

Asthma bronchiale – az elmúlt évszázad

Dr. Böszörményi Nagy György

Országos Korányi Tbc és Pulmonológiai Intézet, Budapest

Korai elképzelések az etiológiáról

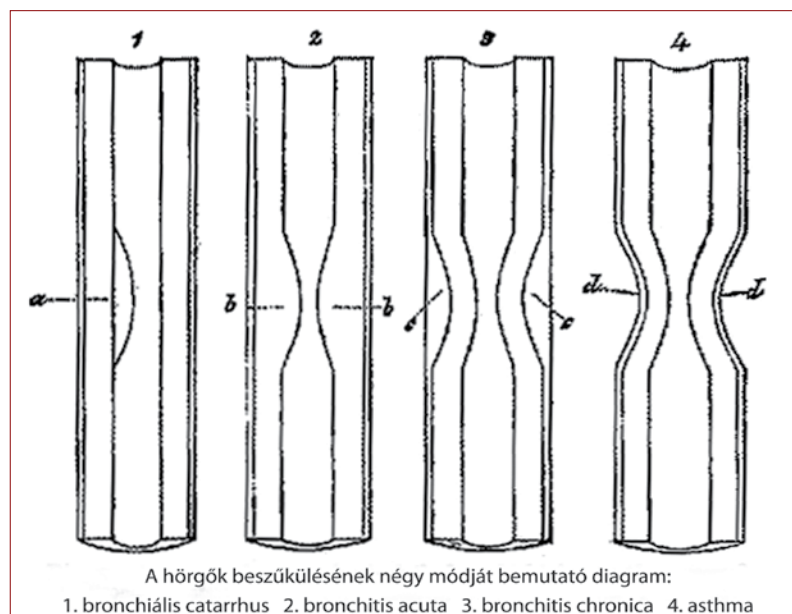
Henry Hyde Salter, a londoni Charing Cross kórház orvosa 1860-ban megjelent monográfiájában (*On Asthma: Its Pathology and Treatment*) az egyéb okok kiváltotta nehézlégzéstől az asztmát a következő módon különítette el: „az asztma rohamokban jelentkező fulladás és a rohamok szünetében a légzés teljesen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

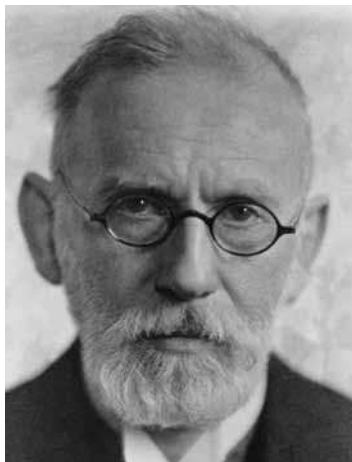
Sir William Osler (1849–1919) véleménye a betegségről hasonló volt Salteréhez, de hangsúlyozta az idegrendszer pszichogén stimulációjának jelentőségét a hörgőgörcs kialakulásában a kémiai és mechanikus hatások mellett. Osler nagy tekintélye az asztmát egy időre a pszichoneurózissal azonosította, és a szorongás gyógyszeres csökkentése évtizedekre az asztma-terápia meghatározó elemévé vált.

1870 és 1910 között a környezeti hatások befolyása a homeosztázisra mindinkább előtérbe került. 1873-ban Charles Blackley, az allergiás rhinitisben és asztmában szenvedő, Manchesterben praktizáló orvos „pollencsapdát” készített. A gyűjtött pollennel a bőrön, az orr- és a hörgőnyálkahártyán létrehozta a túlérzékenységi reakciót, és így megteremtette az allergén-szenzitizáció, illetve az anafilaxia elméleti alapjait. Ettől kezdve az asztmát már nem lehetett neurózisnak tekinteni, hanem inkább olyan „allergiás idioszinkráziának”, amikor a betegek túlérzékennyé válnak inhalált vagy lenyelt „asztmogén” anyagokkal szemben.

