

Korai elképzelések az etiológiáról

Henry Hyde Salter, a londoni Charing Cross Kórház orvosa, az 1860-ban megjelent monográfiájában (*On Asthma, Its Pathology and Treatment*) az egyéb okok kiváltotta nehézlégzéstől az asztmát a következő módon különítette el: „az asztma rohamokban jelentkező fulladás, és a rohamok szünetében a légzés teljesen normális”, majd így folytatta: „az asztma nem ritka betegség, és a legnagyobb szenvedések egyike, a roham felülmúl minden testi fájdalmat”. Salter, aki maga is asztmás volt, 6 évvel később 150 esetét elemezte megállapítva, hogy a betegséget hideg levegővel, kémiai és mechanikus irritánsokkal (pl. nevetés), élelmiszerekkel, borral szembeni légúti túlérzékenység jellemzi. Leírta, hogy a vezető légutak teljes hosszában a simaizomzat spazmusa jellemzi a betegséget, és ez a hörgőszűkület (obstrukció) más, mint az akut és krónikus hörghurut esetében (1. ábra). Jelentős megfigyelése volt az is, hogy az asztmás köpetben „binukleáris sejtek” (a nucleus, nucleolus és a sejtfa fragmentumai) láthatók. Az eozinofil sejtek azonosítása 15 évvel később vált lehetségessé, miután Paul Ehrlich (2. ábra) kidolgozta a tetrabromfluoreszcein- (eozin)-festést. Salter a betegség kialakulásának hátterében neurális és vaszkuláris mechanizmusokat sejtett: „a bronchiális nyálkahártya gyulladása, ödémája az inger, amely a hörgőbeidegzés áttételével, azok kontrakcióját eredményezi”.

Az I. világháború idején az orvosi kutatás Európában lényegében megszűnt, de két ame-

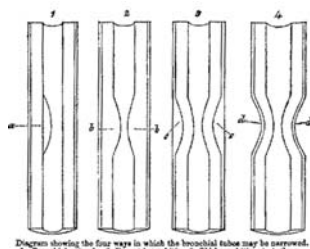


Diagram showing the four ways in which the bronchial tubes may be narrowed.

1. ábra. A légúti obstrukció 4 változata H. Salter 1860-ban megjelent monográfiájában: 1. bronchiális váladékpangás („bronchial catarrh”), 2. gyullult akut hörghurut („recent bronchitis”), 3. idült hörghurut („old bronchitis”), 4. asthma bronchiale („asthma”)



2. ábra.
Paul Ehrlich (1854–1915)



3. ábra.
Francis Rackeman (1887–1973)

rikai Bostonban, Isaac Chandler Walker (1883–1950) a Peter Bent Brigham Kórházban és Francis Rackeman a Massachusetts General Hospitalban (3. ábra) folytatta az Európában megkezdett bőrpróbakísérleteket. Walker 1916-ban megfigyelte a pozitív bőrreakciót állatokból, élelmiszerekből, baktériumokból kinyert proteinnel szemben. A reakció ugyan nem volt egyöntetű, de a vizsgált betegek egyes csoportjainak elkülönítése a „protein-szenzitizáció” alapján meggyőzőnek tűnt. Rackeman feltételezte, hogy az asztma nem mindig allergiás természetű, és betegeit „extrinsic” és „intrinsic” típusokra osztotta fel. Mint írta: „az asztma kóreredete allergiás (extrinsic) és nem allergiás (intrinsic) egyaránt lehet. Az intrinsic/protein-inszenzitív betegek idősebbek, mint az allergiások, és érzékenyek lehetnek az orr- és orrmelléküregben, tonsillákban tenyésztő baktériumokkal szemben”. Feltételezte azt is, hogy a kórokozók „neutralizálása” specifikus vakcinákkal megszüntetheti az asztmát, és az extrinsic formában az anti-génkerüléssel vagy deszenzitizációval elérhető vagy megközelíthető a tünetmentesség.

