sémák rendezésében. A családterápiát, tranzakcióanalízist, csoportterápiás eszközöket, az empátiafejlesztő és asszertivitás tréningeket, a sématerápiát, integratív terápiákat a szűkebb szociális hálózatokat célzó terápiának tekinthetjük. A pszichoterápiás módszerek valójában egyszerre hatnak a külső és a belső környezettel való viszonyra, így holisztikus módon a társas-folyamatoktól a neuroimmun organikus mélységeig terjed befolyásuk. A pszichoszociális hálózati és feltérképezhető élettörténeti mintázatok mind szocioszomatikus kockázati tényezőként értelmezendők. Ezt a mindennapos életvitelt támogató, prevenciósz fejlesztő tréning lehetőséget kínálja a Williams Életkészségek program.¹¹⁷ A pszichoimmunológiai állapotot igazoltan javítja, az NK-sejt aktivitást fokozza, a kortizolszintet csökkenti a pszichofitness¹¹⁸ hármas parancsolata: kacagj,¹¹⁹ kocogj,¹²⁰ lazíts.¹²¹

A társas viszonyok szociális hálózatkepei, dominancia-szubmisszió, társas támogatás versus kirekesztettség, magány, siker, elismerés versus rangvesztés és kiközösítés utal ezen egzisztenciális végletekre. Az emberi konfliktusokból, abúzusból is táplálkozó poszttraumatikus tünetegyüttesek egyben sajátos betegséglévő állapottá, kockázati helyzetekké válhatnak. A szociális kontextus tehát újra és újra komoly befolyást gyakorolhat a neuroendokrin és immunológiai hálózatok folyamataira, amelyek az evolúció archaikus mély-

ségeiben rögzültek, és mi testi örökségként éljük meg erejüket.

A kiterjesztett értelmezési tartománnyal jellemezhető új tudományterület, a hálózatelvű szocioszomatikus¹²² szemlélet tehát azt a személyre szabott orvoslást szolgálja, amelynek gyújtópontjában a környezetébe foglalt, mindig sajátos és egyedi beteg áll.

Irodalom

1. **Lázár I:** Pszichoneuroimmunológia. Végeken Kiadó, 1991, Budapest.
2. **Solomon GF:** Immune & Nervous system interactions. An analytic bibliography supporting key postulates on communication links, similarities and implications. California, Foundation 1995.
3. **McEwen BS:** Stress, adaptation, and disease. Allostasis and allostatic load. *Ann N Y Acad Sci* 1998; **840**: 33-44.
4. **Oken BS, Chamine I, Wakeland W:** A systems approach to stress, stressors and resilience in humans. *Behav Brain Res* 2015; **282**: 144-154.
5. **Berczi I:** New Insights to Neuroimmune Biology. Elsevier Insights 2013.
6. **Straub RH, Cutolo M:** Psychoneuroimmunology – developments in stress research. *Wien Med Wochenschr* 2018; **168**: 76-84.
7. **Ader R, Felten DL, Cohen N (eds):** Psychoneuroimmunology. Third Edition Academic Press, San Diego: 1991.
8. **Egle UT, Heim C, Strauss B és mtsai:** Psychosomatik Neurobiologisch fundiert un evidenzbasiert. Kohlhammer Verlag 2020.
9. **Blalock JE:** The syntax of immune-neuroendocrine communication. *Immunol Today* 1994; **15**: 504-511.
10. **Muscattell KA, Katarina Dedovic K és mtsai:** Neural mechanisms linking social status and inflammatory responses to social stress. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2016; **11**: 915-922.
11. **Lázár I:** The Network Paradigm: New Niches for Psychosomatic Medicine. in *Psychosomatic Medicine* ed by Ignacio Jáuregui Lobera InTech 2020.
12. **Suarez EC:** Joint effect of hostility and severity of depressive symptoms on plasma interleukin-6 concentration. *Psychosom Med* 2003; **65**: 523-527.
13. **Miller GE, Dopp JM, Myers és mtsai:** Psychosocial predictors of natural killer cell mobilization during marital conflict. *Health Psychol* 1999; **18**: 262-271.
14. **Denson ThF, Spanovic M, Miller N:** Cognitive appraisals and emotions predict kortizol and immune responses: A meta-analysis of acute laboratory social stressors and emotion inductions. *Psychol Bull* 2009; **135**: 823-853. DOI: 10.1037/a0016909
15. **Lázár I:** Szocioszomatika új keretekben. *Orvosképzés* 2022; **97**: 342-351.
16. **Lázár I:** At the Cradle of Psychobiological Risks: Distorted Attachment Organizations in Human Ecological and Evolutionary Contexts. in Paulina Watson (ed.) *Social Behavior Evolutionary Pathways, Environmental Influences and Impairments*. 2014 Nova Publishers, New York.
17. **Felitti VJ, Anda, RF, Nordenberg D és mtsai:** Relationship of childhood abuse and household dysfunction to many of the leading causes of death in adults: The Adverse Childhood Experiences (ACE) Study. *Am J Prev Med* 1998; **14**: 245-258.

18. **Lázár I:** Szociálpszichoimmunológia In: Buda B, Kopp M (szerk.) Magatartástudományok. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2001, 227-266.
19. **Bierhaus A, Wolf J, Andrassy M mtsai:** A mechanism converting psychosocial stress into mononuclear cell activation. Proc Natl Acad Sci USA 2003; **100:** 1920-1925.
20. **Dragos D, Tanasescu MD:** The effect of stress on the defense systems. J Med Life 2010; **3:** 10-18.
21. **Blalock JE:** The immune system as the sixth sense. J Intern Med 2005; **257:** 126-138.
22. **Tracey KJ:** The inflammatory reflex. Nature 2002; **420:** 853-859.
23. **Elenkov IJ, Chrousos, GP:** Stress hormones, Th1/Th2 patterns, pro/anti-inflammatory cytokines and susceptibility to disease. Trends in Endocrinology Metabolism 1999; **10:** 359-368.
24. **Agarwal SK, Marshall GD:** Beta adrenergic modulation of human type 1/ type 2 cytokine balance. J Allergy Clin Immunol 2000; **105:** 91.
25. **Fishman D, Faulds G, Jeffery R és mtsai:** The effect of novel polymorphisms in the interleukin-6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and an association with systemic-onset juvenile chronic arthritis. J Clin Invest 1998; **102:** 1369-1376.
26. **Cole SW, Arevalo J, Takahashi R és mtsai:** Computational identification of gene-social environment interaction at the human IL6 locus. PNAS 2010; **107:** 5681-5686.
27. **Chen M, Lacey RE:** Adverse childhood experiences and adult inflammation: Findings from the 1958 British birth cohort. Brain Behav Immunity 2018; **69:** 582-590.
28. **Miller GE, Rohleder N, Cole SW:** Chronic interpersonal stress predicts activation of pro- and anti-inflammatory signaling pathways 6 months later. Psychosom Med 2009; **71:** 57-66.
29. **Slavich GM, Cole SW:** The Emerging Field of Human Social Genomics. Clinical Psychol Sci 2013; **1:** 331-348.
30. **Antoni MH:** Psychosocial stressors and stress management with HIV1 seropositive and seronegative gay men. Int Rev Psychiatry 2009; **3:** 385-402.
31. **Kiecolt-Glaser JK, Garner W, Speicher C, és mtsai:** Psychosocial modifiers of immunocompetence in medical students. Psychosom Med. 1984; **46:** 7-14.
32. **Lázár I:** Gyakorlati pszichoimmunológia. Immunrendszeri megbetegedések. In: Kopp M, Berghammer R (szerk.) Orvosi Pszichológia 2009: 388-413. Medicina Könyvkiadó, Budapest.
33. **Lázár I:** At the Cradle of Psychobiological Risks: Distorted Attachment Organizations in Human Ecological and Evolutionary Contexts in Paulina Watson (ed.) Social Behavior Evolutionary Pathways, Environmental Influences and Impairments 2014. Nova Publishers, New York.
34. **Fagundes ChP, Glaser R, Kiecolt-Glaser JK:** Stressful Early Life Experiences and Immune Dysregulation across the Lifespan. Brain Behav Immun 2013; **27C:** 8-12.
35. **Felitti, VJ, Anda RF, Nordenberg D és mtsai:** Relationship of childhood abuse and household dysfunction to many of the leading causes of death in adults: The Adverse Childhood Experiences (ACE) Study. Am J Prev Med 1998; **14:** 245-258.
36. **Dube SR, Fairweather D, Pearson WS és mtsai:** Cumulative childhood stress and autoimmune diseases in adults. Psychosom Med 2009; **71:** 243-250.
37. **Dong M, Anda RF, Felitti VJ és mtsai:** The interrelatedness of multiple forms of childhood abuse, neglect, and household dysfunction. Child Abuse Negl 2004; **28:** 771-784.
38. **Weil JL:** Early Deprivation of Empathic Care. 1st Edition International Universities Press, 1992.
39. **Schmeling-Kludas CH, Odensass CH:** Psychosomatik im allgemeinen Krankenhaus: Problemspektrum bei einer Zufallsstich; probe von 100 internistischen Patienten. Psychother Psychosom Med Psychol 1994; **44:** 372-381.
40. **Segerstrom SC, Miller GE:** Psychological Stress and the Human Immune System: A Meta-Analytic Study of 30 Years of Inquiry. Psychol Bull 2004; **130:** 601-630.
41. **Chrousos GP:** Stressors, Stress, and Neuroendocrine Integration of the Adaptive Response. The 1997 Hans Selye Memorial Lecture. Ann N Y Acad Sci 1998; **851:** 311-335.
42. **Kasakura S:** A role for T-helper type 1 and type 2 cytokines in the pathogenesis of various human diseases. Rinsho Byori 1998; **46:** 915-921.
43. **Kiecolt-Glaser JK, Preacher KJ, MacCallum RC és mtsai:** Chronic stress and age-related increases in the proinflammatory cytokine IL-6. PNAS 2003; **100:** 9090-9095.
44. **Cohen S, Janicki-Deverts D, Doyle WJ és mtsai:** Chronic stress, glucocorticoid receptor resistance, inflammation, and disease risk. Proc Natl Acad Sci USA 2012; **17(109):** 5995-5999.
45. **Miller GE, Cohen S, Ritchey AK:** Chronic psychological stress and the regulation of pro-inflammatory cytokines: a glucocorticoid-resistance model. Health Psychol 2002; **21:** 531-541.
46. **Katon W, von Korff M, Lin E:** A randomized controlled trial of psychiatric consultation with distressed high-utilizers. General Hospital Psychiatry 1992; **14:** 86-98.
47. **Hemingway H, Marmot M:** Evidence-based cardiology: psychosocial factors in the aetiology and prognosis of coronary heart disease: systematic review of prospective cohort studies. BMJ 1999; **318:** 1460-1467.
48. **Maes M:** Evidence for an immune response in major depression: a review and hypothesis. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 1995; **19:** 11-38.
49. **Dilman VM, Ostrooumova M:** Hypothalamic, metabolic and immune mechanisms of the influence of stress and the tumor process. In: Fox BH and Newberry BH (eds.): Impact of Psychoendocrine Systems in Cancer and Immunity. Toronto, Hogrefe, 1984, 5.
50. **Sheline Y:** Depression and the Hippocampus: Cause or Effect? Biol Psych 2011; **70:** 308-309.
51. **Schleifer SJ, Keller SE, Bond RN és mtsai:** Major depressive disorder and immunity. Role of age, sex, severity, and hospitalization. Arch Gen Psychiatry. 1989; **46:** 81-88.
52. **Herbert TB, Cohen S:** Depression and immunity: A meta-analytic review. Psychol Bull 1993; **113:** 472-486.
53. **Covelli V, Passeri ME, Leogrande D és mtsai:** Drug targets in stress-related disorders. Curr Med Chem 2005; **12:** 1801-1809.
54. **Nikkheslat N, Zunszain PA, Horowitz MA és mtsai:** Insufficient glucocorticoid signaling and elevated inflammation in coronary heart disease patients with comorbid depression. Brain Behav Immun 2015; **48:** 8-18.
55. **Maes M:** Depression is an inflammatory disease, but cell-mediated immune activation is the key component of depression. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2011; **29(35):** 664.

56. **Marsland AL, Sathanoori R, Muldoon MF és mtsai:** Stimulated production of interleukin-8 covaries with psychosocial risk factors for inflammatory disease among middle-aged community volunteers. *Brain Behav Immun* 2007; **21**: 218-228.
57. **Meaney MJ, Bhatnagar S, Larocque S, és mtsai:** Early environment and the development of individual differences in the hypothalamic-pituitary-adrenal stress response. In C. R. Pfeffer (Ed.): *Severe stress and mental disturbance in children*. American Psychiatric Association. 1996, 85-127.
58. **Elenkov IJ, Chrousos GP:** Stress hormones, Th1/Th2 patterns, pro/anti-inflammatory cytokines and susceptibility to disease. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 1999; **10**: 359-368.
59. **Rook GAW, Raison CL, Lowry CA:** Microbial 'old friends', immuno-regulation and socioeconomic status. *Clin Exp Immunol* 2014; **177**: 1-12. DOI: 10.1111/cei.12269
60. **Sternberg EM:** Neuroendocrine regulation of autoimmune/inflammatory disease. *J Endocrinol* 2001; **169**: 429-35.
61. **Houdenhove B, van Den Eede FP, Luyten P:** Does hypothalamic-pituitary-adrenal axis hypofunction in chronic fatigue syndrome reflect a 'crash' in the stress system? *Med Hypotheses* 2009; **72**: 701-5.
62. **Pace TWW, Fang Hu, Miller AH:** Cytokine-effects on glucocorticoid receptor function: relevance to glucocorticoid resistance and the pathophysiology and treatment of major depression *Brain Behav Immun* 2007; **21**: 9-19.
63. **Naugler WE, Karin M:** The wolf in sheep's clothing: the role of interleukin-6 in immunity, inflammation and cancer. *Trends Mol Med* 2008; **14**: 109-119.
64. **Franceschi C, Bonafè M, Valensin S és mtsai:** Inflammaging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann N Y Acad Sci* 2000; **908**: 244-54
65. **Akbari O, Umetsu DT:** Role of regulatory dendritic cells in allergy and asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 2005; **5**: 56-61.
66. **Bernton E, Hoover D, Galloway R és mtsai:** Adaptation to chronic stress in military trainees. *Ann N Y Acad Sci* 1995; **774**: 217-231.
67. **Elenkov IJ, Chrousos GP:** Stress Hormones, Proinflammatory, and Antiinflammatory Cytokines and Auto-immunity. *Ann N Y Acad Sci* 2002; **966**: 290-303.
68. **Thepen T, Langeveld-Wildschut EG, Bihari IC és mtsai:** Biphasic response against aero-allergen in atopic dermatitis showing a switch from an initial TH2 response to a TH1 response in situ: an immuno-cytochemical study. *Allergy Clin Immunol* 1996; **97**: 828-837.
69. **Turnbull AV, Rivier CL:** Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by cytokines: actions and mechanisms of action. *Physiol Rev* 1999; **79**: 1.
70. **Tausk FA, Elenkov I, Paus R és mtsai:** Stress and Immunity. In: Gaspari AA, Tyring SK (eds.): *Clinical and Basic Immunodermatology*. London: Springer London, 2008, 45-65.
71. **Ionescu G, Kiehl R:** Monoamine and diamine oxidase activities in atopic eczema. *Allergy* 1988; **43**: 318-319.
72. **Buske-Kirschbaum A, Gierens A, Höllig H és mtsai:** Stress-induced immunomodulation is altered in patients with atopic dermatitis. *J Neuroimmunol* 2002; **129**: 161-167.
73. **Meagher LC, Cousin JM, Seckl JR és mtsai:** Opposing effects of glucocorticoids on the rate of apoptosis in neutrophilic and eosinophilic granulocytes. *J. Immunol* 1996; **156**: 4422-4428.
74. **Chikanza IC, Chrousos G, Panayi GS:** Abnormal neuroendocrine immune communications in patients with rheumatoid arthritis. *Eur J Clin Invest* 1992; **22**: 635-637.
75. **Grossman A, Besser GM:** Opiates control ACTH through a noradrenergic mechanism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1982; **17**: 287-290.
76. **Webster J, Tonelli L, Sternberg EM:** Neuroendocrine regulation of immunity. *Annu Rev Immunol* 2002; **20**: 125-163.
77. **van Everdingen AA, Jacobs JW, van Reesema S és mtsai:** Low-dose prednisone therapy for patients with early active rheumatoid arthritis: clinical efficacy, disease-modifying properties, and side effects: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med.* 2002; **136**: 1-12.
78. **Rohleder N, Aringer M, Boentert M:** Role of interleukin-6 in stress, sleep, and fatigue *Ann N Y Acad Sci* 2012; **1261**: 88-96.
79. **Glaser R, Kennedy S, Lafuse WP és mtsai:** Psychological stress-induced modulation of interleukin 2 receptor gene expression and interleukin 2 production in peripheral blood leukocytes. *Arch Gen Psychiatry* 1990; **47**: 707-712.
80. **Abraham E:** Effects of stress on cytokine production methods. *Arch Exp Pathol* 1991; **14**: 45-62.
81. **Han LN, Jang J, Wang X és mtsai:** Th17 cells in autoimmune diseases. *Front Med* 2015; **9**: 10-19.
82. **Maddur MS, Miossec P, Kaveri SV és mtsai:** Th17 cells: biology, pathogenesis of autoimmune and inflammatory diseases, and therapeutic strategies. *Am J Pathol* 2012; **181**: 8-18.
83. **Bouma G, Strober W:** The immunological and genetic basis of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol* 2003; **3**: 521-533.
84. **Gong Y, Lin Y, Zhao N és mtsai:** The Th17/Treg Immune Imbalance in Ulcerative Colitis Disease in a Chinese Han Population *Mediators of Inflammation*. 2016; Article ID7089137, 6.
85. **Singh MV, Chapleau MW, Harwani SC és mtsai:** The immune system and hypertension. *Immunol Res.* 2014; **59**: 243-53
86. **Barhoumi T, Kasal DA, Li MW és mtsai:** T regulatory lymphocytes prevent angiotensin II-induced hypertension and vascular injury. *Hypertension* 2011; **57**: 469-76.
87. **Feng Z, Liu L, Zhang C és mtsai:** Chronic restraint stress attenuates p53 function and promotes tumorigenesis. *PNAS: USA.* 2012; **109**: 7013-7018.
88. **Flint MS, Baum A, Chambers WH és mtsai:** Induction of DNA damage, alteration of DNA repair and transcriptional activation by stress hormones. *Psychoneuroendocrinology* 2007; **32**: 470-479.
89. **Antoni MH:** Psychosocial stressors and stressmanagement with HIV1 seropositive and sero-negative gay men. *International Reviews in Psychiatry* 1991; **3**: 385-402.
90. **Dilman VM, Ostrooumova M:** Hypothalamic, metabolic and immune mechanisms of the influence of stress and the tumor process. In: Fox BH and Newberry BH, eds. *Impact of Psychoendocrine Systems in Cancer and Immunity*. Toronto: Hogrefe, 1984, 5.
91. **Dattore P J, Shontz FC, Coyne L:** Premorbid personality differentiation of cancer and noncancer groups: A test of the hypothesis of cancer proneness. *J Consult Clin Psychol* 1980; **48**: 388-394.
92. **Glaser R, Thorn BE, Tarr KL és mtsai:** Effects of stress on methyltransferase synthesis: an important DNA repair enzyme, *Health Psychol* 1985; **4**: 403-412.

93. **Tomei, LD, Kiecolt-Glaser, JK., Kennedy, S és mtsai:** Psychological stress and phorbol ester inhibition of radiation-induced apoptosis in human PBLs. *Psychiatry Res* 1990; **33:** 59-71.
94. **Yang EV, Glaser R:** Stress-induced immunomodulation: implications for tumorigenesis. *Brain Behav Immun* 2003; **17(Suppl 1):** S37-40.
95. **Zorrilla EP, Luborsky L McKay JR és mtsai:** The relationship of depression and stressors to immunological assays: a meta-analytic review *Brain Behav Immun* 2001; **15:** 199-226.
96. **Levy SM, Herberman RB, Maluish AM és mtsai:** Prognostic risk assessment in primary breast cancer by behavioral and immunological parameters. *Health Psychol* 1985; **4:** 99-113.
97. **Nan K-Y, Wei YCh, Zhou FL és mtsai:** Effects of depression on parameters of cell-mediated immunity in patients with digestive tract cancers. *World J Gastroenterol* 2004; **10:** 268-272.
98. **Hanna N:** In vivo activities of NK cells against primary and metastatic tumors in experimental animals In: Lotzová E. Herberman RB (eds.): *Immunobiology of natural killer cells.* CRC Press Taylor&Francis, 1986.
99. **Levy SM, Herberman RB, Lippman M és mtsai:** Correlations of stress factors with sustained depression of natural killer cell activity and predicted prognosis in patients with breast cancer. *J. Clin. Oncol* 1987; **5:** 348-353.
100. **Clover RD, Abell T, Lome A és mtsai:** Family Functioning and Stress as Predictors of Influenza B Infection. *J Fam Pract* 1989; **28:** 535-539.
101. **Stone AA, Bovbjerg DH, Neale JM és mtsai:** Development of common cold symptoms following experimental rhinovirus infection is related to prior stressful life events. *Behav Med* 1992; **18:** 115-120.
102. **Cohen S, Doyle WJ, Turner RB és mtsai:** Emotional style and susceptibility to the common cold. *Psychosom Med* 2003; **65:** 652-657.
103. **Cohen S:** The Pittsburgh Common Cold Studies: Psychosocial predictors of susceptibility to respiratory infectious illness. *Int J Behav Med* 2005; **12:** 123-131.
104. **Ackerman KD, Martino M, Rock H és mtsai:** Stressor-Induced Alteration of Cytokine Production in Multiple Sclerosis Patients and Controls. *Psychosom Med* 1998; **60:** 484-91.
105. **Friedman M, Rosenman RH:** Association of specific overt behavior pattern with blood and cardiovascular findings. Blood cholesterol level, blood clotting time, incidence of arcus senilis, and clinical coronary artery disease. *JAMA* 1959; **169:** 1286-96.
106. **Puterman E, Epel ES, O'Donovan A és mtsai:** Anger Is Associated with Increased IL-6 Stress Reactivity in Women, But Only Among Those Low in Social Support. *Int J Behav Med* 2014; **21:** 936-945.
107. **Ho RCM, Li FN, Chua ANC és mtsai:** Research on Psychoneuroimmunology: Does Stress Influence Immunity and Cause Coronary Artery Disease? *Ann Acad Med Singapore* 2010; **39:** 191.
108. **Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW és mtsai:** Markers of inflammation and cardiovascular disease application to clinical and public health practice a statement for healthcare professionals from the centers for disease control and prevention and the AHA. *Circulation* 2003; **107:** 499-511.
109. **Suarez EC, Lewis JG, R Krishnan RR és mtsai:** Enhanced expression of cytokines and chemokines by blood monocytes to in vitro lipopolysaccharide stimulation are associated with hostility and severity of depressive symptoms in healthy women. *Psychoneuroendocrinology* 2004; **29:** 1119-28.
110. **Kop WJ, Stein PK, Tracy RP és mtsai:** Autonomic Nervous System Dysfunction and Inflammation Contribute to the Increased Cardiovascular Mortality Risk Associated With Depression. *Psychosom Med* 2010; **72:** 626-635.
111. **Alessi MA, Bennett JM:** Mental health is the health of the whole body: How psychoneuro-immunology & health psychology can inform & improve treatment. *J Eval Clin Pract* 2020; **26:** 1539-1547.
112. **Starkweather AR:** The effects of exercise on perceived stress and IL-6 levels among older adults. *Biol Res Nurs* 2007; **8:** 186-94.
113. **Kohut ML, McCann DA, Russell DW és mtsai:** Aerobic exercise, but not flexibility/resistance exercise, reduces serum IL-18, CRP, and IL-6 independent of beta-blockers, BMI, and psychosocial factors in older adults. *Brain Behav Immun* 2006; **20:** 201-209.
114. **Hamer M, Steptoe A:** Association between physical fitness, parasympathetic control, and proinflammatory responses to mental stress. *Psychosom Med* 2007; **69:** 660-666.
115. **Lázár I:** Üres niche-ek évadján: A pszichoszomatikus diskurzus intézményesülésének kérdései. *Mentálhigiéné és Pszichoszomatika* **19:** 3.
116. **Goodkin K, Feaster DJ, Asthana D és mtsai:** A bereavement support group intervention is longitudinally associated with salutary effects on the CD4 cell count and number of physician visits. 1998; **5:** 382-391.
117. **Stauder A, Balog P, Kovács M és mtsai:** Williams Élet-Készségek® stresszkezelő és pszichoszociális készségfejlesztő program magyar adaptációja és 10 éves tapasztalatai. *Mentálhigiéné és Pszichoszomatika* 2016; **17:** 81-95.
118. **Bagdy E:** *Pszichofitness. Kacagás, kocogás, lazítás* 1997; Budapest, Animula.
119. **Berk LS, Tan SA, Fry WF és mtsai:** Neuroendocrine and stress hormone changes during mirthful laughter. *Am J Med Sci* 1989; **298:** 390-396.
120. **Pedersen BK, Ullum H:** NK cell response to physical activity: possible mechanisms of action *Med Sci Sports Exerc* 1994; **26:** 140-146.
121. **Zachariae R, Kristensen JS, Hokland P és mtsai:** Effect of Psychological Intervention in the Form of Relaxation and Guided Imagery on Cellular Immune Function in Normal Healthy. *Psychother Psychosom* 1990; **54:** 32-39.
122. **Lázár I:** Szocioszomatika új keretekben. *Orvosképzés* 2022; **97:** 337-408.

