

ORVOS- KÉPZÉS



Köszöntő **Préda István** professzor 70. születésnapja alkalmából

Purinerg receptorok atherothromboticus folyamatokban • **A mikrovezikulumok szerepe** cardiovascularis kórképekben • **Őssejtkezelés** szívbetegségekben • **Microvascularis angina, cardialis X szindróma** és lassú coronaria áramlás • **A pitvarfibrilláció és az orvosok** • Anginás panaszt okozó koszorúér-lézió kimutathatósága **testfelszíni potenciál térképezéssel** • **A multidetektoros CT szerepe** az akut mellkasi fájdalom diagnosztikájában • **Bal kamrai ingerlés** lehetőségei a cardialis reszinkronizációs kezelés során • **Magyarországi primer prevenció populációs felmérés**

Ami a **100 éves folyóirat** jubileumi számából kimaradt



FELELŐS SZERKESZTŐ

Merkely Béla
merkely.bela@kardio.sote.hu

FŐSZERKESZTŐK

Gál János
janos.gal67@gmail.com

Langer Róbert
roblanger@hotmail.com

SZERKESZTŐBIZOTTSÁG

Graduális képzés

Matolcsy András
matolcsy@korb1.sote.hu

PhD-képzés

Szél Ágoston
szel@ana2.sote.hu

Szakorvos-továbbképzés

Szathmári Miklós
szatmik@bel1.sote.hu

Rezidens- és szakorvosképzés

Préda István
predadr@gmail.com

Tagok

Ádám Veronika, Bereczki Dániel, Bitter István, Csermely Péter, de Châtel Rudolf, Dobozy Attila, Eckhardt Sándor, Édes István, Fazekas Árpád, Fejérdy Pál, Fekete György, Halász Béla, Karádi István, Kárpáti Sarolta, Kásler Miklós, Keller Éva, Kollai Márk, Kopper László, Ligeti Erzsébet, Losonczy György, Magyar Kálmán, Mandl József, Muszbek László, Nagy Károly, Nardai Sándor, Nemes Attila, Németh János, Noszál Béla, Palkovits Miklós, Papp Gyula, Papp Zoltán, Petrányi Győző, Répássy Gábor, Rigó János, Réthelyi Miklós, Romics Imre, Rosivall László, Sótónyi Péter, Szendrői Miklós, Szirmai Imre, Szollár Lajos, Telegdy Gyula, Tompa Anna, Tóth Miklós, Tulassay Zsolt, Tulassay Tivadar, Vasas Livia, Vincze Zoltán, Zelles Tivadar

Szerkesztőségi titkár

Szelid Zsolt
orvoskepzes@kardio.sote.hu

Az ORVOSKÉPZÉS megjelenik negyedévente. Megrendelhető a Kiadótól.

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 másolása, ismételt megjelentetéséhez a szerkesztőség hozzájárulása szükséges.

ORVOSKÉPZÉS

A graduális és posztgraduális képzés folyóirata
2012; LXXXVII. évfolyam, 2:41-120.

Orvosképzés Szerkesztőség:

1086 Budapest, Nagyvárad tér 4.

Kiadja és terjeszti:

Semmelweis Kiadó
1086 Budapest, Nagyvárad tér 4.

Telefon: 210-4403

Fax: 210-0914, 459-1500/56471

Internet honlap:

www.semmelweiskiado.hu

E-mail: info@semmelweiskiado.hu
orvoskepzes@semmelweiskiado.hu

Szerkesztő:

VINCZE JUDIT
vincze.judit@mail.datanet.hu

Illusztráció:

ÁNGYÁN GERGŐ

Kiadásért felel:

TANCOS LÁSZLÓ
tancos@mail.datanet.hu

Hirdetésszervező:

KOVÁCS VERONIKA
Telefon: 215-1401, 06 20/ 221-5265
kovver@net.sote.hu

Nyomdai előállítás:

Mester Nyomda

ISSN 0030-6037



Semmelweis Kiadó
www.semmelweiskiado.hu



ORVOSKÉPZÉS

A graduális és posztgraduális
képzés folyóirata

2012; LXXXVII. évfolyam, 2:41-120.

Az ORVOSKÉPZÉS

folyóirat

megrendelő:

orvoskepzes@semmelweiskiado.hu

info@semmelweiskiado.hu

E-ORVOSKÉPZÉS

Töltse le a folyóiratot a

www.semmelweiskiado.hu

oldaláról!

Tartalom

Kiss Róbert Gábor	Bevezető Az Orvostudományok folyóirat Préda István Professzor Úr 70. születésnapja alkalmából készült számához	43
Tóth Zsámboki Emese	Purinerg receptorok atherothromboticus folyamatokban <i>Purinergic receptors and atherothrombosis</i>	45
Vargová Katarína Pállinger Éva Horváth Zsófia Kovács Andrea Leé Sarolta	A mikrovezikulumok szerepe cardiovascularis kórképekben <i>The role of microvesicles in cardiovascular disease</i>	55
Gulácsi-Bárdos Petra Falus András Kiss Róbert Gábor Préda István	Össejtkezelés szívbetegségekben <i>Stem cell therapy in heart diseases</i>	61
Nyolczas Noémi	Microvascularis angina, cardialis X szindróma és lassú coronaria áramlás. Angina pectorisban szervedő, de negatív coronarographiás betegek neminvazív érrendszeri vizsgálatai <i>Microvascular angina, cardiac syndrome X and slow coronary flow. Non-invasive examinations of the vascular system in patients with angina pectoris but negative coronarography.</i>	69
Gulácsi-Bárdos Petra Nieszner Éva Bukosza Éva Nóra Marcsa Boglárka Katarina Vargova Horváth Zsófia Kiss Róbert Gábor Préda István	A pitvarfibrilláció és az orvosok <i>Atrial fibrillation in reality</i>	79
Kiss Róbert Gábor	Anginás panaszt okozó koszorúér-lézió kimutathatósága testfelszíni potenciál térképezéssel <i>The applicability of body surface potential mapping in detection of coronary artery lesions in patients with angina pectoris</i>	83
Medvegy Mihály Szűcs Endre Szakolczai Krisztina Simonyi Gábor Duray Gábor Bauernfeind Tamás Préda István	A multidetektoros CT szerepe az akut mellkasi fájdalom diagnosztikájában <i>Role of multidetector computed tomography in the diagnostics of acute chest pain</i>	88
Kerecsen Gábor	Bal kamrai ingerlés lehetőségei a cardialis reszinkronizációs kezelés során <i>Left ventricular stimulation methods in cardiac resynchronisation therapy</i>	97
Duray Gábor Zoltán Szabó Albin Kósa Éva Vámos Máté	Magyarországi primer prevenció populációs felmérés: Budakalász Epidemiológiai Vizsgálat előzetes eredmények <i>Hungarian primary prevention population study: Preliminary results of Budakalász Epidemiology Study</i> . . .	102
Bagyura Zsolt Szelid Zsolt Soós Pál Szenci Orsolya Maurovich-Horvat Pál Édes Eszter Lux Árpád Polgár Lívía Andrási Zoltán Tátrai Annamária Józan Péter Merkely Béla	Mit változott a szülészet-nőgyógyászat 100 év alatt? <i>Changing obstetrics and gynecology during the past 100 years.</i>	113
Papp Zoltán	Száz éve jelent meg az ORVOSKÉPZÉS első száma <i>The first number of ORVOSKÉPZÉS (Medical Education) was published 100 years ago</i>	117
Jakó János		



DR. KISS RÓBERT GÁBOR
Kardiológiai Osztály,
MH Honvédkórház

Bevezető Az Orvosképzés folyóirat Préda István Professor Úr 70. születésnapja alkalmából készült számához

A mindennapokban az örökség fogalma pozitív értelmű, leginkább olyan érzelmi kötődésekkel, melyek a tisztelt, valamely meglévő elfogadása, érzelmi gazdagodás, kiteljesülés gondolatkörébe és lelki vonzásába tartoznak. Tudjuk ezt mindannyian, mint ahogy azt is, hogy az örökség számára a sors jelöl ki bennünket, azt meg nem választhatjuk, csak elfogadhatjuk, gondolhatjuk, erősíthetjük, meghaladhatjuk vagy éppenséggel elutasíthatjuk. Azt a patinás lapot, melyekben ezeket a sorokat olvassák, szintén ez örökség csomagjában kaptuk. Amint a lap, úgy ez az örökség is emberöltőkön átívelő, száz évnél is korosabb, már ahogy ez az örökségekkel lenni szokott. Most éppen emberöltő váltásnál vagyunk, ez ennek a csokorba kötött írásnak, ennek a lapszámnak az értelme, apropója. Ilyenkor történik az örökség továbbadása. Ez – ahogy jelenleg is – nem jár feltétlenül együtt a személyekre vonatkozó biológiai jelenségekkel, hiszen a szereplők, átadó és átvevők egyaránt egészségesek, mégis ez, az átadás a világ rendje, az örökség továbbélésének a záloga.

Amiért mi, e szám szerzői megírtuk ezeket az írásokat, amiért fontosnak tartottuk, hogy egy pillanatra megálljunk, és a mindennapok zörgését elcsendesítve valami olyanra világítsunk rá, amit csak mi ismerünk, az azért történt, mert szerintünk ez másokra is tartozik. Másoknak is jó és tanulságos, ha ebbe az örökségbe legalább belenéznek.

A modern csoportszociológiában szervezeti kultúrának nevezik azt a fogalmat, ahogyan egy embercsoport egy adott körülmény, munkahely, feladat által determinálva egyfajta módon alakítja ki belső kapcsolatait, viselkedésmintáit, az elfogadható és az elfogadhatatlan közötti határokat, erkölcsi kategóriákat. Ez a jelenség persze attól még évezredes, ha eddig ennek külön nevet nem adtunk. Azonos vagy hasonló adottságokkal rendelkező különböző embercsoportok a másiktól rendkívül eltérő szervezeti kultúrát képesek képviselni, mely – egyáltalán nem mellesleg – meglátszik a csoport tevékenységének az eredményén is. A mi szervezeti kultúramintánk több, mint száz éves. Egy meglehetősen szeparált kultúra gyökerein épült ki és lett igencsak működőképes. Ennél fogva ne csodál-

kozzunk, hogy különbözött és még ma is különbözik az átlagtól, a megszokottól. Ahogy egyik fiatal társunk fogalmazott, amikor erről beszélünk: számunkra a saját magunkkal szembeni elvárások milyen hasonlóak azokkal, amit nyugati egyetemi kórházakban észleltünk, éreztünk a bőrünkön. Ha majd itt felsorolom azt a néhány megfogalmazást, amelyeket ezzel kapcsolatban Préda István professor úrtól és másoktól összegyűjtöttem, talán nem fogunk meglepődni, hiszen semmi világtól elrugaszkodott, extrém nem lesz közöttük. Mindössze annyi, hogy az emberség és a hozzáértés volt eddig a lámpásunk. Csak remélhetjük, hogy ezután, amikor ezt a lámpást már magunknak kell tartanunk, nem fog egyik lángja sem kialudni, jöjjenek akármilyen viharok. Mert azok bizony szoktak nekünk jönni.

A kórház, ahol a fenti örökség kialakulása megkezdődött, 1842-ben a Gyár utcában állt. Olyan igazgatói voltak, mint *Rozsay József* és *Hirschler Ignác* akadémikusok. Később, 1886-ban a Milleniumi építkezések részeként kezdtek meg az akkori Aréna út és a mai Szabolcs utca sarkán az akkori Zsidókórház felépítését.

A kórház attól kezdve, egészen 2007-ben történt bezárásáig, az orvosszakmai élet egyik központja volt a fővárosban. A teljesség igénye nélkül felsorolok vezető belgyógyászai közül néhányat: *Stiller Bertalan*, *Benedict Henrik*, *Lévy Lajos*, *Somló Ernő*, *Fodor Imre*, *Gottsegen*



György, Julesz Miklós, Tószeghi Antal, Magyar Imre, Strausz Imre, a katonaoorvos Wittmann István és Schwarczmann Pál. Meghaladná e bevezető kereteit érde-meik felsorolása. A kórház neves orvosa volt Antalóczy Zoltán is. Öközlük Schwarczmann volt az örökség közvetlen átadója Préda Istvánnak, akitől és pályatársaitól mi most vesszük éppen át azt.

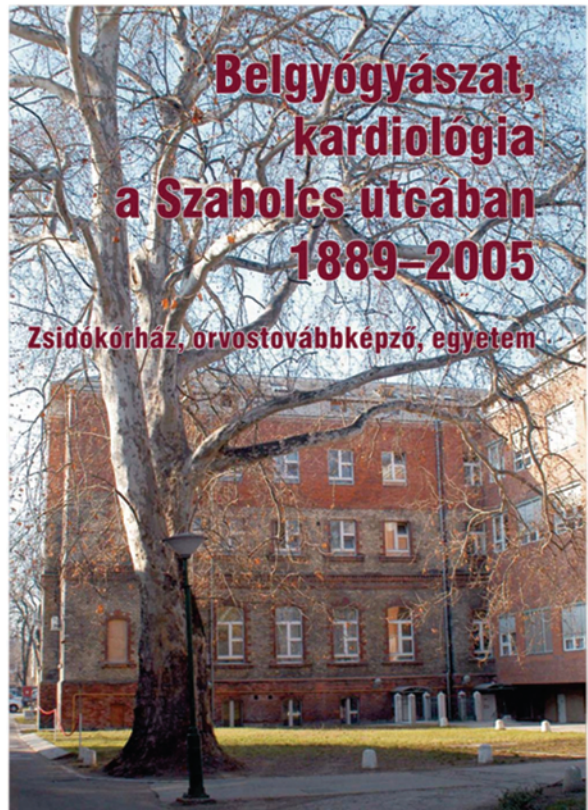


Préda István 1941. április 26-án született Budapesten, 1967-ben diplomázott, belgyógyász és kardiológus szakorvos, ezenkívül hipertónológus, angiológus és lipidológus képesítéssel rendelkezik. A Korányi Sándor és Frigyes Kórházban kezdte pályafutását, majd az Orvostovábbképző Intézetben (ez volt a szóban forgó Szabolcs utcai kórház egyik neve) folytatta, 1992-ben nevezték ki egyetemi tanárrá. 1994-től a Haynal Imre Egészségtudományi Egyetem (ez volt a Szabolcs utcai kórház utódneve) oktatói, majd tudományos rektorhelyettese, 2000 és 2003 között a Semmelweis Egyetem tudományos és külkapcsolati rektorhelyettese volt. Jelenlegi munkahelye a Honvédkórház-Állami Egészségügyi Központ Kardiológiai Osztálya. Emellett a Semmelweis Egyetem Kardiológiai Központjának emeritus egyetemi tanára, a Magyar Tudományos Akadémia Immunogenetikai és Gyulladásbiológiai Munkacsoportjának tagja. 1975-ben francia nyelvtérületen PhD fokozatot szerzett, 1976-ban az orvostudomány kandidátusa, 1992-ben az orvostudomány doktora címet szerezte meg. Tudományos közleményeinek száma 740, impakt faktor értéke 191.96, közleményei több mint 2000 független citációval bírnak.

Sok éven át volt e folyóiratnak, az ORVOSKÉPZÉSnek a főszerkesztője. Megírta, szerkesztette örökségünk könyvét, a Szabolcs utcai Kórház történetét.

Most álljanak itt Préda professzor Úr szavai, ahogy Ő írta le a mi örökségünket 2009-ben:

- ▶ *Irányítsd a beszélgetést úgy, hogy a beteg érezze, hogy orvosa az ő gondolatvilágát befogadja és tiszteli. Beszélj a nyelvén.*



- ▶ *Légy otthon a művészetekben.*
- ▶ *A magyaron kívül szépen beszélj idegen nyelven is.*
- ▶ *Légy munkatársaid szellemi partnere.*
- ▶ *A viziten érdemi, célirányos és pozitív légy.*
- ▶ *Minden problémát a legteljesebben gondoldj és beszélj át, csak a beteg érdekét figyelve.*

Pályatársunk, Kárpáti Pál leveléből idézve: „Oly időszakban dolgoztunk együtt, amikor a doktorok orvosok voltak elsősorban és a pályánk szép volt és megbecsült.”



Nekünk, örökösöknek, bizony sokat kell még tennünk, törődnünk, szenvednünk, kínlódnunk, örülnünk, hogy méltóaknak bizonyuljunk arra, hogy ezt az az örökséget megőrizzük, akár tovább gazdagítsuk azt.

Egészséget és boldogságot, Professzor Úr!

Budapest, 2011. november 1-én Dr. Kiss Róbert Gábor

Purinergerceptorok atherothromboticus folyamatokban

Purinergerceptoros and atherothrombosis

Tóth Zsámboki Emese

ÖSSZEFOGLALÁS Az endothelsérülést követően, a thrombocyták dús thrombus kialakulásában központi szerepe van a thrombocyták granuláris anyag koncentrációjában tárolt és onnan felszabaduló ADP-nek és ATP-nek. Ezek a purinerger nukleotidok a vérelezési membránban található három purinerger receptoron (P2X₁, P2Y₁ és P2Y₁₂) keresztül fejtik ki hatásukat. Különösen a P2Y₁₂ receptor járul hozzá a primer haemostatikus folyamatokhoz a stabil adhézió, a shape change, a prokoaguláns aktivitás, valamint a GPIIb/IIIa receptorok révén létrejövő thrombocytáaggregáció kialakításához. A P2Y₁₂ receptor központi szerepe az atheroszklerózishoz kapcsolódó patológiás thrombogenezisben is megfigyelhető. Ezért a thrombocyták P2Y₁₂ purinerger receptor gátlói a népbetegségnek számító cardiovascularis atherothrombotikus megbetegedések kezelésének legfontosabb alapillérei.

KULCSSZAVAK purinergerceptorok, P2X₁, P2Y₁, P2Y₁₂ receptorok, thrombocytáaktiváció, atherothrombosis

SUMMARY Following endothelial injury, platelets adhere to the exposed subendothelial structures and release ADP and ATP, stored in large concentrations in their intracellular granules. These nucleotides exert their effect by interacting their cell-surface purinerger platelet membrane receptors (P2X₁, P2Y₁ and P2Y₁₂ receptors). The P2Y₁₂ receptor plays a crucial role by enhancing primary haemostatic processes, resulting in firm platelet adhesion, platelet shape change, irreversible aggregation and expression of the procoagulant activity. Importantly, under pathological conditions like thrombus formation after the rupture of the atherosclerotic plaque, the elementary contribution of the P2Y₁₂ receptor is maintained. Thus, pharmacological blockade of the P2Y₁₂ receptor is one of the most important element in the treatment of the atherothrombotic cardiovascular disease.

KEY WORDS purinergerceptors, P2X₁, P2Y₁, P2Y₁₂ receptors, platelet activation, atherothrombosis

MH Honvédkórház,
Kardiológiai Osztály,
MTA – SE, Gyulladásbiológiai és Immunogenetikai Kutatócsoport

LEVELEZÉSI CÍM:

Dr. Tóth Zsámboki Emese
MH Honvédkórház
1134 Budapest,
Róbert Károly krt. 44.
E-mail:
tothzsambokiemesse@
yahoo.com

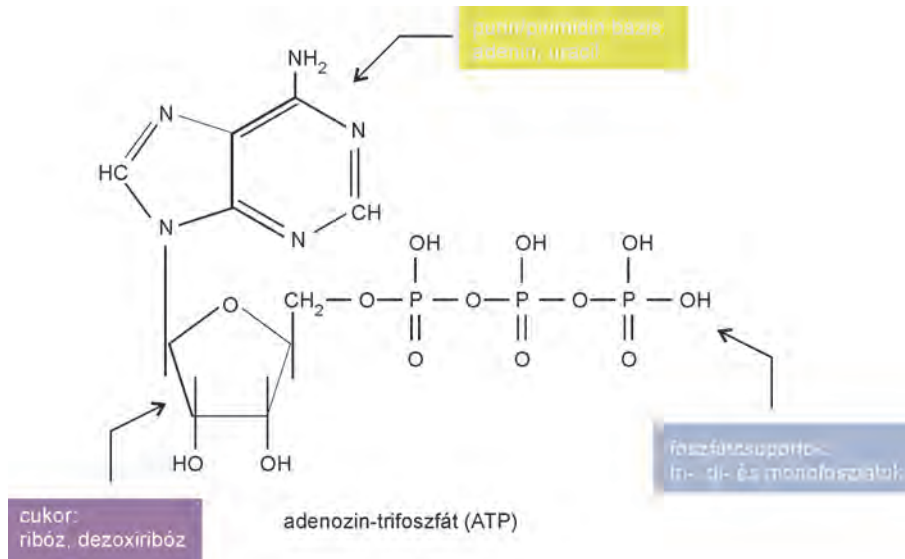
„Az olyan helyekre vezető utakat, ahová érdemes eljutni, nem lehet lerövidíteni.”

A purinergerceptorok

Az első, purinergerger anyag hatását leíró tudományos közlemény 1929-ben született *Drury* és *Szent-Györgyi Albert* révén, akik a szívizomzatból kivont adeninszármazék, az adenosin-monofoszfát (AMP) hatásait tanulmányozták. Ezt számos korai publikáció követte, többnyire az adenosin és az adenosin-trifoszfát (ATP) cardiovascularis, illetve thrombocytákra és leukocytákra kifejtett hatását tanulmányozva. Az ATP a purinerger nukleotidok egyik klasszikus képviselője. Felépítésében jól megfigyelhető az ezen molekulákra jellemző három alapvető alegség, azaz egy purin vagy pirimidin bázis, egy cukor- és a foszfátcsoportok összekapcsolódása (1. ábra). A vegyületcsoport fontos szerepet játszik az intracelluláris folyamatokban: a DNS- és RNS-szintézis alapvető elemei, az ATP a meta-

bolikus folyamatokban a kémiai energia hordozója nagy energiájú foszfátcsoportjai révén, koenzimek alkotóelemei, illetve intracelluláris szignál transzdukciós folyamatok résztvevői, ún. second messengerek (cAMP, GTP).

Ezt követően észlelték a hypoxia alatt a szívizomzatból vagy kontrakció közben a vázizomzatból, illetve a szenzoros neuronokból felszabaduló purinerger anyagokat. Igazolódtott a purinerger nukleotidok fiziológiai szerepe a helyi véráramlás regulálásában, a thrombocytáaggregáció vagy a neurotransmisszió folyamatában, és feltételezték, hogy létezik egy olyan, általános purinerger jelátvivő rendszer, amelyben ezek az extracellulárisan felszabaduló nukleotidok/nukleozidok szignál molekulaként szerepelnek (1). Napjainkban már bizonyított e molekulák részvétele számos fiziológiai és patológiai folyamatban, mint például a neurotransmisszió, az izomkontrakció, az exokrin és



1. ábra

A purinerg nukleotidok általános felépítése

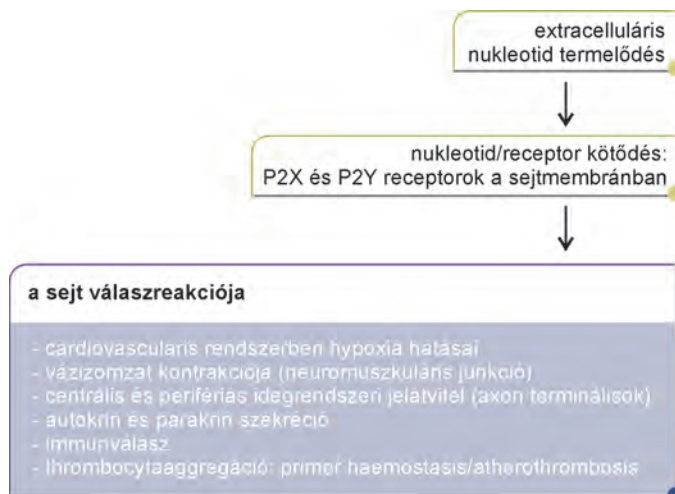
endokrin szekréció, az immunválasz, a reprodukció, a gyulladásos folyamatok valamint a cardialis funkció szabályozása (2) (2. ábra).

A fent említett purin és pirimidin nukleotid receptorok létezését első ízben Burnstock vetette fel 1978-ban. A receptorok valamelyike majdnem minden emlős sejt felszínén megtalálható, ezzel is alátámasztva a purinerg rendszer fontos, szerteágazó fiziológiai szabályzó szerepét. A máig érvényes korai klasszifikáció értelmében a purinerg receptorok két nagy csoportra oszthatóak: a P1-receptorok csak az adenosin hatásait, míg a P2-receptor család mind purin és pirimidin nukleotidok, nukleozidok hatásait közvetíti. Az igen heterogén P2-receptorok csoportosítása sokáig nehézkes volt, jelenleg két altípus ismert: a ligand-

operált kationcsatornákat magában foglaló P2X és a G-fehérjékhez kötődő P2Y-receptor altípusok (3, 4).

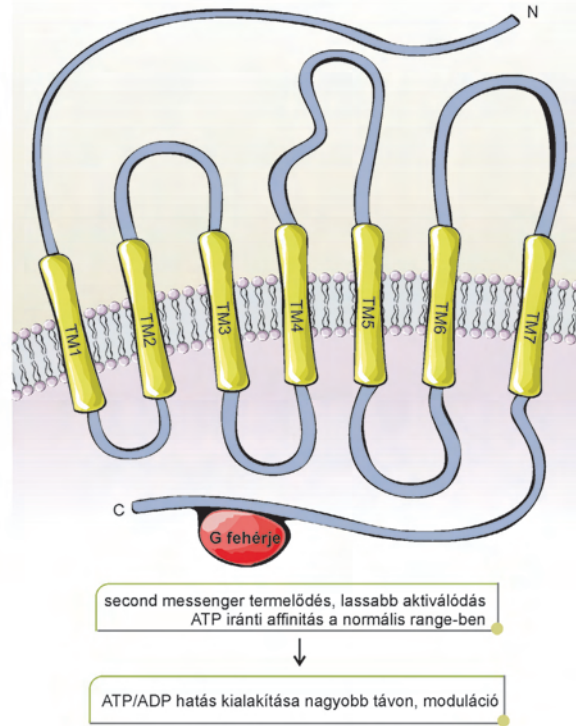
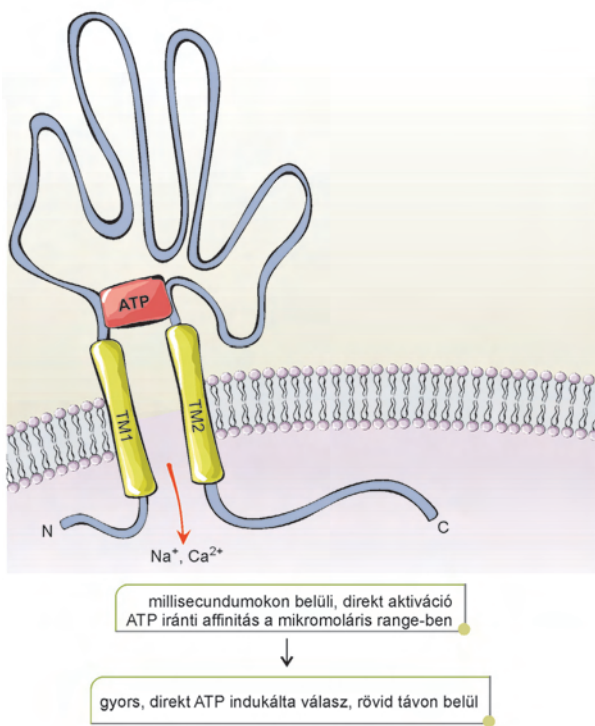
A P2X és P2Y purinerg receptorok felépítése, fiziológiás működése

A nukleotidok hatására megnyíló nemselektív kationcsatornákból álló P2X-receptor-családnak jelenleg 7 tagja van. A család számos hasonlóságot mutat más, egyéb klasszikus ioncsatornákkal. A P2X-receptorok csaknem valamennyi humán excitábilis (pl. simaizom, neuronok) vagy nem excitábilis (pl. leukocyták, thrombocyták, pancreas) sejten megtalálhatóak. Minden ioncsa-



2. ábra

A purinerg jelátvivő rendszer felépítése és az általa mediált legfontosabb folyamatok



3. ábra

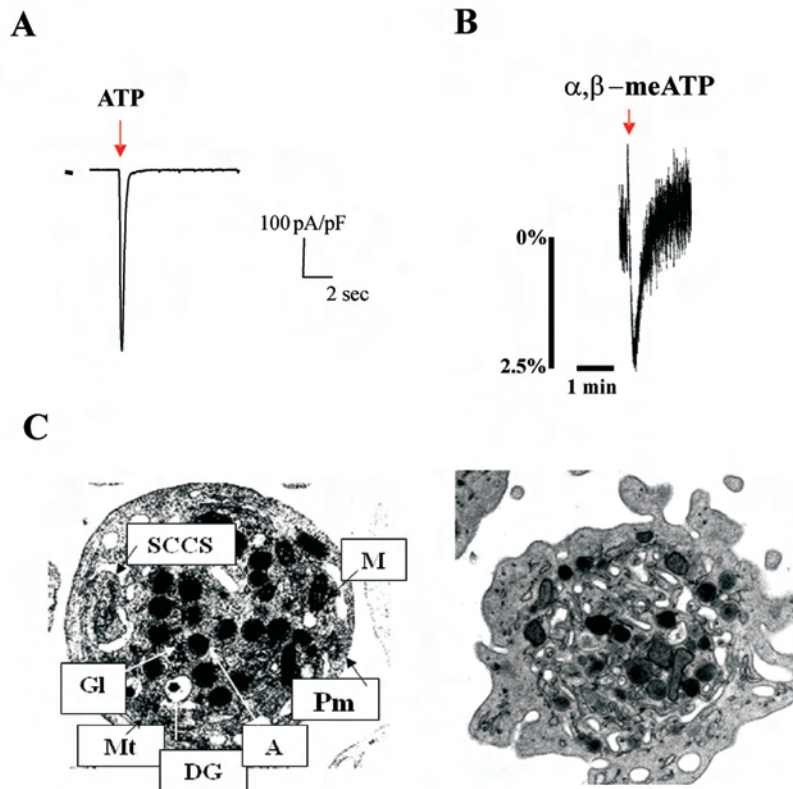
A P2X és P2Y purinerg receptorok általános szerkezete és fiziológiás szerepük. Magyarázatot lásd.a szövegben

torna három alegységből épül fel (3. ábra). Eltérő alegységek összekapcsolódására is van mód (5); míg pl. az arteriolák simaizomzata vagy a thrombocyták homomerekus P2X₁-csatornákat tartalmaznak, a centrális idegrendszer egyes neuronjaiban P2X₂/P2X₃ heteromerek alkotnak ioncsatornát. A nagyméretű extracelluláris domainen (3. ábra) történik meg az ATP-molekulák kötődése, valamint a transzmembrán doménekkal együtt ez a rész formálja az ioncsatorna ún. „pore” régióját, ahol az extracellulárisan található nátrium-, kálium- és kalciumionok beáramlanak a sejtek belsejébe (6). A kationbeáramlás egyrészt depolarizálja a sejtet, másrészt a beáramló jelentős mennyiségű kalcium, second messengerként további intracelluláris szignál transzdukciós utakat aktivál.

Ezzel szemben a P2Y-receptorok az ún. hét transzmembrán domainnel rendelkező igen kiterjedt receptorcsalád tagjaihoz hasonlíthatóak (3. ábra). Jelenleg nyolc ismert típust különíthetünk el, melyek közül hat található meg humán szövetekben (4, 7). A P2Y-receptorok agonistái heterogénebbek [ADP (P2Y₁ és P2Y₁₂), UTP/ATP (P2Y₂), UTP (P2Y₄), UDP (P2Y₆) és ATP (P2Y₁₁)], ellentétben a P2X-receptorokkal, melyeket főképp ATP aktivál. Az agonista profilt a hatos és hetes transzmembrán domáinek határozzák meg; az intracelluláris C-terminális végen pedig a receptorhoz kötődő G-fehérjék alegysége kapcsolódik. A G-fehérje típusától függően különböző intracelluláris kaszkádok aktiválódnak, legtöbbször Gq-fehérjék révén foszfolipáz-C aktivációra, s ezáltal inozitol-trifoszfát termelődésére, a sejt intracelluláris raktáraiból történő kalciumfelszabadulásra kerül sor.

A két receptorcsalád fiziológiás jellemzői alapvetően különbözőek mind az általuk mediált folyamatok időbeni lezajlását, mind élettani szerepüket tekintve (8). A P2X típusú receptorok, lévén ligandoperált ioncsatornák, millisekundumok alatt képesek a sejteken belüli folyamatok aktiválására. Mint említettük, a nukleotidok (többnyire ATP) extracelluláris kötődését követően az ioncsatorna azonnal kinyílik és nemszelektív kation, azaz nátrium-, kalcium- és káliumbeáramlást történik a sejt belseje felé. Mivel a P2X-receptorok affinitása agonistáik felé a relatíve nagyobb, mikromoláris tartományban van, fiziológiás szerepük a rendkívül gyorsan lezajló, de viszonylag rövid hatótávolságú jelátvitel – melyre általában a nukleotid termelődési helyén vagy ahhoz igen közel kerül sor. Ennek klasszikus példája a szinaptikus vezikulákból felszabaduló ATP által mediált neurotranszmisszió folyamata.

Ezzel ellentétben, a P2Y-receptorokat a nukleotidok nanomoláris koncentrációja aktiválja; a nukleotid extracelluláris kötődése után a P2Y-receptor intracelluláris részéhez kötődő G-fehérje aktiválódik. Az adott G-fehérje típusától függően eltérő, általában számos biokémiai lépésből álló, intracelluláris „second messengereket” használó szignál transzdukciós kaszkád indul el. Ezen jellemzőik révén a P2Y receptorok ideális modulátorai, amplifikálói a fiziológiás folyamatoknak, hiszen már igen alacsony koncentrációban, a felszabadulás helyétől nagyobb távolságról detektálják a nukleotid jelenlétét és hatásukra a sejt elhúzódo, akár másodpercekig is tartó változásokkal felel (4, 8). Általánosságban elmondható, hogy a legtöbb sejt felszínén ezen receptorok együttesen vannak jelen, ko-



4. ábra

A $P2X_1$ -receptor fiziológiás aktivációja. **A:** Elektrofiziológiai patch-clamp mérés, mely jelzi az ATP hatására azonnal kialakuló, gyorsan deszenzitizálódó depolarizációt (rapidán beáramló kalcium- és nátriumionok). **B:** Born aggregometriás görbe kinagyított első fázisa. Jól látszik a fényátersztő képesség átmeneti, reverzibilis csökkenése, melyet a thrombocyták shape change okoz. Ebben az esetben a $P2X_1$ receptort az ATP stabil analógjával, α,β -meATP-vel aktiváltuk. **C:** Humán thrombocyták elektronmikroszkópos képe. Nyugalmi helyzetben semleges, diszkoid alakú vérelemzke az első képen. A második panelen az aktivált, pseudopódiákat kibocsájtó thrombocytá képe (shape change), melyen a granulumok centrumba történő tömörödése is felismerhető. Rövidítések: A: α -granulumok, Mt: microtubulusokból álló kontrakciós gyűrű, SCCS: surface-connected kanaliculáris rendszer, DG: denz granulumok, M: mitochondrium, Gl: glycogen, Pm: plazma membrán.

operációjuk révén jönnek létre a purinerg rendszer által mediált komplex folyamatok. A thrombocyták felszínén található három purinerg receptor ($P2X_1$, $P2Y_1$ és $P2Y_{12}$) szép példája ennek az összetett működésnek.