Itthon Rackemann kortársa, Hajós Károly (1891–1976) ismerte fel a fertőző, bakteriális eredetű szenzitizáció jelentőségét. A bőrpróbák ugyan sem szelektívek, sem specifikusak nem voltak, és a vakcinák terápiás hatása sem

igazolta a várakozásokat, az előbbi elképzelés legalább 50 évig uralta az asztma kórfejlődésével kapcsolatos elképzeléseket.

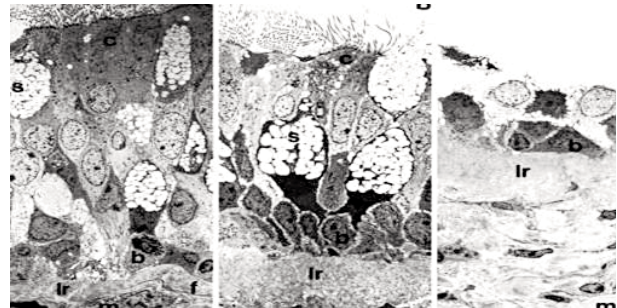
Asztmapatológia

Osler az asztmás köpet mikroszkópos vizsgálata alapján állította, hogy „az asztma a kishörgők gyulladása”. Meglepő, hogy Salter és Osler a bronchiális hiperreaktivitás mellett a légúti rendszer és tüdőszövet „szerkezeti átépüléséről” (simaizom-hipertrófiáról, a hörgőfal megvastagodásról, „mátrix-depozícióról”) is beszél, ezzel a légúti „remodelling” mai értelmezését előlegezték meg.

Sokan megfigyelték, hogy magas morbiditása ellenére az asztmahalálozás ritka. Huber és Koessler 21 asztmában elhalt beteg tüdejét tanulmányozta, és rögzítette a jellemző morfológiai eltéréseket: nyákimpaktáció a hörgőkben, a bronchusfal megvastagodása, simaizom-hipertrófia, a submucosa ödémája, eozinofil, neutrofil és lymphocytás infiltráció (4. ábra).

Az asztma immunbiológiájával kapcsolatos felfedezések sora: Dale és Laidlaw 1911-ben ismertették a hisztamin szerepét az anaphylaxiás shock kiváltásában, majd Prausnitz és Küstner 1921-ben azonosítottak egy passzívan átvitelhető reagint, Kellaway és Tretwie nevéhez fűződik a slow reacting substance of anaphylaxis (SRS-A) felfedezése (1940), Ishizaka és munkatársai azonosították az immunglobulin-E-t, végül Bengt Samuelsson 1979-ben bizonyította, hogy az SRS-A azonos a ciszteinil-leukotriénnel (LTC₄, LTD₄ és LTE₄), amelyek receptor-antagonistái később fontos szerepet kaptak az asztma terápiájában. Az allergén és immunglobulin-E kapcsolódása hisztamin és leukotrién felszabadulását okozza a korai asztmás reakcióban, míg a késő fázisban megjelenő citokinek és kemokinek a gyulladáshoz vezető leukocyták toborzását vezénylik.

Jóllehet asztmásokon 1914 óta végeztek bronchoszkópos vizsgálatokat, a biopsziás minták szövettani vizsgálatát 1985-ig nem közölték. Ez évben Laitinen és munkatársai tanulmánya alapján bizonyítottá vált, hogy az asztma összes súlyossági csoportjában, klinikai remisszióban is perzisztáló gyulladás zajlik a légúti nyálkahártyában. Ez a felismerés alapjaiban változtatta meg az asztmával kapcsolatos szemléletet: az akut, súlyos görcsro-