Levelezési cím: Dr. Lázár Imre
 Semmelweis Egyetem, Magatartástudományi Intézet, Orvosi Humántudományok Kutatócsoport
 1089 Budapest, Nagyvárad tér 4.
 e-mail: lazimre@net.sote.hu

RITKA VAGY GYAKORI BETEGSÉG A PULMONALIS HYPERTONIA?

Dr. Karlócai Kristóf

Semmelweis Egyetem, Pulmonológiai Klinika

ÖSSZEFOGLALÁS: *A pulmonalis hypertonia (PH) diagnosztikája, osztályozása jól meghatározott kritériumokhoz kötött. Bár a pulmonalis artériás hypertonia (PAH) ritka betegség, a pulmonalis hypertonia teljes populációja egyáltalán nem kicsi, így a differenciáldiagnosztika a mindennapi belgyógyászati ellátásnak is része. A betegek részletes kivizsgálása, gondozása, speciális pulmonalis hypertonia centrumokhoz kötött. A korszerű kombinált kezeléseknek köszönhetően a túlélési adatok az utóbbi évtizedekben gyökeres javulást mutatnak.*

Kulcsszavak: *pulmonalis hypertonia, pulmonalis artériás hypertonia, krónikus tromboembóliás pulmonalis hypertonia, szívelégtelenség*

Karlócai K: IS PULMONARY HYPERTENSION A RARE OR COMMON DISEASE?

SUMMARY: *The diagnosis and the classification of pulmonary hypertension (PH) are based on well-defined criteria. Although pulmonary arterial hypertension is a rare disease, the total population of pulmonary hypertension is not so small, so PH evaluation became part of everyday internal medicine care. Detailed tests and care of patients are dedicated to special pulmonary hypertension centres. Thanks to modern combined treatments, survival data have shown a radical improvement in recent decades.*

Keywords: *pulmonary hypertension, pulmonary arterial hypertension, chronic thromboembolic pulmonary hypertension, heart failure*

Magy Belorv Arch 2023; 76: 101–106.

Pulmonalis hypertóniának (PH) azt nevezzük, amikor a kis vércsőben az átlagnyomás 20 Hgmm-nél magasabb. A pulmonalis átlagnyomás becsülhető szívultrahanggal, de pontos mérés csak nyugalmi jobbszívfékatéterezés útján lehetséges. A jobb szívfékatéterezése invazív vizsgálat, ezért csak megfelelő indikáció esetén szabad elvégezni. Az indikációhoz tehát pozitív noninvazív vizsgálati eredményekre van szükség. Elsősorban a szívultrahang, de az EKG, a mellkasröntgen, a légzésfunkció, a mellkas-CT, az angiográfia, a tüdő perfúziós vizsgálata is alkalmas arra, hogy a pul-

monalis hypertonia valószínűségét meghatározza. A noninvazív vizsgálatok sem történnek meg ok nélkül, ehhez erős pulmonalis hypertonia gyanújelek szükségesek. Ilyen gyanújel a más okkal nem magyarázható terheléses légszomj, a syncope, vagy egyéb ok miatt elvégzett vizsgálatok erre utaló jelei. Ha pulmonalis hypertóniát vélelmezünk, a következő lépésben meg kell határozni, hogy milyen alapterbetegség, vagy milyen társbetegség áll a háttérben. Ennek alapján 5 fő csoportba lehet besorolni a különböző típusú pulmonalis hypertóniákat (*1. ábra*):

Rövidítések: AP – arteria pulmonalis

BK – bal kamra

HD – hemodialízis

PAWP – pulmonalis éknyomás, okklúziós nyomás (pulmonary arterial wedge pressure)

PCH – pulmonalis kapilláris haemangiomas

PH – pulmonalis hypertonia

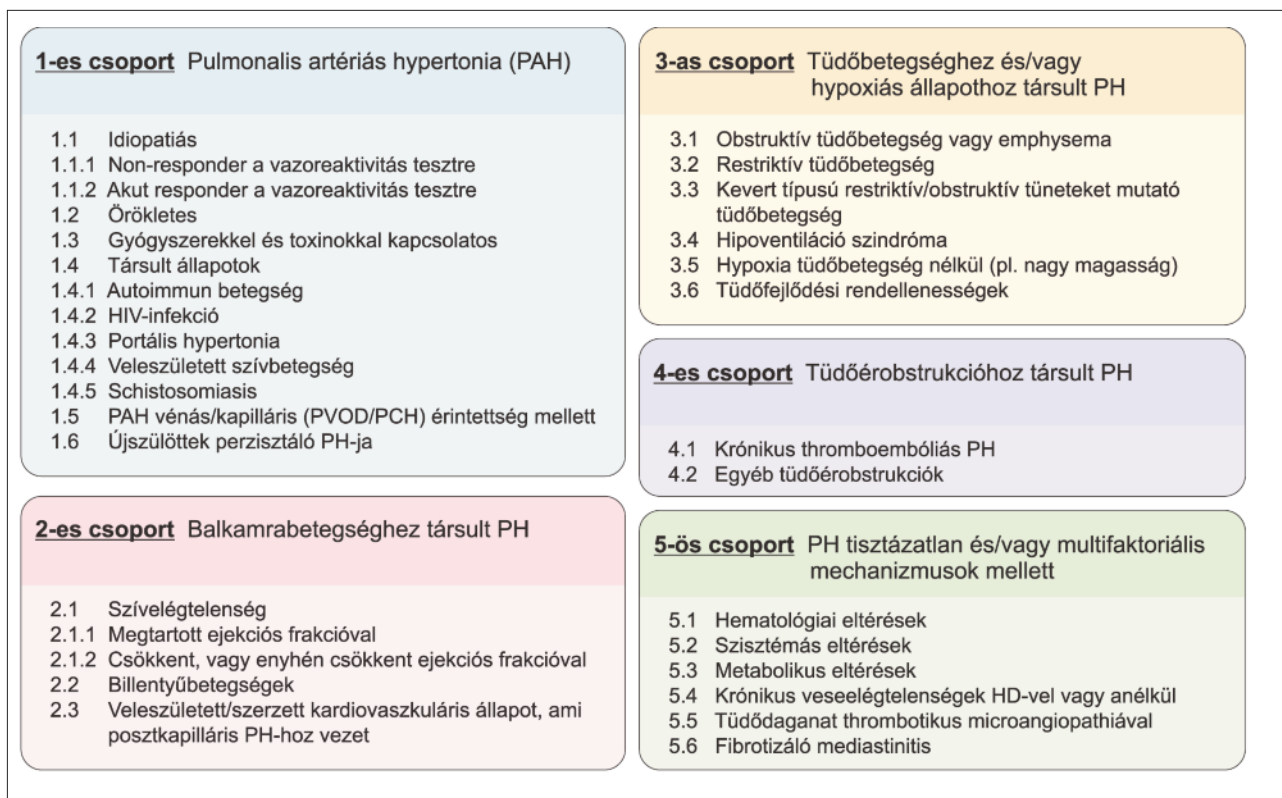
PVOD – pulmonalis venoocclusiv betegség

PVR – pulmonalis vascularis rezisztencia

VP – vena pulmonalis

WHO – egészségügyi világszervezet (World Health Organization)

WU – érellenállás egysége (Wood Unit)



1. ábra. A pulmonalis hypertoniák felosztása

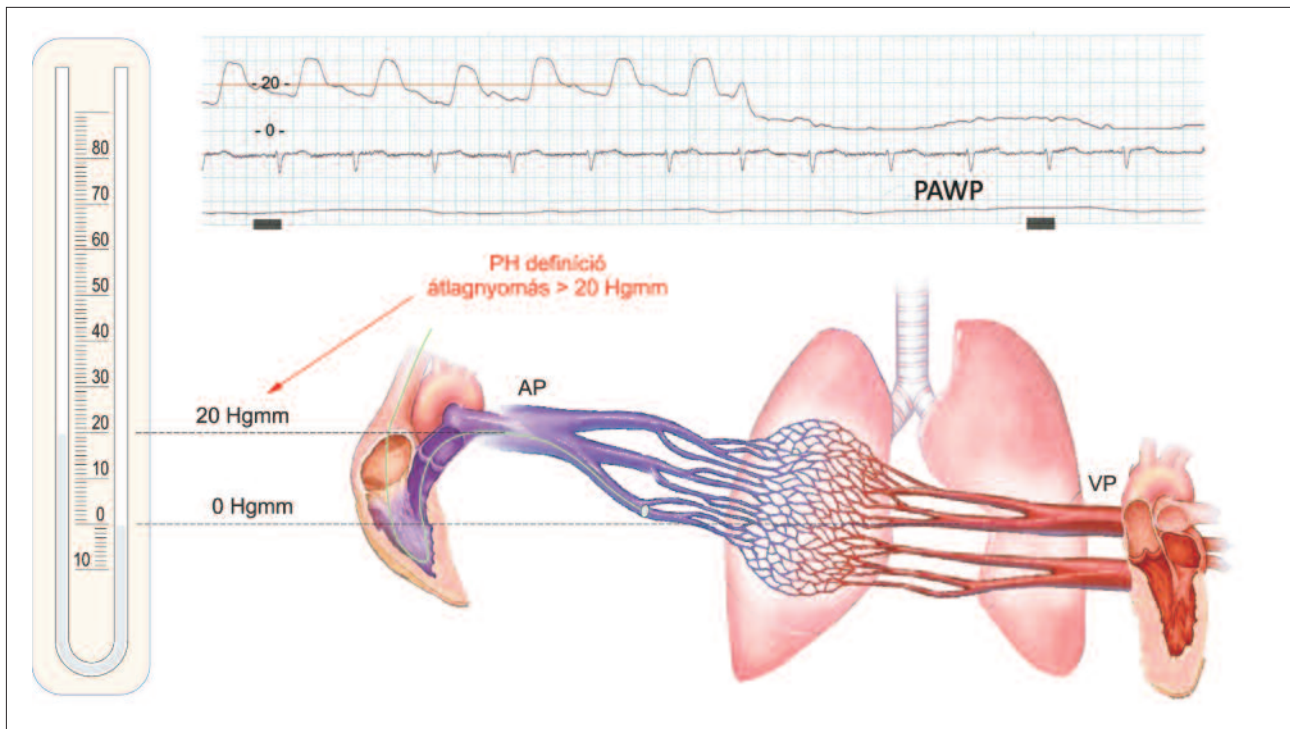
1. pulmonalis artériás hypertonia (PAH),
2. bal kamra betegséghez társuló pulmonalis hypertonia,
3. tüdőbetegséghez és/vagy hypoxiához társuló pulmonalis hypertonia,
4. tüdőér-obstrukcióhoz társuló pulmonalis hypertonia,
5. tisztázatlan és multifaktoriális mechanizmusokkal járó pulmonalis hypertonia.

Az 1. csoportnak vannak alcsoportjai. Ilyen a vazoreaktív típusú pulmonalis hypertonia, az örökletes, familiáris típusú PAH, bizonyos gyógyszerek és toxinok által indukált pulmonalis artériás hypertonia, autoimmun betegségek, elsősorban a scleroderma miatt létrejött pulmonalis artériás hypertonia, HIV fertőzés, végstádiumú májcirrhosisban kialakult portális hypertoniához társuló PAH, bizonyos veleszületett szívbetegségek, a tüdő vénák speciális betegségei és újszülöttek perzisztáló pulmonalis artériás hypertóniája.

A PAH patomechanizmusa

Egészséges embereknél a tüdő artériás és vénás hálózata között a transpulmonalis nyomásgradiens 7–10 Hgmm, amit a tüdő vaszkuláris ellenállása okoz (2. ábra). Ha a tüdő kapilláris rendszerében arteriopathia alakul ki, az arteriolák fala megvastagszik. A folya-

matban az ér mindhárom rétege részt vesz. A megvastagodott falú tüdőarteriolák a kóros folyamat során az ér melletti tüdő területére is hálózatos beoltosulást mutatnak, amit plexiform lézióknak nevezünk. A pulmonalis artériás hypertonia szövettani képére ezek jellegzetesek. Az érfal megvastagodásának következménye a tüdő vaszkuláris ellenállásának jelentős növekedése. A folyamat általában fokozatosan alakul ki. A növekvő érellenállást a jobb kamra egy darabig le tudja győzni. Két mechanizmus egymással párhuzamosan működik: jobb kamrai dilatáció és hypertrophia. Mindkettő a jobb kamra munkavégzését növelheti. A következmény jelentősen megnövekedett pulmonalis artériás nyomás lesz. A folyamat sem a tüdőkapillárisokat, sem a tüdővénaikat nem érinti. A transpulmonalis nyomásgradiens igen magas lesz. Az így kialakult eltéréseket első csoportbeli pulmonalis hypertóniának, pulmonalis artériás hypertóniának hívjuk (3. ábra). Ilyenkor a 20 Hgmm fölötti pulmonalis átlagnyomáshoz magas (>2 WU) vaszkuláris ellenállás társul alacsony (<15 Hgmm) pulmonalis kapilláris nyomással. Az 1. csoportba sorolás gyakorlati célokat szolgál: ide azok a betegségek tartoznak, amiket speciális pulmonalis vazodilatátor szerekkel kezelni lehet. Az alcsoportokra is külön-külön magas szintű evidenciákkal rendelkezünk. A friss klinikai vizsgálatoknak megfelelően a besorolás az 5-6 évente megrendezett WHO-konferenciákon kis mértékben módosulni szokott.



2. ábra. A kis vércőri keringés invazív diagnosztikája

Balra a jobb szívfél, kékeslila színnel a pulmonalis artériás rendszer, piros színnel jobbra a tüdő vénás rendszer és jobbra a bal szívfél. Az ábra tetején a pulmonalis katéteres nyomásgörbe látszik az arteria pulmonalis nyomásgörbével, majd a ballonos okklúzió után az éknyomás görbéjével

A pre- és posztkapilláris nyomás invazív mérése

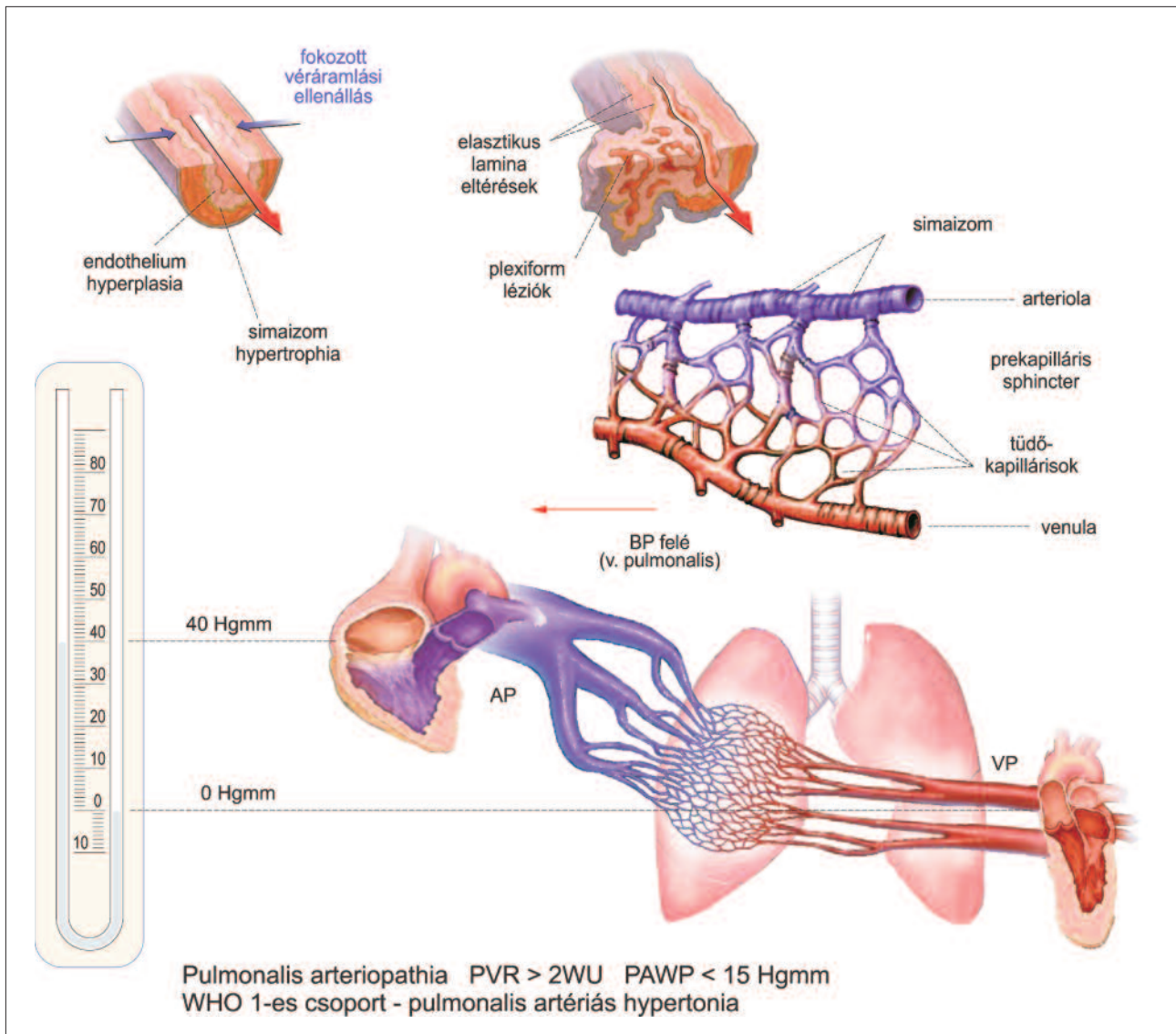
Ugyanaz a katéter, amit centrális vénás behatolásból a jobb pitvaron és jobb kamrán keresztül az arteria pulmonalisba juttatunk, alkalmas arra is, hogy a tüdő vénás nyomását mutassa. Ehhez éknyomást vagy okklúziós nyomást kell mérnünk. A mérés a katéter végére szerelt ballon kb. fél perces felfújásával történik a pulmonalis artériás rendszerben megfelelően előretolt pozícióban. A felfújás idején a katéter vége már nem a pulmonalis artériás nyomást méri, hanem a sokkal alacsonyabb vénás, kapilláris nyomást. A többlumenű katéter alkalmas termodilúciós elven perctérfogat mérésére is. A perctérfogatra a vaszkuláris ellenállás kiszámításához van szükség.

Posztkapilláris PH

Ettől az egyes csoporttól gyökeresen különbözik a 2. csoportú pulmonalis hypertonia patomechanizmusa. A balkamra-betegségek közös végpontja a szívelégtelenség. Ilyenkor először a bal kamra pumpafunkciója sérül. A háttérben az akut szívinfarktustól kezdve a különféle billentyűbetegségeken keresztül az elsődleges szívizombetegségek is állhatnak. A szívelégtelenség legkorábbi hemodinamikai jele a bal kamra végdiasztolés nyomásának emelkedése. Ezzel együtt jár a

bal pitvari nyomásemelkedés és a tüdővénák nyomásának emelkedése is. Ha ez a folyamat akutan következik be, akkor a jobb kamra adaptációja még nem tud kialakulni. A vénás nyomás emelkedése a transpulmonalis gradiens radikális csökkenésével jár. A drámai klinikai kép az akut balkamra-elégtelenség vagy tüdőoedema. Ha a szívelégtelenség fokozatosan fejlődik ki, vagy akut esetben a beteg a kisszámú túlélő közé tartozik, a jobb kamra tudja kompenzálni a balkamra funkciókiesését. Az 1. csoporthoz hasonlóan jobb kamra hypertrophia és dilatáció révén az arteria pulmonalis nyomását meg tudja növelni. Így a transpulmonalis gradiens helyrejön, de azon az áron, hogy mind a vénás, mind az artériás oldalon a nyomások magasabbak. Ezt az állapotot posztkapilláris pulmonalis hypertóniának hívjuk. Ilyenkor a 20 fölötti pulmonalis átlagnomáshoz magas, 15 fölötti kapilláris nyomás tartozik, de a tüdő vaszkuláris ellenállása normális, 2 WU alatti (4. ábra).

A kezelési lehetőségek gyökeresen különböznek az 1. csoporttól. Ha ezek a betegek pulmonalis vazodilatátor szereket kapnának, épp a kompenzációt veszítene el és a hemodinamikai változások a szívelégtelenség fokozását okoznák. És valóban, az 1. csoportra jóváhagyott pulmonalis vazodilatátor szerekekkel a 2. csoport betegein elvégzett klinikai vizsgálatok sorra kedvezőtlen eredményűek. Ennek megfelelően alkalmazásuk nem javasolt, kontraindikált. Létezik kombinált



3. ábra. Prekapilláris pulmonalis hypertonia sémája

Az ábra tetején a vaszkuláris ellenállás növekedését okozó arteriopathia és a plexiform léziók sémája

poszt- és prekapilláris pulmonalis hypertonia, amikor a magas tüdővéna nyomáshoz magas vaszkuláris ellenállás társul. Ez átmeneti csoportot jelent az 1. és a 2. csoport között. Legfeljebb ezekben a betegekben jöhet szóba óvatos gyógyszeres vazodilatáció.

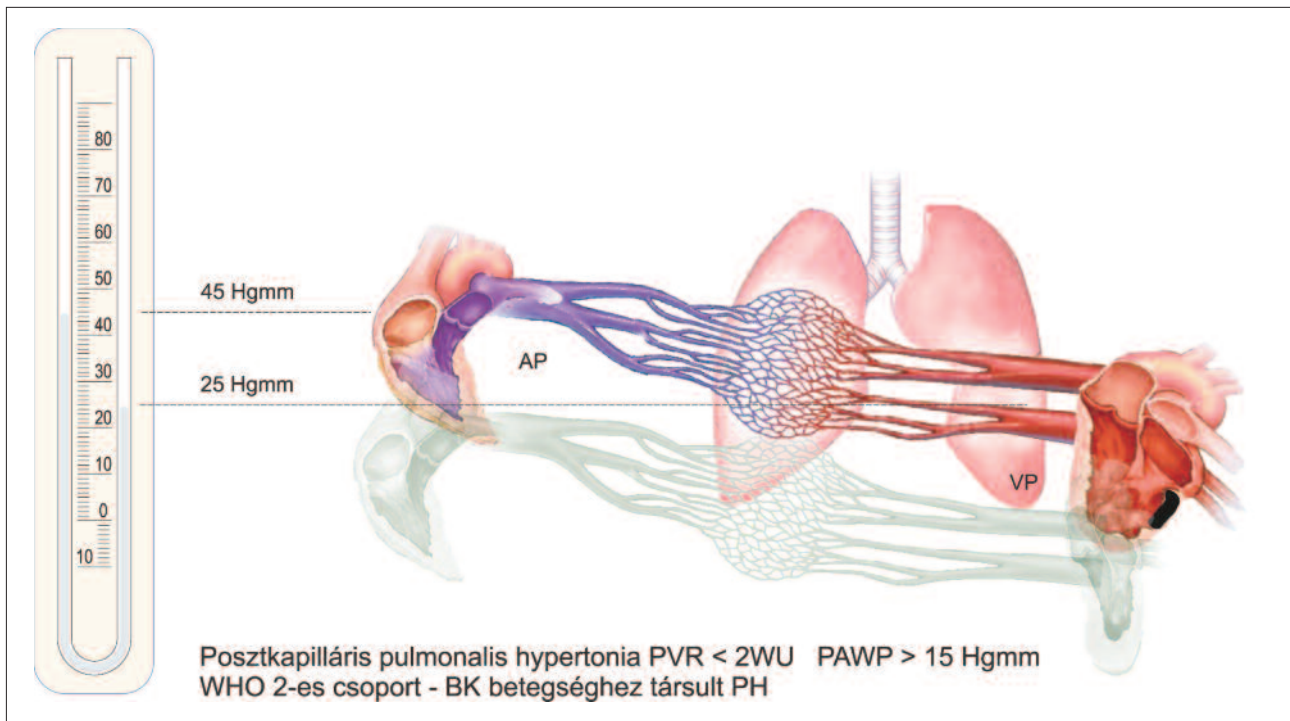
Krónikus tüdőbetegséghez, illetve hypoxiához társuló PH

A 3. csoportba a tüdőbetegek és hypoxiás állapotok tartoznak. Ilyenkor tüdőarteriopathia nincs, de jelentős vaszkuláris destrukció áll fenn, illetve hypoxiás vazokonstriktió. A pulmonalis vazodilatációt előidéző szerekkel a hypoxaemia fokozódása volt igazolható, tehát ezek alapesetben a 3. csoportú betegeknél ugyancsak

kontraindikáltak. Ritka kivételt azok jelentenek, akiknek a másodlagos arteriopathia extrém súlyos.

