Alapító főszerkesztő:
© Prof. Dr. Kiss István †

Felelős szerkesztő:
Prof. Dr. Székács Béla

Szerkesztőségi titkár:
Dr. Majercsik Eszter

Szerkesztőségi tagok:
Dr. Besenyei Attila, Dr. Ferencsik Mária, Dr. Lelbach Ádám, Dr. Pétervári Erika

A szerkesztőbizottság tiszteletbeli elnöke:
Prof. Dr. Beregi Edit

A szerkesztőbizottság elnöke:
Prof. Dr. Bakó Gyula

Szerkesztőbizottsági tagok:
Dr. habil Benkő Sándor, Dr. Boga Bálint, Prof. Dr. Császár Albert, Dr. Császár Tamás,
Dr. Egervári Ágnes, Dr. habil Imre Sándor, Prof. Dr. Iván László, Prof. Dr. Koller Ákos,
Dr. Martony Zsuzsanna, Dr. Meisner Péter, Prof. Dr. Nyakas Csaba,
Prof. Dr. Székely Miklós, Prof. Dr. Telekes András, Dr. Zékány Zita, Dr. Zöllei Magdolna,

IDŐSGYÓGYÁSZAT
© Magyar Gerontológiai és Geriátriai Társaság folyóirata

ISSN 1418 477X

Az IDŐSGYÓGYÁSZAT Szerkesztőségének címe:
SE, Geriátriai Tanszéki Csoport, 1115 Budapest, Tétényi út 12-16.

Felelős lapkiadó: Gál Tibor, Creo Kft. *1133 Budapest, Ipoly u. 30.*

Szerzői jog és másolás. Minden jog fenntartva. A folyóiratban valamennyi írásos és képi anyag közlési joga a szerkesztőséget illeti. A megjelent anyag, illetve annak egy részének bármilyen formában történő másolásához, ismételt megjelentetéséhez a szerkesztőség hozzájárulása szükséges.

Tartalomjegyzék

GONDOLATOK AZ OLVASÓHOZ

Székács Béla 35

BÚCSÚBESZÉD

Székács Béla Búcsú Kiss István Professzor úrtól 36

KÖZLEMÉNYEK

Szegedi János, Kiss István†, Székács Béla Időskor és a veseelégtelenség, vesepótló kezelések 37

Benkő Sándor Miért csillapított a stresszválasz az öregedés során, avagy a dajkafehérje expresszió és a membránfluid-itás kapcsolata 42

Székács Béla, Martony Zsuzsanna, Besenyei Attila Mulasztások, döntési dilemmák, hibák az időskori hipertónia kórismézésében, kezelésében 48

Adam Lelbach Neue Sicht auf die palliative Krankenversor-gung in Deutschland – Gespräch mit IKH Auguste Prinzessin von Preußen 54

Lelbach Ádám: Új szemlélet a palliatív betegellátásban Németországban – beszélgetés Auguszta német királyi hercegnővel 56

Mikes Zoltán A szlovákiai gerontológia-geriátria története 59

Lelbach Ádám Pezsgő tudományos élet a Tátrában – tudósítás a XVII. Szlovák Geriátriai Kongresszusról és 44. Gressner Napokról 61

Csiki Zoltán, Papp-Bata Ágnes, Mile Marianna, Szakály Zoltán A probiotikumok alkalmazása időskorban – egészségügyi megfontolások és piaci helyzetkép 63

Besenyei Attila, Martony Zsuzsanna Témaáttekintés az Alzheimer-kór legújabb kutatásaiból 68

Akkreditált képzés 18GNET 71

SZERZŐI ÚTMUTATÓ

Az Idősgyógyászat folyóirat szerzői útmutatója 72

Gondolatok az olvasóhoz

Tisztelt olvasó!

Az Idősgyógyászat folyóirat 2018 évi 2. számát tartja kezében. Ez a szám részünkre szomorúan sajátos lett, mert egyben tisztelgést is képvisel a közelmúltban a már régóta sokasodó, figyelmeztető orvosi jelek ellenére mégis mindenkit megdöbbentő hirtelenséggel elhunyt lapalapító főszerkesztőnk, Dr. Kiss István egyetemi tanár rendkívül sokrétű, jó néhány orvosszakmai profilt magába foglaló tudományos, szakmai, szakmapolitikai tevékenysége előtt.
Szorosan személyéhez és sokoldalú tevékenységéhez kötődő szerkesztőségi tisztelgés ez a lapszám, mert az első, a Szegedi János, Kiss István, Székács Béla nevekkel fémjelzett cikk kéziratát társszerzőként még át is tudta tekinteni végső finomításokra az elhunyt és az idült veseelégtelenség téma amúgy is szorosan kötődött sok évtizedes tevékenységéhez. Ő is tanúja lehetett annak az óriási hazai fejlődésnek, ami révén a nagy hatékonyságú művese kezelések az időskorúak számára is lehetővé váltak. Szerkesztőbizottsági tagunk, Benkő Sándor egyetemi tanár, a Vigh László akadémikus úr által vezetett szegedi kutatócsoport klinikus tagja, újabb dajkafehérje kutatási eredményeket mutat be elhunyt főszerkesztőnk tiszteletére. A hipertónia kutatásban és szakmapolitikában több évtizeden át történt együtt dolgozásra emlékezve a szerkesztő munkatársaival az időskori hipertóniával kapcsolatosan számos orvosi csapda és tévedési lehetőséget, kellő átgondolásokat igénylő terápiás dilemmákat tár fel klinikai közleményében. Szerkesztőségi kollégánk, Lelbach Ádám docens 2 igen érdekes riporttal jelentkezik. Egyrészt színes beszámolót ad a Szlovák Geriátriai Társaság idei kongresszusáról, ahol meghívott előadóként vett részt. A másik riport pedig egészen különleges és kiemelkedő protokolláris megtiszteltetést jelent tudományos társaságunk lapjának, hogy ez a mi oldalainkon jelenhetett meg. Hogy miért, az a jelen lap példány közepén fog kiderülni az olvasó részére! A korábbi, Iva Holmerova professzor általi hasonló cseh áttekintés után – már mintegy „hagyományként" – most megismerkedhetünk a Szlovák Geriátriai Társaság történetével a társaságot sok éven át vezető Mikes Zoltán professzor és Krajcik Stefan docens tollából. A debreceni egyetem geriátriai és gasztroenterologiai szakorvosi profilú habilitált docense, Csiki Zoltán a bélrendszerünk mikrobiom világának és a probiotikumok robbanásszerűen bővülő ismeretanyagát tekinti át. Az „i" betűre a pontot ebben a lapszámunkban dr Besenyei Attila szerkesztőségi tagunk és Dr. Martony Zsuzsanna főorvos teszi fel, az Alzheimer betegség korai diagnosztikai lehetőségeit pásztázva.

2018. július

Prof. Dr. Székács Béla
felelős szerkesztő

Ezen folyóiratszámunk megvalósulásához nyújtott segítségéért köszönetet mondunk:

Dr. Berecz Rolandnak
Dr. Gerl Adriennek
Nagyné Dubay Évának
Wallrabenstein Péternek

Dr. Székács Béla ny. egyetemi tanár, tiszteletbeli MGGT elnök búcsúbeszéde a Magyar Gerontológiai és Geriátriai Társaság vezetősége, a Geriátriai és Krónikus betegellátás Szakmai Kollégium Tanácsa közös ülésén

Tisztelt Gyászoló, búcsúzó Kollégáim!

Széles körben tisztelt dr Kiss István professzor, társasági elnökünk nincs többé… Azonban nekünk, a pályatársaknak szívében, tudatában Kiss István maradandóan tovább él. Száraz szakmai eredményességi adatok helyett emlékezetünkben alig fakulóan tovább fognak élni rendkívül színes személyiségi jegyei, kiváló vitakészsége, különlegesen hatékony szervezőképessége és lenyűgözően sokoldalú szakmai, szakmapolitikai, tudományos, oktatói aktivitásának legkülönbözőbb vetületei, amelyek a sors Damokles kardjának váratlan lesújtása ellenére korántsem torzóba, jóval inkább harmonikus egységbe sorakoznak. Egységbe, amelynek továbbfejlesztését ő viszont még bizton remélte, teli volt rövid és hosszú távú tervekkel.
A sors úgy adta, hogy Kiss István orvosegyetemi, és szinte áttekinthetetlen szélességű szakmai-szakmapolitikai pályafutása egy részének végig közeli tanúja lehettem: láthattam az 1970-es években István orvostanhallgatói szereplését az egyetemi közéletben, közelről érzékelhettem, milyen gyorsan sajátította el a II. sz. Belgyógyászati klinikán a klinikai betegellátás legfontosabb elemeit, tapasztalhattam fokozódó érdeklődését a nephrologia-hipertónia problémakörei iránt, tanúja lehettem Farsang Csaba professzor úr irányításával tett tudományos szárnypróbálkozásainak, majd korai sikereinek, sok-sok évvel később pedig személyének adhattam át a Semmelweis Egyetem Geriátriai Tanszéki Csoportjának vezetését, az Egyetemi Geriátriai oktatási grémium, majd a Gerontológiai-Geriátriai Társaság elnöki tisztét, hosszú időn át közelről szemlélhettem briliáns vezetői tevékenységét a Magyar Hypertonia Társaságban és a MOTESz-ben. Halála előtt 1 nappal még együtt bírálhattuk el az idősgyógyászati szakvizsgajelöltek felkészültségét. Újabb 1 nap múlva azonban már nem kerülhetett sor idősgyógyászati előadására a rá váró 120 orvostanhallgató előtt.
Pályafutásaink közelsége miatt így nem nehéz válaszolnom a végső búcsúkor egy alapkérdésre: mi magyarázta Kiss István professzor nagyívű szakmai, szakmapolitikai karrierjét, egyetemi-oktatói sikereit, megbecsültségét, a hazai veseelégtelen, illetve a hipertóniás betegek ellátásában kiemelkedő, sok évtizedes sikeres szerepét, mi magyarázta igen jelentős tudományos-továbbképző publicitását, melynek keretében 15 szakkönyv szerkesztésére/ társszerkesztésére, 142 könyvfejezet önálló, vagy társszerzői megírására került sor, valamint 700 hazai és nemzetközi, vese-hipertónia, népegészségügyi profilú tudományos, vagy továbbképző cikke látott napvilágot, 128-as kumulativ impakt faktorral, közel 1000 független idézettséggel, és hogyan jutott hozzá magas szintű szépirodalmi és kultúrtörténeti tájékozottságához?
Válaszom: alapvetően 3 pillér magyarázta mindezt, a sokoldalú tehetség, a sokirányú érdeklődés és a vasszorgalom.

Tisztelt Kiss Professzor úr, búcsúzik tőled más orvostudományi társaságokkal és volt egyetemeddel együtt a Magyar Gerontológiai és Geriátriai Társaság vezetősége, a Geriátriai és Krónikus betegellátás Szakmai Kollégium Tanácsa, az „Idősgyógyászat" szerkesztősége is, búcsúzunk mindnyájan…. kedves István, nyugodj békében, szívünkben tovább élsz.

Időskor és a veseelégtelenség, vesepótló kezelések

Dr. Szegedi János[1], Prof. Dr. Kiss István†[2], Prof. Dr. Székács Béla[3]

[1] B.Braun Avitum Hungary Zrt. Dialízishálózat, 2. sz. Dialízisközpont, Szabolcs-Szatmár-Bereg Megyei Kórházak és Egyetemi Oktatókórház, Jósa András Oktatókórház, I. Belgyógyászat, Nephrologia

[2] B.Braun Avitum Hungary Zrt. Dialízishálózat, 1. sz. Dialízisközpont; Szent Imre Egyetemi Oktatókórház, Nephrologia-Hypertonia Profil és Aktív Geriátriai Részleg; Semmelweis Egyetem Geriátriai Tanszéki Csoport

[3] Semmelweis Egyetem Geriátriai Tanszéki Csoport és Szent Imre Egyetemi Oktató Kórház Geriátriai és Gerontopszichiátriai Rehabilitációs Osztály

Összefoglaló

Az időskor, valamint az ezzel együtt járó időskori vesebetegség és veseelégtelenség jelentősége világszerte növekedett. Nőtt az időskorúak száma és aránya, a vesebetegség népbetegség lett. Napjainkban 600 millió 65 év feletti ember él a világon, előrejelzések szerint számuk 2025-re akár meg is kétszereződhet. Előrejelzések szerint 2060-ra minden harmadik magyar lakos 65 éves vagy idősebb lesz. A születéskor várható élettartam férfiaknál 1990-2016 között 7 évvel (1990-ben 65,13 év-2016-ban 72,2 év), nőknél 6,9 évvel (1995-ben 73,7 év-2016-ban 78,6 év) növekedett Magyarországon.
A krónikus vesebetegség a lakosság 10-14%-át érinti, az összes krónikus beteg 1%-a végstádiumú veseelégtelenségben szenved. 2016-ban a világon 3,52 millió beteg részesült vesepótló kezelésben (2,42 millió hemodialízis, 329.000 peritoneális dialízis programban volt kezelve, 704.000 transzplantált vesével élt). A krónikus veseelégtelenség rizikófaktorai között a kor, hypertonia, a diabetes mellitus és az obesitas kiemelkedő jelentőségű.
Időskorban a vese anatómiája, funkciója is megváltozik, lehetőséget teremtve a veseelégtelenség kialakulására. Világszerte emelkedik az idős, dializált vesebetegek száma. Ebben szerepet játszik, hogy emelkedik a várható élettartam, javul az életkilátás, az idős betegek megélik a veseelégtelenség állapotát. Nem hagyható figyelmen kívül az a tény sem, hogy nő a vesebetegség, veseelégtelenség okaként szereplő hypertoniás, diabeteses, obes időskori betegek száma.

Ma már a dialízis indikációjához csak szakmai indokok szükségesek. Az 1970-es években Magyarországon az időskor még kontraindikációját képezte a dialízisnek. A dialízis programban kezelt betegek átlagéletkora Magyarországon 2016-ban programba vételkor 62,6 év, december 31-én 61,5 év volt." Az incidens betegek között a 65 év felettiek aránya 58,9%, a 75 év felettiek aránya 28,2% volt A dialízis programban december 31-én kezelt prevalens betegek között a 65 év felettiek aránya 51,5%, a 75 év felettiek aránya 22,3% volt. A kezelt betegek között az időskorúak aránya régióként különbözik.
Az időskorú betegek esetében a beteggel, a hozzátartozókkal történt részletes megbeszélés alapján dönthetünk a vesepótló kezelés módjáról, a peritonealis, a hemodialízis, transzplantáció alkalmazásáról. Az időskorban megkezdett dialízis kezelés speciális ismereteket és team munkát igényel.

Az életkor ma már nem akadálya a vesetranszplantációnak. Időskorban is az élődonoros transzplantáció biztosítja a legjobb eredményeket.

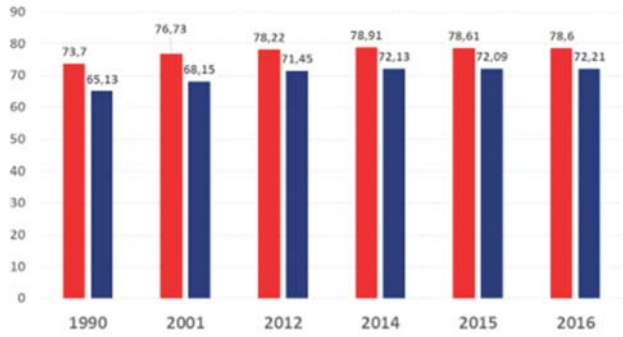
Kulcsszavak:
időskor, incidencia, prevalencia, veseelégtelenség, átlagéletkor, dialízisprogram

Az időskor jelentősége

Az időskorúak száma és aránya világszerte növekedett, a népesség fogyásával folytatódik a lakosság elöregedése. A férfiak magasabb halandósága miatt időskorban a nők aránya nagyobb. 2050-re az előrejelzések szerint a fiatalkorúak és középkorúak aránya csökken, az időskorúak aránya markánsan nő. A 19 év alattiak aránya 2050-re 19%, a 65 év felettiek aránya 26% lesz. 2060-ra minden harmadik magyar lakos 65 éves vagy idősebb lesz. A születéskor várható élettartamban megyénként különbségek vannak.

A születéskor várható élettartam 1990-2016 között, Magyarországon

1990-2016 között a születéskor várható élettartam nőknél 73,7 évről 78,6 évre, férfiaknál 65,13 évről 72,21 évre növekedett. *(1. sz. ábra)*



1. sz. ábra
Születéskor várható élettartam Magyarországon. Jelölések: férfiak (kék oszlopok) és nők (piros oszlopok) születéskor várható élettartama

A születéskor várható élettartam régiónként különböző. Nőknél legmagasabb Győr-Moson-Sopron megyében, legalacsonyabb Borsod-Abaúj-Zemplén megyében. Férfiaknál ezen mutató legmagasabb Budapesten, legalacsonyabb Borsod-Abaúj-Zemplén megyében *(2. ábra)*.

2. ábra
Születéskor várható átlagos élettartam területi megoszlása Magyarországon.

Időskor és a vese

A vese tömege fiatal felnőtt korban 250-270 gramm, a 8.-ik évtized után ez 180-200 grammra csökken. A csökkenés elsősorban a kéregállományt érinti. A glomerulusok száma csökken, nő a scleroticus glomerulusok részaránya (a 40-50 éves korban ez 1-2%, 70 éves korban 12%). Az életkor előrehaladtával a glomerulus kacsok lebenyezettsége csökken, a mesangiális sejtek száma nő, az epithel sejtek száma csökken. Csökken a renalis véráramlás (RBF). A vese véráramlása fiatal korban 1200 ml/perc, 80 éves korban ez már csak 600 ml/perc. Csökken a glomerularis filtrációs ráta (GFR) is. A GFR a 40-es évek után évtizedenként 8 ml/perc/1,73 m^2-rel csökken. A tubulusok változása miatt retenciós ciszták alakulnak ki, interstitialis fibrosis jön létre. Csökken a Na^+-visszatartás, a plazma renin-aldosteron szint, a vízkiválasztás és a cukor reabszorpciója *(2,3,4)*.

Krónikus vesebetegség és veseelégtelenség időskorban

A kor és a vesebetegség, veseelégtelenség gyakorisága összefüggést mutat *(5,6,7)*.

Minél idősebb valaki:

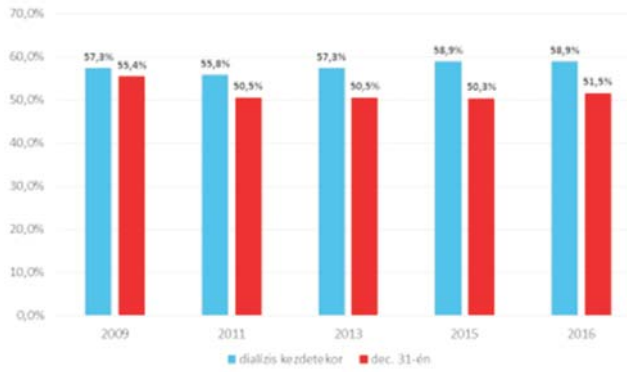
- annál nagyobb mérvű nefron pusztulást szenvedett el életében. Számtalan együtt, vagy egymás után ható faktor miatt romlik a GFR (a krónikus vesebetegség polietiológiás)
- gyakoribb a krónikus vesebetegség (CKD)
- gyakoribb az akut veseelégtelenség (AVE)
- gyakoribb a multimorbiditás (több gyógyszert szednek, több vizsgálaton/orvosi beavatkozáson esnek át)
- nehezebb az orvoshoz fordulás (a funkcionális status rosszabb, gyakori a más segítségére szorulás), gyakoribb a hospitalizáció
- nagyobb a vesepótló kezeléstől való félelem, gyakoribb a dialíziskezelés elutasítása
- az állapotromlás gyors lehet, gyakoribb a nem tervezett, akut dialíziskezelés (centrális vénás katéterek alkalmazásával)
- gyakoribb a korai halálozás, rövidebb az átlagos túlélés

Az életkor és az akut veseelégtelenség

Az időskorú populációban gyakoribb az akut veseelégtelenség minden formája, így a prerenalis veseelégtelenség (exsiccosis, túlzott diureticus terápia, ACE-gátló kezelés), a renalis veseelégtelenség (ACE-gátló+diuretikum, kemoterápia vesefunkció ellenőrzése nélkül, toxikus antibiotikumok, diagnosztikus beavatkozások, pl. kontrasztanyaggal történő CT) és a postrenalis veseelégtelenség is (prosztata hypertrophia, nőgyógyászati és rectum daganatok).

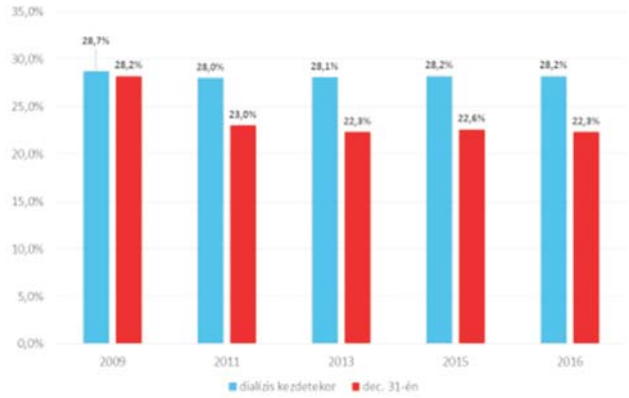
Időskor és a végstádiumú veseelégtelenség

A dialízis progamban kezelt incidens betegek között a 65 év felettiek aránya 2009-2016 között mérsékelten emelkedett, a prevalens betegek között csökkent *(3. sz. ábra)*.



3. sz. ábra
A dialízis programban kezelt betegek között a 65 év felettiek aránya Magyarországon
Jelölések – kék oszlopok: dialízis kezdetekor; piros oszlopok: az adott év végén

A 75 év felettiek aránya úgy az incidens, mint a prevalens betegek között 2009-2016 között csökkent *(4. sz. ábra)*



4. sz. ábra
A dialízis programban kezelt betegek között a 75 év felettiek aránya Magyarországon
Jelölések -- kék: dialízis kezdetekor; piros:az adott év végén

Megbeszélés

Az időskorú populáció arányának növekedésével a vesebetegségek gyakorisága is nő, ez felhívja a figyelmet a szűrések fontosságára. Az új diagnosztikus és gyógyszeres beavatkozások szövődményeként egyre több esetben kell számolni az időskorú betegeknél a veseszövődmények kialakulásával, ezért fontos a különböző vizsgálatok előtti GFR ellenőrzése. Az időskorú multimorbid betegek számának, arányának növekedése várható. Ezen betegek ellátásában a dialíziskezelés és a palliatív, konzervatív kezelés minden esetben egyedi, személyre szabott döntést igényel. Megfelelő konzervatív kezeléssel a progresszió lassítható *(10,11,12,13)*. Míg az 1970 előtti években 50 év feletti életkorban már nem kerülhetett be veseelégtelen beteg művese kezelés programba, addig 2016 végén a hazai dializáltak felénél e 65 év felett kezdődött az életmentő dialízis kezelés. Ma már alapelv, hogy idős korban is biztosítani kell a betegek esélyegyenlőségét a nephrologiai ellátásban. Kanadai felmérések szerint a 18-44 év közötti betegek tízszer nagyobb eséllyel kaptak kezelést, mint a 85 évesek. A kezeletlen veseelégtelenség aránya ötször gyakoribb volt 85 év felettieknél, mint a 18-44 év közöttieknél.

Időskorú multimorbid veseelégtelen betegek ellátása kapcsán felmerülő etikai kérdések:

- A betegek részére a dializiskezelés ajánlása.
- A dializis helyett konzervatív kezelés ajánlása.
- A dializiskezelés abbahagyása.

