

Kullancs által terjesztett fertőzések:

Lyme borreliosis, kullancsencephalitis, TIBOLA

MTA DOKTORA PÁLYÁZAT
DOKTORI ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

Lakos András
Budapest, 2012. február

Bevezető

A Lyme borreliosis egyes tüneteit már a XIX. században leírták Európában, de a kórkép egy arthritis járvány A. C. Steere vezetésével végzett kivizsgálása után, 1975-1977. között vált ismertté, akkor is csak egy viszonylag szerényebb körben. Ekkor még a járvány centrumáról, egy kisvárosról Lyme arthritisnek, később Lyme-kórnak hívták a betegséget. Robbanásszerű változást okozott, amikor 1982-ben W. Burgdorfer felfedezte a kórokozót, amit *Borrelia burgdorferi*nek neveztek el. Bár számos, kullancs által terjesztett zoonózist ismerünk (62), a Lb a leggyakoribb, és a legfontosabb ezek között.

Magyarországon 1984-ben elsőként, és Európában is az elsők között ismertem fel a betegséget (7). Szerzőtársam, Bózsik B. P. javaslatára (1) a betegséget azóta Lyme borreliosis néven említik. Nem sokkal később, 1986-ban, Magyarországon elsőként kezdtem meg a szerológiai vizsgálatokat Lyme borreliosis irányában. A szerológiai vizsgálatok segítségével egyre több beteget kórisméztem és gyógyítottam meg, ez inspirált arra, hogy a László Kórházban megnyissam a Lyme Ambulanciát. Az ott megkezdett munkát 1993-tól magánpraxis keretében folytattam, akkor már Kullancsbetegségek Ambulanciája néven üzemeltettem a járóbeteg-rendelést és a szerológiai laboratóriumot.

Tézisek

Lyme borreliosis

Munkatársaimmal elsőként írtam le a Lyme borreliosis legfontosabb tüneteit (7, 43, 49), az erythema migrans (7, 31, 61), a Bannwarth-szindrómát (10), az acrodermatitis chronica atrophicans (57, 63), a carditist (58, 59, 97) az arthritist (37) és a progressiv chronicus neuroborreliosis (8).

A világon az elsők között hívtam fel a figyelmet arra, hogy a progressiv chronicus neuroborreliosis összetéveszthető a sclerosis multiplexszel, azzal szemben azonban antibiotikumokkal jól gyógyítható (68).

Leírtam, hogy a recidiváló facialis paresis sohasem a Lyme borreliosis következménye, ellentétben a rövid idő alatt kétoldalivá váló folyamattal (9, 15, 66, 69, 70, 100).

Bemutattam, hogy az idült neuroborreliosisra egy jellegzetes memóriazavar (99) és neuropathia (67) a jellemző.

Felismertem, hogy a neuroborreliosisban gyakorta alacsony a liquorcukorszint, emiatt a liquorkép alapján (amihez még chronicus lymphocytás meningitis és magas liquorfehérjés szint is tartozik) meningitis basilaris tuberculósával összetéveszthető (16, 40, 71).

A Lyme borreliosis optimális antibiotikum-kezelésének kidolgozására gyógyszergyári támogatással több klinikai vizsgálatot végeztem (17, 65, 73, 76, 101). Összességében

úgy találtam, hogy általában nincsenek nagy különbségek az egyes készítmények rövid-távon megítélhető hatékonyságában.

Voltak és vannak kollégák, akik kombinált antibiotikum-kezeléssel próbálják gyógyítani a Lyme betegeket. In vitro vizsgálatokkal bebizonyítottam, hogy az általuk alkalmazott kombinált kezelés inkább rontja az antibiotikumok hatékonyságát (35, 85). Az antibiotikum-érzékenység vizsgálatához a világon először, nem a baktériumokat számoltam, hanem az általuk termelt tejsav mennyiségét határoztam meg. Ez sokkal jobban reflektált a Borreliák életképességére, és így pontosabb eredményt adott. A tejsav meghatározása gázkromatográfiás eljárást igényelt, ami költséges volt (85). A tejsav koncentrációjával tökéletesen korrelált az egyszerű pH-mérés, ami összehasonlíthatatlanul olcsóbb, gyorsabb, pontosabb és egyszerűbb volt (35). A pH csökkenés mértéke fordítottan arányos volt az antibiotikumok hatékonyságával.

Magyarországról elsőként közöltem a Lyme borreliosisról epidemiológiai adatokat (11, 13, 15, 18, 19, 55, 77, 91, 92).

A világon elsőként bizonyítottam be, hogy a kezeletlenül hagyott terhességi Lyme borreliosis a terhesség elvesztéséhez vezethet, illetve, hogy egyéb magzati károsodásokat okozhat (74). Megállapítottam, hogy a szájon át adott antibiotikumok a károsodások kivédésére kevésbé alkalmasak, mint a vénásan adott penicillin vagy a parenterálisan alkalmazott ceftriaxon (52, 94).

Magyarországon elsőként izoláltam Borreliákat kullancsból (14), majd később emberből is liquorból (72) és bőrbioptziás mintából is (86). A világon elsőként izoláltam emberből egy újonnan felfedezett Lyme spirochaetát, a *Borrelia spielmanii*-t (3).

Az elsőként hívtam fel a figyelmet arra, hogy a különféle szerológiai eljárások jelentősen eltérő eredményeket adhatnak (12), és hogy a diagnosztika számos buktatót rejt magában (32, 95). Még az egyébként kiváló paraméterekkel rendelkező teszteknel is korrekcióra (emelésre) szorul a határérték – cut-off – beállítása (75).

Magyarországon én vezettem be a Borrelia Western blot vizsgálatokat. OMFB támogatással kifejlesztettem egy nagy megbízhatóságú Borrelia Western blot kitet (Lakoblot Lyme), amit éveken át értékesítettem is (23, 78, 79, 81). Az eljárás határértékeinek beállítását, a specifikus antitestek kiválasztását az eddig közölt legnagyobb klinikai minta alapján végeztem el. Ugyancsak OMFB támogatással kifejlesztettem az eljárás automatizálását (automata immunoblot reader – AIR) célzó berendezést (28).