Krónikus tromboembóliás PH

A 4. csoportú betegeknél a patomechanizmus elsődlegesen a különböző méretű tüdőartériákban kialakult krónikus trombotikus folyamat, amit másodlagos vazokonstriktió is kísérhet. A mechanikus folyamatra a pulmonalis vazodilatátor kezelések nem hatnak. De másodlagosan, a tromboembóliás folyamat hosszú fennállása esetén az 1. csoporthoz hasonló artériás eltérések alakulnak ki. Annyira, hogy a szövettani képen nem is mindig lehet az 1. és a 4. csoportot egymástól elkülöníteni. Gyógyszeres vazodilatátor kezelés akkor jön szó-



4. ábra. Posztkapilláris pulmonalis hypertonia sémája

Mind a vénás, mind az artériás nyomások emelkedtek, a transzpulmonalis nyomáskülönbség normális

ba, ha sem műtéti, sem katéteres terápia nem lehetséges, illetve a műtét előtti időszakban speciális szempontok alapján szükséges lehet a kezelés.

Az 5. csoportra nincsenek kidolgozott szabályok, ide tisztázatlan etiológiájú és tisztázatlan lefolyású pulmonalis hypertoniás betegek tartoznak. A terápiás döntéseket egyedileg kell meghozni.

A PAH incidenciája, prevalenciája

A pulmonalis hypertonia prevalenciájáról egyre több adattal rendelkezünk. A statisztikai adatgyűjtés homlokterében az 1. PAH csoport áll, érthető okokból, ugyanis ezeket a betegeket tudjuk hatékonyan kezelni. Adatbázisok és surveillance adatokból leszűrt számítások alapján az európai népességben a PAH incidenciája 6/1 millió/év, a prevalenciája 48–55/1 millió. A túlélési adatok az utóbbi 40 év alatt jelentősen változtak. A korszerű, kombinációs kezelés hatása jól lemérhető az egyéves túlélés számain: 1985-ben ez 68% volt, 2002-ben 82,9%, 2006-ban 91%. Hasonló tendencia figyelhető meg a hároméves túlélési adatoknál: 48%, 58,2%, 85%. A mai helyzet alapján a PAH betegek fele a korábbi 2,8 év helyett megéri a 7 évet.

Az egyes csoportokat tekintve a legtöbb pulmonalis hypertoniás beteg a 2. csoportba tartozik, szívelégtelenség alapbetegséggel. A szívelégtelenség népbetegség. Következő leggyakoribb csoport a krónikus légzőszervi betegek, ez ugyancsak jelentős tömegeket érint.

A másik három csoport egyaránt ritka. Összességében, az öt csoportot együtt vizsgálva a 2022-es ESC/ERS guideline szerint a pulmonalis hypertonia prevalenciája a lakosság 1 százalékát eléri. Így tehát egyáltalán nem ritka betegség, sőt, a mindennapi háziorvosi, belgyógyászati rutinban nagy eséllyel várható, hogy a praxisban pulmonalis hypertoniás betegekkel is találkozunk.

A PAH kezelési lehetőségei

Specifikus pulmonalis vazodilatátor kezelések tehát az 1. a PAH csoportra állnak rendelkezésre. A szereket hatásmechanizmus alapján három fő csoportra oszthatjuk. Az első az endotelin úton ható endotelinreceptor-gátlók. Ezek az endotelin vazokonstriktós és proliferatív hatását gátolják. Jól tolerálható orális készítmények formájában állnak rendelkezésre. A következő csoport a nitrogén-monoxid – sGC – cGMP útvonalon ható közvetlen vazodilatációs és antiproliferatív hatású szerek. Ugyancsak orális készítmények, jól tolerálhatók. Az előző, endotelinreceptor-gátló készítményekkel kombinálhatók. A kombinációs kezelés az utóbbi időben előtérbe került, a reverz remodellálódás, a hosszú távú túlélés, jobbszívfél-elégtelenség megakadályozása szempontjából pozitív hatással rendelkező adagolási mód miatt. A harmadik terápiás csoportba a prosztaciklin készítmények tartoznak. Ezek, a már a 60-as években is ismert természetes anyagok igen erős,

de nagyon rövid felezési idejű vazodilatációs hatással rendelkeznek. Tartós parenteralis alkalmazással lehet őket használni. Ugyanebbe a csoportba tartoznak az IP-receptor-agonista készítmények. Ezek orálisan adhatók, de a klinikai eredményesség szempontjából a parenteralisan használt prosztaciklinekhez képest kevésbé hatékony készítmények.

A sebészi kezelési lehetőségek az 1. és a 4. csoportra állnak rendelkezésre. A 4. csoportban a szervült és az endothellel összenőtt egykori centrális elhelyezkedésű thrombusok sebészi eltávolítása, a pulmonalis endarterectomia egy lehetséges megoldás. A perifériás

típusú betegségben katéteres intervenció, ballonos angioplasztika végzése lehetséges. Az egyéb terápiára nem reagáló 1. és 4. csoportú betegeknél a tüdőtranszplantáció lehet megoldás.

Irodalom

1. **Humbert M, Kovacs G, Hoepfer MM és mtsai, ESC/ERS Scientific Document Group:** 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J 2022; **43**: 3618-3731.

Levelezési cím: Dr. Karlócai Kristóf
Semmelweis Egyetem Pulmonológiai Klinika
1083 Budapest, Tömő u. 25–29.
e-mail: kristof@karlocai.hu

A COVID-19-FERTŐZÉS GASZTROENTEROLÓGIAI VONATKOZÁSAI, HATÁSAI

Dr. Varga Márta

Békés Megyei Központi Kórház, dr. Réthy Pál Tagkórház, Belgyógyászat–Gastroenterológia–Hepatológia

ÖSSZEFOGLALÁS: SARS-CoV-2 vírussal kapcsolatos információk robbanásszerű növekedése következett be, amelyek nagy része fontos és klinikailag releváns minden gyógyító orvos számára. A COVID-19-et eredetileg légzőszervi betegségnek tekintették, de egyre több bizonyíték mutatta ki a potenciálisan súlyos szisztémás következményeket, amelyek a főbb szerveket, köztük az emésztőrendszert is érintik. A közleményben a szerző áttekinti azokat a gastrointesztinális megjelenési formákat, amelyeket a SARS-CoV-2 vírusfertőzés okozhat, illetve azokat a gastroenterológiai kórképeket, amelyeket jelentősen befolyásol a COVID-19 fertőzés.

Kulcsszavak: COVID-19, SARS-CoV-2 vírus, máj, pancreas, IBD

Varga M: THE IMPACT RELATING COVID-19 IN GASTROENTEROLOGY

SUMMARY: There has been an explosion of information about the SARS-CoV-2 virus, much of which is important and clinically relevant to all physicians. COVID-19 was originally thought to be a pulmonary disease, but increasing evidence is showing potentially severe systemic consequences that affect major organs, including the gastrointestinal tract. In our publication, we review the gastrointestinal manifestations that can be caused by the SARS-CoV-2 virus infection, as well as the gastroenterological diseases that are significantly affected by the COVID-19 infection.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2 virus, liver, pancreas, IBD

Magy Belorv Arch 2023; 76: 107–111.

A SARS-CoV-2 egy egyszálú RNS-vírus, rendkívül fertőző, és elsősorban légzőszervi cseppek és aeroszol útján terjed. Székletből is izolálták, de a széklet–orális terjedést eddig nem erősítették meg. Az emésztőrendszer bármelyik részét érintheti a SARS-CoV-2 vírus okozta fertőzés, és a már fennálló gyomor–bél rendszeri betegség esetén a legnagyobb a káros kimenetel kockázata. A gyógyszer-interakciók kockázata jelentős a COVID-19 vírusfertőzésben szenvedő súlyosan beteg, gyakran gépi lélegeztetésre szoruló betegek esetében. A SARS-CoV-2 ellen alkalmazott egyes gyógyszerek a COVID-19 fertőzéssel összefüggő gyomor–bél rendszeri tünetek egy részét okozhatják vagy súlyosbíthatják, és májkárosodást is okozhatnak.¹ Számos gastroenterológiai tünet jelentkezhet COVID-19 fertőzés kapcsán. Egy nagy esetszámú brit tanulmányban is több mint húszezer COVID-19 fertőzött beteg adatait elemezték.² A COVID-19 fertőzés tünetei közül a láz

71,6%-ban, a köhögés 68,9%-ban, a légszomj 71,2%-ban volt jelen és mindösszesen 4,5%-uk mutatkozott tünetmentesnek a kórházi felvételkor. Ezeket túl három egyéb tünetcsoportot azonosítottak: 1: myalgia, ízületi fájdalom, fejfájás és fáradtság 2: hasi fájdalom, hányinger, hányás 3: hasmenés. Az összes beteg 29%-a számolt be enterális tünetekről, többnyire a légúti tünetek mellett, és csak 4%-uk panaszkodott kizárólag enterális tünetekre.

Egy wuhani tanulmány enyhe COVID-19 fertőzéssel kezelt, csak gyomor–bél rendszeri tünetes, gyomor–bélrendszeri és légzőszervi tünetes és csak légzőrendszeri tünetes betegek csoportjait hasonlította össze.³ A betegek 23%-a kizárólag emésztési tünetekkel, hasmenéssel, hányingerrel és hányással jelentkezett. Ebben a vizsgálatban a betegek 19,4%-ában a hasmenés volt az első tünet, ami 1–14 napig tartott. Láz az enterális tünetes betegek 62,4%-ában volt jelen, és ezek a betegek

Rövidítések: ACE-2: angiotenzin-konvertáz enzim-2; DILI: gyógyszer okozta májkárosodás (drug induced liver injury); CLD: krónikus májbetegség (chronic liver disease); MAFLD, NAFLD: metabolikus állapottal asszociált májelzsírosodás; NASH: nem alkoholos steatohepatitis; SARS-CoV-2: SARS-CoV-2 vírus által okozott koronavírus-megbetegedés (COVID-19); súlyos akut respiratorikus szindrómát okozó 2-es típusú koronavírus (severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2); IBD: gyulladással járó bélbetegség, MODS: többszervi elégtelenség

szignifikánsan később jelentek meg a kórházban, mint a légúti tünetekkel küzdők. Az emésztőrendszeri tünetekkel rendelkező betegeknél a tünetek megjelenése és a vírustisztulás között jelentősen hosszabb idő telt el, és nagyobb valószínűséggel volt víruspozitív (RT-PCR) székletvizsgálatuk.

A COVID-19 fertőzöttek gasztrointesztinális tüneteit és széklet vírusürítését vizsgálták egy multicentrikus, nemzetközi részvételű metaanalízisben.⁴ A metaanalízis a hasmenés, hányinger vagy hányás, valamint a referenciatartományon kívüli májfunkciós tesztek és a pozitív SARS-CoV-2 székletteszt együttes kimutatási arányáról számolt be. A 23 publikált és 6 preprint tanulmányban 4805 beteg szerepelt. 7,4% számolt be hasmenésről és 4,6% hányingerről vagy hányásról. A betegek 20%-ában az SGOT és 14,6%-ban az SGPT volt emelkedett. A SARS-CoV-2 pozitív székletvizsgáló 8 vizsgálatban számoltak be és a vírus RNS-t 40,5%-ban mutatták ki a székletben. A SARS-CoV-2 vírus pozitív maradt a székletben még azután is, hogy a légúti minták negatívak voltak a vírusra. A vírus aktivitása és replikációja a bélben még a vírus légúti kiürülése után is fennmaradt. Ezek az eredmények továbbra is támogatják a COVID-19 székleten keresztül történő orális terjedésével kapcsolatos aggodalmakat, bár ezt mindaddig nem erősítették meg, ugyanakkor egyre több tanulmány felveti ennek a lehetőségét.

Patogenezis – gyomor-bél rendszer

A SARS-CoV-2 okozta fertőzés patogenezisét ma már egyre jobban ismerjük. A betegség súlyos kimenetele attól függ, hogy a vírus képes-e kötődni az ACE2 receptorhoz, amely megkönnyíti a hámsejtekbe való bejutást. Ez a tüdőben a gazdaszervezet súlyos hiperimmun válaszához vezethet, amely életveszélyes citokinviárral jár és szisztémás gyulladással válasz szindrómát okozhat. A vírus bejutása a hámsejtekbe a vírushéjon található spike fehérje segítségével történik, amelyet a sejtfelszínhez asszociált transzmembrán szerinproteáz-2 (TMPRSS-2) szabályoz.^{1, 5} A gyomor-bél traktusban a mechanizmus hasonló. Az ACE2 receptor jelen van a gyomor, a duodenum és a végbél epithel-sejtjein – kevésbé a nyelőcsőben –, amit a vírus nukleokapszid fehérjéjének kifejeződése követ ezekben a sejtekben, igazolva, hogy a SARS COV-2 a bélrendszerben is terjed a fertőzött sejtekről a korábban nem fertőzött sejtekre.

SARS-CoV2 infekció és dysbiosis-diarrhoea

A COVID-19 fertőzés során és után nagyon gyakori a dysbiosis, amelyben a tüdőgyulladás, szepszis miatt szükségessé váló antibiotikum adásának, a többszervi elégtelenségnek, valamint az ún. átérésztő gastrointestinum („leaky gut”) jelenségnek van szerepe.⁶ A vírusfertőzés megváltoztatja a bél permeabilitását, malabszorpciót okoz. A COVID-19 okozta hasmenésre nincs

specifikus kezelés. A hasmenés elleni gyógyszerek hatékonysága kérdéses, folyadék- és elektrolitpótlás szükséges. Ugyanakkor a COVID 19 miatt adott antibiotikumok által okozott vékonybél dysbacteriosis probiotikumok adásával megelőzhető.⁶

COVID-19 és IBD

A pandémia első évében a telemedicinát és a noninvaszív biomarkeranalízist (pl. kalprotektin) alkalmaztuk. Az első és legfontosabb szempont az IBD-s betegek és az egészségügyi szakemberek biztonságának védelme volt. Aggodalmat okozott az immunmodulánsok és biológiai szerek alkalmazása a Crohn-betegségben és a colitis ulcerosában, amikor a kezelés céljai között ma már a teljes remisszió és a nyálkahártya gyógyulása szerepel. Széles körben az a vélemény alakult ki, hogy az immunaktív terápia folytatása javasolt, a fertőtlenítő intézkedésekre, a szociális távolságtartásra és a maszkhasználatra való szigorú odafigyeléssel. Egyértelműen előnyösebbnek javasolt az intenzív óvintézkedés, mint a gyógyszerek abbahagyása és ezzel járóan az IBD visszaesésének jelentős kockázata.¹

Az Egyesült Királyságban szakértők kidolgoztak egy ajánlást, amely az IBD-s betegek kockázatának felmérésére szolgált.⁷ A legnagyobb kockázatúnak ítélt betegeket (aktív betegség, szteroiddal vagy biológiai szerekkel végzett indukciós terápia szükségessége, idős betegek és társbetegségek) karanténba kellett helyezni, szükség esetén házhoz szállított élelmiszerekkel és gyógyszerekkel. Szigorú, kiterjesztett szociális távolságtartást javasoltak a monoterápiában vagy kombinált terápiaiban részesülő betegeknél. Elindítottak egy nagy nemzetközi SECURE (Surveillance Epidemiology of Coronavirus Under Research Exclusion) regisztert, amelynek célja az volt, hogy az IBD-s betegek COVID-19 fertőzés lefolyását és kimenetelét nyomon kövesse világszerte. 33 ország 2280 betegének adatairól számoltak be. A halálozási arány mindössze 3% volt a COVID-19 fertőzött IBD betegek körében. A többváltozós elemzés során a szerzők az életkort, a társbetegségeket, a szteroidok és az 5ASA használatát, de nem a biológiai monoterápiát hozták összefüggésbe az intenzív osztályra való felvétel szükségességével és a halálozással. Különösen a szteroidhasználat és az előrehaladott életkor volt összefüggésbe hozható a halálozással. Az anti-TNF monoterápia nem volt összefüggésben a rossz kimenetellel; azonban a kiterjesztett elemzések során a TNF kombinált terápia és az 5ASA monoterápia összefüggésbe hozható volt a kórházi felvétellel vagy a halálos kimenetellel. Az egyváltozós elemzés szerint a kortikoszteroidot kapó betegeknél a legnagyobb a nemkívánatos kimenetel – intenzív osztályos ápolás, lélegeztetés és halál – kockázata (19%). Ezzel szemben a monoterápiában, akár TNF-ellenes kezelésben, akár antiinterleukin-12/23 terápiaiban részesülő betegeknél a jelentések szerint csak 2-3%-os volt a súlyos nemkívánatos kimenetel kockázata. Az idő-

sebb IBD-s betegek társbetegségekkel és per os kortikoszteroidkezeléssel fokozottan veszélyeztetettek a COVID-19 kedvezőtlen kimenetelének kockázatára.

A SECURE regiszterben több mint 1400 IBD-s beteg adatai alapján – a betegek 7,8%-nak súlyos COVID-19 fertőzése volt –, összehasonlítva az anti-TNF-alfa monoterápiát tiopurin-monoterápiával és az anti-TNF-alfával kombinált tiopurin kombinációjával az utóbbi csoportokban a súlyos COVID-19 jelentősen nagyobb kockázatát találták. A súlyos COVID-19 fokozott kockázatával összefüggésbe hozható az 5ASA kezelés, különösen a TNF-antagonistákkal összehasonlítva. Ugyanakkor nincs jelentős különbség a biológiai terápiák között (TNF, interleukin-12/23 és integrin antagonisták) a súlyos COVID-19 kialakulása tekintetében.⁸

COVID-19 és a májbetegségek

Májkárosodás, májenzimeltérések (elsősorban a szérum mérsékelt emelkedett aszpartát-aminotranszferáz-szintjével) tapasztalható a COVID-19-ben szenvedő betegek mintegy felében. Egyelőre azonban nem tisztázott, hogy a COVID-19-hez kapcsolódó májkárosodást főként a vírusfertőzés, a potenciálisan hepatotoxikus gyógyszerek vagy más tényezők okozzák. A patogenezis egyik útja, hogy a SARS-CoV-2 közvetlenül kötődik az ACE2 receptor pozitív hepatocytákhoz, ezzel okozva májkárosodást. A hypotonia, hypoxia és a microvascularis thrombosis tekinthetőek a májkárosodás legfőbb okainak a közvetlen májsejtkárosodás mellett COVID-19-ben. A már meglévő krónikus májbetegség (CLD) progressziója lehet a májkárosodás mögöttes mechanizmusa. Bár a COVID-19 fertőzött CLD-ben – mint például az NASH, a májcirrhosis és a májrák – szenvedő betegek számos tanulmány szerint fokozottan ki vannak téve a súlyos COVID-19 kockázatának, keveset tudunk a CLD hatásáról a betegség lefolyására és kimenetelére.^{9, 10}

SARS-CoV-2 fertőzés során, csakúgy, mint a COVID-19 kezelésekor és megelőzésekor a májműködéssel kapcsolatban jelentkező speciális szempontok fokozott figyelmet érdemelnek az alábbi fő okok miatt. Dekompenzált májbetegségeknél, alkoholos eredetű májbetegségben és májrák esetén a COVID-19 kimenetele csakúgy, mint a májbetegség kimenetele kedvezőtlenebb, mint májbetegség nélkül. Bár a SARS-CoV-2 vírus direkt májkárosító hatása kérdéses, a COVID-19 betegség, valamint annak ellátása, és a vakcináció során egyaránt kialakulhat akut, szubakut, vagy krónikus májkárosodás. A COVID-19 betegek felében májérin-tettségre utaló laboratóriumi eltérések alakulnak ki. Ez legtöbbször enyhe, de kivételesen előfordulhat súlyos májkárosodás, korai májsugor, halálos kimenetel is. A májkárosodás kockázati tényezője a COVID-19 súlyossága, a korábbi májbetegség típusa és súlyossága, az alkoholos eredet, valamint a magasabb életkor. Gyógyszer okozta májkárosodással COVID-19 fertő-

zötték kezelése során szintén számolni kell. Az eddigi adatok alapján a potenciálisan májkárosító gyógyszerek, amelyeket alkalmazunk a COVID-19 fertőzésben: acyclovir, favipiravir, arbidol, levofloxacin, azithromycin, lopinavir/ritonavir, cephalosporin, oseltamivir, chloroquin, remdesivir, darunavir, umifenovir. Fontos a mellékhatások korai felismerése, és szoros követése a teljes gyógyulásig. Egységes szűrési, diagnosztikai, és terápiás algoritmusok hiányában COVID-19-hez társuló májbetegségekben a hasonló megjelenésű, nem-COVID betegségekben szokásos ellátás javasolható.¹¹

A COVID-19-pandémia számos nyitott kérdést vetett fel az elmúlt időszakban, amelyek egy részére evidenciákon alapuló, egyértelmű tudományos válasz jelenleg még nem adható. A gyakorló orvosok munkájának segítésére több szakmai szervezet közzétett a honlapján állásfoglalásokat, ajánlásokat, amelyeket rendszeresen aktualizálnak, kiegészítenek. Ezekben – a tudományosan alátámasztott evidenciák mellett – jelentős részben ún. „expert opinion”, azaz tapasztalt szakemberek véleménye/gyakorlata fogalmazódik meg, és ad iránymutatást a mindennapi klinikai gyakorlat számára. A folyamatban lévő klinikai vizsgálatok adatainak és a mindennapi gyakorlat tapasztalatainak folyamatos feldolgozása alapján az irányelvek, ajánlások folyamatos aktualizálása várható a májbetegségek kezelésével és vakcinációjával kapcsolatban is. Ezek követése valamennyi gyakorló orvos feladata.¹⁰

Az AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) fő gyakorlati ajánlásai¹²:

- Krónikus hepatitis B, C, NAFLD és kolesztati-kus májbeteg fokozott kockázatot jelent a SARS-CoV-2 fertőzésre.
- Valamennyi COVID-19 beteget szűrni kell HbsAg-re és anti Hbc-re immunszuppresszív terápia megkezdése előtt.
- Anti Hbc és/vagy HbsAg pozitívítás esetén nukleozid analóg kezelés indítandó.
- A krónikus B és C hepatitis, az autoimmun hepatitis, a PBC terápiáját folytatni kell a COVID-19 fertőzés alatt is.
- Inkább folytatni kell a májrák kezelését, ha lehetséges, a pandémia alatt is.
- Amennyiben akut májelégtelenség lép fel cirrhosisos betegben, akkor mindenképpen tesztelni kell COVID-19-re.