A biológiai kor önmagában nem elégséges a klinikai döntésekhez, klinikai állapotukat tekintve ugyanis az időskorúak heterogén populációt képeznek. Gyakoribb a multimorbiditás, ezért árnyaltabb és individualizált megközelítés szükséges. Az időskorú betegek vesepótló kezelése speciális ismeretanyagot igényel (pl. kezelési mód megválasztása). Amerikai felmérések szerint a betegek döntéseikhez több információt igényelnek.
Az RPA (Renal Physicians Association) és az ASN (American Society of Nephrology) ajánlása szerint a dialízis megkezdésének, illetve visszautasításának kapcsán a beteg, a hozzátartozó és az egészségügyi ellátó személyzet szoros együttműködése szükséges. Az orvos a kompetens a diagnózist, prognózist, a kezelés szakmai szempontjait illetően. A beteg értékrendjét figyelembe véve saját érdekében egyedül a beteg képes megfelelően ítélni, ezért őt minden döntésbe be kell vonni. A különböző betegek, különböző szintű tájékoztatást igényelnek. Megkerülhetetlen feladat a nephrologusok számára, hogy a dialízis megkezdésének és abbahagyásának kérdésével intenzívebben, részletesebben, nagyobb körültekintéssel és individualizált megközelítéssel foglalkozzanak időskorban *(14,15,16,17,18,19,20)*. Igénybe kell venni a különböző prognosztikai módszereket (Charlson Komorbiditási index, Davies, Khan-index, ESRDS-index).

Fontos, hogy a klinikusok, a betegek és azok családjai minél több ismeret birtokában hozzanak minél jobb döntést arról, hogy:

- a dialízis javít-e a kilátásokon, az életminőségen, csökkenti-e a kóros tüneteket,
- vagy a csekély remélt haszon mellett új kockázatokat is rejt, ezért inkább a konzervatív kezelés („palliativ care") választandó?

A jól informált, jobb funkcionális statussal, jobb életminőséggel, kevesebb kísérő betegséggel rendelkezők számára a dialízis a megfelelő kezelés. Ha több a komorbiditás, alacsony a funkcionális status, rosszabb az életminőség – nagyon szegényes a kimenetel, konzervatív terápia javasolt.
Amennyiben a beteg dialízis kezelésre alkalmas, dönteni kell a dialízis kezelés módjáról, figyelembe véve az előnyöket és hátrányokat. *(1. táblázat)*

Peritonealis dializis	Hemodializis Vesetranszplantáció
Előnye: - nem kell másnaponta kezelésre járni, - nincs szükség vérnyerésre, - folyamatos detoxikálás, - szabadabb diéta (fehérje 1,5 gr/tskg) - jobb rehabilitáció, életminőség.	Előnye: - a beavatkozásokat nem a beteg végzi, - idős beteg lehetősége a lakás elhagyására, társaságra.
Hátránya: - a beteg vagy hozzátartozó végzi a kezelést, hygiénés, környezeti feltételek biztosítása.	Hátránya: - jó vérnyerési lehetőség szükséges, - másnaponta kezelésre kell járni, -szigorúbb diéta (fehérje 1,2 gr/tskg)

1. táblázat: Vesepótló kezelés lehetőségei, előny/hátrány

A dialízis kezelés megtagadása, vagy felfüggesztése ajánlott abban az esetben, ha a döntéseinek következményeivel tisztában levő beteg, a teljes körű tájékoztatás után úgy dönt, hogy visszautasítja a kezelést, ha a jelenleg döntésképtelen beteg ilyen értelmű írásbeli kijelentést tett a múltban, ha ilyen döntést hoz a beteg törvényes képviselője.
A dialízis kezelés elutasítása nagyon fontos kérdés idősek esetén is, a mindennapi gyakorlatban még nem követjük megfelelően az ezzel kapcsolatos és szükséges teendőket. Az USA-ban, időskorban a kezelés elutasítása gyakoribb, mint a kezelés megszakítása (utóbbi a dializáltak harmadik leggyakoribb haláloka). Egy kanadai felmérésben a betegek 25%-a – miután beszélt a nephrologussal – elutasította a dialízis kezelést. Kanadában a dialízis kezelés abbahagyása a dializáltak második leggyakoribb haláloka. Ausztrál felmérések szerint a betegek 14%-a elutasította a dialízis kezelést, a betegek 65%-ának eleve konzervatív kezelést ajánlottak. A családorvos, a társszakmák orvosai között a hatékony együttműködés fontos, véleményük pozitív és negatív hatású lehet a beteg döntésében *(21,22)*.

Fontos, hogy a helyzetek értékelésénél kizárható legyen a döntést befolyásoló esetleges társbetegség (depresszió) fennállása.
Minden urémiás beteg, aki valamilyen oknál fogva nem részesül dialízis kezelésben, palliatív kezelésben kell, hogy részesüljön. Ennek érdekében az ellátó teamnek (orvosnak, nővérnek, szociális munkásnak) meg kell tanulni a palliatív kezelés alapjait.
A veseátültetés 65 év felett is jelentősen javítja az életkilátásokat és az életminőséget. Az életkor ma már nem akadálya a transzplantációnak. Idős korban is az élődonoros veseátültetés biztosítja a legjobb eredményeket. Az USA-ban a> 65 éves populációban az élődonoros transzplantáció gyakorisága 14,1% volt. A transzplantáltak túlélése minden korban jobb, mint a dializáltaké. az 5 éves graft túlélés 65 éves kor felett 60,9%-nak bizonyult.
Az Eurotranszplant Senior Program jó esélyt biztosít az idős recipiensek transzplantációjához.

Irodalom:

1. Központi Statisztikai Hivatal, KSH 2016.
2. Nagy J. A klinikai nephrologia alapjai. Medicina Zrt. 2015. ISBN 978 963 226 537 7
3. Tonelli M, Riella M. Chronic kidney disease and the aging population. Rev Invest Clin 2014; 66(1): 7-11.
4. Szegedi J, Kiss I. Időskorú betegek dialízis kezelése. Hypertonia és Nephrologia 2015; 19(suppl.3): 70-72.
5. Tonelli M, Riella M. Chronic kidney disease and the aging population. Curr Opin Nephrol Hypertens 2014; 23(3): 199-203. doi: 10.1097/01.mnh.0000445745.47384.b8
6. Ellam T, Twohig H, Khwaja A. Chronic kidney disease in elderly people: disease or disease label? BMJ 2016; 352: h6559. doi: 10.1136/bmj.h6559.
7. Majercsik E. Multimorbiditás időskorban. Rehabilitáció 2016; 26(3): 126-128.
8. Noordzij M, Kramer A, Abad Diez JM, et al. Renal replacement therapy in Europe: a summary of the 2011 ERA-EDTA Registry Annual Report. Clin Kidney J 2014; 7(2): 227-238. doi: 10.1093/ckj/sfu007.
9. MANET Regiszter (2009, 2011, 2013, 2014, 2015). https://www.doki.net/tarsasag/nephrologia/info.aspx?sp=200&web_id=73E003840905327
10. Jassal SV, Watson D. Dialysis in late life: benefit or burden. Clin J Am Soc Nephrol 2009 4(12): 2008-2012. doi: 10.2215/CJN.04610709.
11. O'Connor NR, Kumar P. Conservative management of end-stage renal disease without dialysis: a systematic review. J Palliat Med 2012; 15(2): 228-235. doi: 10.1089/jpm.2011.0207.
12. Singh P, Michael J, Cohen GL, Unruh M. The Elderly Patient in Dialysis: Geriatric Considerations. Nephrol Dial Transplant 2014; 29(5): 990-996.
13. Brar R, Tangri N. Predicting Death without Dialysis in Elderly Patients with CKD CJASN 2015; 10(3): 341-343. doi: 10.2215/CJN.00610115.
14. Verberne WR, Geers AB, Jellema WT, et al: Comparative Survival among Older Adults with Advaced Kidney Disease Managed Conservatively Versus with Dialysis. Clin J Am Soc Nephrol 2016; 11(4): 633-640.
15. Canaud B, Tong L, Tentori F, et al. Clinical Practices and Outcomes in Elderly Hemodialysis Patients: Results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns study (DOPPS). Clin Am Soc Nephrol 2011; 6(7): 1651-1662.
16. Brown EA, Finkelstein FO, Iyasere OU, Kliger AS. Peritoneal or hemodialysis for the frail elderly patient, the choice of 2 evils ? Kidney Int 2017; 91(2): 294-303. doi: 10.1016/j.kint.2016.08.026.
17. Shih CJ, Chen YT, Ou SM, et al. The impact of dialysis therapy on oldr patients with advanced chronic kidney disease: a nationwide population-based study. BMC Medicine 2014; 12: 169. doi: 10.1186/s12916-014-0169-3.
18. Seckinger J, Dschietzig W, Leimenstoll G. Morbidity, mortality and quality of life in the ageing haemodialysis population: results from the ELDERLY study. Clin Kidney J 2016; 9(6): 839-848.
19. Jeloka T, Sanwaria P, Periera A, et al. Survival of elderly dialysis patient is not dependent on modality or „older" age. Indian J Nephrol 2016; 26(1): 23-26.
20. Foote C, Kotwal S, Gallagher M, et al. Survival outcomes of suppertive care versus dialysis therapies for elderly patients with end stage kidney disease: A systemic rewiew and meta-analysis. Nephrology (Carlton) 2016; 21(3): 241-253.
21. Dialysis in Older Adults. Ed by Misra M. Springer Science+Business Media, New York, 2016. ISBN 978-1-4939-3318-1 (Print) 978-1-4939-3320-4 (online).
22. Moss AH. Shared decision-making in dialysis: the new RPA/ASN guideline on appropriate initiation and withdrawal of treatment. Am J Kidney Dis 2001; 37(5): 1081-1091.

Miért csillapított a stresszválasz az öregedés során, avagy a dajkafehérje expresszió és a membrán-fluiditás kapcsolata

Prof. Dr. Benkő Sándor[1], Dr. Balogh E. Gábor[2], Dr. Péter Mária[2], Dr. Török Zsolt[2], Dr. Gombos Imre[2], Dr. Glatz Attila[2], Dr. Horváth Ibolya[2], Prof Dr. Vígh László[2]

[2]MTA SZBK Biokémiai Intézet, Molekuláris Stresszbiológiai Kutatócsoport, Szeged

Absztrakt

A Vígh László akadémikus által a Szegedi Biológiai Kutatóközpontban vezetett Molekuláris Stresszbiológia Csoport (amelynek külső munkatársa évtizedek óta Benkő Sándor) fő kutatási területe a biomembránok stresszadaptációs folyamatainak, valamint a sejtek stresszelhárító mechanizmusainak, azok hálózatos működésének és vezérlésének vizsgálata. A csoport munkatársai az elmúlt években eljutottak a "membrán szenzor" elv felismeréséhez. Ennek lényege, hogy sejtmembránjaink lipidmátrixának finom változásai képesek a stressznek kitett sejtek molekuláris hőmérőjének (stressz érzékelőjének) szerepét betölteni. A fentiek alapján vált jól magyarázhatóvá, hogy az öregedésünk során a sejtmembránjaink rigidizációja, molekuláris átrendeződése miképpen kapcsolható a fehérje homeosztázisban ("proteosztázisban") kulcsszerepet betöltő dajkafehérjéink expressziójának egyidejű csökkenéséhez, funkcióvesztéséhez. Ennek legnyilvánvalóbb bizonyítéka, hogy specifikus aberrált fehérjék által kiváltott ismert neurodegeneratív betegségek gyakorisága az öregedés során közismerten növekszik.

Felismerésünk további, gyakorlati hasznosítással bíró következményeként felfedeztünk olyan speciális, nem toxikus membránperturbereket (közöttük potenciális gyógyszerjelölteket) amelyek kiválthatják az ősi sejtvédő szereppel bíró dajkafehérjéink expressziójának normalizálását, lehetővé téve számos, degenerált proteosztázishoz csatolt (metabolikus, kardiovaszkuláris, neurodegenerativ, stb.) betegség megelőzését ill. gyógyítását, megnyitva az utat a célzott, stresszfehérje alapú gyógyszerterápiák kidolgozása felé.

Mit kell tudnunk a stresszfehérjékről vagy dajkafehérjékről?

A celluláris stresszválasz bizonyos elemei evolúciósan nagy mértékben konzerválódtak. A fehérjék egy csoportja a baktériumoktól kezdve az élesztőkön át egészen az emberig részt vesz az un. stresszválasz folyamatában. Ezek a minden sejtben előforduló, konzervált fehérjék alkotják a hősokk-, vagy stresszfehérjék (dajkafehérjék) családját. Felfedezésük Ritossa nevéhez fűződik, aki 1962-ben számolt be arról a megfigyeléséről, hogy hőstressz hatására a Drosophila lárvák politén kromoszómáin megváltozik a puffok mintázata [1]. A jellegzetes új puffok megjelenése azt jelezte, hogy hősokk hatására átalakul a génexpressziós mintázat, és új RNS molekulák jelennek meg a sejtekben. A hőstressz során indukálódó géneket hősokk géneknek, illetve a róluk szintetizálódó fehérjéket eredetileg hősokk fehérjéknek (Hsp) nevezték el. Azóta nyilvánvalóvá vált, hogy a hősokk gének kifejeződését a hőstressz mellett egyéb környezeti stresszhatások, és patológiás állapotok is befolyásolják. Ráadásul a közismert stresszhatások (kémiai, fizikai, biológiai, stb.) mellett a hősokk- (stresszfehérje, dajkafehérje) gének expressziója normál sejtfolyamatok – sejtciklus, hormonok, növekedési faktorok, az egyedfejlődés és a differenciáció, stb. – során is szabályozottan változik [2]. De miért is fontosak a fentebb tárgyalt hősokk, vagy stresszfehérjék?

A legkülönbözőbb, nem letális stresszhatások által kiváltott "adaptív stresszválasz" legfontosabb következménye, hogy eredményeképpen a sejtek egy ideig képesek megbirkózni jóval erőteljesebb stresszbehatásokkal is.

Stressz-edzésnek nevezzük a jelenséget, ha ugyanazzal a stresszorral szemben alakul ki a tolerancia, míg kereszttoleranciának azt, ha más stresszhatásokkal szemben is ellenállóbbá válik a sejt. A stressz-edzés és a kereszttolerancia kialakulásának közös alapja az, hogy stresszválasz során a különböző stresszhatások egy univerzálisan konzervált stresszfehérje készletet indukálnak/aktiválnak. Az indukálódott stresszfehérjék általános sejtvédő tulajdonságuk miatt (fehérje-, DNS védelem, szabadgyök befogás, stb.) ellenállóbbá teszik a sejteket a stresszszorok széles körére [3]. A legfontosabb stresszfehérjék funkciójukat tekintve molekuláris chaperonok (bár nem minden stresszfehérje molekuláris chaperon, vagy dajkafehérje), azaz olyan fehérjék, amelyek stabilizálják az instabil konformációjú fehérjéket, valamint elősegítik, hogy a nem megfelelően feltekeredett fehérjék felvegyék az in vivo aktív szerkezetüket [4].
A molekuláris chaperon tulajdonságú dajkafehérjék az alábbi folyamatokon keresztül játszanak kiemelkedően fontos szerepet a fehérje homeosztázis ("proteosztázis") fenntartásában: naszcens fehérjék feltekerése; fehérjék transzlokációja a sejtorganellumokba; fehérjék aktivitásának módosítása; inaktív, instabil szerkezetű fehérjék stabilizálása; fehérje komplexek összeszerelése; nem megfelelő komformációjú fehérjék újratekerése; fehérje aggregáció elleni védelem; fehérjék kijelölése degradációra; károsodott fehérjék elkülönítése. A dajkafehérjék tehát alapvetően járulnak hozzá ahhoz, hogy a stressz során károsodott fehérjék visszanyerjék működőképes állapotukat, vagy pedig lebontásra kerüljenek, ha a károsodás már nem helyrehozható. A dajkafehérjéket molekulatömegük alapján szokták csoportosítani (Hsp110, Hsp90, Hsp70, Hsp60, kis molekulasúlyú Hsp családok). Munkáink során kiemelkedő szereppel bírnak a Hsp70 és az ún. kis molekulasúlyú (sHsp), dajkafehérje család tagjai, ezeket az alábbiakban részletesebben is tárgyaljuk.

A Hsp70 családba tartozó dajkafehérjék az evolúció során az egyik legnagyobb mértékben konzerválódott proteinek. Az ún. "ko-chaperonjaikkal" együttműködve segítik a szubsztrát fehérjét a natív konformáció elérésében. Szubsztrátjaik alapvetően azok a fehérjék, amelyek a felszínükön hidrofób felületet hordoznak. Minden eukarióta sejtben legalább két Hsp70 fehérjét kódoló gén található. Emberben a Hsp70 családba 8 különböző Hsp70 homológot sorolnak. A homológok amellett, hogy eltérő szekvenciával rendelkeznek, expressziós mintázatukban és a sejten belüli lokalizációjukban is különböznek egymástól. A Hsp70-1A és Hsp70-1B fehérjék a klasszikus, indukálódó Hsp70 családtagok. A génjeik stressz indukálta kifejeződését a promóter régiójukban található ún. hősokk elemek (HSE) biztosítják. Érdekes, hogy ezek a gének nem nélkülözhetetlenek, mivel a „knock-out" egerek életképesek és termékenyek, de csökkent az ellenálló képességük különböző stressz-hatásokkal (például UV sugárzás, hősokk, iszkémia, szepszis, ozmotikus stressz, TNF) szemben, valamint a genom instabilitás mértéke is megnőtt. Az indukálható Hsp70 fehérjék túltermelése viszont a stresszorok széles körével szemben ellenállóbbá teszi a sejteket. A Hsp70-8, más néven a Hsc70 fehérje génje a 11. kromoszómán található. A gén a legtöbb szövetben konstitutívan fejeződik ki. A Hsc70 olyan alapvető funkciókat lát el, mint az újonnan szintetizálódott fehérjék feltekerése, fehérjék membránon keresztül történő transzlokációja, fehérje komplexek össze,- és szétszerelése, fehérjék aggregálódásának megakadályozása [5].

A kis molekulasúlyú hősokk fehérjék (sHsp) családjába igen változatos, 12-43 kDa molekulatömegű fehérjék tartoznak. Emberben tíz fehérjét sorolnak ebbe a családba, a családtagok közül azonban csak néhány, a Hsp27, Hsp22 és az αB-krisztallin, klasszikus értelemben vett hősokk fehérje, amelyek expressziója stresszhatások során indukálódik. A sHsp-k közös jellemzője, hogy egy közel száz aminosavból álló konzervált domént – α-krisztallin domén - tartalmaznak. A fehérjék N terminális karja és C terminális farok része azonban változatos szerkezetű. További jellegzetességük, hogy a sHsp-k változatos méretű (50 – 700 kDa) és dinamikus felépítésű homo - ill. heterooligomereket hoznak létre. Az oligomerek építőkövei a sHsp dimerek. A sHsp-k ATP-t nem igénylő molekuláris chaperonok. Hidrofób felszínükön keresztül kölcsönhatásba lépnek a részlegesen denaturálódott fehérjékkel, és megakadályozzák a fehérjék nem kívánatos irreverzibilis aggregációját. Az instabil, olvadt állapotú fehérjékkel nagy méretű sHsp-szubsztrát fehérje komplexet képeznek, és elősegítik, hogy ezek a fehérjék oldott állapotban maradjanak. Ezáltal az energia igényes chaperon rendszerek számára hozzáférhető formában tartják a szubsztrát fehérjéiket [5].

A dajkafehérjék expressziójának megértéséhez röviden utalnunk kell a legfontosabb stresszérzékelő mechanizmusokra. A klasszikus elképzelés szerint a denaturált fehérjék a legfontosabb stressz szenzorok. A Hsp-k funkciójából kiindulva számos szerző joggal feltételezte, hogy elsősorban a fehérjék károsodása, denaturációja szolgálhat primer jelként a fő transzaktivátor, a HSF1 aktivációjához és ezen

keresztül a Hsp-k indukciójához. A széles körben elfogadott „denaturációs modell" alapján a HSF1 aktivációja a következőképpen történik. Normál körülmények között a HSF1-et Hsp90/Hsp70 tartalmú chaperon komplexek tartják monomer, inaktív állapotban. A HSF1 ingázik a sejtmag és a citoplazma között. Stressz hatására megnő a károsodott fehérjék mennyisége, és a denaturálódott fehérjék "elszívják" a HSF1-től a chaperonokat. Ennek következtében a HSF1 felszabadul a chaperon gátlás alól, felhalmozódik a sejtmagban, és megtörténnek a HSF1 aktiváció egyes lépései. Később az egyre nagyobb mennyiségben termelődő Hsp-k és egy HSF1 kötő fehérje a HSF1-hez kapcsolódik, ami a trimerek disszociációjához, és az inaktív monomerek megjelenéséhez vezet. Ez végül a stresszválasz jól ismert lecsengését eredményezi [2]. Több adat is alátámasztja azonban azt az elképzelést, hogy a stresszhatások a fentiektől különböző útvonalakon keresztül is elindíthatják a hősokk választ. Egy lehetséges stressz szenzor a redox állapot változása, de tudjuk, hogy az RNS molekulák konformációjában bekövetkező változás is potenciális stressz szenzornak tekinthető. Ami a jelen munka szempontjából központi jelentőséggel bír, a fentiek mellett a membránok is részt vehetnek a stressz érzékelés folyamatában. Ahogy az alábbiakban tárgyaljuk, csoportunk korábbi, azóta bizonyított feltételezése alapján a sejtmembrán nem csupán a celluláris károsodás, és az adaptációs mechanizmusok egyik célpontja, de aktuális lipidösszetétele és fizikai állapota, ill. annak modulációja egyben központi szereppel bírhat a stressz szignál elsődleges érzékelésében, a stressz indukálta jelátviteli útvonalak aktivációjának szabályzásában. Élő sejtekben a membránok jellemzően a folyadékkristályos állapotot igyekeznek felvenni és megtartani, ami biztosítja a komponensek mozgékonyságát, a fehérjék működését, a membrán szemipermeabilitását, flexibilitását, azaz a membránfüggő folyamatok optimális végbemenetelét. Azonban a membránok igen érzékenyen reagálnak a környezeti hatásokra. A hőmérséklet ingadozásával átalakul a membránok fázisállapota és/vagy szerkezete, és a membrán összetételének függvényében gél, „hiperfluid" vagy nem kettősréteget alkotó, fordított hexagonális fázisok (HII) is létrejöhetnek. Ez alapvetően megváltoztatja a membrán dinamikai tulajdonságait és ezzel összefüggésben működőképességét is. A magas hőmérsékleti stressz (emberben a lázas állapot) növeli a membránkomponensek mozgékonyságát, a membrán egyre rendezetlenebbé válik, és az ún. hiperfluid fázisállapotba kerül. A hiperfluidizáció megváltoztatja a fehérjék komformációját, aktivitását, laterális eloszlásukat, a lipid tutajok ("raftok") szerveződését [6]. Az elmúlt években tételesen bizonyítottuk, hogy a környezeti behatások számos esetben valóban meghatározzák a membránok finomszerkezetét, módosítják a membránok fizikai állapotát, fluiditását. A változások hatására membránfüggő folyamatok aktiválódhatnak, így pl. bizonyos foszfolipáz enzimek másodlagos lipid hírvivő molekulákat szabadíthatnak fel. A hírvivő molekulák jelátviteli útvonalakat indítanak el (az inozitol-trifoszfát hatására $Ca2^{+}$ áramolhat a citoplazmatikus térbe), ami elvezethet a HSF1 aktivációjához és ezen keresztül a hsp gének indukciójához ("membrán szenzor hipotézis") [7]. A membrán szenzor hipotézis adaptációját az öregedési folyamatokra az alábbiakban mutatjuk majd be.

