

# Tech

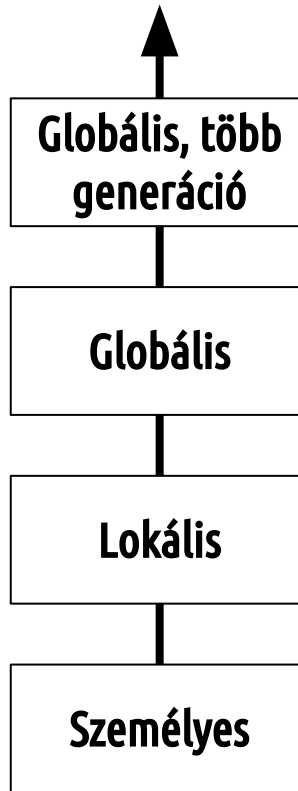
**A Salk oltás és a  
fogolydilemma**

# A változások hatásának osztályozása

Érintettek köre

A táblázat mező elképzelt és megtörtént eseményeket is tartalmaznak. A táblázat továbbfejleszhető egy z tengellyel ami az egyes események valószínűségét adná meg.

Az emberiség kihalása	Biodiverzitás jelentős csökkenése	Egy méhfaj kihalása
Kis/közepes aszteroida becsapódása	Spanyolnátha	0.001 °C Globális felmelegedés
Népirtás	Gazdasági visszaesés az országban	Egyel több autó a városban
Halálos autóbaleset	Ellopott autó	Egy hajszál elvesztése



1 szennyező erőmű bezárása	Egy járványos betegség eltűnése	?
Kismértékű CO <sub>2</sub> visszaesés	Élmezésnek kedvező időjárás	Nukleáris leszerelés
Egy autóval kevesebb a városban	Kevesebb dugó a városban	Elektromosság és ivóvíz a városban
Egy rákos sejt leküzdése	Olcsóbb fűtés a lakásban	Életmentő műtét

Mennyire negatív

Mennyire pozitív

Végzetes

Elviselhető

Észrevehetetlen

A táblázat kiosztását és néhány értékét innen adaptáltuk: Nick Bostrom and Milan M. Cirkovic (2011) *Global Catastrophic Risks*. Oxford University Press.

Észrevehetetlen

Kényelmes

Sorsdöntő

# A poliomyelitis (1)



# A poliomyelitis (2)

- A 20. század egyik rettegett betegsége
- 1838-ban a kórképet már azonosította **Jacob von Heine**
  - de még nem tudta, hogy a betegség miképp terjed
- Fertőző jellegét később a svéd **Oscar Medin** állapította meg
  - Ezért Heine-Medin kórnak is nevezik
- 1952 a fekete év:
  - közel 58.000 esetet jelentettek be,
  - 3.145 ember halt meg,
  - 21.269 embernél maradt vissza bénulás
- **Az áldozatok nagy része gyermek volt**

# A poliomyelitis (3)

- **Több járványhullám is volt**
  - Az 1952-es év is ilyennek tekinthető
- **Magyarország is érintett:**
  - 1963 óta kötelező az oltás
  - A vastüdő a Kresz Géza Mentőmúzeumban tekinthető meg



# A poliomyelitis (4)

- A félelem oka **nem elsősorban a gyermekhalálozás gyakorisága:**
  - A polio' az 5-9 év közötti gyermekek esetében a halálozások 6 százalékáért volt felelős
  - Más okokból több halálozás történt