A világon elsőként jöttem rá, hogy az intrathecalis Borrelia antitesttermelést (6) a korábbi módszereknél sokkal egyszerűbben és igen nagy biztonsággal ki lehet mutatni, ha az azonos napon vett vér- és liquormintákat párhuzamosan vizsgáljuk Western blottal. Én írtam le az aszimmetria szabályt: ha a szérumminta hígításával vagy koncentrációjával nem lehet elérni a liquormintában látható bandmintázatot, az nagy biztonsággal jelzi az intrathecalis antitesttermelést (44). Az eljárás valószínűleg alkalmazható egyéb neuroinfekciók diagnosztikájában is. Az ezzel az eljárással szerzett információ egyben segít megérteni a mind a mai napig tisztázatlan központi idegrendszeri humorális im-

munitás egyik fontos részletét, vagyis, hogy a központi idegrendszernek autochton B-sejt populációja van.

A világon először én vezettem be, és írtam le az összehasonlító immunoblot vizsgálatot, aminek a comparatív immunoblot assay, (COMPASS) elnevezést adtam. Az eljárás lényege, hogy azokban az esetekben, ahol a klinikai kép nem egyértelmű, antibiotikumkezelés helyett megismételjük a vizsgálatot úgy, hogy a korábbi, fagyasztva tárolt, és a frissen vett mintákat párhuzamosan beállítva nem a pozitivitásra / negativitásra, hanem a szeroprogredióra, vagy amikor a gyógyulást akarjuk megítélni, a szeroregresszióra figyelünk. A COMPASS a Lyme borreliosisban régóta ismert számtalan szerodiagnosztikai problémára jelent megoldást, jelentősen növeli a vizsgálatok szenzitivitását és specifikitását, így az egyébként rendkívül alacsony pozitív prediktív értékét (41, 47, 48, 56).

Bár már sokan felhívták a figyelmet arra, hogy a Lyme szerológiai eljárások megbízhatatlanok, ezek magyarázatát én találtam meg először. Bebizonyítottam, hogy amennyiben a vizsgálatokat szűrővizsgálati jelleggel, tehát – a mindennapi gyakorlatnak megfelelően – nem célzottan végzik, akkor a vizsgálat pozitív prediktív értéke rendkívül alacsony, optimális esetben is kevesebb, mint 10%, tehát a pozitív leletek legalább 90%-a téves (51). Én írtam le a világon először, hogy épp a fokozott kockázatú csoportokban, mint amilyenek az erdészeti dolgozók, tájfutók, gombaszedők, méhészek, a tévedés valószínűsége még ennél is nagyobb. Rájöttem, hogy ezek a hibák a tünetmentes átfertőzés nagy arányából adódnak, és emiatt technikai jellegű fejlesztésekkel ezeket nem lehet kiküszöbölni (53, 55). Mai tudásunk szerint egyedül a COMPASS segítségével lehet érdemben növelni a vizsgálatok pozitív prediktív értékét (56).

A világon az elsők között, abban az időben messze a legnagyobb klinikai anyagon végeztem munkatársaimmal PCR vizsgálatokat (64, 96). Bebizonyosodott, hogy ez az ígéretesnek tűnő eljárás nem elég szenzitív ahhoz, hogy a klinikai diagnosztikában alkalmazható legyen.

Több nemzetközi és hazai útmutató megfogalmazásában vettem részt (2, 29, 30, 33, 38, 42). A legutóbbi magyar nyelven megfogalmazott irányelv (49) számos új elemet tartalmaz az eddigi nemzetközi ajánlásokhoz képest. Ezek nemzetközi megvitatása jelenleg folyik az ECDC (Európai Betegségmegelőzési és Járványügyi Központ) égisze alatt.

TIBOLA

Én ismertem fel, és mutattam be a világon először az új, kullancs által terjesztett, általam tick-borne lymphadenopathy-nak (TIBOLA) elnevezett betegséget (80). A betegségre a Dermacentor kullancsok csípése után, annak helyén kialakuló fekélyes elváltozás, a fekete eschar („tache noire”) és a környéki nyirokcsomók hatalmas duzzanata a jellemző. Én dokumentáltam először Európában a TIBOLÁ-ban néha megfigyelhető bacillaris angiomatosis (39), amit addig csak Bartonella fertőzésben észleltek Dél-Amerikában (verruca peruviana).

Azóta Európa számos országából (pl. 5), de főképp Franciaországból közöltek hasonló eseteket (60). Én számoltam be elsőként a betegség különleges epidemiológiai sajátosságairól, pl. hogy gyermekek és a lányok kockázata kiemelkedő, hogy a betegség szezonális bimodális, és hogy a lovakkal való kontaktus sokkal gyakoribb ebben a csoportban, mint a kontrollként szereplő Lyme betegek esetében (21, 22, 24, 26, 27, 34, 36, 39, 82, 83, 84, 87, 88, 89, 92, 93). Igazoltuk, hogy mindkét, Európában honos Dermacentor kullancsfaj közvetíti a betegséget (98).

Kullancsencephalitis

Magyarországon elsőként állítottam össze epidemiológiai tanulmányt a kullancsencephalitisről. Megállapítottam, hogy a betegség már azelőtt megszelídült, hogy megrikkult volna. Az összegyűjtött adatok birtokában valószínűsítettem, hogy – ellentétben az általánosan elfogadott nézettel, – nem a bejelentési kötelezettség elmulasztása, illetve a diagnosztikus aktivitás csökkenése, hanem mindenekelőtt a kampányszerűen bevezetett védőoltásoknak köszönhető, hogy az incidencia a 90-es évek előtti időszak negyedére csökkent, miközben szinte valamennyi európai országban az esetszám drámaian emelkedett (4, 20, 25, 46, 54, 90).

Klinikai vizsgálatot végeztem a kullancsencephalitis megelőzésére kifejlesztett Encepurral (45). A vakcina biztonságos és nagyon hatékony volt, de egy esetben súlyos polyarthritisz alakult ki az oltás után, az okozati összefüggést nem lehetett sem kizárni, sem bizonyítani.