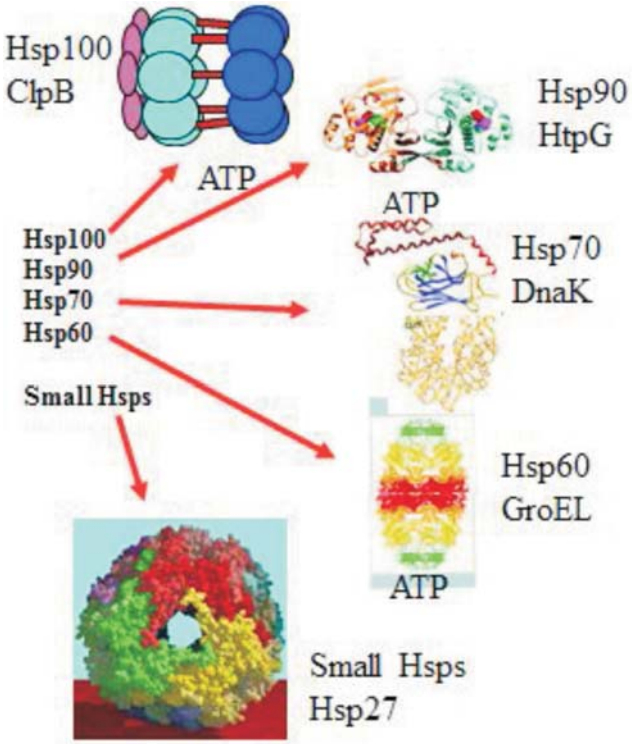
Végezetül, léteznek olyan gyógyszerjelölt molekulák, amelyek ún. Hsp „koinducerek", azaz önmagukban nem indukálják a Hsp-k termelődését, de jelenlétükben stresszhatások során nagyobb mértékű Hsp szintézis figyelhető meg. Ezek a molekulák széles körű terápiás alkalmazási lehetőséggel bírnak általános sejtvédő hatásuk miatt [8]. A hidroximsav bimoclomol pl. Hsp koindukáló hatását a HSF1 aktiváció fokozásán keresztül fejti ki [9], de érdekes módon adagolása nem fokozza a fehérjék denaturációjának mértékét. Viszont a negatívan töltött lipidekkel specifikus kölcsönhatásba lép, és megnöveli azok fluiditását [10]. Ezek alapján feltételezhető, hogy a bimoclomol és származékai a membránok szerkezetének módosításán keresztül képesek befolyásolni a Hsp indukciót és a stresszválasz folyamatát.

Miért fontosak a dajkafehérjék az öregedés során?

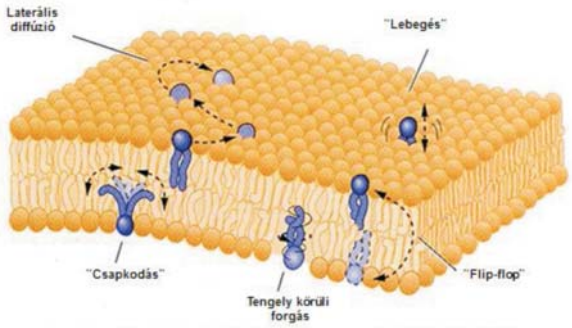
Mivel az öregedés következményeként sejtjeinkben "hibás" (pl. oxidatív stressz által sérült) fehérjék szaporodnak fel, ezért a megfelelő protein homeosztázis ("proteosztázis") fenntartását biztosító ún. dajkafehérjéink (molekuláris chaperonok) expresszsiója, működése az öregedési folyamatokban kulcsszerepet töltenek be. A stresszfehérje molekuláris chaperonok (pl. Hsp70, Hsp60, Hsp27) szintje ui. csökken az életkorral, ennek legjobb bizonyítéka, hogy az aberrált fehérjék által kiváltott, ismert neurodegeneratív betegségek gyakorisága öregedéssel közismerten növekszik [7; 11].

Csoportunk, az SzBK Molekuláris Stresszbiológia Csoportja új megközelítésben tárgyalta a fentieket. Munkáink során bizonyítottuk, hogy a sejtes stresszválaszadó képesség redukciója az öregedés

során szoros összefüggésben van a sejtmembránok finomszerkezeti ill. lipidösszetételbeli változásaival, a membránfluiditás csökkenésével.

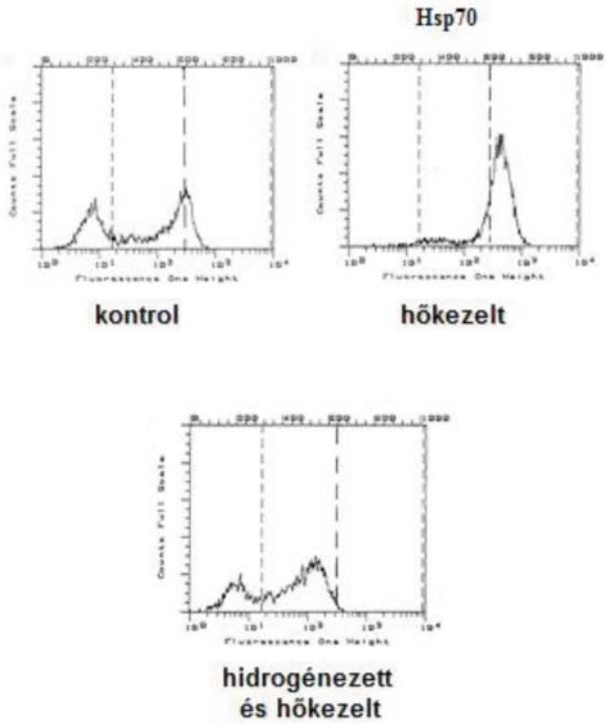


1. ábra
A legfontosabb dajkafehérje (stresszfehérje, vagy molekuláris chaperon) osztályok



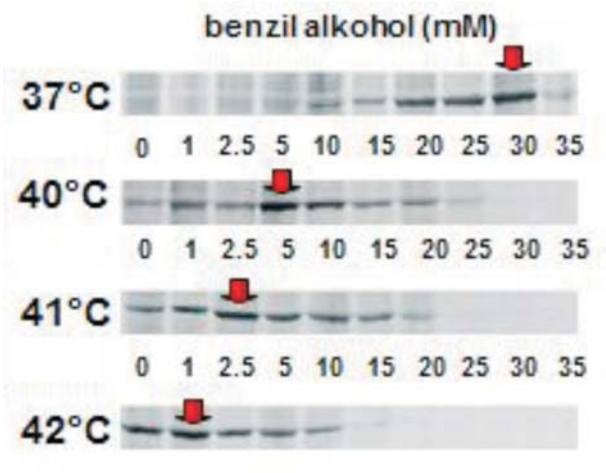
2. ábra
A lipid mozgásból kialakuló belső dinamika a membránfluiditás, ami az öregedés során csökken

A membránjaink "minősége" és a stresszfehérje (Hsp) válasz közötti kapcsolat felderítéséhez különböző in vivo membránmódosító eljárásokat (pl. katalítikus lipid hidrogénezés vagy kémiai fluidizáló ágensek használata) vezettünk be. Az általunk elsőként kidolgozott hidrogénezési technikával a sejtfelszíni membránok szabályozottan rigidizálhatók [12], az amfifil benzilalkohol (BA) a membránokat fluidizálja. Kísérleteink során a hidrogénezés élő sejteken jelentősen csillapította, míg a BA kezelés már izotermális körülmények között (37°C) is jelentősen aktiválta a Hsp70 dajkafehérje expresszióját.



3. ábra:
A K562 sejtek plazmamembránjának hidrogénezése (vagyis a membránfluiditás csökkentése) csillapítja a stresszfehérje választ

Összehasonlítottuk kvantitatív valós-idejű PCR-rel, hogyan változik a különböző hősokk gének expressziója membráneredetű stressz során, ill. különböző hőmérsékleteken. Az indukciók nagysága alapján a BA kezelés a 41°C-os ún. „enyhébb" (lázszerű) hősokkhoz áll a legközelebb, bár a kétféle stresszor hatása nem teljesen azonos. A membránperturbáció által módosítható stresszválasz univerzalitását jól igazolta, hogy azt a legkülönbözőbb sejtekben megfigyelhettük [13; 14; 15] és legújabban kiválthattuk a sejtmédiumból hozzáférhető lipidek arányának módosításával is [16]. A korábbiakban tárgyaltak szerint a hsp-gének stresszindukált expresszióját a HSF1 transzkripciós faktor irányítja a hsp-gén promóterekben található hősokk elemeken keresztül. A HSF1 membráneredetű stresszfehérje indukcióban betöltött központi szerepét alátámasztotta, hogy HSF1-et nem tartalmazó HSF1 -/- egér embrionális fibroblaszt sejtekben a hsp indukció nagyon kis mértékű a HSF1 +/+ sejtekhez képest.



4. ábra
Magas hő és a benzil-alkohol kezelések hatására egyaránt bekövetkezik a Hsp70 dajkafehérje indukciója

Annak tisztázása érdekében, hogy az élettani szempontból is nagyon lényeges hőstressz hogyan modulálja az elsődleges stresszérzékeléssel összefüggő membrán mikrodoméneket, karakterizáltuk a hő- és BA-indukálta stressz hatására bekövetkezett membrán-lipid változásokat [17].

A lipidtutaj képző tulajdonsággal rendelkező lipidek (koleszterol, ceramid és telített membránlipidek) ill. bizonyos lipid molekulaspecieszek akkumulációja jól megmagyarázta a korábban fluoreszcens mikroszkópiával tapasztalt rendezett plazmamembrán domének kondenzációját [14; 15]. Az átrendeződött lipid-raftokban lokalizált különböző membránfehérjék a lipidkörnyezetük változására úgy módosítottak bizonyos jelátviteli útvonalakat, hogy a plazmamembrántól a sejtmagba irányuló jeltovábbítás hősokk gének aktiválódásához vezetett.

Végezetül rá kívánunk világítani a stresszválasz itt vázolt membránelméletének [11; 18] néhány alkalmazási lehetőségére. Ezek között is kiemeljük azoknak az új, originális gyógyszerjelölteknek a kutatását, fejlesztését [19; 20; 21], amelyek a membrán,- ill. lipidkárosodással, valamint stresszválasz-adó képesség csökkenéssel együttesen járó ismert betegségeket (kettes diabétesz, neurodegeneratív betegségek, stb.) célozzák [22; 23] az ún. "membrán lipid terápia" elveit követve. A tudomány frontvonalát képező egy-molekula követéses mikroszkópia és a lipidomika kombinációjával új lehetőség nyílik az egyedi sejtek stressz-érzékelésének és stresszválaszának követésére, a szerzett stressz rezisztencia heterogenitásának vizsgálatára komplex szövetekben. Mód nyílik az így azonosított individuális sejtek különböző gyógyszerkészítményekre adott molekuláris és élettani szintű stresszválaszának tanulmányozására.
Ez a technológia végső soron megnyitja az utat a célzott, sejtszintű stresszfehérje alapú gyógyszerterápiák kidolgozása felé (20).

Irodalom:

1. Ritossa F.: A new puffing pattern induced by temperature shock and DNP in Drosophila. Experimentia 18: 571-573 (1962)
2. Morimoto R.I.: Regulation of the heat shock transcriptional response: cross talk between a family of heat shock factors, molecular chaperones, and negative regulators. Genes Dev. 12: 3788-3796 (1998)
3. Kültz D.: Molecular and evolutionary basis of the cellular stress response. Annu Rev Physiol. 67: 225-257 (2005)
4. Hartl F.U.: Molecular chaperones in cellular protein folding. Nature 381: 571-579 (1996)
5. Gierash L.M., Horwich A., Slingsby C., Wickner S, Agard D.: Structure and action of molecular chaperones: machines that assist protein folding in the cell. Series: Series in structural biology – Vol. 6, ISBN 981474932X, World Scientific, New Jersey, 2016.
6. Gombos I., Crul T., Piotto S., Güngör B., Török Z., Balogh G., Péter M., Slotte J.P., Campinga F., Pilbat A-M., Hunya Á., Tóth N., Literáti-Nagy Z., Vígh L. Jr., Glatz A., Brameshuber M., Schütz G.J., Hevener A., Febbraio M.A., Horváth I., Vígh L.: Membrane-lipid therapy in operation: The HSP co-inducer BGP-15 activates stress signal transduction pathways by remodeling plasma membrane rafts. PLoS One 6: Article Number: e28818. (2011)
7. Vígh L., Maresca B., Harwood J.: Does the membrane's physical state control the expression of heat shock and other genes? Trends in Biochem. Sci. (TIBS) 23: 369-374 (1998)
8. Vígh L., Literáti N.P., Horváth I., Török Zs., Balogh G., Glatz A., Kovács E., Boros I., Ferdinándy P., Farkas B., Jaszlits L., Jednákovits A., Korányi L., Maresca B.: Bimoclomol": A nontoxic, hydroxylamine derivative with stress protein-inducing activity and cytoprotective effects. Nature Medicine 3: 1150-1154 (1997)
9. Hargitai J., Lewis H., Boros I., Racz T., Fiser A., Kurucz I., Benjamin I., Vígh L., Penzes Z., Csermely P., Latchman D.S.: Bimoclomol, a heat shock protein co-inducer, acts by the prolonged activation of heat shock factor-1. Biochem. Biophys. Res. Comm. 307: 689-695 (2003)
10. Török Zs., Tsvetkova N.M., Balogh G., Horváth I., Nagy E., Pénzes Z., Hargitai J., Bensaude O., Csermely P., Crowe J.H., Maresca B., Vígh L.: Heat shock protein co-inducers with no effect on protein denaturation specifically modulate the membrane lipid phase. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 100: 3131-3136 (2003)

Irodalom:

11. Vígh L., Horváth I., Maresca B., Harwood J.L.: Can the stress protein response be controlled by "membrane-lipid therapy"? Trend Biochem. Sci. (TIBS) 32: 357-363 (2007)
12. Benkő S., Hilkmann H., Vígh L., Blitterswijk W.J.: Catalytic hydrogenation of fatty acyl chains in plasma membranes; effect on membrane lipid fluidity and expression of cell surface antigens. Biochim. Biophys. Acta 896: 129-135 (1987)
13. Balogh G., Horváth I., Nagy E., Hoyk Zs., Benkő S., Bensaude O., Vígh L.: The hyperfluidization of mammalian cell membranes acts as a signal to initiate the heat shock protein response. FEBS J. 272: 6077-6086 (2005)
14. Nagy E., Balogi Zs., Gombos I., Akerfelt M., Bjorkbom A., Balogh G., Török Zs., Maslyanko A., Fiszer-Kierzkowska A., Lisowska K., Slotte P.J., Sistonen L., Horváth I., Vígh L.: Hyperfluidization-coupled membrane microdomain reorganization is linked to activation of the heat shock response in a melanoma cell line. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 104: 7945-7950 (2007)
15. Balogh G., Maulucci G., Gombos I., Horváth I., Török Zs., Péter M., Fodor E., Páli T., Benkő S., Parasassi T., De Spirito M., Harwood J.L., Vígh L.: Heat stress causes spatially-distinct membrane re-modelling in K562 leukemia cells. PLoS One 6: Article Number: e21182 (2011)
16. Péter M., Balogh G., Gombos I., Liebisch G., Horváth I., Török Zs., Nagy E., Maslyanko A., Benkő S., Schmitz G., Harwood J.L., Vígh L.: Nutritional lipid supply can control the heat shock response of B16 melanoma cells in culture. Mol. Membrane Biol. 29: 274-289 (2012)
17. Balogh G., Péter M., Liebisch G., Horváth I., Török Zs., Nagy E., Maslyanko A., Benkő S., Schmitz G., Harwood J.L., Vígh L.: Lipidomics reveals membrane lipid remodelling and release of potential lipid mediators during early stress responses in a murine melanoma cell line. Biochim. Biophys. Acta – Mol. Cell Biol. Lipids 1801: 1036-1047 (2010)
18. Török Zs., Crul T., Maresca B., Schütz G.J., Viana F., Dindia L., Piotto S., Brameshuber M., Balogh G., Péter M., Porta A., Trapani A., Gombos I., Glatz A., Güngör B., Peksel B., Vígh L. Jr., Csoboz B., Horváth I., Vijayan M.M., Hooper P.L., Harwood J.L., Vígh L.: Plasma membranes as heat stress sensors: From lipid-controlled 3 molecular switches to therapeutic applications. Biochim. Biophys. Acta – Biomembranes 1838: 1594-1618 (2014)
19. Crul T., Tóth N., Török Zs., Balogh G., Gombos I., Gallyas F., Berente Z., Péter M., Glatz A., Hunya Á., Literáti-Nagy Zs., Vígh L. Jr., Mandl J., Sümegi B., Horváth I., Vígh L.: Hydroximic acid derivatives: pleiotrophic Hsp co-inducers restoring homeostasis and robustness. Curr. Pharm. Design 19: 309-346 (2013)
20. Escribá P.V., Busquets X., Inokuchi J.I., Balogh G., Török Zs., Horváth I., Harwood J.L., Vígh L.: Membrane lipid therapy: Modulation of the cell membrane composition and structure as a molecular base for drug discovery and new disease treatment. Prog. Lipid Res. 59: 38-53. doi: 10.1016/j.plipres.2015.04.003. Review. (2015)
21. Kasza Á., Hunya Á., Frank Z., Fülöp F., Török Z., Balogh G., Sántha M., Bálind Á., Bernáth S., Blundell K.L., Prodromou C., Horváth I., Zeiler H.J., Hooper P.L., Vígh L., Penke B.: Dihydropyridine derivatives modulate heat shock responses and have a neuroprotective effect in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis. 53: 557-571. (2016)
22. Hooper P.L., Balogh G., Rivas E., Kavanagh K., Vígh L.: The importance of the cellular stress response in the pathogenesis and treatment of type 2 diabetes. Cell Stress Chaperon. 19: 447-464 (2014)
23. Hooper P.L., Durham H.D., Török Zs., Hooper P.L., Crul T., Vígh L.: The central role of heat shock factor 1 in synaptic fidelity and memory consolidation. Cell Stress Chaperon 21: 745-753 (2016)

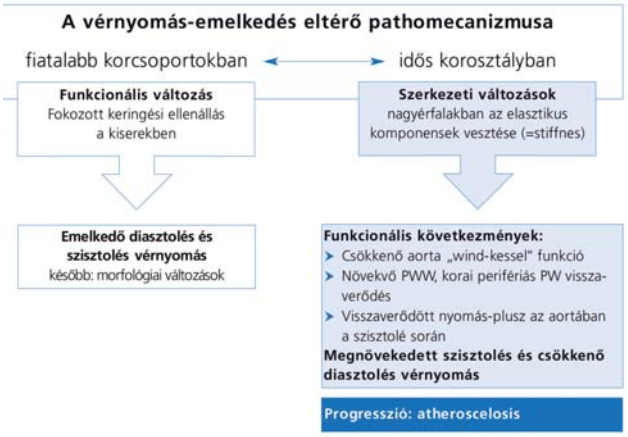
Mulasztások, döntési dilemmák, hibák az időskori hipertónia kórismézésében, kezelésében

Prof. Dr. Székács Béla[1,2], Dr. Martony Zsuzsanna[2], Dr. Besenyei Attila[2]

[1]Semmelweis Egyetem, Geriátriai Tanszéki Csoport, Budapest, [2]Szt. Imre Egyetemi Oktatókórház

Bevezető

A hazai népesség egyötödét jelentő 60 év feletti népességünk kétharmadában magas vérnyomás fennállása valószínűsíthető. E kórállapotot a nagyerek nagyfokú rugalmasságvesztése miatt az emelkedett szisztolés értékek dominanciája – vagy 80 év felett többnyire már maga az izolált szisztolés magas vérnyomás – és az egész szív-ér rendszeri reguláció, valamint kapacitás változó mérvű, egyedileg jelentősen eltérő zavarai és romlása jellemzik.
Az öregedő szervezetben kialakuló magas vérnyomást a fiatalkorival ellentétben maga a teljes érfa öregedése határozza meg *(1. ábra)*.

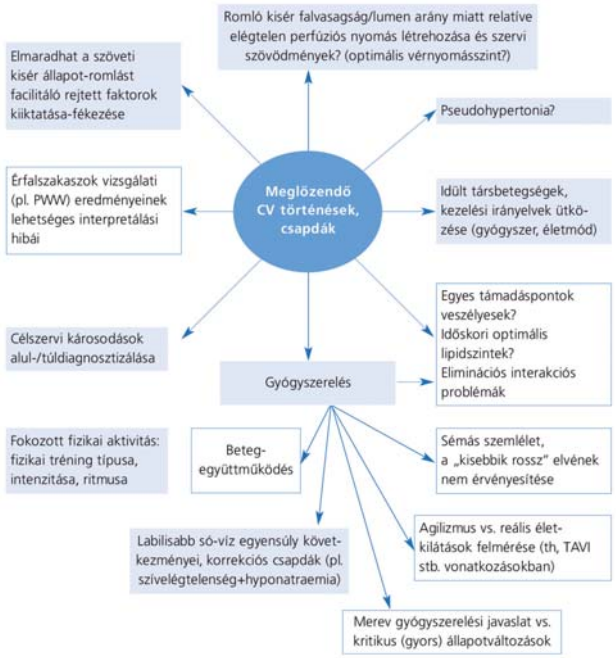


1. ábra
A fiatal és időskori magas vérnyomás eltérő patomechanizmusa

A progrediáló öregedés vaszkuláris morfológiai következményei dominánsan az aortát és a nagyerek proximális szakaszait érinti, de az ahhoz csatlakozó korfüggő módosulások a szöveti szintű nutritív mikro -cirkulációban is kialakulnak.
Sajátos kihívást jelent az időskori magas vérnyomásban szenvedő betegek ellátásában, hogy valamennyi szervrendszer, szerv, szövet, sejt folyamatosan öregszik, egyre jobban sérülékennyé válik, a belső és külső környezeti behatásokra adott válaszképességük egyre jobban beszűkül. Mindez szöveti szinten is jelentősen érinti a keringést. Arra, hogy mennyire komplex a keringési rendszerünk minden szakaszának öregedése, jó példa az is, hogy manapság az eddig „terra incognita"-nak számító interstitiumból az elvezetést biztosító venulák mellett még az innen startoló nyirokelvezetést biztosító alaki elemek életkorfüggő módosulásait is sikerült igazolni molekuláris biológiai módszerekkel történt kiegészítésekkel (1).
A jelen áttekintés nem annyira a hipertónia fiatalabb korosztályoknál is szokásosan tárgyalható és a hazai szakirodalomban kellő mértékben tárgyalt problémákra, mint inkább sajátosan korfüggően, az időskori betegek kóros vérnyomás-emelkedésének kellően körültekintő megítélésében, kezelésében, követésében gyakran mutatkozó hiányosságokra, döntési dilemmákra, tévedési lehetőségekre igyekszik fókuszálni. E betegeknél a magas vérnyomás ellátásában kiemelt szempont az is, hogy az érfa megöregedésén, sérülékenységén túlmenően az életkor előrehaladásával egyre jellemzőbb egyéb idült kórfolyamatok érvényesülése is, azoknak a keringési rendszert is jelentősen befolyásoló, szerteágazó következményeivel, amelyek viszont alapvetően befolyásolhatják az antihipertenzív kezelési stratégiát, egyes komponensek alkalmazhatóságát, sőt a kezelés értelmét is eldönthetik.