# A poliomyelitis (5)

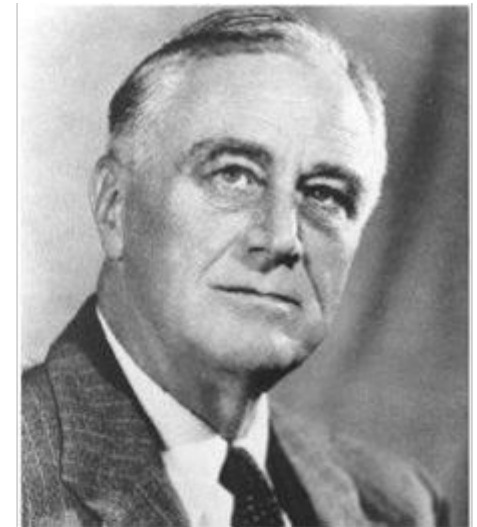
- Sokkal inkább:
  - **Biztos ismeretek nem álltak rendelkezésre:** mi terjeszti, hogyan lehet védekezni ellene, hogyan lehet meggyógyítani?
  - A betegség kimenetele: **tartós, gyógyíthatatlan bénulást okozhat**
  - Megjelenése teljesen **kiszámíthatatlan**
  - Semmilyen tisztasági óvintézkedés nem hatásos ellene
  - Megfigyelték, hogy furcsa mód jó higiéniai viszonyok között, fejlett országokban sokkal gyakoribb, mint rossz higiénés viszonyok között, szegény országokban....
- Tehát a **kontrollálhatóság hiánya** a félelem igazi oka

# **A járványos gyermekbénulás kutatása**



# A betegség kutatása: azonosítás

- Hisztériás félelem -> **kutatási verseny** (megelőzés+gyógyítás)
- A kutatás 1938-ban nagy lendületet vett, amikor **Franklin D. Rooseveltt**, az Egyesült Államok 32. elnöke megalapította a Gyermekekparalízis Nemzeti Alapítványt
  - Rooseveltt maga is a betegség áldozata volt:
    - 1921-ben, 39 évesen megbetegedett, és deréktól lefelé teljesen megbénult



# A betegség kutatása: azonosítás

- 1949-ben három amerikai kutató (Thomas H. Weller, Frederick Robbins, John F. Enders) **sikeresen kitenyésztí a vírust**
  - 1954-ben megkapták a Nobel-díjat
- Ismert volt:
  - a vírus széles körben megtalálható a betegségen átesettekben
  - más vírusokhoz hasonlóan immunitást hagy maga után
- ***Kérdés: hogyan lehet az immunitást mesterségesen előidézni?***

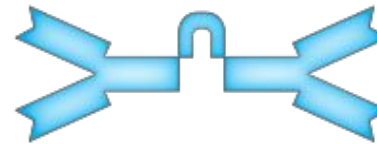
# A természetes immunitás (1)

- **Magyarázata:**

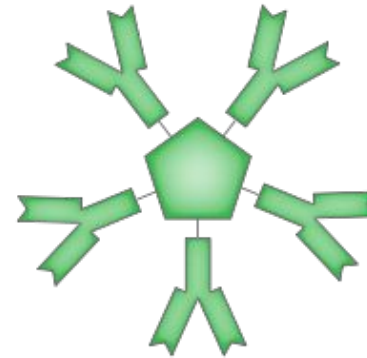
- A fertőzés hatására a szervezet antitesteket termel
- Ezek a vérben keringenek, és képesek azonosítani a vírust, kivédeni az újabb támadást



Monomer  
IgD, IgE, IgG



Dimer  
IgA



Pentamer  
IgM

Az immunrendszer által termelt antitestek (forrás: Wikipedia)

# A természetes immunitás (2)

- **Miért a jobb körülmények között élőket érinti a betegség?**
  - Régóta ismert volt, hogy a polio előfordulása jó higiéniés viszonyok között, fejlett országokban sokkal magasabb
  - A **fejletlen országokban** is szinte minden csecsemő megfertőződik
    - de ebben a korban még az **anyától származó immunitás** segítségével (ami az anyatejen keresztül jut a szervezetbe) esnek át a betegségen ezáltal immunitást szereznek
  - Ez a mesterséges gyermektápok korszakának kezdete: a jobb anyagi helyzetben lévő emberek ezzel etetik csecsemőjüket anyatej helyett
- **Természetes immunitása** ezért a rosszabb körülmények között élőknek volt...