P2 receptorok a cardiovascularis rendszerben

A cardiovascularis rendszerben a purinerg nukleotidok rövid távú vascularis hatásai leginkább az ér sérülését követően a thrombocytákból, illetve roncsolt sejtekből felszabaduló ATP/ADP és lebomlási termékük, az adozin hatásaihoz köthető. Ezen aktív anyagok a primer hemostázis fenntartásában a legfontosabbak, mivel a sejtek felszínén található multiplex P2 receptorokon hatva thrombocytáaggregációt váltanak ki, befolyásolják a sérült endothel környékén a vazomotortónust, elősegítik a neut-

rophilek, monocyták és mastocyták migrációját, phagocytosisát és letapadását az endothel sejtek felszínéhez (9). Emellett a purinerg nukleotidok az endothelsejtek felszínén levő $P2Y$ -receptorokon át potens vazodilatátor és thrombocytagátló nitrogén-monoxid és prosztaglandin I_2 szintézis elindítására képesek (10, 11). Az endothelsejtekben az NO-termelés kiváltásában a magas kalciumkoncentráció által aktivált Ca^{2+} /kalmodulin rendszer játszik szerepet. Érdekes módon, ezzel szemben a simaizomsejtek felszínén döntő többségben a $P2X_1$ -receptort találjuk, mely fő hatásként vazokonstriktiót hoz létre (12). Az ionsatorna e hatása összefügghet a direkt kalciumbeáramlással, mely triggerként hatva aktiválja a simaizomkontrakciós fehérjéit. A fentiek alapján a purinerg nukleotidok az endothelsejtekre és a simaizomzatra – egyaránt, bár különböző receptorokon – hatva kfinomult, jól befolyásolható egyensúlyt teremtenek vazokonstriktió és -relaxáció között.

Akut hatásai mellett a purinerg nukleotidok hosszú távú moderátorai a vascularis tónus szabályozásának, serkentik a simaizom- és endothelsejtek proliferációját (13), migrációját és apoptotikus folyamatait is. Ezért feltételezhető, hogy a fenti sejtek mitogenezisét fokozva szerepet játszanak az intímegegyesítés és plakk-képződés atherosclerosishoz vezető folyamatában vagy a percutan intervenciók után létrejövő restenosis kialakulásában. Emellett a purinerg nukleotidok fokozzák egyes növekedési faktorok hatását, így szerepük lehet az angioneogenezisben is.

Habár az extracelluláris nukleotidok mint látható, számos haemostaticus folyamat szabályzásában részt vesznek, klinikai jelentőségük az érszűkületet követően létrejövő okkluzív thrombus kialakításában van (14).

A thrombocytá purinerg receptorok

Az ADP vérlemezke aggregációt okozó hatása 1961 óta ismert, a thrombocytá denz granulomokban nem-metabolikus pool-ként magas koncentrációban tárolt másik purinerg nukleotid, az ATP hatását sokáig ezzel ellentétesként, azaz aggregációgátlóként tartották számon. A jelenleg elfogadott modell szerint – az adozin hatásait közvetítő P1-receptor mellett – három P2-receptor altípus található meg a vérlemezkék felszínén (15).

A P2X₁-receptor

A P2X₁-receptor a thrombocytá membránban legalább három, homomerekus 64 kDa súlyú glikozilált P2X₁-al-egységből épül fel (2, 3).

Specifikus inhibitorok hiánya, illetve az ionszatorna igen gyors deszenzitizációja miatt ennek a receptornak a thrombus kialakulásában játszott szerepe sokáig tisztázatlan volt. Noha eredetileg a P2X₁-receptort is ADP-receptornak hitték, igazolódott, hogy a kromatográfiás eljárással tisztított ADP nem képes a receptor aktiválására, sőt, gátló hatása – a félvezető eredményekért a kereskedelmi forgalomban levő ADP készítmények ATP szennyeződése volt felelős, a receptor kizárólag ATP-re reagál. Ezért az ATP tisztán thrombocytá gátló hatása is megkérdőjeleződött; ráadásul ez a hatás csupán az afiziológiásan magas (100 µM) ATP-koncentráció-tartományban volt észlelhető. A fiziológiásan elérhető néhány micromol ATP-tartományban a P2X₁-receptor nemszelektív kationcszatorna-ként működik, azaz ATP bekötődésére az ionszatorna megnyílik és jelentős mennyiségű kalciumáramlik a sejtbe. Ez a jelenség elektrofiziológiai, illetve intracelluláris kalciumszint-mérések segítségével követhető (4A ábra). Az intracelluláris kalciumszint rapid emelkedése a thrombocytákban aktivációs szignálként szolgál. Elsőként az aggregáció kezdő lépéseként számoltartott ún. shape change, azaz pszeudopódiumok képződése, a granulomok centralizációja jön létre (4B és 4C ábra). Ez a jelenség gyors, átmeneti és nem vezet thrombocytá aggregációhoz, így valószínűleg járulékos szerepe lehet a thrombusképződés során. A P2X₁-receptor intracelluláris szignál transz-

dukciós folyamatokat is triggerel; a kalciumszint emelkedése a kalmodulin-rendszert, a miozin könnyű-lánc kináz és a mitogén aktivált protein-kináz rendszert indítja el. Emellett potenciózza a kollagén által elindított intracelluláris transzdukciós enzim kaszkádok működését, elősegíti a kollagén indukálta thrombocytá degranulációt is – így összességében ennek a receptornak egyértelműen thrombocytá aktiváló szerepe van, habár relatíve kisebb súllyal járul hozzá a thrombusképződéshez, mint a P2Y családba tartozó másik két purinerg receptor (16).

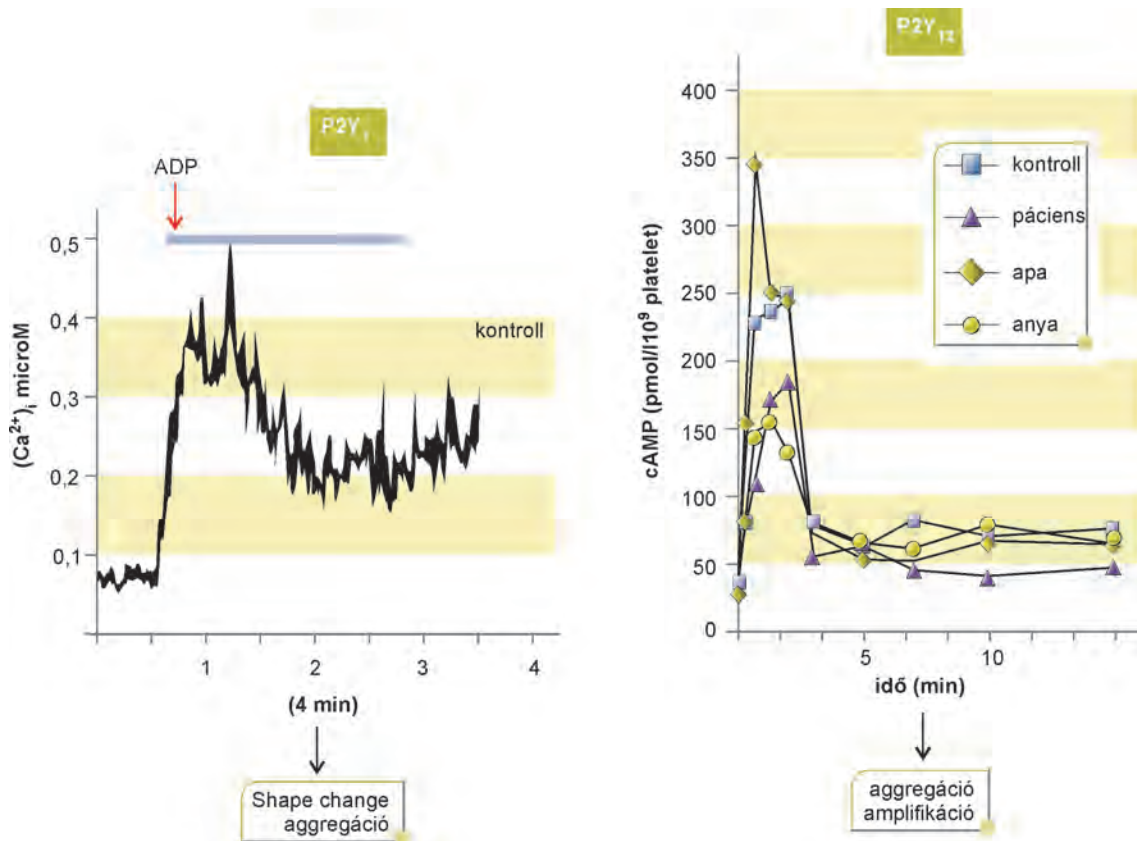
P2Y₁ receptor

A humán thrombocyták és megakaryocyták felszínén megtalálható egyéb P2-receptorok létét sokáig csak kísérletes eredmények jelezték előre. Mivel ADP hatására alapvetően két, különböző típusú G-fehérje egyszerre történő aktiválódását figyelték meg, már a kezdetektől fogva felmerült két külön ADP aktivált receptor létezése. Ezt igazolta a két receptor, azaz a P2Y₁ és a P2Y₁₂ molekulárgenetikai azonosítása, klónozása (15).

Farmakológiai karakterizációjuk alapján mindkét receptor primer, legerősebb aktiválója az ADP. A P2Y₁ receptor (50 kDa súlyú glikozilált protein) cytoplazmatikus karboxy-terminális végéhez Gq típusú fehérje kapcsolódik. ADP hatására a Gq alegységek disszociálnak a receptorról és a foszfolipáz C (PLC) β izoformját aktiválják. Ez az enzim aztán inozitol trifoszfát képződését generálja, amely révén az intracelluláris kalcium raktárból nagy mennyiségű kalcium szabadul fel (5A ábra). Ez további kalciumérzékeny fehérjéket, pl. a kalmodulin rendszer tagjait serkenti. A folyamat eredményeképp a thrombocytá aktiváció első lépése, shape change jön létre. Az ADP indukálta shape change-t kizárólag a P2Y₁-receptor hozza létre. Emellett intakt P2Y₁-receptor jelenléte szükséges a teljes ADP indukálta aggregációhoz is; ennek hiányában csupán parciális aggregáció jöhet létre (17). A receptor farmakológiai gátlása csökkenti az aggregációt, állatkísérletes modellekben véd az atherothrombozisz ellen; emiatt ez a receptor is terápiás targetként szerepelhet az anti-thrombocytá kezelésben (18, 19).

P2Y₁₂ receptor

A P2Y₁₂ receptor klónozását sokáig hátráltatta, hogy magas szintű expressziójára csak a thrombocyták képződés végső stádiumában kerül sor. A P2Y₁₂-receptorhoz Gi típusú fehérjék kapcsolódnak. Ezek a fehérjék az egyik legfontosabb intracelluláris second messenger, a ciklikus adozin-monofoszfát (cAMP) termelődését gátolják. Így ADP hatására az intracelluláris cAMP-szint csökkenése alakul ki a P2Y₁₂-receptoron keresztül (5B ábra) (3, 20). Általánosságban a cAMP-szint csökkenése és a szabad kalciumszint ezzel párhuzamos emelkedése számos sejtben, köztük a thrombocytákban is az intracelluláris aktiváció jele. Így a két P2Y-receptor párhuzamos aktivációja a Gq- és Gi-fehérjék közvetítésével igen hatékony, teljes vérlemezke aggregációt hoz létre. További lehetséges Gi



5. ábra

Az első ábra a P2Y₁ receptor aktivációját demonstrálja. ADP hatására Fura-2 vel töltött humán thrombocytaon intracelluláris kalciumszint-emelkedés alakul ki, melyet a P2Y₁ receptor mediál PLC aktivációja révén. A második panelen az ADP indukálta cAMP-szint csökkenés látható több alany thrombocytaín; a cAMP-szint eséséért az ADP aktíválta P2Y₁₂ receptor felelős.

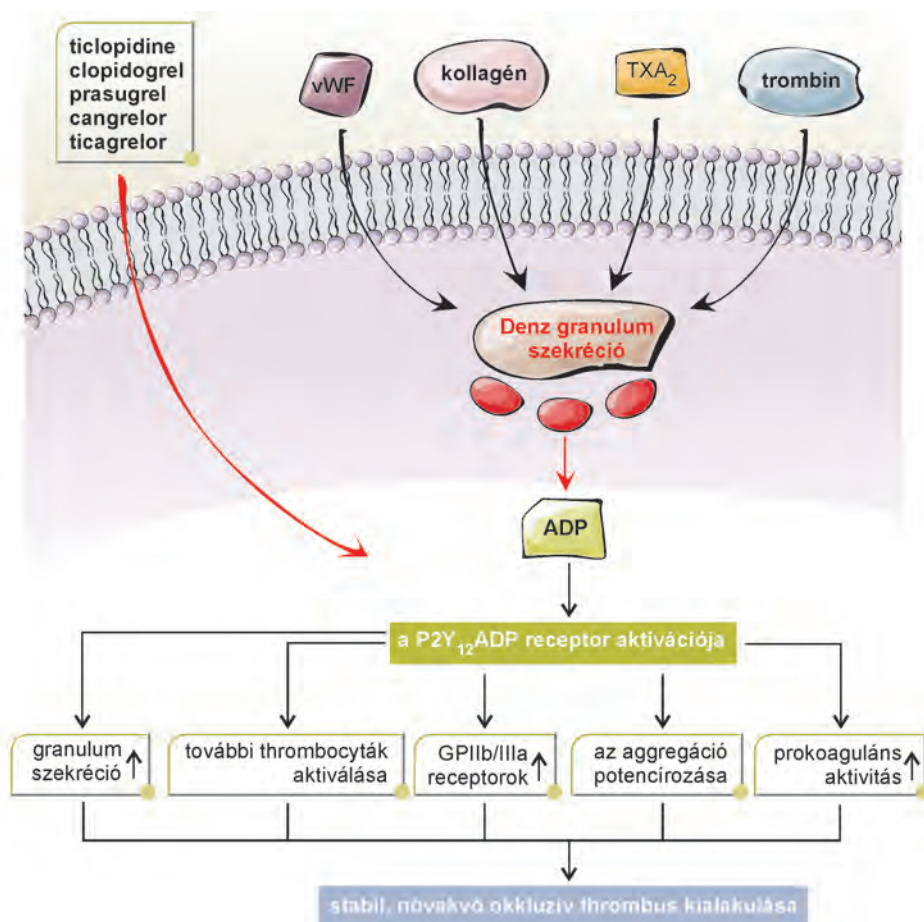
mediálta szignál transzdukciós utat jelenthet egyes enzimek pl. PI3K, Akt, Rap1b vagy káliumcsatornák aktiválódása (20).

Amennyiben a P2Y₁₂-receptort gyógyszeresen gátoljuk vagy kongenitális mutáció révén inaktív (eddig két, haemorrhagiás diathesisel, thrombocytopathiával rendelkező ilyen betegcsalád ismert az irodalomban) vagy mint knock-out egérmódelben, hiányzik, az ADP indukálta aggregáció elmarad (21). A shape change válasz azonban – mivel az csupán P2Y₁-mediált – intakt marad, abban a P2Y₁₂-receptor nem játszik szerepet. A P2Y₁₂-receptor legfontosabb tulajdonsága azonban, hogy az ADP indukálta aggregáció kialakításán kívül több thromboticus folyamathoz is elengedhetetlen (6. ábra). A receptor ezen tulajdonsága miatt központi szerepet játszik a primer haemostasisban (22), ez a fiziológiás alapja a P2Y₁₂ gátló antithrombocytá gyógyszerek (ticlopidin, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, cangrelor) kiterjedt klinikai alkalmazásának atherothromboticus betegségekben is (23).

Primer haemostasis: a P2Y₁₂-receptor központi szerepe

Ha áttekintjük az endothelsérülést követő primer haemostaticus folyamatokat, érthetővé válik a P2Y₁₂-receptorok központi, amplifikáló szerepe (22).

Az érsérülést követően a keringő thrombocyták érintkezésbe kerülnek a szabaddá váló subendothelialis matrix proteinekkel (von Willebrand-faktor, kollagén, vitronektin, szöveti faktor). A thrombocyták adhéziós receptorai, főképpen a GPIIb-IX-V receptorkomplexen keresztül eleinte csupán laza interakcióba lépnek a mátrix fehérjéivel. Az adhézió szorosabbá válását a vérlemezke multiplex kollagén receptorain (α₂β₁ és GPVI) át elinduló thrombocytáaktiváció segíti elő. Ennek az aktivációnak eredményeképp a thrombocyták egyrészt szorosan letapadva az érfallhoz megváltoztatják kezdeti diszkoid alakjukat, reorganizálják belső cytoskeleton vázukat, pseudopodiákat bocsátanak ki (shape change), másrészt az extracelluláris térbe szekretálják a granulumjaikban tárolt vasoaktív anyagokat. Ezen anyagok közt elsődleges fontosságúak a



6. ábra

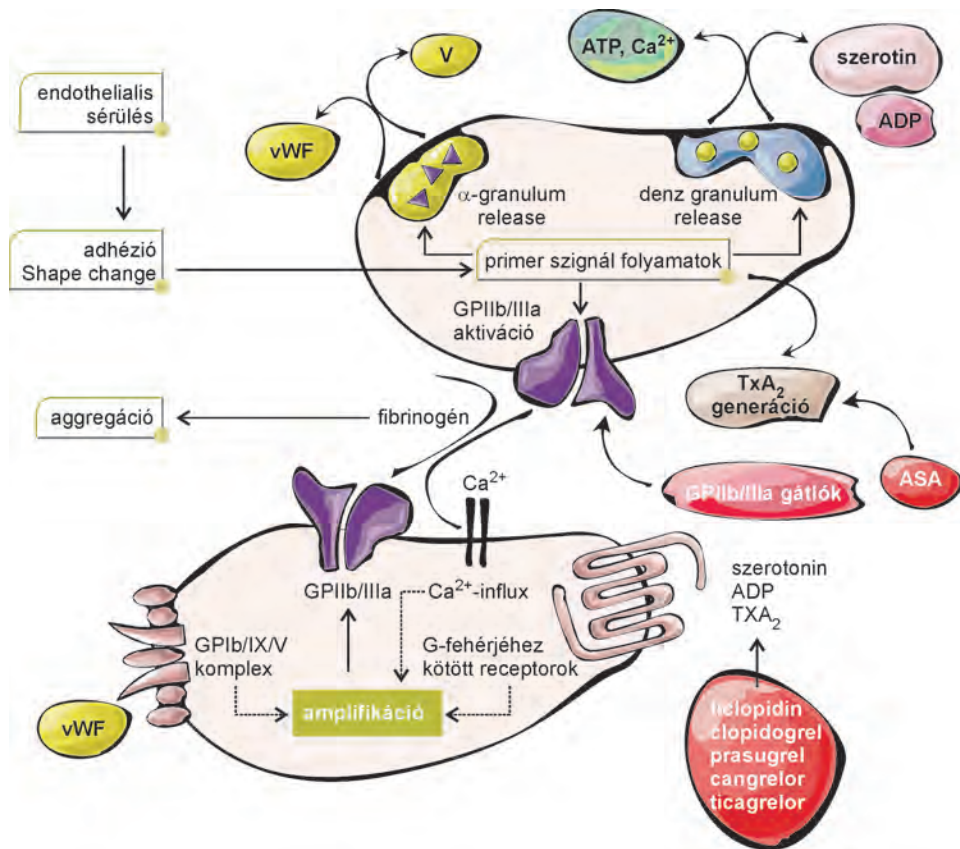
A $P2Y_{12}$ receptor központi szerepe a thrombocyta aktivációban. A szekretált ADP a $P2Y_{12}$ receptor révén kulcsszerepet játszik a stabil, irreverzibilis thrombocyta aggregátumok kialakításában.

denz granulumokban mikromoláris koncentrációkban tárolt adenosin di- és trifoszfát (ADP, illetve ATP) (7. ábra). A thrombocytamembránban a felszabaduló anyagok saját receptoraikon át visszahatva a thrombocytákat tovább stimulálják, a környező újabb thrombocytákat aktiválják, egyre több vérlemezkét vonzva a sérülés helyére. Az aktivált thrombocyták prokoaguláns hatásúak, azaz a felszabaduló V faktor révén elősegítik a véralvadási kaskád beindulását, thrombin, majd a későbbiekben fibrin képződését is. Emellett a thrombocyta membrán lipidekből elindul a tromboxán- A_2 (TXA_2) szintézise, mely – a tromboxán-prosztanoid receptort aktiválva – szintén tovább fokozza a vérlemezke aktivációt. A fenti komplex intracelluláris szignál transzdukciós folyamatok eredményeképp a thrombocyták felszínén nyugalmi helyzetben alacsony affinitású állapotban levő fibrinogén kötő GPIIb/IIIa receptorok magas affinitásúvá válnak; révükön – hídként fibrinogén molekulát használva – a thrombocyták egymáshoz kapcsolódnak (7. ábra). A leírt eseménysorozat következtében a nyúlványokat kibocsátó, a GPIIb/IIIa receptor révén egymáshoz tapadó thrombocyták és az alvadási

rendszerben képződő fibrinháló révén egyre növekvő, stabil thrombocyta dús thrombus alakul ki, megakadályozva a további vérzést (24, 25).

Amint az látható, a thrombusképződés folyamata igen komplex, döntő lépésként azonban, mivel a teljes folyamat felgyorsulásához, amplifikálásához és kiterjedéséhez vezet, az ADP szekréciója és a TXA_2 szintézise szerepel. Ez adja a jelenleg alkalmazott kettős antithrombocyta kezelés (aspirin és $P2Y_{12}$ ADP receptor gátló) fiziológiás alapjait (22).

Mint azt fenn említettük, a $P2Y_{12}$ receptor – amellett, hogy az ADP indukálta aggregációban magában is szerepet játszik – elengedhetetlen a GPIIb/IIIa receptorok teljes aktiválódásához. Emellett csak jelenlétében lehetségesek a thrombusképződés olyan alapvető eseményei, mint a denz granulumok szekretálódása vagy a prokoaguláns aktivitás kialakulása. A receptor szükséges a TXA_2 - és trombin indukálta aggregátumok stabilizálásához, szerepet játszik a nyíróerő (shear) indukálta artériás thrombosisban is. Ha gátoljuk, jelentősen kisebb, lazán tapadó thrombus jön létre a sérült endothel felszínén; a shear indukálta throm-



7. ábra

A thrombocytáaggregáció mechanizmusa: a release produktumok amplifikáló szerepe. A sérült endothel alatti extracellularis mátrix komponensei interakcióba lépnek a vérlemezke sejtfelszíni receptoraival, adhéziót eredményezve. Majd a thrombocytá granulomok szekréciója, ADP, ATP, serotonin, Ca^{2+} , Mg^{2+} , vWF felszabadulása következik; megindul a thromboxane_{A2} szintézise is. A lokálisan magas koncentrációt elérő release-produktumok visszahatva a thrombocytákra az aggregáció folyamatát felgyorsítják, a GPIIb/IIIa receptorok aktiválódása révén a sérülés helyén okkluzív thrombust hoznak létre. A főbb antithrombocytá gyógyszerek támadáspontjai jelezve.

bocytáaggregáció mértéke is kisebb. Az alfa-granulumok szekréciója, valamint a P-szelektin termelés és ezzel a vér különböző alakos elemei, valamint az endothel közti interakció elindítása is a P2Y₁₂-receptor épségéhez kötött. Ily módon a stabil thrombus kialakulásának gyakorlatilag minden lépése megkívánja a P2Y₁₂-receptor részvételét, ez a purinerg receptor a trombogenezis kulcsszereplője (26, 27) (6. ábra).

Összefoglalva, a purinerg receptorok a primer haemostasisban kitüntetett szerepet játszanak. Az atherothromboticus betegségek patológiájának megértése módot adott a hatékony gyógyszeres terápia kialakítására (28). Jelenleg a fenn említett kombinált antithrombocytá kezelés az akut coronaria szindrómák esetén elmaradhatatlan; a kezelés pontos menete, hatékonysága, az alkalmazható P2Y₁₂-gátlók különböző fajtái (ticlopidin, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, cangrelor) a mai cardiovascularis medicina legérdekesebb, legaktuálisabb kérdéseit vetik fel (29-32).

Irodalom

1. DUBYAK GR, el-MOATASSIM C. Signal transduction via P2-purinergic receptors for extracellular ATP and other nucleotides. *Am J Physiol* 1993; 265 (3 Pt 1): C577-606.
2. RALEVIC V, BURNSTOCK G. Receptors for purines and pyrimidines. *Pharmacol Rev* 1998; 50: 413-492.
3. KHAKH BS, BURNSTOCK G, KENNEDY C, KING BF, NORTH RA, SEGUELA P, VOIGT M, HUMPHREY PP. International union of pharmacology. XXIV. Current status of the nomenclature and properties of P2X receptors and their subunits. *Pharmacol Rev* 2001; 53:107-18.

4. Abbracchio MP, Burnstock G, Boeynaems JM, Barnard EA, Boyer JL, Kennedy C, Knight GE, Fumagalli M, Gachet C, Jacobson KA, Weisman GA. International Union of Pharmacology LVIII: update on the P2Y G protein-coupled nucleotide receptors: from molecular mechanisms and pathophysiology to therapy. *Pharmacol Rev.* 2006 Sep;58 (3):281-341.
5. Torres GE, Egan TM, Voigt MM. Hetero-oligomeric assembly of P2X receptor subunits. *J Biol Chem* 1999; 274: 6653-6659.
6. Browne LE, Jiang LH, North RA. New structure enlivens interest in P2X receptors *Trends Pharmacol Sci.* 2010 May; 31 (5-2): 229-237.
7. Communi D, Janssens R, Suarez-Huerta N, Robaye B, Boeynaems JM. Advances in signalling by extracellular nucleotides. The role and transduction mechanisms of P2Y receptors. *Cell Signal* 2000; 12: 351-360.
8. North RA, Barnard EA. Nucleotide receptors. *Curr Opin Neurobiol* 1997; 7: 346-357.
9. Dawicki D, McGowan-Jordan J, Bullard S, Pond S, Rounds S. Extracellular nucleotides stimulate leukocyte adherence to cultured pulmonary artery endothelial cells. *Am. J. Physiol.*1995; 268:L666-L673
10. Boeynaems JM, Galand N. Stimulation of vascular prostacyclin synthesis by extracellular ADP and ATP. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1983; 112: 290-296.
11. Busse R. and Mulisch A. Induction of nitric oxide synthase by cytokines in vascular smooth muscle cells. *FEBS Lett.* 1990;275:87-90.
12. Orre M, Pennefather JN, Story ME, Haynes JM. The effects of P2 purinoceptor agonists on the isolated portal vein of the guinea pig. *Eur. J. Pharmacol.* 1996; 316: 229-236.
13. Erlinge D. Extracellular ATP: a growth factor for vascular smooth muscle cells. *Gen. Pharmacol.* 1998; 31: 1-8.
14. Kunapuli SP, Daniel JL. P2 receptor subtypes in the cardiovascular system. *Biochem J.* 1998 December 15; 336 (Pt 3): 513-523.
15. Kunapuli SP, Dorsam RT, Kim S, Quinton TM. Platelet purinergic receptors. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2003;3:175-180.
16. Mahaut-Smith MP, Tolhurst G, Evans RJ. Emerging roles for P2X1 receptors in platelet activation. *Platelets.* 2004 May;15 (3):131-44.
17. Gachet C, Hechler B. The platelet P2 receptors in thrombosis. *Semin Thromb Hemost.* 2005 Apr;31 (2):162-7.
18. Jacobson KA, Boeynaems JM. P2Y nucleotide receptors: Promise of therapeutic applications *Drug Discov Today.* 2010 July; 15 (13-14): 570-578.
19. Houston D, Costanzi S, Jacobson KA, Harden TK. Development of Selective High Affinity Antagonists, Agonists, and Radioligands for the P2Y1 Receptor. *Comb Chem High Throughput Screen.* 2008 July; 11 (6): 410-419.
20. Kim S, Kunapuli SP. P2Y12 receptor in platelet activation. *Platelets.* 2011;22(1):54-8.
21. Cattaneo M. The platelet P2Y12 receptor for adenosine diphosphate: congenital and drug-induced defects. *Blood.* 2011 Feb 17;117 (7):2102-12.
22. Dorsam RT, Kunapuli SP. Central role of the P2Y12 receptor in platelet activation *J Clin Invest.* 2004 February 1; 113 (3): 340-345.
23. Bhavaraju K, Mayanglambam A, Rao AK, Kunapuli SP. P2Y12 antagonists as antiplatelet agents - Recent developments. *Curr Opin Drug Discov Devel.* 2010 Jul;13 (4):497-506.
24. Shattil SJ, Kashiwagi H, Pampori N. Integrin signaling: the platelet paradigm. *Blood.* 1998; 91: 2645-2657.
25. Jackson SP, Nesbitt WS, Kulkarni S. Signaling events underlying thrombus formation. *J. Thromb. Haemost.* 2003;1:1602-1612.
26. Andre, P. et al. P2Y12 regulates platelet adhesion/activation, thrombus growth, and thrombus stability in injured arteries. *J. Clin. Invest.*2003; 112:398-406.
27. Conley PB, Delaney SM. Scientific and therapeutic insights into the role of the platelet P2Y12 receptor in thrombosis. *Curr. Opin. Hematol.* 2003;10:333-338.
28. Cattaneo M. New P2Y12 Inhibitors. *Circulation.* 2010; 121: 171-179
29. Tantry US, Gurbel PA. Assessment of oral antithrombotic therapy by platelet function testing. *Nat Rev Cardiol.* 2011 Jul 19.
30. Cattaneo M. Bleeding manifestations of congenital and drug-induced defects of the platelet P2Y12 receptor for adenosine diphosphate. *Thromb Haemost.* 2011 May;105 Suppl 1:S67-74.
31. Wallentin L. P2Y12 inhibitors: differences in properties and mechanisms of action and potential consequences for clinical use. *European Heart Journal* (2009) 30, 1964-1977.
32. Gurbel PA, Kereiakes DJ, Tantry US. Ticagrelor for the treatment of arterial thrombosis. *Expert Opin Pharmacother.* 2010 Sep;11 (13):2251-9.



ORVOSKÉPZÉS folyóirat szerzői útmutatója

A folyóirat célja: Az 1911-óta megjelenő Orvosképzés legfontosabb célja a hazai orvoskollégák folyamatos graduális és posztgraduális képzésének támogatása. A lap elsősorban olyan munkák közlését tartja feladatának, amelyek az orvostudomány egy-egy ágának újabb és leszűrt eredményeit foglalják össze magas színvonalon úgy, hogy azok a gyakorló orvoshoz, szakorvoshoz, klinikushoz és elméleti orvoshoz egyaránt szóljanak. Emellett lehetőség van eredeti közlemények és esetismertetések benyújtására, és az újság a Semmelweis Egyetem szakmai kötelező szinten tartó tanfolyamok előadási összefoglalóinak is teret ad. Az eredeti közlemények a rendszeres lapszámokban, vagy a témához kapcsolódó tematikus lapszámokban kapnak helyet. Fontos feladatunknak tartjuk, hogy rezidens kollégák tollából származó esetismertetéseket is közöljünk, melyeket mentori ajánlással kérünk benyújtani. A beadott dolgozatokat a szerkesztőbizottság előzetes bírálatra adja ki, és a kézirat közlésére a bíráló eredményének függvényében kerül sor. Tudományos dolgozat benyújtására az alábbiak szerint van lehetőség:

- Esetismertetés (case report)
- Fiatal doktorok (PhD) tudományos beszámolója, új eredményeinek összefoglalása (nem tézisek vagy doktori értekezések!)
- Klasszikus összefoglaló közlemény az elméleti és klinikai orvostudomány bármely területéről, a legújabb irodalmi eredmények felhasználásával
- „Update” jellegű közlemény, azaz nem egy téma kidolgozása, hanem adott szakterület legújabb tudományos eredményeinek összefoglalása
- Előadási összefoglaló (a tanfolyamszervezők felkérése alapján)

A kézirat: A tudományos közleményeket elektronikusan, Word dokumentum formátumban kérjük eljuttatni a szerkesztőségbe. Az illusztrációkat, ábrákat és táblázatokat külön file-ként kérjük elküldeni. Az ábrák címét és az ábramagyarázatokat a Word dokumentumban külön oldalon kell feltüntetni, az ábra/táblázat számának egyértelmű megjelölésével. A digitális képeket minimum 300 dpi felbontásban kérjük, elfogadunk tif, eps, illetve cdr kiterjesztésű file-okat. A kézirat elfogadása esetén az ábrákat a szerkesztőség nyomtatott formában is kéri elküldeni. Az orvosi szavak helyesírásában az Akadémia állásfoglalásának megfelelően, a latinus írásmód következetes alkalmazását tekintjük elfogadottnak. Magyarosan kérjük írni a tudományágak és szakterületek, a technikai eljárások, műszerek, a kémiai vegyületek neveit. A szerkesztők fenntartják maguknak a stiláris javítás jogát. A mértékegységeket SI mértékrendszerben kérjük megadni.

A kézirat felépítése a következő: (1) címloldal, (2) magyar összefoglalás, kulcsszavakkal, (3) angol összefoglalás (angol címmel), angol kulcsszavakkal, (sorrendben): magyar cím, angol cím, (4) rövidítések jegyzéke (ha van), (5) szöveg, (6) irodalomjegyzék, (7) ábrajegyzék, (8) táblázatok, (9) ábrák. Az oldalszámozást a címlaldaltól kezdve kell megadni és az egyes felsorolt tételeket külön lapon kell kezdeni.