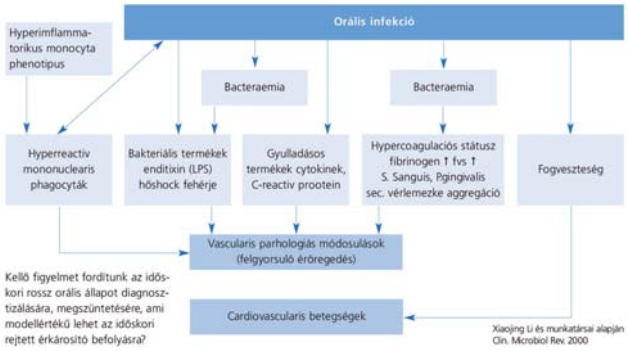
Az időskori hipertónia orvosi ellátása során előforduló mulasztások, döntési dilemmák, tévedések

Mik tehát az időskori hipertónia orvosi ellátása során igen gyakran előforduló mulasztások, döntési dilemmák, vagy éppenséggel tévedések *(2. ábra)*?
Elmulaszthatjuk olyan tényezők feltárását, számbavételét, kiiktatását, amelyek tovább fokozhatják, felgyorsíthatják az időskori hipertóniát kialakító és tovább rontó érfa-öregedést.
Mivel a rutin figyelem inkább a jól ismert metabolikus kockázati tényezők, életmód, esetleg az ugyancsak jelenlevő elhízottság nemkívánatos



2. ábra
Mulasztási-döntési dilemma- és hibalehetőségek összefoglaló bemutatása

befolyásának fékezésére-kiiktatására irányul, gyakran nem történik kellő figyelem fordítása jelentős keringési „gyulladásos közeget" is eredményezhető, részben akár rejtetten perzisztáló idült gyulladásos, fertőző mikrobákat tartalmazó góccsoportok kiiktatására. Az idült degeneratív mozgásszervi gyulladások, mint a generalizált ateroszklerotikus érfolyamatot potenciálisan ugyancsak elősegítő, azokat tovább facilitáló kihívások, már csak a panaszok miatt is kevésbé maradnak rejtettek. Ugyanakkor az idős betegek jelentős orális higiéniai problémáinak, gyakran rejtett szájüregi gyulladásos gócainak jelentősége a geriátriai kardiovaszkuláris ellátásban csak az utolsó években kap szerte Európában is kellő figyelmet. E gócok jelentőségére azok a kötelező szűrővizsgálatok is felhívták a figyelmet, amelyeket például az időskori katéteres aortabillentyű-beültetést megelőzően kell elvégezni. Azt, hogy mennyire fontos modellt jelentenek az orális higiéniai kihívások a gyulladásos mechanizmusú vaszkuláris károsodásokra, jól mutatja a *3. ábra* is.
A gyulladásos vaszkuláris patomechanizmus az ateroszklerotikus érkárosodás modellje is egyben, amely viszont az érfa öregedésének felgyorsulását is jelenti. Erre is igaz így Peter Nilsen professzornak az elmúlt években lépcsőzetesen felvázolt közismert EVA/ADAM összefüggés rendszere az érfal öregedéséről és az azzal összefüggő kórosan emelkedett vérnyomásról. Idősek esetében viszont az „EVA" túlnyomórészt már nem korai öröregedésnek (early vascular aging) lehetne értelemszerű



3. ábra
Periodontalis (és egyéb orális infekciókhoz) betegséghez társuló vaszkuláris károsodás patomechanizmusa

rövidítése, hanem kis terminológiai szójátékkal élve inkább a felgyorsult öregedésnek (enhanced vascular aging). Ugyanakkor, ha az ADAM-intervencióval (aggressive decrease of atherosclerosis modifiers), így például az orális higiéniai státusz rendezésével, a gócok felszámolásával sokat késlekedünk, akkor az már az érfa öregedésének felgyorsulását, a hipertóniás folyamat kritikus romlását, a felgyorsuló célszervkárosodást már alig tudja befolyásolni, fékezni az idős betegekben (2).

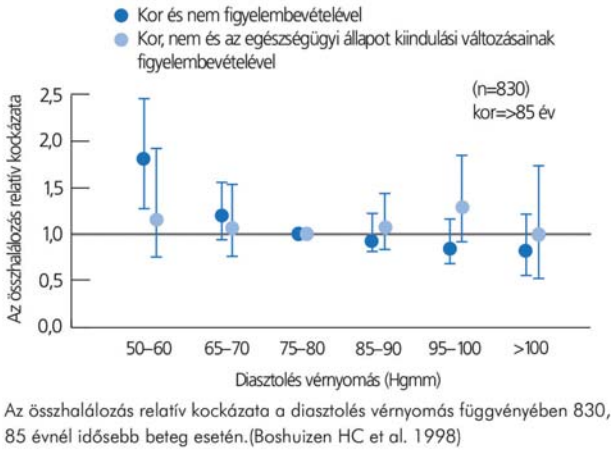
Romló kisér-falvastagság/lumen arány következményei

Romló kisér-falvastagság/lumen arány következményei miatt esetleg relatíve elégtelen szöveti perfúziós nyomást biztosítunk, így multilokális szervi szövődmények és más keringési mellékhatások fokozott veszélye alakulhat ki.
A szisztémás vérnyomás és a szöveti nutritív áramlás kapcsolatának ez a patofiziológiai megközelítése és a nagy-közép erek vérnyomása, valamint az aktuális szöveti kisér-állapot optimális viszonyáról feltett kérdés egységesen érvényes választ idős hipertóniásokra aligha kaphat, hiszen 65-70 év felett a korábbi korosztályokhoz képest még jobban kinyílik a biológiai olló. Ezt a kérdést a nagy bizonyíték alapú (de persze óhatatlanul különböző mértékben szelektált beteganyagú) tanulmányok a keményvégpontok értékelésével igyekeztek megválaszolni. A mai európai és hazai szakmai ajánlások is az optimális célvérnyomásra a vérnyomáscsökkentés és ezen keményvégpontok viszonyának sok szempontú értékeléseivel és több lépcsőben alakultak ki az elmúlt pár évtizedben *(4. ábra)*.
Fontos megemlíteni, hogy nem elhanyagolható különbségek maradtak a többnyire már ateroszklerotikus és arterioszklerotikus patológiai háttérrel bíró időskorú hipertóniásokról szóló, jórészt

MI LEGYEN A TERÉPIÁS CÉLÉRTÉK?	
➢ **65-80 év közötti életkor**	**<140/90 Hgmm**
[ESH-ESC 2009–2013 ajánlás: IIb C] 2013 ESH/ESC: comorbidities should be caredully evaluated before th. decision! Frailty!!!	
➢ **80 éves vagy a feletti életkor**	**<150 Hgmm szisztolés érték (150-140 Hgmm)**
[ESH-ESC 2013 ajánlás: IB] (a bizonyíték alapú módszerű, de következtetéseiben „behatárolt-sággal" is bíró YVET tanulmány alapján...)	

4. ábra: Az Európai és a Magyar Hypertónia Társaság irányelve az idős hipertóniás betegek vérnyomásának terápiás célértékeire

evidence base alapú, de logikai extrapolálásokkal is bíró szakmai ajánlásokban az optimálisnak megjelölt célvérnyomás, illetve a követendő, elsősorban a 80 év feletti vizsgáltakra semmilyen szelekciót nem alkalmazó, passzív követésre alapozott sokéves obszervációs követések eredményeiből (3) optimálisnak mutatkozó időskori célvérnyomás (<150 Hgmm vs. 155–160 Hgmm syst. érték) tekintetében. Éppen ezen különbségekre is tekintettel az európai és hazai irányelvek egyaránt figyelmeztetnek a társbetegségek, azok progressziójának, vagy már az előző életszakaszban is fennállt magas vérnyomás korábbi kezelési tapasztalatainak fokozott figyelembe vételére a mindig is egyénre szabandó orvosi terápiás döntés kialakításakor. Egyre jobban a figyelem fókuszába állítandó szempont a diasztolés nyomás 65 Hgmm alá csökkenésének elkerülése is *(5. ábra),* amely kiemelt tényező lehet a bal kamrai intramurális kisérkeringés elégtelenné válásában (4).



Az összhalálozás relatív kockázata a diasztolés vérnyomás függvényében 830, 85 évnél idősebb beteg esetén.(Boshuizen HC et al. 1998)

5. ábra
65 Hgmm alatti diasztolés nyomás esetén fokozódik az elhalálozás veszélye

Az eddigi óvatos megközelítéssel szemben új szempontot tesztelt a közelmúltban egy új tanulmány, a SPRINT (5): vajon az intenzív kezeléssel elért 120 Hgmm-nél alacsonyabb szisztolés vérnyomás célérték az eddigi magasabb értékeknél jobban biztosítja-e a legeredményesebb keringési célszervvédelmet?

A tanulmány eredménye ezt a hipotézist módosulva, 124 Hgmm átlagos szisztolés vérnyomásra alátámasztani látszott. Azon túlmenően, hogy a sajátos vérnyomásmérési technika 8-10 Hgmm-rel magasabb értéknek felelt volna meg a korábbi office-típusú vérnyomásmérések alkalmazása esetén, egyéb módszertani problémák, belső ellentmondások és az intenzív kezeléssel kialakult mellékhatások hosszabb távú jelentőségének aktuális megítélhetetlensége még nem teszi elfogadhatóvá azt, hogy a SPRINT valóban, kételyek nélkül hiteles értékelést és következtetéseket tett volna lehetővé az eddigieknél jóval alacsonyabb terápiás célvérnyomásszintek előnyére (6,7).

Pszeudohipertónia

Gyakorisága igen bizonytalan (5-30%) az elérhető szakirodalmi adatok alapján. Az arteria cubitalis és a hasonló nagyságrendű artériák érfalának extrém merevsége hamisan magasabb (akár 20-30 Hgmm-rel magasabb) vérnyomásértéket eredményez a mandzsettás kompressziót alkalmazó vérnyomásmérés kapcsán (8). Pszeudohipertónia gyanúját felvetheti a gyakorlatban az, hogy az igen magas vérnyomásértékek ellenére a keringési célszervek és a szemfenék kisartériáinak állapota is jóval kedvezőbb, mint várnánk.

A régebbi Osler-manőver (9) nem bizonyult teljes értékűen megbízhatónak. Az már csak kiegészítő aggály lehet, hogy a nem extrém érfalkeményedés rejtett esetei vajon milyen gyakoriak és milyen mértékben okozhatnak hibás antihipertenzív kezelési stratégiát(!).

Rendszerint változó számú egyéb keringési, vagy más idült társbetegség

A rendszerint változó számú egyéb keringési, vagy más idült társbetegségben is szenvednek az idős hipertóniás betegek, amelyek kezelési irányelvei egyszerre alig, vagy egyáltalán nem betarthatók, és gyakran ütköznek is egymással, ugyanakkor gyakran fenyeget a „polypharmacy" csapdája is.

Először Boyd és munkatársai 2005-ben (10) hívták fel a figyelmet idős hipertóniásokkal kapcsolatban erre a kezelőorvosi kihívásra és arra, hogy az irányelvek nem mindig pontosítottak az idős életkor eltérő két szakaszára és csak elvétve és legfeljebb csak egy-egy és nem két-három, vagy több idült öregkori társbetegség egyidejű jelenlétével és esetleg ütköző terápiás tennivalóival számolnak javaslataikban. Olyan alapelvek hiányában pedig,

amelyek egyszerre 2-3 társbetegséggel is számolnak igen nagy az orvosi felelősség az optimális döntések kialakításában, akár a kisebbik rossz elvét is követve és kiemelkedő az igény a nagyfokú tapasztalat iránt.

Gyógyszerelés

Az irányelvekből jól ismert gyógyszer-támadáspontok, célvérnyomások racionális megválasztásán, metabolikus kockázatok fékezésén- kiiktatásán túlmenően a gyógyszerelés még mindig a potenciális ellentmondások, dilemmák, esetleg tévedések legnagyobb csomagját jelenti az időskori hipertóniás betegek ellátásában. Az agizmus versus poly - pharmacy egyaránt elvetendő szemléleti ellentétpárja, a beteg-együttműködési elégtelenség észrevételének feltárása/elmaradása, az antihipertenzív terápiának nem kielégítő adaptálása a beteg felmérhető együttműködéséhez, a segítő környezet létéhez/nem létéhez, életmódbeli korlátaihoz, életkilátásaihoz mind-mind fontos szempontok elégtelen, vagy hiányos, illetve hibás kezelés elkerülésére.

Más társbetegségek által indikált fontos gyógyszereknek a hipertóniás folyamatra gyakorolt mellékhatásainak, hatásainak kiegyensúlyozott mérlegelése az életminőség szempontjából is rendkívül gondos orvosi figyelmet, komplex gondolkodást, és a beteg nyomonkövetése során időbeli és megfelelő korrekciós képességet követelnek meg az orvostól. Nagyon egyedi döntést igényel az is, hogy milyen általános és mentális állapotú betegnek javasolható valóban hosszú hatástartamú antihipertenzív gyógyszer, vagy gyógyszer-kombináció. Igen gyakori, néha súlyosan károsító állapotot hozhat létre az is, ha a beteg és hozzátartozójának felvilágosítása nem kielégítő és egy „merev" antihipertenzív-keringés támogató gyógyszerelési javaslattal egyidejűleg az orvos és a szakszemélyzet nem hívja fel a figyelmet arra a veszélyre is, hogy az idősek esetében egyes gyakrabban fellépő akut kórfolyamatok, például hasmenés, láz okozta nagymérvű só-, vízvesztés gyorsan és kritikus mértékben fokozhatják a javasolt vérnyomáscsökkentő kezelés hatékonyságát, jelentős vérnyomáseséshez és eleséshez vezetve, annak összes traumatológiai, nemritkán halálos következményeivel. Ennek az ellentéte is igaz, amikor egy súlyosabb időskori vérnyomásban szenvedő betegnek nem hívjuk fel kellő nyomatékkal a figyelmét arra, hogy a rendszerint különböző súlyosságú mozgásszervi panaszok NSAID révén történő párhuzamos, elnyúló kezelése például egy reumatológus által milyen veszélyt jelent majd a már elért kielégítő vérnyomásszint megtarthatóságára, a célszervek, elsősorban a vaszkulárisan már károsodott vese „prohipertenzív" következményekkel is bíró állapotveszélyeztetettsége szempontjából. A vérnyomás kezelése szempontjából még egy utazással, vagy másokkal összefüggő, folyamatosabban érvényesülő fokozott konyhasóbevitel is szignifikáns változást okozhat az ACEi-, vagy ARB-szerek vérnyomáscsökkentő hatékonyságára, amire felvilágosítás nélkül biztos nem gondol a beteg. Az, hogy időskorban milyen antihipertenzív gyógyszerek, milyen kombinációk preferálandók, általában kielégítően ismertek. Csak adalék ehhez egy kevésbé ismert élettani-patofiziológiai meggondolás: szívfrekvenciát szignifikánsan csökkentő bétareceptorblokkoló alkalmazása abból a szempontból is óvatosságra int, hogy olyan idős izolált szisztolés hipertóniás betegekben, akikben az életkor miatt a szívfrekvencia eleve jelentősen csökkent, nagyon nemkívánatos következmény lehet a frekvencia 60/min alá csökkenése, hiszen az érfarigiditás nagyfokú növekedése miatt eleve szaggatottabbá vált szöveti szintű kisérkeringés diszkontinuitása tovább fokozódhat.

Ugyancsak érdemes ezen áttekintésnek arra is felhívni a figyelmet, hogy 75-80 év felett a statinok esetében Janus-arcúság érvényesül a kezeltekben: megmarad, ha 80 év felett csökkenő mértékben is a statinok kardiovaszkuláris védő hatása, de egyben az öregedő izomzat a 2012-es FDA-figyelmeztetés szerint is jóval gyakrabban reagálhat mellékhatásokkal is (fájdalom, sérülékenység stb., főleg a rendszeres erőteljesebb izomgyakorlást is megpróbálók körében). A statinokat is érintheti az a fontos alapelv, hogy felesleges olyan gyógyszerek indikálása, amelyeknek CV protektív hatása, vagy annak hiánya szignifikánsan csak hosszú éveken át érvényesülhet arra a szervezetre, amelynek életkilátása viszont más okok miatt esetleg jóval rövidebb.

Különleges mérlegelést, rendkívül gondos lépéssorokat igényel az időskorú hipertóniában és szívelégtelenségben szenvedő, részben az alkalmazott kezelések, vagy más okok (elnyúló hasmenés, stb.) következtében hyponatraemiássá váló betegek állapotának rendezése. Maga a kórállapot is veszélyes agyödémába torkollhat, de át nem gondolt, elsietett só- és folyadékrendezési próbálkozás ugyanezzel a kockázattal járhat (11).

Fokozott fizikai aktivitás – a fizikai tréning típusa, intenzitása, ritmusa

Az ma már ismert, hogy még a szívelégtelenség célszervi szövődményben szenvedő időskori

hipertóniások esetében is protektív, mortalitást csökkentő a megfelelő típusú, intenzitású fizikai tréning. Az már orvosilag is kevésbé közismert: az utolsó években az is bebizonyosodott, hogy az orvosnak, vagy magasabban képzett szakszemélyzetnek nemcsak általánosságban fogalmazva, hanem jóval adekvátabban, mind a mozgástípusokra, mind annak intenzitására, gyakoriságára, ritmusára helyes egyénre szabott (!) tanácsot adni. Ezen túlmenően fokozottabban kell figyelni a nemritkán, főleg a korai korszakban kialakuló mellékhatások lehetőségére és ezek alapján a korábbi javaslatot időben és megfelelően módosítani. Mi ajánlható, mi elkerülendő tehát az idős hipertóniások e protektív programjában?

– Feszítő és aerobic típusú izomgyakorlatok kombinációja;
– csak közepes intenzitás,
– lépcsőzetes dinamika az egész programban és az egyedi alkalmakkor is, rövid szünetekkel;
– elkerülendő az aktuális tréning program túl intenzív kezdése, mivel balkamrai túlterhelést, extra-szisztóliát és rövid időre jelentékeny, akár veszélyes szisztolés vérnyomásemelkedést okozhat, és generalizált gyulladásos közeget eredményezhet a szervezetben, a keringésben(EVA-szerű szituáció) a hipertóniás és csatlakozóan idült többszörös osteo arthro sisban/osteorthritisben szenvedő betegekben.

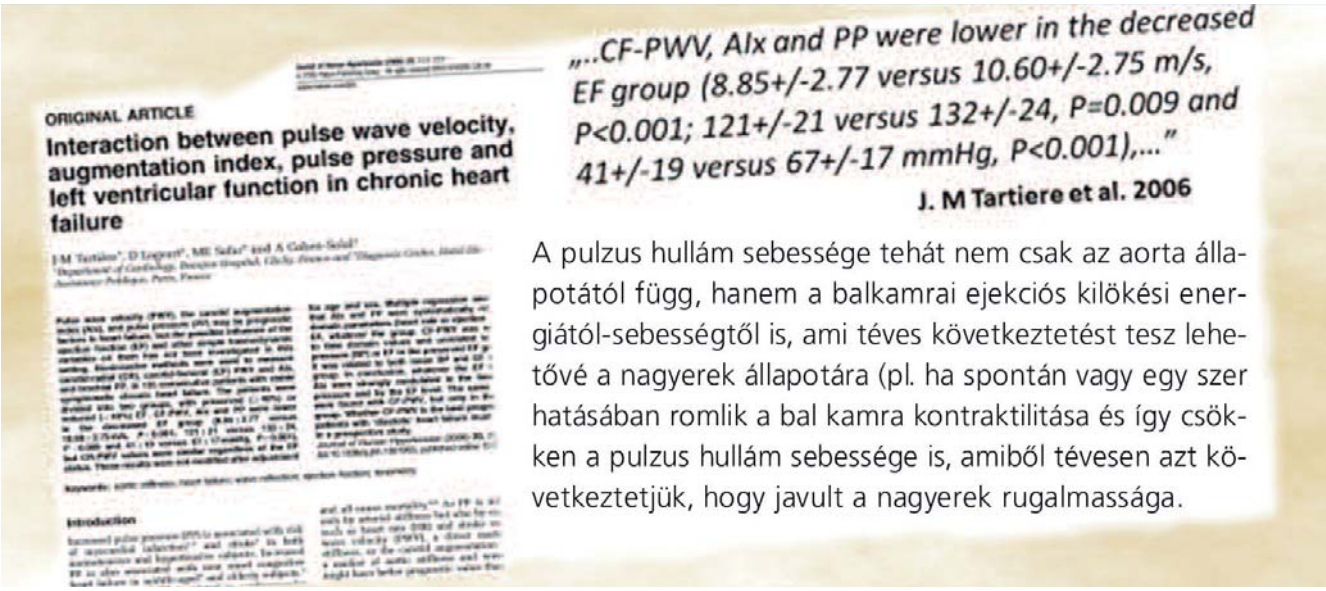
Célszervi károsodások alul-/túldiagnosztizálása

Érszakaszok vizsgálati eredményeinek (pl. PWV) lehetséges interpretálási hibái

Nem elhanyagolható tévedési lehetőség PWV-mérés esetében az alapállapotot, vagy beavatkozások hasznának megítélését illetően, ha az időskori érrigiditáson alapuló hipertóniához már csökkent balkamrai kontraktilitás is társul *(6. ábra)*.
Ennek az összefüggésnek a számbavétele kardiális szövődménnyel bíró időskorú hipertóniás betegekben történő tudományos kutatások esetén is igen fontosnak látszik.

Következtetések

Összefoglaló megállapítás egy mondatban: az időskori hipertónia teljesértékű megítélése, a tovább rontó, gyakran rejtett tényezők feltárása, a helyes antihipertenzív és más kardiovaszkuláris protektív beavatkozások tartalma, intenzitása a különböző keringési célszervek optimális szöveti szintű nutritív áramlásának biztosítására rendkívül körültekintő és a beteget gondosan monitorozó orvosi hozzáállást és gyakorlatot igényel.



6. ábra
A pulzushullám nem csak az aorta állapotától függ idülten csökkent bal kamrai kontraktilitás esetén

Irodalom:

1. Zola V, Nizamutdinova IT, Scharf B, et al. Aging-related anatomical and biochemical changes in lymphatic collectors impair lymph transport, fluid homeostasis, and pathogen clearance. Aging Cell 2015; 14(4): 582–94.
2. Nilsson PM, Boutouyrie P, Laurent S. Vascular aging: A tale of EVA and ADAM in cardiovascular risk assessment and prevention. Hypertension 2009; 54(1): 3–10.
3. Molander L, Lövheim H, Norman T, et al. Lower systolic blood pressure is associated with greater mortality in people aged 85 and older. J Am Geriatr Soc. 2008; 56(10):1853-9
4. Boshuizen HC, Izaks GJ, Buuren S, GJ Ligthart. Blood pressure and mortality in elderly people aged 85 and older: community based study. BMJ 1998; 316: 1780–4.
5. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, et al., SPRINT Research Group. Intensive vs Standard Blood Pressure Control and Cardiovascular Disease Outcomes in Adults Aged ??75 Years: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2016; 315(24):2673–82.
6. Kjeldsen SE, Narkiewicz K, Hedner T, Mancia G. The SPRINT study: Outcome may be driven by difference in diuretic treatment demasking heart failure and study design may support systolic blood pressure target below 140 mmHg rather than below 120 mmHg. Blood Press 2016; 25(2):63–6.
7. Donzelli A, Schivalocchi A. The "SPRINT results" need careful interpretation, and a Korean observational study is far from validate them in the real world. Hypertension Current Concepts and Therapeutics 2017; 1(1): 1–5.
8. Spence JD. Pseudohypertension. Hypertension 2012; 59:e49.
9. Messerli FH, Ventura HO, Amodeo C. Osler's maneuver and pseudohypertension. N Engl J Med 1985 13; 312(24):1548–51.
10. Boyd CM, Darer J, Boult C, et al. Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases: implications for pay for performance. JAMA 2005; 294(6): 716–24.
11. Liamis G, Filippatos TD, Elisaf MS. Thiazide-associated hyponatremia in the elderly: what the clinician needs to know. J Geriatr Cardiol 2016 Feb; 13(2): 175–82.