Hasnyálmirigy-betegségek és COVID-19

A hasnyálmirigyenzim emelkedéseket megfontoltan kell értelmezni. Súlyos hasi fájdalom hiányában ezek a leletek további megfelelő vizsgálatok nélkül nem tulajdoníthatók hasnyálmirigy-betegségnek, gyulladásnak. Ezzel szemben nem lehet kizárni, hogy fennáll kisebb, szubklinikus sejtes vagy érrendszeri károsodás, amely nem mutatható ki képalkotó eljárásokkal. A szérumban

mért emelkedett hasnyálmirigy enzimszint további magyarázata lehet az enzimek termelése és lebontása közötti egyensúlyhiány, a „leaky gut” – átteresztő bélrendszer miatt.¹ Bacaksiz és munkatársai 1378 COVID-19 betegen vizsgálta az emelkedett amiláz- és lipáz előfordulási gyakoriságát, valamint ennek összefüggését a COVID-19 súlyosságával és a társbetegségekkel.¹³ A COVID-19 súlyosság beosztás alapján, 49,9% enyhe, 50,1% pedig súlyos COVID-19 fertőzött volt. A betegek 23%-ában fordult elő különböző szintű amilázemelkedés, míg 1,69%-ában volt az atlantai kritériumok szerint akut hasnyálmirigy-gyulladás. Az egyes többváltozós elemzések szerint az emelkedett amilázszintek szignifikánsan összefüggnek a COVID-19 súlyosságával. A cukorbetegség, a veseelégtelenség, a májkárosodás, a hypotensio és a szepszis összefüggést mutattak a COVID-19 okozta halálózással. A szerzők arra következtettek, hogy az emelkedett hasnyálmirigy-enzimszint a COVID-19 fertőzés súlyosságával és a hemodinamikai instabilitással függ össze. Más szervekhez hasonlóan a hasnyálmirigyét is érintheti a súlyos COVID-19 fertőzés.

A proinflammatorikus citokinek széles spektruma (pl. IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, interferon- γ és TNF- α) szabadul fel súlyos COVID-19 fertőzésben. Eddigi tanulmányok alapján feltételezhető, hogy ezek a citokinek a vírusnak a hasnyálmirigyben is található ACE2 receptorokhoz való kötődésére választul szabadulnak fel. A COVID-19 során a hasnyálmirigy-károsodás oka a citokinvihar, amely ebben az esetben kulcsszerepet játszik, mivel mind akut pancreatitisben, mind súlyos COVID-19-ben a fent említett interleukinek emelkedett szintje mindkettő súlyosságával összefügg. Különös figyelmet kell fordítani az IL-6-ra, mert feltételezhetően kulcsszerepet játszik az akut pancreatitis, valamint az akut légzési elégtelenség patogenezisében és összefügg a mortalitással.¹⁴ Hegyi és munkatársai a MODS kialakulásának mechanizmusáról számoltak be a COVID-19 fertőzés és heveny pancreatitis kapcsán.¹⁵ Véleményük szerint ez a lipotoxicitás, amely a hasnyálmirigy lipázszintjének interstitialis növekedésével jár, ami a zsírszövet sejtjeiben lévő triacilglicerolok lebomlásához és telítetlen zsírsavak felszabadulásához vezet. Ezek viszont toxikus hatást fejtenek ki a mitokondriumokra, citokinek felszabadulását okozva, ami citokinvihart okoz. Az akut pancreatitis kialakulásának másik mechanizmusa a COVID-19 során a koagulációs kaskád aktiválása lehet, amelyet a SARS-CoV-2 fertőzés miatti aktív gyulladással okoz. A zajló gyulladással nemcsak a véralvadást okozó hemosztázis egyensúlyhiányát okozza, hanem a véralvadás felerősödéséhez is vezet. Ezért a heparin nemcsak véralvadást gátlóként fejt ki terápiás hatását, hanem védő szerepét is képes kifejteni akut hasnyálmirigy-gyulladásban vagy légúti gyulladásokban COVID-19 fertőzöttekben.¹⁴ A bizonyítékok azt mutatják, hogy a SARS-CoV-2 fertőzés hozzájárul a hasnyálmirigy károsodásához. Az ebben szerepet játszó mechanizmu-

sok közé tartozik, de nem kizárólagosan, a SARS-CoV-2 replikációjának közvetlen sejtkárosító hatása, valamint a szisztémás és lokális gyulladással válasz. A jelenlegi ismeretek szerint bizonyos, hogy a vírus a hasnyálmirigy endokrin részét, valamint jóval kisebb mértékben az exokrin részét is megtámadja.

COVID-19-ben alkalmazott gyógyszerek hatása a hasnyálmirigyre

A SARS-CoV-2 fertőzés ellen használt gyógyszerek (glükokortikoidok, lopinavir, ritonavir, remdesivir, interferon- β 1 és azitromicin) hasnyálmirigy β -sejtjeinek károsodását okozhatják. A statisztikai elemzések az akut pancreatitis szignifikánsan gyakoribb előfordulását mutatták ki kortikoszteroidok egyidejű szisztémás alkalmazása mellett.¹⁴

COVID-19 és a pancreasrák

Az immunszuppresszió, a megemelkedett citokinszint, a SARS-CoV-2-receptorainak megváltozott expressziója és a rákos betegek protrombotikus állapota súlyosbíthatja a COVID-19 hatásait. A hasnyálmirigyrák hajlamosítja a COVID-19 megnövekedett kockázatára és annak súlyosabb lefolyására, a koronavírus-fertőzés pedig hozzájárulhat a hasnyálmirigyrák kialakulásához.¹⁴

Összefoglalás

A COVID-19 fertőzés gyomor-bél rendszeri hatásait is észleltük, észleljük. A pandémia kezdetétől egyre bővülnek az ismereteink, és bár a COVID-19 súlyossága enyhül, továbbra is fontos figyelemmel kísérenk mind az idült gyomor-bél rendszeri betegségben szenvedő COVID-19 fertőzött betegeinket, mind a gyomor-bél rendszeri tünetet produkáló SARS-CoV-2-fertőzötteket. A COVID-19-ben jelentkező hasmenésre specifikus kezelés nincs, legjobb a megelőzés, a tünet probiotikumok adásával mérsékelhető. Jelen ismereteink alapján gyulladással járó bélbetegségben szenvedő betegek biztonságosan kaphatnak biológiai terápiát. Fokozott figyelmet kell fordítani az 5ASA vagy azatioprin monoterápiát kapó betegekre, valamint kombinált kezelés és szteroidkezelés mellett jelentősen nő a kockázata a súlyos COVID-19 fertőzésnek. Ha pedig idősebb IBD-s betegek társbetegségekkel élnek, és ha szájon át kortikoszteroidot szednek, fokozottan veszélyeztetettek a COVID-19 kedvezőtlen kimenetelére. A májenzim-emelkedés, a májkárosodás rizikófaktorának a COVID-19 súlyossága, a megelőző májbetegség, az alkoholos májbetegség eredet és az időskor bizonyult. A krónikus B és C hepatitis, az autoimmun hepatitis, a PBC terápiáját folytatni kell a COVID-19 fertőzés alatt is. Gyógyszer okozta májkárosodással COVID-19 fertőzöttek kezelése során szintén számolni kell. Fontos a mellékhatások korai felismerése és szoros követése a teljes gyógyulásig. A SARS-CoV-2 vírusfertőzés nemcsak

közvetlenül befolyásolja a vércukorszintet, hanem a Langerhans-szigetek funkcionális kompetenciájára gyakorolt negatív hatása révén súlyosbítja a már meglévő hyperglykaemiát is. Nem zárható ki, hogy e mirigy exokrin diszfunkciójának valódi oka a fertőzés kezelésére használt gyógyszerek negatív hatása. A járvány előrehaladtával kiemelt figyelmet kell fordítani a krónikus és akut hasnyálmirigy-betegségek, köztük a hasnyálmirigyrák értékelésére, hogy a gyorsabb diagnózis lehetővé tegye a kezelés mielőbbi elindítását. Nagyon fontos továbbra is hangsúlyoznunk az idült gyomor-bél rendszeri betegségben szenvedő betegeknek a védőoltások, így a COVID-19 elleni védőoltás felvételének fontosságát.

Irodalom

1. **Hunt R, East JE, Lanas A és mtsai:** COVID-19 and Gastrointestinal Disease: Implications for the Gastroenterologist. *Dig Dis* 2021; **39**: 119-139.
2. **Docherty A, Harrison EM, Green CA és mtsai:** ISARIC4C investigators Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ* 2020; **369**: m1985.
3. **Han C, Duan C, Zhang S és mtsai:** Digestive Symptoms in COVID-19 Patients With Mild Disease Severity: Clinical Presentation, Stool Viral RNA Testing, and Outcomes. *Am J Gastroenterol* 2020; **115**: 916-923.
4. **Parasa S, Desai M, Thoguluva Chandrasekar V és mtsai:** Prevalence of Gastrointestinal Symptoms and Fecal Viral Shedding in Patients With Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2020; **3**: e2011335.
5. **Neurath MF:** COVID-19 and immunomodulation in IBD. *Gut* 2020; **69**: 1335–1342.
6. **D’Amico F, Baumgart DC, Danese S és mtsai:** Diarrhea During COVID-19 Infection: Pathogenesis, Epidemiology, Prevention, and Management. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; **18**: 1663-1672.
7. **Kennedy NA, Jones G-R, Lamb CA és mtsai:** British Society of Gastroenterology guidance for management of inflammatory bowel disease during the COVID-19 pandemic. *Gut* 2020; **69**: 984–990.
8. **Ungaro RC, Brenner EJ, Gearry RB és mtsai:** Effect of IBD medications on COVID-19 outcomes: results from an international registry. *Gut* 2021; **70**: 725–732.
9. **Fix OK, Hameed B, Fontana RJ, Kwok RM és mtsai:** Clinical best practice advice for hepatology and liver transplant providers during the Covid-19 pandemic: AASLD expert panel consensus statement. *Hepatology* 2020; **72**: 287-304.
10. **Hunyady B, Varga M, Gerlei Zs:** A COVID-19 és a máj Central Europ *J Gastroenterol Hepatol* 2022;8
11. **Hu X, Sun L, Guo Z és mtsai:** Management of COVID-19 patients with chronic liver diseases and liver transplants. *Ann Hepatol* 2022; **27**: 100653.
12. **Fix OK, Hameed B, Fontana RJ és mtsai:** Clinical Best Practice Advice for Hepatology and Liver Transplant Providers During the COVID-19 Pandemic: AASLD Expert Panel Consensus Statement. *Hepatology* 2020; **72**: 287-304.
13. **Bacaksız F, Ebik B, Ekin N és mtsai:** Pancreatic damage in COVID-19: Why? How? *Int J Clin Pract.* 2021; **75**: e14692.
14. **Abramczyk U, Nowaczyński M, Słomczyński A és mtsai:** Consequences of COVID-19 for the Pancreas. *Int J Mol Sci* 2022; **23**: 864.
15. **Hegy P, Szakács Z, Sahin-Tóth M:** Lipotoxicity and Cytokine Storm in Severe Acute Pancreatitis and COVID. *Gastroenterology* 2020; **159**: 824–827.

Levelezési cím: Dr. Varga Márta
5600 Békéscsaba, Gyulai út 18.
Tel.: +36/66/555-582
e-mail: drvargamarta@gmail.com

AZ ÉLŐ BAKTÉRIUMOK FOGYASZTÁSÁVAL KAPCSOLATOS GONDOLATAINK

Dr. Ralovich Béla

Népjóléti Minisztérium, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: A szerző megállapította, hogy míg az egy alkalommal etetett élő apatogén csírák a bevitel után hamar kiürültek az egerekből, illetve az emberekből is, addig a kórokozó salmonellák nemcsak az egerekben okoztak hosszabb ideig tartó ürítést és elhullást, hanem az étel terjesztette fertőzésben szenvedők esetében is ez volt megfigyelhető, különböző klinikai tünetek kíséretében. Ezek a patogén csírák a bél nyálkahártyájába vagy még tovább is eljuthattak, azaz adhéziós, inváziós és szaporodási képességgel is rendelkeznek, és esetleg valamilyen káros anyagot is termelhetnek a szervezetben belül, mert a nem élő baktérium, a kivont endotoxin vagy a gyorsan kiürülő nem patogén élő csírák önmagukban látszólag nyom nélkül távoztak.

Kulcsszavak: etetés, élő és nem élő baktériumok, endotoxin, egér, önkéntes, székletürítés

Ralovich B: OUR THINKS IN CONNECTION WITH ORAL ADMINISTRATION OF LIVING BACTERIA

SUMMARY: The author studied the fate of different living bacteria given once orally to mice or to adult volunteers. The physiological effect of heat killed bacteria and lyophilized endotoxin was controlled too. Salmonella excretion of patients was also followed. Neither the high dose Boivin's extract, nor a great amount of heat killed bacteria caused any visible enteric or general symptoms in men. When great amount of non-pathogenic living bacteria was administered orally to mice or to volunteers then the germs disappeared from their faces after some days seemingly without eliciting any symptoms. But when virulent or non-virulent Salmonella bacteria were used in case of mice a long excretion was observed. Also, virulent *S. enteritidis* in patients resulted in a long excretion in case of a foodborne infection. When infant specific *E. coli* germs were consumed by the volunteers then diarrhoea and cramps appeared in some cases. On the basis of the data, it can be stated that non-pathogenic bacteria administered orally disappear from the bowel of mice and men after shorth time, but the pathogenic germs were present in the faecal samples for longer time in accordance with their adhesive, invasive and multiplying ability in the tissue of gut.

Keywords: oral administration, living bacteria, endotoxin, mice, volunteers, faecal excretion

Magy Belorv Arch 2023; 76: 112–115.

Élő baktériumokat tartalmazó, preventív, valamint terápiás célt szolgáló készítményekkel kapcsolatos hirdetések sokasága látható a TV-csatornák adásaiban és olvasható a különböző szakmai és nem szakmai kiadványokban. A mintegy 50 évvel ezelőtt végzett vizsgálataink eredményei^{1, 2, 3, 4, 5, 6} – amelyeket, azóta sem cáfolt meg senki –, továbbá Prakash és Bhathen 2005-ben,⁷ Detmer és Glenting,⁸ valamint a FAO/WHO által 2006-ban kiadott^{9, 10} egy-egy összefoglaló cikk alapján, amelyekben a válogatott apatogén és génmódosított/rekombináns élőcsírákkal végzett kísérletekkel és a természetes ökológiai rendszerek működésével is foglalkoztak, szükségét érezzük, hogy az e kérdéskörrel kapcsolatos gondolatainkat bemutassuk, és vitát provokáljunk.

Az ember bélflórájával összefüggő ismeretek

Az emberi bélflóra – mikrobiom/enterobiom –, ha nem is vesszük figyelembe az emberszabású majmokat –

mintegy 30 millió éve létező, azóta is alakuló, komplex, dinamikus, nagy jelentőségű biológiai/ökológiai rendszer, amelynek tagjai, egészséges személyek esetében, elsősorban, a vastagbélben találhatók – 10^{12} baktérium/g széklet körüli mennyiségben –, de egyes megfigyelések szerint a vékonybél alsó szakaszán is előfordulhatnak, panasz nélkül, 10^4 -nél kisebb csíraszámokban. Az enterobiom minden személyben, a megszületésétől kezdve, természetes úton alakul ki a külső körülmények (az anya hüvely-, bél- és egyéb flórája, az újszülött, a csecsemő és a kisgyermek táplálása és a környezet higiénés állapota) által meghatározott módon. Az anyatejjel, szoptatással táplált csecsemők mikrobiomjában a lactobacillusok dominálnak. Amikor azonban már más táplálékot is adnak nekik, a bélflórájuk látványosan átalakul. Az említett dominancia megszűnik és különböző taxonómiai csoportokba tartozó – pl.: anaerob *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Eubacterium*, *Clostridium*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Ru-*

minococcus, valamint egyéb *Escherichia*, *Enterobacter*, *Enterococcus*, *Klebsiella*, *Lactobacillus* és *Proteus* – mikroorganizmusok telepsznek meg a bélsatornájukban, amelyek között a *bacteroidesek* és a *bifidobacteriumok* vannak a legnagyobb számban. Ezek mellett gombák, fágok, vírusok, nem tenyészhető baktériumok is előfordulhatnak. Az enterobiom mikroorganizmusai helyfoglalásának sorrendjét és módját nem ismerjük, de ez a folyamat feltételezi az azok megtelepedéséhez szükséges receptorok és a megfelelő környezeti körülmények meglétét, a különböző funkciójú sejteket tartalmazó biofilmmel takart nyálkahártyájú belet, ahol a táplálékok, enzimek, azok működését biztosító pH- és ionviszonyok uralkodnak, és az epeváladék is jelen van. Itt zajlik az emésztés, történik a felszívódás és a kiválasztás, valamint itt alakul ki és érvényesül a szervezet specifikus és nem specifikus védekezésének „enteralis” része, miközben az ürülést biztosító perisztaltika is működik, amely a testidegen, emészthetetlen anyagokat – az adhéziós képességgel rendelkező, orálisan bekerült patogén és apatogén csírákat leszámítva – eliminálja. Az elimináció sebességét sok tényező – gyulladás, toxin, diétás hibák, életkor és fizikai aktivitás stb. – határozza meg, és jól követhető az aktív szén útjának nyomon követésével. A bélflóra befolyással van a személy anyagcseréjére, általános állapotára, fejlődésére és teljesítő képességére, emellett jellemző tulajdonsága az egész bélsatorna belső miliójével együtt az antagonista/védő-hatás, a folyamatos jelenlét, valamint a károsodás utáni regeneráció is.

Az egyes személyek bélflórája nem azonos összetételű, viszont ugyanazon személy saját enterobiomja meglehetősen állandó, amely csak jelentős hatás – életmód- és táplálkozási szokás-változás, antibiotikus kezelés stb. – következtében módosulhat. El kell ismernünk, hogy nem ismerjük azokat a specifikus tüneteket, amelyek csak a bélflóra jelentős változását jelzik. Ugyanis a hányinger, a hányás, a görcsök, a megnövekedett perisztaltika, a fokozott kiválasztás, a hasmenés, a rossz közérzet és egyéb emésztési panaszok oka lehet táplálkozási hiba, mérgezés, emocionális állapot, fertőzés, antibiotikus kezelés stb. is. Ezek a reakciók az emberi szervezet természetes védekezésének a részei. Hogy ezek jelentkezésében a bélflórának mi a szerepe az nem világos.

Élő baktériumok fogyasztása

Ami az élő patogén baktériumok dokumentált evését illeti, úgy tűnik, hogy először *V. cholerae*-t *Pettenkofer* fogyasztott 1892-ben.¹¹ Ezután már számos ön-, önkéntes- vagy állatkísérletről van adat. (Egyes vizsgálatok alkalmával azt találták, hogy a gyomornedvben lévő sósav elpusztította a megevett baktériumokat. Abban az időben az epeváladék ugyanilyen szerepét még nem említették.)

A nem patogén baktériumok tudatos mesterséges fogyasztása 1907-től lett népszerű, ugyanis *Mecsnikov* akkor gondolta azt, hogy a kaukázusi népek hosszú

élete és a különböző lactobacillusokat tartalmazó savanyú tejtermékek fogyasztása között ok-okozati kapcsolat lehet, továbbá, hogy ezek a baktériumok antagonista védőhatással rendelkezhetnek.^{12, 13, 14}

Mi mintegy 50 éve vizsgáltuk az élő apatogén és patogén bélbaktériumok egyszeri orális beadásának következményeit egerekben. Emellett tanulmányoztuk hővel kezelt bélbaktérium, a *Boivin* módszerével kinyert endotoxin, az apatogén – *E. coli*, *P. morganii* –, törzs, valamint a csecsemőpatogén coli élő csírák ugyancsak egy alkalommal történt elfogyasztásának hatását és eredményét felnőtt, önkéntes személyek esetében kvantitatív formában, továbbá egy krémes terjesztette *Salmonella enteritidis* okozta járvány szenvedő alanyai szervezetének a reakcióit és a *Salmonella* jelenlétét a székletmintáikban.

Azt találtuk, hogy az orálisan adott, apatogén *E. coli* az egerekből néhány nap alatt kiürült, míg a patogén salmonellák hosszú ideig jelen voltak a székletmintáikban, és ugyanakkor az állat belső szerveiből is kimutathatóak voltak, és az emberi typhushoz hasonló betegséget, valamint az állatok pusztulását is okozták.

A felnőtt önkéntesekben a rendkívül nagy mennyiségű, hőkezelt bélbaktérium vagy azok endotoxinja sem váltott ki semmiféle érzékelhető tünetet vagy laboratóriumi vizsgálattal kimutatható eltérést, csakúgy, mint az apatogén élő bélbaktériumok – *E. coli* vagy *P. morganii* – megevése sem, amelyek hamar kiürültek, akárcsak a dyspepsia coli csírák. Azonban a legnagyobb számú dyspepsia coli csírák fogyasztók némelyikében görcsök és hasmenés is előfordult.

A *S. enteritidissel* szennyezett krémet fogyasztóknál súlyos, általános és hasi tünetek jelentkeztek, amelyek antibiotikum adást követően enyhültek/megszűntek, viszont a kórokozó még több hétig ürült a székletükben.¹⁻⁶

Összegezve a megfigyeléseinket megállapítható, hogy míg az élő apatogén csírák a bevitel után hamar kiürültek az egerekből, illetve az emberekből is, addig a kórokozó salmonellák nemcsak az egerekben okoztak hosszabb ideig tartó ürítést és betegséget, hanem az emberek esetében is, különböző klinikai tünetek kíséretében. Ezek a patogén csírák a bél nyálkahártyájába vagy még tovább is eljuthattak, azaz adhéziós, invazív és szaporodási képességgel is rendelkeztek, és esetleg még valamilyen káros anyagot is termeltek a szervezetben belül, mert a hővel előlt baktérium, a kivont endotoxin vagy a gyorsan kiürülő nem patogén élő csírák önmagukban látszólag nyom nélkül távoztak. (Az exotoxint termelő törzsek is kiválthatnak különböző enteralis tüneteket emberekből, de azokkal akkor még nem foglalkoztunk.)

Milyen törzsekből készítenek probiotikumot?

Ezek után nézzük meg, hogy milyen élő baktériumokat használtak/használnak terápiás vagy preventív célból a

kutatók. Itt külön kell választanunk a kuratív célú bevittelt az orális immunizálástól.

*Prakash és Bhathen*⁷ azt írták, hogy a vizsgálatokat végzők leggyakrabban *Lactobacillus* tartalmú, orálisan fogyasztható preparátummal dolgoztak, de voltak olyanok is, akik még bifidobacteriumokat, *Bacillus*-féléseket és *E. coli* törzset stb. is. A *Lactobacillus*ok használata *Mecsnikov* óta nem meglepő. Időközben többen is azt találták, hogy az egyes *Lactobacillus*-félések orális bevitel után, ugyanolyan gyorsan kiürülnek, mint ahogy mi is megfigyeltük a korábban említett bélbaktériumokkal végzett kísérleteink eseteiben. Ma már azt is tudjuk, hogy olyan *Lactobacillus* törzsek is léteznek, elsősorban a különböző élelmiszerekben/tejtermékekben előfordulók között, amelyek huzamosan meg tudnak tapadni a bélcsatornában minden kóros tünet okozása nélkül, főleg nagy mennyiség és ismételt adás esetén. Az elfogyasztott apatogén csírák száma a különböző szerzők szerint is meghatározta az ürített baktériumok mennyiségét és az ürítés hosszát.¹⁵

A probiotikus törzsek biztonságos használatának kritériumait a *FAO/WHO* határozta meg egy két részből álló cikkben. Ilyen célra csak biztosan apatogén, a biológiai tulajdonságaik mellett, genetikai módszerekkel is jól jellemzett törzsek használhatók. Közben a fejlődésnek köszönhetően lehetővé vált génmódosított/rekombináns törzsek előállítása is.^{9, 10, 14, 15}

Milyen hatása van/lehet a probiotikumoknak?