Közlemények

1. Bózsik BP, **Lakos A**, Budai J, Telegdy L, Ambrózy Gy (1986). Occurrence of Lyme borreliosis in Hungary. Zbl Bakt Mikr Hyg A 1986;466-7. (IF: 0,344)
2. Brouqui P, Bacellar F, Baranton G, Birtles RJ, Bjoërsdorff A, Blanco JR, Caruso G, Cinco M, Fournier PE, Francavilla E, Jensenius M, Kazar J, Laferl H, **Lakos A**, Lotric Furlan S, Maurin M, Oteo JA, Parola P, Perez-Eid C, Peter O, Postic D, Raoult D, Tellez A, Tselentis Y, Wilske B: Guidelines for the diagnosis of tick-borne bacterial diseases in Europe. Clin Microbiol Infect. 2004;10:1108-32. (IF: 2,361)
3. Földvári G, Farkas R, **Lakos A** (2005). Borrelia spielmanii, erythema migrans, Hungary. Emerg Inf Dis. 2005;11:1794-5. (IF: 5,643)
4. Kollaritsch H, Chmelik V, Dontsenko I, Grzeszczuk A, Kondrusik M, Usonis V, **Lakos A** (2011). The current perspective on tick-borne encephalitis awareness and prevention in six Central and Eastern European countries: report from a meeting of experts convened to discuss TBE in their region. Vaccine. 2011;29:4556-64. IF: 3,572
5. Komitova R, **Lakos A**, Aleksandrov A, Christova I, Murdjeva M (2003). A case of tick-transmitted lymphadenopathy in Bulgaria associated with Rickettsia slovaca. Scand J Infect Dis. 2003;35:213. (IF: 1,117)
6. Komoly S, **Lakos A** (1989). The changes of the IgG-index, the intrathecal IgG synthesis rate and the albumin quotient in penicillin treated cases of meningoradiculitis caused by Borrelia burgdorferi. In: Stanek (ed.), Lyme Borreliosis II, Zbl. Bakt. 1989;18:240-244. (IF: 0,605)
7. **Lakos A**, Bózsik B, Budai J, Káli G, Telegdy L, Ambrózy Gy (1985). Lyme kór - kullancs által terjesztett borreliosis Magyarországon. Orv Hetil. 1985;126:2697-2700. (Petényi-díj)
8. **Lakos A**, Telegdy L, Káli G (1986a). Progressiv borreliosis: a Lyme kór ritka változata. Orv Hetil. 1986;127:1439-41.
9. **Lakos A** (1988a). A perifériás facialis paresis gyakori okozója - a kullancs által terjesztett Borrelia burgdorferi. Orv Hetil. 1988;129:1257-60. (Petényi-díj)
10. **Lakos A**, Komoly S, Ferencz A, Mikola I, Csanda E, Tajti G (1988). Bannwarth-szindróma, a Lyme-kór gyakori idegrendszeri formája. Ideggy Szle. 1988;41:73-8.
11. **Lakos A** (1989). Lyme borreliosis in Hungary - the first three years. In: Stanek (ed.), Lyme Borreliosis II, Zbl. Bakt. 1989;18:55-9. (IF: 0,605)
12. **Lakos A** (1990). Comparison of four serological tests for Borrelia burgdorferi in Bell's palsy. Serod Immunother. 1990;4:271-5. (IF: 0,457)
13. **Lakos A**. (1991a). A Lyme borreliosis. Klinikai tünetek, terápia, epidemiológia, szerodiagnosztika. Petit, Budapest. 1991, 1-121.
14. **Lakos A**, Nagy G, Jankovics I, Csik M (1991). A Borrelia burgdorferi (Lyme spirochaeta) első hazai izolálása kullancsokból. Orv Hetil. 1991;132:129-134. (Markusovszky-Díj)
15. **Lakos A** (1992a): Kullancsok és betegségek. Melánia, Budapest. 1992. 1-144.
16. **Lakos A** (1992b). Cerebrospinal findings in Lyme meningitis. J Infection. 1992;25:1-12. (IF: 1,350)
17. **Lakos A**, Ferencz A (1993). Comparative study of penicillin and doxycycline treatment in tick-borne erythema chronicum migrans. J Chemother. 1993;5:613-4. (IF: 0,303)
18. **Lakos A** (1995a). Lyme borreliosis in Hungary - epidemiological analysis of 1175 cases. Report of WHO workshop on Lyme borreliosis diagnosis and surveillance. Warsaw, June 1995. WHO/CDS/VPH/95. 1995, 10-11 és 84-102.
19. **Lakos A** (1996b). Újabb kullancs által terjesztett betegségek. SubRosa, Budapest, 1996. 76-77.
20. **Lakos A**, Ferenczi E, Ferencz A, Tóth E (1996-1997). Tick-borne encephalitis. Parasit hung. 1996-1997;29-30:5-16.
21. **Lakos A** (1997b). Tick-borne lymphadenopathy – a new rickettsial disease? Lancet 1997;350:1006. (IF: 16,135)
22. **Lakos A** (1997c). TIBOLA – egy új, kullancs által terjesztett betegség. Orv Hetil. 1997;138: 3229-32.
23. **Lakos A**, Nagy G (1997). Előrelépés a Lyme-kór diagnosztikájában: Hazai Western blot kit kifejlesztése. Infektológia és Klinikai Mikrobiológia. 1997;4:101-7.
24. **Lakos A**, Kalocsai K (1997). TIBOLA – új és gyakori, kullancs által terjesztett rickettsiosis. Infektológia és Klinikai Mikrobiológia. 1997;4:94-7.
25. **Lakos A**, Ferenczi E, Ferencz A, Tóth E (1997). A kullancsencephalitis. LAM. 1997;7:116-22.
26. **Lakos A** (1998a). TIBOLA – egy új, kullancs által terjesztett rickettsiosis. Praxis. 1998;7:82-6.
27. **Lakos A** (1998b). TIBOLA – egy új, kullancs által terjesztett rickettsiosis. Medartis. 1998;2:4-8.