Sec. publ. HTSZ-Promenade 2018 jun.engedélyével

Neue Sicht auf die palliative Krankenversorgung in Deutschland – Gespräch mit *IKH Auguste Prinzessin von Preußen*

Hon.-Univ. Doz. Dr. Adam Lelbach

Im folgenden geht es um ein Gespräch, das ich mit IKH Auguste Prinzessin von Preußen vor ihrer Rückreise aus Ungarn gehalten habe. Sie begleitete ihren Mann, Prinz Oskar, zu uns nach Ungarn.
Prinz Oskar ist der Herrenmeister des Johanniterordens und damit Leiter eine der größten karitativen Organi-sation Deutschlands, die 13 Krankenhäuser und 94 Altenheime unterhält, sowie der internationalen Organisation des protestantischen Johanniterordens, der zusammen mit der Unfallhilfe insgesamt 77000 Angestellte in allen Teilen der Welt beschäftigt. Diese Organisation hat wegen der Migrationswelle in Deutschland seit 2015 bei der Versorgung von ungefähr 30.000 Flüchtlingen mitmenschliche Hilfe gewährt und leistet auch in Ungarn eine erhebliche karitative und diakonische Arbeit. Prinzessin Auguste arbeitet als Ärztin in der Klinik für Palliativmedizin des Krankenhauses der Barmherzigen Brüder in München; dieses ist Lehrkrankenhaus der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität München (TU) und Lehrklinik der Deutschen Ernährungswissenschaftlichen Akademie. Das Gespräch bot dem fragenden Arzt und ist hoffentlich auch für den Leser eine interessante Gelegenheit, die Unterschiedlichkeit bei der Umsetzung der international gleichen „Rahmenbedingungen" der palliativmedizinischen Krankenversorgung in Deutschland und hier zu Hause zu vergleichen.

Adam Lelbach (AL): Was hat Sie nach Ungarn geführt, wie haben Sie sich während Ihres Aufenthaltes in Ungarn gefühlt?

Prinzessin Auguste (PA): Wir sind zum jährlichen Rittertag der Ungarischen Genossenschaft des Johanniterordens nach Balatonfüred gekommen und kehren um sehr schöne Erlebnisse bereichert nach Deutschland zurück. Besonders ehrenvoll war die von dem stellvertretenden Ministerpräsidenten Zsolt Semjén meinem Mann überreichte Auszeichnung, das Komturkreuz mit Stern des Ungarischen Verdienstordens; wir nehmen es als Anerkennung der Arbeit der ganzen Organisation entgegen.

(Die Ungarische Genossenschaft des Johanniterordens und die Johanniter Hilfsgemeinschaft in Ungarn unterstützen zahlreiche soziale und kirchliche Einrichtungen, darunter für die Altersversorgung, sie gewähren individuelle Unterstützung für Alte, unterstützen regelmäßig mit Hilfslieferungen die außerhalb Ungarns lebenden ungarischen Gemeinden und richten Jungendlager aus. Für die Zukunft wird geplant, ihre diakonischen Arbeit mit deutscher Hilfe weiter auszudehnen - der Editor.)

AL: Wir gratulieren ihrem Ehemann SKH zu dieser hohen staatlichen Auszeichnung und bitten Sie, um auf das Thema unseres Gespräches zu kommen, uns von der Lage der palliativmedizinischen Versorgung in Deutschland zu berichten.

PA: Die Begründung der Hospizbewegung in den 70er Jahren des vorigen Jahrhunderts geht auf die englische Ärztin, Sozialarbeiterin und Krankenschwester, die Dame Dr. Cicely Saunders, in Großbritannien zurück. In Deutschland tat die Palliativmedizin in den 1980-er Jahren ihre ersten Schritte, damals auch und insbesondere gewachsen im Rahmen der Versorgung der vielen, häufig alleinstehenden HIV- und AIDS-Patienten. Aus der Hozpizbewegung ist die Palliativmedizin als weitere Versorgungform hervor gegangen. Letztere ist als stationäre Einheit in Deutschland immer einem Akutkrankenhaus angegliedert, hält entsprechende interventionelle Möglichkeiten und ärztliche Präsenzen vor, bedingt aber im Gegensatz zum Hospiz heutzutage leider aus ökonomischen Gründen auch begrenzte Liegezeiten. Diese beiden Versorgungsformen gilt es unbedingt auseinander zu halten, was auch in Deutschland in der breiten Öffentlichkeit häufig noch immer nicht gelingt. Desweiteren gibt es seit einigen Jahren und dankenswerterweise bereits weit verbreitet ambulante Palliativteams, sogen. SAPV-Teams, die

Patienten auch mit komplexer Symptomlast bis zu ihrem Tod zu Hause versorgen können. Zu einem solchen Team gehören zwingend Arzt, Pflegekraft und Sozialarbeiter, sowie fakultativ alle weiteren Therapeuten, die im palliativen Kontext zum Einsatz kommen, wie beispielsweise Atem-, Physio-, Kunst-, Musik- und Gesprächstherapeuten. Der sicher größte Vorzug dieser Teams gegenüber den Hausärzten ist ihre 24-Stunden-Rufbereitschaft, die Patient und Angehörigen nachvollziehbar viel Sicherheit bietet. Alle Versorgungsformen haben eigene Vertragsmodalitäten mit den Krankenkassen, aber in der Regel sind die Kosten für jeden in Deutschland krankenversicherten Patienten gedeckt.

AL: Sprechen Sie bitte von der Station, auf der Sie arbeiten!

PA: Unsere Station wurde 1991 aufgebaut, als erste palliativmedizinisch stationäre Abteilung in Bayern; zur Zeit stehen den Patienten 32 Betten zur Verfügung und damit ist sie auch die größte Palliativstation Deutschlands. Der Orden der Barmherzigen Brüder betreibt in München, unter seiner Trägerschaft außerdem ein SAPV-Team (spezialisierte ambulante Palliativ Versorgung) und ein Hospiz. Zusätzlich steht den Patienten und ihren Angehörigen eine ambulante Sprechstunde unter der Überschrift „Weiterleben in Würde“ zur Verfügung, eine einzigartige Beratungsform, die insbesondere auch längerfristige Begleitungen ermöglicht und zusätzlich zu den direkt versorgenden Ärzten, in der Regel vor allem Onkologen, Chirurgen und Internisten, den Nöten und Bedürfnissen des Patienten Rechnung trägt. Häufig geht es auch um die schwierige Frage, ob der Patient noch von der Fortsetzung einer Kausaltherapie profitiert.
Auf unserer Station behandeln wir weit überwiegend onkologische Patienten, aber natürlich auch neurologische sowie zunehmend Patienten mit pulmonalen und Herz-Kreislauf Erkrankungen.
Bei Aufnahme erarbeiten wir zunächst ein Therapieziel. Ob es Therapieoptimierung, Stabilisierung oder Terminalbegleitung heißt, im Vordergrund steht zunächst immer eine gute Symptomkontrolle. Im zweiten Schritt eruieren wir mit Patient und Angehörigen die jeweils praktikablen Optionen einer Weiterversorgung, die wir dann mit Hilfe unseres sehr potenten Sozialdienstes umsetzen, sei es nach Hause, in Pflegeheim oder Hospiz. Für die Unterbringung im Hozpiz gilt es die Indikation sehr verantwortungsvoll und eng zu stellen, da es in ganz München nur 28 Plätze solcher gibt. Allerdings versterben ungefähr die Hälfte der Patienten bereits auf bei uns auf Palliativstation, was nachvollziehbar eine sehr intensive und allumfassende Begleitung erfordert. Diese können wir nur mittels eines deutlich besseren Personalschlüssel als auf Normalstation, sowie hochqualifizierter Mitarbeiter und einer guten interdisziplinären Zusammenarbeit sicher stellen. Andere Patienten kehren in ihr Familienleben und einige sogar noch in einen Berufsalltag zurück. Inzwischen streben wir in Deutschland an, Patienten so früh wie möglich palliativmedizinisch einzubinden, da wir aus Studien wissen, dass diese Patienten nicht nur eine bessere Lebensqualität haben, sondern auch länger leben.

AL: Was ist die wichtigste Botschaft, der mit Ihrer Sendung verbundene Gedanke, den Sie bei Ihrer Arbeit für sich gefaßt und unseren Lesern weitergeben möchten?

PA: Das Wunderbare an der Palliativmedizin ist, das sie sehr ganzheitlich ausgerichtet ist. So gibt es klassischerweise mindestens 4 Dimensionen, die unsere Arbeit berücksichtigt: die Psyche des Patienten, ebenso wichtig natürlich die medizinische Komponente, sowie gleichermaßen die spirituelle Einbettung und die Integration oder möglicherweise auch mal die Neustrukturierung des sozialen Umfeldes. Diese Bereiche sind in unserer Arbeit absolut gleichwertig und über allem steht die Würde eines jeden Patienten. Sie ist uns sozusagen heilig und ganz besonders immer dann, wenn ein Patient Autonomie abgeben muss und selbst um seine Würde zu bangen beginnt. Ein weiteres Credo von uns ist, dem Patienten gegenüber ehrlich und wahrhaftig zu sein, weil wir glauben, dass jeder Mensch ein Recht darauf hat, was natürlich nicht bedeutet, daß wir eine unsere menschliche Beschränktheit überschreitende, als Urteil wirkende Prognose geben. Aber jeder Patient soll die Möglichkeit bekommen, wichtige Dinge zu regeln, Beziehungen zu gestalten und seine ganz persönliche Lebensbilanz zu ziehen. Cecily Saunders hat uns viele wertvolle Leitgedanken geschenkt, davon ist mir der eine bei meiner Arbeit immer besonders wegweisend im Herzen: „Nicht dem Leben mehr Tage geben, sondern den Tagen mehr Leben geben.“

AL: Ich danke Ihnen sehr, daß Sie Ihre Gedanken mit uns geteilt haben, und wünsche Ihnen und Ihrem Ehemann, SKH viel Kraft und Erfolg für Ihre weitere Arbeit.

Oszkár herceg, Auguszta hercegnő, Lelbach Ádám

Új szemlélet a palliatív betegellátásban Németországban

– beszélgetés *Auguszta német királyi hercegnővel*

Dr. Lelbach Ádám, c. egyetemi docens

A következőkben a palliatív medicína egyik németországi központjában dolgozó Auguszta német királyi hercegnővel hazautazását megelőzően készült beszélgetést olvashatják, aki férjét Oszkár herceget kísérte el Magyarországra. A hercegnő férje a Johannita Rend Úrmestere (rendi vezetője, a szerk.), így Németország egyik legnagyobb karitatív szervezetének első embere, mely szervezet 13 kórházat, 94 idősek otthonát működtet, és az általa vezetett nemzetközi szervezet, a protestáns Johannita Rend a Johannita Mentőszolgálattal együtt a világ minden részén mintegy 77 ezer alkalmazottat foglalkoztat. A szervezet a migrációs hullám során Németországban 2015 óta mintegy 30.000 bevándorló ellátásában nyújtott emberbaráti segítséget és Magyarországon is jelentős karitatív és diakóniai munkát végez. Auguszta hercegnő a Müncheni Irgalmasrendi Kórház Palliatív Medicína Osztályán orvosként dolgozik, mely intézmény a Müncheni Technische Universität (TU) Orvostudományi Karának oktató kórháza, valamint a Német Táplálkozástudományi Akadémia oktató klinikája. A beszélgetés érdekessége a kérdező orvos és remélhetőleg az olvasó számára is a palliatív betegellátás nemzetközileg azonos „keretalapelveinek" gyakorlati érvényesülése közötti azonosságok és különbségek megítélése Németország és hazánk viszonylatában.

Lelbach Ádám (LÁ): Kérdezem Öntől mi vezette Magyarországra, hogyan érezte magát magyarországi tartózkodása alatt?

Auguszta hercegnő (AH): A Johannita Rend Magyar Tagozatának éves összejövetelére érkeztünk Balatonfüredre, nagyon szép élményekkel

gazdagodva térünk vissza Németországba. Külön megtisztelő volt és az egész szervezet munkája elismerésének tekintjük a férjemnek Semjén Zsolt miniszterelnök-helyettes úr által átadott a Magyar Érdemrend középkeresztje csillaggal kitüntetést.

(A Johannita Rend Magyar Tagozata és a Johannita Segítő Szolgálat Magyarországon számos szociális és egyházi intézmény, köztük idősek ellátását végző intézmények működését segíti, egyéni támogatást nyújt idősek részére, segélyszállítmányaival rendszeres támogatást nyújt határon túli magyar közösségeknek, valamint ifjúsági tábort is működtet. (A jövőben német segítséggel diakóniai munkájuk további fejlesztését tervezik – a szerk.)

LÁ: Gratulálunk Férjének a magas állami kitüntetéséhez és beszélgetésünk témájára térve kérem Önt világítsa meg és foglalja össze a palliatív medicínának a betegellátásban betöltött németországi szerepét.

AH: A Hospice mozgalom megalapítása az 1970-es években egy angol orvosnő, szociális munkás és ápolónő Dame Dr. Cicely Saunders nevéhez fűződik Nagy-Britanniában. Németországban az első lépések az 1980-as években történtek a palliatív medicína területén, a nagyszámú, sokszor egyedülálló HIV fertőzött és AIDS beteg ellátása során. A hospice mozgalomból fejlődött ki egy további ellátási formaként a palliatív medicína. Ez a típusú betegellátás Németországban az utóbbi időben különálló kórházi részlegként mindig egy akut betegellátást végző fekvőbeteg intézményben működik, intervenciós lehetőségeket és orvosi jelenlétet biztosít, azonban a hospice ellátással szemben, gazdasági okokból, sajnos a páciensek bentfekvési ideje korlátozott. Az előbbi két ellátási formát feltétlenül el kell különíteni, mely különbség, Németországban is, a széles nyilvánosság számára még mindig nem egyértelmű. Továbbá az elmúlt pár évben és köszönetet érdemlő módon máris széles körben elterjedve ambuláns palliatív csoportok („palliativteam") jöttek létre, úgynevezett „SAPV-Team"-ek (spezialisierte ambulante Palliativversorgung – specializált ambuláns palliatív ellátó csoport, a szerk.), melyek a még komplex szimptómákkal rendelkező pácienseket is képesek halálukig otthonukban ellátni. Egy ilyen csoporthoz kötelező módon tartozik ellátó orvos, ápolószemélyzet és szociális munkás, valamint fakultatív módon további olyan terapeuta, aki a palliatív ellátással összefüggésben a betegek segítségére lehet, mint például légzés-, fizió-, művészet-, zene- és beszélgetés terapeuta. Ezeknek a csoportoknak valószínűleg az a legnagyobb előnye a háziorvosi ellátással szemben, hogy 24 órás elérhetőséget biztosítanak, mely a pácienseknek és a hozzátartozóknak – érthető módon – nagy biztonságot nyújt. Mindegyik ellátási formának a betegbiztosítóval megvan a saját szerződési módozata, azonban minden Németországban biztosított páciensnek rendszerint fedezik a költségeit.

LÁ: Kérem beszéljen az osztályról ahol Ön dolgozik!

AH: Osztályunk 1991-ben szerveződött, ekkor Bajorország első palliatív fekvőbeteg osztályaként kezdte meg működését, jelenleg 32 ágy áll a páciensek rendelkezésére, ezzel Németország legnagyobb palliatív betegellátó osztálya. Az Irgalmasrendi Kórház Münchenben működtet egy specializált ambuláns palliatív ellátó csoportot (SAPV-Team) és egy hospice részleget is. Emellett egy „Méltósággal továbbélni" (Weiterleben in Würde) rendelés is a betegek és hozzátartozóik rendelkezésére áll, mely egy különleges tanácsadási lehetőség, és különösen a hosszútávú gondozásokat teszi lehetővé. A közvetlen betegellátó orvos mellett a páciensek szükségleteinek és igényeik megfelelően rendszerint onkológus, sebész és belgyógyász szakorvosok segítsége is rendelkezés áll. Itt gyakran arról a nehéz kérdésről is szót kell ejteni, vajon a páciens az oki terápia további folytatásából profitál-e.
Az osztályunkon kezelt betegek túlnyomó többsége onkológiai megbetegedésben szenved, de vannak természetesen neurológiai és egyre nagyobb számban légzőszervi- és szív- és keringési betegségben szenvedők is. A páciensek felvétele során mindig kidolgozunk egy terápiás célt. Attól függetlenül, hogy terápia optimalizációról, stabilizációról vagy az élet utolsó szakaszában történő gondozásról van-e szó, az ellátás előterében elsősorban egy jó szimptóma kontroll áll. Második lépésként mindig megvizsgáljuk a páciens és a hozzátartozó bevonásával a további kezelés reális, megvalósítható lehetőségeit, amelyet ezt követően az igen szakképzett szociális szolgálatunk segítségével keltünk életre, történjen ez a páciens otthonában, egy gondozóotthonban vagy hospice-ellátás során. A hospice-ban történő kezelés indikációja nagyon felelősségteljes döntés és szűk kautélák között meghatározott, mivel egész München területén mindössze 28 hely áll rendelkezésre. Azonban már a pácienseinknek mintegy felét nálunk a palliatív osztályon elveszítjük, mely érthető módon egy igen intenzív és mindenre kiterjedő ellátást tesz szükségessé. Ezt csak a normál osztályokhoz képest sokkal felkészültebb, kulcsfontosságú munkatársak segítségével, magasan-

képzett kollégákkal és egy jó interdiszciplináris együttműködéssel tudjuk biztosítani. Vannak pácienseink akik visszatérnek saját megszokott családi életükhöz, egyesek pedig még a mindennapi munkájukhoz is. Az elmúlt időszakban arra törekszünk Németországban, hogy a pácienseket a lehető legkorábban a palliatív ellátásba felvegyük, mivel tudományos tanulmányokból tudjuk, hogy az így gondozott páciensek nem csak egy jobb életminőséggel bírnak, hanem hosszabb életűek is.

LÁ: Mi az a legfontosabb üzenet, az a küldetésével járó gondolat, melyet Ön munkája során megfogalmazott önmagának és olvasóink számára továbbadni kíván?

AH: A palliatív medicínában az a csodálatos, hogy nagyon holisztikus szemléletű. Hagyományos módon legalább négy olyan dimenzió van, melyet a munkánk során figyelembe kell venni, ezek közé tartozik a páciens pszichéje, természetesen egyenrangúan fontos az orvosszakmai tényező, továbbá szintén hasonló mértékben fontos a páciens spirituális beágyazottsága és a szociális környezetbe történő integrációja vagy lehetőség szerint annak újjászervezése. Ezek a területek munkánk során teljesen egyenértékűek, de mindenek felett áll minden egyes páciens emberi méltósága. Ez számunkra úgymond „szent" és különösen előtérbe kerül mindig akkor, amikor egy páciensnek az autonómiáját kell feladnia és kezd az önmaga emberi méltóságának megtartásával kapcsolatosan aggódni. Egy másik hitvallásunk, hogy a páciensekkel szemben őszinték és az igazságot őszintén megvallók legyünk, mert mi abban hiszünk, hogy minden embernek ehhez joga van, ami persze nem azt jelenti, hogy emberi korlátainkat meghaladó, ítéletként ható prognózist adjunk számukra. Azonban minden embernek meg kell adni a lehetőséget, hogy fontos dolgokat elrendezzen, a kapcsolatait alakítsa és a legszemélyesebb módon mérleget vonjon az életével kapcsolatosan. Cecily Saunders számos értékes, irányadó gondolattal ajándékozott meg minket, ezek közül egyet különösen a szívembe zártam és a munkám során iránymutató, mely így hangzik: „Nem az élet-nek több napot, hanem a napoknak több életet adni".

LÁ: Köszönöm szépen Önnek, hogy megosztotta velünk gondolatait és kívánok Önnek és Férjének sok erőt és sikert további munkájukhoz.

A szlovákiai gerontológia-geriátria története

Prof. MU Dr. Mikes Zoltán, DrSc.[1], Doc. MU Dr. Krajčík Štefan, CSc.[2]

[1] A SZGGT tiszteletbeli elnöke, past president, a SZGGT választmányi tagja,

[2] A SZGGT választmányi tagja, az Orvostovábbképző Geriátriai Klinika igazgatója, az Egészségügyi minisztérium geriátriai főszakértője

A geriátria és gerontológia történetének a mai Szlovákia területén hosszú hagyománya van. 1766-ban (30 évvel a Hufenland Macrobiotikájának megjelenése előtt) jelent meg Fabricius Máté, bojnai pap értekezése „A jó és tisztességes öregségnek dícsérete".

1969-ben Gressner Eugen, a Szlovák Belgyógyászati Társaság keretében megalapította a Gerontológiai Szekciót, amely a következő évben a Szlovák Gerontológiai Társasággá alakult át (SZGT). Első elnöke Gressner főorvos lett. A társaság célja az idős emberek ápolásának ismeretterjesztése volt. Az ismeretek terjesztését a „Geriátriai Napok" szolgálták. Az első ilyen rendezvényre 1969-ben került sor. Jelentős nemzetközi események voltak ezen túlmenően a Preventív Nemzetközi Geriátriai Konferenciák, melyek 1976-1986 között 5 éves időközökben voltak megrendezve. A Gerontológiai Társaság eleinte több szakot is egyesített, melyek az idős emberekkel foglalkoztak (orvosok, nővérek pszichológusok, szociális munkatársak). A nem orvosi szakok fokozatosan leváltak. 1995-ben jelent meg a Geriatria elnevezésű szaklap. 24 éve került megrendezésre a SZGT első kongresszusa. A SZGT szorosan együttműködött a Cseh Geriátriai Társasággal a Csehszlovák Geriátriai Társaság kereteiben. Ez az együttműködés folytatódott Csehszlovákia szétválása után is. A SZGT-nak kezdettől fogva szoros kapcsolata volt a Magyar Gerontológiai és Geriátriai Társasággal. A geriátriai napok eddigi nagyrabecsült vendégei voltak olyan magyar tisztségviselők, mint Dr. Beregi Edit professzor, Dr. Vértes László, Dr. Boga Bálint és Dr. Székács Béla professzor. Intenzív volt az együttműködés Schultz professzor berlini klinikájával, valamint a Cardiff-i geriátriai klinikával is.

A postgraduális továbbképzés szerepét eleinte csak az SZGT rendezvényei és a Dr. Hegyi L. professzor által rendezett körzeti szemináriumok töltötték be. 1973-ban lett megalapítva az Orvos és Gyógyszerész Továbbképző Intézet mellett az első csehszlovákiai Geriátriai Klinika. A nyolcvanas években jött létre a pozsonyi és a kassai egyetemek mellett a többi idősgyógyászati klinika. 1979-ben lett kidolgozva az első geriátriai betegellátó és gondozási koncepció. Az első geriátriai szakvizsgák 1983-ban voltak megtartva. A mai napig a geriátriai szakosítást több mint 259 orvos szerezte meg. A szakosítási előkészületbe jelenleg több mint 100 orvos van beosztva. Szlovákia területén négy orvosi egyetem működik (Pozsonyban kettő, azon kívül Kassán és Mártonban). A geriátria a postgraduális curriculum része három orvosi egyetemen (Pozsony és Kassa). Előadások geriátriából az ápolói fakultásokon is vannak. Ezen kívül az orvostanhallgatók jelentkezhetnek kötelezően választható előadásokra geriátriából. Egy szemeszter után az előadások vizsgával zárulnak.

Ezen tények alapján úgy tűnhet, hogy meg lehetünk elégedve. Az is tény viszont , hogy a geriáter szakorvos, a geriáter szakmapolitikus élete Szlovákiában sohasem volt könnyű. 1974-ben lett megalapítva a Gerontológiai Kutató Intézet, amely a Nyugat-Szlovákiai Malackyban működött. A rendszerváltás után egyesek a geriátriára úgy tekintettek, mint a szocializmus maradvány-csökevényére. A kutatóintézet megszűnt. Ugyanúgy több geriátriai osztály is és Damoklész kardjaként lebegett fejünk felett a klinikai geriátria megszűnése is. A további problémát az egészségügy szerkezeti módosulása, adott vonatkozású karcsúsításai jelentették. Az anyagi gondok ürügye alatt „problémát jelentett" a geriátria szuverenitása, mint önálló klinikai szak, ehhez társult azután különböző hibrid osztályok alapítása is. A geriátria anyagi megbecsülése-támogatása elégtelen, ami különösen az ambuláns kezelésben mutatkozik meg. Örvendetes viszont, hogy a múlttól eltérően mikor főleg idősebb kollégák szakosítottak azzal a céllal, hogy a geriátriai osztály főorvosai lehessenek, jelenleg főleg fiatal kollégák szerzik meg a geriátriai szakorvosi képesítést.