4. ábra. A normális és asztmás légúti nyálkahártya összehasonlítása (Huber H. L., Koessler K. K.: *Arch Int Med* 1922, 30: 689-760)

hamokat megelőzendő a beteg folyamatos, fenntartó gyulladáscsökkentő kezelésre szorul. Mindennek folyamánya az asztmás légúti gyulladás részleteinek, a perzisztáló gyulladás és a légúti, valamint tüdőparenchyma-degeneráció (remodelling) kapcsolatának intenzív tanulmányozása lett. Ez időben terjedt el az asztma szinonimájaként a „desquamitív eozinofil bronchiolitis” megjelölés, amíg nem vált nyilvánvalóvá, hogy az asztmások egy részénél nincs eozinofil-dominancia, az asthma bronchiale keretdiagnózis, igen eltérő fenotípusok együttese.

A II. világháborút követő évek a tüdőfunkciós diagnosztika jelentős fejlődését hozták, így az asztmás légzésmechanika részletei ismertté váltak. Gyakorlati szempontból az 1960–70-es évek legfontosabb fejleménye az volt, hogy a kilégzési csúcsáramlásmérés és akut asztmás roham alatti vérgázanalízis világszerte elérhetővé vált, a légzési krízisállapotok megelőzése és ellátása javult.

A légúti hiperreaktivitás mérését 1946-ban Curry vezette be, aki emelkedő adagban inhalált hisztammal vizsgálta a légúti válaszkésztséget (reaktivitást) egészséges csoportban és asztmában. A módszer később fontos kutatási eszközzé vált. 1970 óta különböző stimulusok (allergének, fizikai terhelés, vírusinfekciók stb.) befolyását vizsgálták a bronchiális hiperreaktivitásra. A terület ma is intenzív kutatás tárgya, mivel az ún. dózis-funkcióváltás diagram lefutása a légúti simaizom viselkedésének fontos jellemzője. Egy nem asztmás személy hörgőrendszere még extrém magas hisztamin-/acetilkolin-adagok belégzése esetén sem reagál úgy, mint az asztmás: itt gyors, akár teljes légúti záródást, fatális kimenetelű légzészavart eredményező spasmus alakulhat ki, amelynek hátterét ma sem ismerjük.

A terápia fejlődése

Az elmúlt 30 évben a betegség klinikai képe átalakult: súlyos, elhúzódó, az életet fenyegető asztmás légzéscsökkentést alig látunk, az enyhe/középsúlyos esetek többségükben tünetmentessé tehetőek. Az utóbbi változást az asthma bronchiale mortalitási „csúcsai” előzték meg az ipari világban, amelynek következtében intenzív kutatás indult az asztmás légúti betegség kórtanának tisztázására. Kínában 5000 éve használják a ma-huang (Ephedra sinica) ephedrin tartamú izomrelaxáns teát az asztma kezelésére. Az adrenalinhoz hasonló β -receptor-agonista isoprenalint az 1940-es években kezdték alkalmazni az akut asztmás hörgőspazmus oldására, a gyógyszer túladagolása vezetett az asztmás halálozás előbb említett drámai emelkedéséhez.

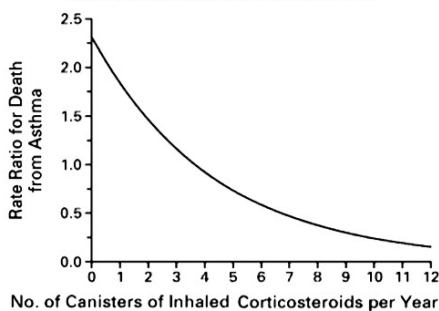
Az „eozinofil bronchiolitist” a tüneti hatású β -szimpatikomimetikumok nem befolyásolták. Hatásos gyulladáscsökkentő kezelésre 1950–52-ben nyílt lehetőség az orális kortikoszteroidokkal (de a tartós szteroidkúrák okozta mellékhatások gyakran súlyosak voltak).