(1) A *címlaldalon* sorrendben a következők szerepeljenek: a kézirat címe, a szerzők neve, valamint a szerzők munkahelye, a kapcsolattartó szerző pontos elektronikus és postai címének megjelölésével. (2–3) Az *összefoglalást* magyar és angol nyelven kell beküldeni, külön oldalon, a következő szerkezet szerint: „Bevezetés” („Introduction”), „Célkitűzés” („Aim”), „Módszer” („Methods”), „Eredmények” („Results”) és „Következtetések” („Conclusions”) lényegre törő megfogalmazása történjék. A magyar és az angol összefoglalások terjedelme – külön-külön – ne haladja meg a 200 szót (kulcsszavak nélkül). A témához kapcsolódó, maximum 5 kulcsszót az összefoglalók oldalán, azokat követően kérjük feltüntetni magyar és angol nyelven. (4) A kéziratban előforduló, nem általánosan elfogadott *rövidítésekről* külön jegyzéket kell készíteni abc-sorrendben. (5) A szövegtörzs szerkezete világos és az olvasó számára átlátható legyen. Eredeti közlemények esetén a „Bevezető”-ben röviden meg kell jelölni a problémafelvetést, és az irodalmi hivatkozásokat a legújabb eredeti

közleményekre és összefoglalókra kell szűkíteni. A „Módszer” részben világosan és pontosan kell leírni azokat a módszereket, amelyek alapján a közölt eredmények születtek. Korábban közölt módszereket esetén csak a metodika alapelveit kell megjelölni, megfelelő irodalmi hivatkozással. Klinikai vizsgálatoknál a kéziratához csatolni kell az illetékes etikai bizottság állásfoglalását. Állatkísérletek esetén a Magyar Tudományos Akadémia – Egészségügyi Tudományos Tanács – állatkísérletekre vonatkozó etikai kódexe érvényes, melyre a metodikai részben utalni kell. A statisztikai módszereket és azok irodalmát is meg kell adni. Az „Eredmények” és a „Megbeszélés” részeket világosan kell megszerkeszteni. *Referáló közlemények* benyújtása esetén a szövegtörzs altémákra osztható, melyeket alcímek vezessenek be. *Összefoglaló referátumoknál* a szövegtörzs terjedelme ne haladja meg a 30 000 karaktert (szóközzel), *eredeti közleménynél* (klinikai, vagy kísérletes) ne haladja meg a 20 000 karaktert (szóközzel), *esetismertetésnél* ne haladja meg a 10 000 karaktert (szóközzel), *előadási összefoglaló* esetén pedig ne haladja meg a 8000 karaktert (szóközzel).

Irodalom: a hivatkozásokat (maximum 50, előadási összefoglalónál maximum 10) a szövegben való megjelenés sorrendjében tüntessék fel. A szövegben a hivatkozást a sorszáma jelöli.

Hivatkozás cikke: sorrendben: szerzők neve (6 szerző felett et al./és mtsai): cikk címe, folyóirat neve (Index Medicus szerint rövidítve) év; kötettség:első-utolsó oldal. Példa: 1. Kelly PJ, Eisman JA, Sambrook PN: Interaction of genetic and environmental influences on peak bone density. Osteoporosis Int 1990; 1:56–60. **Hivatkozás könyvfejezetre,** sorrendben: a fejezet szerzői: a fejezet címe. In: szerkesztők (editors): a könyv címe. A kiadás helye, kiadó, megjelenés éve; fejezet első-utolsó oldala. Példa: 2. Delange FM, Ermans AM. Iodide deficiency. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. Werner and Ingbar's the thyroid. 7th ed. Philadelphia, Lipincott-Raven, 1996; 296–316.

Ábrajegyzék: a megjelenés sorrendjében, arab számmal sorszámozva egymás alatt tartalmazza az ábra címét és alatta rövid és lényegre törő ábramagyarázatot

Táblázatok: külön-külön lapokon kérjük, címmel ellátva és arab számmal sorszámozva. Törekedjenek arra, hogy a táblázat könnyen áttekinthető legyen, ne tartalmazzon zavaróan sok adatot.

Ábrák: külön-külön lapokon kérjük. Csak reprodukálható minőségű ábrákat, fényképek küldését kérjük (min. 300 dpi felbontásban), a korábban megjelölt file formátumokban. A kézirat elfogadása esetén a nyomtatott ábrát kérjük beküldeni a szerkesztőségbe és az ábra hátoldalán puha ceruzával kérjük jelölni a szerző nevét, arab számmal az ábra sorszámát és a vertikális irányt.

A formai hiányossággal beküldött kéziratokat nem tudjuk elfogadni. A gyors lektori és korrektúrafordulók érdekében kérjük a legbiztosabb levelezési, illetve e-mail címet, telefon- és faxszámot megadni. Elfogadás esetén külön levélben kérjük jelezni, hogy a szerzők a közleménnyel egyetértenek (és ezt aláírásukkal igazolják), valamint lemondanak a folyóirat javára a kiadási jogról. Írásbeli engedélyt kérünk mellékelni a már közölt adat/ábra felhasználása, felismerhető személy ábrázolása, szerzőnek nem minősülő személy nevének említése/feltüntetése esetén. A szerkesztőség az általa felkért szakértők személyét titkossággal kezeli. A kézirat tulajdonjoga a megjelenésig a szerzőt illeti meg, a megjelenés napján tulajdonjoga a kiadóra száll. A megjelent kéziratok megőrzésére szerkesztőségünk nem tud vállalkozni.

A kéziratok benyújtását a következő címre várjuk:

Dr. Szélid Zsolt szerkesztőségi titkár
Semmelweis Egyetem, Kardiológiai Központ
1122 Budapest, Városmajor u. 68
Tel: (06-1) 458-6810
E-mail: orvoskepzes@kardio.sote.hu

A mikrovezikulumok szerepe cardiovascularis kórképekben

The role of microvesicles in cardiovascular disease

Vargová Katarína^{1,2*}
Pállinger Éva^{1*}
Horváth Zsófia¹
Kovács Andrea¹
Leé Sarolta¹
Gulácsi-Bárdos Petra¹
Falus András¹
Kiss Róbert Gábor^{1,2}
Préda István^{1,2}

ÖSSZEFOGLALÁS A mikrovezikulumok (MV) a legkülönbözőbb sejtekből (thrombocyta, leukocyta, endothel, izomsejt, fibroblast stb.) származó membránnal körülvett részecskék, melyek főként sejtaktiváció hatására keletkeznek. A keringésben főként thrombocyta eredetű MV-k mutathatók ki, de jelen vannak többek között endothel és leukocyta eredetű mikrovezikulumok is. A MV-k sejt felszíni és citoplazmatikus fehérje mintázata az anyasejtre jellemző. Membrán fosfolipid összetételük révén prokoaguláns, prothromboticus és proinflammatoricus tulajdonságúak. Napjainkban, mint az intercelluláris kommunikáció fontos résztvevőit tartjuk őket számon. Habár a keringő mikrovezikulumok összetétele és abszolút száma számos, érfalsérüléssel, endotheldiszzfunkcióval és következményes atherosclerosisral összefüggésbe hozható kórfolyamat esetében emelkedést mutat, diagnosztikus és a prognosztikai szerepük máig sem tisztázott. A mikrovezikulumok atherosclerosisban betöltött pontos szerepének tisztázása a jövőben számos új lehetőséget nyithat a biomarkerként történő felhasználástól a terápiás célpontként történő alkalmazásig.

KULCSSZAVAK thrombocyta eredetű mikrovezikulumok, endothel eredetű mikrovezikulumok, ischaemiás szívbetege, atherosclerosis, atherothrombosis

SUMMARY Microvesicles are membrane-derived particles shed from several cells types (eg. platelets, leukocytes, endothelial cells, myocytes, fibroblasts) upon activation by several agonists. The majority of microparticles circulating in the peripheral blood originates from platelets, however, microvesicles from endothelial cells and leukocytes were also described. Microvesicles harbor several cell surface proteins, receptors and contain cytoplasmic components specific for the cell type of which they originate. They also exhibit membrane phospholipids responsible for their procoagulant, prothrombotic and proinflammatory properties. Recent data indicated their role in the inter-cellular communication, as well. Elevated circulating microvesicle count (platelet and endothelial) have been detected during several pathological conditions associated with vascular injury, including endothelial dysfunction, or atherosclerosis. However, their prognostic value has not been elucidated. Examination of the role of microvesicles in atherosclerosis might establish novel strategies for diagnosis, or treatment of cardiovascular diseases.

KEY WORDS platelet derived microvesicles, endothelial microvesicles, ischaemic heart disease, atherosclerosis, atherothrombosis

¹MTA–SE Gyulladásbiológiai és Immunogenomikai Kutatócsoport
²MH Honvédkórház, Kardiológiai osztály, Budapest
* első szerző

LEVELEZÉSI CÍM:

Dr. Vargová Katarína
MH Honvédkórház,
Kardiológiai osztály,
1134 Budapest,
Róbert Károly krt. 44.

E-mail:
katuskav78@yahoo.com

Mikrovezikulumok

A mikropartikulumok perifériás vérben való jelenlétének hosszú éveken át nem tulajdonítottak érdemi figyelmet. Funkció nélküli sejtfragmentumoknak gondolták ezeket, amelyek elsősorban a sejtek aktivációját, illetve apoptózisát követően jönnek létre. A legújabb kutatások eredményei azonban igazolják, hogy a mikropartikulumok az intercelluláris kommunikáció elengedhetetlen résztvevői, és az olyan intravasculáris folyamatok szabályozásában tölthetnek be fontos szerepet, mint az atherosclerosis, illetve az atherothrombosis (1, 2).

A membránnal fedett mikropartikulumok átmérőjük, illetve felszíni mintázatuk alapján több populációt képeznek. Sem klasszifikációjuk, sem nevezékük nem egysé-

ges. Jelenleg a leginkább elfogadott a méret szerinti osztályozás. A legkisebb méretű (40–100 nm), exocitózissal kialakuló részecskék az *exoszómák*. A programozott sejthalál (apoptózis) során képződő, citoplazmájukban DNS-t is tartalmazó, legnagyobb vezikulumok (1–1,5 µm), az *apoptotikus testek* (1). Külön populációt képeznek a 0,1–1,0 µm átmérőjű, az úgynevezett fordított lefűződés (reverse budding) keletkező vezikulák, amelyeket egységesen *mikrovezikulumoknak* hívnak (1, 2).

Mikrovezikulumokat (MV) bármely sejt típus képes kibocsátani. Keletkezésüket általában sejtaktiváció előzi meg, habár ismertek olyan sejt típusok is, amelyek nyugvó állapotban is kibocsátanak MV-kat. Sejtes eredetük a felszínükön expresszált membránfehérje mintázat (immunofenotípusukból) alapján lehetséges (1-3). Pl. a glikopro-

tein IIb-IIIa (CD41-CD61) jelenléte thrombocytá eredetre utal, az egyidejű P-szelektin (CD62P) expresszió az aktivált thrombocytá eredetét igazolja. Az endothelsejtekből származó mikrovezikulumok felszínén CD105, CD144, illetve a CD146 mutatható ki. A leukocytá eredetű mikrovezikulumok elkülönítéséhez a CD45 pan-leukocytá marker, illetve a sejtvonal-specifikus antigének, pl. a CD3, a CD4, a CD8 stb. kimutatása használható fel (1-3).

A perifériás vérben található mikrovezikulum populáció döntő része (70–90%) thrombocytákból származik (4), a fennmaradó hányad tartalmazza az összes többi sejtípusból származó mikrovezikulumokat. A prokoaguláns hatású, thrombocytá eredetű mikrovezikulumok (TMV) képződését elsősorban az ADP, trombin, kollagén, illetve a komplement C5b-9 komplex stimulálja (1-3, 5). Kimutatták azt is, hogy a thrombocytá mikrovezikulumok bizonyos populációja nyugvó thrombocytákból, illetve megakaryocytákból származhat (4). Az endothel és a leukocyták felszínéről endothel eredetű (EMV), illetve leukocytá eredetű (LMV) mikrovezikulumok lipopoliszacharid, tumornecrosis faktor (TNF) alfa, interleukin-1 és hidrogén-peroxid hatására szabadulnak fel (5).

Az MV élettani és kórélettani szerepe ez idáig csak részben tisztázott. *In vitro* vizsgálatok felvetették szerepüket a hemokoagulációban (2, 3), az angiogenezisben (6) és a gyulladási folyamatokban (3, 4). A mikrovezikulumok a felszínükön és a belsejükben szállított molekulák (fehérjék, nukleinsavak stb.) révén az intercelluláris kommunikáció fontos szereplői, ezért számos élettani és kórélettani folyamatban szabályozó szerepük van. Kiemelendő a prokoaguláns hatásuk (7), de emellett az értónus, és az ér-fal adhéziós tulajdonságainak szabályozásában is részt vesznek (8). A thrombocytá eredetű mikrovezikulumok elősegítik a monocyták endothelsejtekhöz való tapadását, de serkentik a hemopoetikus sejtek proliferációját is (9, 10). Thrombocytá eredetű mikrovezikulumok a monocyták aktivációját válthatják ki, leukocytá MV-k pedig befolyásolhatják az endothelfunkciót (11, 12).

Thrombocytá eredetű mikrovezikulumok

A thrombocytá eredetű mikrovezikulumok (TMV) jelenlétére először *Wolf és munkatársai* figyeltek fel 1967-ben (13). Mint általában a mikropartikulumokat, ezeket is funkció nélküli fragmentumoknak gondolták. Az évekig zajló kutatások azonban igazolták, hogy a TMV-k a szervezetben zajló számos fiziológiás és patofiziológiás folyamat rendszeres részvevői.

A thrombocytá eredetű mikrovezikulumok képződését korábban kizárólag a thrombocytáaktivációhoz köthették. A későbbiekben azonban kimutatták, hogy a plazmában található TMV-k egy bizonyos populációja nem hordozza a thrombocytáaktiváció markereit (pl. a CD62P), és egyenesen a megakaryocytákból származik (4). Ez a TMV szubpopuláció elsősorban egészséges egyénekben található meg. A fenti elképzeléseket azok a vizsgálati eredmények erősítették meg, melyek szerint a CD61-pozitív MV populáció a csontvelő irradiáció után eltűnt a keringésből,

miközben a P-szelektint (CD62P) hordozó mikrovezikulum populáció megmaradt (4).

A thrombocytá eredetű mikrovezikulumok számos fontos szerepet töltenek be az intravasculáris thrombosis kialakulásában és a hemostázis szabályozásában. Csökkent TMV-számot figyeltek meg olyan vérzéssel járó betegségekben, mint a Scott-szindróma (2, 3, 14). A thrombocytá mikrovezikulumok ugyanakkor a prothromboticus és prokoaguláns tulajdonságuk miatt is igen fontosak. Az aktivált thrombocytákból származó TMV-k membránja erősen prokoaguláns foszfolipidekben (pl. a foszfatidiletanolamin – PE, foszfatidilszerin – PS) gazdag, melyek a Xa faktor, illetve a trombin kialakulásában vesznek részt (2, 3, 5). A thrombocytá mikrovezikulumok felszínén a prokoaguláns hatású szöveti faktor (tissue faktor – TF) is nagyobb mennyiségben mutatható ki (2, 15, 54). Kisebb mértékben a TMV-k antikoaguláns hatásúak is lehetnek, ugyanis serkenthetik a protein-C által történő aktivált V faktor lebontását (3, 16).

Számos kísérleti eredmény utal a thrombocytá eredetű mikrovezikulumok atherosclerosis kialakulásában és progressziójában játszott szerepére. Ezek szerint az aktivált thrombocytákból származó mikrovezikulumok a subendotheliumhoz és az aktivált endothelsejtekhöz kapcsolódva további thrombocytá-, endothel- és leukocytá-aktivációt, következményes atheroscleroticus plakk progressziót és thrombusképződést idézhetnek elő. *In vitro* kísérleti rendszerben igazolták azt is, hogy a thrombocytá eredetű mikrovezikulumok az endothelsejtekből fokozott intercelluláris adhéziós molekula-1 (ICAM-1), a monocytákban pedig fokozott CD11a/CD18 és CD11b/CD18 expressziót váltanak ki (11). Az *Arteaga és munkatársai* által elvégzett vizsgálatok szerint a neutrofilekhez történő kötődésük fokozza a CD11b expressziót és phagocytá-aktivitást (17). *Forlow és munkatársai* eredményei igazolták, hogy a P-szelektint hordozó aktivált thrombocytákból származó mikrovezikulumok a leukocyták felszínén lévő PSGL-1-hez kötődve fokozhatják a leukocytá aktivációt, migrációt, valamint az akkumulációt olyan felszíneken, mint az atheroscleroticus plakk (18). A TMV-k az értónust is befolyásolhatják, mégpedig az arachidonsav-transzport és a tromboxán-A₂ mediálta mechanizmus által. Legújabb adatok szerint, állatkísérletes modellekben a TMV-k az aorta falában fokozzák az arachidonsav indukálta vazokonstriktációt, amely a tromboxán-A₂ szintáz inhibitorokkal gátolható (19).

A British Journal of Haematology tudományos folyóirat oldalain, 2004-ben jelent meg az a tanulmány, amely demonstrálta a TMV szerepét az angiogenezisben (6). A cikk szerzői kimutatták, hogy a TMV-k elősegítik a sejt-érettést, a túlélést, a migrációt és az úgynevezett „tube” képződést humán köldökzsinórvéna endothelsejteken (HUVEC), valamint *in vitro* fokozzák az endothel progenitor sejtek (EPC) proliferációját (6). Az évek során több tudományos publikáció is igazolta, hogy a thrombocytá mikrovezikulumok *in vitro* és *in vivo* egyaránt angiogenezist idézhetnek elő (9, 10). Patkányokon végzett modellkísérletekben, lokálisan beadott TMV-k vascular endothelial growth factor (VEGF), platelet derived growth factor (PDGF), illetve basic fibroblast growth factor

(bFGF) dependens módon javították az ischaemiás myocardium revaszkularizációját (20).

Endothel és leukocita eredetű mikrovezikulumok

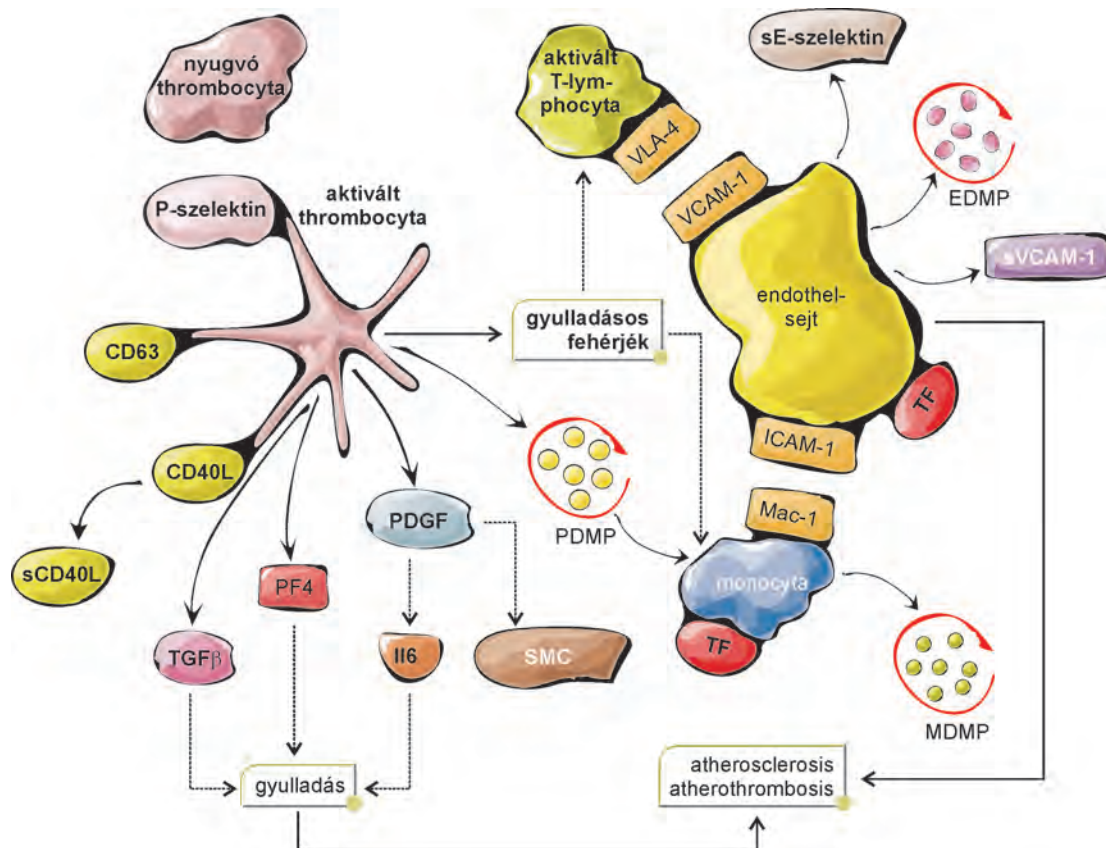
A TMV-khoz hasonlóan, az endothel, illetve a leukocita eredetű mikrovezikulumok is prokoaguláns tulajdonsággal rendelkeznek. Korábbi vizsgálatok igazolták, hogy a TNF α , a lipopoliszacharid vagy az LDL az endothel-sejt-kultúrákhoz (HUVEC) hozzáadva, TF – faktor – pozitív endothel eredetű mikrovezikulumok fokozott képződéséhez vezet (21). Mivel az endothel eredetű mikrovezikulumok egy része von Willebrand-faktorra expressziót is mutat, ezért thrombocytáaggregációt fokozó hatásuk is van (22). A monocytákból származó mikrovezikulumok (MMV) prokoaguláns hatású szöveti faktort és P-szelektint kötő glikoproteint (PSGL-1) hordoznak a felszínükön, aminek révén szintén thromboticus hatásuk van (23, 24).

Emelkedett EMV- és MMV-számot endotheldiszfunkcióval, illetve endothelkárosodással járó kórképekben figyeltek meg. Kimutatták, hogy a sérült endothelsejtekből

felszabaduló EMV-k további endothel funkciókárosodást idézhetnek elő, ugyanis *in vitro* vizsgálatok (patkány aorta) szerint csökkentik a nitrogén monoxid képződését és az endothel-dependens relaxációt (25). Leukocita eredetű mikrovezikulumok az endothel sejt-kultúrákban fokozzák az interleukin-6 képződését, így proinflammatorikus hatással is rendelkeztek (26). A utóbbi példák többszörösen igazolják, hogy a mikrovezikulumok az atherosclerosis és az atherothrombosis fontos résztvevői (1. ábra).

A mikrovezikulumok kvantifikálása

A legtöbb, eddig elvégzett tanulmányban a mikrovezikulumok számát, illetve sejt felszíni mintázatát immunfenotipizálással, áramlási citometriával határozták meg. Mivel a mikrovezikulumok a gazdasejtre jellemző fehérjemintázatot viselnek, ezért eredetük a gazdasejtre jellemző markerrel azonosítható. Például a thrombocytá eredetű CD42a (glikoprotein IX), a CD41 (glikoprotein IIb) és a CD61 (glikoprotein IIIa) expresszió, az endothel eredete a CD105, a CD144, illetve a CD146 jelenléte, míg pl. a T-lymphocita eredetű mikrovezikulumokat a CD3, a CD4



1. ábra

Mikrovezikulumok és atherosclerosis. Rövidítések: PF4 – platelet factor 4, PDGF – platelet derived growth factor, TGF – transforming growth factor, ICAM-1 – intercellular adhesion molecule 1, VCAM-1 – vascular cell adhesion molecule -1, VLA-4 – very late antigen - 4, PDMP – thrombocytá eredetű mikrovezikulumok, EDMP – endothel eredetű mikrovezikulumok, MDMP – leukocytá (monocytá) eredetű mikrovezikulumok

vagy a CD8 kimutatása teszi lehetővé (3, 27, 5). A széles körben elterjedt áramlási citometria mellett ELISA rendszereket is használnak a TMV-k tanulmányozására (28). Mivel a metodikák részletes leírása meghaladja jelen összefoglalás kereteit, ennek bővebb leírásától eltekintünk.

A mikrovezikulumok klinikai jelentősége

A mikrovezikulumok száma számos kóros állapot esetében emelkedést mutat az egészséges egyénekhez képest. Korábbi vizsgálatok során diabetes mellitus (29), hypertonia (30), metabolikus szindróma (31), mélyvénás thrombosis (32), vasculitis (33), uraemia (34), sepsis (35), akut ischaemiás stroke (36), illetve thromboticus thrombocytopeniás purpura esetén (37) a perifériás vérben emelkedett mikrovezikulum-számot írtak le. A különböző kórképekre különböző MV-mintázat jellemző, ami előrevetíti a mikrovezikulumok biomarkerként történő alkalmazásának lehetőségét. Például, mélyvénás thrombosisnál és pulmonalis emboliánál magas EMV-számot figyeltek meg. Ezekben az esetben az össztrombocyta mikrovezikulum száma nem tért el az egészséges egyénekben megfigyeltől, ugyanakkor az aktivált P-szelektint expresszáló TMV aránya magasabb volt (32). Általános konszenzus alapján a vérben található aktuális mikrovezikulum-szám a képződésük és a „clearance” közötti egyensúlyt tükrözi, melynek fenntartó tényezői csak részben ismeretesek.

Cardiovasculáris betegségek vonatkozásában atherosclerosisban (38) és akut coronaria szindrómában szenvedő egyénekben (39, 40) magas TMV- és EMV-számot igazoltak. Akut myocardialis infarctuson átesett betegekben a prokoaguláns hatású – elsősorban endothel eredű – mikrovezikulumok száma mutatott szignifikáns emelkedést. *Steppich és munkatársai* ugyanakkor kimutatták, hogy akut coronaria szindrómában a mikrovezikulumoknak antikoaguláns hatásuk is lehet, mivel a felszínükön trombin képződését gátló TFPI van jelen (41). A thrombocyta mikrovezikulumok befolyással lehetnek az endothelsejtek, illetve az érfa működésére. *Amabile és munkatársai* végstádiumú veseelégtelenségben erős negatív korrelációt mutattak ki az EMV-k száma és flow-mediált vazodilatáció között (42). Emellett, egy másik vizsgálatban igazolták, hogy az EMP száma összefüggést mutat a coronaria-atherosclerosis jelenlétével coronarographián átesett diabeteses betegek körében, valamint inverz korrelációt mutattott az acetilkolin indukálta coronariaáramlás mértékével (43).

A mikrovezikulumok képződését bizonyos gyógyszerekkel lehet befolyásolni. Carvedilollal kezelt krónikus szívelégtelenségekben, illetve TIA-n átesett betegekben kalcium satorna-antagonista hatására a MV száma lecsökkent

(44). Abciximab – mint hatékony thrombocyta glikoprotein IIb–IIIa receptor gátló – *in vitro* jelentősen blokkolta a thrombocyta-vezikulációt (45). A fenti megfigyelések tárgyát képező folyamatok pontos mechanizmusa jelenleg még tisztázatlan.

A thrombocyta-, endothel- és a leukocyta-hiperaktiváció fontos szereppel bír az ischaemiás szívbetegség kialakulásában, progressziójában, illetve a mindennapi klinikai gyakorlatban alkalmazott perkután coronaria intervenció (PCI) és coronariastent-implantáció utáni időszakban. A PCI után fellépő regenerációs folyamatok fontos eleme az említett sejtek hiperaktivációjából adódó számos citokin, szabad gyök, növekedési faktor és proteolitikus enzim fokozott termelése, melyek hozzájárulhatnak a kedvezőtlen neointima proliferációjához és így a restenosis kialakulásához. A mikrovezikulumok szerepe perkután coronaria intervenció és stentimplantáció után jelenleg csak részben tisztázott. Kimutatták, hogy akut myocardialis infarctusban szenvedő, perkután coronaria intervención átesett betegekben a thrombocytaaktiváció, valamint a TMV-k képződése szignifikáns mértékben emelkedett (46). E megfigyelés klinikai jelentőséggel bír, hiszen a TMV-k a subendotheliumhoz kötődve további lokális thrombocytaaktivációt és fokozott thrombusképződést idézhetnek elő. Egyes vizsgálatok szerint a TMV-k fokozhatják a simaizomsejtek proliferációját is, hozzájárulva ezáltal az in-stent restenosis kialakulásához (47).

A mikrovezikulumok funkcionális aktivitásának jellemzése odavezetett, hogy a keringő MV-mintázatot már napjainkban is cardiovascularis biomarkerként tartják számon. Például myocardialis infarctus nyomkövetésekor, a 6 hónapos kontrollvizsgálat során detektált annexin-V pozitív mikrovezikulum-szám prediktív értékű: előre jelezheti a reinfarctust és a betegség letális kimenetelét (48).

Összefoglalásként elmondható, hogy a vérben kimutatható mikrovezikulumok számos sejtől származnak. A detektálható mikrovezikulum-mintázat heterogén, szövetenként, sőt az aktuális patológiás állapottól függően is változik. A mikrovezikulumok számos fiziológiás folyamat szabályozásában vagy éppen patológiás állapot kialakulásában szerepet játszanak. Többek között részt vesznek a hemokoagulációban, a thrombusképződésben, a gyulladási folyamatok szabályozásában, és neovaszkularizációban is. Összefüggésbe hozhatók az endotheldiszfunkcióval és az atherosclerosis kialakulásával és progressziójával. Mint intercelluláris hírvívők, információkat szállítanak a sejtek között, befolyásolva ezzel azok működését. Mai ismereteink szerint a mikrovezikulumok abszolút számának és sejt eredetének monitorozása diagnosztikus és prognosztikus értékű lehet számos kórképben, főként a cardiovascularis megbetegedésekben.

Irodalom

1. Boulanger CM, Amabile N, Tedgui A. Circulating microparticles. A potential prognostic marker for atherosclerotic vascular disease. *Hypertension* 2006; 48:180–186.

2. Martinez MC, Tesse A, Zobairi F, Andriantsitohaina R. Shed membrane microparticles from circulating and vascular cells in regulating vascular function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 288:H1004–H1009.
3. Nomura S, Ozaki Y, Ikeda Y. Function and role of microparticles in various clinical settings. *Thrombosis research* 2008; 123:8-23.
4. Italiano JE, Mairuhu A, Flaumenhaft R. Clinical relevance of microparticles from platelets and megakaryocytes. *Current Opinion in Hematology* 2010; 17:578–584.
5. VanWijk MJ, VanBavel E, Sturk A, Nieuwland R. Microparticles in cardiovascular disease. *Cardiovascular research* 2003; 59:277–287.
6. Kim HK, Song KS, Chung JH, Lee KR, Lee SN. Platelet microparticles induce angiogenesis in vitro. *Br J Haematol* 2004; 124:376–384.
7. Gilbert GE, Sims PJ, Wiedmer T, Furie B, Furie BC, Shattil SJ. Platelet-derived microparticles express high affinity receptors for factor VIII. *J Biol Chem* 1991;266:17261–17268.
8. Martin S, Tesse A, Hugel B, Marti nez MC, Morel O, Freyssinet JM et al. Shed membrane particles from T lymphocytes impair endothelial function and regulate endothelial protein expression. *Circulation* 2004; 109:1653–1659.
9. Baj-Kryworzeka M, Majka M, Pratico D, Ratajczak J, Vilaire G, Kijowski J et al. Platelet-derived microparticles stimulate proliferation, survival, adhesion and chemotaxis of hematopoietic cells. *Exp Hematol* 2002;30:450–459.
10. Janowska-Wieczorek A, Majka M, Kijowski J, Baj-Krzyworzeka M, Reza R, Turner AR, et al. Platelet-derived microparticles bind to hematopoietic stem/progenitor cells and enhance their engraftment. *Blood* 2001; 98:3143–3149.
11. Barry OP, Pratico D, Savani RC, Fitzgerald GA. Modulation of monocyte-endothelial cell interactions by platelet microparticles. *J Clin Invest* 1998; 102:136–144.
12. Mesri M and Altieri DC. Endothelial cell activation by leukocyte microparticles. *J Immunol* 1998; 161:4382–4387.
13. Wolf P. The nature and significance of platelet products in human plasma. *Br J Haematol* 1967; 13:269–288.
14. Sims PJ, Wiedmer T, Esmon CT, Weiss JH, Shattil SJ. Assembly of the platelet prothrombinase complex is linked to vesiculation of the platelet plasma membrane. Studies in Scott syndrome: an isolated defect in platelet procoagulant activity. *J Biol Chem* 1989; 264:17049–17057.
15. Morel O, Totti F, Hugel B, Bakouboula B, Camoin-Jau L, Dignat-George F, et al. Procoagulant microparticles: disrupting the vascular homeostasis equation? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 2594-2604.
16. Tans G, Rosing J, Thomassen MC, Heeb MJ, Zwaal RFA, Griffin JH. Comparison of anticoagulant and procoagulant activities of stimulated platelets and platelet-derived microparticles. *Blood* 1991; 77:2641-2648.
17. Arteaga RB, Chirinos JA, Soriano AO et al. Endothelial microparticles and platelet and leukocyte activation in patients with the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2006; 98:70–74.
18. Forlow SB, McEver RP, Nollert MU. Leukocyte-leukocyte interactions mediated by platelet microparticles under flow. *Blood* 2000; 95:1317–1323.
19. Pfister SL. Role of platelet microparticles in the production of thromboxane by rabbit pulmonary artery. *Hypertension* 2004; 43:428–433.
20. Brill A, Dashevsky O, Rivo J, Gozal Y, Varon D. Platelet-derived microparticles induce angiogenesis and stimulate post-ischemic revascularization. *Cardiovasc Res.* 2005; 67(1):30-38.
21. Leroyer AS, Anfosso F, Lacroix R, Sabatier F, Simoncini S, Njock SM et al. Endothelial-derived microparticles: Biological conveyors at the crossroad of inflammation, thrombosis and angiogenesis. *Thromb Haemost* 2010;104(3):456-463.
22. Jy W, Jimenez JJ, Mauro LM, Horstman LL, Cheng P, Ahn ER et al. Endothelial microparticles induce formation of platelet aggregates via a von Willebrand factor/ ristocetin dependent pathway, rendering them resistant to dissociation. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2005; 3: 1301–1308.
23. Shahrokh Falati, Qingde Liu, Peter Gross, Glenn Merrill-Skoloff, Janet Chou, Erik Vandendries et al. Accumulation of Tissue Factor into Developing Thrombi In Vivo Is Dependent upon Microparticle P-Selectin Glycoprotein Ligand 1 and Platelet P-Selectin. *J Exp Med* 2003; 197(11): 1585–1598.
24. Biro E, Sturk-Maquelin KN, Vogel GM, Meuleman DG, Smit MJ, Hack CE et al. Human cell-derived microparticles promote thrombus formation in vivo in a tissue factor-dependent manner. *J Thromb Haemost* 2003;1 :2561–2568.
25. Brodsky SV, Zhang F, Nasjletti A, Goligorsky MS. Endothelium-derived microparticles impair endothelial function in vitro. *American Journal of Physiology* (2004) Heart and Circulatory Physiology; 286, H1910–H1915.
26. Mesri M, Altieri DC. Endothelial cell activation by leukocyte microparticles. *The Journal of Immunology* 1998; 161: 4382–4387.
27. Jy W, Horstman LL, Jimenez JJ, Ahn YS, Biró E, Nieuwland R, Sturk A et al. Measuring circulating cell-derived microparticles. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2004; 2:1842–1851.
28. Nomura S, Uehata S, Saito S, Osumi K, Ozeki Y, Kimura. Enzyme immunoassay detection of platelet-derived microparticles and RANTES in acute coronary syndrome. *Thrombosis and Haemostasis* 2003; 89:506–512.
29. Sabatier F, Darmon P, Hugel B, Combes V, Sanmarco M, Velut JG et al. Type 1 and type 2 diabetic patients display different patterns of cellular microparticles. *Diabetes* 2002; 51:2840 –2845.
30. Preston RA, Jy W, Jimenez JJ, Mauro LM, Horstman LL, Valle M et al. Effects of severe hypertension on endothelial and platelet microparticles. *Hypertension* 2003; 41:211–217.
31. Diamant M, Nieuwland R, Pablo RF, Sturk A, Smit JWA, Radder JK. Elevated numbers of tissue-factor exposing microparticles correlate with components of the metabolic syndrome in uncomplicated type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2002;106:2442–2447.
32. Chirinos JA, Heresi GA, Velasquez H, Jy W, Jimenez JJ, Ahn E et al. Elevation of endothelial microparticles, platelets, and leukocyte activation in patients with venous thromboembolism. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:1467–1471.
33. Brogan PA, Shah V, Brachet C, Harnden A, Mant D, Klein N et al. Endothelial and platelet microparticles in vasculitis of the young. *Arthritis Rheum* 2004; 50:927–936.
34. Amabile N, Guerin AP, Leroyer A, Mallat Z, Nguyen C, Boddaert J et al. Circulating endothelial microparticles are associated with vascular dysfunction in patients with end-stage renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:3381–3388.
35. Joop K, Berckmans RJ, Nieuwland R, Berkhout J, Romijn FP, Hack CE et al. Microparticles from patients with multiple organ dysfunction syndrome and sepsis support coagulation through multiple mechanisms. *Thromb Haemost* 2001; 85:810–820.
36. Lee YJ, Jy W, Horstman LL, Janania J, Reyes Y, Kelley RE et al. Elevated platelet microparticles in transient ischemic attacks, lacunar infarcts, and multi-infarct dementias. *Thromb Res* 1993;72(4):295-304.
37. Jimenez JJ, Jy W, Mauro LM, Horstman LL, Soderland C, Ahn YS. Endothelial microparticles released in thrombotic thrombocytopenic purpura express von Willebrand factor and markers of endothelial activation. *Br J Haematol* 2003; 123:896–902.
38. Nomura S, Suzuki M, Katsura K, Xie GL, Miyazaki Y, Miyake T, et al. Platelet-derived microparticles may influence the development of atherosclerosis in diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 1995; 116:235-240.
39. Bernal-Mizrachi L, Jy W, Jimenez JJ, Pastor J, Mauro LM, Horstman LL et al. High levels of circulating endothelial microparticles in patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2003; 145(6):962-970.