# A mesterséges immunitás- vakcinázás

- Az immunitás mesterséges létrehozásának **két útja** ismert:
  - Egy kevésbé veszélyes, rokon vírussal való fertőzés
  - A legyengített vagy megölt vírussal történő fertőzés



# Rokon vírussal fertőzés módszere (1)

## Példa: a fekete himlő

- A módszer kidolgozója **Edward Jenner** angol orvos
  - „bűnben fogant kísérletek” -> a modern orvoslás kezdetei
- A fekete himlőnek van egy rokon vírusa, a tehénhimlő
  - A tehénhimlő az embereknél általában nem okoz komoly tüneteket, viszont a fertőzés hatására a himlő ellen védettség alakul ki
- A fekete himlő vírusa nagyon lassan képes változni
  - emiatt a vakcinázás következtében a fekete himlő gyakorlatilag eltűnt
- 1980-ban az WHO **himlőmentesnek** nyilvánította a világot

# Rokon vírussal fertőzés módszere (2)

- A rokon vírussal fertőzés **veszélye**, hogy néhány esetben súlyos tüneteket okoz:
  - De ez a **kockázat általában elhanyagolható** az eredeti vírussal való megfertőződés lehetséges következményeivel szemben



*Poxvirus variolae (feketehimlő)  
elektronmikroszkópos felvétel  
(forrás: Wikipedia)*

# A megölt vírussal fertőzés módszere

## Példa: az influenza

- Az influenzával szemben a rokon vírusokkal való fertőzés módszere nem ad elegendő védelmet
- Az influenza-oltás formaldehiddel kezelt vírusokat tartalmaz, amelyek már nem okoznak fertőzést, de még képesek kiváltani az antitestek termelését
- A megölt vírussal kezelés veszélye, hogy néhány esetben túlgyenge az immunrendszer válaszána kiváltásához, vagyis nem hoz létre védettséget



# A polio kutatása: vakcinázás

- A század első felében több kísérlet történt polio-vakcina előállítására, de mindegyik **sikertelen** volt
  - A korábbi vakcinák okozta **mellékhatások** (halálesetek és bénulások) miatt a közvélemény rendkívül **bizalmatlan** volt minden újabb oltással szemben
  - Nem volt ismert, hogy egyáltalán **hány vírustörzs létezik** pedig ez az információ elengedhetetlen egy megbízható vakcina készítéséhez

# A polio kutatása: vakcinázás

- Az előrelépés:
  - Az '50-es években Jonas Salk a fertőzés nyomán kialakuló immunitást kihasználva majmokon végzett kísérletek segítségével megállapította, hogy pontosan **3 polio vírustörzs** létezik
  - A vírustörzsek azonosítása közben szerzett tapasztalataira építve 1953-ra Salk előállított egy **megölt vírussal** működő vakcinát

# A Salk-vakcina ellenőrzése

- A vakcinával szemben a szakmai és a laikus közvélemény is **szkeptikus** volt a korábbi sikertelen kísérletek miatt
  - Bizalomépítés: Salk személyesen vállalja a felelősséget a védőoltás biztonságáért, sőt, megígéri, hogy ő maga valamint felesége és három gyermeke lesznek az első beoltottak
  - Salk csapata is vállalja az oltást
    - De ez túl kicsi minta



# A Salk-vakcina ellenőrzése

- Nyilvánvaló volt, hogy a forgalmazás előtt **statisztikai tesztelésre van szükség**
- Ez az igény vezetett a valaha végzett **legnagyobb ellenőrzött egészségügyi kísérlethez**