Végül, a 20 évvel később bevezetett inhalációs kortikoszteroidok, mint az asztmás bronchiolitis igen hatásos gyógyszerei, „szelídítették” meg a betegséget (5. ábra). Jellemző, hogy a lokális hatású, szisztémás mellékhatásokat csak nagy adagban okozó inhalációs kortikoszteroidok csak lassan, 15–20 év alatt váltak az asztma meghatározó, fenntartó („kontroller”) gyógyszereivé (6. ábra).

Legújabbban az asztmát „szisztémás betegségnek” tekintik. Az allergiás rhinitis kétségtelenül gyakran szövődik asztmával, és az aller-

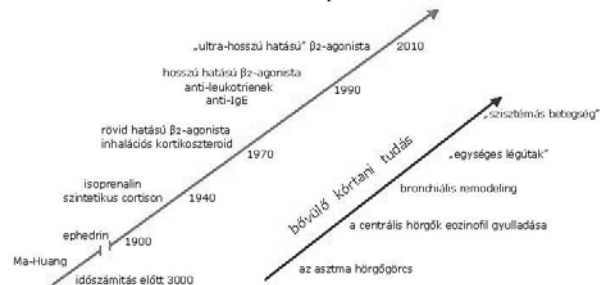
Az asztmás halálozás és az inhalációs kortikoszteroid-fogyasztás összefüggése

Suissa S. és mtsai. N Engl J Med 2000; 343: 332-336.



5. ábra. Az asztmás halálozás és az inhalációs kortikoszteroid-fogyasztás összefüggése (Suissa S. és mtsai: N Engl J Med 2000, 343: 332-336)

Asztma bronchiale: változó kórtani ismeretek és terápia



6. ábra. A kórtan és a terápia összefoglalása

giás nátha hatásos kezelése a társult asztma tüneteit is enyhíti. Bizonyított az is, hogy az asztmához gyakran társulnak gyulladásos bélbetegségek (különösen colitis ulcerosa). A kardiovaszkuláris szövődményeket főként az elhúzódó hatástartamú β -receptor-agonista-kezeléssel hozzák összefüggésbe, de egyes vizsgálatok szerint az asztmás légúti betegséghez kapcsolódó, az egész szervezetet érintő hatások növelik a kardiovaszkuláris szövődmények kockázatát asztmában.

Az inhalációs kortikoszteroidok az asztmás légúti gyulladás igen hatásos gyógyszerei ugyan, de az aeroszolok mély légúti penetrációja tökéletlen és a nem kortikoid dependens inflammációs mechanizmusokat sem befolyásolják. A ciszteinil leukotriének a perifériás bronchiális gyulladás fontos mediátorai asthma bronchialeban. Hatásuk sokrétű: ödémaképződés a légútakban, gyulladásos sejtek inváziója a hörgőfalban, fokozott intrabronchiális váladéktermelés, a T-sejtek fokozott apoptózisa, eozinofilsejt-regeneráció, a hörgők simaizomzatának hipertrofiája és hiperpláziája. A leukotriének okozta gyulladás kortikoszteroidokkal nem mérsékelhető, ezért az asztmások akár 30–50%-a, a „reziduális” klinikai panaszok alapján ilyen, inhalációs kortikoszteroid és anti-leukotrien kombinációval kezelendő.

Ajánlott irodalom

- Bousquet, J., Chanez, P., Lacoste, J. Y. et al.: Asthma: a disease remodeling the airways. *Allergy* 1992, 47: 3–11.
 Holgate, S. T.: Lessons learnt from epidemic of asthma. *Q J Med* 2004, 97: 247–257.
 Reddel, H. K.: Goals of asthma treatment: how high should we go? *Eur Respir J* 2004, 24: 715–717.
 Diamant, Z., Diderik Boot, J., Virchow, Ch.: Summing-up 100 years of asthma. *Resp Med* 2007, 101: 378–388.

DR. BÖSZÖRMÉNYI NAGY GYÖRGY