40. Mallat Z, Benamer H, Hugel B, Benessiano J, Steg PG, Freyssinet JM et al. Elevated levels of shed membrane microparticles with procoagulant potential in the peripheral circulating blood of patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 1999; 101 (8):841–843.
41. Steppich B, Mattisek C, Sobczyk D, Kastrati A, Schömig A, Ott I. Tissue factor pathway inhibitor on circulating microparticles in acute myocardial infarction. *Thromb Haemost.* 2005; 93(1):35-39.
42. Amabile N, Guerin AP, Leroyer A, Mallat Z, Nguyen C, Boddaert et al. Circulating endothelial microparticles are associated with vascular dysfunction in patients with end-stage renal failure. *Journal of the American Society of Nephrology* 2005; 16:3381–3388.
43. Koga H, Sugiyama S, Kugiyama K, Watanabe K, Fukushima H, Tanaka T et al. Elevated levels of VE-cadherin-positive endothelial microparticles in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology* 2005; 45: 1622–1630.
44. Rossig L, Haendeler J, Mallat Z, Hugel B, Freyssinet JM, Tedgui A et al. Congestive heart failure induces endothelial cell apoptosis: protective role of carvedilol. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:2081–2089.
45. Reverter JC, Beguin S, Kessels H, Kumar R, Hemker HC, Coller BS. Inhibition of platelet-mediated, tissue factor-induced thrombin generation by the mouse/human chimeric 7E3 antibody. Potential implications for the effect of c7E3 Fab treatment on acute thrombosis and 'clinical restenosis'. *J Clin Invest* 1996; 98(3):863-874.
46. Gawaz M, Neumann FJ, Ott I, Schiessler A, Schömig A. Platelet Function in Acute Myocardial Infarction Treated With Direct Angioplasty. *Circulation* 1996; 93:229-237.
47. Weber A, Köppen HO, Schrör K. Platelet-Derived Microparticles Stimulate Coronary Artery Smooth Muscle Cell Mitogenesis by a PDGF-Independent Mechanism. *Thromb Res* 2000; 98:461-466.
48. Mallat Z, Steg PG, Hugel B, Tanguy ML, Benessiano J, Fox K et al. Prognostic value of circulating shed membrane pro-coagulant microparticles in patients with severe acute coronary syndromes. A substudy from the global registry of acute coronary events (GRACE). *Circulation* 2004; 110 (Suppl S):575. Abstract.

Őssejtkezelés szívbetegekben

Stem cell therapy in heart diseases

Nyolczas Noémi

ÖSSZEFOGLALÁS A regeneratív medicina, a sejterápia óriási fejlődésen ment keresztül az elmúlt években. A kardiológiai őssejtalkalmazás jelenleg az experimentális és klinikai vizsgálatok fázisában tart, s a világ egyetlen országában sem jelent még elfogadott kezelési alternatívát. A vizsgálatok fő iránya az akut myocardialis infarctust követő, illetve ischaemiás, valamint nem-ischaemiás etiológiájú szívelégtelenségben megfigyelhető bal kamrai remodelizáció kialakulásának gátlása, a betegek klinikai tüneteinek, systolés bal kamra funkciójának javítása, s végső soron a szívelégtelenség morbiditásának és mortalitásának kedvező befolyásolása. Az elmúlt évek klinikai vizsgálatai bebizonyították, hogy a kardiológiai őssejtalkalmazás, ezen belül is elsősorban a csontvelői eredetű őssejtek intracoronariás implantációja biztonságosan alkalmazható módszer. A különböző kórképekben az optimális őssejttípus, az optimális őssejt-alkalmazási mód, az optimális kezelési idő meghatározása, az őssejtkezelés egyértelmű hatásosságának igazolása a következő évek feladata lesz.

KULCSSZAVAK őssejterápia, akut myocardialis infarctus, ischaemiás etiológiájú krónikus systolés szívelégtelenség, nem ischaemiás etiológiájú krónikus systolés szívelégtelenség

SUMMARY Regenerative medicine and cell-based therapy have undergone tremendous progress in the recent years. Nowadays, the cardiac stem cell application is in the phase of experimental and clinical trials. However, cardiac stem cell therapy is currently not an approved treatment alternative in any country in the world. The main directions of the studies are prevention of left ventricular remodeling after acute myocardial infarction and in chronic heart failure due to ischemic or non-ischemic origin, improvement of left ventricular function and symptoms of patients, and ultimately reducing morbidity and mortality in heart failure. In recent years, clinical trials suggested that cardiac stem cell therapy, first of all intracoronary implantation of bone marrow derived stem cells is a safe and feasible strategy. The clinical efficacy of stem cell therapy needs to be confirmed by future clinical trials. Furthermore, the optimal timing, cell type and mode of delivery also need to be addressed.

KEY WORDS stem cell therapy, acute myocardial infarction, chronic systolic heart failure due to ischemic and non-ischemic origin

MH Honvédkórház,
Kardiológiai Osztály

LEVELEZÉSI CÍM:

Dr. Nyolczas Noémi
MH Honvédkórház,
Kardiológiai Osztály
1134 Budapest,
Róbert Károly krt. 44.

E-mail:

nyolczasnoemi@gmail.com

Bevezetés

Az elpusztult, illetve a károsodott myocardium regenerálása régi álma a kardiológiával foglalkozó klinikusoknak és kutatóknak egyaránt. A probléma időszerűsége napjainkban az egyre kiválóbb invazív reperfüziós technikák és gyógyszeres kezelési lehetőségek birtokában is kétségbevonhatatlan. A ma rendelkezésünkre álló eszközök ugyanis „csak” arra alkalmasak, hogy segítségükkel csökkentsük az elpusztuló myocardium mennyiségét, a kialakuló heg nagyságát, illetve a progresszív balkamra-remodellizáció mértékét. Az optimális megoldást azonban kétségkívül az jelentené, ha az elhalt vagy károsodott szívizomszövetet, egészséges, megfelelő struktúrájú és funkciójú myocardiumra tudnánk cserélni. Ilyen módon meg tudnánk előzni a myocardialis infarctust követő, illetve az egyéb etiológiájú balkamra-remodellizáció, a balkamra-

diszfunkció, s végső soron a szívelégtelenség kialakulását, amely ma kétségtelenül az egyik legmagasabb incidenciájú, prevalenciájú és mortalitású kórkép a kardiológiában.

A myocardium-regeneráció experimentális kutatása során az elmúlt évtizedekben korszakalkotó felfedezések születtek – a myocardium-regeneráció tényének felismerésétől, a különböző eredetű őssejtek és progenitor sejtek cardiomyocytákká, endothelsejteké történő transzddifferenciációs képességének leírásáig –, amelyek teljesen megváltoztatták a kérdéssel kapcsolatos korábbi elképzeléseinket. Úgy tűnt, hogy a myocardium-regeneráció őssejtek alkalmazásával elérhető közelségbe került. Ez a magyarázata, hogy az elmúlt 10 évben a myocardium-regeneráció koncepciója az alap kutatás és az állatkísérletek területéről nagyon hamar (talán túlságosan hamar is) a klinikai vizsgálatok fázisába került. Napjainkban párhuzamo-

san folynak a klinikai és alap kutatások, hogy meghatározzák a sejttérápia tényleges hatásmechanizmusát, a különböző klinikai szituációkban alkalmazandó optimális sejttípust, esetleg sejtkombinációt, az optimális sejtszámot, az optimális sejtbetiteli módot, s hogy értékeljék a sejttérápia hatékonyságát és biztonságosságát.

Jelen összefoglaló elsősorban a kardiológiai őssejt kutatás során végzett klinikai vizsgálatok eredményeit kívánja összefoglalni.

A kardiológiai kutatásokban és klinikai vizsgálatokban alkalmazott különböző őssejttípusok

A myocardium-regenerációra alkalmazható őssejteknek optimálisan a következő tulajdonságokkal kell rendelkezniük:

- ▶ könnyen és nagy számban legyenek nyerhetők,
- ▶ autológ módon legyenek alkalmazhatók,
- ▶ az őssejtek a levétel és a visszaadás között ne igényeljenek hosszas in vitro manipulációt,
- ▶ a bejuttatott őssejtek legyenek képesek cardiomyocytákká, endothelsejteké, vascularis simaizomsejteké vagy egyéb, a myocardiumot alkotó vagy fennmaradásához szükséges szöveti elemmé átalakulni (transzdifferentiálódni),
- ▶ legyenek képesek megfelelően (desmosoma és gap junction révén) kapcsolódni részben egymáshoz, részben a gazda szervezet cardiomyocytáihoz.

Mind a mai napig optimális őssejt nem áll rendelkezésünkre, de intenzív experimentális vizsgálatok folynak a fent említett jellemzőket minél inkább megközelítő sejttípus megtalálására.

Csontvelői eredetű őssejtek

A csontvelő nagyszámú különböző őssejtet és progenitor sejtet tartalmaz, bár a csontvelő őse- és progenitorsejt mennyisége elhanyagolható a csontvelő őssejtszámához képest (<0,05%). A csontvelői őssejtek típusosan felnőtt típusú, ún. multipotens őssejtek (szemben a totipotens embrionális őssejtekkel), melyek képesek különböző szövetekbe migrálni, s ott a saját sejtvonaluknak megfelelően az illető szövet sejtjeivé transzdifferentiálódni (1). A csontvelői eredetű *haematopoeticus őssejtek* könnyen identifikálhatók CD34 és CD133 sejtfelszíni markereik alapján. Ezek azok a sejttípusok, melyeket a hematológiai betegségek egy részében terápiás alternatívát jelentő csontvelő-transzplantáció kapcsán széles körben vizsgáltak, s erre a célra napjainkban is kiterjedten alkalmaznak. Az *endothelialis őssejtek* heterogén csoportja képes stimulálni többek között a neovaszularizációt és a reendothelizációt (2). A *mesenchymalis őssejtek*, melyek a csontvelőn kívül számos más szövettípusból (pl. zsírszövet)

is nyerhetők, jelentik talán az őssejtek egyik legígéretesebb típusát. Egyre nagyobb számú evidencia bizonyítja a mesenchymalis őssejtek „immun-privilegizált” szerepét (3), ami vs. a HSC markerek hiánya következtében lehetővé teheti ennek az őssejt típusnak az allogén alkalmazását (tehát egy polcon tartható őssejt pool kialakítását).

A csontvelői eredetű őssejtekre általánosságban jellemző, hogy könnyen – csontvelő-aspiráció révén – nyerhetők. Amennyiben nem szelektált, mononukleáris őssejtek alkalmazunk, akkor az őssejtkezelést megelőzően nem szükséges in vitro manipuláció. (Az eddig elvégzett klinikai összehasonlító vizsgálatok nem mutattak különbséget a szelektált pl. CD34+, CD 133+ őssejtek, illetve a nem szelektált mononukleáris őssejtek klinikai hatásossága között.) Az experimentális vizsgálatokban valamennyi csontvelő eredetű őssejt mutatott transzdifferentiálódási képességet, s a belőlük kialakult cardiomyocyták képesek voltak desmosomák, illetve gap junctionok révén kapcsolódni részben egymáshoz, részben az eredeti szívizomzat sejtjeihez. Mindezek alapján a csontvelő eredetű őssejtek ideális sejtcsoportnak tűnnek. Humán alkalmazás során azonban mind a mai napig nem sikerült igazolni ezen sejtcsoport transzdifferentiációs képességét (4). Humán viszonylatban e sejtek alkalmazása során megfigyelhető kedvező hatások hátterében döntően parakrin mechanizmusokat feltételeznek.

Cardialis rezidens őssejtek

A cardialis rezidens őssejtek 10 évvel ezelőtti felfedezésének jelentős szerepe volt abban, hogy megdőlt a dogma, miszerint a szívizomzat terminálisan differenciált, regenerációra képtelen szövet. A cardialis rezidens őssejtek ugyanis képesek in vivo „szívalkotó” sejtekké (cardiomyocytákká, endothelsejteké, simaizomsejteké) differenciálódni (5). A rezidens sejtek kis száma magyarázza, hogy magas proliferációs aktivitásuk ellenére miért nem biztosítanak teljes regenerációt pl. myocardialis infarctust vagy myocarditist követően (6). A cardialis rezidens őssejtek a szívizomzatban kis szigetekben helyezkednek el, őssejtekre jellemző sejtfelszíni markereik vannak, és differenciálódásuk során különböző szívsejt fenotípusos tulajdonságot alakítanak ki.

A cardialis rezidens őssejtek logikusan a kardiológiai alkalmazás számára ideális őssejttípusnak tűnnek, hiszen ez az az őssejtféleség, amit a természet maga „arra talál ki”, hogy a szívizomzatot regenerálja. Így van ez annak ellenére, hogy alkalmazhatósága néhány ponton nem felel meg az optimális őssejt követelményeinek, hiszen csak invazívan nyerhetők (kizárólag szívizom-biopsia révén tudunk hozzájutni), és in vitro tenyésztésre van szükség, hogy az alkalmazáshoz megfelelő számú sejt álljon rendelkezésünkre. Feltételezhető, hogy a csontvelői eredetű őssejtek parakrin aktivitásuk mellett a cardialis rezidens őssejtek mobilizálása révén fejtik ki kedvező hatásukat.

A cardialis rezidens őssejtekkel jelenleg folynak az első klinikai vizsgálatok.

Skeletalis myoblastok

A skeletalis myoblastok a harántcsíkolt izomzat regenerációjában szerepet játszó őssejtek (7). A harántcsíkolt izmokból biopsia révén nyerhetők, in vitro tenyésztésük révén érhető el a klinikai alkalmazáshoz szükséges megfelelő sejtszám. Tekintettel arra, hogy kontrakcióra képes izomstruktúrák létrehozására alkalmas, autológ módon használható őssejttypusról van szó, nagy lelkesedéssel indultak a klinikai vizsgálatok, amelyeket azonban jelentősen visszavetettek az alkalmazás kapcsán észlelt malignus ritmuszavarok. A malignus ritmuszavarok háttérében feltehetően az áll, hogy a skeletalis myoblastokból kialakuló izomsejtek elektromosan izoláltak, köztük és a recipiens szívizomsejtek között nem alakulnak ki megfelelő gap junctionok (8).

Embrionális őssejtek

Az embrionális őssejtek kardiológiai (és minden egyéb klinikai) vonatkozásban ideális őssejttypusnak tűnnek. Pluripotensek, azaz képesek bármilyen szövet specifikus sejté differenciálódni (cardiomyocytákká, endothel-sejteké, simaizomsejteké stb.), az embrionális őssejtek-ből képződő szívizomsejtek és a recipiens szívizomsejtek között desmosomák és gap junctionok alakulnak ki, s a szöveti hisztokompatibilitási antigének csaknem teljes hiánya miatt immunogenitásuk alacsony. Állatkísérletekben ezek a sejtek a szívizomba történő implantációjukat követően tartósan életben maradtak, csökkentették az infarctusos terület nagyságát, javították a regionális és a globális balkamra-funkciót, valamint a kontraktilitást (9, 10). Óvatosságra intenek azonban azok a közlemények, melyek az

embrionális őssejtek alkalmazása során tumor képződésről számolnak be. Ezen túlmenően felhasználásukat jelenleg gyakorlatilag lehetetlenné teszik az embrionális őssejtek alkalmazására vonatkozó megoldatlan jogi és etikai problémák.

Indukált pluripotens őssejtek

Az indukált pluripotens őssejtek felnőtt szomatikus sejtek (pl. fibroblastok) sejtanyagának újraprogramozásával jönnek létre, melynek révén a szomatikus sejtek az embrionális őssejtekhez válnak hasonlóvá (11, 12). Az indukált pluripotens őssejtek korlátlan osztódásra képesek és bármely sejtvonaltól sejtjeivé képesek differenciálódni, így szívizomsejtté, endothel-sejtté, simaizomsejtté stb. Természetükből adódóan autológ alkalmazhatók, ugyanakkor felhasználásuk során nincsenek etikai, illetve jogi problémák.

Az indukált pluripotens őssejtek felfedezése jelentette az elmúlt évek egyik legnagyobb áttörését a regeneratív medicinában. Számos szakértő ezt az őssejttypust tartja ma klinikai felhasználás szempontjából a legígéretesebbnek.

Őssejtkezelés a kardiológiában – klinikai vizsgálatok

Mivel az előzőekben bemutatott őssejt típusok közül mindeddig a legtöbb és a legígéretesebb kardiológiai jellegű klinikai vizsgálat csontvelői eredetű őssejtekkel történt, jelen összefoglalóban ezeknek a klinikai vizsgálatoknak az eredményeit tárgyaljuk. A klinikai vizsgálatok fent említett csoportját általánosságban jellemzi az alacsony be-

1. táblázat

Az akut myocardialis infarctust követően alkalmazott őssejtkezelés hatását értékelő klinikai vizsgálatok eredményei

	BETEG-SZÁM	SEJT-TÍPUS	SEJTSZÁM × 10 ⁶	PCI-TR. IDŐ (NAP)	FUP (HÓ)	KEDVEZŐ HATÁS	LVEF VÁLTOZÁS %
Strauer – 2002 (13)	10 tr 10 NRC	BMMC	28±22	5-9	3	Infarctus nagyság ↓	57±8→62±10 60±7→64±7
Assmus – 2002 TOPCARE AMI (14)	29 tr 30 tr 11 NRC	BMMC CPC	16±12 213±75	5±2	4, 12	LVEF ↑ LVESV ↓	51±10→59±10 49±10→57±10 51±10→54±8
Wollert - 2004 BOOST (15)	30 tr 30 RC	BMNC	2460±940	4,8±1,3	6, 18	LVEF ↑	50±10→56±15 51±9→54±13 (MRI)
Lunde - 2006 ASTAMI (16)	50 tr 50 RC	BMMC	87±47	6±1,3	6	LVEF – LVEDV –	55±14→56±15 54±12→58±11 (MRI)
Ge – 2006 TCT-STAMI (17)	10 tr DB 10 RC-P	BMMC	40	1	6	LVEF ↑ LVEDV –	54±9→59±10 58±8→56±4 (echo)
Janssens – 2006 (18)	33 tr DB 34 RC-P	BMMC	172±72	1-2	4	LVEF – LVEDV –	49±7→52±9 47±8→49±11 (MRI)
Schächinger REPAIR AMI – 2006 (19)	101 tr DB 103 RC-P	BMMC	236±174	4,3±1,3	12	LVEF ↑ LVESV ↓	48±9→54±10 47±10→50±13 (angio)

PCI – percutan coronaria intervenció, FUP – követési idő, LVEF – bal kamrai ejekciós frakció, LVEDV – bal kamrai végdiastolés volumen, LVESV – bal kamrai végsystolés volumen, tr – kezelt betegcsoport, NRC – nem randomizált kontroll, RC – randomizált kontroll, DB – RCP – kettős vak, randomizált, placebo kontroll, BMMC – csontvelői eredetű mononukleáris őssejtek, CPC – keringő progenitor sejtek

tegszám, a jelentős heterogenitás – az alkalmazott sejttípust, az alkalmazott összejt számot, az in vitro manipulációkat, az alkalmazási módokat, a vizsgált betegcsoportokat és a hatás értékelésének módját illetően –, valamint a vizsgálatok többségében a randomizáció és a kontrollcsoport hiánya.

Az akut myocardialis infarctust követően alkalmazott összejtkezelés hatását értékelő klinikai vizsgálatok eredményei

Mind a mai napig a legtöbb kardiológiai vonatkozású klinikai összejt vizsgálat akut myocardialis infarctust követően történt. Ennek hátterében nagy valószínűséggel az áll, hogy itt a legkézenfekvőbb a jelentős mennyiségű cardiomyocytapuszulás; az akut szakot követően működnek az intrinsic regeneratív folyamatok, amelyek „felerősítése” összejtek alkalmazásával mindenképpen ésszerű terápiás beavatkozásnak tűnik.

Akut myocardialis infarctust követően az összejtkezelés legfontosabb célja a myocardialis infarctust követő kedvezőtlen bal kamrai remodellizáció kivédése, s ezáltal a postinfarctusos szívelégtelenség kialakulásának megakadályozása. A nagyszámú, akut myocardialis infarctust követően végzett, kontrollált összejtvizsgálat közül mutat be néhányat az 1. táblázat (13-19).

E vizsgálatok közös jellemzői, hogy a vizsgálatok többségében intracoronariás összejtalkalmazás történt, minden vizsgálatban néhány (1-7) nap telt el a myocardialis infarctus és az összejt-implantáció között, s az alkalmazott sejttípus az esetek többségében csontvelői eredetű nem szelektált mononukleáris összejt volt. A REPAIR AMI vizsgálatról (19) eltekintve az összejtkezelésben részesülő betegek száma az egyes vizsgálatokban nem haladta meg

az ötvenet. A vizsgálatok többségében a követési idő rövidebb volt, mint fél év. Fontos megemlíteni, hogy nagyon kevés az objektív megítélést biztosító randomizált, kettős vak vizsgálat, mivel ezekben a meglehetősen invazív vizsgálatokban (csontvelő levétel, coronarographia, intracoronariás anyagbevitel) a sham operációk etikai problémákat vetnek fel.

Ami a vizsgálatok eredményeit illeti, szinte valamennyi a bal kamrai ejekciós frakció kisfokú, de szignifikáns javulását, az infarctusos terület megkisebbedését, s a bal kamrai végsystolés volumen csökkenését igazolta, rendszerint a bal kamrai végdiastolés volumen lényeges változása nélkül. Hasonló eredményt mutattak a vizsgálatok adatait összegző metaanalízisek is.

Tekintettel arra, hogy minden vizsgálatban normális vagy minimálisan károsodott volt a kiindulási systolés balkamra-funkció, az ejekciós frakció javulás klinikai relevanciája kérdéses. A bal kamrai ejekciós frakció javulás mellett megfigyelhető, bal kamrai végsystolés volumencsökkenés, a bal kamrai végdiastolés volumen változatlan-sága mellett azt mutatja, hogy bár javul a cardiomyocyták funkciója, s ennek következtében a bal kamra kontraktilitása, s nem halad tovább a bal kamra progresszív remodellizációja, az igazán kedvező prognosztikus markernek tekinthető bal kamrai reverz remodellizáció nem alakul ki.

Ebben a csoportban az egyetlen vizsgálat, amely morbiditási, illetve mortalitási végpontokat vizsgált, a 12 hónapos követési idejű REPAIR-AMI tanulmány (19), amelyben az akut myocardialis infarctust követően alkalmazott összejtkezelés szignifikánsan csökkentette a mortalitást, az ismételt myocardialis infarctus és a revaszkularizáció közös végpontját (p=0,009). Az egy év alatt észlelt kedvező eredmény a kiterjesztett két éves követési periód-

2. táblázat

Megtartott systolés bal kamra funkcióval járó krónikus ischaemiás szívbetegségben alkalmazott összejtkezelés hatását értékelő klinikai vizsgálatok eredményei

	BETEG-SZÁM	SEJTÍPUS	SEJTSZÁM × 10 ⁶	PCI-TR. IDŐ (NAP)	FUP (HÓ)	KEDVEZŐ HATÁS	LVEF VÁLTOZÁS (%)
Fuchs – 2006 (20)	27 tr	BMMC – TEN	67±65	NA	3, 12	AP ↓	48±9→50±7
Briguori – 2006 (21)	10 tr	BMNC – TEN	127–350	NA	12	AP ↓	53±10→57±16
Stamm – 2004 (22)	12 tr	CD 133+ – TEP	0,12–5	0,6-3	0,5	LVEF ↑ LVEDV ↓ LVESV ↓	40±9→49±6
Mocini – 2006 (23)	18 tr 18 NRC	BMMC – TEP	292±232	1-6	3	LVEF ↑	46±6→51±9
Galinas – 2004 (24)	14 tr	BMMC – TEP	32±4	23±17	10	Tünetek ↓	47±4→48±4
Strauer – 2005 IACT (25)	18 tr 18 NRC	BMMC – ic	90	27±31	3	LVEF ↑	52±9→60±7 51±10→52±10
Assmus – 2006 TOPCARE CHF (26)	28 tr 24 tr 23 RC	BMMC – ic CPC – ic	205±110 22±10	3-300	3	LVEF ↑	41±11→43±10 39±10→39±10 43±13→42±13

PCI – percutan coronaria intervenció, FUP – követési idő, LVEF – bal kamrai ejekciós frakció, AP – angina pectoris gyakoriság, LVEDV – bal kamrai végdiastolés volumen, LVESV – bal kamrai végsystolés volumen, tr – kezelt betegcsoport, NRC – nem randomizált kontroll, RC – randomizált kontroll, BMMC – csontvelői eredetű mononukleáris összejtek, CPC – keringő progenitor sejtek, ic – intracoronariás összejt alkalmazás, TEN – transendocardialis intramyocardialis összejt alkalmazás, TEP – transepicardialis intramyocardialis összejt alkalmazás

dus végén is megfigyelhető volt. A pozitív mortalitási és morbiditási eredmények értékét csökkenti az igen alacsony esemény szám.

További nagy esetszámú, multicentrikus, kettős vak, randomizált vizsgálatok szükségesek ahhoz, hogy az akut myocardialis infarktust követően intracoronariásan alkalmazott, csontvelői eredetű mononukleáris össejtkezelés egyértelmű kedvező morbiditási és mortalitási hatása bizonyítást nyerjen, s ezáltal ez a kezelési mód helyet kapjon az akut myocardialis infarctus kezelési palettáján.

Megtartott systolés bal kamra funkcióval járó krónikus ischaemiás szívbetegségben alkalmazott össejtkezelés hatását értékelő klinikai vizsgálatok eredményei

Krónikus ischaemiás szívbetegségben, megtartott systolés balkamra-funkció mellett, az össejtkezelés elsődleges célja az ischaemiás tünetek enyhítése és a bal kamrai remodelizáció megállítása, illetve megakadályozása, és ezáltal a szívelégtelenség kialakulásának megelőzése vagy lassítása lehet.

A megtartott systolés bal kamra funkcióval járó krónikus ischaemiás szívbetegségben végzett össejtkezelés hatását értékelő klinikai vizsgálatok közül néhány jellemzőit és eredményeit a 2. táblázat (20-26) mutatja be.

Az akut infarctust követően végzett össejt vizsgálatokhoz hasonlóan ezeket a vizsgálatokat is az alacsony esetszám jellemzi, a vizsgálatok többsége nem kontrollált, s csupán néhány randomizált van közöttük. Valamennyi vizsgálat közös jellemzője, hogy az infarctus és az össejt alkalmazás között eltelt idő hónapokban – években mérhető. Ezekben a vizsgálatokban igen változatos az össejt alkalmazás módja, intracoronariás össejt implantáció mellett transzpericardialis intramyocardialis, illetve transendocardialis intramyocardialis alkalmazás is előfordul. Az alkalmazott össejt típusa ezekben a vizsgálatokban is döntően csontvelői eredetű, nem szelektált, mononukleáris össejt.

Hasonlóan az akut myocardialis infarctust követően végzett vizsgálatokhoz, a megtartott systolés balkamra-funkcióval járó krónikus ischaemiás szívbetegségben végzett vizsgálatokban is mérséklődtek a betegek tünete, csökkent az anginás panaszok előfordulásának gyakorisága, javult a bal kamrai ejekciós frakció és a vizsgálatok egy részében csökkent a bal kamrai végsystolés volumen.

Ezek az eredmények megkérdőjelezzik azokat a korábbi feltételezéseket, miszerint a sejterápia kedvező hatása kizárólag az infarctust követő spontán sejtregenerációs folyamatok kedvező modifikációjának következménye, s ezért csupán az infarctus korai időszakában kedvező hatású.

3. táblázat

Csökkent systolés bal kamra funkcióval járó krónikus ischaemiás szívbetegségben (ischaemiás etiológiájú krónikus szívelégtelenségben) alkalmazott össejtkezelés hatását értékelő klinikai vizsgálatok eredményei

	BETEG-SZÁM	SEJT TÍPUS	SEJTSZÁM × 10 ⁶	PCI-TR. IDŐ (NAP)	FUP (HÓ)	KEDVEZŐ HATÁS	LVEF VÁLTOZÁS (%)
Patel – 2005 (27)	10 tr 10 RC	CD 34+ - TEP	22	NA	6	LVEF ↑	29±4 → 46±2
Ozbaran – 2004 (28)	6 tr	CPC – TEP+ic	5000–64000	NA	4	QOL ↑ NYHA ↓	21±3 → 28±10
Perin – 2003 (29)	14 tr 7 NRC	BMMC – TEN	26±6	> 3 hónap	4, 12	NYHA ↓ AP ↓	30±6 → 36±8
Silva – 2004 (30)	5 tr	BMMC – TEN	30	NA	6	4 beteg a transzplantációs listáról levehető volt	30±8 → 28±12
Kuethé – 2005 (31)	5 tr	BMMC – ic	29±9	16±6 hónap	3, 12	LVEF –	29±8 → 34±8
Chen – 2006 (32)	28 tr	BMMC – ic	NA	NA	3	LVEF ↑ NYHA ↓	26±6 → 37±9
Yelda – 2007 (33)	10 tr	BMMC – ic	NA	NA	6	LVEF ↑	30±7 → 36±7
Strauer STAR-Heart (34)	191 tr 200 NRC	BMMC – ic	66±33	8,5±3,2 év	60	LVEF ↑ NYHA ↓ LVEDV ↓ LVESV ↓ mortalitás ↓	29±13 → 37±9

PCI – percutan coronaria intervenció, FUP – követési idő, LVEF – bal kamrai ejekciós frakció, AP – angina pectoris gyakoriság, LVEDV – bal kamrai végdiastolés volumen, LVESV – bal kamrai végsystolés volumen, QOL – quality of life, NYHA – New York Heart Association funkcionális osztály, tr – kezelt betegcsoport, NRC – nem randomizált kontroll, RC – randomizált kontroll, BMMC – csontvelői eredetű mononukleáris össejtek, CPC – keringő progenitor sejtek, ic – intracoronariás össejt alkalmazás, TEN – transendocardialis intramyocardialis össejt alkalmazás, TEP – transepicardialis intramyocardialis össejt alkalmazás

Csökkent systolés balkamra-funkcióval járó krónikus ischaemiás szívbetegekben (ischaemiás etiológiájú krónikus szívelégtelenségben) alkalmazott összejtkezelés hatását értékelő klinikai vizsgálatok eredményei

Egészen az elmúlt évig az ischaemiás etiológiájú szívelégtelenségben végzett összejtvizsgálatokba csupán néhány 10 beteg került besorolásra. A vizsgálatok többségében nem volt kontroll csoport, s a követési idő sem haladta meg a néhány hónapot (3. táblázat) (27-34). Az összejtkezelés eltérő módja a különböző vizsgálatokat nem tette összehasonlíthatóvá, hiszen a sejt terápia a vizsgálatokban részben intracoronariásan, részben transepicardialis intramyocardialis, részben transendocardialis intramyocardialis módszerrel történt.

A vizsgálatok eredménye az alacsony esetszám, a rövid követési idő és kontrollcsoportok hiánya mellett is impresszionáló volt, hiszen nagyon rossz systolés balkamra-funkciójú, súlyos klinikai állapotú betegek esetében lehetett látványos klinikai javulást, a bal kamrai ejekciós frakció szignifikáns növekedését elérni. Ezen túlmenően néhány vizsgálat transzplantációs listán lévő betegek esetében alkalmazta a sejtterápiát, akik közül jó néhány a kezelést követően a transzplantációs listáról levehető volt.

2010-ben került publikálásra az első nagy számú beteget besoroló, kontrollált, hosszú követési idejű tanulmány ebben a betegcsoportban. A STAR-heart vizsgálat (34) a 191 betegben intracoronariásan alkalmazott, csontvelői eredetű, nem szelektált, mononukleáris összejtkezelés hatását vetette össze a 200 beteget tartalmazó nem randomizált kontrollcsoport adataival. A vizsgálatban a betegek myocardialis infarctusa és az összejtkezelés között átlagosan 8,5 év telt el. A betegek bal kamrai ejekciós frakciója a vizsgálat kezdetén nem haladhatta meg a 35%-ot, átlagos NYHA funkcionális osztályuk a kezelt csoportban 3,22, a kontrollcsoportban 3,06 volt.