Az első világháború idején az orvosi kutatás Európában lényegében megszűnt, de Bostonban két amerikai, Isaac Chandler Walker (1883–1950) a Peter Bent Brigham kórházban és Francis Rackeman (1887–1973) a Massachusetts General Hospital-ban folytatták az Európában megkezdett bőrpróba-kísérleteket. Walker 1916-ban megfigyelte a pozitív bőrreakciót állatokból, élelmiszerekből, baktériumokból kinyert proteinnel szemben. A reakció ugyan nem volt egyöntetű, de a vizsgált betegek egyes csoportjainak elkülönítése a „protein-szenzitizáció”

1. ábra:
A légúti obstrukciók osztályozása Salter szerint





Paul Ehrlich
(1854–1915)

alapján meggyőzőnek tűnt. *Rackeman* feltételezte, hogy az asztma nem mindig allergiás természetű, és betegeit „extrinzik” és „intrinzik” típusokra osztotta fel. Mint írta: „az asztma kóreredete allergiás (extrinzik) és nem-allergiás (intrinzik) egyaránt lehet. Az intrinzik (protein inszenzítív) betegek idősebbek, mint az allergiások és érzékenyek lehetnek az orrban és orrmelléküregekben, tonsillákban

tenyésztő baktériumokkal szemben”. Feltételezte azt is, hogy a kórokozók „neutralizálása” specifikus vakcinákkal megszüntetheti az asztmát és az extrinzik formában antigén-kerüléssel vagy deszenzitizációval elérhető vagy megközelíthető a tünetmentesség.



Francis Rackeman
(1887–1973)

Itthon *Rackeman* kortársa, *Hajós Károly* (1891–1976) ismerte fel a fertőző, bakteriális eredetű szenzitizáció jelentőségét.

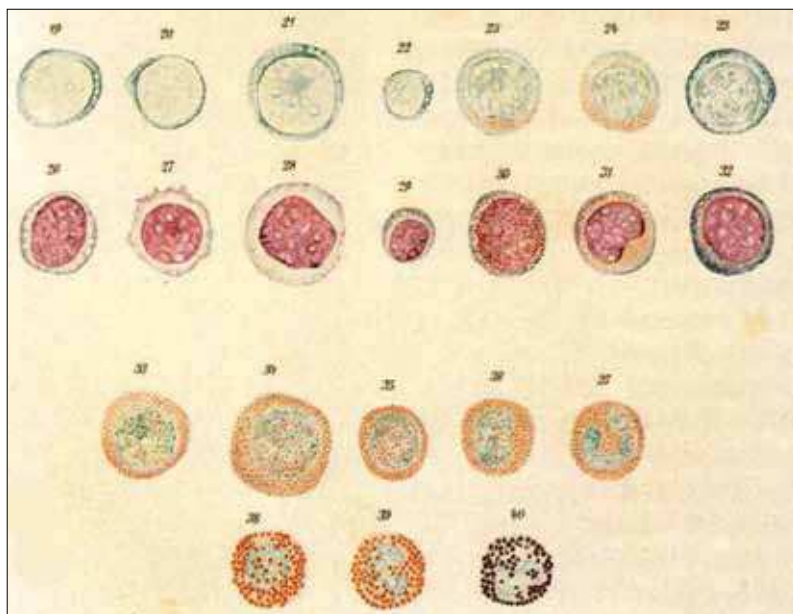
Jóllehet a bőrpróbák ugyan sem szelektívek, sem specifikusak nem voltak és a vakcinák terápiás hatása sem igazolta a várakozásokat, az

előbbi elképzelés legalább 50 évig uralta az asztma kórfejlődésével kapcsolatos elképzeléseket.