*Prakash és Bhathen*⁷ írásában az eddig citáltak mellett még két lényeges gondolat is található: „...Általában élő baktérium, liofilizált vagy immobilizált élő mikroba orális adásával kísérleteztek, de csak kevés sikerrel, főleg azért, mert a baktériumok nem voltak képesek a bélcsatornán keresztüli passzázst, elegendő mennyiségben túlélni...”. (Szerintünk ennek oka a szervezet védekezése és a megevett csírák alacsony száma volt.) Továbbá: „...jelenleg oda lehet konkludálni, hogy a baktériumsejtek jótékony hatása tanulmányozásakor a kísérletek feltételei általában nem feleltek meg a szigorú, tudományos igényeknek.” Ezek figyelemre méltó és óvatosságra intő megállapítások, melyekkel teljes mértékben egyetértünk! A probléma ugyanis nemcsak az, hogy szinte lehetetlen megfelelő kontrollcsoportot kialakítani, hanem az is, hogy nem tudni miként alakult volna egy adott személy állapota a probiotikus beavatkozás nélkül. Egyébként a különböző szerzők többségében enterális betegségben, illetve allergiás vagy tumoros kórképben szenvedőket kezeltek. Az ilyen kezelésekről eredményeiről beszámoló közleményeknek se szeri, se száma.^{7, 9, 10, 14, 15, 16} Természetesen a beszámoló nagy többségében a szerzők sikeres és eredményes kezeléssel számoltak be. Esetenként még vitamin(oka)t is tettek a baktériumok mellé a készítménybe a biztos hatás érdekében. Abban az esetben, ha a bevitt baktérium egy olyan tulajdonsággal rendelkezik, ami a kezelt személyből hiányzik, akkor a törzs

szubsztitúciós segítséget jelenthet, ha sikeresen meg tud tapadni a bélcsatornában, ellenkező esetben állandóan fogyasztani kell.

Az élőcsírás orális immunizálással kapcsolatos adatok

*Detmer és Glenting*⁸ az élő mikroorganizmusokkal végzett orális immunizálás történetét és az e munkák során szerzett tapasztalatokat tekintették át. Megerősítették, hogy erre a célra csak ártalmatlan, attenuált, vagy genetikai módszerekkel kialakított, a bélcsatornában huzamosabb ideig tartózkodni tudó, a kellő antigénnel rendelkező és a szükséges immunitást kiváltó törzsek használhatók. A génmódosított/rekombináns baktériumok használata sok vonatkozásban aggályos! Sikeresnek tartható pl.: a cholera elleni védekezésre használt élő attenuált törzsből készült orális vakcina vagy a kereskedelmi forgalomban lévő, egy Ty21a jelű élő attenuált *Salmonella* törzset tartalmazó per orálisan adható az emberi *hastypus* ellen védő készítmény is stb.

Az elmondottak alapján a véleményünk a következő:

1. Minden egyén enterobiomja egy bonyolult ökológiai rendszer, amely természetes, fiziológiai fejlődési folyamat során alakul ki. Mesterségesen válogatott, nagyszámú élő apatogén vagy génmódosított/rekombináns baktérium(oka)t tartalmazó preparátum egyszeri vagy többszöri fogyasztása a kezelt személy szervezete számára jelentős mennyiségű idegen csíra érkezését jelenti, mert a bevitt baktériumok a meglévő rendszer számára idegenek, még akkor is, ha történetesen tüneteket nem okoznak, és nevük alapján beillenek az enterobiom természetes tagjai közé. Ezért ők kiválthatják a szervezet természetes védekezését, azaz a megevett idegen baktériumok eliminálását, de immunológiai reakcióját is indukálhatják. Felmerül a kérdés szabad-e egy szervezetet ilyen módon terhelni? A kiürítés folyamata hasonló lehet a *Carbo activatus* szemcsék távozásához. A megevett csírák bélcsatornában maradása azok adhéziós, inváziós és szaporodási képességével és mennyiségével arányos, és a fogyasztás befejezése után valószínű, hogy kevés kivételtől eltekintve, végleg kiürülnek, mert nem tudtak az enterobiomba beépülni.
2. Az újszülött-, a csecsemő- és a gyermekkorban lévő, valamint károsodott szervezetű személyek esetében nagy tömegű idegen baktérium bevitele, ugyan más-más okból, de nem javasolt, mert befolyásolhatják a természetes bélflóra kialakulását, illetve fertőzést okozhatnak az egyébként ártalmatlan csírák.
3. Egészséges személyek esetében a preventív baktériumbevitel teljesen értelmetlen, mert mit akarunk elérni vele? Esetleg csak megbolygatjuk a normál viszonyokat.

4. Enteralis panaszok esetén a legfontosabb tennivaló a kiváltó ok gyors megállapítása és az annak megfelelő optimális oki kezelés azonnali elkezdése. Az ok eliminálása után a bélflóra, ha egyáltalán károsodott, a biológiai rendszerekre jellemző, természetes módon regenerálódni fog minden egyéb beavatkozás nélkül is – lásd pl.: az endoszkópos vizsgálat előtti hashajtás utáni helyzetet.
5. A sokat emlegetett antibiotikus kezelés okozta káros hatás egyéntől és a használt szer fajtájától függően mindössze a kezelések elenyésző 1–10%-ában fordul elő, általában nem súlyos, általános és/vagy hasi tünetekkel, amelyek az adag csökkentése vagy a szer elhagyása után elmaradnak. Hogy a tünetek közül mennyi írható a bélflóráváltozás rovására, az az egyéntől és a bélflórájától is függő. (Egyes esetekben a hasmenést, egy addig tünetmentesen hordozott mikroorganizmus – pl.: *C. difficile*, *C. albicans* stb. – elszaporodása, túlsúlyba kerülése okozta.)
6. Antibiotikus kezelés előtt, illetve azzal párhuzamosan adott élő baktériumoktól hatás csak akkor remélhető, ha azok rezisztensek/polirezisztensek, mert egyébként az alkalmazott szer őket is elpusztíthatja. Az ilyen kezelés ellen szól, hogy rezisztens/polirezisztens élő baktériumokat nem szabad emberekkel etetni, a szervezetükbe bevinni és a széklet útján a környezetbe juttatni! E csíráknak a rezisztencia terjedése szempontjából súlyos és nem kívánatos következményei lehetnek.
7. A gyomornedvnek és az epeváladéknak a baktériumok elleni védekezésben játszott szerepe a baktérium fajtájától függően kérdéses, mert a megevett mikroorganizmusok kitenyészthetők voltak a székletből. Továbbá az is ismert, hogy már 1–10 virulens *Shigella*, *Salmonella* vagy *E. histolytica* is okozhat enterális fertőzést a gyomornedv és az epeváladék jelenlétében is.
8. Nagy tömegű élő baktérium kiterjedt és huzamos fogyasztása a természetbe kerülés miatt környezet-ökológiai, szennyezési szempontból is problémát jelenthet.
9. A génmódosított/rekombináns mikroorganizmusok alkalmazásának kérdése, hasonlóan az egyéb génmanipulált élőlényekéhez, központi állásfoglalást igényel! Ilyen csíráknak az emberekbe és a környezetbe juttatása csak szigorú kritériumok betartása mellett lehetséges, de nem kívánatos.
10. Ha egy kiválasztott apatogén baktérium vagy egy rekombináns törzs képes olyan vegyületet szintetizálni, amelyik az elfogyasztó bélrendszeréből hiányzik, akkor annak szubsztitúciós célból történő etetése indokolt lehet.

11. A *Mecsnikov* által javasolt natúr, savanyú tejtermékek fogyasztása támogatható, mert azok természetesek, kárt nem okozhatnak, és nem is drágák.

Irodalom

1. **Ralovich B, Rauss K:** Das Schicksal der Maus-avirulnnten Salmonellen bei oraler Verabreichung. Zbl Bakt Hyg I Abt Orig 1969; **211**: 315-334.
2. **Ralovich B, Rauss K:** Egérre nézve avirulens salmonellák sororális bevétel után. Orvostudomány 1970; **21**: 51-71.
3. **Ralovich B, Emődy L, Barna K és mtsai:** Orálisan adott élő bélbaktériumok ürítése embereknél. Orvostudomány 1972; **23**: 45-52.
4. **Ralovich B, Emődy L, Barna K és mtsai:** Excretion of Orally Administered Intestinal Bacteria in Humans. Zbl Bakt Hyg I Abt Orig 1974; **226**: 82-90.
5. **Emődy L, Ralovich B, Barna K és mtsai:** Physiological Effect of Orally Administered Endotoxin to Man. JHEMI 1974; **18**: 455-459.
6. **Ralovich B, Emődy L:** What is the Effect and Fate of Orally Administered Living or Heat Killed Bacteria and Endotoxin? Whites Science 2019; **12**: 18-27.
7. **Prakash S, Bhathena J:** Live bacterial cells as orally delivered therapeutics. Expert Opin Biol Ther 2005; **10**: 1281-1301.
8. **Detmer A, Glenting J:** Live bacterial vaccines – a review and identification of potential hazards. Microbial Cell Factories 2006; **5**: 23 doi:10.1186/1475-2859-5-23
9. FAO/WHO: Probiotics in food. Health and nutritional properties and guidelines for evaluation. Rome 2006.
10. **Joint FAO/WHO Expert:** Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria. Cordoba, Argentina 2001. FAO Food and Nutrition paper **85**: 1-33.
Joint FAO/WHO Working Group: Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. London, Ontario, Canada, 2002. FAO Food and Nutrition paper **85**: 34-55.
11. **Altman LK:** Who Goes First? The Story of Self-experimentation in Medicine. University of California Press, USA. 1987.
12. **Mecsnikov E:** Lactic acid as inhibiting intestinal putrefaction. In: The prolongation of life: Optimistic studies. Heinemann W, London. England. 1907. pp. 161-183.
13. **Mecsnikov E:** The Prolongation of Life. Mitchell P.C. (Ed.), G.P. Putnam's Sons, New York, USA. 1908.
14. **Prakash S, Tomaro-Duchesneau C, Saha S és mtsai:** The Gut Microbiota and Human Health with an Emphasis on the Use of Microencapsulated Bacterial Cells. BioMed Res Intern 2011; ID 981214 | <https://doi.org/10.1155/2011/981214> 14.
15. **Bertazzoni Minelli E, Benini A:** Relationship between number of bacteria and their probiotic effects. Microbial Ecology in Health Disease 2008; **20**: 180-183.
16. **del Rio B, Redruello B, Fernandez M és mtsai:** Acid Bacteria as a Live Delivery System for the in situ Production of Nanobodies in the Human Gastrointestinal Tract. Front Microbiol 2019. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.03179>

Levelezési cím: Dr. Ralovich Béla (nyugdíjas)
8649 Balatonberény, Rozmaring u. 13.
e-mail: ralovich.b@gmail.com

Uryalor[®]

foszfomicin

Aludja át a felfázást!



Felfázási tünetek

Idő

12⁺ éves kortól

**BŐVEBB INFORMÁCIÓÉRT OLVASSA EL A GYÓGYSZER
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁSÁT!**



Alkalmazási előírás elérése: https://ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis?action=show_details&item=205215

Árinformáció: Az Uryalor 3g granulátum belsőleges oldathoz támogatásban nem részesülő, szabadáras készítmény.

Termékeink árvaltozásával és rendelkezésével kapcsolatos információkért forduljon orvoslátogató/key account manager kollégáinkhoz. Ez a tájékoztató anyag orvosok és gyógyszerészek számára készült. Az Egis Gyógyszergyár Zrt. nem vállal felelősséget a közölt információk illetéktelen felhasználásából eredő következményekért. A termékről további tájékoztatás kapható az orvoslátogatónál vagy key account managernél található információs anyagokból. Amennyiben termékeink alkalmazása során "Nemkívánatos eseményt" észlel, kérjük, 24 órán belül jelentse a pharmacovigilance@egis.hu e-mail címen vagy a +36-1-803-22-22-es telefonszámon!



EGIS Egészség. Élet. Minőség.

További információ:
Egis Gyógyszergyár Zrt. Kardiometabolikus Üzletág, 1134 Budapest, Lehel u. 15.,
tel.: 06-1-803-22-22, e-mail: marketing@egis.hu, honlap: hu.egis.health
Lezárás dátuma: 2023. 03. 23.

DIABETESES NEUROPATHIÁBAN SZENVEDŐ BETEG PARAESTHESIÁI KÉSŐI JELENTKEZÉSŰ POSZTOPERATÍV HYPOPARATHYREOSIS KÖVETKEZTÉBEN

Dr. Szende László

Misszió Egészségügyi Központ Rehabilitációs Osztály, Veresegyház

ÖSSZEFOGLALÁS: *A sok éve ismert és inzulinnal is kezelt 2. típusú diabeteses beteg paraesthesiáit ismételt diabeteses neuropathia következményének tartották. A paraesthesiák felső végtagokon észlelhető domináns jelentkezése, a fájdalmas izomgörcsök jelenléte és a strumectomiás előzmény alapján késői fellépésű posztoperatív hypoparathyreosis volt igazolható. Tetania nem volt jelen. Kalciumpótlással a tünetek teljesen megszűntek. Irodalmi adatok szerint a késői fellépésű posztoperatív hypoparathyreosis dominánsan neuropszichiátriai tünetekkel jelentkezik, de a hypocalcaemia kardiális tünetei is megfigyelhetők. A nyaki sebészeti előzmény – tekintet nélkül a műtét óta eltelt időre – megkönnyítheti a hypocalcaemia szerteágazó tüneteinek felismerését.*

Kulcsszavak: *diabeteses neuropathia, paraesthesia, késői fellépésű posztoperatív hypoparathyreosis*

Szende L: PARESTHESIA'S DUE TO LATE ONSET POSTSURGICAL HYPOPARATHYROIDISM AT A PATIENT WITH DIABETIC NEUROPATHY

SUMMARY: *Paresthesia's at a patient with long-standing type 2 diabetes mellitus were assumed to be consequences of diabetic neuropathy. As the paresthesia's touched both the upper and lower extremities with painful muscle cramps and based on previous strumectomy a late onset postsurgical hypoparathyroidism was proved. Tetany was not present. Although there were signs of the presence of diabetic neuropathy too, calcium supplementation eliminated the symptoms. Literal data have shown that late onset postsurgical hypoparathyroidism presents dominantly with neuropsychiatric symptoms but cases with other hypocalcemic symptoms – e.g., cardiomyopathy – have also been observed. The history of previous neck surgery can help recognizing the atypical signs of hypocalcemia.*

Keywords: *diabetic neuropathy, paresthesia, late onset postsurgical hypoparathyroidism*

Magy Belorv Arch 2023; 76: 117–121.

A hypocalcaemia szerteágazó tünetei már bő fél évszázada ismertek,¹ s a belgyógyászati tankönyv² is ezt a sokféleséget emeli ki. Legspecifikusabb tünete a tetania. Egyéb tünetei más betegségek következtében is észlelhetők, s ha a tetania hiányzik, a hypocalcaemia felismerése késhet. Ezért a hypocalcaemia atípusos tüneteivel foglalkozó közlemények a tetania hiányát már a címükben³ vagy bevezetésükben⁴ is kiemelik. Az ismertetésre kerülő esetben a diabeteses beteg hypoparathyreosis (HP) okozta, tetania nélkül jelentkező paraesthesiáit diabeteses neuropathiának tulajdonítva a hypocalcaemiás eredet felismerése késett. Az eset bemutatása lehetőséget adott a késői fellépésű posztoperatív hypoparathyreosis (PopHP) áttekintésére is.

Esetleírás

Észlelésünk idején (2006-ban) már 10 éve ismert, 5 éve inzulinnal is kezelt 2. típusú diabetesben szenvedő 72 éves nőbeteg 2002-ben csípőprotézis-műtéten esett

át, előtte diabetesét nehezen tudták egyensúlyba hozni. 2003-ban strumectomia történt, amelyet nervus recurrens paresis és L-Thyroxin-kezelés követett. 2005 végén ügyeleten jelentkezett egész napos kézzsibbadás, szívdobogásérzés, merev nyaki izomzat miatt. Analgetikus és izomlazító injekciót kapott, neurológiai vizsgálatot javasolva. Ez néhány hét múlva megtörtént. Ott rögzítették a strumectomiás állapotot és azt, hogy „több hónapja mindkét keze és lába zsibbad, könyöktől, illetve térdtől lefelé. Renyhe inreflexek mellett mindkét lábszáron harisnyaszerűen, tactilis és algetikus hypaesthesia, mindkét kézen paraesthesia. Dg: Diabeteses neuropathia, Benfogamma javasolt”. Panaszai nem változtak, ezért két hónap múlva a diabetológia rendelés Thiogamma infúzióra küldte. Ez nappali kórházunkban öt alkalommal megtörtént, közben panasz nem volt. Laborleleteiben lényeges eltérés nem jelentkezett. Éhgyomri vércukor 7,9 mmol/l, HbA_{1c}: 7,6%, TSH 3,9 mIU/l. Mivel kezelése során az EKG elmaradt, néhány nap múlva ennek pótlására visszahívtuk.

Három nappal korábban hypoglykaemiás rosszulléte volt, és időnként fájdalmas izomgörcsről panaszkodott. Az EKG értékelése nehéz volt, mivel az alapvonal remegése miatt a P-hullám nem volt megítélhető, s a lapos T-k miatt a felmerült QT-megnyúlás is bizonytalan volt. Mivel egyik lábszára vastagabbnak tűnt, Doppler-vizsgálat közben a nagyon túlsúlyos beteget oldalára fordítottuk. Ekkor baloldali lábszár-zsibbadásra panaszkodott, majd az egész triceps surae fájdalmasan megfeszült, ami masszírozásra jónéhány perc alatt múlt el. Ekkor merült fel a hypocalcaemia lehetősége. Vénás keringési zavar nem volt. A Chvostek-jel negatív volt, a Trousseau-tünet sem volt típusos, de kéz-zsibbadás hamar jelentkezett, carpalis spasmus nélkül. A beteget hypocalcaemia és hypoparathyreosis lehetőségének feltüntetésével hospitalizáltuk. Utólagos érdeklődésre a kórházban a hypocalcaemia igazolódott, az intravénás kalcium panaszait megszüntette. A kalcium szedését elő is írták, de a hypocalcaemia eredetére vonatkozó adat diagnózisai között nem szerepelt, s a felvétel okaként diabeteses neuropathia mellett fájdalmas izomgörcs és hasmenés volt feltüntetve.

A beteget legközelebb egy év múlva láttuk. Mivel zsibbadásos panaszai nem múltak el, és háttérükben a diabetológia agyi keringészavar lehetőségét vetette fel, neurológiai rendelésre küldték, ahol ismét Thiogamma infúziót javasoltak, az egy évvel korábbi véleményt fenntartva. A beteg ezúttal nem kérte az infúziós kezelést, de elmondta, hogyha szedi a kalciumot, akkor jól van, ha nem szedi, akkor a zsibbadás előjön. Renyhe ínreflexeket észleltünk, negatív Chvostek-jel mellett. Aznap délután vért vettünk. Másnapi meghatározás: szérumkalcium (seCa): 1,81 mmol/l, szérumfoszfát: 1,6 mmol/l, TSH: 4,0 mIU/l, parathormon- (PTH) szint: 2,9 pg/ml (norm.: 12–88).

Ezt követően a beteget rendszeresen ellenőriztük. A Tachystin adagját emelve a szérumkalciumszint lassan normalizálódott. Zsibbadásos panaszai 2,0 mmol/l szérumkalciumszint elérésekor megszűntek, majd per os kalcium-pótlás és D-vitamin adásával állapota stabilizálódott. Másfél év múlva már csak a családorvos ellenőrizte. Az eset összeállításakor kiderült, hogy 2009 májusában infekciós enteritis és hányás miatt otthonából ismét ugyanabba a kórházba került, igen magas vércukor, hyponatraemia, hypokalaemia, hypocalcaemia kíséretében, comatosus állapotban. Otthon lezajlott saceres rosszullét is felmerült. Többhetes kezelése során a szérumkalcium szintje csak a legvégén rendeződött és PTH-meghatározás is kezelése végén történt. Bár az előzetes gyógyszeresedés ismeretlen, a metabolikus kórkép a kalciumháztartást is érinthette, és a felvételi 1,0 mmol/l-nél alig magasabb szérumkalciumszint is hozzájárulhatott a rosszulléthez. Ezután családorvosa ellenőrizte. Sokáig járóképes volt, majd az utolsó fél évben hanyatló állapotban, romló vesefunkció kíséretében, fekvő betegként 84 éves korában otthonában halt meg.

Megbeszélés

A végtagokon jelentkező paraesthesia a hypocalcaemiának jellegzetes tünete (akár tetania nélkül is), de más betegségekben, így diabeteses neuropathiában is gyakran megjelenik. Ugyanakkor jelentkezési helyei e két betegségben eltérőek.

Diabeteses perifériás neuropathiában a paraesthesiák gyakorlatilag csak az alsó végtagokat érintik, érzéskiesés, viszkető-bizsergő érzés, zsibbadás, izomgörcs nélküli fájdalom formájában. Ezt a lokalizációt mind szakkönyvek, mind az összefoglaló irányelvek rögzítik.⁵

Ezzel szemben a hypocalcaemiás paraesthesiák elhelyezkedése más. Mind az alsó, mind a felső végtagokat, dominálónan a karokat, kezeket és arcot érintik, ahogy így volt betegünk első, ügyeleti észlelésekor is.⁶ Későbbi panaszaiban is a kéz-zsibbadás dominált. A „fingertip” érintettsége az angol nyelvű irodalomban a tünetek között sokszor elsőként szerepel, míg diabeteses neuropathiában a „toe” foglalja el ezt a helyet.

Ugyanakkor betegünk ideggyógyász által rögzített státusza jórészt megfelelhet diabeteses neuropathiának. Így a mindkét lábszáron elhelyezkedő, tactilis és algetikus hypaesthesia szintén beleillik ebbe. Bár betegünk első észlelésének időszakára vonatkozóan nem találtunk adatot a diabeteses neuropathia célzott vizsgálatára, de 2014-ben a hangvilla-index már előrehaladott neuropathiára utalt. Így lehetséges, hogy a kezdeti észleléskor leírt reflex-renyheség is diabeteses neuropathiás eredetű volt. A kimutatható diabeteses neuropathia klinikailag sokáig tünetmentes maradhat. Betegünk paraesthesiáinak diabeteses eredete viszont kizárható, mert kalciumpótlásra teljesen elmaradtak.

Hypocalcaemiában általában élénkebbek a reflexek, de néhány közlemény csökkent ínreflexeket említ,^{1,3} így az ínreflexek viselkedése nem meghatározó a diagnózis felállításában.

A felső végtagok, illetve a kéz diabeteses neuropathiás érintettségét ismertető közlemény alig található. Legtöbbször a felső végtagok diabeteses eredetű mozgásszervi érintettségével foglalkoznak (izomgyengeség, ügyetlenség, izomerőcsökkenés), illetve a diabetesben gyakori carpal tunnel szindróma okozta mono-neuropathia tárgyalásakor említik a diabeteses neuropathiával való összetévesztés lehetőségét. Ezt Dyck közleménye is kiemeli.⁷

Betegünk fájdalmas izomgörcsei is a hypocalcaemiára jellemzők (a fokozott izomingerlékenység miatt⁶), s a paraesthesiákhoz hasonlóan korai és önálló tünetek lehetnek (de hiányozhatnak is). Diabeteses neuropathia végtagfájdalmát izomgörcs általában nem kíséri.

Betegünk hypocalcaemiás klinikai tüneteit PopHP okozta. A felnőttkori hypocalcaemiák létrejöttében fontos szerepet játszik a HP, amely 75%-ban posztoperatív, 25%-ban egyéb eredetű (gyerekeknél és idős betegcsoportban a D-vitamin-hiány gyakoribb lehet⁸). A

PopHP felléphet a műtét után közvetlenül, lehet átmeneti. Hat hónapon belüli fennállását akutnak, 6 hónapon túli észlelését állandónak tartják. A legújabb adatok szerint viszont 1 éven túli, akár több éves rendeződés is lehetséges, s ez szükségessé teszi a szorosabb posztoperatív követést.⁹

A permanens PopHP előfordulási aránya függ a műtét jellegétől, a műtėti gyakorlattól, a mellékpajzsmirigy-implantációk számától. A pajzsmirigyműtétek nagy száma miatt előfordulási aránya figyelemreméltó. Magyar adatokat Lakatos Péter professzor közöl egy nemzetközi vizsgálat részeként, átlagban évi 5000 hazai műtéttel számolva¹⁰

A posztoperatív hypoparathyreosis ritka formája a későn fellépő hypoparathyreosis, amikor a hypocalcaemiás tünetek a spontán is létrejöhethető regeneráció időtartamán túl jelentkeznek. Ez a klinikumban annyit jelent, hogy műtét után a betegnek nem voltak hypocalcaemiás tünetei, vagy csak átmenetileg, és a hypocalcaemiás tünetek a műtét után 2-3 évvel vagy több évtizeddel később jelentkeznek. Betegünk is ebbe a csoportba tartozik. Ezért érdemes a késői fellépésű PopHP jellegzetességeinek áttekintése.