A szlovák idősgyógyászat története több szakaszra osztható:

I. Az alapok megteremtése

1970-ben megalakult a Szlovák Gerontológiai Társaság, melynek elnöke Dr. Gressner Eugen főorvos lett. A Társaság tudományos titkára Makai Ferenc professzor, DrSc. volt. A választmány tagjai

voltak doc. MUDr. Hegyi Ladislav, CSc., MUDr. Vrábelová Rozália docens, Doc. MUDr. Litomerický Stefan és Dr. Baláž Viliam CSc. 1971-ben lett megrendezve Topolčanyban (Nagytapolcsány) a II. geriátriai napok az akkori Csehszlovákia neves szakemberei részvételével.
1972 májusában került sor a III. Geriátriai napok megrendezésére, több mint 300 résztvevővel.

II. A nemzetközi kapocsolatok kiépítése

1973 júniusában Tátrában került sor a „IV. geriátriai napok" megrendezésére. Ekkor került sor az új vezetőség megválasztására is. Elnök ismét Dr. Gressner Eugen főorvos lett, tudományos titkár doc. MUDr. Litomeriický Štefan. Ugyanabban az évben mindketten átvették a Csehszlovák Geriátriai Társaság federális választmányának a vezetését. (Kétévente váltották egymást a szlovák, és a cseh társaság vezetői).
1974 májusában voltak megrendezve nemzetközi részvétellel az 5. geriátriai napok Mártonban. A rendezvényen részt vett Dr. Drietomnsky Budapestről, valamin az Eitner házaspár Berlinből.
1975 áprilisában Tátralomnicon került megrendezésre a Szlovák és Német(NDK) Gerontológiai Társaság bilaterális szimpóziuma.
1975-ben Pozsony volt a házigazdája egy nemzetközi geriátriai kongresszusnak, melynek központi témája a geriátriai megelőzés volt. A bevezető előadásban a Társaság elnöke, Dr. Gressner Eugen főorvos, a geriátriai megelőzés alapjait jellemezte.

III. szakasz, az 1979-1989 közötti időszak

Ekkor lett kidolgozva és elfogadva a geriátria első teljes értékű koncepciója, melynek előterjesztője az Egészségügyi minisztérium akkori geriátriai megbizottja, Dr. Virsík Karol DrSc, professzor volt. Ebben a szakaszban lett megalapozva a geriátriai ápolás hálózata, valamint a geriátriai továbbképzés elvei. 1983-ban került sor az első geriátriai szakvizsgákra az akkori Csehszlovákiában. Ebben az időben jöttek létre a geriátriai klinikák a pozsonyi és kassai orvosi egyetemen, bővült a malackai Gerontológiai Kutatóintézet munkája. 1972-ben a pozsonyi Orvostovábbképző Intézet belgyógyászati tanszéke mellett geriátriai tanszéki szekció alakult, melynek első vezetője doc. MUDr. Litomerický Štefan, CSc. lett. 1973 elején a pozsonypüspöki Tuberkulózis és Pneumológiai Intézet igazgatója, Virsík professzor és az Orvostovábbképző Intézet igazgatója, Dieška professzor közötti megegyezés alapján létesült az Orvostovábbképző Intézet Geriátriai Klinikája. A klinika vezetője doc. MUDr. Litomerický Štefan CSc. lett.

IV. szakasz (nem kívánatos változásokat is magába foglaló időszak). Az 1989 évi rendszerváltással kezdődött. Jellemezte a küzdelem a meglévő geriátriai ágyak és utánkezelési hálózat megtartásáért.
A Társaság váltakozó sikerrel igyekezett és igyekszik megvédeni, fejleszteni a kiépített hálózatot. Pozitívumnak könyvelhető el, hogy a geriátriai szakorvosi képzés és általában a geriátriai posztgraduális képzés sikeresen folytatódik: eddig 269 orvos tette le a szakvizsgát, további 98 geriátriai szakorvos jelöltünk van.
Hasonlóképpen sikernek tarjuk hogy a geriátria bekerült az orvosi egyetem curriculum-jába. A korántsem könnyűnek és kedvezőnek mondható körülmények ellenére igyekszünk figyelmet szentelni a tudományos munkának. Két nagyobb és jelentősebb tudományos kutatás külön említésre méltó:

- RAMES (Risk of Atherosclerosis of Metropolitan Seniors), mely összehasonlította a pozsonyi és a bősi idős lakosság kardiovaszkuláris rizikótényezőit és azok befolyását a kardiovaszkuláris prognózisra. A tanulmány koordinátora Mikes Zoltán professzor DrSc. volt, a program anyagi hátterét a Pfizer Philantropy fedezte. Az eredmények kimutatták, hogy mind a városi, mind a vidéki lakosság kardiovaszkuláris rizikóprofilja kedvezőtlen. A rizikótényezők súlya az időskorban eltérő a fiatalabb korcsoporttal szemben.
- A SAFIS s Szlovákiai időskorúak pitvar fibrillációjának a kezelésével foglalkozott. A szervező doc. MUDr. Dúbrava Martin, CSc volt, részt vett benne az összes szlovákiai geriátriai osztály és klinika.

A SZGGT történetének jelentős eseménye volt a Klinikai Gerontológia 5. európai kongresszusa, melynek megrendezésére 2000. június 22-24. között került sor Pozsonyban. A kongesszus elnöke prof. MUDr. Mikes Zoltán, DrSc., a tudományos titkár prof. Dr. Silvester Krčméry CSc. volt. A kongresszus sikerét számos kiváló nemzetközi szakember részvétele is biztosította.
Az anyagi lehetőségekhez mérten a SZGGT támogatja a kutatási eredmények prezentációját a nemzetközi rendezvényeken. A Társaság tagjai aktívan vettek részt a budapesti, adelaidi, vancouveri világkongresszusokon és jelen voltak előadásokkal Párizsban, Bécsben, Barcelonában, Szt.Pétervárott, Velencében is.

Változó sikerrel küzdünk a geriátriai ágyak számának csökkentése ellen, valamint az osztályok megszüntetése, illetve összevonása ellen. Még ha gyakran Don Quijote szerepében érezzük is magunkat, tartjuk magunkat a madáchi elvhez: harcolunk, és bízva bízunk...

Pezsgő tudományos élet a Tátrában – tudósítás a XVII. Szlovák Geriátriai Kongresszusról és a 44. Gressner Napokról

Dr. Lelbach Ádám, Ph.D, M.Sc, c. egyetemi docens

Dr. Rose Magánkórház, V.I.P. Részlegvezető, Budapest

Kassától több órai autóút vezet a Tátrán keresztül a festői Csorba-tóhoz, ahol idén tizenhetedik alkalommal tartotta a Szlovák Gerontológiai és Geriátriai Társaság kongresszusát (sokak emlékezhetnek, hogy a szervezet 2000. júniusában az Európai Geriátriai Társaságok kongresszusának adott otthont Pozsonyban).

Slovenská gerontologická a geriatrická spoločnosť
Univerzitná nemocnica s poliklinikou Milosrdní bratia,
Bratislava

usporiadajú

XVII. SLOVENSKÝ
GERIATRICKÝ KONGRES
s medzinárodnou účasťou
a
44. GRESSNEROVE DNI

Hlavná téma
AKÚTNA GERIATRIA
23. – 25. mája 2018
Hotel PATRIA Štrbské Pleso

PROGRAM

Kredity: pasívny účastník – 18 kreditov,
prvý autor – 28 kreditov, spoluautor – 23 kreditov

A 2018. május 23-25 között megrendezett tudományos összejövetel az akut geriátriai ellátást tűzte ki fő témaköréül. A kongresszust Prof. Silvester Krčméry a társaság elnöke nyitotta meg, közvetítve a szlovák kormány üdvözletét, majd az első, kiváló előadást Dr. František Németh docens a társaság főtitkára tartotta a nagytekintélyű Gressner emlékelőadás keretében az időskorban előforduló fejfájásról és differenciál diagnosztikájáról (Dr. Eugen Gressnert tartják a szlovák geriátria „atyjának", 1970-ben ő volt a Szlovák Geriátriai Társaság megalapítója). Ezt követően az akut geriátria témakörében három napon keresztül folyamatosan zajlottak az érdekesebbnél érdekesebb előadások a pozsonyi és kassai egyetem vezető oktatói és más nagy tapasztalattal rendelkező orvoskollégák közreműködésével, valamint külföldről érkezett vendégelőadók bemutatásában, de a fiatal nemzedék tehetséges tagjai is nem csak a hallgatóság, hanem munkacsoportjuk képviseletében az előadói pódiumon is láthatóak voltak. A nyitó szekció tematikájában az akut endokrinológiai kórképek (Kiňova docensnő, Pozsony), a szeptikus állapotok (Krčméry professzor, Pozsony), a hipertenzív krízis (Koval professzor, Kassa), illetve specifikus akut kardiovaszkuláris kórképek ellátása (Sninčak docensnő, Kassa, Olexa dr, Kassa) kiváló előadások formájában szerepeltek. A kongresszusi programban Szlovákián kívül Csehországból, Ausztriából, Lengyelországból (Bledowski professzor, a Lengyel Gerátriai Társaság alelnöke személyes akadályoztatása miatt sajnos nem tudott részt venni a kongresszuson), Magyarországról és Írországból is megjelentek előadók, az előadások egy része külön angol nyelvű szekció keretében történt. Ezen sorok írója az angol nyelvű szekcióban az idősek sztatin terápiájának dilemmáiról adott elő, a sztatin mellékhatások, különösen az izomgyengeség, izomtömeg csökkenés időskorban oly alattomos és veszélyes következményeinek, az eséseknek és szövődményeiknek figyelembevételével, valamint a kardiovaszkuláris prevenció időskori realitásainak mérlegelésével, melyet hosszas diszkusszió követett. Végső konklúzióként a biológiai és a kronológiai életkor lehetőségekhez képesti külön-külön történő megítélése és ez alapján egyénreszabott terápia követése lehet az optimális út a betegellátásban. Az ír előadó, Ronan Collins professzor a dublini Trinity College oktató kórháza Stroke osztályának vezetője idősek hatékony és biztonságos antikoagulálásáról

tartott igen érdekes előadást, hangsúlyozva a NOAC terápia stroke prevencióban betöltött fontos szerepét idős nem valvuláris pitvarfibrillációban szenvedő betegekben. A cseh résztvevők külön szekciókban szerepeltek, kiemelendő Pável Weber professzor „Hipoglikémia - a diabetesz kezelésének problémái az idősekben" címmel tartott kíváló előadása, ahol a „frailty-elesettség"-gel kapcsolatos megfontolásokra részletesen kitért. A kongresszus tudományos szervező bizottságának tagja volt többek között az a Mikes Zoltán professzor is, aki a Szlovák Gerontológiai és Geriátriai Társaság korábbi elnöke volt közel másfél évtizeden át, és nevéhez fűződik az előzőekben már említett nagysikerű európai kongresszus megszervezése (legutóbb társaságunk Gyulán, a Zékány Zita főtitkár asszony vendéglátását élvező kongresszusunkon találkozhatott vele Magyarországon). Tanszéki utódja Dr. Martin Dúbrava docens a kongesszus Szervező Bizottságának tagja igen jelentős szerepet vállalt a tudományos összejövetel sikerében számos kiváló előadás megtartása által (többek között a polifarmácia okozta rizikónövekedések szerepéről, illetve azokról a tudományos tanulmányokról, melyek szerint a polifarmácia kapcsolatban áll a geriátriai betegek funkcionális állapotával és mortalitásával is) és igen széles szakmai tájékozottságról tett tanúbizonyságot többszörös üléselnöki feladata során. Nagy ereje volt a kongresszusnak a szekciók végén fenntartott hosszú diszkussziós idő. Igen jó hangulatú, élénk beszélgetések alakultak ki, a hozzászólásokat építő jellegű, a betegellátás minőségét javító szándék vezérelte. A kötetlen hangulatot erősítették a közös étkezések és a „Koliba" nevű hegyi faházban szervezett záróprogram jó hangulatú, élőzenével színesített vendéglátása. Társaságunk nemzetközi ügyeiért felelős elnökségi tagjaként a V4-ek gerontológiai és geriátriai kapcsolatának erősítése ottlétem alatt szintén előtérbe került. Szlovák részről Krčméry professzor a társaság elnöke és Dúbrava docens a pozsonyi egyetemi tanszék vezetője is fontosnak látták a kétoldalú kapcsolatok fejlesztését, különös tekintettel a hasonló demográfiai, gazdasági, geográfiai helyzet okozta kihívásokra. A tudományos együttműködés egyik első lehetséges kezdeményezése, hogy folyóiratukba készséggel fogadnak közleményeket angol nyelven és ezen sorok írója, mint társaságunk hivatalos lapjának az „Idősgyógyászat" című folyóiratnak szerkesztőségi tagja megerősítette, hogy magyar oldalról is hasonló szándék vezérel minket, így növelve folyóirataink nemzetközi jellegét. Cseh részről Weber professzor a cseh társaság elnökségi tagja szintén az előzőekkel megegyező véleményen volt, az együttműködés fontosságát hangsúlyozta, így mivel a lengyel szervezet is adottságai miatt valószínűleg hasonló véleményt képvisel, lehetőség nyílhat a jövőben egy tervezett V4-es geriátriai és gerontológiai összejövetel megszervezésére, első alkalommal Budapesten (előzetes megbeszélések alapján várható kormányzati támogatás mellett), melyen való részvételt készséggel vállalták a fent említett előadók. Krčméry professzor barátsággal üdvözölte a magyar társaság tagjait és a vele folytatott beszélgetés során záró gondolatként külön kiemelte, hogy az idősek szociális és egészségügyi ellátása, a guideline-okban javasolt kezelések betartásának lehetősége további munkát és ezirányú fejlődést igényel.

Dr. Martin Dúbrava docens (Szlovákia),
Prof. Pavel Weber (Csehország),
Prof. Silvester Krčméry (Szlovákia),
Dr. Lelbach Ádám c. docens (Magyarország)

A probiotikumok alkalmazása időskorban – egészségügyi megfontolások és piaci helyzetkép

Papp-Bata Ágnes[1], Mile Marianna[2], Prof. Dr. Szakály Zoltán[1], Dr. med. habil. Csiki Zoltán[3]

[1] Debreceni Egyetem, Gazdaságtudományi Kar, Marketing és Kereskedelem Intézet, Debrecen
[2] Debreceni Egyetem, Gyógyszerésztudományi Kar, Gyógyszerészeti Tudományok Doktori Iskola, Debrecen
[3] Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet, Geriátriai Tanszék, Debrecen

Bevezető

A fejlett országok demográfiai hanyatlása jelentős egészségügyi, szociális és gazdasági kihívások elé állítják az érintett társadalmakat. A népesség kor szerinti összetételének eltolódásában a születésszám drasztikus csökkenése mellett azonban néhány előnyös tényező is szerepet játszik, ugyanis a fejlett egészségügyi rendszer és az újabb hatékony diagnosztikai és terápiás eljárások bevezetésével egyre nő a lakosság várható élettartama. A 65 év felettiek lélekszámának és arányának jelentős emelkedése az EU többi országához hasonlóan Magyarországon is megfigyelhető, a KSH adatai alapján a 65 éves és idősebb korosztály aránya az 1990-es évi 13,24%-ról (1.373.922 fő) 2017-re 18,66%-ra (1.828.226 fő) nőtt (https://www.ksh.hu/interaktiv/korfak/orszag.html).
Az öregedés folyamata azonban a fizikai és mentális funkciók fokozatos gyengülésével, összességében az egészség hanyatlásával jár. Az egészségügyi ellátás szempontjából mindezek a társadalmi folyamatok hazánkban is rámutatnak a sajátos, integrált medicinális ismeretanyagon alapuló új orvosi szemlélet, az idősgyógyászat jelentőségére és szükségességére. A jelen cikk áttekintést nyújt a bélflóra időskorral összefüggő változásainak következményeiről, illetve a probiotikumok alkalmazásának egészségügyi és gazdasági aspektusairól.

A bélflóra jelentősége és az életkorral kapcsolatos változásai

A bélflóra egy összetett, dinamikusan változó mikrobaközösség, melyet sokrétű funkciójából adódóan számos iskola testünk „külső szerveként" aposztrofálja. A mikrobák a napi energiaszükségletünk közel 10%-át biztosítják olyan metabolitok termelésével (arginin, glutamin és rövid láncú zsírsavak) melyeket a bélhámsejtek fő energiaforrásukként hasznosítanak. Szerepük van a táplálékkal bejutott, emészthetetlen poliszacharidok lebontásában, a szervetlen anyagok felszívódásában (kalcium, magnézium, vas), továbbá számos vitamint (thiamin, folsav, pyridoxin, K vitamin) is szintetizálnak. A mikroflóra egyúttal a védelmi vonal szerepét is betölti kórokozók széles skálájával szemben, megakadályozva azok kolonizációját a bélben. Közvetlenül, vagy speciális fehérjék termelése által gátolja a pathogén baktériumok megtelepedését, védi a bélnyálkahártya sejtjeinek épségét, és jelentős szerepet játszik az emberi szervezet immunrendszerének fejlődésében és kiegyensúlyozott működésében [1].

Míg korábbi tanulmányok úgy becsülték, hogy e mikrobák alkotják az emberi testet alkotó összes sejt közel 90-95%-át, az újabb vizsgálatok alapján helyesebb csupán 50% körüli értékről beszélni, mely mindazonáltal mit sem von le a mikrobióta biológiai jelentőségéből [2]. Egészen az elmúlt évekig úgy tartották, hogy a méhen belüli környezet steril, így a magzat bélrendszere sem tartalmazhat mikrobát. Újabb kutatások azonban arról számoltak be, hogy a placenta és a magzati meconium is rendelkezik mikrobiommal, mely arra utal, hogy a bakteriális kolonizáció már in utero megindulhat [3]. A természetes szülés során az újszülött a szülőcsatornán áthaladva először az anyai baktérium flórával, többek között Streptococcusokkal, Staphylococcusokkal és Enterobaktériumokkal találkozik, melyek igen heterogén összetételű bélflórát eredményeznek az újszülöttben az első néhány nap során. Az oxigén felhasználásával azonban e baktériumok anaerob környezetet hoznak létre, mely már a Lactobacillusok és Bifidobacteriumok számára jelent optimális közeget, így azok a tápcsatornában domináns mikroorganizmusokká válva egy-két héten belül stabilizálják a bélflóra összetételét [4]. A császármetszéssel születetteknél azonban a vaginális helyett az anyai epidermális mikrobák (Clostridium, Staphylo-

coccus, Propionobacterium és Corynebacterium) kolonizálják először az újszülött tápcsatornáját, melyek kevésbé képesek a megfelelő anaerob környezet biztosításában, így a Bacteroides és Bifidobacterium genusok csupán kisebb számban járulnak hozzá a bélflóra kialakításához a természetes módon született gyermekek mikrobiótájához képest. Az enterális flóra kialakulásában és fenntartásában szerepet játszik továbbá a colostrummal bejutó, illetve a bélben levő B limfociták által termelt IgA is. A kolonizáló bifidogén baktériumok pedig hozzájárulnak a bél és az immunrendszer megfelelő fejlődésében: a bélhám érésében, a sejtek differenciálódásában, az angiogenezisben, a Peyer plakkok kialakulásában és mind a természetes, mind az adaptív immunfolyamatok szabályozásában [5]. A bélflóra megfelelő stabilizálódása, optimális egyensúlyának kialakulása több hetet is késhet koraszülött, antibiotikummal kezelt, illetve mesterségesen táplált vagy császármetszéssel született csecsemők esetében [6,7], mely összefüggésben állhat a későbbi allergiás kórképek kialakulásával is [8]. A bélflóra további változása elsősorban a tápcsatorna mikrobiótájának, a szervezet immunrendszerének, a különféle táplálékokkal bevitt mikrobák kölcsönhatásának függvénye. A fiatal felnőttek bélflórájában a Bacteroides, Bifidobacteria, Eubacteria és Peptostreptococcus genusok dominálnak, míg a kisebb számban jelen lévő organizmusok (Streptococcus, Lactobacillus, Enterococcus, Clostridium és Bacillus genus) képezik a szubdomináns flórát [9]. Az egészséges felnőttek mikrobiótája relatíve stabilnak mondható a gyermekekéhez képest, azonban az összetétel tekintetében jelentős interindividuális különbségek vannak, melyek hátterében a genetikai tényezők mellett a környezeti faktorok állhatnak. Időskorban, 65 év fölött a bélflóra összetételének markáns megváltozása, a domináns anaerob Bacteroidetes és Firmicutes törzsek arányának megbomlása és változatos fakultatív anaerob mikroorganizmusok megjelenése jelentős dysbiosishoz vezet. A Bacteroidetes törzs tagjainak, a Prevotella, Lactobacillus, Streptococcus, Staphylococcus genusok jelentős csökkenését, míg a Ruminococcus, Enterobacterium és Atopobium genus fokozott jelenlétét írták le [10-12]. A mikrobióta megváltozásával párhuzamosan krónikus szubklinikus bélgyulladás alakul ki az időskorúakban, másfelől az immunrendszerük védelmi funkcióinak romlásával a szisztémás fertőzések gyakoriságának növekedése is megfigyelhető. Az infekciók kezelése során alkalmazott antimikrobiális szerek azonban a normál flórát alkotó baktériumok további károsodásához vezetnek. A tökéletlen rágás, csökkent nyáltermelés és nyelőcső csökkent motilitásából adódó nyelési nehézségek időskorban határt szabnak a tápanyagbevitelnek. Az étrend megváltozása, mellett az előrehaladott életkorral járó csökkent gyomorsav, epe-, pancreas enzim- és tápcsatornai szekréció, a renyhe visceralis motilitás, az obstipatio, a mucosa strukturális integritásának megbomlása mind hozzájárul a zavart emésztéshez, a tápanyag tökéletlen felszívódáshoz, az alultápláltság kialakulásához, az elégtelen immunológiai funkciókhoz és a bélflóra megváltozásához [13,14].

Bár a diverzitása csökkent, a bélflóra interindividuális variabilitása időskorban sokkal kifejezettebb, mint gyermek- vagy 65 év alatti felnőttkorban. Egy európai tanulmány négy országban (Olaszország, Franciaország, Svédország és Németország) vizsgálta a különbségeket a középkorúak és időskorúak mikrobiótája között, és a megfigyelt eltérések jellemzően az adott országokra bizonyultak specifikusak [15]. Az időskorúak bélflórája jelentős különbségeket mutat az életkörülmények tekintetében is, ugyanis az intézetekben, idősotthonokban elhelyezett személyek mikrobiótája kedvezőtlenebb összetételű, kisebb arányban tartalmaz Firmicutes törzseket és csökkent diverzitást is mutat a saját otthonaikban élő személyekéhez képest, melynek hátterében az eltérő diéta mellett az előbbiek mozgásszegény életmódjával párhuzamosan jelentősen megnyúló gasztrointesztinális tranzit idő állhat [16,17].