# A Salk-vakcina tesztelése 1954-ben

- A tesztelésbe 1.800.000 gyermeket vontak be:
  - 600 ezer beoltott gyermek (hatóanyag vagy placebo)
  - több, mint 1.200.000 iskolás mint kontroll csoport vett részt a kísérletben
  - Az oltásban 64.000 iskolai alkalmazott, 22.000 önkéntes, és 20.000 orvos és közegészségügyi hivatalnok vett részt



# A Tízcentesek menete

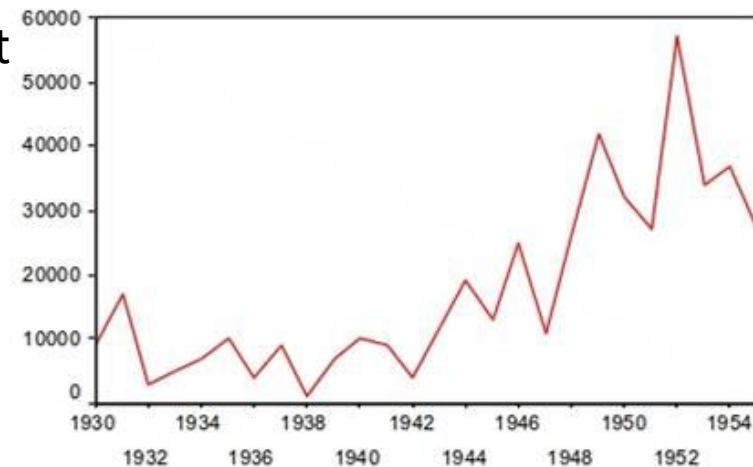
A kutatáshoz szükséges pénz nagy része adományokból gyűlt össze



# A Salk-oltás statisztikai tesztelése

- Hogyan alakult ki a **végleges minta**?
  - Nyilvánvaló volt, hogy nagy mintára van szükség
    - a kérdés, hogy pontosan mekkorára
  - A megbetegedés gyakorisága: 100.000 gyerekből kb. 50 kapja el, és ez a szám évről évre erősen ingadozik
  - A vakcina biztosan nem 100%-os vagyis a beoltottak között is lesz polio megbetegedés
    - csak kevesebb, mint a be nem oltottak között

*A polio gyakorisága az Egyesült Államokban 1930-55 között*



# A Salk-oltás statisztikai tesztelése (2)

- A mintanagyságnak tehát **elég nagy**nak kell lennie ahhoz, hogy az egyébként is kisszámú megbetegedés esetében a vakcina hatása **elkülöníthető** legyen az évről-évre történő ingadozástól
- A különbség kiemelésének szokásos eszköze, hogy a beoltott, ún. **tesztcsoport** mellett, egy be nem oltott, ún. **kontrollcsoportot** is kialakítanak



# A Salk-oltás statisztikai tesztelése (3)

- Tegyük fel, hogy a teszt- és a kontrollcsoportban is 10.000 fő van, és az oltás 50%-ban hatásos:
  - Ekkor a kontrollcsoportban 5 megbetegedés lesz, a beoltott csoportban 2-3
  - Ilyen kis eltérés könnyen adódhat az éves ingadozásból, vagy más, nem ellenőrzött hatásból
  - A vakcina hatásosságának teszteléséhez nagy méretű, legalább 1.500.000 gyereket érintő vizsgálat szükséges
- A végső kísérleti tervben 1.8 millió gyerek szerepelt, és több, mint 600.000 gyereket oltottak be

# A Salk-oltás statisztikai tesztelése (4)

- A teszt- és a kontrollcsoport kiválasztásának számtalan módszere létezik
  - a szakemberek megosztottak voltak abban, hogy melyiket kell alkalmazni
- Döntően két típus merült fel:
  - A **megfigyelt kontroll** módszere
  - A **kettős vak kísérlet** módszere
- Mind a két módszerrel szemben fölhozhatók ellenvetések
  - Ezért végül **mindkét módszert alkalmazták**