A műtét után eltelt sok-sok év és a hypocalcaemia szerteágazó tünetei magyarázzák, hogy a késői fellépésű PopHP-sal foglalkozó közlemények címében a klinikai kaméleon,^{11, 12} illetve a fejtörő tanmese kifejezések jelennek meg,¹³ s friss összefoglaló közlemények is foglalkoznak a kórképpel. Semeraro¹⁴ saját esete mellett 15 teljes szövegű közlemény 19 esetét elemzi. A latencia időtartama 2 és 36 év között volt. Tanulságos áttekinteni a klinikai tüneteket. Tetania csupán egy esetben volt jelen. Chvostek-jelet és Trousseau-tünetet 11 esetben kerestek, de Chvostek csak négy, Trousseau csak öt esetben volt kiváltható. Epilepszia (illetve epileptiform tünet) 13 esetben volt. Izomgörcs és izomfájdás öt, paraesthesia öt, demencia öt, egyéb neurológiai eltérés (járászavar, ataxia, extrapyramidalis, illetve parkinsonos tünet) négy, pszichózis két esetben. Semeraro esete tünet nélküli volt, a rendszeres követés során ismerte fel. Érdekesség, hogy a tünetek kizárólag neuropszichiátriai vonatkozásúak voltak. Így érthető, hogy a hypocalcaemiát mint endokrin kórképet a neurológiai kézikönyvek is részletesen tárgyalják.

Ugyanakkor a késői fellépésű posztoperatív hypoparathyreosis megjelenhet a hypocalcaemia kardiális tüneteivel is.

Válek saját két esetének (egyik primer HP-os eredetű) ismertetésekor¹⁵ áttekintette az irodalomban közölt hypocalcaemiás cardiomyopathiás eseteket. Hatvanegy esetet talált, beleértve saját két esetét is. Ezekben az esetekben a hypocalcaemia oka 86%-ban hypoparathyreosis volt. A HP 50%-ban volt primer, 26%-ban pajzsmirigy-, 6%-ban mellékpajzsmirigy-műtét következménye. A klinikum belgyógyászati vonatkozásai miatt néhány kórtörténetet a közleményben összegyűjtött 17 posztoperatív, többségében késői jelentkezésű esetből az alábbiakban részletezünk.

Válek¹⁵ posztoperatív eseténél 2009-ben volt a páciensnek strumaműtete. Később krónikus veseelégtelenség miatt kezelték. 2014-ben az urológus alacsony szérumkalciumszintet talált, de nem foglalkoztak vele. 2017-ben a hypocalcaemiás szívelégtelenség miatt elindított kezelést a beteg elhagyta, majd 2018-ban súlyos állapotba került. Dialízis és a hypocalcaemia kezelése után lényeges javulás volt észlelhető.

Elikowski¹⁶ esetében a szívelégtelenség hypocalcaemiás eredete 36 év után igazolódott úgy, hogy egy évvel korábban dilatatív cardiomyopathiát véleményezve beültethető defibrillátort kapott, majd a kalciumpótlás drámai javulást eredményezett.

Több esetben a hypoparathyreosis rendszertelen, illetve megszakított kezelése okozta a szívelégtelenség megjelenését. Megfigyelték, hogy a PopHP kezelése során fellépő hypercalcaemia miatt kihagyott kalciumpótlás már 4 hónap múlva szívelégtelenség megjelenését okozta.¹⁷

A hypocalcaemiás cardiomyopathiás szívelégtelenség jellemzőjének tartják, hogy a szokásos kezelésre a kardiális tünetek nem javulnak. Ezért több esetben az eredménytelen kezelés miatt továbbküldött betegeknél történt meg a hypocalcaemia felismerése. Sőt, Avsar¹⁸ a hagyományos kezelés mellett észlelt romló állapotot a furosemid szérumkalciumot csökkentő hatásának tulajdonította. A kacs-diuretikumok lehetséges kedvezőtlen hatására Ballane¹⁹ közleménye is utal (az általa idézett 25 hypoparathyreotikus cardiomyopathiás esetből hét volt késői posztoperatív eredetű).

Hypocalcaemiás eredetű cardiomyopathiára utal a viszonylag fiatal életkor, valamint a kardiális előzmény és ischaemiás eredet hiánya (a legtöbb közölt esetben koronarográfia is történt, szabályos coronariákat találva). Figyelemreméltó Behage esete,²⁰ akinél a PopHP 25 évi kezelése után észleltek hypocalcaemiás szívelégtelenséget (pedig a beteg 76 éves kora alapján inkább ischaemiás eredet volt valószínűsíthető).

A hypocalcaemiás EKG jellemzője (a QT megnyúlást nem a T-hullám, hanem az ST-szakasz megnyúlása okozza) több közleményben is megtalálható.

A késői fellépésű PopHP-val foglalkozó régi publikáció szerzője²¹ egyetlen kórházban 19 esetet észlelt. Közleményének idején a hypoparathyreosist még csak a kalcium- és foszfátszint vizsgálatával tudta igazolni, támaszkodva a klinikai jelekre (tetania, illetve „krónikus tetania” [azaz paraesthesiák és izomgörcsök jelenléte, hasonlóan saját betegünkhöz, akinél súlyos tünet nem volt], de szívelégtelenség és convulsio is előfordult). Néhány esetben a látens hypocalcaemiát hiper-ventiláció manifesztálta (énekelés, illetve pszichés terhelés után, hisztériás eredetűnek is gondolva). Ez a közlemény már megemlíti a késői jelentkezés okait: a műtėti trauma, a műtét alatti vérellátási károsodás, a fokozatos hegesedés, egyéb, pl. autoimmun folyamat.

A PopHP késői fellépésének lehetőségét azok a közlemények bizonyítják, ahol igazolni lehetett, hogy műtét után vagy nem volt mellékpajzsmirigy működé-

si zavar, vagy közvetlenül a műtét után volt, de az elfogadott időtartamon belül ez megszűnt, majd évekkel később a HP mégis megjelent. Semeraro¹⁴ esetében a mellékpajzsmirigy-adenoma gyakori recidívája miatt az endokrin funkciókat folyamatosan ellenőrizték. A Bohrer¹¹ által ismertetett esetben a magasan elhelyezkedő nyelőcsődaganat kiterjesztett műtétjét és besugárzását követően a kalciumszintet rendszeresen követték, és a fokozatos csökkenést szemléletes ábrán mutatták be, a klinikai tünetek megjelenéséig.

A 40 év körüli latenciát mutató eseteket áttekintve 36, 40, 41, 55, 61 éves latenciával neuropszichiátriai, 36 éves latenciával kardiális vonatkozású esetek találhatók.

A PopHP késői fellépésének másik oka lehet látens hypoparathyreosis kialakulása.

Műtét utáni alacsony se Ca és a normális alsó tartományában lévő PTH HP-t bizonyít²² (a maradék, nem megfelelően működő mellékpajzsmirigy csak ennyi kompenzációra képes). Az Amerikai Pajzsmirigy-társaság ezt a formát relatív HP-nak, illetve insufficiens HP-nak jelöli, esetleg még klinikai tünet nélkül. Pritchard közleménye²³ is ezzel foglalkozik. A látens PopHP gyakoriságára vonatkozóan idézzük azt a közleményt,²⁴ amelyik 1749 pajzsmirigyműtét hypoparathyreotikus szövődményeit elemzi az Amerikai Pajzsmirigy-társaság irányelvei alapján. Nyolc esetet talált, ahol a permanens PopHP csak laboratóriumilag állt fenn, klinikai tünet nélkül.

Látens hypoparathyreosis esetén nemcsak az endokrin funkció további csökkenése, hanem valamilyen más hypocalcaemizáló esemény is ronthatja a labilis hypocalcaemiás állapotot. Kayap közleménye²⁵ szerint a látens PopHP-t biszfoszfonát per os adása már 10 nap után klinikailag is megjelenítette, bár a beteg kalciumot és D-vitamint is kapott. A cikk felsorolja a hypocalcaemiát előidéző gyógyszereket is, ami fontos kezelt HP esetén is, mivel ilyenkor a szérumkalciumot célszerű a normális alsó tartományában tartani.² Megemlítem a protonpumpagátlókat (melyek savcsökkentő hatásukkal a kalcium-karbonát felszívódását gátolják, vagy hypomagnesiaemiát okozva a PTH-termelést csökkentik²⁶), továbbá a szteroidokat, ismert hypocalcaemiás hatásuk miatt, akár kamrafibrillációt is előidézve.²⁷

Bár késői fellépésű PopHP friss eseteirésaival is rendszeresen találkozhatunk, saját kórházuk beteganyagának feldolgozása alapján²⁸ a késői fellépésű posztoperatív hypoparathyreosist már nem is tartják annyira ritkának.

Néhány esetben a késői fellépés oka az volt, hogy a hypocalcaemiás tüneteket más betegség következményének tartották. A hypocalcaemiás stridor a gyermekkorra jellemző. Így fordulhatott elő, hogy felnőtt betegnél a posztoperatív hypocalcaemiás stridor okát csak két év folyamatos másirányú vizsgálatok után állapították meg.²⁹ A hosszú latencia példjaként sokszor idézett közleményben³⁰ a hypocalcaemiás sacer 20 év-

vel a műtét után lépett fel, majd újabb 18 év telt el, míg a hypocalcaemiát megállapították.

A késői fellépésű posztoperatív hypoparathyreosisok diagnózisának több esetben észlelhető diagnosztikus késlekedései felhívják a figyelmet a hypocalcaemia szerteágazó tünetei és a műtét előzmény ismeretének fontosságára, de figyelemfelhívók lehetnek primer HP keresésére is, ahol hiányzik az iránymutató műtét előzmény. Bár ritka betegség, a szérumkalciumszint vizsgálata biztosíthatja a diagnózist.

Irodalom

1. **Juan D:** Hypocalcemia: differential diagnosis and mechanism. Arch Int Med 1979; **139:** 1166-1171.
2. **Szathmári M:** Hyper-és hypocalcaemia, a mellékpajzsmirigy betegségei. In: A belgyógyászat alapjai. Szerk. Tulassay Zs, Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2022, 1508-1520.
3. **Nora BD, Fricke D, Becker J, és mtsa:** Hypocalcemic myopathy without tetany due to idiopathic hypoparathyroidism: case report. Arq Neuropsiquiatr 2004; **62:** 154-7.
4. **Jiwa FH, van den Hoek K, van Zeijl CJJ és mtsa:** A patient with speechlessness and rhabdomyolysis: a rare presentation of severe hypocalcaemia. BMJ Case Rep. 2020; **13(12):** e238072.
5. **Sztanek F, Zöld E, Harangi M, Kempler P:** A diabeteses neuropathia osztályozása és diagnosztikája a legújabb nemzetközi ajánlások alapján. Magyar Belorvosi Archivum 2018; **71:** 193-200
6. **Belizekian JP, Khan A, Potts JT Jr, és mtsai:** Hypoparathyroidism in the adult: epidemiology, diagnosis, pathophysiology, target-organ involvement, treatment, and challenges for future research. J Bone Miner Res 2011; **26:** 2317-2337.
7. **Tracy JA, Dyck JB:** The spectrum of diabetic neuropathies. Phys Med Rehabil Clin N Am. 2008; **19:** 1-26.
8. **Cooper MS, Gittoes NJ:** Diagnosis and management of hypocalcemia. BMJ 2008; **336:** 1298-302.
9. **Arshad MF, Dhami A, Quarrell G és mtsai:** Parathyroid hormone of >1.6 pmol/L at 6 months is associated with recovery in 'longterm' post-surgical hypoparathyroidism. Eur Thyroid J 2022; **11:** e210130.
10. **Clarke BL, Brown EM, Collins MT és mtsai:** Epidemiology and diagnosis of hypoparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2016; **101:** 2268-2299.
11. **Bohrer T, Hagemeyer M, Elert O:** A clinical chameleon: postoperative hypoparathyroidism. Langenbecks Arch Surg 2007; **392:** 423-426.
12. **Kamath SD, Rao BS:** Delayed post-surgical hypoparathyroidism: the forgotten chameleon. J Clin Diagn Res 2017; **11:** OD07-OD09.
13. **Wijewickrama PSA, Rajaratnam HN:** Delayed hypoparathyroidism following thyroidectomy, a diagnostic conundrum: a report of three cases from Sri Lanka. Case Rep Endocrinol 2020; **17:** 2020: 1735351.
14. **Semeraro A, Kemp EH, Pardi E, és mtsai:** Late onset post-surgical hypoparathyroidism following parathyroidectomy for recurrent hyperparathyroidism: a case report and literature review. Endocrine 2020; **69:** 402-409.
15. **Válek M, Roblová L, Raška I Jr és mtsai:** Hypocalcemic car-

- diomyopathy. A description of two cases and a literature review. *ESC Heart Failure* 2020; **7**: 1291-1301.
16. **Elikowski W, Malek-Elikowska M, Lachowska-Kotowska P:** Severe reversible hypocalcemic cardiomyopathy diagnosed 36 years after subtotal thyroidectomy – a case report. *Pol Merkur Lekarski*. 2017; **43**: 26-31.
 17. **Solzbach U, Kitterer HR, Haas H:** Reversible congestive heart failure in severe hypocalcemia. *Herz* 2010; **35**: 507-510.
 18. **Avsar A, Dogan A, Tavli T:** A rare cause of reversible dilated cardiomyopathy: hypocalcemia. *Echocardiography* 2004; **21**: 609-612.
 19. **Ballane GT, Sfeir JG, Dakik HA, és mtsai:** Use of recombinant human parathyroid hormone in hypocalcemic cardiomyopathy. *Eur J Endocrinol* 2012; **166**: 1113-1120.
 20. **Behagel A, Donal E:** Hypocalcemia-induced transient dilated cardiomyopathy in elderly: a case report. *Eur J Echocardiogr* 2011; **12**: E38.
 21. **Parfitt AM:** Delayed recognition of postoperative hypoparathyroidism. *Med J Aust* 1967; **1**: 702-708.
 22. **Promberger R, Ott J, Kober F, és mtsai:** Normal parathyroid hormone levels do not exclude permanent hypoparathyroidism after thyroidectomy. *Thyroid*. 2011; **21**: 145-150.
 23. **Prichard RS, Edhouse PJ, Sidhu SB, és mtsai:** Postoperative partial hypoparathyroidism: an under-recognized disorder. *ANZ J Surg* 2011; **81**: 524-527.
 24. **Qiu Z, Xing Z, Fei Y, és mtsai:** Role of the 2018 American Thyroid Association statement on postoperative hypoparathyroidism: a 5-year retrospective study. *BMC Surg* 2021; **21**: 334.
 25. **Kayap AS, Kayap S:** Hypoparathyroidism unmasked by alendronate. *Postgrad J Med* 2000; **76**: 419-419.
 26. **Milman S, Epstein EJ:** Proton pump inhibitor-induced hypocalcemic seizure in a patient with hypoparathyroidism. *AACE Endocrine Practice* 2011; **17**: 104-107.
 27. **Kambara H, Iteld BL, Phillips J:** Hypocalcemia and intractable ventricular fibrillation. (Letter.) *Ann Intern Med* 1977; **86**: 583-584.
 28. **Fahrleitner-Pammer A, Kern M, Scherkl M, és mtsai:** SAT-LB71: Is late diagnosis of postsurgical hypoparathyroidism the rule, not the exception? *J Endocr Soc* 2020; **4(suppl 1)**: AT-LB71.
 29. **Büyükcem F, Asönmez FT, Sahin H:** A delayed diagnosis: stridor secondary to hypocalcemia. *Int J Emerg Med* 2010; **3**: 461-2.
 30. **Bellamy RS, Kendall-Taylor P:** Unrecognized hypocalcemia 36 years after thyroidectomy. *J R Soc Med* 1995; **88**: 690-691.

Levelezési cím: Dr. Szende László
 Misszió Egészségügyi Központ
 2112 Veregyház, Gyermekliget u. 30.
 e-mail: titkarsag@misszio.hu>

A SZENT JOBB VÁNDORLÁSA

Dr. Krutsay Miklós

Az ereklyék (relikviák) szentté avatott személyek holttestének részei – többnyire csontjai –, vagy a velük érintkezésbe került tárgyak (pl. ruhadarabok, koporsó), amelyeket a katolikus és az ortodox egyház tisztel és nekik csodatevő erőt tulajdonít. Kultuszuk különösen a középkorban volt általános (ekkor sok hamis ereklye is forgalomba került).

Szent I. István király 1038-ban halt meg és a székesfehérvári bazilikában temették el. 1083-ban történt szentté avatása alkalmából, sírját megnyitották és mumifikálódott jobb kezét leválasztva a kincstárban külön őrizték meg. A kincstár őre, Mercurius kanonok, azonban ellopta és Bihar-megyei, családi monostorába vitte. Szent László megbocsátott a tolvajnak, sőt az erek-

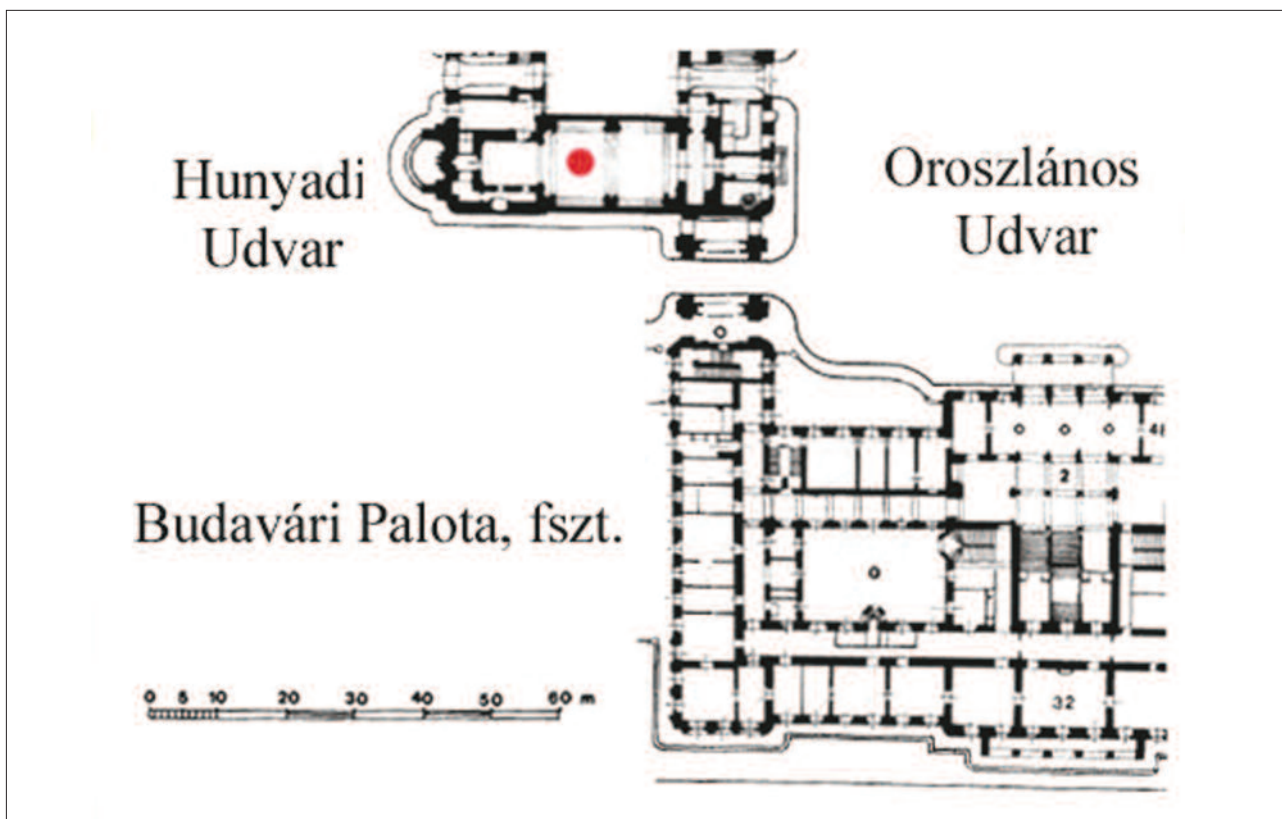
lye őrzésére megalapította (a mai romániai Sânioban) a Szent Jobbról nevezett apátságot.

A török veszedelem elől az ereklyét visszavitték Székesfehérvárra. A mohácsi vész után kereskedők útján a dalmáciai Raguz (Dubrovnik) dominikánusaihoz került. Mária Terézia, hosszas tárgyalás után, megszerezte a Raguzai Köztársaságtól, új ereklyetartót készíttetett számára és 1771-ben ünnepélyesen Bécsből Budára vitette (1. ábra).

A középkorban Buda várában állt a Szt. Zsigmond templom, de ez a várnak a törököktől való visszafoglalásakor rommá lett (alapfalai még láthatók). Nevét (titulusát) átvitték a királynő által a XVIII. sz. második felében építtetett, budavári Királyi Palota templomára,



1. ábra. A Szent Jobb



2. ábra. Az egykori Szt. István-vártemplom a Budavári Palota földszintjének alaprajzán (pirossal jelölve)

amelyet 1769-ben szenteltek fel. Ennek lelkészei, majd plébánosai 1770-től 1881-ig a cseh eredetű Vöröscsilagos Keresztes Rend tagjai, ezt követően pedig egyházmegyei papok voltak. Az öt oltárral bíró, barokk berendezésű, egyhajós templom a Hunyadi-udvar Mátyás-kútja mögött helyezkedett el (2. és 3. ábra). (Kívülről semmi sem mutatta, hogy a falak mögött templom rejtőzik.) Alatta alakították ki a nádori kriptát. Mária Terézia az ereklyét a templom plébánosára és az angolkisasszonyok főnöknőjére bízta. (A palotát kezdetben az angolkisasszonyok rendházaként vették használatba, 1777-től 1784-ig a Nagyszombatról Budára átköltözött egyetem elhelyezésére, majd az egyetem Pestre költöztetése után, 1796-tól a nádor székhelyeként szolgált.) A relikvia számára 1862-ben Lippert József tervei szerint nagyobb, neogótikus ereklyetartó készült (4. ábra). A vártemplom nevét 1910-ben Szt. Istvánra változtatták. A palota 1896 és 1905 között történt, Ybl-Hauszmann-féle bővítésekor, a Szent Jobb őrzésére a templom szentélye mögötti folyosón kialakítottak egy kicsiny kápolnát, amelyet Lotz Károly által tervezett, Róth Miksa műhelyében készült aranyozásokkal díszítettek (1901).

1891-ben Szent István napját nemzeti ünneppé nyilvánították. Azóta vált rendszeressé az augusztus 20-i

körmenet, amelyet eleinte a Várban tartottak. A menet az ereklyével a vártemplomtól a Tárnok-utcán át a Nagybaldogasszony (Mátyás)-templomig vonult, majd szentmise után innen a Kapisztrán téren és az Úri-utcán át tért vissza a palotába. Részt vettek rajta az ország egyházi és világi előkelőségei, a testőrség és a koronaőrőség is (5. ábra). Az 1938-as jubileumi évben a relikviát az Aranyvonatnak nevezett különvonat erre a célra készült, díszes vagonjában körülhordozták az országban (6. ábra).

1944 végén, Szálasi Ferenc rendeletére, a Szent Jobbot a koronázási jelvényekkel együtt a Dunántúlra, majd 1945 tavaszán Ausztriába menekítették. Az ereklye a mattsee-i plébániára, majd a salzburgi érsekségre került. Innen hozta vissza egy amerikai katonai küldöttség 1945 augusztus 18-án. 1950-ig az angolkisasszonyok Váci-utcai Szt. Mihály templomában, 1951-től a Szt. István bazilika plébániáján őrizték. 1971-ben a bazilika szentélye mögötti Szt. Lipót kápolnába vették, amelyet 1986-ban átneveztek Szent Jobb kápolnává. 1945-től a Szent István-napi körmenetet már nem a Várban, hanem a bazilika körüli utcákban tartották. Ezt 1948-ban az állam betiltotta, és csak 1989-től engedélyezték ismét.