28. **Lakos A**, Radványi A, Nagy G (1998). Automata immunoblot analysis (AIBA) Lyme borreliosis (Lb) diagnosztizálására. *Infektológia és Klinikai Mikrobiológia*. 1998; 5:26.
29. **Lakos A** (1999a). A Lyme-betegség (Lb) diagnózisa és kezelése. *Háziorvos Továbbképző Szemle*. 1999;4:21-4.
30. **Lakos A** (1999b). Borreliosisok. In: Czirók É. (ed.): *Klinikai és Járványügyi Bakteriológia*. Melánia, Budapest 1999, 711-2.
31. **Lakos A** (1999c). Az erythema migrans (EM) klinikai formái, differenciál-diagnosztikája, kezelése. *Gyermekorvosi Figyelő* 1999;1:80-4.
32. **Lakos A** (1999d). Lyme szerológia. In: Czirók Éva (ed): *Klinikai és Járványügyi Bakteriológia*. Melánia, Budapest 1999, 240-5.
33. **Lakos A** (1999e). A Lyme-betegség (Lb) kezelése. *Gyógyszereink*. 1999;49:88-92.
34. **Lakos A** (1999f) Tick-borne lymphadenopathy (TIBOLA) – a new, probably rickettsial infection. *Inf Dis Rev*. 1999;1:114-6.
35. **Lakos A**, Nagy G (1999). Antibiotikum-kombináció hatása a Lyme-kórt okozó *Borrelia burgdorferi* szaporodására. *Orv Hetil*. 1999;140:1529-32.
36. **Lakos A**, Raoult D (1999). Tick-borne lymphadenopathy (TIBOLA) a Rickettsia slovaca infection? In: Raoult D, Brouqui Ph. (eds) *Rickettsiae and Rickettsial Diseases at the turn of the third Millenium*. Elsevier (Amsterdam, Lausanne, New York, Oxford, Paris, Shannon, Tokyo) 1999, 258-261.
37. **Lakos A** (2001b). Lyme-arthritis. In: *Reumatológia*. Szerk.: Gömör B. Medicina, 2001, 117-120.
38. **Lakos A** (2002a). A Lyme-betegség szerodiagnosztikája. *Medicus Anonymus*, 2002;10:11-3.
39. **Lakos A** (2002b): Tick-borne lymphadenopathy (TIBOLA). *Wien klin Wochenschr*. 2002;114: 648-54. **(IF: 0,591)**
40. **Lakos A** (2002c). Neuroborreliosis. In *Betegségenciklopédia*. Szerk.: Kornya László. Springer Tudományos Kiadó Kft, Budapest, 2002, 778-779.
41. **Lakos A** (2002d). Szpecificsna laboratorija diagnostika. In: Aktualnyi prorodna-ognyisnyi infekciji v Blgarija. (Ed: Angelov L) Medicinszko izdatyelsztvo "Vaszil Petrov", Plovdiv, 2002. pp. 294-300.
42. **Lakos A** (2004b). A Lyme-kór laboratóriumi diagnosztikája. In: Ludwig E. (ed): *Infektológiai útmutató*. (Klinikai irányelvek kézikönyve) 2004, november, különszám, 19. old. Medition, Budapest.
43. **Lakos A** (2005a). Zoonosisok (Lyme borreliosis, Febris recurrens, Ehrlichiosis, Babesiosis, Tibola, Egyéb, kullancsok által terjesztett rickettsiosisok, Macskakarmolás betegség, Toxoplasmosis, Brucellosis, Tularaemia, Hantavirus-fertőzések, Leptospirosis, Q-láz, Anthrax, Száj- és körömfájás, Malleus) In: Szalka A, Timár L, Ludwig E, Mészner Zs (eds). *Medicina*, Budapest, 2005, pp. 655-700.
44. **Lakos A**, Ferenczi E, Komoly S, Granström M (2005). Different B-cell populations are responsible for the peripheral and intrathecal antibody production in neuroborreliosis. *Int Immunol*. 2005;17:1631-7. **(IF: 3,543)**
45. **Lakos A**, Nagy G (2005). Klinikai vizsgálat a kullancsencephalitis megelőzésére kifejlesztett Encepurral. *Medicus Anonymus*. 2005;13:25-7.
46. **Lakos A** (2007). A kullancsencephalitis. *Praxis*. 2007;17:1-4.
47. **Lakos A** (2008). Ajánlások a kullancscsípés és a kullancs által terjesztett fertőzések ellátásához. *Háziorvosi Továbbképző Szemle*. 2008;13:5-9.
48. **Lakos A**, Nagy G, Deák LC (2008). Előrelépés a Lyme diagnosztikában, a szerológiai progresszió (COMPASS) értékelése. *Medicus Anonymus*. 2008;16:20-1.
49. **Lakos A** (2009). Lyme borreliosis – 25 év tapasztalatai. *Orv Hetil*. 2009;150:725-32. **(Markusovszky-díj)**
50. **Lakos A** (2010). Kullancsencephalitis epidemiológiája Európában: Megéri-e oltani? Mikor oltunk, mivel oltunk? *Magyar Belorvosi Archivum* 2010;63:48-9.
51. **Lakos A**, Reiczigel J, Solymosi N (2010). The positive predictive value of *Borrelia burgdorferi* serology in the light of symptoms of patients sent to an outpatient service for tick-borne diseases. *Inflamm Res*. 2010;59:959-64. **(IF: 2,004)**
52. **Lakos A**, Solymosi N (2010a). Maternal Lyme borreliosis and pregnancy outcome. *Int J Infect Dis*. 2010;14:e494-498. **(IF: 2,529)**
53. **Lakos A**, Igari E (2011). A Lyme borreliosis klinikai és szerológiai vizsgálata erdészeti dolgozók körében. *Háziorvosi Szle*. 2011;16:10-2.
54. **Lakos A**, Rókus L (2011) A kullancsencephalitis járványügyi helyzete Magyarországon – a védőoltások szerepe. *Háziorvos Továbbképző Szemle*. 2011;16:38-40.