A vizsgálat 5 éves követési periódusa során az összejtterápiában részesülő betegek klinikai állapotának folya-

matos javulását észlelték, a kontrollcsoportba tartozó betegek funkcionális osztályának romlása mellett. A kezelést követően 3 hónappal szignifikáns bal kamrai ejekciós frakció javulás és a bal kamra végdiastolés, illetve végsystolés volumenének szignifikáns csökkenése volt megfigyelhető, ami a követési idő végéig fennmaradt, a kontrollcsoportban azonban a betegség természetes lefolyásának megfelelően progresszív bal kamrai remodellizáció alakult ki.

A két csoportban a 60 hónapos megfigyelési idő alatt szignifikáns különbség volt a betegek túlélésében is. Az 5 éves követési idő alatt a sejtterápiában részesülő csoportban 7 beteg, míg a kontrollcsoportban 32 beteg halt meg. Ez a kezelt csoportban 0,75%-os, a kontrollcsoportban 3,68%-os éves mortalitást jelent. (Figyelemre méltó, bár kérdéseket vet fel a placebo csoportban megfigyelhető nagyon alacsony halálozás, amit hasonló súlyosságú betegcsoportban korábban végzett randomizált, kontrollált vizsgálatok egyikében sem sikerült mindeddig elérni.)

Nem ischaemiás etiológiájú krónikus systolés szívelégtelenségben alkalmazott összejtkezelés hatását értékelő klinikai vizsgálatok eredményei

Mind a mai napig a kardiológiai összejtkezeléssel kapcsolatosan a legkevesebb adattal nem ischaemiás etiológiájú, krónikus systolés szívelégtelenségben rendelkezünk. Az összes vizsgálatban eddig együttesen mindössze néhány száz beteget vizsgáltak, s ezeknek a vizsgálatoknak is a többsége rövid követési idejű, nem kontrollált, nem randomizált vizsgálat volt (4. táblázat) (35-39).

A vizsgálatok többsége a betegek klinikai állapotának javulását, a bal kamrai ejekciós frakció növekedését, s a bal kamra végsystolés volumenének csökkenését igazolta.

Ebben a betegcsoportban eddig végzett vizsgálatok közül, a leghosszabb követési idejű az ABCD vizsgálat volt, melynek kiterjesztett 3 éves követési periódusának eredményeit 2010-ben publikálták (40). A 45 intracorna-

4. táblázat

Nem ischaemiás etiológiájú krónikus systolés szívelégtelenségben alkalmazott összejtkezelés hatását értékelő klinikai vizsgálatok eredményei

	BETEGSZÁM	FUP (HÓ)	KEDVEZŐ HATÁS	LVEF VÁLTOZÁS (%)
ABCD trial (35) (2006) – ic	45	12, 36	LVEF ↑ LVEDV- NYHA ↓ LVESV ↓	20±7,4→25±12
Kalil RA (36) (2008) – im	9	12	LVEF - NYHA ↓	25,9±8,2→ 25,4±6,8
Fischer-Rasokat (2009) (37) –ic TOPCARE DCM	33	3, 12	LVEF ↑ BNP ↓	30,2±10,9→33,4±11,5
Vrtovec (2011) (38)	28	12	LVEF ↑	25,5±7,5→30,1±6,7
MiHEART (39) folyamatban	300	6, 12		

FUP – követési idő, LVEF – bal kamrai ejekciós frakció, LVEDV – bal kamrai végdiastolés volumen, LVESV – bal kamrai végsystolés volumen, NYHA – New York Heart Association funkcionális osztály, ic – intracoronariás összejt alkalmazás, im – intramyocardialis összejt alkalmazás

riás, csontvelői eredetű, nem szelektált, mononukleáris össejtkezelésben részesülő beteg 3 éves mortalitási adatai nem különböztek szignifikánsan a kontrollcsoport adataitól. Azonban a hat hónap után megfigyelhető klinikai állapot javulás, bal kamrai ejekciós frakció növekedés és bal kamrai végsystolés volumensökkenés a 3. év végére is változatlanul fennmaradt.

A vizsgálat hosszú távú eredményei igazolták az össejtterápia biztonságos alkalmazhatóságát és tartós effektivitását ebben a betegcsoportban.

Konklúzió

A különböző kardiológiai kórképekben (akut myocardialis infarctust követően, megtartott, illetve károsodott systolés balkamra-funkcióval járó ischaemiás szívbetegségben, valamint nem ischaemiás krónikus systolés szív-elégtelenségben) részben intracoronariásan, részben intramyocardialisán alkalmazott csontvelői eredetű össejtterápia az elmúlt 10 évben végzett kisebb, illetve nagyobb betegszámú klinikai vizsgálatok, valamint ezek metaanalíziseinek eredményei alapján biztonságosan alkalmazható

terápiás beavatkozásnak tűnik. A sejttérápia hatásossága mindeddig leginkább akut myocardialis infarctust követően, valamint megtartott, illetve károsodott systolés balkamra-funkcióval járó krónikus ischaemiás szívbetegségben nyert bizonyítást. Ezen vizsgálatok metaanalízisei (41-43) a bal kamrai ejekciós frakció 2,99–3,71%-os növekedését ($p < 0,00001-0,001$), az infarctusos terület 3,51–5,49%-os megkisebbedését ($p = 0,0007-0,003$) és a bal kamra végsystolés volumenének 4,74–4,80 ml-es csökkenését ($p = 0,003-0,006$) mutatták.

Ahhoz, hogy a különböző kardiológiai kórképekben a sejttérápia hatásosságát növelni tudjuk kórképenként meg kell határozni az ideális sejtípust, az optimális sejt számot, az ideális alkalmazási módot és a terápia megfelelő időzítését. Ezen túlmenően, a kezelés tényleges hatásosságának, morbiditására és mortalitására gyakorolt hatásának megítélésére homogén betegcsoportonként elvégzett nagy esetszámú, randomizált, placebo-kontrollt vizsgálatokra van szükség. S ha ezekben a vizsgálatokban a sejttérápia kedvező hatásának bizonyul, csak akkor várható, hogy ez az ígéretes terápiás alternatíva szerepet kap a különböző kardiológiai kórképek kezelésében.

Irodalom

1. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S et al. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature* 2001; 410:701-5.
2. Rehman J, Li J, Orschell CM et al. Peripheral blood „endothelial progenitor cells” are derived from monocyte/macrophages and secrete angiogenic growth factors. *Circulation* 2003; 107:1164-1169.
3. Barry FP, Murphy JM, English K et al. Immunogenicity of adult mesenchymal stem cells: lessons from the fetal allograft. *Stem Cells Dev* 2005; 14:252-65.
4. Balsam LB, Wagers AJ, Christensen JL et al. Haematopoietic stem cells adopt mature haematopoietic fates in ischaemic myocardium. *Nature* 2004; 428:668-673.
5. Beltrami AP, Barlucchi L, Torella D et al. Adult cardiac stem cells are multipotent and support myocardial regeneration. *Cell* 2003; 114:763-76.
6. Bearzi C, Rota M, Hosoda T et al. Human cardiac stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104:14068-14073.
7. Tambara K, Sakakibara Y, Sakaguchi G et al. Transplanted skeletal myoblasts can fully replace the infarcted myocardium when they survive in the host in large numbers. *Circulation* 2003; 108 (Suppl 1):11259-63.
8. Leobon B, Garcin I, Menesche P et al. Myoblasts transplanted into rat infarcted myocardium are functionally isolated from their host. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100:7808-11.
9. Min JY, Yang Y, Converso KL et al. Transplantation of embryonic stem cells improves cardiac function in postinfarcted rats. *J Appl Physiol* 2002; 92:288-96.
10. Gepstein L. Derivation and potential applications of human embryonic stem cells. *Circ Res* 2002; 91:866-76.
11. Hochdellinger K, Jaenisch R. Nuclear reprogramming and pluripotency. *Nature* 2006; 441:1061-1067.
12. Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell* 2007; 131:861-972.
13. Strauer BE, Brehm M, Zeus T, et al. Repair of infarcted myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in humans. *Circulation* 2002; 106:1913-8.
14. Assmus B, Schächinger V, Teupe C et al. Transplantation of Progenitor Cells and Regeneration Enhancement in Acute Myocardial Infarction (TOPCARE-AMI). *Circulation* 2002; 106:3009-17.
15. Wollert KV, Meyer GP, Lotz J et al. Intracoronary autologous bone marrow cell transfer after myocardial infarction: the BOOST randomised, controlled clinical trial. *Lancet*. 2004; 16:364:141-8.
16. Lunde K, Solheim S, Aakhus S et al. Intracoronary injection of mononuclear bone marrow cells in acute myocardial infarction: *N Engl J Med* 2006; 355:1199-1209.
17. Ge J, Li Y, Qian J et al. Efficacy of emergent transcatheter transplantation of stem cells for treatment of acute myocardial infarction (TCT-STAMI). *Heart* 2006; 92:1764-1767.
18. Janssens S, Dubois C, Bogaert J et al. Autologous bone-marrow-derived stem-cell transfer in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367:113-121.
19. Schächinger V, Erbs S, Elsasser et al; REPAIR-AMI Investigators. Intracoronary bone marrow-derived progenitor cells in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; 355:1210-1221.
20. Fuchs S, Kornowski R, Weisz G et al. Safety and feasibility of transendocardial autologous bone marrow cell transplantation in patients with advanced heart disease. *Am J Cardiol* 2006; 97:823-9.
21. Briguori C, Reimers B, Sarais C et al. Direct intramyocardial percutaneous delivery of autologous bone marrow in patients with refractory myocardial angina. *Am Heart J* 2006; 151:674-680.
22. Stamm C, Kleine HD, Westphal B et al. CABG and bone marrow stem cell transplantation after myocardial infarction. *Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 52:152-8.

23. Mocini D, Staibano M, Mele L et al. Autologous bone marrow mononuclear cell transplantation in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Am Heart J* 2006; 151:192-7.
24. Galinanes M, Loubani M, Sensky PR et al. Autotransplantation of unmanipulated bone marrow into scarred myocardium is safe and enhances cardiac function in humans. *Cell Transplant* 2004; 13:7-13.
25. Strauer BE, Brehm M, Zeus T, et al. Regeneration of human infarcted heart muscle by intracoronary autologous bone marrow cell transplantation in chronic coronary artery disease:the IACT Study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:1651-1658.
26. Assmus B, Honold J, Schachinger V, et al. Transcoronary transplantation of progenitor cells after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; 355:1222-1232.
27. Patel AN, Geffner L, Vina RF et al. Surgical treatment of congestive heart failure with autologous adult stem cell transplantation:prospective randomized study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 130:1631-8.
28. Ozbaran M, Omay SB, Nalbantgil S et al. Autologous peripheral stem cell transplantation in patients with congestive heart failure due to ischaemic heart disease. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 25:342-50.
29. Perin EC, Dohmann HF, Borojevic R, et al. Transendocardial, autologous bone marrow cell transplantation for severe, chronic ischemic heart failure. *Circulation* 2003; 107:2294-2302.
30. Silva GV, Perin EC, Dohmann HF, et al. Catheter-based transendocardial delivery of autologous bone-marrow-derived mononuclear cells in patients listed for heart transplantation. *Tex Heart Inst J* 2004; 31:214-219.
31. Kuethe F, Richartz BM, Kasper C et al. Autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in chronic ischemic cardiomyopathy in humans. *Int J Cardiol* 2005; 100:485-91.
32. Chen S, Liu Z, Tian N, et al. Intracoronary transplantation of autologous bone marrow mesenchymal stem cells for ischemic cardiomyopathy due to isolated chronic occluded left anterior descending artery. *J Invasive Cardiol* 2006; 18:552-6.
33. Yelda T, Berrin U, Murat S, et al. Intracoronary stem cell infusion in heart transplant candidates. *Tohoku J Exp Med* 2007; 213; 113-20.
34. Strauer BE, Yousef M, Schannwell CM. The acute and long-term effect of intracoronary Stem cell Transplantation in 191 patients with chronic heARt failure:the STAR-heart study. *Eur J Heart Fail* 2010; 12:721-729.
35. Seth S, Narang R, Bhargava B et al. Percutaneous intracoronary cellular cardiomyoplasty for nonischemic cardiomyopathy:clinical and histopathological results:the first-in-man ABCD (Autologous Bone marrow Cells in Dilated cardiomyopathy) trial. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:2350-51.
36. Kalil RA, Ott D, Sant' Anna R et al. Autologous transplantation of bone marrow mononuclear stem cells by mini-thoracotomy in dilated cardiomyopathy:technique and early results. *Sao Paulo Med J* 2008; 126:75-81.
37. Fischer-Rasokat U, Assmus B, Seeger Fh et al. A pilot trial to assess potential effects of selective intracoronary bone marrow-derived progenitor cell infusion in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy:final 1-year results of the transplantation of progenitor cells and functional regeneration enhancement pilot trial in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *Circ Heart Fail* 2009; 2:417-23.
38. Vrtovec B, Poglajen G, Sever M et al. Effects of intracoronary stem cell transplantation in patients with dilated cardiomyopathy. *J Card Fail* 2011; 17:272-81.
39. Tura BR, Martino HF, Gowdak LH et al. Multicenter randomized trial of cell therapy in cardiopathies – MiHeart Study. *Trials* 2007; 8:2.
40. Seth S, Bhargava B, Narang R et al. The ABCD (Autologous Bone Marrow Cells in Dilated Cardiomyopathy) Trial. A Long-Term Follow-Up Study. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:1643-44.
41. Abdel-Latif A, Bolli R, Tleyjeh IM. Adult Bone Marrow-Derived Cells for Cardiac Repair. A Systematic Review and Meta-analysis. *Arch Intern Med* 2007; 167:989-997.
42. Martin-Rendon E, Brunskill SJ, Hyde CJ et al. Autologous bone marrow stem cells to treat acute myocardial infarction:a systematic review. *Eur Heart J* 2008; 29:1807-18.
43. Brunskill SJ, Hyde CJ, Doree CJ et al. Route of delivery and baseline left ventricular ejection fraction, key factors of bone-marrow-derived cell therapy for ischaemic heart disease. *Eur J Heart Fail* 2009; 11:887-896.

Microvascularis angina, cardialis X szindróma és lassú coronaria áramlás. Angina pectorisban szenvedő, de negatív coronarographiás betegek neminvazív érrendszeri vizsgálatai

Microvascular angina, cardiac syndrome X and slow coronary flow. Non-invasive examinations of the vascular system in patients with angina pectoris but negative coronarography.

ÖSSZEFOGLALÁS *Bevezetés:* A típusos angina pectoris miatt végzett coronarographiák 10–30%-a negatív. A jelenség hátterében a microvascularis funkció károsodása áll, ami létre jöhet különböző alapbetegségek (hypertonia, diabetes) talaján, illetve ezek nélkül is, ekkor cardialis x szindrómáról beszélünk. Slow flow jelenség esetén a kontrasztanyag áramlása a koszorúerekben meglassult. *Célkitűzés:* Slow flow-os betegek hajszálér-funkciójának, illetve negatív coronarographiás betegek érrendszerének komplex vizsgálata neminvazív módszerekkel, az eredmények összehasonlítása egészséges kontrollcsoporttal. *Módszer:* A mikrocirkuláció vizsgálata lézer-Doppler módszerrel, postocclusiv reaktív hyperaemia (PORH) teszt és lokális melegítés alkalmazásával történt. Meghatároztuk a plazma sE-szelektin és sICAM-1 szintjét az endothelfunkció megítélésére. Az artériás stiffness vizsgálata arteriographiával történt. *Eredmények:* A slow flow-os és a negatív coronarographiás csoportban egyaránt csökkent az áramlásváltozás nagysága a PORH teszt során. Lokális melegítés esetében csak a slow flow-os csoport mutatott csökkent reakciót. A slow flow-os csoportban az sICAM-1 szignifikánsan, a negatív coronarographiás csoportban a sE-szelektin tendenciájában magasabb volt a kontroll alanyokhoz képest. A negatív coronarographiás csoportban az artériás stiffness emelkedett volt a kontrollhoz viszonyítva. *Következtetések:* Mind slow flow-ban, mind negatív coronarographia esetén microvascularis károsodás detektálható. A slow flow-ban a melegítésre adott csökkent reakció magyarázata további vizsgálatokat igényel. Az emelkedett artériás stiffness és a hajszálér-vizsgálat eredményei együttesen szisztémás vascularis károsodás jelenlétét mutatják a negatív coronarographiás betegcsoportban.

KULCSSZAVAK microvascularis angina, cardialis X szindróma, lassú coronaria áramlás, lézer-Doppler áramlásmérés, artériás stiffness

SUMMARY *Introduction:* In 10–30% of typical angina pectoris patients, coronarography is negative due either to microvascular dysfunction caused by underlying diseases (hypertension, diabetes), or to the so called “cardiac syndrome X”. Delayed flow of the dye in the coronaries is termed “slow coronary flow” (SCF). *Aim:* Complex, non-invasive examination, as compared to healthy controls, of microvascular function in patients with SCF and of vascular system in patients with negative coronarography. *Methods:* Microcirculation was examined by laser-Doppler flowmetry, using postocclusive reactive hyperemia (PORH) test and local heating. To evaluate endothelial function, we measured plasma level of sE-selectin and sICAM-1. Arterial stiffness was determined by arteriography. *Results:* Change of flow was significantly reduced both in the SCF and negative coronarography group in the PORH test, but only in the former after local heating. sICAM-1 level was significantly elevated in SCF patients while sE-selectin level was higher and arterial stiffness was increased in the negative coronarography group. *Conclusions:* Microvascular dysfunction can be detected both in the SCF and the negative coronarography group, although reduced change of flow during local heating in the SCF group needs further investigation. Increased arterial stiffness and altered microvascular function suggest systemic vascular damage in patients with negative coronarography.

KEY WORDS microvascular angina, cardiac syndrome X, slow coronary flow, laser-Doppler flowmetry, arterial stiffness

Gulácsi-Bárdos Petra¹
Nieszner Éva²
Bukosza Éva Nóra¹
Marcsa Boglárka¹
Katarina Vargova^{1,2}
Horváth Zsófia¹
Kiss Róbert Gábor^{1,2}
Préda István^{1,2}

¹MTA-SE Gyulladás-biológiai- és Immunogenomikai Kutatócsoport, Kardiovaszkuláris Munkacsoport

²MH Honvédkórház Kardiológiai Osztály

LEVELEZÉSI CÍM:

Dr. Gulácsi-Bárdos Petra
MH Honvédkórház,
Kardiológia Osztály,
1134 Budapest,
Róbert Károly krt. 44.
E-mail:
petra.bardos@gmail.com

Rövidítések

AIX augmentációs index
CSX cardialis X szindróma (cardiac syndrome X)
cTFC corrected TIMI Frame Count
DM diabetes mellitus
FMD flow mediálta dilatáció
K kontroll

LM lokális melegítés
NC negatív coronarographia
PORH postocclusiv reaktív hyperaemia
PU áramlási egység (Perfusion Unit)
PWV pulzushullám terjedési sebesség (pulse wave velocity)
SCF lassú coronaria áramlás (slow coronary flow)
sICAM-1 szolubilis intercelluláris adhéziós molekula

Bevezetés

Szakirodalmi adatok alapján a típusos angina pectoris miatt coronarographiára kerülő betegek 10–30%-ában a koszorúereken strukturális eltérés, szűkület nem látható (1). Noha ezeknél a betegeknél a cardiovascularis betegségekre vonatkozó prognózis jobb, mint a bizonyítottan koszorúérbeteg pácienseknél, a gyakran visszatérő és nehezen kezelhető mellkasi fájdalom jelentős életminőségromláshoz vezethet (2). A jelenség hátterében többféle patomechanizmus állhat: microvascularis diszfunkció, microvascularis spasmus, illetve a kapillárisokat érintő gyulladáshoz és immunológiai reakciókhoz, például myocarditis esetén (3, 4). Az irodalomban a leggyakrabban vizsgált mechanizmus a microvascularis diszfunkció. Az ismert cardiovascularis kockázati tényezők (hypertonia, diabetes) nem csak az epikardialis koszorúereket, hanem a hajsztálrendszer is károsíthatják, endotheldiszfunkciót, vazomotoros működészavart okozva (5). A hypertoniás szívbetegség egyik fontos eleme a hajsztálrendszer károsodása, melyre jellemző az endotheldiszfunkció, a vascularis remodelling kialakulása, a coronariák vazodilatációs kapacitásának csökkenése (6), valamint a hypertrophiás szívizomzatban a kapillárisdenzitás csökkenése (5). Epidemiológiai adatok alapján a microvascularis diszfunkció kialakulása nők esetében gyakoribb, mint férfiaknál, míg az epicardialis koszorúér-szűkület előfordulását tekintve a nemek aránya fordított (7).

A típusos mellkasi fájdalommal jelentkező, de negatív coronarographiás betegek egy speciális csoportját képezik azok, akiknél a fent említett hagyományos rizikófaktorok nem állnak fent, mégis terhelésre jelentkező mellkasi fájdalom, és a terheléses vizsgálat során fellépő ischaemiás eltérés jellemzi őket. Ezt a betegcsoportot a szakirodalom cardialis X szindrómaként (cardiac syndrome X, CSX) tartja számon (8, 9). A kórkép főleg postmenopausában lévő nőknél fordul elő (1). A CSX patofiziológiáját tekintve szintén a microvascularis diszfunkció a leginkább elfogadott tényező. Ennek kialakulásában szerepe lehet endotheldiszfunkciónak, simaizomsejt eltéréseknek és krónikus gyulladáshoz vezető folyamatoknak (9). Az endotheldiszfunkció kialakulásában oki tényező lehet az inzulinrezisztencia is, ezt támasztja alá, hogy a CSX-ben szenvedő betegeknél több tanulmány is hyperinsulinaemiát talált (1). A mellkasi fájdalom kialakulásában ennél a csoportnál felmerül az abnormális visceralis fájdalomérzékelés szerepe is, ami a tanulmányok szerint oka és következménye is lehet a microvascularis diszfunkciónak (9).

Az angina pectoris betegek egy másik csoportjánál (a betegek kb. 1%-a) a coronarographia strukturálisan ép koszorúereket, de meglassult kontrasztanyag-áramlást mutat (10). Ezt a betegcsoportot a szakirodalom „slow coronary flow” (SCF, lassú coronaria áramlás) jelenségnek nevezi. Jelenleg is viták zajlanak arról, hogy ez a jelenség önálló entitásnak, vagy a fent említett kórformák egyik alcsoportjának tekinthető-e (11). A SCF jelenség epidemiológiájára jellemző a fiatal, dohányos férfiak magas aránya, főleg nyugalmi angina pectoris előfordulása (12) és a myocardialis infarctus, az életet veszélyeztető ritmuszavarok, valamint a hirtelen szívhalál magasabb rizi-

kója (13). A jelenség hátterében állhat endotheldiszfunkció miatt kialakuló microvascularis funkciókárosodás, de felmerül az is, hogy a slow flow az atherosclerosis korai, coronarographiával még nem kimutatható stádiumának felel meg (10).

A fent említett kórállapotok hátterében álló folyamatok jobb megismerésére az elmúlt években két vizsgálat-sorozatot végeztünk. Első vizsgálatunk célja a coronaria slow flow jelenséggel diagnosztizált betegek hajsztálrendszerének és endothelfunkciójának vizsgálata volt. Eredményeiket összehasonlítottuk bizonyosan microvascularis, illetve endothelfunkció károsodott betegekkel (2-es típusú diabetes mellitusban szenvedők), illetve egészséges önkéntesekkel. Második vizsgálatunkban típusos angina pectorissal orvoshoz forduló, de negatív coronarographiával bíró, normális coronariaáramlást mutató betegek érrendszerének komplex, neminvaszív felmérését végeztük el és hasonlítottuk össze egészségesek eredményeivel, illetve az első vizsgálatban tapasztaltakkal.

Betegek és módszerek

I. vizsgálat

Első tanulmányunkba huszonhét, lassú coronaria-áramlást mutató beteget vontunk be (24 férfi, 3 nő, átlagéletkoruk $56,44 \pm 12$ év). A CSF diagnózisát cTFC módszerrel (14, lásd később) állítottuk fel, lassú áramlásnak tekintettük a – szakirodalomban is elfogadott – 27, illetve annál magasabb cTFC értéket (10). Pozitív kontrollcsoportként harminckettő, 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő beteget vizsgáltunk (9 férfi, 23 nő, átlagéletkoruk $54,63 \pm 11,81$ év). Negatív kontrollcsoportunk huszonhat egészséges önkéntesből állt (8 férfi, 18 nő, átlagéletkoruk $52,04 \pm 7,03$ év), kizárási kritériumnak számított a hypertonia, diabetes mellitus, cardiovascularis betegségek, illetve a hajsztálrendszer működését befolyásoló gyógyszer szedése. A vizsgálati alanyok microvascularis funkcióját lézer-Doppler módszerrel vizsgáltuk, az endothelfunkció megítéléséhez mértük a plazma sICAM-1 szintjét.

II. vizsgálat

Vizsgálatainkba húsz, típusos angina pectoris miatt orvoshoz forduló, de negatív coronarogrammal bíró beteget vontunk be (negatív coronarographia csoport, NC, 16 nő, 4 férfi, átlagéletkoruk $58 \pm 7,62$ év). A beválasztási kritériumok 3 hónapnál régebben fennálló panaszok, pozitív terheléses vizsgálat, illetve terhelésre jelentkező panaszok, és a strukturálisan negatív coronarographiás eredmény voltak, normális coronaria áramlási sebességgel. A kontrollcsoportot húsz, 35 év feletti egészséges önkéntes képezte (K, 13 nő, 7 férfi, átlagéletkoruk $50,25 \pm 9,98$ év). Kizárási kritériumnak számítottak a hypertonia, diabetes mellitus, szív- és érrendszeri betegség, vese-, máj-, tüdő-, pajzsmirigy- betegségek, tumoros, illetve autoimmun betegségek, valamint neurológiai és pszichiátriai betegségek.

Munkánk során vizsgáltuk a hajsztálérfunkciót lézer-Doppler-módszerrel, meghatároztuk az artériás stiffness

mértékét arteriográfiával, valamint az endothelfunkció megítélésére mértük a sE-szelektin, illetve sICAM-1 molekulák szérumszintjét.

Minden vizsgálati alany tájékozott beleegyezését adta a vizsgálathoz, a vizsgálati protokollt jóváhagyta a regionális kutatás-etikai bizottság.

A hajszálér-funkció vizsgálata lézer-Doppler-módszerrel

A méréseket egy erre a célra elkülönített, állandó hőmérsékletű ($22\pm 1^\circ\text{C}$) helyiségben végeztük, 15 perc, fekvő helyzetben történő pihenést követően, a vizsgálatot megelőzően a koffeinfogyasztás és a dohányzás mellőzéseivel. A hajszálér-rendszer vizsgálatára Periflux 5000 lézer-Doppler áramlásmérőt (Perimed AB, Svédország) alkalmaztunk, a hozzá tartozó mérőegységgel, melegítő egységgel, és 780 nm-es hullámhosszú lézer-fényt kibocsátó mérőfejekkel. A mérőfejeket a jobb alkar voláris oldalára, a könyökhajlattól maximum 5 cm távolságra rögzítettük. Két percen keresztül detektáltuk az alapáramlást, majd posztokkluzív reaktív hyperemia (PORH) tesztet végeztünk. A 2 percen keresztül fenntartott artériás okklúziót a felkarra helyeztük, a systolés vérnyomásértéket 35 Hgmm-rel meghaladó nyomásra felfújt vérnyomásmérő-mandzsettával hoztuk létre. Az alapáramlást és az okklúzió felengedése után mért maximális véráramlás értéket áramlási egységekben mértük (perfusion unit, PU), az áramlás-változás nagyságát (PORHvált) a maximális-, és az alapáramlás százalékos arányaként adtuk meg. Az áramlás nyugalmi szintre való visszatérését követően a mérőfejeket 44°C hőmérsékletre melegítettük fel, és a lokális melegítést (LM) 10 percen keresztül tartottuk fenn. Detektáltuk a melegítést megelőző alapáramlást és a melegítési teszt során kialakuló maximális áramlást (áramlási egység, PU), és a maximális és alap áramlás százalékos arányaként kiszámítottuk az áramlás-változás nagyságát (LMvált). Szakirodalmi adatok alapján amennyiben a mérés helyét rögzítik, a módszer reprodukálhatósága elfogadható (15-17).

Szolubilis endothelialis markerek

A vénás vérminták levétele a könyökárok vénáiból, az érrendszeri vizsgálatokat követően történt. A plazma- és szérummintákat szobahőmérsékleten, 10 percen át, 3000 fordulat/perc sebességgel centrifugáltuk, majd részekre osztva -80°C -os hőmérsékleten tároltuk felhasználásig. A szolubilis intercellularis adhéziós molekula-1 (sICAM-1) és a szolubilis E-szelektin (sE-szelektin) szintjének mérése a kereskedelemben elérhető ELISA készlettel történt (R&D Systems, Europe Ltd.), minden minta esetében két mérés történt, sICAM-1 esetében 60-szoros, sE-szelektin esetében 20-szoros hígításban.

Coronaria áramlási sebesség meghatározása

A coronaria áramlási sebességet a Gibson által leírt „corrected TIMI Frame Count” (cTFC) módszerrel határoztuk meg (14). A TFC érték megadja, hogy a kontrasztanyag az érbe való belépés pillanatától kezdve hány képkocka alatt jut el egy adott, standardizált végpontig. Mivel

a LAD szignifikánsan hosszabb a másik két fő coronariánál (CX, RCA), ezért az itt számolt érték korrigálásra kerül. A három fő coronariára vonatkozó értékek átlaga adja meg a cTFC értéket.

Az artériás stiffness mérése

Az artériás stiffness mérése arteriográfiát alkalmazunk, amely oszcillometriás elven működik. A felkaron regisztrált nyomásgörbék elemzése segítségével határozható meg az augmentációs index (AIX) és a pulzushullám terjedési sebesség (pulse wave velocity, PWV). Az aortára jellemző pulzushullám egy kezdeti, a bal kamrából származó nyomáshullámból, és egy későbbi, visszaverődött hullámból áll. Az augmentációs index az első és második hullám közti nyomáskülönbség és a pulzusnyomás hányadosa, százalékban kifejezve. Az AIX a perifériás rezisztencia erek rugalmasságáról ad információt. Pozitív és negatív értékeket is felvehet, minél negatívabb, annál kedvezőbb az eredmény. A pulzushullám terjedési sebesség kiszámítása két hullám megjelenése közt eltelt idő és a hullám által megtett út, vagyis közelítő becsléssel a jugulum-symphysis távolság alapján történik (m/s). Az arteriographia elméleti alapjai és a módszer validációja vonatkozásában utalunk a szakirodalomra (18, 19).

Munkánk során az AIX és PWV meghatározására TensioMed Arteriograph (TensioMed, Magyarország) készüléket használtunk, az adatok feldolgozása TensioClinic 1.9.9.12 programmal történt. A mandzsettát szorosan rögzítettük a domináns oldali felkaron, a méréseket mozdulatlan állapotban végeztük. Minden páciensnél kétszer ismételtük a mérést 15 percen belül. Az eredményeket a két mérés átlagaként adtuk meg.

Statistikai analízis

A statisztikai számításokat Statistica for Windows 8.0 szoftver segítségével végeztük. A csoportok közti különbségek vizsgálatára non-parametrikus Kruskal-Wallis-tesztet, post hoc tesztként, illetve két csoport összehasonlítására Mann-Whitney-tesztet, a korrelációs vizsgálatokhoz Spearman-féle rangkorrelációs vizsgálatot végeztünk. A demográfiai adatok közti különbségek hatásainak kiküszöbölésére és a csoporthatás bizonyítására általános regressziós modelleket alkalmaztunk. A demográfiai adatokat átlag±szórás, a mérési eredményeket medián (M) és interkvartilis tartomány (IQR) formában adjuk meg. Szignifikánsnak tekintettük a $p < 0,05$ értéket.

Eredmények

I. vizsgálat

A páciensek demográfiai adatait az 1. táblázat tartalmazza. A csoportok között különbség volt a korban, a nemek arányában, illetve szignifikáns eltérés mutatkozott a BMI-ben, vércukor- és lipidszintekben és a systolés vérnyomás esetében. A különbségek eredményeket torzító hatásának kiküszöbölése érdekében általános regressziós modelleket alkalmaztunk, és csak azokat az eredményeket tekintettük szignifikánsnak, ahol az egyéb rizikófaktorokra adjusztálva a csoporthatás szignifikáns maradt.

1. táblázat

A betegek demográfiai adatai – I. vizsgálat

	SCF	DM	K
Betegszám	n=27	n=32	n=26
Kor (év)	56,44±12,0*	54,63±11,81*	52,04±7,03
BMI (kg/m ²)	25,79±3,36*#	31,99±6,16*	24,18±3,52
Systolés RR (Hgmm)	152,92±26,41*	154,14±24,49*	128,08±17,69
Diastolés RR (Hgmm)	92,31±15,22	85,63±10,76	81,42±10,88
HR (ütés/perc)	67,61±10,99	72,76±8,09	68,00±7,03
Koleszterin (mmol/l)	5,33±1,41	4,78±1,08*	5,67±1,0
TG (mmol/l)	2,03±1,53*	2,29±1,78*	1,48±0,97
HDL (mmol/l)	1,34±0,30	1,36±0,50	1,7±0,53
LDL (mmol/l)	3,75±1,09#	2,34±0,74*	3,31±0,94
CRP (mg/l)	3,05±2,0	3,28±1,55	2,7±2,87
Dohányzás (fő)	5	8	6
Hypertonia (fő)	19	29	–

(*: p<0,05 vs. kontroll, #: p<0,05 vs. DM)

A hajszálér-funkciós vizsgálatok során a PORH teszt-nél kialakuló áramlásváltozás szignifikánsan kisebb volt a slow flow-val diagnosztizált, illetve a diabeteses csoportban a kontrollcsoportéhoz képest, a két betegcsoport között nem volt szignifikáns a különbség (1a ábra, SF: M: 382,07% (IQR: 299,92–490,4%), DM: M: 367,65% (IQR: 300,43–441,2%), K: M: 522,97% (IQR: 426,01–598,01%), K vs. SF: p<0,01, K vs. DM: p<0,001). A lokális melegítés során a slow flow-os csoportban szignifikánsan csökkent az áramlásváltozás nagysága mindkét másik csoporthoz képest. A diabeteses és a kontrollcsoport ered-

ményei közt ez esetben nem volt szignifikáns különbség (1b ábra, SF: M: 974,48% (IQR: 602,78–1199,55%), DM: M: 1250,52% (IQR: 961,84–2027,76%), K: M: 1422,42% (IQR: 978,79–1863,47%); SF vs. K: p<0,01, SF vs. DM: p<0,05).