A vártemplom 1945-ben, az ostrom alatt romossá



3. ábra. Az egykori vártemplom belseje



4. ábra. A neogótikus ereklyetartó



5. ábra. Szent István-napi körmenet



6. ábra. Az Aranyvonat

vált, mennyezete beomlott, berendezése összetörtött vagy eltűnt (sajnos, nem állították helyre). Márványfőoltára Marlok István pilisvörösvári plébános ügybuzgalma folytán, 1957-ben, restaurálás után, a község plébániatemplomába került (7. ábra). Ez idő tájban



7. ábra. A vártemplom főoltára Pilisvörösváron



8. ábra. A rekonstruált Szent Jobb kápolna

Bicskei Karle János festőművész, akinek öccse a budai Várban dolgozott, a vártemplom romjai között felfedezte a Szent Jobb kápolna mozaikjának darabjait. Ezt közölte egyik megrendelőjével, Pintér Sándor balatónalmádi plébánossal, akinek sikerült a kápolna maradványait megszerezni és két teherautóval Almádiba szállíttatni. Ott, a plébániatemplom mellett, 1958-ban egy kis kápolnát építtetett, amelyben szakemberek rekonstruálták az eredeti, kb. 2 x 2 m-es teret (8. ábra). Ez ma a városka egyik nevezetessége. A kápolna hozzájutott Szent István, Boldog Gizella és Szent Imre kicsiny ereklyéihez is, amelyeket az oltáron őriznek.

Irodalom

Krutsay M: A korona vándorútja. *Immunol Szemle* 2022; **14:** (3) 94-97.

DIVISION

A női identitásvesztés tragikus élménye Verebics Ágnes képein

Szilléry Éva

Az Osztódó Madonna a terem közepén nem a megszo-
kott énábrázolás Verebics Ágnestől: homályos vona-
lak, alig felismerhető arcvonások, láthatatlan tekintet.
Olyan, mint egy gömbtükrben megsokszorozódó ön-



Csipke maszk



Lidércnyomás a kádban



Sphinx



Osztódó

portré. Lehet a tudat szétesésének, önmaga kiismerhe-
tetlenségének ábrázolása, de a sokfelé osztódás kény-
szerének művészi megjelenítése is. Megtört önkép, de
egyben általános válság: zavar és fásultság.



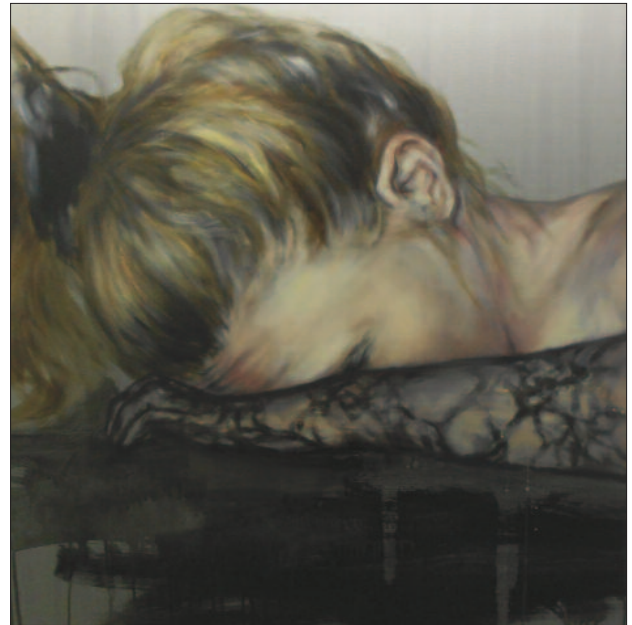
Őnarc, lopakodó tigrissel



Idomár



A fiatalság elvesztése



Melankólia

– Valami megszakadt, többé nem fejlődött, és jött a lidércnyomás... Ami lesújtó és felszabadító volt egyszerre – ezt már a művész mondja az *Osztódás-Divisió* című legújabb válogatásának ihlető élményéről.

Ahogy tőle megszokhattuk, saját testét mint médiumot használja, de a megjelenő alakok egy része inkább a lét és a nemlét határmezsgyéjén van valahol, messze attól, hogy határozott kérdéseket vagy válaszokat közvetítsenek. Konceptiózusan végigjárja az alkotó az osztódás ismeretlen útját, a megtört Madonnától a kádban

megélt lidércnyomáson keresztül az ufőszerűen torz énképekig, a teljes elveszettségig. Döntsük el, hogy melyik a mélypont. Mindenesetre a *Lidércnyomás* a kádban című munka nyomasztó alakjai már emberi formájukat is elvesztik, és a tárgyi környezetbe olvadva szakadoznak felismerhetetlenné. Úgy tűnik, Verebics olyan állapotból fest, amiben a tudatalatti furcsa képzetei erősödnek fel. Ahogy Széplaky Gerda művészettörténész fogalmaz: 2egy Énként immár nem is megnevezhető entitás, egy furcsa, heteronóm, szétfolyó ál-



Revolver



Hajba harapó



Olvadó önarca



Osztódo madonna

lapot, mely szüntelenül osztódásra törekszik, mely azonban önmaga megsokszorozását képtelen végrehajtani. Ez a feszültség a megkínzottság még erőteljesebb képeit eredményezi, széthasadt, lidérces, önmaga kívülségét felmutató képeket.”

A haj visszatérő elem, a női erő kifejezése, amit a Szörös nők című, korábbi tárlatán ábrázolt részletesen, de a hajkorona több változatban előkerül műveiben, főként a teljes vagy a fél arcot takaró maszkként, sok-sok

változatban. Legújabb képén a fiatalság szimbólumaként ábrázolja: A fiatalság elvesztése című munkája a levágott copfban ölt testet, amely ismét egyértelmű osztódás-, szakadásmetafora. A galéria egyik falán, az egységes méretű portrészorozatban térnek vissza a jellemzőbb Verebics Ágnes-önportrék: a határozott festőiséggel ábrázolt, melankolikus dominák: olvadó arccal, hajba harapva vagy arccal asztalra borulva. A képsorozattal a kifordult amorf állapotokból visszatér önmagához, kertelés nélkül vállalja személyes elvesztését. A különböző kellékekkel – mint bőrruhával, karmokkal, szegecsekkel, sőt akár fegyverrel – felszerelt uralkodónő-ábrázolás itt sem marad el.: a Revolver című



Elveszett copf

képe a combfixbe helyezett stukkerral jelzi a női hatalmat. Az erőfelmutatás egyértelműen protestelem: „a patriarchális kultúra fegyelmezési gyakorlataival szembeni lázadás – ahogyan Széplaki Gerda elemezte. De Verebics Ágnes hadat üzen a szépségkultusznak is, az Önképzavar című képén a mérőszalagot magán erővel összehúzó nő a ránk erőltetett szépségesszményről, a megfelelési kényszerről szól.

Vélhetően személyes próbatétel, fordulópont ihlette a tudatalattiból merített képeket, de mint a világ mozgására nagyon érzékeny és reflektív művész munkáiban, az általános világválság is tükröződik ezekben a torz alakokban. A „minden egész eltörött élménye” a belső kinnal keveredve furcsa identitásvesztés-élményt, a darabjaira hullott ember kívülállóságának látomását szülte. Néhány évvel ezelőtt érzékletesen festette meg a mai ember egyik tragédiáját: a töredezett, szertehullott figyelem jelenségét. Az akkori koncepció folytatásaként is felfogható a szakadozó test és tudat most kiállításra vitt hátborzongató víziója.

(Másodközlés. Megjelent a Magyar Nemzet 2022. december 16-iki számában. A szerző és a kiadó engedélyével.)

ELMOZDUL A FAL

Mácsai István életműve az Óbudai Kiscelli Múzeumban

Mészáros Ákos

Sivár, hűvös, távolságtartó – ez a gondolat jelenik meg első benyomásként a látogatóban a Kiscelli Múzeum Mácsai István életművéből rendezett kiállításán. A képek áttekintésekor azonban kiderül, hogy Mácsai alkotásai mesélnek, egy adott kort értelmeznek, azokat az éveket, amelyekben élt. Tükröt tart elénk, megmutatja milyenek voltunk egykor a hatvanas években, aztán később, egészen az ezredfordulóig.

Mácsai István 1922-ben született egy utazó ügynök és egy varrónő fiaként a pesti Zichy Jenő utcában. Már 15 éves korától szenvedélyesen rajzolt, de a képzőművészeti főiskolára csak 1945 tavaszán kerülhetett be. A főiskolát 1949-ben végezte el, postnagybányai stílusban kezdett festeni, de szocreál témákat is festett, majd az 1960-as évek elejétől dolgozta ki sajátos, hiperrealizmussal, majd a fotórealizmussal rokonítható szimbolikus és szürrealisztikus elemekkel telített látványelvű stílusát. Kezdetben az életképek, a portrék, a csendéletek, szimbolikus alkotások, később az ember épített környezetébe, lakóhelyébe, Budapest jelentette számára festészetének fő tárgyát. A hiperrealista festészet és az objektív kiemelés mögött emocionális indíttatás jellemzi művészetét.

Festményei a számunkra ismert megélt valóságot ábrázolják. Megjelenik alkotásaiban az ötvenes évek szocreál stílusa, az 1960 utáni időszak és a rendszer-váltás utáni évtized. Mindez a mindennapok a hétköznapi ember életének és környezetének bemutatásával.

Ismert egyik leghíresebb képe az „Oroszlán a gangon” című (1. kép). A festmény szinte tökéletes bizonyossággal hozza az ember félelmeit, szorongásait, ráadásul nem csak egy adott korban, hiszen minden korban van mitől félnünk. Mácsai festményén hirtelenül a semmiből bukkan fel az oroszlán egy pesti bérház emeletének körfolyosóján, ami egyébként lehetetlen. A kép üzenete nem is lehetne ennél kifejezőbb.

1960 körül Mácsai alkotói válságba került, és némi keresés után rátalált arra az útra, amelyen járva aztán szabadon kiteljesedhetett. Letérhetett végre a kényszerpályáról. Portréit, csendéleteit, aktképeit aprólékos rajzossággal, visszafogott kolorittal a quattrocento mestereit megidéző klasszikus arányossággal kiegyensúlyozottsággal formálja (2., 3., 4., 5. képek). Műveinek kezdettől fogva kedvenc témája Budapest városrészeinek megfestése, a belvárosi utcaképek, bérházak, hátsó udvarok, a városrészek napszakai (6., 7., 8., 9. ké-



1. kép. Oroszlán a gangon, 1961. – Magántulajdon

pek). Életművének fontos része nagyszámú karakteres aktfestésze is (10., 11., 12. képek). A félig-meddig családtagnak számító modellek megbecsült szereplők voltak Mácsai környezetében. Első modelljeit a képzőművészeti főiskoláról hívta, ahol a háború utáni tanévben a modellek nagyrészt a szegényházból jelentek meg. Az egyetemi jegyzőkönyvekben az olvasható, hogy még az ötvenes években is jelentős modellhiány volt a főiskolán, mert a modellek, ha teheték, menekültek a télvíz idején is fűtetlen műtermekben végzett, alulfizetett munka elől. Az 1960-as években sok nehéz sorsú nő állt modellt Mácsainak. A mintegy 30 – névről, olykor csak keresztnévről – ismert Mácsaihoz járó aktmodell közül néhánynak tragikusan alakult az élete. Közülük többen megszenvedhették a létbizonytalanságból és kitettségéből adódó pszichés ártalmakat rejtő szakmát.



2. kép. Piros kalapos női portré, 1960. – Magántulajdon



3. kép. Vadvirágos csendélet, 1963. – Magántulajdon



4. kép. Műteremben, 1969. – Szépművészeti Múzeum Budapest



5. kép. Hát akt, 2003. – Dr. Forgács Sándor gyűjteménye



6. kép. Pannónia utca 36. 2003. – Kovács Balázs gyűjteménye



7. kép. Pesti kapu, 1986. – Magántulajdon



8. kép. Pesti utca, 1961. – Szépművészeti Múzeum Budapest



9.. kép. A pesti Martinelli tér 1968-ban – Magyar Nemzeti Múzeum, Báthory István múzeuma Nyírbátor



10. kép. Rózsaszín kalapos lány, 1971. – Magyar Nemzeti Múzeum Báthory István múzeuma, Nyírbátor

Bár a határok korántsem nyíltak meg teljesen, a hetvenes évektől már időnként nyugatra is utazhatott, ahol a művészeti irányzatok messze jártak a vasfüggöny mögötti országok látásmódjától. Mácsai végre felkereshette a külföldi múzeumokat, láthatta a németalföldi mesterek műveit, a bécsi, a londoni, a firenzei gyűjtemények klasszikus alkotásait.

Továbbra is megmaradt a realizmus talaján, de rátalált a mágikus realizmusra, vagy inkább hiperrealizmusra, amelyben kiteljesedhetett fantáziája.

A kiállítóterem egyik falán óriási képösszeállítás látható XIX. századi mintára, úgy, ahogy a Párizsi szalon kiállításain rendezték el a festményeket. Itt csak portrék szerepelnek, akadt köztük ismert embert ábrázoló kép is. Így a Cserháti József pécsi püspökről készült, akivel Mácsai szívélyes viszonyt ápolt (13. kép). A maga kedvéért megfestette a székre helyezett ornátust és süveget is, azonban a kurátorok ezt a képet nem találták. A bíborosi díszruhát mint státuszportrét viszont igen – ez „A bíboros széke” címmel szerepel az összeállításban (14. kép).

A kiállítás címe – Elmozdul a fal – nagyon találó: egy kanyargós emberi sors szimbolikus kifejezése is lehet: elindulunk és sokszor hosszas keresgélés után találunk rá a célhoz vezető útra.

Az egyik legmeggrázóbb a „Pesti halál” című festménye, amely lakonikus egyszerűséggel már-már közbönsnek ható belenyugvással mutatja meg a járdán kiterített fehér csomagolópapírral letakart testet (15. kép). Egy asszony fekszik ott, látszik a cipőjéről és a tetemre helyezett női táskáról – elképesztő a látvány. A háttér sem biztató, a lehúzott rozsdás vasredőny és a falon a megtépázott hirdetemény csak ráerősít a szomorú eseményre.

Mácsai nemcsak a drámát látta meg a környezetében, hanem hatott rá a régi nagy mesterek képi világa is. A kiállítás bemutatja alkotói sokoldalúságát, hogy minél teljesebb képet kaphassunk munkásságáról. Portrék, csendéletek, aktok sokasága gyönyörködteti a szemlélőt. Mácsai Pesten élt, így jól ismerte az itteni utcákat, belső udvarokat, körfolyosós gangokat (16., 17., 18. képek). Vannak képei, amelyek egyszerűen csak szépek, mint például „A budai Batthyányi tér” (19. kép), „Pannónia utca télen” című festmény (20. kép), vagy a „Szent István körút 17.” című alkotás (21. kép). Az ikonikus „Pesti fiatalok” című festménye a hatvanas évek Budapestjén a korabeli divatnak megfelelő ruhában ábrázolja a Dunapart lépcsőjén összegyűlt fiúkat és lányokat (22. kép).

A „Különös tavasz” című képen nemcsak a merész világoskék színűre festett falusi házak tűnnek föl a nézőnek, hanem az is, hogy elől, a festmény jobb oldalán egy holland művész ül az állványa előtt, és fest éppen (23. kép). Ez a háttal ülő alak egy közismert Vermeer-kép részlete. Mácsai alkotásán a kiskunmajsai faluvégén, a kora tavaszi tájban, szénakazlak és villanypóznák társaságában alkot a németalföldi mester. A „Látomás” című képen Mácsai Velázquez egyik infánsnőjét festette bele a kiskunfélegyházi Bethlen utca sáros szögletébe (24. kép), vagy a Báthory utcába (25. kép). A legismertebb alkotása ebben a témakörben a „Téli vadászat” című (26. kép). A budapesti Pannónia utca torkolata felől egy 1988-as hajnalon Brueghel vadászai megérkeznek a néptelen, behavazott Szent István körútra, a patika elé. Határozott léptekkel haladnak, de az utca üres, senki sem szentel figyelmet nekik.

A Budapestet ábrázoló képek mellett a vidék néhány jellegzetes utcaképét is megörökítette (27., 28. képek). Különös látomás a „Notre Dame Kiskunfélegyházán” című képe is, amely a Brueghel és Vermeer idézetre emlékeztet (29. kép).

Különleges hangvételű alkotás a „Kívül” című festmény (30. kép); mintha csak egy görög tragédia jelenne meg a szemünk előtt. A teljes képet kitöltő reneszánsz architektúrában két alakot látunk. Az egyik hosszú fehér lepelben, mezítláb, arcát kezébe temetve, összeroskadva ül a kőfal tövében a boltíves, bezárt kapu előtt. A másik alak fekete felsőben, farmernadrágban és szandálban fekszik az előtérben, a kapuhoz ve-

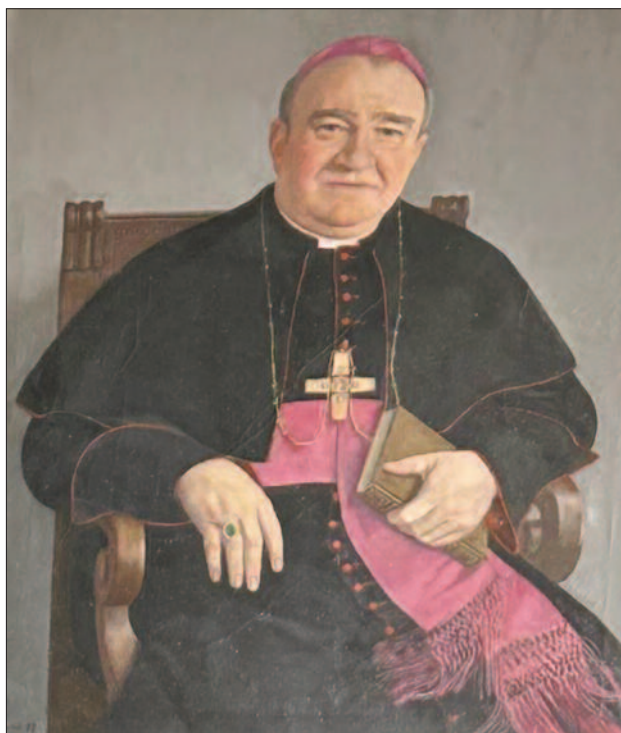


11. kép. Akt ecsettel 2003. - Magántulajdon



12. kép. Hommage á Ingres 1986. – Magántulajdon

Mácsai István naplójából, 1985. május: „Anikó aktja az Odaliszk pózában, ráadásul kezében a Grande Odalisque reprodukcióval, fekszik Emma néni afgán diványterítőjén. Visszanéz, nyílt, kedves, kissé szemtelen tekintettel, modern frizurával, de mégis kissé Ingré-s szalagba kötve, már mint a frizura. Néz és vár... Várja az utókor dicséretét. A háttérben szokott csendélet-asztalkán a megkövült fehér kendővel; alant a kép jobb szélén tavalyi koponyás-csendéletem; az akt háta-dereka alatt fehér vászonkendő. Ez a legjobban sikerült részlet.”



13. kép. Cserháti József pécsi püspök portréja, 1977. – Pécsi Egyházmegye



14. kép. A bíboros széke, 1983. – Magántulajdon



15. kép. Pesti halál, 1978. – BTM Kiscelli Múzeum Fővárosi Képtár

1978-ban egy szeptemberi napon Mácsai István a Pannónia utcából átkeveredett a körút túloldalára, amikor a járdán megpillantott egy középkorú, csomagolópapírral letakart halott nőt, a felső testére helyezett retiküljével. Az élmény nyomán festette meg egyik csöndes, a maga idejében kevés figyelemre méltított főművét, a tudatosan tragikum és komikum határmezsgyéjére pozicionált, a ravatali portrék ikonográfiai hagyományain is átszűrt képét.

Mácsai István naplójából, 1978. szeptember 17: „a halott a földön feküdt barna csomagolópapírral letakarva. Két női cipő kandikált ki a papíros alól, másik szélén meg egy szürke-ősz hajtincs feküdt az aszfalton. Az egész csomag tetején egy régimódi női retikül. A járókelők közönyösen, az autók füstölögve, én magam is alig meglepve. – Hát veled ez történt? – kérdeztem magamban félhangosan.”



16. kép. Pesti gang, 1963. – Magántulajdon



17. kép. A gang délutánja, 1987. –
Magántulajdon



18. kép. Ági gyümölcs-zöldség, 1997. – Magángyűjtemény



19. kép. A budai Battyányi tér, 1973. – Magyar Műszaki és Közlekedési Múzeum, Budapest



20. kép. A Pannónia utca télen, 1995. – Merényi Ágnes tulajdona



21. kép. Szent István körút 17. 1982. – Magántulajdon



22. kép. Pesti fiatalok, 1965. – BTM Kiscelli Múzeum, Fővárosi Képtár



23. kép. Különös tavasz, 1980. – Rómer Flóris Művészeti és Történelmi Múzeum, Győr

Mácsai István a nyolcvanas évek elején több Vermeer – tematikájú képet is festett, amelyek közül a „Különös tavasz” készült el először. A festményen a kiskunmajsai faluvégén, kora tavaszi tájban szénakazlak, villanypóznák és vezetékek társaságában, a földút mellett magányosan festő jelmezes alakot látunk. Feljegyzéseiből ítélve Mácsai tisztában volt a klasszikus referenciák használatában rejlő veszélyekkel. 1983. nyarán így írt erről: „Nekem is az Izabella utca a világom és nem a Vermeer parafrázisok! Vigyázni kell...”



24. kép. Látomás – Infáns nő Kiskunfélegyházán, 1979. – Magántulajdon

A Látomás címen ismert festmény volt a Mácsai-pálya első klasszikus átírata, talán ennek köszönhető a címadási bizonytalanság is. Későbbi idézetképeit különböző változatokban többször újrafestette, ebből azonban, tudomásunk szerint, egyetlen példány készült.

A festő elmondása szerint egy régi kiskunfélegyházi barátjától, Öveges Lászlótól kapott Madridból egy képeslapot Velázquez festményének két alakjával és ezért festette a figurákat az addigra már meglévő, „a félegyházi Bethlen utca sáros szögletét” ábrázoló képére, hogy barátja kedvére tegyen, s mert a részletben szereplő ajtót hasonlóknak látta a saját festményén szereplő ajtóhoz. Az udvarhölgyeket Mácsai csak reprodukciókról ismerte, Velázquez más munkáit azonban utazásai során látta és részletesen lejegyezte. Egy ízben így írt róla: „Megunható Velázquez? Velázquez olyan, mint a víz.”