Az elmúlt évtizedben került a humán vizsgálatok fókuszába az ún. quorum sensing, magyarul lokális denzitásérzékelés jelensége. Ahogy a szervezetünk sejtjei citokinek, kemokinek és hormonok termelése révén kapcsolatot tartanak fenn egymással, úgy a baktériumok esetében is megfigyelhető bizonyos anyagok termelése folyamatos kommunikáció céljából, mely által egyes génjeiket összehangoltan képesek aktiválni, illetve gátolni. Ennek jelentősége abban áll, hogy fiziológiás esetben is jelen vannak kórokozó baktériumok az emésztőrendszerben, azonban amíg arányuk jelentéktelen, addig nem termelik azokat a virulencia faktorokat, melyek megbetegíthetik a szervezetet. Ám ha a bélflóra összetétele jelentős mértékben megváltozik (ld. időskori változások), és a patogének aránya megnövekszik, akkor megváltoztatják anyagcseréjüket, és súlyos betegségek kialakulásához vezetnek [18]. A probiotikus baktériumok bevitele a bélflóra összetételének megváltoztatása, illetve az általuk termelt anyagok révén védenek a patogén mikrobákkal szemben. Jelenleg intenzív kutatások folynak a quorum sensing-ben szerepet játszó molekulák gyógyászati felhasználásának irányába is, melyek alkalmazása akár az antibiotikumok alternatívájaként is szolgálhatna.

A probiotikumok alkalmazásának időskori vonatkozásai

A FAO/WHO meghatározása szerint a probiotikumok olyan élő mikroorganizmusok, melyek megfelelő adagban a gazdaszervezet számára kedvező egészségügyi hatást fejtenek ki. A probiotikus baktériumok többek között előnyös irányba változtatják meg a bélflóra összetételét, segítik a bélhám barrier funkcióját, jótékony hatással vannak a gazdaszervezet immunrendszerére, részt vesznek a szervezet számára emészthetetlen tápanyagok lebontásában, a karcinogének béllumenből való eltávolításában, különféle vitaminokat szintetizálnak, javítják a kalcium felszívódását, továbbá egyes probiotikumok hozzájárulhatnak a vér koleszterin szintjének a csökkentéséhez is [9]. Az egyik legfontosabb funkciójuk azonban az immunrendszert moduláló és a patogén mikrobáktól védő hatásuk, mely mechanizmusok összességében fokozzák az emberi szervezet ellenálló képességét a különféle környezeti stresszhatásokkal szemben. A leggyakrabban alkalmazott probiotikumok közé hazánkban a Bacillus clausii, a Bifidobaktériumok, Lactobacillus genusok, illetve a Saccharomyces boulardii tartoznak. Több klinikai vizsgálat is alátámasztotta a probiotikumok jótékony hatását a bakteriális és vírusos eredetű hasmenések kezelésében, illetve megelőzésében. A Lactobacillus GG (Lactobacillus rhamnosus) hatékonysága mellett a vizsgálatok a B. bifidum, Sacharomyces boulardii, Streptococcus thermophilus, L. bulgaricus, L. acidophylus és a Bacillus clausii kuratív, illetve preventív adásának előnyeit is igazolták [19-21]. Különösen javasolt a probiotikumok alkalmazása széles spektrumú antibiotikumok adása mellett, ugyanis általuk több esetben megelőzhető, illetve hatékonyan kezelhető a gyógyszer okozta dysbacteriosis, bélnyálkahártya károsodás és következményes hasmenés. A probiotikumok klinikai hatékonyságát számos kórállapotban vizsgálták, többek között diabetes mellitusban, elhízásban, vastagbél karcinómában, gyulladásos bélbetegségekben és egészséges személyekben is [22,23]. Az időskorra jellemző krónikus szubklinikus bélgyulladás enyhítése szempontjából különösen előnyös a probiotikumok általi immunmodulációs hatás. VSL#3 kombináció (Lactobacillus casei, L. plantarum, L. acidophilus, L. delbrueckii subsp. bulgaricus, Bifidobacterium longum, B. breve, B. infantis és Streptococcus salivarius subsp. thermophilus alkalmazása a nukleáris faktor kappa B (NF-κB) útvonal gátlásához vezet, mely a pro-inflammatórikus cytokinek csökkent képződését eredményezi [24]. A probiotikumok javítják továbbá a bélfal barrier funkcióját, mivel serkentik a bélnyálka termelődést [25] és csökkentik a bélfal áteresztőképességét [26].

A nyálkahártyához tapadva elfoglalják a pathogén mikrobák elől az epithelsejteken lévő receptorokat, továbbá többféle antimikrobiális hatású anyagot szintetizálhatnak, mint például hidrogén-peroxidot, bakteriocint vagy bakteriolizint [27]. Különösen az időskorú személyeknél hozzájárulhatnak a bélnyálkahártya fiziológiás immunfolyamatainak helyreállításához, mivel fokozzák a fagociták és a természetes ölősejtek számát és aktivitását [28, 29], illetve serkentik az adaptív immunrendszer működését és az antitesttermelést is [30]. Összességében a probiotikumok csökkentik a pro-inflammatorikus citokinek (IL-8, TNF-alfa, IFN-gamma) termelődését, másrészt elősegítik az anti-infalmmatorikus citokinek (IL-10, TGF-béta) szintézisét [31]. Újabb experimentális vizsgálatok arra is rámutattak, hogy probiotikumok antitumor aktivitást fejthetnek ki, és adásuk gátolhatja a carcinoma progressziója, illetve fokozhatja a daganatok elleni immunterápia hatékonyságát [32,33].

Az idősek körében végzett klinikai vizsgálatok alapján a probiotikumok adásával a jótékony hatású Lactobacillusok, Bifidobacteriumok és Enterococcusok jelenléte sikeresen fokozható, míg az Enterobacter genusé csökkenthető a bélflórában. Mindez ellensúlyozhatja a bél mikrobióta öregedéssel összefüggő eltéréseit, és mérsékelheti az infekciók kockázatát [34]. Számos 65 év feletti betegek körében végzett tanulmány rámutatott arra, hogy probiotikumok alkalmazásával jelentősen csökkenthető a gyakorisága, illetve mérsékelhető a lefolyási ideje és a tünetek súlyossága az antibiotikumokokozta, illetve Clostridium difficile-asszociált hasmenéseknek, melyek időskorban az egyik leggyakoribb nosocomialis fertőzések [35,17]. Az időskori obstipatio mértéke is csökkenthető probiotikumok alkalmazásával. Három kettős vak, placebo-kontrollált vizsgálat [36-38] elsősorban idős betegek bevonásával megerősítette a Bifidobacterium lactis DN-173010, a Lactobacillus casei Shirota és az E. coli Nissle 1917-es kezelés hatékonyságát a széklet-ürítési gyakoriságának és a széklet konzisztenciájának javításában. Ez a javulás a probiotikum bevitelét követő fokozott mértékű rövid láncú zsírsavképződésnek köszönhető, mely csökkentette a vastagbél pH-értékét, ezáltal növelve a perisztaltikus motilitást és csökkentve a tranzit idő [39].

A probiotikumok piaca az öregedő lakosság tükrében

A probiotikumok iránti fogyasztói kereslet világszerte dinamikus növekedést mutat. Azonban a tendenciák kiértékelésénél fontos figyelembe venni, hogy a probiotikus készítmények nem alkotnak homogén csoportot, ugyanis magukba foglalják a vény nélkül kapható probiotikus gyógyszereket, a

probiotikumot tartalmazó élelmiszereket és étrendkiegészítőket. Tehát a probiotikumok esetében a gyógyszeripar és az élelmiszeripar egyaránt felfigyelt a megváltozott fogyasztói szokások nyújtotta lehetőségekre, és egy „szürke zónát" hozott létre a piacon, melyben az átfedő érdekek miatt versenyhelyzet alakult ki az élelmiszer- és gyógyszeripari szereplők között [40]. A piaci adatok alapján a probiotikumok globális kereskedelme 2015-ben 41 milliárd USA dollár volt, amelybe beletartoztak a probiotikus gyógyszerek (9%), a tejtermékek (16%) és a probiotikus joghurtok; ez utóbbiak nem meglepő módon a fogyasztás 75%-át tették ki. Ennek hátterében az áll, hogy sok fogyasztó rendszeresen eszik joghurtot, és egyre több márka rendelkezik tanúsítvánnyal az aktív baktériumkultúrákat illetően, ezáltal biztosítva a termékeik probiotikumként való piaci pozícionálását. Ennek ellenére a probiotikumok legújabb innovációinak nagy része a vény nélkül kapható gyógyszerekből származik, melyek kereskedelme közel 4 milliárd dollárt tett ki 2015-ben és 2020-ra várhatóan 37 százalékkal fog nőni globálisan [41]. Mindennek hátterében az állhat, hogy 2007-től kezdődően egyre több klinikai vizsgálatot végeznek az emberi bélflóra funkciójának mélyebb tudományos megértése céljából, illetve a probiotikumok egészségügyi előnyeivel kapcsolatban. A vonatkozó kutatások eredményeinek sikeres disszeminációja egy magasabb szintű fogyasztói tudatosság kialakulásához járult hozzá, és a társadalom egyre szélesebb rétegeiben tudatosult, hogy egészséges táplálkozással az általános egészségi állapot javítható és a betegségek jelentős része megelőzhető [42]. A fejlett országokban, és több fejlődő országban is az 50-65 év közötti fogyasztók alkotják jelenleg a lakosság legjelentősebb és leggazdagabb részét. Egészségesebben és nagyobb jólétben élnek, mint az előző évtizedek 50 év feletti korosztálya, és a vásárlási erejük is nagyobb, mint a gyakrabban megcélzott 18-39 éveseké. A következő két évtizedben az idősebb fogyasztók fogják képezni az európai és észak-amerikai kereskedelem fő hajtóerejét. Az EU országaiban a jelenleg 50-65 év közötti fogyasztók általában véve nagyobb hangsúlyt helyeznek az egészségükre és a rutin orvosi vizsgálatokra, mint a fiatalabb generációk, és sokuk aktívan keres olyan termékeket és szolgáltatásokat, amelyek hozzájárulnak az egészséges életmódhoz. Mindezek tükrében nem meglepő, hogy 10-15 év múlva az időskorú lakosság az egyik legjelentősebb fogyasztói tényezőnek fog számítani a probiotikumok kereskedelmében, és ennek megfelelően fog alakulni a gyógyszergyártó cégek innovációs és termékfejlesztési stratégiája.

Gyakorlati megfontolások

A biztonságos és eredményes alkalmazhatóságuk érdekében a probiotikumoknak számos biztonsági és technológiai kritériumnak kell megfelelniük. Nem lehetnek patogének az emberi szervezet számára, genetikailag stabilnak kell lenniük, továbbá nem adhatnak át antibiotikum-rezisztencia géneket más mikrobák számára. Mindezeken túl meg kell őrizniük életképességüket a termék szavatossági ideje során, túl kell élniük a béltraktuson való áthaladást, illetve legalább ideiglenesen képeseknek kell lenniük a tápcsatorna kolonizációjára. Az alkalmazás szempontjából lényeges, hogy a probiotikumok jótékony élettani hatásai praktikusan az alkalmazásuk időtartamára korlátozódnak, emiatt folyamatos és rendszeres fogyasztásuk indokolt, hogy az általuk biztosított előnyös mechanizmusok a szervezet számára hosszú távú egészségmegőrző hatással bírjanak.

Időskori alkalmazásuk biztonságosnak mondható, bár az egyes baktériumtörzsek esetén a klinikai tanulmányokat nehezíti az a tény, hogy a probiotikus készítmények általában több törzset is tartalmaznak, továbbá az idős betegek polymorbid állapotuk miatt többnyire más gyógyszerekkel egyidejűleg alkalmazzák azokat. Mellékhatásként ritkán puffadást írnak le, mely jelenséget sokszor egyértelműen nem lehet elkülöníteni jelenlévő egyéb betegségek tüneteitől, illetve más szedett gyógyszerek mellékhatásaitól. Fontos azonban figyelembe venni, hogy immunszuppresszióval járó kórképek és terápiák, úgymint az időskorban gyakoribb daganatok kemo- illetve sugárterápiája, továbbá endocarditis, artériás embolizáció, oropharingeális fertőzések és posztoperatív állapotok esetén a szepszis veszélye miatt kerülendő a probiotikumok adása [43]. Lényeges továbbá, hogy tejcukor- és lisztérzékenyeknél a laktóz és glutén tartalmú probiotikumok hasmenéshez vezethetnek, míg a fehérjeallergiás betegeknél az anafilaxiás reakció kifejlődésének veszélye miatt nem javasolt a probiotikumok alkalmazása [44].

Az egyes probiotikumok hatásmechanizmusainak jobb megértéséhez és alkalmazásuk klinikai hatékonyságának pontosabb meghatározásához az idősebb korosztályúak körében további vizsgálatok szükségesek, melyek által pontosabban meghatározhatóvá válhatna a polymorbid, időskorú betegek számára előnyös hatással bíró probiotikum kombinációk ideális összetétele.

Irodalom:

1. Bäckhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, Peterson DA, Gordon JI. Host-bacterial mutualism in the human intestine. Science 2005;307:1915-1920.
2. Sender R, Fuchs S, Milo R. Are We Really Vastly Outnumbered? Revisiting the Ratio of Bacterial to Host Cells in Humans. Cell 2016;164:337-340.
3. Aagaard K, Ma J, Antony KM, Ganu R, Petrosino J, Versalovic J. The placenta harbors a unique microbiome. Sci Transl Med. 2014;6:237ra65.
4. Fanaro, S., Chierici, R., Guerrini, P., Vigi V. Intestinal microflora in early infancy: composition and development. Acta Paediatr Suppl. 2003;91:48-55.
5. Demeter P. A probiotikumok alkalmazásának lehetőségei emésztőszervi betegségekben. LAM 2006;16:41-47.
6. Grönlund MM, Lehtonen OP, Eerola E, Kero P. Fecal microflora in healthy infants born by different methods of delivery: permanent changes in intestinal flora after cesarean delivery. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1999;28:19-25.
7. Lakshminarayanan B, Stanton C, O'Toole PW, Ross RP. Compositional dynamics of the human intestinal microbiota with aging: implications for health. J Nutr Health Aging. 2014;18:773-786.
8. Gritz EC, Bhandari V. The human neonatal gut microbiome: a brief review. Front Pediatr. 2015;3:17.
9. Csiki Z, Zeher M, Papp G, András Cs, Takáts A, Csiki E. Pre-, pro- és szibiotikumok szerepe, kedvező élettani hatásaik. Metabolizmus 2010;8:288-292.
10. Mariat D, Firmesse O, Levenez F, Guimarães V, Sokol H, Doré J, et al. The Firmicutes/Bacteroidetes ratio of the human microbiota changes with age. BMC Microbiol. 2009;9:123.
11. Claesson MJ, Cusack S, O'Sullivan O, Greene-Diniz R, de Weerd H, Flannery E, et al. Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly. Proc Natl Acad Sci USA 2011;108 Suppl 1:4586-491.
12. Biagi E, Nylund L, Candela M, Ostan R, Bucci L, Pini E, et al. Through ageing, and beyond: gut microbiota and inflammatory status in seniors and centenarians. PLoS One 2010;5:e10667.
13. Vemuri R, Gundamaraju R, Shastri MD, Shukla SD, Kalpurath K, Ball M, et al. Gut Microbial Changes, Interactions, and Their Implications on Human Lifecycle: An Ageing Perspective. Biomed Res Int. 2018;2018:4178607.
14. Soenen S, Rayner CK, Horowitz M, Jones KL. Gastric Emptying in the Elderly. Clin Geriatr Med. 2015;31:339-353.
15. Mueller S, Saunier K, Hanisch C, Norin E, Alm L, Midtvedt T, et al. Differences in fecal microbiota in different European study populations in relation to age, gender, and country: a cross-sectional study. Appl Environ Microbiol. 2006;72:1027-1033.
16. Claesson MJ, Jeffery IB, Conde S, Power SE, O'Connor EM, Cusack S, et al. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. Nature 2012;488:178-184.
17. Rondanelli M, Giacosa A, Faliva MA, Perna S, Allieri F, Castellazzi AM. Review on microbiota and effectiveness of probiotics use in older. World J Clin Cases. 2015;3:156-162.
18. Thompson JA, Oliveira RA, Djukovic A, Ubeda C, Xavier KB. Manipulation of the quorum sensing signal AI-2 affects the antibiotic-treated gut microbiota. Cell Rep. 2015;10:1861-1871.
19. Sudha MR, Bhonagiri S, Kumar MA. Efficacy of Bacillus clausii strain UBBC-07 in the treatment of patients suffering from acute diarrhoea. Benef Microbes. 2013;4:211-216.
20. Marteau PR, de Vrese M, Cellier CJ, Schrezenmeir J. Protection from gastrointestinal diseases with the use of probiotics. Am J Clin Nutr. 2001;73(2 Suppl):430S-436S.
21. Varankovich NV, Nickerson MT, Korber DR. Probiotic-based strategies for therapeutic and prophylactic use against multiple gastrointestinal diseases. Front Microbiol. 2015;6:685.
22. Gao R, Zhang X, Huang L, Shen R, Qin H. Gut Microbiota Alteration After Long-Term Consumption of Probiotics in the Elderly. Probiotics Antimicrob Proteins. 2018 Mar 8. doi: 10.1007/s12602-018-9403-1.
23. Eloe-Fadrosh EA, Brady A, Crabtree J, Drabek EF, Ma B, Mahurkar A, et al. Functional dynamics of the gut microbiome in elderly people during probiotic consumption. MBio. 2015;6:e00231-15.
24. Petrof EO, Kojima K, Ropeleski MJ, Musch MW, Tao Y, De Simone C, Chang EB. Probiotics inhibit nuclear factor-kappaB and induce heat shock proteins in colonic epithelial cells through proteasome inhibition. Gastroenterology 2004;127:1474-1487.
25. Caballero-Franco C, Keller K, De Simone C, Chadee K. The VSL#3 probiotic formula induces mucin gene expression and secretion in colonic epithelial cells. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2007;292:G315-G322.
26. Ewaschuk JB, Diaz H, Meddings L, Diederichs B, Dmytrash A, Backer J, et al. Secreted bioactive factors from Bifidobacterium infantis enhance epithelial cell barrier function. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2008;295:G1025-34.
27. Vuyst L, Leroy F. Bacteriocins from lactic acid bacteria: production, purification, and food applications. J Mol Microbiol Biotechnol. 2007;13:194-199.
28. Gill HS, Rutherfurd KJ, Cross ML. Dietary probiotic supplementation enhances natural killer cell activity in the elderly: an investigation of age-related immunological changes. J Clin Immunol. 2001;21:264-271.
29. Nova E, Wärnberg J, Gómez-Martínez S, Díaz LE, Romeo J, Marcos A. Immunomodulatory effects of probiotics in different stages of life. Br J Nutr. 2007;98 Suppl 1:S90-S95.
30. Kaila M, Isolauri E, Soppi E, Virtanen E, Laine S, Arvilommi H. Enhancement of the circulating antibody secreting cell response in human diarrhea by a human Lactobacillus strain. Pediatr Res. 1992;32:141-144.
31. Maassen CB, van Holten-Neelen C, Balk F, den Bak-Glashouwer MJ, Leer RJ, Laman JD. Strain-dependent induction of cytokine profiles in the gut by orally administered Lactobacillus strains. Vaccine 2000;18:2613-2623.
32. Li J, Sung CY, Lee N, Ni Y, Pihlajamäki J, Panagiotou G, El-Nezami H. Probiotics modulated gut microbiota suppresses hepatocellular carcinoma growth in mice. Proc Natl Acad Sci USA. 2016;113:E1306-15.
33. Sivan A, Corrales L, Hubert N, Williams JB, Aquino-Michaels K, Earley ZM, et al. Commensal Bifidobacterium promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. Science 2015;350:1084-1089.
34. Ahmed M, Prasad J, Gill H, Stevenson L, Gopal P. Impact of consumption of different levels of Bifidobacterium lactis HN019 on the intestinal microflora of elderly human subjects. J Nutr Health Aging. 2007;11:26-31.
35. Pragnesh JP, Shailesh KS, Siddak P, Lavoisier C. The aging gut and the role of prebiotics, probiotics, and synbiotics: A review. J Clin Geront Geriatr. 2014:5;3-6.
36. Koebnick C, Wagner I, Leitzmann P, Stern U, Zunft HJ. Probiotic beverage containing Lactobacillus casei Shirota improves gastrointestinal symptoms in patients with chronic constipation. Can J Gastroenterol. 2003;17:655–659.
37. Möllenbrink M, Bruckschen E. [Treatment of chronic constipation with physiologic Escherichia coli bacteria. Results of a clinical study of the effectiveness and tolerance of microbiological therapy with the E. coli Nissle 1917 strain (Mutaflor)] Med Klin (Munich). 1994;89:587–593.
38. Yang YX, He M, Hu G, Wei J, Pages P, Yang XH, Bourdu-Naturel S. Effect of a fermented milk containing Bifidobacterium lactis DN-173010 on Chinese constipated women. World J Gastroenterol. 2008;14:6237–6243.
39. Chmielewska A, Szajewska H. Systematic review of randomised controlled trials: probiotics for functional constipation. World J Gastroenterol. 2010;16:69–75.
40. Papp-Bata Á, Csiki Z, Szakály Z. A funkcionális élelmiszerek egészségügyi és gazdasági jelentősége. Magyar Gasztroenterológia 2014;Suppl 2:1-5.
41. Feldman M. The New Market Profile of Probiotics Consumption. Natural Products Insider 2016; Sep 22.
42. Papp-Bata Á, Csiki Z, Nábrádi A, Szakály Z. A probiotikumok táplálkozás-élettani és piaci jelentősége – A bennünk élő egészség. Tejgazdaság 2014;74:47-51.
43. Salminen MK, Rautelin H, Tynkkynen S, Poussa T, Saxelin M, Valtonen V, Järvinen A. Lactobacillus bacteremia, species identification, and antimicrobial susceptibility of 85 blood isolates. Clin Infect Dis. 2006;42:e35-44.
44. Martín-Muñoz MF, Fortuni M, Caminoa M. Anaphylactic reaction to probiotics. Cow's milk and hen's egg allergens in probiotic compounds. Pediatr Allergy Immunol. 2012;23:778-84.

Témaáttekintés az Alzheimer-kór legújabb kutatásaiból

dr. Besenyei Attila[1], dr. Martony Zsuzsanna[1,2]

[1] Szent Imre Egyetemi Oktatókórház, Budapest, Geriátriai és Gerontopszichiátriai Rehabilitációs Osztály
[2] Szent Imre Egyetemi Oktatókórház, Budapest, Pszichiátriai Osztály

Az Alzheimer-kór kialakulásában szerepet játszó β-amiloidpeptidek (Aβ) 39-43 aminosavból álló peptidszakaszok, amelyek proteolitikus hasítással keletkeznek a β-amiloidprekurzor fehérjéből (AβPP). Az AβPP normálisan egy, az idegsejtek membránjában helyet foglaló transzmembrán fehérje, mely fontos szerepet játszik a neuronok normális működésében, a szinapszisok kialakításában. Az AβPP-t számos különböző enzim képes hasítani, eltérő méretű peptid szakaszokat eredményezve. A membránban helyet foglaló β-szekretáz enzim hasítását követően egy kisebb peptid lehasad, míg egy 99 aminosavból álló fragment továbbra is a sejtmembránba ágyazottan található. Ezt a 99 aminosavas peptidet a γ-szekretáz képes tovább hasítani, létrehozva a β-amiloidot. γ-szekretáz egy intramembrán proteáz komplex, amely a presenilin transzmembrán fehérje katalítikus alegysége. γ-szekretáz pontatlanul hasító proteáz, a keletkező β-amiloid változó méretű, az esetek 80-90 százalékában 40 aminosav hosszúságú.
Az Alzheimer-kór (AD) jellemzője a fentebb említett β-amiloidpeptidek (Aβ) fokozott termelődése, különösen a betegséget oligomer képződéssel és plakk aggregációval kiváltó Aβ42/Aβ43 és Aβ40 variánsok előfordulása. Az Aβ42 és Aβ43 megjelenése vagy az Aβ42-Aβ43/Aβ40 arány növekedése egyértelmű összefüggést mutat az Alzheimer-kór (AD) kezdetével. A hosszabb láncú β-amiloidpeptidek (Aβ) oligomer képződésre hajlamosak, amelyek nagy extracelluláris lerakódásokká – amiloid plakkokká – alakulhatnak. Aβ42/Aβ43 oligomerekert tartják jelenleg felelősnek a toxikus hatásért, szemben az Alois Alzheimer által felfedezett amiloid plakkokkal. Családi halmozódást mutató Alzheimer-kór (AD esetek kevesebb mint 1%-a) esetében az eltérő Aβ termelődés hátterében vagy a β-amiloidprekurzort (AβPP) vagy a presenilint 1/2 (PS1/PS2) érintő speciális mutációk állnak. Sporadikusan előforduló Alzheimer-kórban (AD esetek több mint 99%-a) a kóros amiloid fehérje termelődés háttere egyelőre nem tisztázott. Vizsgálatok folynak a genetikai hajlamosító tényezők azonosítása mellett a környezeti rizikófaktorok (mesterséges neurotoxinok: peszticidek, szerves oldószerek, fémek és természetes toxinok: cianobaktériumok) feltérképezésére.