55. **Lakos A**, Igari E, Solymosi N (2012). Clinical and serological survey for Lyme borreliosis amongst forestry workers. (Közlésre elküldve, lektorálás alatt.)
56. **Lakos A**, Igari E (2012). Advancement in *Borrelia burgdorferi* antibody testing: Comparative immunoblot assay (COMPASS). In: Karami A (ed). Lyme borreliosis. InTech, Rijeka, 2012, 55-78.
57. Liszkay G, **Lakos A**, Daróczy J, Vecsei É (1988). Az acrodermatitis chronica atrophicans, mint a Lyme borreliosis késői manifesztációja. Orv Hetil. 1988;129:2143-5.
58. Lőrincz I, Várvolgyi Cs, **Lakos A**, Wórum F, Kovács P, Polgár P (1989). Kullancscsípés okozta atrioventricularis block - Lyme carditis. Orv Hetil. 1989;130:2311-4.
59. Lőrincz I, **Lakos A**, Kovács P, Várvolgyi Cs, Polgár P, Wórum F (1989). Temporary pacing in complete heart block due to Lyme disease. Pacing Clin Electrophysiol. 1989;12:1433-6. (IF: 1,749)
60. Raoult D, **Lakos A**, Fenollar F, Beytout J, Brouqui P, Fournier PE: Spotless Rickettsiosis caused by *Rickettsia slovaca* and associated with Dermacentor ticks. Clin Infect Dis. 2002;34:1331-6. (IF: 4,750)
61. Török É, **Lakos A**, Dragodán K, Lányi C (1987). Erythema chronicum migrans Lipschütz. (A Lyme borreliosis első tünete.) Orv Hetil. 1987;128:1983-6.
62. Vesco U, Knap N, Labruna MB, Avšič-Zupanc T, Estrada-Peña A, Guglielmone AA, Bechara GH, Gueye A, **Lakos A**, Grindatto A, Conte V, De Meneghi D (2011). An integrated database on ticks and tick-borne zoonoses in the tropics and subtropics with special reference to developing and emerging countries. Exp Appl Acarol. 2011;54:65-83. (IF: 1,825)

Előadások

63. Budai J ifj, **Lakos A**, Ferencz A (1989). A Lyme borreliosis késői manifesztációja: acrodermatitis chronica atrophicans. Magyar Infektológiai Társaság Vándorgyűlése. Debrecen, 1989. szept. 14.
64. Dodge D, Le Gassic KF, Wang Z, **Lakos A** (1993). Specific detection of *Borrelia burgdorferi* DNA in the blood, urine and cerebrospinal fluid of acute and chronic Lyme disease patients using the polymerase chain reaction. 6th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Seville, Spain 1993.03.28-1993.03.31. p. 332.
65. Ferencz A, Mándoky F, **Lakos A** (1989). Penicillin és Rocefín összehasonlító vizsgálata Lyme borreliosisban. Magyar Infektológiai Társaság Vándorgyűlése. Debrecen, 1989. szept. 14.
66. Hoogkamp-Korstanje JAA, **Lakos A**, Cizman M (1994). Role of *Borrelia burgdorferi* in Bell's palsy - multicenter study. 12th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases. Budapest, Magyarország, 1994.04.21-1994.04.22. p. 18.
67. Horváth S, **Lakos A**, Budai J (1992). Electromyographic findings in Lyme borreliosis. International Conference on Lyme borreliosis. Arlington, USA May 30-June 2, 1992.
68. **Lakos A**, Telegdy L, Káli G, Prinz G, Bán É, Budai J (1986b). Lyme disease imitating multiple sclerosis. IXth International Congress of Infectious and Parasitic Diseases Munich, 1986 July 20-26. p 1068. Futuramed Verlag, München
69. **Lakos A** (1988b). A frequent cause of peripheral facial paresis: tick-borne *Borrelia burgdorferi* infection. Zoonoses Congress with International Participation. Brno, Csehszlovákia, 1988.08.29-1988.09.01. p. 25.
70. **Lakos A**, Herczegfalvi Á, Veress É (1988). An outbreak of Bell's palsy caused by *Borrelia burgdorferi* in Hungary. Pediatr Res. 1988;24:654. (IF: 2,834) (Abstract: VIth Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases, 27-29 April 1988 Padova – Olaszország)
71. **Lakos A** (1991b): Neuroborreliosis. CSF findings can mimic tuberculous meningitis. IX Annual meeting of European Society for Paediatric Infectious Diseases. Neurological manifestations of systemic infections. St Feliu de Guixols, Spain, 18-19 April 1991. Abstract book, 7.
72. **Lakos A**, Nagy G, Buza V, Ormay I (1993). *Borrelia burgdorferi* első hazai izolálása liquorból. MIT Tudományos Ülés, Karcag, 1993. szept. 10.
73. **Lakos A**, Horváth Z (1994). A Zinnat és a Doxycyclin htaékonyosságának összehasonlítása erythema migransban. Első Hazai Lyme kongresszus. Budapest, 1994. december 1-4. Abstract book p. 55.
74. **Lakos A** (1995b). Lyme borreliosis and pregnancy. Symposium on the therapy and prophylaxis for Lyme borreliosis. Portoroz, Slovenia May 13-16, 1995. Abstract book, pp 43.
75. **Lakos A** (1995c). Platelia Lyme ELISA kit. Clinical and laboratory testing. 12th Congress of the Hungarian Society for Microbiology, Budapest, August 23-25, 1995. Programfüzet, 32.