25. kép. Batthyány utca 17., 1987. – Magántulajdon



26. kép. Téli vadászat, 1989. – Magántulajdon



27. kép. Nagymarosi utca, 1966. – Damjanich János Múzeum, Szolnok



28. kép. Elágazás Ürömnél, 1993. – Magántulajdon



29. kép. A Notre Dame Kiskunfélegyházán, 1981. – Magántulajdon



30. kép. Kívül, 1981. – Rippl-Rónai Múzeum, Kaposvár

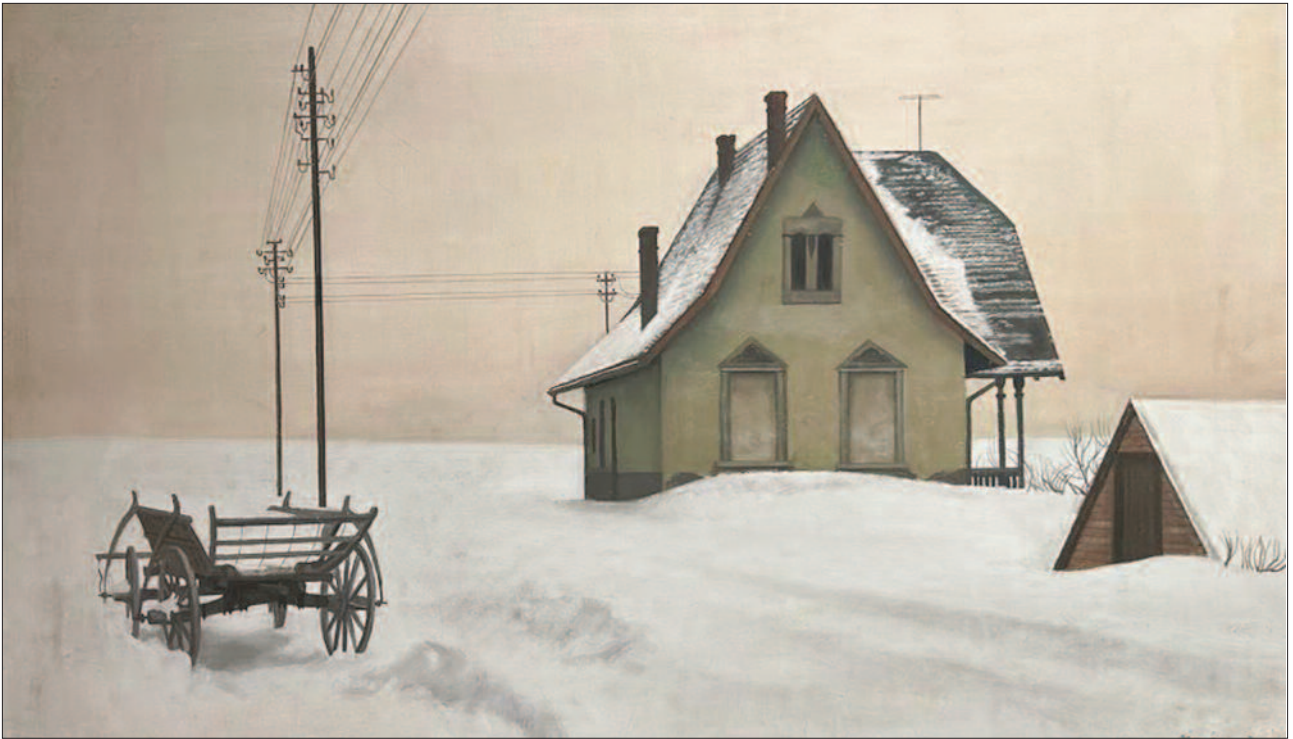
zető néhány lépcsőfok tetején, fejénél sárga szatyor és egy barna táska. A mű, amelyet Mácsai áttemelt a saját festészetébe, a Botticellinek tulajdonított, La Derelitta címen emlegetett táblakép.

A „Tél – A világ vége” című megrendítő alkotása 1972-ben készült (31. kép). A hóval borított tájban elhagyott szekér, bezárt házikó, a hozzá tartozó kamrával valóban a világ végét idézi. Lakatlan táj, kilátástalanság, fagyott, havas környezet, mély depresszió, néhány kopár faág, az életnek semmi jele, csak a téli szél hidege érződik a festmény láttán, amely Petőfi Sándor költeményét idézi fel a szemlélődőben:

„De még a csárdák is ugyancsak hallgatnak,
Csaplár és csaplárné nagyokat alhatnak...
Senki nem fordítja feléjük a rudat,
Hóval söpörték be a szelek az utat.”

Az elhagyatottság, a magány, a céltalanság és a vég képzetét idézi a „Roncs” című képe. A sík mezőben, messze a világ zajától kifosztott üres autó váza látható, a végleges pusztulásra várva (32. kép).

Az „Óbuda” című festmény fontos mű az elmúlt fél évszázad történetéből (33. kép). A képen markánsan találkozik a múlt és a jelen. Vérre menő párbaj ez, vajon ki éli túl? Ma már, a posztposztmodern korban tudjuk,



31. kép. Tél – A világ vége, 1972. – Szépművészeti Múzeum, Budapest



32. kép. A roncs, 1977. – Szépművészeti Múzeum, Budapest



33. kép. Óbuda, 1977. – BTM Kiscelli Múzeum, Fővárosi Képtár

hogy mi történik az építészetben Óbudán, és persze máshol is.

„A kiállítás tisztán minőség alapú, főművekre koncentrálnak, az életmű sokszálú bemutatására vállalkozik, nem ítélik meg, hanem értelmez és támpontokat ad. A Mácsai képei kapcsán újra és újra felcsattanó szakmai szóváltások arra utalnak, hogy az ötvenes évektől az évezredig terjedő, takarásban lévő pályára rálátásra és összegzésre vár. A szoros olvasás és a kritikai megkö-

zelítés ideje eljött, s bár Mácsai idegenkedett a képeket a festő gyakorlaton túlról szemlélő elméleti látásmódotól, életművének művészettörténeti feldolgozása megkezdődött.” – mondta bevezetőjében B. Nagy Anikó, a kiállítás kurátora.

(Másodközlés, módosítva: az eredeti a Mértékadó 2023. január 23-iki számában jelent meg.)

AZ ANGYALVÁR ÉS AZ ANGYALHÍD

Dr. Krutsay Miklós

A nagyvárosok emblemikus épületei (pl. a londoni Tower, a párizsi Eiffel-torony, a kölni dóm) mellé méltán sorolhatjuk Róma egyik jelképét, az Angyalvárat (Castel Sant'Angelo, *1. ábra*). Ez a Tevere jobb partján, Aelius Hadrianus császár mauzóleumának épült 133–134-ben. Az V. század elején erőddé építették át. Egyes főúri családok kezébe került, majd a pápák tulajdona lett, akik maguknak fényűző lakosztályt alakítottak ki benne. A VI. század óta börtönként is szolgált, főként politikai foglyok számára. 590-ben a pestisjárvány miatt tartott körmenet alkalmával Nagy Szt. Gergely pápa úgy látta, hogy a vár tetején megjelent Szt. Mihály arkangyal, és hüvelyébe dugta kardját, jelezve

ezzel a járvány megszűnését. Ettől kezdve nevezték a várat Angyalvárnak. 1870-ben az Olasz Királyság tulajdona lett. 1901-ig volt börtön, ma múzeum.

A várat 89 m oldalhosszúságú, négyzet alakú, középkori fal veszi körül, négy sarkán egy-egy, VI. Sándor pápa idejében épült sokszögletű bástyával, amelyeket a négy evangelistáról neveztek el. Valaha ötszögű, külső fal is övezte, sarkain „új-olasz” fülesbástyákkal. Ma a külső védővonalat utak rajzolják ki a környező parkban (*2. ábra*). A szűk várudvar közepén emelkedik a hajdani mauzóleum téglából rakott, 64 m átmérőjű, hengeres tömbje, amely egykor márvánnyal volt borítva és szobrok, oszlopok díszítették. A folyóra né-

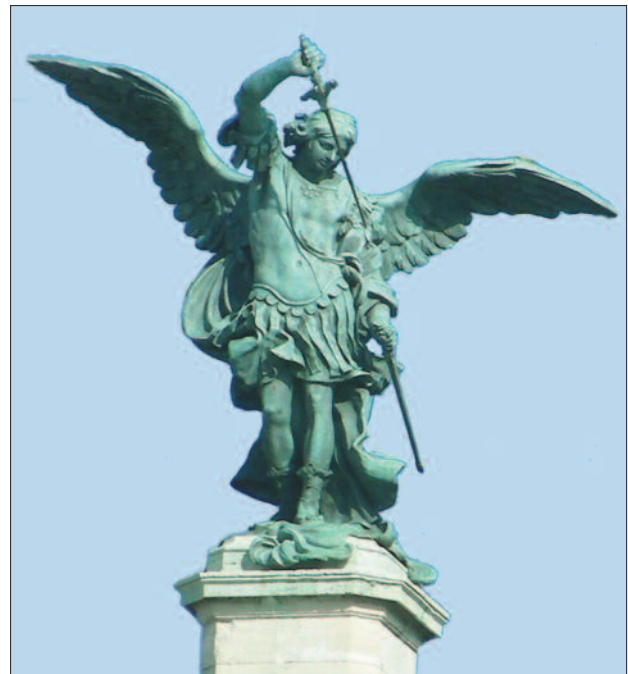


1. ábra. Az Angyalvár és az Angyalhíd



2. ábra. Az Angyalvár és környéke (légi felvétel). Balról a Passetto, alul az Angyalhíd részlete

ző bejárattól csigavonalas rámpa vezet a falban a tömb közepében lévő, négyzet alaprajzú terembe. Ebben őrizték a császárok hamvait tartalmazó urnákat Hadriánustól Caracalláig. A szomszédos helyiségekben tárolták a későbbiekben az élelmiszertartalékként szolgáló gabonát és olajat (mintegy 220 hl-t). A mauzóleum tetejét eredetileg – Augustus mauzóleumához hasonlóan – földdel borították és fákkal ültették be. Ezen mesterséges domb helyén alakították ki később a felső várudvart, közepén ÉD-irányban, átlósan húzódó, háromszintes épülettel. Ennek legalsó szintjén, a középső, négyszögű teremben valaha bíróság ülésezett, az e feletti kerek teremben pedig a pápai kincstárat és titkos levéltárat őrizték. Még ma is láthatók itt a hatalmas kincsesládák. Ezen a két szinten helyezkedik el az V. Miklós és III. Pál idejében készült, freskókkal díszített pápai lakosztály is. A legfelső szint középső, kör alakú helyisége börtön volt. Felette a teraszról szép kilátás nyílik a városra. Itt áll 33 m magasan Szt. Mihály bronzszobra, P. van Verschaffelt műve, amely 1753-ban került kőből faragott elődje helyére (3. ábra). A közelében függő lélekharangot (Campana della Misericordia, 4. ábra) kivégzések esetén szólaltatták meg. Börtöncellák mindegyik szinten található, többnyire a kör alakú, külső fal mentén sorakozva. A várudvar alatti sötét, nyirkos, bűzös börtönök gyötrelmeiről Benvenuto Cellini adott leírást önéletrajzában. A várban – az



3. ábra. A Szent Mihály szobor

Itália egyesítéséért küzdő, XIX. századi carbonárokat megelőzően – számos, ismert személyiség raboskodott, illetve halt meg erőszakos halállal. Többek között



4. ábra. A Campana della Misericordia

X. János pápa, Marozia patríciusnő, Stefano Porcaro patrícius, Alessandro Farnese (a későbbi III. Pál pápa), Giordano Bruno filozófus, Lorenzo Ricci jezsuita rendfőnök, Cagliostro gróf (Giuseppe Balsamo), Beatrice Cenci és több bíboros (G. M. Vitelleschi, G. B. Orsini, G. Morone, Carlo Carafa és Alfonso Carafa). A vár terasza a helyszíne G. Puccini: Tosca című, 1800-ban játszódó operája III. felvonásának.

III. Miklós, aki székhelyét a Lateránból a Vatikánba helyezte át, 1277-ben a Vatikáni Palota és a vár közé kb. 800 m hosszú falat építtetett, tetején részben fedett folyosóval (Passetto [Corridoio] di Borgo), hogy ezen át a pápák veszély esetén a várba menekülhessenek. A fal az ÉNy-i (Szt. Márk-) bástyánál kapcsolódik a várhoz, rajta több, boltíves átjáró teszi lehetővé a közlekedést a tőle északra fekvő Borgo Nuovo és a délre lévő Borgo Vecchio városrész között (5. ábra). A folyosón át menekült a várba 1494-ben VI. Sándor VIII. Károly francia király seregei elől. 1527-ben, a Sacco di Roma (Róma kifosztása) alkalmából, VII. Kelemennek 42 svájci gárdistával együtt sikerült ez úton a várba bejutnia, a többi 147 gárdista elesett az V. Károly császár zsoldosaival folytatott küzdelemben.

A vár kapujával szemben a Teverét átszelő Pons Aeliust, amelyet 590 óta Angyalhídnak (Ponte Sant'Angelo) neveznek, szintén Hadrianus császár építtette 133–134-ben (6. ábra). Belül szürke tufából készült, kívül sárgás travertin burkolja. Ez lett a zarándokok útvonala a városból a Szt. Péter bazilika felé. Az 1450-es szentév alkalmával egy megvadult öszvér miatt a tömegben riadalom támadt, a híd korlátja leszakadt, és



5. ábra. A Passetto di Borgo



6. ábra. Az Angyalhíd

172 ember halt meg, részint agyontiporva, részint a vízbe fulladva. A tragédia után V. Miklós újjáépítette a hidat. 1535-ben VII. Kelemen a balparti hídfőhöz Szt. Péter és Szt. Pál szobrát állíttatta. Az ezek előtti kis téren (Piazza di Sant'Angelo) voltak a nyilvános kivégzések. A levágott fejeket a hídra tűzték. IX. Kelemen a híd kőkorlátjának díszítésére G. L. Berninivel és munkatársaival tíz fehér márvány angyalszobrot készíttetett (1667–1671). Az angyalok Jézus kereszthalálával kapcsolatos tárgyakat tartanak kezükben. Ezek nyugati oldalon (Szt. Péter szobra mögött): a megkorbácsolás oszlopa, töviskoszorú, köntös és játékkockák, kereszt, pálcán szivacs. A keleti oldalon (Szt. Pál szobra mögött): korbács, Veronika kendője, szegek, a kereszt felirata, lándzsa. A töviskoszorút és a kereszt feliratát tartó angyal eredeti szobrát maga Bernini faragta (7. ábra). Ezeket a pápa nem engedte a hídra állítani, most a Sant'Andrea delle Fratte templomban láthatók. Helyettük másolatuk áll a hídon, ahol ma már csak gyalogosforgalom van.

Irodalom

Benvenuto Cellini mester élete. Corvina Kiadó, Budapest, 1968, 217-219.

Krutsay M: Az Angyalhíd szobrai. *Magy Reumatol* 2020; **61:** 52-54.

Krutsay M: A Sant'Andrea delle Fratte. *Immunol Szle* 2021; **13:** (1) 53-55.



7. ábra. A töviskoszorút tartó angyalszobor

Az augsburgi allgemeine Zeitunghoz

Már hogy mi itt emberhússal élünk,
Hogy megnyúzzuk az idegent,
Hogy az orrát menten elharapjuk
Az utazónak idebent.
Hogy mérget (sőt paprikát!) keverünk
Vendégünk étele közé,
S mindent, ki sauf-conduit nélkül jár,
Kegyetlenül agyonverünk.
Hogy a külföldön ily hirben álltunk
Azt nagyján neked köszönjük
Oh liebe allgemeine Zeitung!

Hogy a tudatlan nép most kezdi még
Tanulni az ábéabot,
A táblabíró olvasni sem tud,
S csupán daczból járat lapot;
Azt is de német poéták írják,
Ugy fordítják le magyarra,
A magyarból nem telik ki egyéb
Csak kulcsesináló s varga.
Csak kolbászt és tarhonyát gyártunk,
Igy szólsz felőlünk nagy bölcsen
Oh liebe allgemeine Zeitung;

Hogy tulajdonképpen tótok vagyunk,
Hogy ősi eredetünk szláv,
Vagy hát vérszerinti atyafiai
A cigányokkal legalább.
Hogy a mink van, azt mind összeloptuk,
Zenénk cigány, táncunk oláh,
Még a zsinoros dolmányunkat is
Török volt ki kigondolá.
Hogy minden javunktól így megváltunk
Ez a te sűrű érdemed
Oh liebe allgemeine Zeitung!

Hogy hazánk egy nagy sivatag vadon,
Lakói medvék, farkasok;
Uratlan pusztákon a vadlovak
És vadtehenek száma sok.
Kasszelből ide tóduljon eztán
Hát a kivándorlók rajja,
Csak azért is, hogy harczi szellemet
Oltson ezen puha fajba.
Ezekkel ám furcsán nem mi jártunk,
Hanem ők, köszönjék neked
Oh liebe allgemeine Zeitung!

Hogy a paraszt minálunk rabszolga,
Kit a nagy úr bottal fizet,
Hogy boszorkányokat égetünk,
S vámpyrt hiszünk, azt is hiszed.
Hogy ököljog volt nálunk a törvény,
Nagy lárma a törvényhozás.
A gyöngébb hang letorkolása,
Üstöktépés és pofozás,
Ebből állt ősi alkotmányunk:
A világnak ezt hirdeted
Oh liebe allgemeine Zeitung!

Irtál rólunk szép geographiát:
Viznek nevezted a hegyet,
Nagy városból csináltál kis falut,
Megtetted lónak a legyet,
Fedeztél fel köztünk új népeket,
Neked tetsző civilizatiót,
A többi barbar, és még abból is
Eldugtál egy pár milliót.
Egy tollvonásod millió halálunk:
Igaz, hogy tudtunkon kívül:
Oh liebe allgemeine Zeitung!

Végül még azt is bebizonyítád,
Hogy csak vitézek sem valánk.
Ugy néha egy hires verekedő
Akadt, akadt köztünk talán.
De úgy egészben véve nem lehet
Rólunk épen elmondani,
Hogy ősi harcos dicsőségünknek
Hirében volna valami.
Üres dicsekvés a mit kiabáltunk,
Historiád másról tanít,
Oh liebe allgemeine Zeitung!

Egyszer meg aztán dicsérni kezdted,
Ez volt a legfájdalmasabb.
Nevezted minket derék nemzetnek,
Óh a szívünk majd meghasadt.
Miveltek, hősök és jó barátok
Levénk előtted izibe.
S azokhoz, a kik őt így szeretik
Óh a magyarnál nincs hivebb!
Az égre is kérünk: ne fogd pártunk!
A többi ment; ez fáj: – ne tedd,
Oh liebe allgemeine Zeitung!

Weöres Sándor

Magyar tanulság II.

Ne azt a nemzetet csodáld,
mely hadonászva, kiabálva
egy új téboly jelszavát kitalálja
s fejére gyűjti a halált –
ó, azt csodáld nagyon,
mely ki tud maradni a táncból!
mert századunk harsogó tébolyából
nincs más menekvés, mint bölcs
nyugalom.



TARTSA EVIDENCIÁBAN!

Fertőzések és antibiotikum okozta akut hasmenések kezelésére és megelőzésére

ENTEROL FORTE 500 mg

belsőleges por



10 db tasak

- ✓ Az Enterol igazoltan lerövidítheti a hasmenéses epizódok időtartamát.^{1, 8}
- ✓ Az Enterol kedvezően befolyásolhatja egyes hasmenés típusok – pl. szekréciós hasmenések – lefolyásának súlyosságát.^{1, 3, 8}
- ✓ Az Enterol klinikai vizsgálatokkal alátámasztottan hatásos az antibiotikum-kezeléshez társuló hasmenés (AAD) kezelésében és megelőzésében.^{1, 4, 5, 6}
- ✓ Az Enterol nem befolyásolja az antibiotikumok farmakokinetikáját és farmakodinámiáját. Így az egyedüli probiotikus gyógyszer, amely minden antibiotikummal egy időben alkalmazható.^{1, 2, 3, 4, 5}
- ✓ Az Enterol in vitro és klinikai vizsgálatokkal alátámasztottan csökkentheti az antibiotikum disszociált Clostridium difficile fertőzés kiújulásának kockázatát!^{1, 3, 7, 9, 10}



Irodalmi hivatkozások

1. Enterol alkalmazási előírás: www.ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis.
2. Schäfer Eszter: Antibiotikum- és clostridium difficile-asszociált hasmenés; Probiotikumok szerepe a megelőzésben – Háziorvos Továbbképző Szemle 2021; 26: 129–131.
3. Arató András: Perisztaltó hasmenés – Gyermekorvos Továbbképzés, XX. évfolyam 4. szám. 118–123.
4. Szajewska H, Kolodziej M. Systematic review with meta-analysis: Saccharomyces boulardii in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea. Alimentary Pharmacology and Therapeutics. 2015; 42(7): 793–801. doi: 10.1111/apt.13344.
5. Guarner F, et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: Probiotics and prebiotics, February 2017, Global Guideline World Gastroenterology Organisation, 2017.
6. Systematic review with meta-analysis: Saccharomyces boulardii in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea; H. Szajewska & M. Kolodziej; Aliment Pharmacol Ther 2015;42:793–801.
7. Saccharomyces boulardii CNCM I-745 supports regeneration of the intestinal microbiota after diarrheic dysbiosis – a review; Margret I Moré; Alexander Swidsinski; Clinical and Experimental Gastroenterology, 2015; 8: 237–255.
8. Szajewska et al; Systematic review with meta-analysis: Saccharomyces boulardii for treating acute gastroenteritis in children – a 2020 update; Aliment Pharmacol Ther. 2020 Apr; 51(7): 678–688. doi: 10.1111/apt.15659. Epub 2020 Feb 13.
9. Surawicz CM, et al. 2000. The search for a better treatment for recurrent Clostridium difficile disease: use of high-dose vancomycin combined with Saccharomyces boulardii.
10. Goldenberg JZ, Yap C, Lytvyn L, Lo CKF, Beardsley J, Mertz D, Johnston BC. Probiotics for the prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea in adults and children. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 12. Art. No.: CD006095. DOI: 10.1002/14651858.CD006095.pub4.

enterolprobiotikum.hu

A tájékoztatás egészségügyi szakembereknek szól. A gyógyszer részletes alkalmazási előírát megtekintheti itt: <https://ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis>

Enterol Forte 500 mg belsőleges por.

Lezárás dátuma: 2023. január 27. | ENT- 2023.01/08.

VÉNY NÉLKÜL KAPHATÓ GYÓGYSZER



MagnaPharm

Forgalmazza: MagnaPharm Hungary Kft.
1143 Budapest, Gizella út 42–44.

BIOCODEX

Bio-Kult®

Összhangban Veled!

**14-FÉLE HUMÁN BAKTÉRIUMTÖRZSET TARTALMAZÓ ÉTREND-KIEGÉSZÍTŐ KÉSZÍTMÉNYEK
GARANTÁLTAN 2 MILLIÁRD ÉLŐ CSÍRÁVAL KAPSZULÁNKÉNT**



AJÁNLOTT ADAG

Felnőtteknek napi 1–2 kapszula, 4–12 év közötti gyermekeknek a felnőtt adag fele javasolt. 4 éves kortól szedhető.

KISZERELÉS: 30-60-120 db kapszula

- ✓ GLUTÉNMENTES
- ✓ TARTÓSÍTÓSZERMENTES
- ✓ AROMAMENTES
- ✓ SZÍNEZÉKMENTES
- ✓ NÖVÉNYI EREDETŰ KAPSZULA
- ✓ ELLENÁLL A GYOMORSAVNAK



A Bio-Kult termékek az élő baktériumflóra 14-féle gyomorsavnak ellenálló törzsét tartalmazzák:

Lactobacillus paracasei PXN® 37™, Lactobacillus plantarum PXN® 47™, Lactobacillus rhamnosus PXN® 54™, Bacillus subtilis PXN® 21™, Bifidobacterium bifidum PXN® 23™, Bifidobacterium breve PXN® 25™, Bifidobacterium longum PXN® 30™, Lactobacillus acidophilus PXN® 35™, Lactococcus lactis ssp. lactis PXN® 63™, Streptococcus thermophilus PXN® 66™, Bifidobacterium infantis PXN® 27™, Lb. delbrueckii ssp. bulgaricus PXN® 39™, Lactobacillus helveticus PXN® 45™, Lactobacillus salvarius PXN® 57

AJÁNLOTT ADAG

Felnőttek számára (szokásos napi adag) 2 kapszula naponta, étkezés közben bevenni.

- ✓ GLUTÉNMENTES
- ✓ NÖVÉNYI EREDETŰ KAPSZULA
- ✓ + MAGNÉZIUM
- ✓ + B6-VITAMIN
- ✓ ELLENÁLL A GYOMORSAVNAK

A MAGNÉZIUM ÉS B6-VITAMIN EGYARÁNT HOZZÁJÁRULNAK A KÖZPONTI IDEGRENDSZER NORMÁL MŰKÖDÉSÉHEZ ÉS A FÁRADTSÁG CSÖKKENTÉSÉHEZ.

A termék külföldön forgalmazott változata, a Bio-Kult Migrea a 2020-as Nutra Ingredients Awards-on az ÉV PROBIOTIKUMA díjat nyerte el.



A Bio-Kult kapszulát ki lehet nyitni és legfeljebb 37 °C-os ételbe/italba keverve adagolni nyelési nehézség esetén.

Forgalmazza:

VITAMINKOSÁR KFT.

1117 Budapest, Nádorliget utca 7/c Tel.: +36 (1) 209-1084 info@vitaminkosar.hu

www.bio-kult.hu

Az étrend-kiegészítő nem helyettesíti a kiegyensúlyozott, vegyes étrendet és az egészséges életmódot.