Asztma-patológia

2. ábra:
Illusztráció *Paul Ehrlich*
1879. január 17-én
tartott előadásából

Osler az asztmás köpet mikroszkópos vizsgálata alapján állította, hogy „az asztma a kishörgők gyulladása”. Meglepő, hogy *Salter* és *Osler*



a bronchiális hiperreaktivitás mellett a légúti rendszer és a tüdőszövet „szerkezeti átépüléséről” (simaizom hipertrófiáról, a hörgőfal megvastagodásáról, „mátrix-depozícióról”) is beszélt, amivel a légúti „remodelling” mai értelmezését előlegezték meg.

Sokan megfigyelték, hogy az asztma magas morbiditása ellenére a halálozás ritka. *Huber* és *Koessler* 21 asztmában elhalt beteg tüdejét tanulmányozta és rögzítette a jellemző morfológiai eltéréseket: nyák-impaktáció a hörgőkben, a bronchusfal megvastagodása, simaizom-hipertrófia, a szubmukóza ödémája, eozinofil, neutrofil és limfocitás infiltráció.

Az asztma immunbiológiájával kapcsolatos felfedezések sora: *Dale* és *Laidlaw* 1911-ben ismertették a hisztamin szerepét az anafilaxiás shock kiváltásában, majd *Prausnitz* és *Küstner* 1921-ben azonosítottak egy – a szérumban lévő – az allergiás reakció passzív átvitelére képes anyagot (esetükben az elterjedt tokhal-allergénnel kapcsolatos reagint). Ezután már egyes volt az út egy új immunglobulin, az immunglobulin-E felfedezéséhez (*Ishizaka K, Ishizaka T, Johansson SGO, 1968*).

Kellaway és *Tretwie* felfigyelt egy hisztamin-tól különböző, igen potens bronchokonstriktor anyagra (slow reacting substance of anaphylaxis – SRS-A), amelyet végül *Bengt Samuelsson* 1979-ben a ciszteinil-leukotriénnel (LTC₄, LTD₄ és LTE₄) azonosított (receptor-antagonistái később fontos szerepet kaptak az asztma terápiájában). Az 1980-as évekre világossá vált, hogy az allergén és az immunglobulin-E kapcsolódása a hízósejtekből hisztamin és leukotriének felszabadulását okozza (korai asztmás reakció), míg a késői fázisban megjelenő citokinek és kemokinek az eozinofil, bazofil és mononukleáris sejtek toborzását vezénylik (az utóbbi mozzanat vezet a légúti hiperreaktivitás kialakulásához). Ugyanebben az időben derült ki, hogy az inhalációs kortikoszteroid (beklometazon) rendszeres, napi alkalmazása hatásosan szorítja vissza az „eozinofil bronchiolitist” asztmában, így a perzisztáló asztma jól kezelhető.

Jóllehet 1914 óta végeztek bronchoszkópos vizsgálatokat asztmásokon, a biopsziás minták szövettani vizsgálatát 1985-ig nem közölték. Ez évben *Laitinen* tanulmánya alapján bizonyítottá vált, hogy az asztma összes súlyossági cso-

portjában, klinikai remisszióban is perzisztáló gyulladás zajlik a légúti nyálkahártyában. Ez a felismerés az asztmával kapcsolatos szemlélet alapjaiban változtatta meg: az akut, súlyos görcsrohamokat megelőzendő, a beteg folyamatos, fenntartó gyulladáscsökkentő kezelésre szorul. Mindennek folyamánya az asztmás légúti gyulladás részleteinek, a perzisztáló gyulladásnak és a légúti, valamint tüdőparenchyma-degeneráció (remodelling) kapcsolatának intenzív tanulmányozása lett. Ezidőben terjedt el az asztma szinonimájaként a „desquamatív eozinofil bronchiolitisz” megjelölés, amíg nem vált nyilvánvalóvá, hogy az asztmások egy részénél nincs eozinofil-dominancia, és az *asthma bronchiale* keret-diagnózis igen eltérő fenotípusok együttese.