76. **Lakos A**, B. Kovács A, Szemenyei J, Várai Gy (1995). Randomized comparison of the efficacy of panemecillinum and doxycycline in the treatment of patients with erythema migrans. 7th European congress of clinical microbiology and infectious diseases. Vienna, Austria, March 26-30, 1995.
77. **Lakos A** (1996a). Prevalence of *Borrelia* antibody and clinical symptoms corresponding to Lyme disease among 1770 forestry workers. VII. International Congress on Lyme borreliosis. San Francisco, California, June 16-21, 1996. Abstract book, 67.
78. **Lakos A**, Nagy G (1996a). Előrelépés a Lyme diagnosztikában: Beszámoló egy saját fejlesztésű Western blot eljárásról. Magyar Infektológiai Társaság Tudományos Ülése. 1996. szept. 28-29. Székesfehérvár
79. **Lakos A**, Nagy G (1996b). Az antibiotikum-felhasználás terén nagy jelentőségű új szerológiai módszer: Western blot a Lyme diagnosztikában. Antibiotikum-politika - tudományos-szakmai konferencia. Keszthely Magyarország, 1996 p. 23-24.
80. **Lakos A** (1997a). Újabb kullancsbetegségek. László Kórház Tudományos Ülése. 1997. március 14.
81. **Lakos A**, Granström M (1997). Diagnostic power of immunoblot in Lyme borreliosis. The 15th Annual meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases. Paris, France, 21-23 May, 1997. Abstract book, 126.
82. **Lakos A** (1998c). Tick-borne lymphadenopathy (TIBOLA) – a new rickettsial tick-borne infection? The 16th Annual meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases. Bled, Slovenia, 27-29 May 1998.
83. **Lakos A** (1998d) Tick-borne lymphadenopathy (TIBOLA) – rickettsiosis? European Society for Emerging Infections. Budapest, 13-16 September, 1998.
84. **Lakos A** (1999g). Tick-borne lymphadenopathy (TIBOLA) with unknown etiology. VIIIth International Conference on Lyme Borreliosis and other Emerging Tick-Borne Diseases. Munich, Germany June 20-24, 1999.
85. **Lakos A**, Nagy G, Halbritter A (1999). In-vitro effect of antibiotic combination (pefloxacin-doxycycline and pefloxacin-ceftriaxone) on *Borrelia garinii*. VIIIth International Conference on Lyme Borreliosis and other Emerging Tick-Borne Diseases. Munich, Germany June 20-24, 1999.
86. **Lakos A**, Nagy G (2000). *Borrelia* izolálás erythema migransból. Magyar Infektológiai Társaság tudományos ülése. 2000., Budapest.
87. **Lakos A** (2001a). Symptoms, epidemiology, vector, and etiology of tick-borne lymphadenopathy (TIBOLA). Symposium on Tick-Transmitted Diseases. Ljubljana, Slovenia 13-15 September 2001. (Invited lecture) Abstract book, p. 12.
88. **Lakos A** (2004a). Tick-borne diseases in Hungary with special reference to tick-borne lymphadenopathy (TIBOLA). (Invited lecture). EU Coordination Action: Integrated Consortium on Ticks and Tick-borne Diseases (ICTTD). 27 September – 1 October 2004, Maputo, Mozambique.
89. **Lakos A** (2005b). Tick-borne bacterial diseases. 4th ESCMID Summer School. Szeged, 2005. június 25-július 1.
90. **Lakos A** (2005c). A kullancsencephalitis epidemiológiája Európában. XI. Országos Védőoltási Konferencia. Eger, 2005. április 21-23.
91. **Lakos A**, Solymosi N, Reiczigel J (2005). Lyme betegség epidemiológiája Magyarországon. Magyar Parazitológiai Társaság Jubileumi Tudományos Ülése. 2005. március 31. Budapest. Abstract Book 16. old.
92. **Lakos A** (2006). Hazai fontosabb zoonózisok (Lyme-kór, TIBOLA, leptospirosis, tularaemia, ehrlichiosis). XII. Országos Antibiotikum Továbbképző Tanfolyam. Siófok, 2006. november 16-18.
93. **Lakos A**, Solymosi N, Földvári G (2009). Horses and drought as risk factors for tick-borne lymphadenopathy (TIBOLA). International Congress of Vector Ecology. Antalya, 2009. October 7-9. pp 185-186.
94. **Lakos A**, Solymosi N (2010b). Lyme borreliosis in pregnancy. European Society for Paediatric Infectious Diseases. 2010 Nizza (Franciaország), May 4-8.
95. **Lakos A** (2011). A Lyme-kór diagnosztikája. Szegedi Bőrgyógyászati Továbbképző Napok: Bőrgyógyászati Továbbképző Tanfolyam. Szeged, 2011.04.07-2011.04.09. pp. 81-84. p 23.
96. Le Gassic KF, Louie PH, **Lakos A**, Sun R, Diaco R, Dodge DE: Detection of *Borrelia burgdorferi* DNA in blood from Lyme disease patients by polymerase chain reaction. International Conference on Lyme borreliosis. Arlington, USA May 30-June 2, 1992. Abstract book, 121.
97. Ormay I, Leichtner T, **Lakos A**, Ferencz A (1990). Lyme carditis. Magyar Infektológiai Társaság Vándorgyűlése. Ajka, 1990. szept. 26-27.
98. Rehacek J, Kovacova E, Kocianova E, **Lakos A**, Nagy T, Hegedus D (1998). Detection of rickettsiae in ticks in Hungary. 1st Congress of the European Society for Emerging Infections, 13-16 September, 1998, Abstract book, 50.

99. Szabó Zs, **Lakos A** (1992). Neuropsychological tests in late neuroborreliosis. International Conference on Lyme borreliosis. Arlington, USA May 30-June 2, 1992.
100. Szever Z, **Lakos A** (1988). Lyme borreliosis okozta diplegia facialis. Magyar Neurológiai és Pszichiátriai Társaság, a Magyar Gyermekgyógyász és Idegsebész Társaság Tudományos Ülése. 1988. ápr. 9. Kecskemét.
101. Várai Gy, **Lakos A**, B. Kovács A (1994). Doxycyclin és Penicillin kezelés összehasonlítása erythema chronicum migransban. Első Hazai Lyme kongresszus. Budapest, 1994. december 1-4. Abstract book p. 56.

Köszönetnyilvánítás

Rudolf Ackermann (München) kérésre postafordultával küldte a *Borrelia* törzset és a szükséges használati utasításokat, amivel 1986-ban megkezdhettem a szerológiai vizsgálatokat.