# A megfigyelt kontroll módszere (1)

- Ebben a típusú tesztelésben a csoportosítás alapja az iskolai osztály
- A vizsgálatban 1-2-3. osztályosok vesznek részt
  - Az 1. és a 3. osztály alkotják a megfigyelt **kontrollcsoportot**
  - 2. osztályosok **önkéntesei** pedig a **tesztcsoportot**
    - Tehát a 2. osztályból sincs mindenki beoltva
- A módszer mellett szól, hogy a három osztályban nagyjából egyforma a betegség gyakorisága
  - A 6-9 év közöttiek között hasonlóan terjed a betegség

# A megfigyelt kontroll módszere (2)

- Azonban az oltásra önként jelentkező szülők **magasabb iskolai végzettségűek és jövedelműek**
  - Jobb higiénés körülmények között élnek, mint azok, akik nem jelentkeznek önkéntesnek
  - Mint láttuk, ez a polio esetében problémás lehet, hiszen a betegség a magas higiéniájú közegben jellemző inkább:
    - **tehát kisebb a kontroll és teszt csoport közötti különbség,** mert az oltást önkéntesen engedélyezők gyermekei nagyobb eséllyel betegszenek meg
    - **tehát a statisztika várhatóan torzulni fog**

# A kettős vak kísérlet módszere (1)

- Ebben a típusú tesztelésben csak a beoltásra vállalkozó önkéntesek vesznek részt, nincsenek 'csak megfigyelt' esetek
  - A tesztalanyokat **véletlenszerűen** rakják a teszt- és kontrollcsoportba
  - A teszt csoport vakcinát, a kontrollcsoport placebót (sós vizet) kap, amely ugyanúgy néz ki, mint a vakcina
- Sem a **tesztalanyok**, sem az **orvosok** nem tudják, hogy ki mit kapott
  - ezért **kettős vak** kísérlet

# A kettős vak kísérlet módszere (2)

- Ez a módszer **morális kérdéseket vet fel**
- Jonas Salk szerint „*a placebós kettős vak minta 'szép' módszer, amitől az epidemiológus elájul örömében, de emberi szempontból hátborzongató*”
- Ha a vakcina működik: a beoltott csoport fele (akik placebot kaptak) nem védett
- A szülők **önkéntesen** vállalták gyermekük beolttatását
  - Beleegyezés a kísérletbe: csupán egy oldal, egy mondat

# A kísérlet eredményei

<b>Kettős vak kísérlet</b>	<b>mintanagyság</b>	<b>előfordulás</b> (100 ezer főre)
Hatóanyag	200 745	28
Placebo	201 229	71
Nem beoltott (de ugyanaz az iskola)	338 778	46*
<b>Megfigyelt kontroll</b>	<b>mintanagyság</b>	<b>előfordulás</b> (100 ezer főre)
Beoltva (2. osztály)	221 998	26
Kontroll (nem beoltva, 1. és 3. osztály)	725 173	54
Nem beoltott 2. osztályos	123 605	44

\* Látható, hogy a placebo-t kapott gyermekek nagyobb arányban betegedtek meg, mint azok, akik egyáltalán nem kaptak oltást. Ennek nem az az oka, hogy a placebo (jelen esetben sóoldat) polio-t okoz, hanem az, hogy azon szülők gyermekei, akik jelentkeztek a kísérletben jómódúbbak -> jobb körülmények között élnek -> nagyobb az esélyük a fertőzésre.