Jóllehet az asztmás légúti gyulladás számos mediátorát leírták, az asztmás hízósejtek különös érzékenysége nem volt magyarázat mindaddig, amíg a T-limfociták alcsoportjait, az ezek termelte citokin „repertoárt” nem azonosították (Robinson, 1992). Ma az asztmát – egyszerűsítve – T-helper 2 (Th2)-irányultságú (IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, GM-CSF citokin-profilú) eozinofil bronchiolitisznek tekintik. Bonyolítja a képet, hogy a légutak felszínén halmozódó dendritikus sejtek igen fontos szerepet játszanak az allergének felismerésében. A naiv T-sejtek szenitizálásában, differenciálódásában és az immunválasz „irányultságában” a regulációs T-sejtek (Treg) is meghatározó szereplők. Ez a bonyolultság ma, amikor a biológiai rendszereket skálafüggetlen hálózatokként modellezik, természetes.

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

A légúti hiperreaktivitás mérését 1946-ban Curry vezette be, aki emelkedő adagban inhalált hisztaminnal vizsgálta a légúti válaszkészséget (reaktivitást) egészséges csoportban és asztmásoknál. A módszer később fontos kutatási eszközzé vált. 1970 óta különböző stimulusok

(allergének, fizikai terhelés, vírusinfekciók stb.) befolyását vizsgálták a bronchiális hiperreaktivitásra. A terület ma is intenzív kutatás tárgya, mivel az ún. dózis–funkcióváltozás diagram lefutása a légúti simaizomzat viselkedésének fontos jellemzője. Egy nem-asztmás személy hörgőrendszere még extrém magas hisztamin/acetilkolin adagok belégzése esetén sem reagál úgy, mint az asztmásé: itt gyors, akár teljes légúti záródást, fatális kimenetelű légzészavart eredményező spasmus alakulhat ki, amelynek hátterét ma sem ismerjük.

A terápia fejlődése

Az elmúlt 30 évben a betegség klinikai képe átalakult: súlyos, elhúzódó, az életet fenyegető asztmás légzészavart alig látunk, az enyhe/középsúlyos esetek többségükben tünetmentessé tehetők. Az utóbbi változást az asthma bronchiale mortalitási „csúcsai” előzték meg az ipari világban, amelynek következtében indult intenzív kutatás az asztmás légúti betegség kórtanának tisztázására. (Az 1960-as években az Egyesült Államokban, Ausztráliában és Angliában izoprenalin-, az 1980-as években Új-Zélandon fenoterol-túladagolás okozott asztmás mortalitás-emelkedést).

Az „eozinofil bronchiolitiszt” a tüneti hatású béta-szimpatikomimetikumok nem befolyásolták. Hatásos gyulladáscsökkentő kezelésre 1950–52-ben nyílt lehetőség az orális kortikoszteroidokkal, de a tartós szteroid-kurák okozta mellékhatások gyakran súlyosak voltak. Végül a 20 évvel később bevezetett inhalációs kortikoszteroidok, mint az asztmás bronchiolitisz igen hatásos gyógyszerei, „szelídítették” meg a betegséget. Jellemző, hogy a lokális hatású, szisztémás mellékhatásokat csak nagy adagban okozó inhalációs kortikoszteroidok csak lassan, 15–20 év alatt váltak az asztma meghatározó, fenntartó („kontroller”) gyógyszereivé.

Legújabbban az asztmát „szisztémás betegségnek” tekintik. Az allergiás rhinitis kétségtelenül gyakran szövődik asztmával és az allergiás nátha hatásos kezelése a társult asztma tüneteit is enyhíti. Bizonyított az is, hogy az asztmához gyakran társulnak gyulladásos bélbetegségek (különösen colitis ulcerosa). A kardiovaszkuláris szövődményeket főként az elhúzódó hatástartamú béta-receptor agonista kezeléssel hozzák összefüggésbe, de egyes vizsgálatok szerint az asztmás légúti betegséghez kapcsolódó, az egész szervezetet érintő hatások növelik a kardiovaszkuláris szövődmények kockázatát asztmában.