A plazma sICAM-1-szintek mindkét betegcsoport (SF, DM) esetében szignifikánsan magasabbak voltak, mint a kontroll pácienseknél. A SF csoportban az értékek tendenciájukban alacsonyabbak voltak, mint a diabeteses csoportban (1c ábra, SF: M: 222,78 ng/ml (IQR: 194,4–257,1 ng/ml), DM: M: 278,75 ng/ml (IQR:

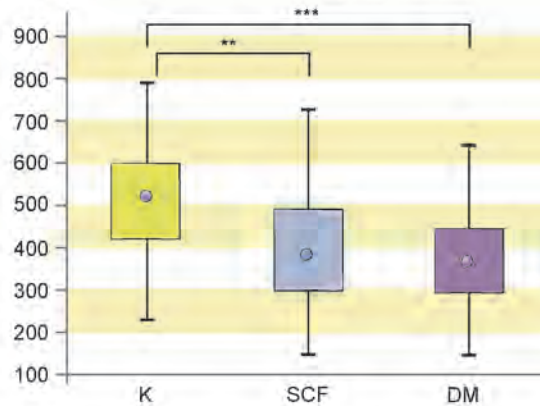
2. táblázat

Demográfiai adatok – II. vizsgálat

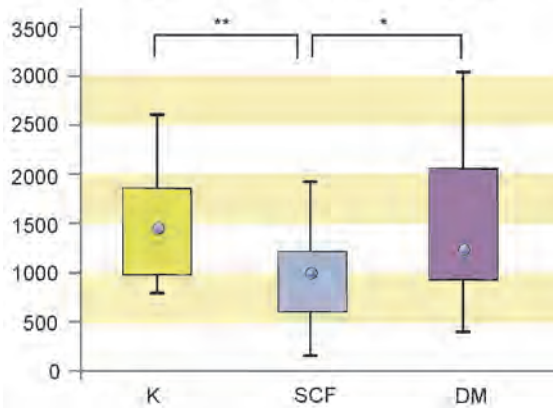
	NC	K
Betegszám	n=20	n=20
Kor (év)	58±7,62	50,25±9,98*
BMI (kg/m ²)	28,10±4,45	24,47±1,04
Systolés RR (Hgmm)	122,5±14,37	128,75±19,69
Diastolés RR (Hgmm)	77,19±10,16	83,19±11,46
HR (ütés/perc)	71,23±11,89	69,53±5,86
Koleszterin (mmol/l)	5,75±1,79	5,8±1,19
TG (mmol/l)	2,1±1,05	1,56±1,04
HDL (mmol/l)	1,46±0,30	1,65±0,50
LDL (mmol/l)	3,35±1,43	3,45±1,06
CRP (mg/l)	7,48±16,28	3,56±3,2
Dohányzás (fő) most/régen	1/3	2/3
Hypertonia (fő)	14	–

(*: p<0,05)

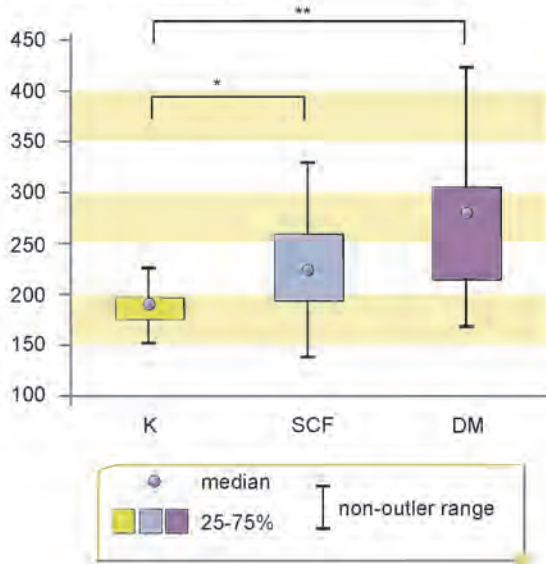
a) PORH teszt, áramlásváltozás nagysága (%)



b) Lokális melegítés, áramlásváltozás nagysága (%)



c) sICAM-1 plazmaszint (ng/ml)



1. ábra

Slow flow-os betegek microvascularis funkciójának vizsgálata. Az I. vizsgálatban a PORH teszt során kialakuló áramlásváltozás szignifikánsan kisebb volt a slow flow-os és a diabeteses csoportban, mint az egészségeseknél (a). A lokális melegítés esetében csak a slow flow-os csoport mutatott csökkent áramlás-változást (b). Az sICAM-1 szint emelkedett volt a slow-flow-os és a diabeteses betegek között is a kontrollhoz képest (c). (SF: slow flow, DM: diabetes mellitus, C: kontroll, *: $p < 0,05$, **: $p < 0,01$, ***: $p < 0,001$)

212,25–304,2 ng/ml), K: M: 190,45 ng/ml (IQR: 177,5–197,2 ng/ml); SF vs. K: $p < 0,05$, DM vs. K: $p < 0,01$, SF vs. DM: $p = 0,06$).

II. vizsgálat

A páciensek demográfiai adatait a 2. táblázat tartalmazza. A két csoport között szignifikáns különbség mutatkozott az életkor tekintetében, valamint különbséget találtunk a nemek arányában is. Ezen különbségek eredményeket torzító hatásának kiküszöbölése érdekében általános regressziós modelleket alkalmaztunk, és csak azokat az eredményeket tekintettük szignifikánsnak, ahol az egyéb rizikófaktorokra adjusztálva a csoportthatás szignifikáns maradt.

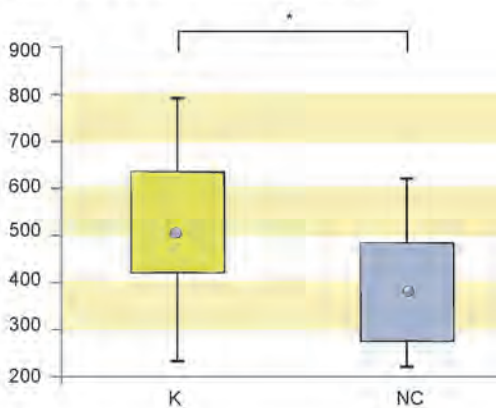
A lézer-Doppler-áramlásmérés során a PORH teszt alatt kialakuló áramlásváltozás nagysága szignifikánsan csökkent a negatív coronarographiás csoportban az egészségesekhez képest (2a ábra, NC: M: 409,06% (IQR: 322,0–515,05%); K: M: 508,56% (IQR: 415,72–638,84%), $p < 0,05$). A lokális melegítés teszt esetében a két csoport között nem volt szignifikáns különbség [2b ábra, NC: M: 1531,43% (IQR: 1274,28–1864,48%); K: M: 1659,1% (IQR: 1246,36–2541,94%)].

Az artériás rendszer vizsgálatok szignifikánsan emelkedett stiffness értékeket találtunk a betegcsoportban az egészségesekhez képest, mind az AIX (3a ábra, NC: M: 11,86% (IQR: -8,15–25,21%); K: M: -10,27% (IQR: -42,1–14,36%), $p < 0,05$), mind a PWV esetében [3b ábra, NC: M: 11,54 m/s (IQR: 8,72–13,02 m/s); K: M: 8,69 m/s (IQR: 7,44–10,43 m/s), $p < 0,05$].

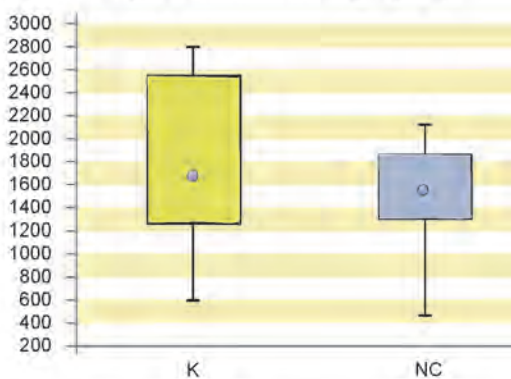
Az adhéziós molekulák vizsgálatok a sE-szelektin szintje tendenciájában magasabb volt a betegek között az egészségesekhez képest, de a különbség nem érte el a szignifikáns mértéket [2c ábra, NC: M: 45,83 ng/ml (IQR: 28,24–56,52 ng/ml); K: M: 35,89 ng/ml (IQR: 18,56–43,68 ng/ml), $p = 0,085$]. A sICAM-1 szintjében nem volt szignifikáns különbség a csoportok között [NC: M: 303,25 ng/ml (IQR: 256,7–377,8 ng/ml); K: M: 265,93 ng/ml (IQR: 234,83–321,15 ng/ml)].

A negatív coronarographiás csoporton belül a hypertóniás (HT) és nem hypertóniás (nonHT) betegek eredményei között csak az AIX esetében találtunk szignifikáns

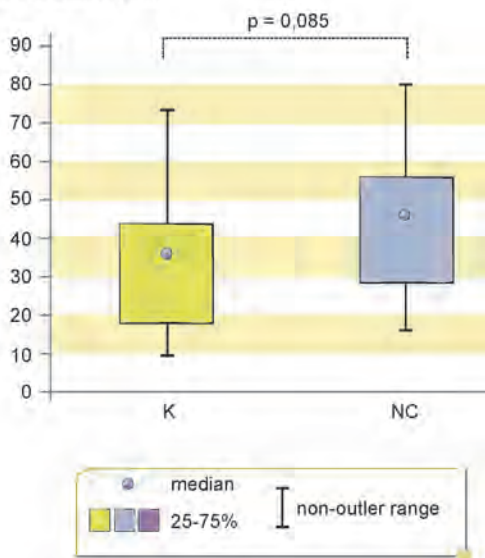
a) PORH teszt, áramlásváltozás nagysága (%)



b) Lokális melegítés, áramlásváltozás nagysága (%)



c) se-szelektin (ng/ml)



2. ábra

Negatív coronarographiás betegek microvasculáris funkciójának vizsgálata. A negatív coronarographiás betegek esetében a PORH teszt során kialakuló áramlás-változás nagysága szignifikánsan kisebb volt a kontrollhoz képest (a). A lokális melegítés esetében nem volt szignifikáns különbség a két csoport között (b). A sE-szelektin szérumszintje tendenciájában magasabb volt a negatív coronarographiás csoportban (c). (NC: negatív coronarographia, K: kontroll, *: $p < 0,05$)

különbséget [HT: M: 19,8% (IQR: 10,35–33,41%), nonHT: M: –3,11% (IQR: –19,3–9,96%), $p < 0,05$].

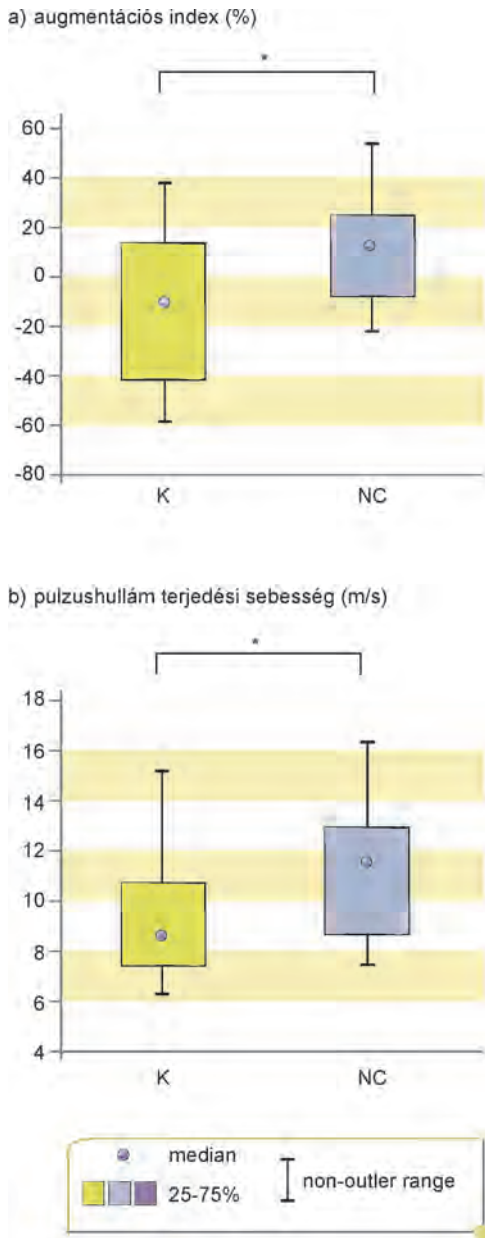
Megbeszélés

Az összefoglaló néven „microvascularis anginaként” említett körképcsoport – noha a prognózis általában benignus – a visszatérő, súlyos mellkasi fájdalmak és a terápiás nehézségek miatt az életminőséget jelentősen ronthatja. A kezelés optimális módozatainak megtalálása érdekében fontos a háttérben álló patofiziológiai folyamatok feltárása, jobb megértése.

A két vizsgálat demográfiai adatai alapján szembevetendő, hogy az irodalmi adatoknak megfelelően, slow flow-s betegekénél férfi, míg a negatív coronarographiás betegekénél női dominancia jelentkezik (11).

A lézer-Doppler-módszert széles körben alkalmazzák a microvascularis funkció megítélésére. A PORH teszt segítségével a hajszálerek reakciókészsége, míg a lokális melegítéssel az erek dilatatív kapacitása mérhető fel (15). A bőr mikrocirkulációjának vizsgálata alkalmas lehet az érrendszer állapotának megítélésére, illetve nagy kockázatú csoportoknál a károsodás preklinikai kimutatására (20).

A két vizsgálat eredményeit összehasonlítva elmondhatjuk, hogy mind a slow flow-os, mind pedig a normális coronariaáramlást mutató betegcsoport esetében szignifikánsan csökkent áramlásváltozást találtunk a PORH-teszt során, ami csökkent microvascularis reakciókészségre utal. A slow flow-s betegek esetében a funkciócsökkenés mértéke megegyezett a diabeteses betegekénél tapasztaltakkal. Mint a bevezetőben már utaltunk rá, hipertóniában a betegség patomechanizmusának egyik fontos eleme a hajszálér-rendszer funkcionális és strukturális károsodása. Farkas és munkatársai (21) az endotheldependens vazodilatáció károsodását írták le lézer-Doppler módszerrel esszenciális hipertóniás betegekben, Jadhav és kollégái (22) az endotheldependens és endothelindependens vazodilatáció károsodását találták CSX esetében, lézer-Doppler-módszer és iontophoresis alkalmazásával. Sezgin és munkatársai (23) slow flow-s betegek vizsgálata során az arteria brachialis csökkent mértékű flow mediálta dilatációját (FMD) találták, ami – eredményeinkkel egyezően



3. ábra

Artériás stiffness vizsgálata negatív coronarographiás betegeknél. Az artériás stiffness vizsgálata során mind az AIX (a), mind a PWV (b) szignifikánsan magasabb volt a negatív coronarographiás betegek között a kontrollcsoporthoz képest. (NC: negatív coronarographia, K: kontroll, *: $p < 0,05$)

– a vascularis reakciókészség csökkenésére, endothel-diszfunkció jelenlétére utal. *Li és kollégái* (24) FMD vizsgálattal csökkent válaszreakciót, endothel-diszfunkciót találtak típusos angina pectorissal jelentkező, de negatív coronarographiás betegeknél, *Sakr* (25) és munkatársai

hasonló eredményre jutottak CSX csoportba tartozó betegek esetében. Irodalmi adatok alapján a FMD eredményei korrelálnak a mikrocirkulációs vizsgálatokkal (26). A fenti eredmények alapján feltehetőleg a mikrocirkulációs rendszer egészét érintő, szisztémás károsodásról van szó, tehát a PORH teszt alkalmas lehet a klinikai gyakorlatban is a microvascularis károsodás kimutatására a típusos mellkasi fájdalomtól szenvedő, de negatív coronarographiás betegek esetében.

A lokális melegítés során csak a slow flow-os betegek mutattak szignifikáns csökkenést az áramlásváltozás amplitúdójában, a diabeteses betegek esetében, illetve a negatív coronarographiás betegcsoportban a csökkenés nem volt szignifikáns. Eredményeink arra utalnak, hogy a slow flow jelenség esetében csökkent, míg a normális áramlású csoportban megtartott a hajszálerek vazodilatatív kapacitása. Ez ellentmond a szakirodalmi adatoknak, melyek szerint slow flow esetében a koszorúerek megnövekedett nyugalmi rezisztenciája ellenére a coronariarezerv kapacitás megtartott, míg CSX esetében károsodott, ami magyarázza a SCF esetében a nyugalmi, míg CSX esetében a terhelésre jelentkező anginát (27, 28).

A lokális melegítésre adott válaszreakciók kialakulásában több, endotheldependens, illetve endothelindependens, például vegetatív idegrendszeri szabályozás alatt álló folyamat játszik szerepet, míg a hyperemiára adott válaszreakció kialakulásában dominálónan endotheldependens faktorkok vesznek részt (15). Az, hogy az ismert, endothel-diszfunkciót és microvascularis károsodást okozó kórképek (hypertonia – lásd NC csoport betegei, és diabetes) esetében nem találtunk áramlás-csökkenést a melegítés során, arra utal, hogy a slow flow-os betegek dilatatív kapacitásának csökkenésében egyéb, endothelindependens folyamatok is szerepet játszhatnak, melyek feltárása további vizsgálatokat igényel.

Az NC csoporton belül a hypertoniás és nem hypertoniás (CSX) betegek eredményei között nem volt különbség, ami CSX-ben a hypertoniához hasonló mértékű microvascularis károsodás jelenlétét valószínűsíti.

A hajszálérrendszer – az érrendszer többi szakaszához képest nagyobb felületével és szintetikus kapacitásával – az endothel eredetű adhéziós molekulák plazma szintjének fő meghatározója. A szérumban sE-szelektin-szintje az endothelfunkcióra utal, míg az sICAM-1 molekulát krónikus gyulladásos folyamatra utaló markerként tartják számon (29).

A második vizsgálatban a sE-szelektin szintje tendenciájában magasabb volt a negatív coronarographiás csoportban az egészségesekkel összehasonlítva, ami endothel-diszfunkcióra utal, és a fentiek alapján alátámasztja a lézer-Doppler vizsgálattal igazolt microvascularis diszfunkció jelenlétét. A miénkhez hasonlóan más tanulmányokban is a sE-szelektin emelkedett szintjét találták (30, 31).

A szakirodalomban leírtakhoz hasonlóan (32) a slow flow-os betegcsoportban a sICAM-1 szintje szignifikánsan emelkedett a kontrollcsoporthoz képest, bár kisebb mértékben, mint a diabeteses betegek esetében. A negatív coronarographiás betegcsoportban ennél a paraméternél nem találtunk eltérést a kontrollcsoporthoz képest, noha az

irodalom ebben a csoportban is emelkedett sICAM-1 szinteket említ (22). Kutatócsoportunk egy korábbi vizsgálatában, jelen eredményeinkkel összhangban, pozitív korrelációt találtak a cTFC-értékek és az sICAM-1 szintek között, tehát a lassabb coronariaáramlás magasabb sICAM-1 értékekkel járt együtt (33).

Második tanulmányunkban az artériás stiffness vizsgálata során szignifikáns emelkedést találtunk a negatív coronarographiás csoportban az egészségesekhez képest, mind a perifériás rezisztencia erek, mind pedig az aorta területén, ami megfelel az irodalmi adatoknak (35, 36). Az artériás stiffness emelkedése a microvascularis funkcióra vonatkozó adatokkal együtt az egész érrendszerre kiterjedő károsodás tényét támasztja alá ezekben a betegekben.

Az NC csoporton belül a hypertóniás betegek esetében a perifériás rezisztencia erekre vonatkozó AIX értékek szignifikánsan rosszabbak voltak a nem hypertóniás (CSX) betegekhez képest, ami jól magyarázható az ismert

élettani ténnyel, miszerint a vérnyomás meghatározásában az egyik fő tényező a perifériás érellenállás mértéke.

Eredményeinket *összefoglalva* elmondhatjuk, hogy hypertonia talaján kialakult microvascularis angina, cardialis X szindróma, és coronaria slow flow jelenség esetén egyaránt kimutatható microvascularis károsodás, endothel diszfunkció. A lézer-Doppler áramlásmérés egy neminvaszív, a mindennapi klinikai gyakorlatban is alkalmazható módszer, mely alkalmas lehet a microvascularis angina diagnózisának megerősítésére. Normális coronaria áramlású betegek esetén az aortát, a perifériás rezisztencia ereket és a hajszálérrendszert érintő, komplex érrendszeri károsodás van jelen, függetlenül a hypertonia, mint alapbetegség jelenlététől illetve hiányától. A slow flow-os betegcsoportban tapasztalt microvascularis vazodilatatív kapacitáscsökkenés ellentmond az irodalmi adatoknak, a jelenség hátterében álló folyamatok tisztázására további vizsgálatok szükségesek.

Irodalom

1. Singh M, Singh S, Arora R, Kohsla S. Cardiac syndrome X: Current concepts. *Int J Cardiol* 2010; 142: 113-119
2. Cannon RO III. Microvascular Angina and the Continuing Dilemma of Chest Pain with Normal Coronary Angiograms. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54 (10): 877-885
3. Yilmaz A, Sechtem U. [Angina pectoris without coronary stenosis – current concepts]. *Dtsch Med Wochenschr* 2010; 135 (39): 1925-1930
4. Préda I, Kékes E, Berentey E et al. Ischaemiás szívbetegeknél normál coronaria arteriogrammal: Kísér betegség? *Cardiol Hung* 1982; 11: 153-163
5. Raman SV. The Hypertensive Heart. An Integrated Understanding Informed by Imaging. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55 (2): 91-96
6. Schwartzkopff B, Motz W, Frenzel H, Vogt M, Knauer S, Strauer BE. Structural and functional alterations of the intramyocardial coronary arterioles in patients with arterial hypertension. *Circulation* 1993; 88: 993-1003
7. Shaw LJ, Bugiardini R, Merz CN. Women and Ischemic Heart Disease. Evolving Knowledge. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54 (17): 1561-75
8. Kaski JC. Pathophysiology and Management of Patients With Chest Pain and Normal Coronary Arteriograms (Cardiac Syndrome X). *Circulation* 2004; 109: 568-572
9. Crea F, Lanza GA. Angina Pectoris and Normal Coronary Arteries: Cardiac Syndrome X. *Heart* 2004; 90: 457-463
10. Singh S, Kothari SS, Bahl VK. Coronary Slow Flow Phenomenon: An Angiographic Curiosity. *Indian Heart J* 2004; 56: 613-617
11. Fineschi M, Gori T. Coronary Slow Flow Phenomenon or Syndrome Y. A microvascular Angina Awaiting Recognition. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56 (3): 239-240
12. Beltrame JF, Limaye SB, Horowitz JD. The coronary slow flow phenomenon – a new coronary microvascular disorder. *Cardiology* 2002; 97: 197-202
13. Saya S, Hennebry TA, Lozano P, Lazzara R, Schechter E. Coronary Slow Flow Phenomenon and Risk for Sudden Cardiac Death Due to Ventricular Arrhythmias. *Clin Cardiol* 2008; 31 (8): 352-355
14. Gibson CM, Cannon CP, Daley WL, Dodge JT, Alexander B, Marble SJ et al. TIMI Frame Count. A Quantitative Method of Assessing Coronary Artery Flow. *Circulation* 1996; 93: 879-888
15. Cracowski JL, Minson CT, Salvat-Melis M, Halliwill JR. Methodological issues in the assessment of skin microvascular endothelial function in humans. *TRENDS Pharmacol Sci* 2006; 27 (9): 503-508
16. Kubli S, Waeber B, Dalle-Ave A and Feihl F. Reproducibility of Laser-Doppler Imaging of Skin Blood Flow as a tool to Assess Endothelial Function. *J Cardiovasc Pharm* 2000, 36 (5): 640-648
17. Gomes MB, Matheus ASM, Tibirica E. Evaluation of microvascular endothelial function in patients with type 1 diabetes using laser-Doppler perfusion monitoring: Which method to choose? *Microvasc Res* 2008; 76: 132-133
18. Baulmann J, Schillings U, Rickert S, Uen S, Düsing R, Illyes M, Cziráki A, Nickenig G, Mengden T. A new oscillometric method for assessment of arterial stiffness: comparison with tonometric and piezo-electronic methods. *J Hypertens* 2008; 26: 523-528
19. Horváth IG, Németh Á, Lenkey Zs, Alessandri N, Tufano F, Kis P, Gaszner B, Cziráki A. Invasive validation of a new oscillometric device (Arteriograph) for measuring augmentation index, central blood pressure and aortic pulse wave velocity. *J Hypertens* 2010; 28 (10): 2068-2075
20. Holowatz LA, Thompson-Torgerson CS, Kenney WL. The human cutaneous circulation as a model of generalized microvascular function. *J Appl Physiol* 2008; 105: 370-372
21. Farkas K, Kolossváry E, Járjai Z, Nemcsik J, Farsang Cs. Non-invasive assessment of microvascular function by Doppler flowmetry in patients with essential hypertension. *Atherosclerosis* 2004; 173: 97-102
22. Jadhav ST, Ferrell WR, Petrie JR, Scherbakova O, Greer IA, Cobbe SM et al. Microvascular Function, Metabolic Syndrome, and Novel Risk Factor Status in Women With Cardiac Syndrome X. *Am J Cardiol* 2006; 97: 1727-1731
23. Sezgin AT, Sigirici A, Barutcu I, Topal E, Sezgin N, Ozdemir R et al. Vascular endothelial function in patients with slow coronary flow. *Coronary Artery Dis* 2003; 14: 155-161
24. Li AH, Lee BC, Chen KC, Weng CS, Chu SH. Brachial Artery Flow-Mediated Vasodilation in Patients With Cardiac Syndrome X. *Angiology* 2008; 59 (5): 581-586
25. Sakr SA, Abbas TM, Amer MZ, Dawood EM, El-Sharar N, Abdel Aal IA et al. Microvascular Angina. The Possible Role of Inflammation, Uric Acid, and Endothelial Dysfunction. *Int Heart J* 2009; 50 (4): 407-419

26. Hansell J, Henareh L, Agewall S, Norman M. Non-invasive assessment of endothelial function – relation between vasodilatory responses in skin microcirculation and brachial artery. *Clin Physiol Funct Imaging* 2004; 24: 317-322
27. Beltrame JF, Limaye SB, Wuttke RD, Horowitz JD. Coronary hemodynamic and metabolic studies of the coronary slow flow phenomenon. *Am Heart J* 2003; 146: 84-90
28. Fineschi M, Bravi A, Gori T. The “slow coronary flow” phenomenon: Evidence of preserved coronary flow reserve despite increased resting microvascular resistances. *Int J Cardiol* 2008; 127: 358-361
29. Schalkwijk CG, Stehouwer CDA. Vascular complications in diabetes mellitus: the role of endothelial dysfunction. *Clin Sci* 2005; 109: 143-159
30. Senen K, Ileri M, Alper A, Yetkin F, Atak R, Hisar I et al. Increased Levels of Soluble Adhesion Molecules E-Selectin and P-selectin in Patients with Cardiac Syndrome X. *Angiology* 2005; 56 (3): 273-277
31. Pasqui AL, Puccetti L, Di Renzo M, Bruni F, Camarri A, Palazzuoli A et al. Structural and functional abnormality of systemic microvessels in cardiac syndrome X. *Nutr Metab Cardiovas* 2005; 15 (1): 56-64
32. Turhan H, Saydam GS, Erbay AR, Ayaz S, Yasar AS, Aksoy Y et al. Increased plasma soluble adhesion molecules; ICAM-1, VCAM-1, and E-selectin levels in patients with slow coronary flow. *Int J Cardiol* 2006; 108: 224-230
33. Bencze J, Kiss RG, Toth-Zsomboki E, Vargova K, Kerecsen G, Korda A, Molnar F, Preda I. Inverse correlation between coronary blood flow velocity and sICAM-1 level observed in ischemic heart disease patients. *Atherosclerosis* 2006; 188 (1): 142-149
34. Yildiz M, Altun A, Ozbay G. Assessment of Arterial Distensibility in Patients with Cardiac Syndrome X. *Angiology* 2007; 58 (4): 458-462
35. Arroyo-Espliguero R, Mollicelli N, Avanzas P, Zouridakis E, Newey VR, Nassiri DK et al. Chronic inflammation and increased arterial stiffness in patients with cardiac syndrome X. *Eur Heart J* 2003; 24: 2006-2011

THiNK DX

UNIQUE PROTECTION. REALIZED.



Lumax 540 VR-T DX – the world's only single-chamber ICD system with advanced AF diagnostics.

At BIOTRONIK we think different.

www.think-DX.com

 **BIOTRONIK**
excellence for life

A pitvarfibrilláció és az orvosok

Atrial fibrillation in reality

ÖSSZEFOGLALÁS A pitvarfibrilláció az orvos mindennapjainak része, munkájának meghatározó szelete. A populáció öregedésével előfordulása egyre gyakoribb, igazi népbetegséggé vált. Dacára a rendelkezésre álló témérdek orvosi bizonyítékon alapuló ajánlásnak, alig van még egy olyan betegség, amelyet ennyire sikertelenül kezelünk. Vajon megoldást nyújtanak-e ebben a betegségben az antikoaguláns és az invazív nonfarmakológias kezelés legfrissebb eredményei? Áthidalhatóak-e azok a tudatlanságból és a mindennapok sikertelenségéből, a gondozás kudarcaiból álló hiátusok, amelyek jelenleg jellemzik gyakorlatunkat?

KULCSSZAVAK antithromboticus kezelés, atrialis fibrilláció, stroke

SUMMARY Atrial fibrillation is a pertinent part of a medical doctor's workload and his/her everyday practice. In spite of evidence based guidelines mounted, there is hardly any other disease which has been treated so ineffectively. One can argue that new achievements such as new oral anticoagulants, or invasive nonpharmacologic approaches may solve problems in this disease. However, is it possible to eliminate deficiencies that currently part of our practice – that is, ignorance and everyday failures in patient care?

KEY WORDS antithrombotic treatment, atrial fibrillation, stroke

Kiss Róbert Gábor

MH Honvédkórház,
Kardiológiai Osztály

LEVELEZÉSI CÍM:

Dr. Kiss Róbert Gábor
MH Honvédkórház,
Kardiológiai Osztály
1134 Budapest,
Róbert Károly krt. 44.

E-mail:

robertgaborkiss@gmail.com

Bevezetés

A pitvarfibrillációt sokszáz éve ismerik az orvosok, diagnózisa hozzátartozik mindennapjainkhoz, ismerjük veszélyeit, kezelési módjait. Titkon azt is tudjuk, hogy a pitvarfibrilláció megjelenése az arra hajlamos betegen egy olyan több éves időszak kezdetét jelenti, melynek során a beteg és az orvos számára is értékes, valamint értékesnek tűnő tevékenységeket fogunk a beteggel közösen végezni, de legtöbbször nem nyerhetünk. Legalábbis ez az a titkos szűgyenfoltt, melyet legtöbbször elfelejtünk közölni a beteggel és akár magunkkal is egy friss esettel való találkozásunk során. A pitvarfibrilláció lefolyása ugyanis csak átmenetileg tiszteli az orvostudományt, ideig-óráig, általában 5-7 évig paroxysmalis formájával találkozunk, lehetőséget kapva a sinusütem helyreállítására, majd újbóli elvesztésére. Ilyenkor beteget, orvost egyaránt a tünetek, kellemetlenségek elhárítására, a beteg jobb életminőségének rendezésére készíti. Ez a készítés azonban a klinikai végpontok, de akár a beteg életbenmaradása szempontjából is igen kétarcú dolog. Gondoljunk csak bizonyos antiarrhythmias gyógyszerek életveszélyes következményeire (pl. kinidin, de sajnos a modern korból is nevezhetnénk meg más szert is). Ezt a paroxysmalis szakaszt követően a permanens pitvarfibrilláció szakasza áll be. Sokszor az östermészet e módon korrigálja az időközben egyre inkább előtérbe kerülő sinuscsomó-betegségeket.

Természetesen vannak új, reményteljes lehetőségek is a horizonton, a pitvarfibrilláció ablációs kezelési formái, melyek igazi tartós hasznát illetően még nem rendelkezünk elegendő tapasztalattal. Mindenesetre ezek a talán heroikusnak tűnő beavatkozások már most is javasolhatóak azon néhány betegünknek, akik pitvarfibrillációtól szenvednek, de máskülönben egészségesek és viszonylag fiatalok. Ez a gyógyítási forma most még alig érinti e ritmuszavarban szenvedő betegeink derékhatát, a multi-morbid és/vagy időskorú pitvarfibrillálókat.

A ritmuszavar kezelése elmulasztásába vetett hit és erőfeszítés távolról sem veszélytelen. Látjuk ezt az AFFIRM tanulmány azon ágán, ahol a sinus ütem helyreállítása volt a cél. Öközöttük – legalábbis számszerűleg – több cardiogen embolia fordult elő, mint a frekvenciakontrollra korlátozott kezelés ágán, mégha ez a tendencia nem is volt statisztikailag szignifikáns. A sinusütemre való törekvés még a mai napig is képest orvost, beteget egyaránt megtéveszteni és hiú reményekbe ringatni. Ennek a tévedésnek – miszerint a sinus ütem helyreállítása elhárítja a cardiogen embolia veszélyét – veszedelmes következménye a tartós orális antikoaguláns kezelés elmaradása.

Meg is érkeztünk a legingoványosabb területre. Jól ismertek azok a tanulmányok, amelyek az orális antikoaguláns kezelés révén a klinikailag a pitvarfibrillációhoz társuló cardiogen emboliaveszélyt 60–70%-os rizikócsökke-

nést elérve hártják el. (Igazából csak azért nem még ennél is hatékonyabban, mert a kezelt betegeknek csak egy részénél mérhető éppen hatékony antikoaguláns effektus.) Vagyis a kötelező és életmentő kezelési forma évtizedek óta előírt. A pitvarfibrillációs betegek legkevesebb kétharmada tartozik az egyértelmű orális antikoaguláns indikációjának csoportjába a klinikai kockázati skálák alapján. A jelenlegi valós helyzet azonban riasztóan kevéssé felel meg az ajánlásoknak. A pitvarfibrilláló betegek kritikusán alulkezelték.

Számos ok van, mely miatt az életmentő kezelés elmarad.