Az első, friss tanulmányban az emberi tevékenységből fakadó kémiai expozíció és Alzheimer-kór előfordulásának lehetséges összefüggését vizsgálták. A kutatócsoport elképzelése szerint épített, modern környezetünkben számos mesterségesen létrehozott kémiai anyaggal érintkezünk, melyek fokozhatják a kóros amiloid fehérjék kialakulását. Egyes becslések szerint az ember élete során 85000 féle kemikália hatásának van kitéve. A csoport egy korábbi vizsgálatában már igazolta néhány triazin gyomirtó fokozott Aβ42/43 termelő hatását sejtkultúrákban. Jelen tanulmányuk alkalmával sejt alapú vizsgálatokat alapul véve több mint 3500 vegyülettel végeztek szűrő vizsgálatot, hogy kiderítsék, melyek váltanak ki fokozott Aβ42/43 termelődést. Számos anyag képes volt átjutni a vér-agy gáton, kóros amiloidpeptid képződést kiváltani, amely elméletük alapján az összeadódó hatások hosszas expozícióját alapul véve idegi degenerációt/gyulladást válthatnak ki és magyarázhatják a sporadikus AD kialakulásának hátterét. Egyes pirazol típusú rovarirtók direkt hatásként erősen növelik a γ-szekretáz aktivitást, amely mind a sejt alapú, mind a sejt mentes kísérletekben Aβ42/Aβ43 termelődését fokozták. Végül kilenc pirazol típusú rovarirtóra szűkítették a vizsgált szerek számát, melyek képesek voltak jelentősen fokozni a β- és γ-szekretáz működését. Ezek a kemikáliák 3-10-szeres extracelluláris Aβ42 termelést váltottak ki változatos sejt- valamint egészséges és családi halmozódást mutató Alzheimer-betegekből származó indukált pluripotens őssejteket tartalmazó sejtkultúrákban. Immunprecipitációs/tömegspektrometriás elemzésekkel mutatták ki a 42/43 pozícióban hasított Aβ fehérjék fokozott valamint a 38 vagy rövidebb pozícióban hasított fehérjék csökkent

termelődését. Ezen kilenc rovarirtó közül külön figyelmet fordítottak a fipronil hatóanyagra, ami a szervezetben számos metabolittá alakul, köztük a nagyon perzisztens fipronil-szulfonná ami lipofil tulajdonságú valamint az agy-, és zsírszövetben dúsul. Egereknek és patkányoknak orálisan beadott fipronil gyorsan metabolizálódik, főként fipronil-szulfonra, amely órák alatt halmozódik fel a zsírszövetben és az agyban, illetve napokig-hetekig tartó elimináció miatt hosszan perzisztál.

Konklúziójuk alapján bár a fipronil alacsonyabb affinitással rendelkezik az emlős idegsejtek klorid csatornáihoz mint a rovarokéhoz, azonban a különböző gerinces és emlős sejteken végzett vizsgálatok felvetik a kétséget a fipronil és metabolitjai biztonságosságáról az emberre vonatkozóan. Aggályos, hogy számos olyan metabolit létezik amelyek toxicitása alig ismert, környezetben (talaj, víz, üledék, atmoszféra) hosszan perzisztálnak, szövetekben (különösen zsírszövetben) halmozódnak fel, valamint a fipronil-szulfon erős kapcsolata az emlős GABA-receptorokhoz. Emlősökben nagy dózisban oxidatív stresszt, neurotoxicitást, pajzsmirigy, endokrin és tüdőgyulladásos tünetet, reproduktív hatást is mutat. Emberi vérminták 25%-ban tudtak fipronil-szulfont kimutatni, holott az alanyoknak nem volt tudomása fipronil expozícióról. Háziállatok szőrén alkalmazott fipronil gyorsan átvihető az emberre. Állatgyógyászati készítmények előállításával foglalkozó dolgozók többségében kimutatható a fipronil és fipronil-szulfon.

A közelmúltban bizonyítottá vált, hogy a fipronil elősegíti az adipogenezist és az elhízást, amik az AD kockázati tényezői. A zsírszövet tárolóként működve csapdába ejtheti a lipofil tulajdonságú Aβ42/Aβ43 termelődését fokozó kemikáliákat. Hipotézisük alapján fokozatos felhalmozódásuk és krónikus felszabadulásuk a zsírszövetből, valamint a következményes agyszövetbe történő penetráció a sporadikus AD kialakulásához, fejlődéséhez és felgyorsulásához járulhat hozzá a különböző szerek hatásainak összeadódása és kóros Aβ termelődése révén.

A másik tanulmány az Alzheimer-kór pontosabb laboratóriumi diagnosztikai lehetőségeire fókuszál. Goettingen-i Egyetemi Orvosi Központ kutatói a cerebrospinális folyadékból (CSF) kimutatható amiloid-β42/40 (Aβ42/40) arányt vizsgálták. Felvetésük alapján az Alzheimer – kórbiomarkereként illetve klinikai diagnosztikai környezetben való alkalmazásra is alkalmas lehet. CSF elemzése fontos szerepet játszik az Alzheimer-kór differenciál diagnózisában, azonban a standardizáció hiányából fakadó pontatlanság a klinikai laboratóriumokban való használatot ellehetetleníti. Az eredményeik alapján az Aβ40 és az Aβ42 koncentrációk elemzése nagyobb érzékenységet és specificitást biztosít a diagnosztika során.

A kutatók kifejtették, hogy az Aβ40 a CSF-ben a legelterjedtebb C-terminális Aβ-variáns, és jól korrelál a teljes Aβ-koncentrációval; így képes arra, hogy a teljes CSF Aβ helyettesítő markereként szolgáljon.Vizsgálataik arra utaltak, hogy az Aβ42-Aβ40 koncentrációs arány javíthatja a diagnosztikai pontosságot azoknál a betegekben, akiknél szokatlanul alacsony vagy magas az általános Aβ szint. Annak felmérése érdekében, hogy az Aβ42/40 arány értékelése klinikai diagnosztikai körülmények között megvalósítható-e, a kutatók párhuzamosan 2 különböző hitelesített klinikai laboratóriumban végeztek cerebrospinális folyadékból biomarker méréseket és az eredményeket összehasonlították. Vizsgált betegek azon részhalmazában (n=10) is megerősítették megállapításaikat ahol amyloid pozitron emissziós tomográfiát/számítógépes tomográfiát is alkalmaztak.

A 114 betegből származó CSF-mintákat párhuzamosan két független (specifikus szabványos működési eljárásokat és végpontokat alkalmazó) laboratóriumba is kiküldték t-Tau, p-Tau, Aβ42 és Aβ40 koncentrációk és Aβ42 / 40 arány analízisére. A vizsgálati alanyok átlagos életkora 66,5 év, a kohorsz 52% -a férfi volt. Összehasonlították a biomarker szinteket és a megállapított diagnosztikus besorolásokat, hogy meghatározzák a különböző laboratóriumok eredményei közötti eltérés mértékét.

A két laboratórium által végzett Aβ42 és Aβ40 mérések statisztikailag szignifikáns korrelációt mutattak, R2 = 0,5078 az Aβ42 és R2 = 0,4308 az Aβ42/40 esetén (P <0,0001 mindkét paraméter esetében).A p-Tau és t-Tau mérések (P <.0001 mindkét paraméter esetében), valamint CSF Aβ40 (R2 = 0.5739, P <.0001) esetében is statisztikailag szignifikáns összefüggéseket mutattak ki. Nem meglepő azonban, hogy az Aβ42koncentrációk és az Aβ42/40 arányok tekintetében jelentős eltérések voltak megfigyelhetők, amik valószínűleg a különböző vizsgálati készletek (IBL vsFujirebio) alkalmazásával voltak magyarázhatók.

Az Aβ40 vagy t-Tau és p-Tau mérések esetében nem tapasztaltak eltéréseket; a laboratóriumok diagnosztikus értelmezései azonban gyakran ellentmondásosak voltak az Aβ42, valamint a t-Tau és a p-Tau tekintetében, mivel a laboratóriumok különböző végpontokat használtak. Megjegyzendő azonban, hogy amikor a betegeket a Aβ42 szintek (normál vs. patológiai tartomány) értelmezésével diagnosztizálták, 32%-ában volt eltérés, míg amikor az

osztályozás az Aβ42/40 arányt vette alapul majdnem felével csökkent (az esetek 17%-a) az eltérés.
A tanulmány szerint ezek a megállapítások alátámasztják azt az érvet, miszerint az Aβ42/40 arány a patológiás Aβ-lerakódás jobb neurokémiai biomarkerét jelentheti, mint önmagában a Aβ42 koncentráció. Hozzátették, hogy megállapításaik azt mutatják, hogy a klinikai diagnosztikai laboratóriumi körülmények között javítani és standardizálni kell a CSF marker-értelmezést a hamis-negatív és hamis-pozitív AD diagnózisok csökkentése érdekében.

Irodalom:

1. Cam M, Durieu E, Bodin M, et al. Induction of Amyloid-β42 Production by Fipronil and Other Pyrazole Insecticides J Alzheimers Dis. 2018;62(4):1663-1681.
2. Vogelgsang J, Wedekind D, Bouter C, et al. Reproducibility of Alzheimer's disease cerebrospinal fluid-biomarker measurements under clinical routine conditions. J AlzheimersDis. 2018;62:203-212.

Akkreditált képzés 18GNET

Tisztelt Olvasó!

A teszt megoldásával 10 akkreditációs pontot lehet szerezni. A válaszok beküldése elektronikus formában (e-mail: geriatrianet18@gmail.com) történhet, a regisztrációhoz szükséges adatok megadásával (név, munkahely, orvosi pecsétszám).
A megküldött e-mailben a regisztrációs adatokat követően a 18GNET jelzést, a kérdésszámot és a helyes megoldás betűjelét kell feltüntetni.

Elfogadási időszak: 2018. július 31. - szeptember 16.

Válassza ki a helyes választ, vagy válaszokat !

XXI. Emberben a glomeruláris filtrációs ráta a 40-es évek után évtizedenként:
A. 15 ml/perc/1,73 m^2-el csökken
B. 8 ml/perc/1,73 m^2-el csökken
C. 20 ml/perc/1,73 m^2-el csökken
D. 25 ml/perc/1,73 m^2-el csökken

XXII. Az USA-ban a > 65 éves populációban az élődonoros transzplantációk gyakorisága:
A. 10 % B. 5 % C. 14,1 % volt
D. 65 év felett már nem transzplantálnak

XXIII. Időskorban a nem tervezett, akut dialízis kezelés:
A. gyakoribb B. ritkább C. nem jellemző
D. minimumra csökkent

XXIV. Válassza ki a helyes logikai kapcsolatot: a specifikus aberrált fehérjék öregedés során a neurodegeneratív betegségek gyakoriságát növelik.
A. Ez a tény nem függ össze a dajkafehérjékkel.
B. Ez a tény azzal függ össze, hogy a dajkafehérjék expressziója az öregedés során csökken.
C. Ez a tény azzal függ össze,hogy a dajkafehérjék expressziója az öregedés során nő.
D. A dajkafehérjék expressziója nem függvénye az öregedésnek.

XXV. Melyik állítás nem jellemző a 70 év feletti hipertóniás beteg szívérrendszeri változásaira?
A. Romlik a keringés alkalmazkodó képessége a szervezeten belüli és a külső kihívásokhoz.
B. Csökken a szív pumpa funkció tartalék kapacitása.
C. Csökken a kisvérköri oxigenizáció hatékonysága.
D. A megnövekedett szisztolés nyomás, így a kiserekben is érvényesülő nagyobb perfúziós nyomás miatt nő a korábbi korosztályokhoz képest a szöveti szinten nyitott hajszálerek száma.

XXVI. 86 éves, 168/70 Hgmm vérnyomású, vérnyomáscsökkentő szerekkel eddig nem kezelt, enyhe cukorbetegségben szenvedő idős személy esetében az ajánlható szisztolés célvérnyomás:
A. 120-130 Hgmm
B. <160 Hgmm
C. <150 Hgmm (150-140 Hgmm)
D. az eredeti vérnyomás

XXVII. 79 éves izolált szisztolés hipertóniás férfi beteg vérnyomása napi 2x5 mg enalapril, 12,5mg hydrochlorothiazid kezeléssel 150/62 Hgmm ülve, a (ritmusos) pulzusszáma 60/min, a nyaki doppler vizsgálattal néhány apróbb kemény plakk látható, a szemfenéken kifejezett kereszteződési tünetek, rézdrót arteriolák láthatók. Egyéb: mérsékelten hiperaktív húgyhólyag, se Na 140 mmol/l, se K: 3,8 mmol/l. Továbblépne-e az antihipertenzív kezelésben és ha igen, válassza ki, hogy milyen antihipertenzív szer kombinálásával?
A. Nem adnék kombinációs komponensként újabb antihipertenzív szert.
B. Igen, újabb generációs béta receptor blokkolót adnék, például 5 mg nevibololt.
C. Igen, alfa receptor blokkolót kombinálnék, például napi 4 mg doxazosin retard készítményt.
D. Igen, 2x50 mg spironolactont adnék kiegészítésként.

XXVIII. Melyik állítás/állítások nem kielégítően megalapozott/megalapozottak?
A. a SPRINT tanulmány igazolta, hogy 65 év feletti idős izolált szisztolés hipertóniások esetében a 120 Hgmm szisztolés vérnyomás alatti értékek az optimálisak a mortalitási kockázat csökkentésében.
B. A SPRINT vizsgálat vérnyomásmérő eljárása a korábbi ugyancsak office típusú mérésekhez képest nagy valószínűséggel 8-10 Hgmm-rel alacsonyabb értékeket eredményezett.
C. A SPRINT tanulmány több módszertani problémával is rendelkezett és jelentős kételyt jelentett az eredmények egyértelmű értékelésében az intenzív kezelés esetében kialakult néhány speciális mellékhatás potenciális hosszabbtávú következménye is.
D. A SPRINT eredmények kétséget kizáróan bebizonyították: 80 év felett is 120-130 Hgmm között legyen a kezeléssel elérendő célvérnyomás, ennél csökken leginkább a szívérrendszeri szövődmények kockázata.

XXIX. Idős betegben az orális hygienia gondos ellenőrzése infekciókat, rejtett gócokat tárhat fel, amelyek további perzisztálása nemcsak súlyos lokális és másodlagosan akár szisztémás infektológiai következményekkel járhat az immunrendszer fokozatos hanyatlása során, de ugyanakkor az érrendszer következményes felgyorsuló öregedése révén a szisztolés vérnyomás további fokozódása is bekövetkezhet, így alapvető diagnosztikus lépés az időskori magasvérnyomás esetében is.
A. Ez az állítás igaz.
B. Ez az állítás túlzó.
C. Ez az állítás részben igaz csak.
D. Nincs tudományosan igazolt kapcsolat az orális fertőzések, gyulladásos állapotok és a ér kórosan felgyorsuló öregedése között.

XXX. Mely kemikáliák fokozhatják az Alzheimer kórhoz vezető káros β-amiolid fehérjék kialakulását?
A. Minden lipofil peszticid.
B. Triazin herbicid.
C Pirazol inszekticid.

Az Idősgyógyászat folyóirat szerzői útmutatója

A FOLYÓIRAT CÉLJA – Az IDŐSGYÓGYÁSZAT összefoglaló közleményeket, eredeti tudományos kutatási munkákat és esetismer-tetéseket közöl az elméleti és klinikai kutatások, elemzések, epidemiológiai feldolgozások területéről, minden szakterület időskori vonatkozásában. Fontos része a folyóiratnak a fórum, mely az egyoldalas „Levelek a szerkesztőhöz" formájában fog megjelenni. Előnyben részesülnek azok a közlemények, amelyek a gerontológia és geriátria mindennapos orvosi, szociális ellátási, gondozási tevékenységével foglalkoznak. Mindemellett közlésre kerülnek a PhD tézisek, könyvismertetések, aktualitások, beszámolók is az idősgyógyászattal kapcsolatban.
A kéziratok elbírálásának és elfogadásának joga a szerkesztőséget illeti meg. A dolgozatok elbírálása (a szerzők neveinek és munkahelyének feltüntetése nélkül) szakértői, két független lektorral végzett bírálat szerint történik. A formai vizsgálat és a lektori válaszok alapján a kéziratok szerzői egy hónapon belül választ kapnak a közlés lehetőségéről, illetve elutasításáról.
A kézirat útmutató szerinti összeállítása meggyorsítja a szerkesztőségi feldolgozást. A közlemények végső elfogadása csak abban azt esetben történik meg, ha azok a megjegyzések és szempontok alapján teljes mértékben megfelelnek az útmutatónak.

A KÉZIRATOK BEKÜLDÉSE – A kéziratokat a **Szerkesztőségi Titkárság** címére kérjük küldeni: **pfeffer.rita@gmail.com**, a főszerkesztőnek, vagy a felelős szerkesztőnek címezve. **Postacím: 1115 Bp. Halmi u. 20-22.**
A kéziratokkal kapcsolatos általános követelményként az „International Comittee of Medical Journal Editors" elektronikus változatának (http://www.ICMJE.org) előírásai érvényesek.
A kézirat benyújtásának feltételei:
1. a dolgozatot korábban még nem publikálták (kivéve előadás-kivonat vagy PhD-tézis formájában)
2. a kéziratot valamennyi szerző jóváhagyta
3. a dolgozat nem sérti a Helsinki Deklaráció (1964, és 1975-2013 közötti kiegészítései) előírásait
4. a humán vizsgálatok az illetékes etikai bizottság jóváhagyásával történtek
5. a laboratóriumi állatkísérletek a vonatkozó szabályzatok szerint történtek.

A KÉZIRATOK SZERKEZETE – A kéziratnak a következőket kell tartalmaznia: 1. címoldal; 2. magyar összefoglalás, kulcsszavak; 3. angol összefoglalás (angol címmel), keywords; 4. rövidítések jegyzéke (amennyiben szükséges); 5. kéziratszöveg; 6. irodalomjegyzék; 7. táblázatok, számozással és címmel; 8. ábrajegyzék és ábrák. Az oldalszámozást a címoldaltól kezdve folyamatosan kell megadni. A címoldalon legyen a kézirat címe magyar és angol nyelven, amely rövidítést nem tartalmazhat; a szerzők neve (titulussal együtt), valamint a szerzők munkahelyének pontos, hivatalos megnevezése, a helységnévvel együtt (a munkahelyi vezető meg-nevezése nélkül); a levelező szerző postai és e-mail címe, telefonszáma. Az összefoglalást, amely nem tartalmazhat rövidítéseket, magyar és angol nyelven kell beküldeni, külön-külön oldalon. Eredeti közlemény esetén a „Bevezetés", „Célkitűzés", „Módszerek", „Eredmények" és „Következtetések" szerkezetben. Az összefoglalás nem haladhatja meg a 150 szó terjedelmet. A maximum 5 kulcsszó kiválasztásakor javasolt a http://www.nlm.nih.gov/mesh/ forrást alkalmazni.
A kéziratban előforduló, nem általánosan elfogadott rövidítésekről külön jegyzéket kell készíteni ábécé sorrendben. A bevezetés külön alcímet nem kap, ezt követően a szöveges rész a „Módszer", „Eredmények" és „Megbeszélés" részekre tagolódik. A konkrét szöveges rész az összefoglaló közlemé-nyeknél a 15 oldalt, minden más típusú közle-ménynél a 10 szabvány oldalt (1800 karakter/oldal) nem haladhatja meg, 1,5-es sorközzel, 12-es betűmérettel gépelve (Times New Roman betűtípussal).
A hivatkozásokat (arab számmal) a szövegbéli megjelenés sorrendjében, szögletes zárójelben kell megadni. Háromnál több szerző esetén a három szerző neve után „et al.", vagy „és mtsai" írandó. A folyóiratok nevének nemzetközi rövidítését kell használni és a nem angol nyelven publikált hivatkozások címét angolra fordítva is meg kell adni. Az idézett hivatkozások száma csak kivételesen indokolt esetben haladhatja meg az 50-et.

PÉLDÁK A HIVATKOZÁSOKRA:
a/ folyóirat: Salminen M, Nordling P, StrandbergM, et al. Mortality and predictors of mortality in Finnish hip fracture patients: A 4-year follow-up study. European Geriatric Medicine 2016; 7(6): 506-507.
b/ könyv: Hypertonia és kardiovaszkuláris prevenció. Szerk. Farsang Cs. Medintel Könyvkiadó, Budapest, 2013.
A táblázatokat címmel kell ellátni, minden táblázatot külön lapon kell megadni. A címben és a táblázatban szereplő esetleges rövidítések magyarázata a táblázattal egy lapon szerepeljen. Valamennyi ábra címét és a hozzájuk tartozó esetleges rövidítések magyarázatát egy közös lapon kell megadni. A beküldött képfájlok (nem a Word-be másolva) grafikai minőségét külön program ellenőrzi (Power Point; min. 300 dpi felbontású jpg, tif, külön fájlban). Valamennyi gyógyszer esetén a nemzetközileg elfogadott kémiai nevet kell használni. Márkanév csak az „Anyag és módszer" fejezetben szerepelhet. Meg kell adni a kémiai összetételt és a gyártó nevét is. A köznyelvben meghonosodott idegen szavak (a latin írásmód szerinti szóösszetételek kivételével) írhatók magyar helyesírás szerint, egyébként az etimologikus írásmód követendő. A megjelenő munkák helyesírásánál „A magyar helyesírás szabályai" (Akadémiai Kiadó, Budapest, 12. kiadás, 2015) és az Orvosi helyesírási szótár (Akadémiai Kiadó, Budapest, 1992) által ajánlott írásmódot tartjuk irányadónak.

A KÉZIRAT VÉGÉN KÉRJÜK MEGADNI AZ ALÁBBIAKAT: Nyilatkozat arról, hogy a közlemény más folyóiratban korábban nem jelent meg, és máshova beküldésre nem került. Nyilatkozatot kérünk arról, hogy a levelező szerző elolvasta a jelen szerzői instrukciókat, hogy a szerző(k) milyen anyagi támogatásban részesültek. Ez akkor is kötelező, ha a közlemény megírása, illetve a kapcsolódó kutatómunka anyagi támogatásban nem részesült. Nyilatkozat kell a szerzői munkamegosztásról. Kérjük felsorolni, hogy melyik szerző (monogrammal jelölve), mivel járult hozzá a kézirat elkészítéséhez és itt nyilatkozzanak arról is, hogy a cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta. Érdekeltségek: Kérjük, hogy a szerzők sorolják fel minden tényleges, illetve lehetséges érdekeltségüket (pénzügyi, személyes vagy egyéb), amely a kézirat beérkezését megelőző három évben hatással lehetett a cikk megírására. Amennyiben a szerzők nem rendelkeznek érdekeltségekkel akkor a „A szerző(k)nek nincsenek érdekeltségei(k)." mondatot kérjük feltüntetni.
A szerkesztőség kéziratokat nem őriz meg és nem küld vissza a szerzőnek. Másodközlés esetén az eredeti Kiadói engedély szükséges.