Az inhalációs kortikoszteroidok az asztmás légúti gyulladás hatásos gyógyszerei ugyan, de az aeroszolok mély légúti penetrációja tökéletlen és a nem kortikoid-dependens inflammációs mechanizmusokat sem befolyásolják. A ciszteinil-leukotriének a perifériás bronchiális gyulladás fontos mediátorai asztmában (akár az asztmások 30–40%-a inhalációs kortikoszteroid/antileukotrién kombinációra szorulhat).

Az asztmás gyulladásos kaszkádban szereplő citokinek, kemokinek antagonistáival végzett kísérletek eredményei egyelőre kiábrándítóak (nyilvánvaló, hogy a nagy redundancia miatt egy

mediátor kikapcsolásának nincs jelentős következménye). A biológiai terápia körébe sorolható anti-IgE kúrák azonban súlyos, allergiás kórformákban hatásosak.

Fontos fejlemény az akut asztmás exacerbációkkal kapcsolatos szemlélet változása: kétségtelen, hogy az akut exacerbációk – talán többségének – hátterében a légúti gyulladás intenzitásának nem infekciós hátterű súlyosbodása áll. Ugyanakkor bizonyított, hogy az akut vírusfertőzések (elsősorban rhinovírusok, de a coronavírus, RSV, parainfluenza vírus, influenza vírus és adenovírus is) gyakran okoznak akut asztmás exacerbációt. A vírusok adhéziós molekulák (ICAM-1) segítségével a hörgőfal epitheliális sejtjeibe jutnak, majd itt transzkripciósfaktort (NFK- κ B) aktiválnak, pro-inflammációs citokinek (IL-8, IL-17F) keletkeznek, CD4+ és CD8+ limfociták jellemezte gyulladás alakul ki, amely kevésbé befolyásolható kortikoszteroiddal. Az epitheliális sejtek kórosan csökkent vírus-elimináló képessége a veleszületett immunvédekezés elégtelenségére utal asztmában és ez a vírusok mély szöveti penetrációját, a gyulladás elhúzódását segíti elő. Feltételezhető, hogy a kortikoszteroidok és hörgőtágítók mellett a hatásos vírusvédelemnek is (inhalált IFN- β , IFN- α ?) fontos szerepe lehet az asztma terápiájában. ■

Irodalom

1. Salter HH. On asthma: Its pathology and treatment. John Churchill (London), 1860.
2. Osler W. Bronchial asthma: principles and practice of medicine. D Appleton and Co. (New York) 1892: 497-501.
3. Blackley CH. Experimental researches on the causes and nature of catarrhus aestivus (hay-fever and hay-asthma). Balliere Tindall and Cox (London), 1873.
4. Prausnitz C, Küstner H. Studien über die Überempfindlichkeit. *Zentralb Bakteriol* 1921; 86: 160.
5. Rackeman FM. A clinical study of one hundred fifty cases of bronchial asthma. *Arch Intern Med* 1918; 22: 552-558.
6. Laitinen LA, Heino M, Laitinen A, et al. Damage of the airway epithelium and bronchial reactivity in patients with asthma. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131: 599-606.
7. Bousquet J, Chanez P, Lacoste JY, et al. Asthma: a disease remodeling the airways. *Allergy* 1992; 47: 3-11.
8. Curry JJ. The action of histamine on the respiratory tract in normal and asthmatic subjects. *J Clin Invest* 1946; 25: 785-791.
9. Holgate ST. Lessons learnt from epidemic of asthma. *Q J Med* 2004; 97: 247-257.
10. Diamant Z, Diderik Boot J, Virchow Ch. Summing up 100 years of asthma. *Resp Med* 2007; 101: 378-388.
11. Reddel HK. Goals of asthma treatment: how high should we go? *Eur Respir J* 2004; 24: 715-717.
12. Lee HR, Kim MH, Lee IS, et al. Viral interferon regulatory factors. *J Interferon Citokine Res* 2009; 29: 621-627.