# Az eredmények értékelése

- A megfigyelt kontroll valóban **torzított**:
  - Sokkal kisebbnek mutatta a vakcina hatásosságát
  - Eredményei alapján **lehetetlen volt** elválasztani a társadalmi-jövedelmi helyzettel magyarázható tényezőket a vakcina hatásától
- A **kettős vak kísérlet** viszont egyértelműen bizonyította a Salk-vakcina hatásosságát



# Egyesült Államok, 1955. április 12.

- A híres bejelentés: „*A Salk-vakcina 90%-ban hatásos a gyermekbénulás megelőzésében*”
- A bejelentés helyszíne: Michigani Egyetem Rackham Auditorium
- A bejelentő: Dr. Thomas Francis Jr., az Epidemiológiai Tanszék vezetője, a Központ igazgatója



# Egyesült Államok, 1955. április 12. (2)

## A szenzáció a címlapokon:

- *„A Salk vakcina működik!”*
- *„A poliót legyőztük”*
- *„A polio vakcina biztonságos, hatékony és hatásos”*



# **A vakcina gyártása és a hallgatólagos tudás**

# A vakcina gyártása és a leállítás

- A vakcinát hivatalosan engedélyezték
- A gyártásra **5 cég** kapott engedélyt:
  - Ezek a cégek előre készültek erre, és rögtön forgalmazni kezdték a meglévő készleteket
    - De ezek néhány napon belül elfogytak
- **Megindult a vakcina tömeges gyártása**



# A vakcina gyártása és a leállítás (2)

- 13 nappal a bejelentés után a frissen oltottak között bénulásos eseteket regisztráltak
- A fertőzések nagy részét a **Cutter Laboratories** által ellátott területekről jelentették
- Április 27-én a tisztifőorvos visszahívta a cég vakcináit
- Május 8-én **mindenhol leállították az oltást**
- 200 ezer hibásan legyártott vakcinát adtak be:
  - 40 ezer polio fertőzés
  - 200 gyermek szenvedett különböző mértékű bénulást
  - 10 gyermek halt meg

# A Cutter- probléma

- Az incidens nyomán **az oltás reputációja visszaesett**
- Az eset kivizsgálása során kiderült, hogy volt olyan vakcina, melyben:
  - A formaldehides kezelés hatástalan volt
    - éltek a vírusok
  - Formaldehid maradványokat voltak
- ***Hogy történhetett ez?***

# Salk nélkülözhetetlen?

- Salk alaposan leírta a vakcina készítés menetét, de **ez nem volt elég**
- Saját, nehezen leírható **kutatói gyakorlata** éppen úgy fontos része volt a vakcina készítésének, mint a könnyebben leírható orvosi-biológiai tudása



# A hallgatólagos tudás

- Azokon a területeken, ahol **nem vagyunk szakértők**, a tudásunk egy részét sohasem mondjuk ki vagy írjuk le, és nehezen is tudnánk megfogalmazni
  - bizonyos dolgokról tudjuk, hogy hogyan működik, de azt nem tudjuk miért
  - pl. sokan tudunk biciklizni, de ezt senki nem tanulta meg saját gyakorlat nélkül, pusztán mások elmondása alapján, vagy könyvből



# A hallgatólagos tudás

- Azokon a területeken, ahol **szakértők vagyunk**, szaktudásunk egy részét gyakorlottságunk adja, amit bár ki tudunk fejezni, de átadni csak közvetlenül a gyakorlat révén lehetséges:
  - Röntgen olvasás
  - Hallgatólagos elemek a gyártási folyamatokban
  - A cégek „lelkei”
- A Salk-vakcina előállításának biztonsági előírásai részben a gyakorlottságában rejtőztek
  - **ami írásban nem** átadható