Josef Leopold (Schoeller Pharma) lelkesedésemet látva ellenszolgáltatás nélkül legyártatta a *Borrelia*-tenyésztéshez szükséges tápoldat legfontosabb, akkor beszerezhetetlen összetevőjét.

Mihály Ilona (László Kórház) tanította meg az indirekt immunfluoreszcens szerológiai technikát. Jóvoltából évekig használhattam a Mikrobiológiai laboratórium helyiségeit és felszereléseit. Önzetlenül, lelkesen segített **Bánkúti Éva** asszisztens, tanácsai nélkül kudarcot vallottam volna a laboratóriumban.

Nagy Gyöngyi asszisztensem a laboratóriumi munkában kezdetben éppolyan járatlan volt, mint jómagam.

Immáron 26 éve dolgozik mellettem. Kitartó, precíz munkájának, számtalan ragyogó ötletének köszönhetem, hogy mindazt elértem, aminek egy töredékét ebben a pályamunkában bemutathattam. Gyöngyi nemcsak ügyes volt, hanem sokszor előfordult, hogy az elkövetett hibáinkból erényt kovácsolva jött rá megoldásokra, melyek utólag döntőnek bizonyultak. Briliáns memóriájának, megfigyelőkészségének sok betegem köszönheti gyógyulását vagy legalább diagnózisát.

Amikor a munkámat kezdtem, az asztali számítógép még vagyonokba került, kevesen álmodhattak róla, sokan nem is tudták, mire való. A László Kórházban nekem volt először számítógépem. A betegeim adatainak feldolgozását nem tudtam volna megoldani **Radványi András** (MTA-SZTAKI) segítségével nélkül. Ragaszkodott hozzá, hogy tanuljam is meg a programozást, így aztán együtt írtuk az első adatbázis-kezelő programomat.

Horváth István matematikus-pszichológus barátom (MTA Pszichológiai Intézet) beszélt rá, hogy jelentkezem az első nemzetközi kongresszusokra, ahol meglepő sikereket értem el. A statisztika alapjaira ő tanított meg, első közleményeimnek ő volt a nyelvi lektora is. Az első epidemiológiai tanulmányom számításait éjszakánként együtt készítettük a SZTAKI hatalmas alapterületet elfoglaló „óriás” számítógépén.

Ole Orum Kristiansentől (Koppenhága, Statens Serumintitut) tanultam meg az akkor nagyon ígéretesnek látszó *Borrelia* flagellum-preparálást, és általában az ELISA technikákat. **Klaus Hansen** mellett dolgozhattam itt, és részt vehettem az új Lyme szerológiai kit (flagellum-ELISA) tesztelésében.

Eva Asbrinktól (Stockholm) kaptam azt a *Borrelia* izolátumot, ami később a legjobb antigénnek bizonyult, amit a Lyme szerodiagnosztikában valaha kipróbáltak. Ma is ezt használom, és igen nagy szerencsém volt ezzel. Évától sokat tanultam a klinikai diagnosztika terén is.

Janisch Miklós (Állatorvos-tudományi Egyetem) kísért el az első kullancsgyűjtő expedícióimra, tőle tanultam meg a kullancsgyűjtés technikáját, és még számtalan dolgot a kullancsokról.

Az első *Borrelia* tápoldataimat **Németh János** (OKI) segített összeállítani. Bár sokat szenvedtünk, az első időszakokban nem voltunk túl sikeresek, az akkor elkövetett hibákból sokat tanultam.

Partizer Marika a László Kórház gazdaságisa mindent elkövetett, hogy azokban az időkben, amikor nem volt könnyű beszerezni egy laboratórium üzemeltetéséhez szükséges vegyszereket, műszereket, teljesítse a kívánságaimat.

Gerold Stanek (Bécs, Közegészségügyi Intézet) végezte a szerológiai vizsgálatot az első *Borrelia* encephalomyelitis betegnél, akinek csodálatos gyógyulása aztán döntő szerepet játszott abban, hogy a kullancs által terjesztett fertőzésekkel foglalkozzam. Számtalan WHO-s és EU-s értekezletre történő meghívásomat azt hiszem, jórészt Geroldnak köszönhetem.

Allen Steere és Robert Grodzicki (Yale, majd Tufts) sok jó tanáccsal láttak el, és tőlük kaptam néhány amerikai Borrelia izolátumot, melyek rádöbentettek, hogy a szerológiai vizsgálatok eredményét döntően befolyásolják, hogy milyen antigént használunk.

Göran Stiernstedt (Stockholm) maga is klinikus, mégis tőle tanultam meg a kullancsok preparálását, és a Borrelia izolálás alapjait.

Jacmina Hoogkamp-Korstanje, (Leeuwarden, Hollandia) abban az időben az ESPID (European Society for Paediatric Infectious Diseases) főtitkára, a kezdeményezésekre sokat segített abban, hogy több magyar gyermekgyógyász is tagja lehessen a társaságnak, együttműködésünknek köszönhető, hogy később a társaság Budapesten rendezte meg a kongresszusát. Az én kérésemre ő vezette azt a multicentrikus, európai kutatást, melyben az arctidegbénelés Borrelia eredetének gyakoriságát vizsgáltuk.

Marta Granström (Stockholm) segített a legtöbbet. Mártával egy tanulmányutamon ismerkedtem meg, és vagy 15 éven át jó barátságban voltunk, legtöbb közleményemnek ő volt a lektora, tanácsadója, sokszor gyökeresen átírta a kézirataimat. Tőle tanultam meg, hogy egy munkát elvégezni még csak a kezdet, a kézirat megírása a nagyobbik feladat. Az ő ötlete volt, hogy hozzunk létre egy nemzetközi társaságot, aminek az European Society for Emerging Infections (ESEI) nevet adtuk. Kongresszusain Nobel-díjas tudósok, WHO igazgatók, világhírű szakemberek vettek részt. A társaság egyik célja volt, hogy az amerikai CDC-hoz hasonló európai szervezet létrejöttét támogassuk. Ez a célunk az ECDC létrejöttével végül meg is valósult.