- ▶ A beteg múltó vagy elmulasztott paroxysmusát sem a beteg, sem pedig az orvosa nem veszik komolyan. Számталanszor látjuk, hogy még a klinikai kockázati státus egyértelmű fennállása esetén sem alkalmazunk, kezdeményezünk orális antikoaguláns kezelést az első észlelt vagy ritkán fellépő paroxysmalis pitvarfibrilláció eseteiben. Ide tartoznak a szubklinikus, csak Holter-EKG-val vagy mintegy mellékesen, valamilyen műtét előtt, vagy jogosítvány hosszabbítás esetén észlelt spontán múltó, legtöbbször klinikai panasz nélküli esetek. De ha meg is születik a javaslat, a beteg sokszor saját elhatározásából előbb-utóbb elhagyja a kényelmetlen és veszélyes kumarinkészítményt. Még ennél is kockázatosabb, ha fix adagban, INR ellenőrzés nélkül szedi azt tovább, a terápiás tartományban tartózkodás esélyét minimalizálva, a vérzésre hajlamosítva.
- ▶ Bizonyos interkurrens betegségekre, állapotokra határozva az orvos nem látja biztosítottnak az orális antikoaguláns kezelés biztonságos kivitelezését.
- ▶ A betegnél korábban vérzéses esemény fordult elő (pl. aspirin okozta felső gastrointestinalis vérzés).
- ▶ A betegnél korábban orális antikoaguláns alkalmazása során fordult elő vérzés.
- ▶ A betegnél korábban már megkíséreltek kumarin kezelést, de nem lehetett az INR értéket a terápiás tartományban tartani.
- ▶ A betegnél a kumarin hatására csontvelő depresszió lépett fel.
- ▶ A beteg fragilis, idős, elesésre hajlamos, a traumától tartva nem kezdődik meg az egyébként indikált orális antikoaguláns kezelés.
- ▶ A beteg foglalkozása, életvitele révén van kitéve traumáknak (kaszadőr, kocsmatöltelék, rab, esetleg sportoló).
- ▶ A beteg mentális állapota nem teszi lehetővé, hogy a komplikált orvos–beteg együttműködést, mely a hatékony kumarin kezelés sine qua non-ja, kivitelezze. Nem tud vérvételre járni, nincsen szűrhető vénája, nincsen telefonja, vagy csak egyszerűen nem érti meg a havi INR ellenőrzés és folyamatos dózismódosítás folyamatát, lényegét. Nem képes K-vitamin-tartalmú élelmiszereket felismerni és annak fogyasztását lehetőleg állandó szinten tartani étrendjében. Nem képes alkoholfogyasztási szokásait kontrollálni.
- ▶ A beteg nem hajlandó K-vitamin-antagonistát szedni.

- ▶ Allergiás a kumarin készítményekre.
- ▶ Megkopaszodott a kumarintól.
- ▶ Környezetében megtörtént esetek alapján a kezelést veszélyesnek tartja.
- ▶ Valaki említette neki, hogy a gyógyszere tulajdonképpen patkányméreghez hasonlatos.
- ▶ Saját magát vérzékenységre hajlamosnak itéli.
- ▶ Nem szeretné utazásait, munkakörét, üdülését kiszolgáltatni az INR mérésnek és a kumarinnak.
- ▶ Nem bízik orvosa javaslatában hiszen nem érez semmi betegséget, ami kezelést tenne szükségessé.

Az orális antikoaguláns kezelés jelen tudásunk mellett valóban vérzésveszélyt okoz, ez a kumarinkezeltek között maximum 2% évente. Ez persze 20 év alatt akár 40% is lehet. A pitvarfibrillációban csak akkor indikált az orális antikoaguláns adása, ha a cardiogen embolia veszélye ezt a vérzéses kockázatot jócskán meghaladja. Ez például a CHADS2 score 2 vagy e feletti eseteknél már biztosan igaz. Tehát az orális antikoaguláns kezelés a vérzésveszély ellenére is óriási klinikai haszonnal bír.

Clotting is the patient's fault, but the bleeding is the doctor's fault – szól az amerikai rezidensek közmondása. A mai defenzív érásban kétséges esetben az orvos inkább dokumentálja a kumarinkezelés kivitelezhetetlenségét szerinte alátámasztó mozzanatokat, mintsem, hogy kockázatot és – persze – veszélyeséget vállaljon. Így történetesen, hogy az ACTIVE-A tanulmányban a kumarin indikációval rendelkező pitvarfibrilláló betegek 50%-át találták kumarinkezelésre alkalmatlannak! Ez az 50%-os arány egyébként elég sok más felmérésből is visszaköszön, az előbb felsoroltak gyászos eredményeként.

Eddigiekben megállapíthatja a tisztelt olvasó, hogy a pitvarfibrilláció szégyenletesen alulkezelt betegség, ahol a ritmuszavarnak magának a kezelése alárendelt jelentőségű az embolia prevencióhoz képest. De mi a helyzet azokkal az esetekkel, akik végülis megkapják a javasolt, és az irányelvek szerint kötelező kezelést?

A pitvarfibrilláció miatt kumarint kapó betegek kezelési idejük hány százalékát töltik biztonságban?

A terápiás INR tartományban töltött idő a házi orvosi praxisban 50–55%, a randomizált klinikai vizsgálatokban 57–67%. Ugyanilyen eredményt érnek el a kumarin-gondozópontok is. A point of care eszközzel felszerelt betegek között ez a szám akár a 80%-ot is elérheti jól képzett és jól szituált beteg esetében.

Összességében az a szomorú felezős szabály alkotható, hogy a pitvarfibrilláció miatt egyébként indikált kumarinkezelést jelenleg betegek mintegy fele kapja meg egyáltalán, ők pedig a kezelési idejük mintegy felét töltik terápiás INR tartományban, tehát viszonylagos védelemben. Vagyis minden negyedik beteget tudjuk igazán megvédeni a stroke-tól. Ennek folytán az összes stroke eset mintegy ötöde a pitvarfibrilláció következménye. Hazánkban évente 42 ezer stroke történik, ebből mintegy 8ezer a pitvarfibrilláció sikertelen kezelése miatt. Szóval lenne itt teendő.

Orális antikoaguláns kezelés alternatívái

Az orális antikoaguláns kezelés tegnapig egyenlő volt a kumarin alkalmazásával.

Az orális antikoaguláns kezelésnek nem alternatívája a vérlemezkegátló kezelés sem aspirinnel, sem pedig clopidogrellel (ACTIVE-W). Az aspirin, vagy akár a clopidogrel képes csökkenteni a stroke kockázatát pitvarfibrillálókon és nem pitvarfibrillálókon egyaránt, ez a hatás a cerebralis atherothrombosis prevencióját jelenti és nem a kardiogen embolia prevencióját. A pitvarfibrillációhoz társuló kardiogen embolia által okozott többletkockázat vérlemezkegátlók adása esetén is megmarad.

A ma és a holnap új alternatívát kínál az orális antikoaguláns kezelés lehetőségeit illetően. Az apixaban, a rivaroxaban, mint az aktivált X. faktor orális inhibitorai, valamint a dabigatran, mint orálisan ható közvetlen thrombin inhibitor új korszak megnyílását jelzik. A K vitamin antagonisták szerek, mint az egyetlen hatékony orális antikoagulánsok korszaka lezárul, ha úgy tetszik kibővíteni más, biztonságosabb, hatékonyabb, de főként egyszerűbben alkalmazható szerek sokaságával. A tanulmányok

(RE-LY, ROCKET-AF, AVERROES, ARISTOTLE) superioritást, noninferioritást, jobb biztonságosságot, kevesebb agyvérzést mutatnak, melyik melyiket. Összességében egyértelműen a birtokunkba kerülnek olyan szerek, melyekkel hatékonyabban, kevesebb vesződséggel, biztonságosabban tudjuk pitvarfibrillációs betegeinket kezelni. Olyan esetekben is, ahol kumarinkezelésre nem alkalmas betegeinknek eddig aspirint voltunk kénytelen adni, ezek a szerek biztonságosak és sokkal hatékonyabbak az aspirinnél (AVERROES).

Vagyis igen rövid időn belül félretehetjük azt a lelki-furdalást, mely a pitvarfibrillációban szenvedő betegeink ellátását olykor eddig kísérte: érdemben csaknem minden betegünknek fogunk tudni biztonságos és hatékony kardiogen emboliaprevenciót nyújtani. Az új szerek megjelenésével az orális antikoaguláns kezelés nem lesz többé a kumarin kezelés szinonimája. Az új szerek megjelenésével összefüggésbe hozható legfontosabb áttörés pedig az lesz, hogy az eddig kezeletlenül hagyott, vagy sikertelenül kezelt betegek garmadáját eredményes kezelésbe fogjuk tudni vonni.

Lumax 740
with ProMRI®

World's first

MR Conditional ICD and CRT-D series

triple-chamber ICD

dual-chamber ICD

single-chamber ICD
with complete atrial
diagnostics

single-chamber ICD



NEW

Lumax 740 ICD series with ProMRI®

Solutions for today – innovations for tomorrow

The new Lumax 740 with ProMRI® is the first ever MR Conditional ICD series, offering peace of mind to patients and physicians today and the opportunity for MRI scanning tomorrow.

 **BIOTRONIK**
excellence for life

Anginás panaszt okozó koszorúér-lézió kimutathatósága testfelszíni potenciál térképezéssel

The applicability of body surface potential mapping in detection of coronary artery lesions in patients with angina pectoris

Medvegy Mihály¹
Szűcs Endre²
Szakolczai Krisztina³
Simonyi Gábor¹
Duray Gábor⁴
Bauernfeind Tamás⁴
Préda István^{4,5}

ÖSSZEFOGLALÁS *Bevezetés:* Testfelszíni potenciál térképezéssel (BSPM) depolarizációs eltérések mutathatók ki a non-ST elevációs infarctus (NSTEMI) után. *Célkitűzés:* angina pectoris követően koszorúér-lézió diagnosztizálása olyan esetekben, amikor nincs patológiás EKG-eltérés vagy nekroenzim-szint-emelkedés. *Módszer:* a depolarizáció alatt elektromos potenciál veszteségre utaló BSPM (63 elvezetéses Montréal rendszer) eltérések összevetése a coronarographiás lelettel. *Betegek:* 65 esetben (43 férfi, 35-86, átlag 62 év) volt NSTEMI; 55 esetben (35 férfi, 41-76, átlag 63 év) volt instabil angina; 65 esetben (45 férfi, 40-81, átlag 61 év) volt régebbi nem kivizsgált angina; 22 esetben (13 férfi, 39-68, átlag 57 év) a vizsgálatot megelőzően volt az első angina. 56 egészséges egyén szolgált kontrollként (31 férfi, 26-70, átlag 53 év). Mivel a koszorúér-lézió prevalenciája magas volt (94%), a „likelihood ratio” alapján minősítettük a diagnosztikus értékelést. *Eredmények:* az NSTEMI és instabil angina csoportokban a koszorúér-lézió kimutatásának specifikitása 100-100%, a szenzitivitása 96 és 94%, a likelihood ratio minősítése pedig „nagy” volt. Az anginás anamnézisű csoportban ezek az értékek 86 és 90%, illetve „mérsékelt”, míg az első angina csoportban 33 és 79%, illetve „nincs változás”. *Következtetés:* Az ugyazason régiót érintő ismétlődő szívizom ischaemia BSPM segítségével kimutatható szívizom sérülésekhez vezethet, ezáltal a koszorúér-betegséget is lehet diagnosztizálni.

KULCSSZAVAK testfelszíni potenciál térképezés, angina pectoris, koszorúér-lézió

SUMMARY *Introduction:* The body surface potential mapping (BSPM) is an efficient method to show changes in depolarization period after non-ST elevation infarction (NSTEMI). *Aim:* to detect coronary artery lesions after angina pectoris in cases without pathological ECG alterations and without increase in necroenzyme levels. *Method:* compare the changes in potential losses detected by BSPM (63 lead Montreal system) to coronaria arteriography findings. *Patients:* 65 patients had NSTEMI (43 male, 35-86 y, mean: 62 y), 55 patients had unstable angina (UA) (35 male, 41-76 y, 63 y) and 65 patients had earlier angina (not examined) (45 male, 40-81 y, mean: 61 y) in their case history. In 22 cases our investigation occurred because of first angina pectoris (13 male, 39-68 y, mean 57 y). Fifty-six healthy people served as control (31 male, 26-70 y, mean: 53 y). We used likelihood ratio to define diagnostical evaluation, because of the high prevalence (94%) of coronary artery lesion. *Results:* The specificity of detecting coronary artery lesion in NSTEMI and UA groups were 100-100%, the sensitivity was 96% and 94%, respectively. The likelihood ratio was evaluated “large”. In the angina group these values were 86% and 90%, the likelihood ratio was “moderate”. The numbers in the first angina group turned up 33% and 79% and “no effect”, respectively. *Conclusion:* The repetitive ischemic events in the same region cause myocardial lesions detectable with the help of BSPM, so this method is able to predict coronary artery stenosis.

KEY WORDS body surface potential mapping, angina pectoris, coronary artery lesion

¹Pest Megyei Flór Ferenc Kórház, Kistarcsa
²Semmelweis Egyetem, I. Sz. Női Klinika, Budapest
³Magyar Tudományos Akadémia Központi Fizikai Kutató Intézete, Budapest
⁴Honvédelmi Minisztérium, Állami Egészségügyi Központ, Budapest
⁵Semmelweis Egyetem, Kardiológiai Központ, Budapest

LEVELEZÉSI CÍM:

Dr. Medvegy Mihály
2143 Kistarcsa,
Semmelweis tér 1.
E-mail:
drmedvegy@hotmail.com

Bevezetés

Az ischaemiás szívbetegség (ISZB) világszerte a vezető vagy az egyik vezető halálok, melynek háttérben legtöbbször koszorúér eltérés (CAD) áll, de a mikrocirkuláció zavara is okozhatja (1). A legalarmiózabb megnyilvánulásai az akut coronaria szindrómák. Ezek a heveny szakban hirtelen halálhoz vezethetnek (legtöbbször malignus ritmuszavar révén), illetve a krónikus szakban a kialakult szívizom-károsodásnak van számos szövődménye. Emiatt

mind az amerikai, mind az európai kardiológiai társaságok részletes útmutatókkal szolgálnak a diagnózist és a kezelést illetően (2-3). Az akut coronaria szindrómák felismerése a heveny szakban nem okoz problémát, de egy későbbi időpontban az EKG-n már nem minden esetben látható ischaemiára utaló eltérés. Az akut coronaria szindrómákat megelőzően a CAD még kevésbé okoz EKG-eltérést: angina pectoris is előfordul EKG-eltérés nélkül, sőt sokszor semmiféle figyelmeztető panasz sincs (4). Mindezek indokolják a CAD minél korábbi diagnózisát.

Az aktuálisan kórjelző EKG-eltéréssel, nekroenzim-emelkedéssel nem járó CAD kimutatását sok, különféle vizsgálómódszer célozta meg. Ezek egy része azt vizsgálja, hogy eljut-e a vér a szívizomba (szívizom-scintigraphia, CT-angiographia, coronarographia), megváltozott-e az elektromos tevékenység (elektrokardiológiai vizsgálatok), megváltozott-e a struktúra (MR), illetve a funkcióban, a falmozgásokban van-e változás (echocardiographia). A legtöbb említett vizsgálómódszert fizikai vagy gyógyszeres terheléssel kombinálhatják.

A testfelszíni potenciál térképezés (BSPM) az elektrokardiológiai kutatások egyik fontos eszköze, mivel a BSPM során a tradicionális EKG-elvezetésekhez képest többszörös az elvezetések száma, melyek egy része a mellkas azon pontjain található, ahova a hagyományos EKG-elvezetések nem vagy csak indirekt módon „látnak”. Eből következik, hogy azok a kisebb elektromos eltérések is detektálhatók, melyek egyébként a tradicionális EKG távolabbi elvezetéseit csak minimális mértékben modifikálják (5-10).

Jóllehet a BSPM vizsgálatok már az 1960-as évektől elindultak, az igazán értékes eredményekhez az kellett, hogy a különböző képkötő, labor, neminvazív és invazív kardiológiai vizsgálatok révén lehetségessé vált, hogy a BSPM vizsgálatokat ezen vizsgálatokkal nyert strukturális, funkcionális információkkal összevethessük. Így derült ki, hogy a BSPM alkalmas a régebben lezajlott, EKG-eltéréssel nem járó infarctusok (non-Q infarctusok) diagnosztizálására (11-12), az elektromos potenciál kiesés lokalizálására (13-15).

A BSPM-t CAD detektálására és lokalizálására többen használták. Általában a repolarizációt, ritkábban a depolarizációt vizsgálták, s különféle eredményeket tudtak felmutatni attól függően, hogy milyen „segítséget” vettek igénybe. Voltak, akik csak egyér-betegséget vizsgáltak (16-19), mások occludált koszorúeret próbáltak diagnosztizálni (20). Sokan terheléses vizsgálatot kombináltak

BSPM-mel (21-23). Kihasználták, hogy nitroglycerin aerosol hatásban átmenetileg megváltozhat az elektromos tevékenység (24), sőt a nitroglycerin aerosol olyan változásokat eredményezhet a pitvarok elektromos tevékenységében is, mely alkalmas a CAD kimutatására (kedvezőbb eredményeket értek el, mint „hagyományos” terheléses EKG-val) (25). Többféle BSPM eltérés egyidejű értékelését is ki lehetett használni a koszorúér-lézió lokalizálásában (26).

Jelen vizsgálatunkban azt mérjük fel, hogy a non-Q infarctusban elektromos potenciál veszteségre utaló több módszer együttes felhasználásával a BSPM milyen statisztikai értékkel tudja prognosztizálni a szignifikáns koszorúér-léziót anginát követő esetekben, ahol aktuálisan a nyugalmi EKG alapján ez nem állapítható meg, és a vizsgálat idejében szívizom nekroenzimszint-emelkedés sincs.

Módszer

„Montreal” rendszerű 63 elvezetéses mapping rendszert (ProCardio 5) használtunk (27). Azokat az elsősorban kvalitatív és kvantitatív depolarizációs eltéréseket kerestük, melyek alkalmasak a régebben lezajlott, de az EKG-n Q hullámot nem mutató szívizom-infarctusok diagnosztizálására. Ezen eltérések megállapításakor figyelembe vettük a szívizom aktivációs sorrendjét és a szívizom elektromos történéseinek testfelszínre történő vetülési helyét. A kvalitatív eltérések fő szempontja az izopotenciál térképeken minden esetben látható minimum érték elülső testfélre kerülési ideje, helye és értéke, míg a kvantitatív is jól értékelhető numerikus paraméterek esetében a depolarizáció alatti legnagyobb maximum és minimum viszonya adott kórjelző értékeket (1. táblázat). Ezen jelek valamelyikének fennállásakor szignifikáns (>75%) koszorúér-szűkületet tételeztünk fel, s az eredményeket a

1. táblázat

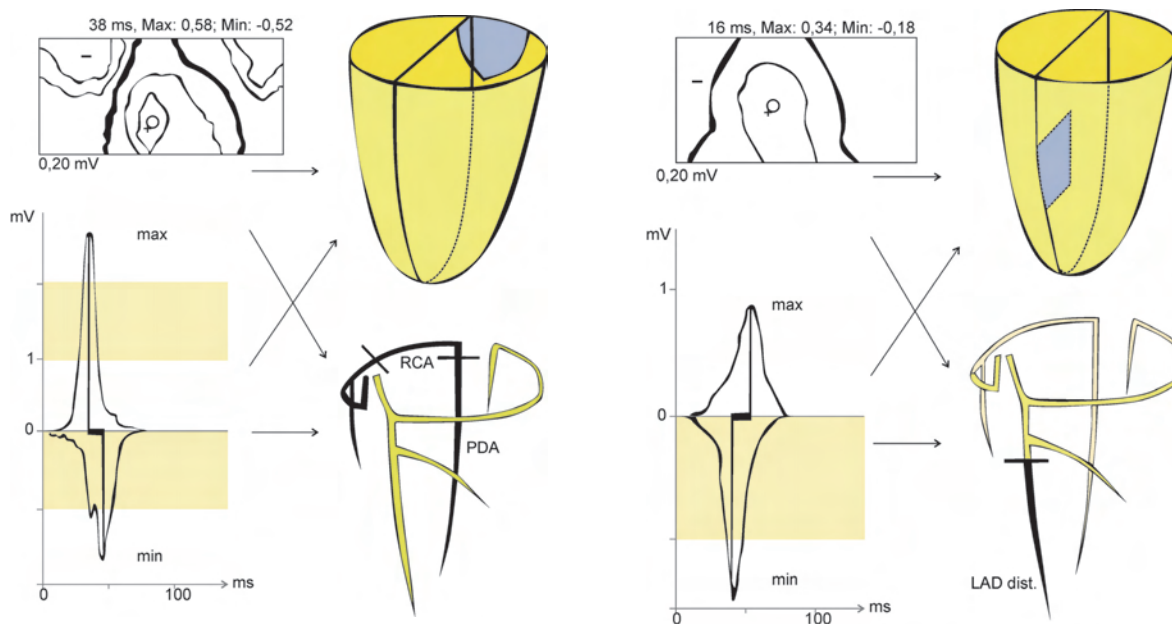
A depolarizáció alatti isopotenciál térkép eltérések, melyek elektromos potenciál veszteségre és annak lokalizációjára utalnak

ELSŐSORBAN KVALITATÍV ELTÉRÉSEK

Már kezdettől az elülső testfélén (annak felső részén) van a minimum	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Fent és jobb oldalon → felső antero- és midseptal régió ▶ Fent és bal oldalon → antero-paraseptal régió
A normálnál korábban (11-22 ms) jelenik meg a minimum az elülső testfélén és -0,22 mV-nál nem negatívabb	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Felülről (az előző időpillanatú térkép alapján) → középső anterosseptal régió ▶ Alulról → középső inferoseptal régió
Normál időben (23-30 ms) lesz elől a minimum, de	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Kiterjedt háti pozitivitás látható → csúcsi anterosseptal régió ▶ Összefüggő alsó negativitás látható → csúcsi inferoseptal régió
Késve (31-40 ms) jön előre a minimum és	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Felül összefüggő a negativitás → középső/basalis anterosuperior régió ▶ Csak a legnagyobb maximum lezajlása után → középső/basalis posterolaterál régió ▶ Sokáig megmarad a jobb felső régióban → basalis inferior régió

KVANTITATÍV ELTÉRÉSEK (NUMERIKUS PARAMÉTEREK)

A legnagyobb maximum és minimum érték hányadosa (Max/Min)	<ul style="list-style-type: none"> ▶ ≤0,6 → anterior régiók ▶ ≥1,25 → inferior/posterior régiók
A legnagyobb maximumtól a legnagyobb minimumig eltelt idő (Timeshift)	<ul style="list-style-type: none"> ▶ ≤4 ms → anterior régiók ▶ ≥8 ms → inferior/posterior régiók



1. ábra

2 példa arra, hogyan tudja detektálni és lokalizálni a testfelszíni potenciál térképezés (BSPM) a depolarizációs eltérések alapján az elektromos potenciál kiesést, illetve a koszorúér-károsodást. Az izopotenciál térképeken a bal felső sarokban lévő ms érték a QRS kezdetétől eltelt időpillanatot jelenti. A vastagabb izopotenciál vonal a zero potenciállok helyét jelöli, az izopotenciál vonalok közti értékkülönbséget, illetve az aktuális maximum és minimum értékeket a térkép mellett számszerűen megadjuk, a maximum és minimum helyét „+”, ill. „-” jellel feltüntetjük.

A Max/Min görbe a legnagyobb maximumok és minimumok időbeli változását mutatja, melyből számítható az egész depolarizáció alatti legnagyobb maximum és minimum érték hányadosa (Max/Min) és időkülönbsége (Timeshift) (lásd 1. táblázat). Bal oldalon a BSPM eltérések inferobasalis potenciál kiesésre és ennek hátterében a hátsó leszálló koszorúér (PDA) (jobb koszorúér dominancia esetében akár már a jobb koszorúér /RCA/) léziójára utalnak: az izopotenciál térképen a késői jobb-elülső minimum sokáig „időz” egy helyen. A Max/Min érték $>1,25$, a Timeshift >8 ms. Jobb oldalon a BSPM eltérések középső anteroseptális elektromos potenciál veszteségre és a bal anterior leszálló koszorúér distalis léziójára (LAD dist) utalnak: az izopotenciál térképen hátulról és felülről már a 16. ms-nál előre és jobb oldalra került a kis negativitású (-0,18 mV) minimum. A Max/Min érték $<0,6$, a Timeshift <-4 ms.

coronarographiás vizsgálattal diagnosztizált szignifikáns koszorúér-lézióval vetettük egybe. Mivel már eleve különösen veszélyeztetett betegcsoportot vizsgáltunk amiatt, hogy lehetőleg minél több BSPM-mel vizsgált beteg kerüljön coronarographiás vizsgálatra (csak a coronarographia megtörténte esetén vontuk be betegeinket a vizsgálatba), a vizsgálatban értékelt betegeknél a CAD prevalenciáját is magasnak vártuk. Emiatt nemcsak a szenzitivitást, specificitást értékeltük, hanem a prevalenciát is figyelembe vevő, a vizsgált csoportban a bekövetkezés valószínűségét jelző valószínűségi hányadost (likelihood ratio) is.

A vizsgált betegek csoportosítása az ischaemiás anamnézis figyelembe vételével történt. A BSPM vizsgálat idején a betegeknél több, mint 24 órája nem volt anginájuk, s nem volt emelkedett nekroenzim értékük, illetve a nyugalmi EKG-n sem nekrozisra utaló depolarizációs eltérés, sem ischaemiára utaló repolarizációs eltérés [$\geq 0,1$ mV ST eltérés, mély ($\geq 0,2$ mV) negatív T-hullám vagy a QRS amplitúdó 1/2-ét meghaladó magas pozitív T-hullám] nem volt.

- ▶ 65 esetben (43 férfi, kor: 35-86, átlag 62 év) bizonyított volt vagy egy régebben lezajlott vagy aktuálisan szubakut infarctus. A régebbi infarctusok non-Q infarctus megjelöléssel szerepeltek, a szubakut infarctusok esetében nem-ST elevációs myocardialis infarctust (NSTEMI) észleltünk – a továbbiakban ezt a csoportot NSTEMI csoportként értékeltük;
- ▶ 55 esetben (35 férfi, kor: 41-76, átlag 63 év) volt vagy régebben, vagy az aktuális felvételekor dokumentált ischaemiás repolarizációs eltérés nekroenzim emelkedés nélkül – instabil angina csoport;
- ▶ 65 esetben (45 férfi, kor: 40-81, átlag 61 év) már régebben is voltak anginának megfelelő (nem kivizsgált) panaszok;
- ▶ 22 esetben (13 férfi, kor: 39-68, átlag 57 év) a vizsgálatot megelőzően volt az első angina.
- ▶ 56 egészséges (neminvazív kardiológiai kivizsgálás és 1 éves utánkövetés alapján mondtuk ki) egyén szolgált negatív kontrollként (31 férfi, kor: 26-70, átlag 53 év).

2. táblázat

Az elektromos potenciál veszteségre utaló testfelszín térkép eltérések (BSPM jel) klinikai értéke a coronarographiával bizonyítható szignifikáns koszorúér-léziók kimutatását illetően

BETEGCSOPORT	BETEG-SZÁM	KOSZORÚÉR-LÉZIÓS ESET	BSPM JEL		SE %	SPEC %	VALÓSZÍNŰSÉG HÁNYADOS		
			VALÓDI	ÁL			POZ	NEG	HATÁS
NSTEMI	65	64	63	0	96	100	>10	0,04	Nagy
Instabil angina	55	53	50	0	94	100	>10	0,06	Nagy
Több angina	65	59	53	1	90	86	6,42	0,12	Mérsékelt
Első angina	22	19	15	2	79	33	1,18	0,64	Nincs

Eredmények

A CAD prevalenciája a várakozásnak megfelelően magas volt (94%). Az egyes betegcsoportokban a CAD kimutatásának statisztikai értékeiben különbségeket észleltünk. A NSTEMI és az instabil angina csoportokban a koszorúér-lézió kimutatás specificitása 100–100%, a szenzitivitása 96 és 94%, a likelihood ratio minősítése pedig „nagy” volt. Az anginás anamnézisé csoportban ezek az értékek 86 és 90%, illetve „mérsékelt”, míg az első angina csoportban 33 és 79%, illetve „nincs hatás” (2. táblázat).

Az egészséges csoportban is találtunk 7 esetben BSPM eltéréseket (12,5%).

Megbeszélés

Az ugyazazon régiót érintő ismétlődő szívizom-ischemia olyan szívizom-sérülésekhez vezethet, melyek BSPM segítségével kimutathatók a depolarizáció alatt, így a koszorúér-betegséget is lehet diagnosztizálni. Ezt tapasztaltuk lezajlott NSTEMI, lezajlott instabil angina után, illetve már kisebb mértékben az anginás csoportban, akikenél régebben is voltak anginás panaszok, de esetleg nem lettek megfelelően kivizsgálva. Ugyanakkor az első angina után még nem feltétlenül következik be depolarizációs változás, ezt jelezték a csoport statisztikai mutatói (szenzitivitás: 79%, specificitás 33%, valószínűség hányados hatása: nincs hatás). Ez alapján el kell fogadnunk, hogy a BSPM nem alkalmas az első anginát követően a koszorúér állapotának a megítélésére.

Megállapítható, hogy olyan esetekben is detektálható elektromos potenciál kiesés, amikor szívizom nekroenzim eltérés nem volt bizonyított. Ennek egyik oka lehet az, hogy nem vagy nem a megfelelő időben történt a labor

mintavétel, míg a másik lehetőség, hogy a tartós szívizom ischaemia következtében fokozatosan alakult ki a minor elektromos potenciál veszteség.

Miért található az egészséges csoportban viszonylag magas ál-positivitás? A minor elektromos potenciál veszteség BSPM-mel történő kvalitatív lokalizálása részben az alapján történt, hogy az izopotenciál térképeken látható minimum pont mikor és milyen értékkel kerül az elülső testfélre. Egészségeseknél ez az elülső minimum megjelenés a jobb kamra elülső szabad fal depolarizációjának a befejezésekor történik – jobb kamrai áttörésnek, idegen szóval „right ventricular breakthrough”-nak nevezik. Kóros esetekben viszont ez a minimum megjelenés időben és értékben megváltozhat, mert valamely régió elektromos potenciál vesztesége „felülvezérelheti”, s mi éppen ezt használjuk ki a minor elektromos potenciál veszteség diagnosztizálására. Például, ha az anteroseptalis régiók elektromos potenciál vesztesége áll fenn, a minimum előbb kerül át a jobb oldalra, ha viszont a posterior régiók kiesése történik, akkor késik a minimum előre kerülése. Ugyanakkor más ok miatt is változhat a jobb kamrai áttörés ideje, például a jobb kamra (akár relatív) hypo- vagy hyperplasiája miatt. Hasonló okkal magyarázhatjuk az egészséges egyének EKG-vizsgálata során azt a jelenséget, hogy különböző egyéneknél a mellkasi elvezetésekben az átmeneti zóna nem pontosan ugyanott található. Ezen viszonylag nagy BSPM álpozitivitás miatt nem ajánljuk a vizsgált módszert egészségesek szűrésére.

Milyen következtetéseket vonhatunk le vizsgálatainkból a BSPM jövőbeni szerepére az ischaemiás szívbetegség diagnosztikájában? Figyelembe véve a rendelkezésre álló eredményeket, melyek szerint a koszorúér-revaszkularizáció okozta elektromos változások is követhetők BSPM-mel (28-30), vizsgálataink alapján is valószínűsíthető, hogy a jövőben a BSPM vizsgálatokkal az esetleges re-stenosiszt is lehet diagnosztizálni, azaz a re-coronagraphia indikációjában lehet szerepe.