# Salk vs. Sabin

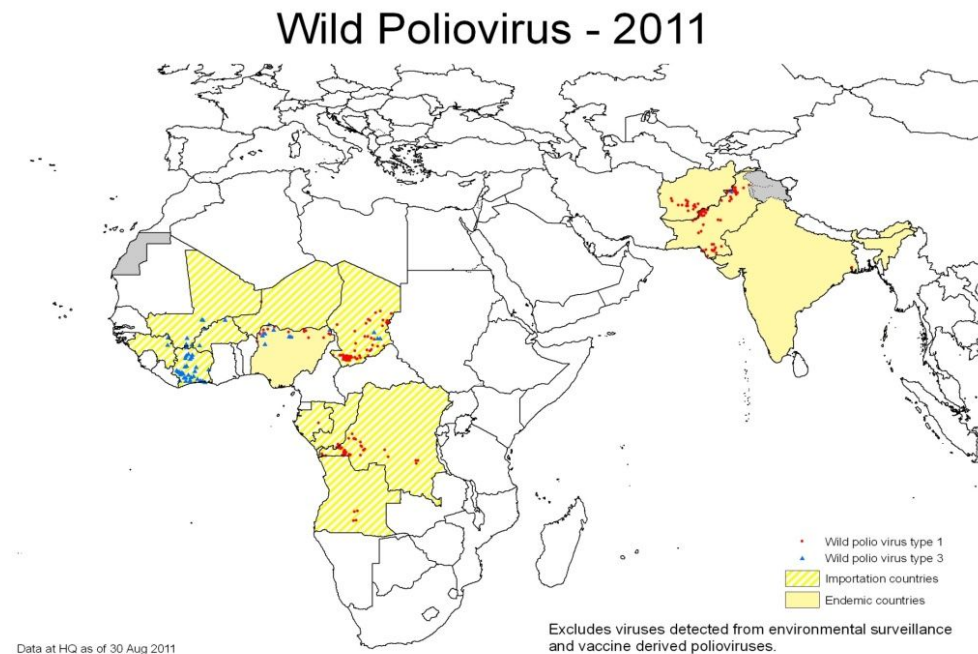
- 1961-ben engedélyezték a **másik módszerrel készült, élő rokon vírust tartalmazó Sabin-cseppeket**:
  - Nem öli meg a vírust, “csak” gyengíti:
    - Sabin szerint az „élő” vírust tartalmazó oltóanyag hatásosabb
    - Másik nagy előnye az, hogy **cseppekben adagolható**
    - A Föld olyan részein bizonyult hatásosnak, ahol a megbetegedések aránya nagyon magas, és emiatt az emberek gyakran érintkeznek a vírussal

# Salk vs. Sabin (2)

- A **tudományos vetélkedés** végül Salk javára “dőlt el”:
  - Az **Egészségügyi Világszervezet** ajánlása szerint az élő rokon vírus tartalmú Sabin vakcina alkalmazását **2010-ig** mindenhol fel kellett váltani az elpusztított poliovírus tartalmú Salk-vakcinával
  - Ok: a döntéshozók minden poliovírust véglegesen el akarnak tüntetni a Földről
    - Ehhez a **legyengített vírus előfordulását is meg kell szüntetni**

# A polio elterjedtsége manapság

- A **csökkenés** számokban:
  - 1988-ban kb. 350.000 esetet regisztráltak a világon
  - 2010-ben kevesebb mint 1.500-at
- Ma mindössze **4 ország** esetében beszélnek helyi eredetű járványról, ezek:
  - Pakisztán,
  - Afganisztán,
  - Nigéria,
  - India



# **A Wakefield Botrány**

# A Wakefield botrány

- 1998-ban pattant ki a botrány:
  - **Andrew Wakefield** egy angol gasztroenterológus
  - 12 gyermek esetén azt mutatta ki, hogy az autizmus és MMR oltás között összefüggés van
    - MMR - Morbilli (Kanyaró), Mumpsz, Rubeola, elleni oltáskoktél
  - Javaslat, hogy ne adják ezt a kombinált oltást a gyermekeknek
    - Külön-külön adják be az oltást



Andrew Wakefield  
(2010, forrás: Guardian)

# A Wakefield botrány (2)

- Az MMR-t **1988-ban** vezették be
- 1988 és 1998 között **273%-al** megnövekedett az autizmussal diagnosztizált gyermekek száma
  - Csakhogy ebben az autizmus definíciójának a kibővítése és a diagnosztika fejlődése is szerepet játszott
- Későbbi kutatások **nem tudják reprodukálni** a Wakefield eredményeit
  - nem találnak semmilyen összefüggést
  - az oltásokkal kapcsolatos bizalmatlansághoz az is hozzájárult, hogy korábban valóban voltak problémás oltások (lásd: Cutter-probléma)