Patrick Guerintól (Neuchatel) tanultam meg, hogyan kell a kullancsokat mesterségesen táplálni. Vele együtt kezdtem bele egyes repellensek vizsgálatába, de sajnos idő hiányában a munkát nem tudtam befejezni.

Ian Liveyvel (Immuno-Baxter, Bécs) vagy 10 éven át dolgoztunk együtt egy új Lyme vakcina kifejlesztésén. Sajnos, a kutatás zsákutcának bizonyult. Mindazt, amit a Borrelia-tenyésztésről ma tudok, jórészt neki köszönhetem. Bár az együttműködésünknek már rég vége, bármikor számíthatok a segítségére.

Jan Clement (Leuven, Belgium) hívta fel a figyelmemet az első R. slovaca okozta betegbemutatásra. Ha ő nincs, talán még most sem közlöm le a TIBOLA-t.

Ian mellett még Barbara Johnson (CDC, Atlanta) szolgáltatta azokat a monoklonális antitesteket, melyek segítségével beállítottam a Western blot vizsgálataimat.

Janet Robertson (Southampton) tanította meg a Western blot technikát, ha bárhol elakadtam online segítségnyújtására mindig számíthattam.

Jane Markley (MRL, később Focus Laboratories, Cypress, USA) hívott meg az akkor a világ legnagyobb Borrelia Western blot kit gyárába. Náluk, később az ő antigénjeikkel végeztem először az akkor újdonságnak számító Ehrlichia szerológiákat.

Deborah Dodge (Roche) révén jutottam el a Roche molekulárbiológiai központjába, Branchburgbe (USA). Együtt dolgoztunk egy akkor vadonatújnak számító asztali PCR berendezés (thermocycler) tesztelésén.

James Olson hívott meg a CDC atlantai központjába, ott láttam először szuperbiztos Rickettsia laboratóriumot. Bár a közös munkánk nem volt eredményes, az elkövetett hibákból sokat tanultam.

Jeremy Gray (Dublin) az EUCALB (European Concerted Action on Lyme Borreliosis) vezetője révén kerültem be számos európai, szerológiai körvizsgálatba, e vizsgálatokhoz szükséges klinikai minták egy jelentős része tőlem származott.

Didier Raoulttal (Marseille, WHO Rickettsia referencia laboratórium) éveket dolgoztunk együtt a TIBOLÁ-n. Két legsikeresebb közleményem vele társszerzőségben született.

Mágori Anikó (Onkológiai Intézet) tanított meg a vékonytű-biopsziára, amire a Rickettsia izolálásokhoz volt szükségem.

Frans Jongejan (Utrecht, Hollandia) hívott meg az ICTTD (International Consortium on Ticks and Tick-borne Diseases) EU-s támogatással létrehozott munkacsoportjába. Itt a világ minden pontjáról gyűltek össze zseniális szakemberek, akikkel évről évre, 8 éven át találkozhattam, csuda dolgokat tanultam tőlük.

Az utóbbi években **Solymosi Norbert**, **Reiczigel Jenő** és **Kőrösi Ádám** végezték a tanulmányaimhoz a statisztikai számításokat. Norberttől hallottam először a Bayesi statisztikáról, és az ő révén értettem meg e módszernek az alapjait.

Az **OMFB** (Országos Műszaki Fejlesztési Bizottság) két ízben is támogatta a pályázatomat, e támogatás nélkül nem tudtam volna felépíteni az azóta is működő laboratóriumomat.

Az **MTA-Soros Alapítvány** több tanulmányutamat, kongresszusi részvételemet támogatta, nagyvonalú támogatásukkal rendezhettem meg az ESEI első és második budapesti kongresszusát.

Gyógyszergyárak és kereskedők (**Roche, Biogal, Glaxo, Chinoin, Pliva, Chiron, Novartis, Unilab, Sigma, Sanofi, Whittaker, Vircell, Gull Laboratories**) felkérésére klinikai vizsgálatokat végezhettem. Ezekből

sokat tanultam, támogatásukkal végiglátogathattam a legfontosabb kutatóhelyeket. A **Biolab** sikerrel forgalmazta éveken át az általam gyártott LakoBlot Lyme Western blot kitet.

Magyarics Zoltán volt az „összekötő” az Intercell Ag (Bécs) Lyme vakcina kutatásban. Bár ez a munka is zsákutcának bizonyult (mások sikeresebbek voltak, mint mi), Zolitól sokat tanultam főleg a géntechnológiai és szerodiagnosztikai kutatások terén.

Falus András (SE) tanácsait, sokrétű segítségét hálásan köszönöm.

Bagdi Károly és Miklósi Ferenc (Convention Kft) segítségével szerveztem az ESEI, az ESPID budapesti konferenciáit, az Első Hazai Lyme Kongresszust és az Új és Veszélyes Fertőző Betegségek tudományos értekezleteit. Öröm volt velük dolgozni.

Zsilinszky Zsuzsa, a László Kórház könyvtárosa mindig segítségemre volt, amikor egy nehezen hozzáférhető közleményre volt szükségem.

Társ szerzőim között vannak a magyarok mellett argentin, belga, bolgár, brazil, cseh, dán, egyesült államokbeli, francia, holland, horvát, kínai, német, olasz, portugál, spanyol, svájci, svéd, szenegáli, szlovákiai, szlovéniai kutatók. Boldog vagyok, hogy módomban nyílt megosztani velük gondolataimat. Közreműködésüket köszönöm.

Családomra kevesebb időm, erőm jutott, mint amennyi juthatott volna, ha nem foglalkozom kutatással is. Cserében a betegeim talán többet kaptak azzal, hogy szakszerűbb ellátásban részesültek, amit a tudományos vizsgálatok során gyűjtött tapasztalataimnak is köszönhetnek. Nevükben is köszönöm a családomnak, 4 gyermekemnek, 4 unokámnak és barátaimnak a türelmüket.

Rókus László több fontos betegemnek is kezelőorvosa volt, de valahogy kimaradt a szerzőtársak közül, ezúton is elnézését kérem. Többek között a jelen pályázat lektorálásáért is neki tartozom köszönettel....