# Brian Deer vizsgálata Wakefield-ről

- Deer oknyomozó kutatást indít Wakefield háttéréről, kiderül:
  - W.-t 1996-ban megkereste egy ügyvéd, aki az autista gyermekek szüleit képviselte, hogy megbízza a téma kutatásával
  - 1997 - Wakefield **saját kanyaróoltást** szabadalmaztat
    - Tehát érdekelt a külön-külön történő oltásban
  - 1998 - megjelenik a tanulmány a 12 autista gyerekről a Lancet-ben
- Deer arra is rámutat, hogy a gyermekek közül többen az oltás előtt is autistaként voltak diagnosztizálva
  - Deer munkája nyomán a **Lancet visszavonja a tanulmányt**
  - Wakefield elveszíti orvosi engedélyét Nagy-Britanniában
    - Az USA-ban dolgozik tovább



# Brian Deer vizsgálata Wakefield-ről (2)

- A tanulmány hatása:
  - 1994-ben Nagy-Britanniában **90%** még biztonságosnak tarja az oltást
  - 2000-es évek eleje: már csak **60%**
    - a beoltottak aránya **80%**-ra esik, ami már járványveszélyes
- Mára a beoltottak aránya újra **90%**
- **De** az oltás és az autizmus kapcsolata **újra és újra felmerül** a világ különböző pontjain

# **A fogolydilemma és az oltás**

# Fogolydilemma

- **A-t és B-t** elkapja a rendőrség egy súlyos bűncselekmény miatt. Nincs egyértelmű bizonyíték, így vádalkut ajánlanak.
  - Vallomástételre biztatják őket
- Ha az egyikük vall és a másik tagad, akkor az előbbi **szabadon elmehet**, míg az utóbbi **10 év büntetést** kap.
- Ha senki sem vall, akkor csak **0,5-0,5 évet** kapnak egy kisebb bűncselekményért.
- Ha mindkettő vall a másikra, akkor **6-6 évet** kapnak.
- **A és B** nem kommunikálhatnak.

# Fogolydilemma és az oltás

- *Közösségi vs egyéni érdek?*
- *Mi a racionális döntés?*
- *Mi köze ennek a...*
  - A gyermek be nem oltásához?
  - A környezet-szennyezéshez?
  - A doppingoláshoz, stb?

	A hallgat	A vallomást tesz
B hallgat	A: 0,5 év B: 0,5 év	A: <b>szabad</b> B: <b>10 év</b>
B vallomást tesz	A: <b>10 év</b> B: <b>szabad</b>	A: <b>6 év</b> B: <b>6 év</b>

# Fogolydilemma és oltás (2)

- Képzeljünk el egy fogolydilemma helyzetet nem két, hanem sok szereplővel
  - A szereplők a szülők
  - Ha beadatja az oltást az a **hallgatás** analógiája
  - Ha nem adatja be az oltást: **vallomástétel**
- Ha sokan beadatják, kevesen nem adatják be:
  - Aki nem adatja be, az jól járhat, mert mentesül az esetleges mellékhatások kockázatától, mert a vírus nem tud terjedni
- Ha senki nem adatja be -> mindenki 10 év börtön (a vírus újra terjedni tud)

# Fogolydilemma esszé

*Kidolgozható esszék:*

- Hogyan alkalmazható a fogolydilemma a nukleáris fegyverkezésre?
- Három terület (az oltáson, nukleáris fegyverkezésen kívül) ahol a fogolydilemma alkalmazható
- Javaslatok a fogolydilemmákból fakadó problémák feloldására

**Találkozunk  
a következő  
órán!**