Irodalom

1. Medvegy M, Simonyi G, Medvegy N, Pécsvárady Zs. Non-ST elevation myocardial infarction: a new pathophysiological concept could solve the contradiction between accepted cause and clinical observations. *Acta Phys Hung* 2011; 98 (3):252-261.
2. Anderson JL, Adams DC, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE Jr, Chavey WE II, Fesmire FM, Hochman JS, Levin TN, Lincoff AM, Peterson ED, Theroux P, Wenger NK, Wright RS. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina / non – ST – elevation myocardial infarction – executive summary: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina /

- Non-ST-Elevation Myocardial Infarction): developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, American College of Physicians, Society for Academic Emergency Medicine, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:652-726.
3. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernández-Avilés F, Fox KAA, Hasdai D, Ohman EM, Wallentin L, Wijns W. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007; 28:1598-1660.
 4. Martínez-Ríos MA, DaCosta BCB, Cecena-Seldner FA, Gensini GG. Normal electrocardiogram in the presence of severe coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1970; 25: 320-324.
 5. Préda I, Bukosza I, Kozmann Gy, Antalóczy Z. Felületi EKG térképezés. *Orv Hetil* 1978; 119: 3125-3126.
 6. Préda I, Bukosza I, Kozmann Gy, Székely Á, Antalóczy Z. Surface potential distribution on the human thoracic surface in left bundle branch blocks. *Jap Heart J* 1979; 20: 7-21.
 7. Préda I, Kozmann Gy, Antalóczy Z. Distribution of heart potentials on the human thoracic surface and their possible relationship with cardiac activation sequence in left fascicular and left bundle branch blocks. *Model and Measurements of the Cardiac Electric Field*. Ed: E Schubert. Plenum Press, New York, 1982; 205-218.
 8. Préda I. Testfelületi EKG térképezés (surface mapping) klinikai alkalmazása, MTA doktori értekezés, 1990.
 9. Flowers NC, Horan LG. Body surface potential mapping. In: Zipes DP, Jalife J (eds) *Cardiac electrophysiology. From cell to bedside*, Saunders Co, Philadelphia. 1995; 1049-1067.
 10. Medvegy M, Duray G, Pintér A, Préda I. Body Surface Potential Mapping: Historical Background, Present Possibilities, Diagnostic Challenges. *ANE* 2002; 7: 140-51.
 11. Hirai M, Ohta T, Kinoshita A, Tayaama J, Nagaya T, Yamada K. Body surface isopotential maps in old inferior myocardial infarction undetectable by 12 lead electrocardiogram. *Am Heart J* 1984; 108: 975-982.
 12. Osugi J, Ohta T, Tayaama J, Takatsu F, Nagaya T, Yamada K. Body surface isopotential maps in old inferior myocardial infarction undetectable by 12 lead electrocardiogram. *J Electrocardiol* 1984; 17: 55-62.
 13. Medvegy M, Préda I, Nadeau RA, Savard P, Pintér A, Trambly G, Nasmith JB, Nadeau RA. New Body Surface Isopotential Map Evaluation Method to Detect Minor Potential Losses in Non-QWave Myocardial Infarction. *Circulation* 2000; 101 (10): 1115-1121.
 14. Medvegy M, Savard P, Pintér A, Tremblay G, Nasmith JB, Palisaitis D, Duray G, Préda I, Nadeau RA. Simple quantitative body surface potential map parameters in the diagnosis of remote Q wave and non-Q wave myocardial infarction. *Can J Cardiol* 2004; 20(11): 1109-1115.
 15. Medvegy M, Nadeau R, Szűcs R, Szokolczai K, Simonyi G, Bauernfeind T, Szedlák M, Savard P, Palisaitis D, Préda I. Diagnosis and discrimination of remote antero- and inferoseptal non-Q wave myocardial infarctions with body surface potential mapping. *Can J Cardiol* 2008; 24: 53-55.
 16. Green LS, Lux RL, Haws CW. Detection and localization of coronary artery disease with body surface mapping in patients with normal electrocardiograms. *Circulation* 1987; 76(6): 1290-1297.
 17. Horan LG, Sridharan MR, Flowers NC, Killam HA. A basis for determining body surface potential patterns attributable to single-site coronary arterial occlusion. *J Electrocardiol* 1989; 22:99-106.
 18. Tseng YZ, Hsu KL, Chiang FT, Lo HM, Hwang JJ, Lai LP, Lin JL, Tseng CD. Characteristic findings of body surface potential map during ventricular repolarization in patients with coronary heart disease. *Jpn Heart J* 1999; 40(4): 391-404.
 19. Sobieszczanska M, Jagielski J, Rusiecki L, Kustrzycki W, Oczko J. ST-T isointegral patterns in the patients with single-vessel coronary artery disease. *Int J Bioelectromagnetism* 2003; 5:282-3.
 20. Sridharan MR, Horan LG, Hand RC, Orander PC, Killam HAW, Flowers NC. Use of body surface maps to identify vessel site of coronary occlusion. *J Electrocardiol* 1989; 22(Suppl):72-81.
 21. Préda I, Kozmann Gy, Kékes E, Antalóczy Z. Terheléses precordialis mapping. *Cardiol. Hung* 1984; 13:259-265.
 22. Montague TJ, Witkowski FX, Miller RM, Johnstone DE, MacKenzie RB, Spencer CA, Horacek BM. Exercise Body Surface Potential Mapping in Single and Multiple Coronary Artery Disease. *Chest* 1990; 97:1333-42.
 23. Hanninen H, Takala P, Makijarvi M, Montonen J, Korhonen P, Oikarinen L, Simelius K, Nenonen J, Katila T, Toivonen L. Recording locations in multichannel magnetocardiography and body surface potential mapping sensitive for regional exercise-induced myocardial ischemia. *Basic Res Cardiol* 2001; 96:405-14.
 24. Szűcs E, Szokolczai K, Simonyi G, Bauernfeind T, Pintér A, Préda I, Medvegy M. Diagnostic value of body surface potential mapping in assessment of the coronary artery lesion after angina pectoris and without repolarization changes on the ECG. *J Electrocardiol*. 2010; 43(4):326-335.
 25. Medvegy M, Szűcs E, Bauernfeind T, Duray G, Simonyi G, Molnár F, Major L, Paksy A, Szokolczai K, Préda I.: Nitroglycerin tesztel érzékenyített testfelszíni potenciál térképezés a koszorúér státusz megítélésében instabil coronaria syndromában. *Cardiol. Hung* 2003; 33(suppl):A7.
 26. Bauernfeind T, Préda I, Szokolczai K, Szűcs E, Kiss RG, Simonyi G, Kerecsen G, Duray G, Medvegy M. Diagnostic value of the left atrial electrical potentials detected by body surface potential mapping in the prediction of coronary artery disease. *Int J Cardiol* 2011; 150:315-318.
 27. Savard P, Ackaoui A, Gulrajani, R, Nadeau RA, Roberge FA, Guardo R, Dubé B. Localization of cardiac ectopic activity in man by a single moving dipole: Comparison of different computation techniques. *J Electrocardiol* 1985; 18:211-22.
 28. Préda I, Balogh I, Szilvási I, Kékes E, Berentey E, Antalóczy Z. Comparative evaluation of the effect of balloon dilatation by exercise precordial mapping and exercise 201-thallium scintigraphy. *Cor et Vasa* 1990; 32:457-463.
 29. Préda I, Nadeau RA, Savard P, Hamel D, Palisaitis D, Shenasa M, Nasmith J. (1994) QRS alterations in body surface potential distributions during percutaneous transluminal coronary angioplasty in single-vessel disease. *J Electrocardiol* 1994; 27: 311-322.
 30. Medvegy M, Préda I, Nadeau R, Savard P, Pintér A, Tremblay G, Nasmith J, Palisaitis D, Sándor Gy. Alterations of depolarisation pattern detected by body surface potential mapping due to different revascularisation methods. *JACC* 1998; 31(Supplement C):20C.

A multidetektoros CT szerepe az akut mellkasi fájdalom diagnosztikájában

Role of multidetector computed tomography in the diagnostics of acute chest pain

ÖSSZEFOGLALÁS Napjainkban az akut mellkasi fájdalom differenciáldiagnosztikája a sürgősségi ellátás egyik legnagyobb kihívása. A sürgős fizikális és EKG-vizsgálaton kívül számos képalkotó eszköz segítheti a gyors és pontos diagnózist. A legnagyobb diagnosztikus kihívás az életveszélyes mellkasi kórképek, az ACS, a pulmonalis embolia és az aortadissectio kizárása. A legnagyobb problémát a közepes-alacsony rizikójú betegek jelentik, akiknél az ACS gyors kizárása csak valamilyen képalkotó vagy terheléses vizsgálattal lehetséges. A képalkotó eljárások közül újabban kiemelkedik a CT coronaria-angiographia, mely a közepes rizikójú betegekben nagy negatív prediktív erővel képes kizárni az ACS-t. A modern multidetektoros CT-berendezések lehetővé teszik a koszorúerek mellett az egész mellkas kontrasztos leképezését is együlésben (az ún. triple-rule-out vizsgálatot), mellyel az esetek nagy részében felismerhető vagy kizárható az ACS, pulmonalis embolia vagy aortadissectio is. A jelenleg elérhető CT-technológia képességeinek határait feszegetik a triple-rule-out protokollok. Várható azonban, hogy a berendezések következő generációjának elterjedésével a vizsgálatok a betegek még szélesebb körében elvégezhetőek lesznek és alacsony sugárterheléssel fognak járni. Amennyiben ez megvalósul a mellkasi fájdalom kivizsgálása lényegesen egyszerűbb lesz a jelenlegi, bonyolult és hosszadalmas eljárásnál.

KULCSSZAVAK akut coronaria szindróma, computertomographia, aortabetegségek, pulmonalis embolia, akut mellkasi fájdalom

SUMMARY One of the most challenging tasks of emergency medicine nowadays is the differential diagnosis of acute chest pain. Beside the immediate physical examination and ECG there are several imaging modalities aiding the rapid and accurate diagnosis. The utmost problem is the low-medium risk patient in whom the ruling out of the acute coronary syndrome is only possible with exercise or imaging tests. A new emerging imaging modality is CT coronary angiography that has excellent negative predictive power to rule out acute coronary syndrome in medium risk patients. The modern, multidetector CT scanners are not only capable of coronary imaging but also are able to scan the entire thorax in the same time, ruling out or confirming acute coronary syndrome, pulmonary embolism and aortic dissection (also known as triple-rule-out scan). The CT technology available today is hard pressed by triple-rule-out protocols. It is expected though that the arrival of the next generation scanners will enable us to extend acute CT coronary angiography to more patients and reduce its radiation dose. If these developments indeed materialize the diagnostics of acute chest pain will be significantly simpler than the current, complicated and long procedure.

KEY WORDS acute coronary syndrome, computed tomography, aortic diseases, pulmonary embolism, acute chest pain

Kerecsen Gábor

MH Honvédkórház,
Kardiológia Osztály,
Pozitron Diagnosztika
Központ

LEVELEZÉSI CÍM:

Dr. Kerecsen Gábor
MH Honvédkórház,
Kardiológia Osztály,
Pozitron Diagnosztika
Központ
1134 Budapest,
Róbert Károly krt. 44.
E-mail:
kerecseng@gmail.com

Akut mellkasi fájdalom

A sürgősségi osztályon mellkasi fájdalommal jelentkező betegek gyakori és nehéz diagnosztikai problémát jelentenek. Az Egyesült Államokban, ahol hasonló epidemiológiai adatok rendelkezésre állnak és megbízhatóak, a sürgősségi osztályon történő vizsgálatok második leggyakoribb oka a mellkasi fájdalom. Az sürgősségi ellátással kapcsolatos kártérítési perekben legnagyobb summát a mellkasi fájdalom hátterében észre nem vett transmuralis

myocardialis infarctus miatt ítélték meg, de ebben az összehasonlításban előkelő helyen szerepelt az aorta-aneurysma-ruptura is (1).

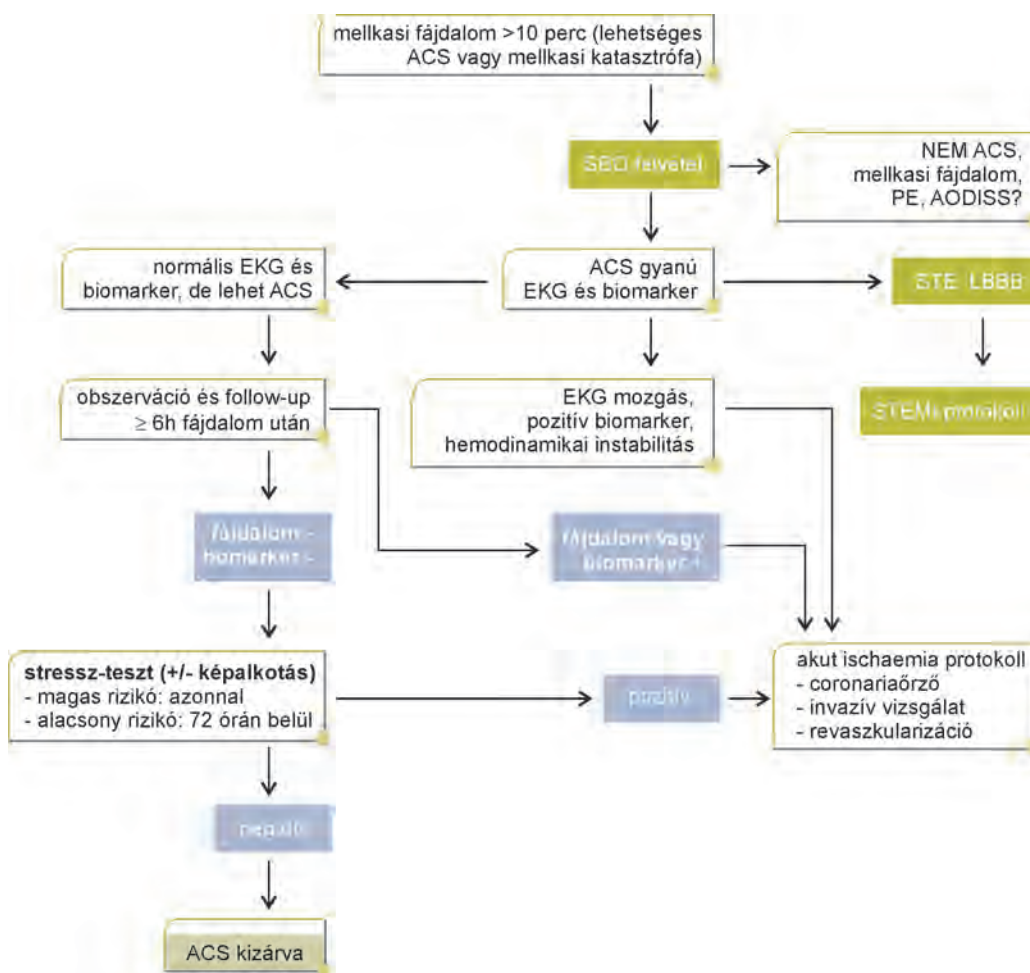
A diagnosztikus tevékenység legfőbb célja a mellkasi fájdalom esetén az, hogy az életveszélyes betegségeket: akut coronaria szindrómát (ACS), pulmonalis emboliát és az aortadissectiót elkülönítsük a kevésbé veszélyes okoktól. A leggyakoribb életveszélyes ok kétségkívül az ACS, mely jelentkezik az általában könnyen diagnosztizálható ST-elevációs myocardialis infarctusként, de a nagyobb di-

agnosztikus kihívást jelentő nem ST-elevációs myocardialis infarctus vagy instabil angina formájában is. Noha mára a korszerű eszközök és az orvosi tudás fejlődése kapcsán az életveszélyes állapotok felismerése legtöbbször sikerül, de az esetek egy nem elhanyagolható részében hibás döntés születik. Nemrégiben több, mint 10 000 eset vizsgálata kapcsán kiderült, hogy a 889 myocardialis infarctusban szenvedő beteg közül 2,1%-ot otthonába küldték a sürgősségi osztályról és nem jártak jobban az instabil anginában szenvedők sem (996 beteg, 2,3%). (2). Nem szabad elfelejteni az érem másik oldalát sem, mégpedig azt, hogy a mellkasi fájdalommal jelentkező betegek nagy száma, a hibás döntésektől való félelem és a jelenleg rendelkezésre álló vizsgálatokkal járó idő és költségek igen nagy emberi és anyagi erőforrásokat kötnek le sürgősségi ellátással foglalkozó intézményekben. Nyilvánvaló tehát, hogy a jelenleg elterjedt diagnosztikus eljáráshoz képest egyszerűbb és pontosabb módszer egyaránt szolgálná a betegek és az ellátók érdekeit is.

A beteg vizsgálata

A mellkasi fájdalommal jelentkező betegnél természetesen első lépésként az anamnézisfelvétel, fizikális vizsgálat, majd EKG és cardialis biomarker vizsgálat történik. A típusos mellkasi fájdalom, a pulmonalis pangás, a jelentős mértékű ST-deviáció és a pozitív biomarkerek az esetek nagy részében egyértelműen segítenek felismerni a súlyos betegséget, de a hagyományos algoritmusnak ismeretek a korlátai is.

A myocardialis infarctusok kb. 22%-ban atípusos a mellkasi fájdalom (3) és hozzávetőlegesen a myocardialis infarctusok 1-6%-ban, illetve az instabil anginák kb. 4%-ban normális az EKG (4). Tehát a hagyományos, egyszerűen elérhető diagnosztikus eszközök nem mindig elégségesek. A cardialis biomarkerek közül a troponinok elterjedése a mindennapi gyakorlatban nagy mértékben könnyítette az ACS kizárását, de a hagyományos assay-k még a nagy kiterjedésű myocardialis infarctusokban is csak késleltetetten, az esemény kezdete után 6-8 órával válnak po-



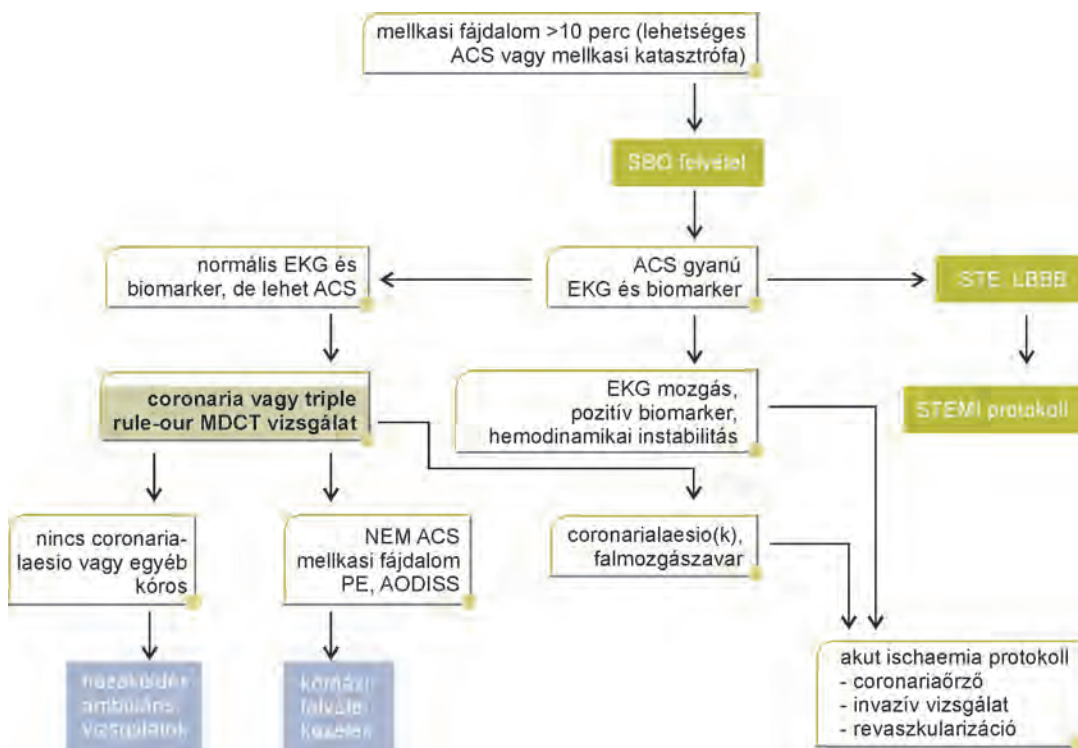
1. ábra

Az akut mellkasi fájdalom miatt a sürgősségi osztályra kerülő betegek kivizsgálásának jelenlegi folyamata (ACS: akut coronaria szindróma; PE: pulmonalis embolia; AO DISS: aortadissectio; SBO: Sürgősségi Betegellátó Osztály; STE: ST-eleváció; STEMI: ST-elevációs myocardialis infarctus; LBBB bal Tawra-szár blokk)

zítívá (5). Emiatt a mellkasi fájdalom esetén negatív iniciális EKG és biomarkerek esetén 6-8 órás megfigyelésre van szükség és csak ezután zárható ki a nem ST-elevációs myocardialis infarctus. Újabban a nagy érzékenységu „high-sensitivity” vagy „ultrasensitive” troponin vizsgálatok hamarabb és nagyobb érzékenységgel képesek jelezni a myocardium károsodását (6), de még ezekkel a drága tesztekkel is szükséges 3 órás várakozási idő a kizárás előtt (7). Természetesen a szívizomsejtek necrosisával még nem járó instabil anginában szenvedő betegek esetében nem támaszkodhatunk a cardialis biomarkerekre, hiszen azok csak akkor válnak pozitívá, mikor szövetmennyiségként bekövetkezik az a myocardialis infarctus, melyet éppen elkerülni igyekeztünk.

A mellkasi fájdalommal jelentkező beteg sürgősségi kivizsgálásakor (1. ábra) két kulcsfontosságú pillanat van a döntési algoritmusban. Az első akkor, amikor az iniciális kivizsgálást végző orvos lehetőleg az első 30-40 perc alatt eldönti, hogy felmerül-e az ACS, pulmonalis embolia illetve aorta dissectio gyanúja vagy ezek valószínűsége alacsony és a gyors hazabocsajtást kell a további vizsgálatokkal megcélozni. Amennyiben a pulmonalis embolia vagy aortadissectio akár halvány gyanúja is felmerül, azok kizárása szükséges, melyet általában a D-dimer mellett képalkotó vizsgálattal lehet a leghatékonyabban kivitelezni. Ez leggyakrabban mellkasi CT-angiographiás vizsgálatot jelent, mely jól kivitelezve együlésben kizárja a pulmonalis emboliát és az aorta mellkasi szakaszának dissectióját.

Amennyiben a pulmonalis embolia és az aortadissectio nem valószínű, alapvetően három csoportba sorolhatjuk a mellkasi fájdalommal jelentkező betegeket. Az első, magas rizikójú csoportban nyilvánvaló az ACS a magas cardiovascularis rizikó, típusos mellkasi panaszok, látványos EKG-eltérések és pozitív biomarkerek alapján. Ezek a betegek kórházi felvételre és csaknem mindig invazív vizsgálatra kerülnek. A másik, alacsony kockázatú csoportban az életkor, rizikófaktorok hiánya, az atípusos panaszok, negatív EKG és biomarkerek alapján könnyen kizárható az ACS. A harmadik, közepes rizikójú csoport jelenti a legnagyobb diagnosztikus problémát. Ezek a betegek általában 40-60-as éveikben járnak, legfeljebb néhány rizikófaktoruk azonosítható, mellkasi fájdalmuk gyakran atípusos, vagy bizonytalanul írják le azt és nyilvánvaló ischaemiás EKG-eltérések sem láthatók. Általában, legalábbis kezdetben a biomarkerek is negatívak. Ebben a közepes rizikójú csoportba tartozik a sürgősségi centrumban jelentkező betegek körülbelül 28%-a (8). Ezek közül a közepes rizikójú betegek közül kerülnek ki leggyakrabban a hibásan diagnosztizált esetek, és ezért itt van szükség a legalaposabb kivizsgálásra. A sürgősségi kivizsgálás második kulcsfontosságú momentumja ezeknél a betegeknél érkezik el, a hazabocsajtás, az orvosi figyelem megszüntetése előtt. Az ischaemiaprovokációs vizsgálatok mellett a képalkotó vizsgálatoknak lehet nagy szerepe a diagnosztikus erő növelésében ebben a fontos pillanatban is. Az ACS kizárásának hatékony eszköze az egyszerű terheléses EKG-vizsgálat vagy a lényegesen érzékenyebb



2. ábra

Az akut mellkasi fájdalom miatt a sürgősségi osztályra kerülő betegek alternatív kivizsgálási folyamata a szerző javaslatára alapján (ACS: akut coronaria szindróma; PE: pulmonalis embolia; AO DISS: aortadissectio; SBO: Sürgősségi Betegellátó Osztály; STE: ST-eleváció; STEMI: ST-elevációs myocardialis infarctus; LBBB bal Tawra-szár blokk)

terheléses myocardium-scintigraphia. A mellkasröntgen-vizsgálat fényt deríthet pneumoniára, pneumothoraxra, bordatörésre, de általában negatív. Az echocardiographia értékes információt nyújthat ezekben az esetekben, de az ACS kizárásában nem teljes értékű. Gyorsan kivitelezhető és robosztus módszer a multidetektoros CT-vizsgálat, melynek elvégzésével együlésben, rövid idő alatt és reprodukálhatóan felismerhető az ACS-hez vezető coronariaplakkruptura vagy -szűkület. Először röviden áttekintem a mellkasi fájdalom diagnosztikájában hagyományosan alkalmazott noninvazív vizsgálmódszereket, majd a multidetektoros CT-k elterjedésével nyíló új lehetőségeket is.

Echocardiographia

Nyugalmi echocardiographia

Elvégzése javasolható közepes rizikójú, mellkasi fájdalom miatt sürgősségi ellátásra szoruló betegekben. Előnye az, hogy felhívhatja a figyelmet a mellkasi fájdalomhoz vezető, nem ischaemiás okokra (pulmonalis embolia, aorta dissectio, pericarditis), azonban ezek kizárása a rendelkezésre álló, portábilis transthoracalis készülékekkel nem mindig lehetséges. A segmentalis falmozgászavar és/vagy csökkent systolés funkció jelezheti az akut ischaemiát, azonban kis kiterjedésű, nem transmuralis myocardialis infarctus vagy instabil angina esetén az echocardiographia sokszor nem informatív (9). Valószínűleg ezzel magyarázható, hogy a közepes rizikójú populációban elvégzett validációs vizsgálatok igen változatos negatív (57–98%) és pozitív (31–100%) prediktív értéket találtak a myocardialis infarctus detektálására vonatkozóan. Az echocardiographia ritkán diagnosztikus instabil anginában, amikor a segmentalis falmozgászavar általában hiányzik. Amennyiben falmozgászavart észlelünk az esetek nagy részében nem állapítható meg, hogy az friss, vagy régebbi. Az echocardiographia pontosságán a vizsgálattal párhuzamosan adott ultrahangos kontrasztanyag javíthat (10), de ez a módszer részben költségei, részben a klinikai tapasztalat hiánya miatt nem tudott igazán elterjedni.

Stressz-echocardiographia

Ez a módszer megnövelheti a szegmentális falmozgászavarok kimutatásának érzékenységét, ezzel javítva a vizsgálat negatív prediktív erejét (91–96%) (11). A módszer hátránya, hogy jó minőségű műszert és tapasztalt vizsgálatot igényel, melyet munkaidőn kívül, illetve nagy betegszám esetén nehéz és költséges biztosítani. Nagy dózisu dobutamin adása esetén számolni kell myocardialis infarctus kialakulásával is (12).

Terheléses EKG-vizsgálat

Az egyszerű futószalag terhelés igen értékes, könnyen kivitelezhető, olcsó módszer, melyet az európai és amerikai szív társaságok is első választandó módszerként javasolnak az alacsony-közepes rizikójú betegek hazabocsátása előtt, ha a nyugalmi EKG és a biomarkerek negatívak 6-8 órával a felvételt követően is (5, 7, 13). Magas negatív

prediktív érték várható, amennyiben a beteg állapota a futószalagon való gyaloglást lehetővé teszi, az alap EKG-eltérések nem teszik értékelhetlenné a vizsgálatot és a beteg gyógyszeres kezelése a megfelelő szívfrekvencia elérését nem akadályozza. Amennyiben a beteg rizikója alacsony, a vizsgálat 24-72 órával a hazabocsátás után is elvégezhető.

Sajnos, a futószalag-terhelésre a betegek egy jelentős része a fenti okokból nem alkalmas, és maga a vizsgálat általában csak az ACS, illetve coronariastenosis kizárását teszi lehetővé. A mellkasi fájdalom alternatív okainak kizárására a vizsgálat előtt ugyanúgy szükség van. A munkaidőn kívül érkező, nagyszámú beteg esetén a vizsgálat indikációjának eldöntése és gyors kivitelezése jelentős szervezést ún. „mellkasi fájdalom teamek” felállítását igényli.

Terheléses myocardium perfúziós vizsgálat (MPI)

A legtöbbször ^{99m}Tc -sestamibi vagy ^{99m}Tc -tetrofosmin radiofarmakonokkal kivitelezett általában terheléses SPECT vizsgálat elsősorban az Amerikai Egyesült Államokban terjedt el, ahol a sürgősségi osztályokon leggyakrabban használatos myocardium képalkotó vizsgálat. Számos, nagy betegszámmal dolgozó validációs vizsgálat adatai alapján az ACS kizárásában igen magas a negatív prediktív értéke (kb. 99%) (14). Előnye a vizsgálatnak, hogy a regionális perfúziós zavar kimutatása mellett a bal kamra systolés funkciójáról is információt nyerhetünk, valamint a terheléses EKG-nál jóval nagyobb szenzitivitásra és specificitásra számíthatunk, különösen a terheléses EKG-vizsgálatot nehezen értékelhetővé tévő nyugalmi EKG eltérések (pl. bal Tawara-szár blokk) esetén (14). Gyógyszeres, általában dipyridamol vagy dobutamin adásával végzett terhelés is lehetséges, mely a fizikai terhelésre nem alkalmas betegeknek is egyszerűen kivitelezhető. Lehetőség van a panaszok fennállása esetén nyugalmi MPI végzésére is. Ilyenkor tekintettel arra, hogy a ^{99m}Tc az injekció időpontjában fennálló perfúziós viszonyokat rögzíti a képalkotás akár később, a beteg állapotának stabilizálása után is elvégezhető és a panaszok alatt fennálló perfúziós viszonyokat pillanatfelvétellel láthatjuk a képeken. Amennyiben perfúziódefektust találtunk, panaszmentesen végzett újabb injekció után információt kaphatunk arról, hogy a defektus régi myocardialis infarctus, vagy eltűnése esetén, akut ischaemia következménye-e (15). A terheléses vizsgálathoz hasonlóan magas negatív prediktív értékkel (97%) számolhatunk a nyugalmi MP-vizsgálat esetén is, amely legalább is az amerikai viszonyokat figyelembe véve költséghatékonyak is bizonyult, tekintettel arra, hogy sok invazív coronarographiát és hospitalizációt el lehetett kerülni az alkalmazásával. Sajnos, az izotópos módszerek esetén is számolnunk kell limitációkkal.

Diagnosztikus hátrány, hogy a myocardium perfúziós viszonyain és a bal kamra systolés funkcióján túli információt nem nyújt a vizsgálat, így a fájdalom nem ischaemiás okainak kizárásához más képalkotó vizsgálatra van szükség. Figyelembe véve a vizsgálat összetettségét, a sugárzó radiofarmakon szükségességét és a képalkotáshoz szüksé-

ges speciális, nem portabilis SPECT kamerát, amelyhez a beteget oda kell szállítani, a hazai viszonyok között az eljárás munkaiigényesnek és költségesnek tekinthető. Magyarországon – ahol a sürgősségi ellátás nem mindig olyan centrumokban zajlik, ahol nukleáris diagnosztikai lehetőség rendelkezésre áll – a módszer nem terjedt el. Hátránya az eljárásnak, hogy a vizsgálat során a betegnél sugárterheléssel kell számolni, melynek effektív dózisa attól függően, hogy történik-e nyugalmi vizsgálat is körülbelül 6,7–14,6mSv (16). A beadott izotóp rövid ideig a beteggel foglalkozó ellátószemélyzetet is terheli(17).

Mágneses rezonancia képalkotás (MRI)

A korábban tárgyalt, elterjedt vizsgálati módszerekhez képest kevés tudományos adat áll rendelkezésre az MRI akut mellkasi fájdalomban betöltött diagnosztikus szerepéről. A gadolinium kontrasztanyag beadásával végzett perfúziós és „late enhancement”, valamint cine képeken végzett falmozgászavar analízis alapján az akut mellkasi fájdalom miatt vizsgált betegeknél az ACS-t 94%-os negatív prediktív értékkel volt képes kizárni a szív-MR-vizsgálat (18). A vizsgálat rutinszerű használhatóságának megítéléséhez további adatokra van szükség. Potenciális előnye a vizsgálatnak, hogy az egész mellkas képalkotására lehetőség van, így a non-cardialis mellkasi szindrómák, például az aorta dissectio kizárására is lehetőség van. Hátrány lehet a hosszú vizsgálati idő, a költséges, kevés sürgősségi ellátóhelyen rendelkezésre álló berendezés és az, hogy a pacemakert, illetve más, nem „MRI safe” protéziseket viselő betegeknél nem végezhető el a mérés.

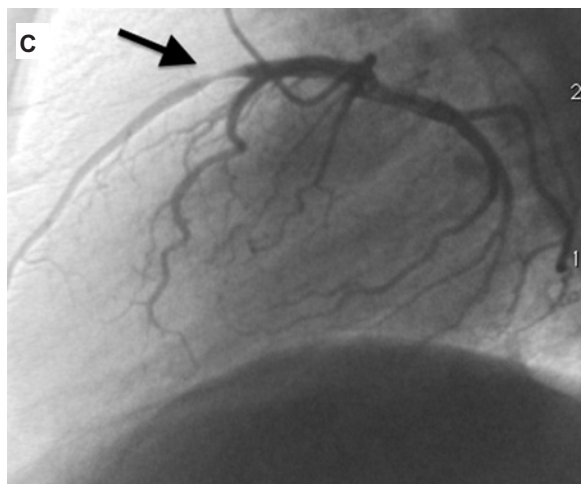
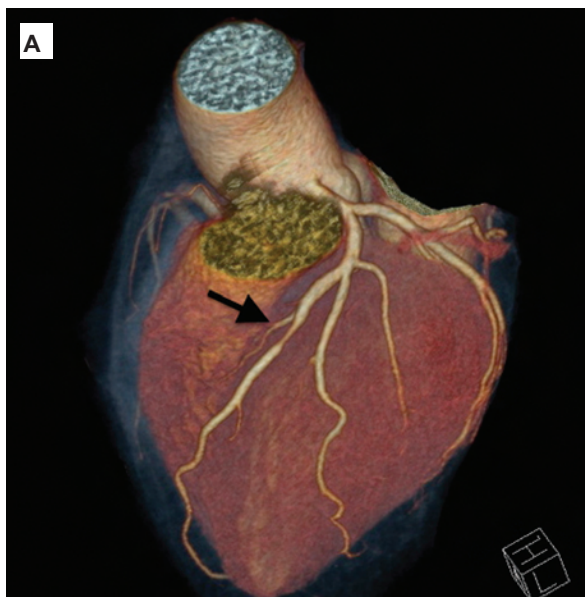
Multidetektoros Computer Tomographia (MDCT) az ACS kizárásában

A CT limitációja, hogy a megfelelő képminőséghez általában alacsony szívfrekvencia szükséges, készüléktől függően 60–80/min, amely eléréséhez gyakran béta-blokkoló adására van szükség. További hátrány, hogy kontrasztanyag adására és ionizáló sugárzásra is szükség van a vizsgálat elvégzéséhez. Limitációnak tekinthető, hogy egyelőre noha a magyarországi sürgősségi ellátóhelyek nagy része rendelkezik CT berendezéssel, azonban ez ritkán modern, 64 vagy annál nagyobb szeletszámú készülék, mellyel lehetséges a rutinszerű neminvaszív coronaria-angiographia.

A hátrányok figyelembevételével is igen kecsegtető a sürgősségi ellátók számára egy olyan képalkotó eljárás, mely fizikai vagy gyógyszeres terhelés nélkül a jelenlegi módszereknél lényegesen gyorsabban és legalább olyan pontosan képes kizárni az akut coronaria szindrómát. Az akut mellkasi fájdalom miatt vizsgált betegek közül a legnagyobb problémát jelentő közepes rizikójú csoportban lehet a leghasznosabb az MDCT-vizsgálat. Számos vizsgálatban tesztelték a módszer használhatóságát. *Hoffmann és munkatársai* 103, akut mellkasi fájdalom miatt vizsgált, negatív iniciális EKG-val és biomarkerekkel rendelkező

betegnél végeztek sürgősen CT coronaria-angiographiát, melynek eredménye ezután titokban maradt. A betegeket a hagyományos algoritmus szerint vizsgálták, és a diagnosztikus adatok és az 5 hónapos utánkövetés alapján értékelték, hogy megállapítható volt-e az ACS. Az volt az eredmény, hogy ha a CTCA nem talált coronariaszűkületet vagy atheroscleroticus plakkot, akkor teljes mértékben kizárható volt az akut coronaria szindróma (negatív prediktív érték 100%) és az utánkövetés során sem volt esemény (20). Hasonló kialakítású, nagyobb betegszámú (n=368) vizsgálat volt a ROMICAT, melyben hasonló eredmény született, a szenzitivitás és a negatív prediktív érték egyaránt 100%-nak bizonyult (21). A betegek 50%-nál sem coronariaszűkület, sem plakk nem ábrázolódt, így ezeknél azonnal kizárható lett volna az ACS. A két-éves utánkövetés során a teljesen negatív, tehát atheroscleroticus eltéréseket nem mutató betegeknél súlyos cardiovascularis esemény nem történt (MACE 0%) (22), azaz a negatív CT coronaria-angiographia 2 éves „ACS-mentes garanciát” adott, ahogy a szerzők fogalmaznak. Egy másik szerzőcsoport 568 beteget vizsgált hasonló módon, a felvételt követően gyorsan elvégzett coronaria-CT-angiographiával. Az eredmény itt is 100%-os negatív prediktív érték volt. *Goldstein és munkatársai* 197 beteget randomizáltak CTCA-ra vagy hagyományos kivizsgálásra. Azt találták, hogy mindkét módszer 100%-ban biztonságos volt. CTCA alapján a betegek 75%-át azonnal haza lehetett küldeni, így a CT-csoportban a kivizsgálással töltött idő szignifikánsan alacsonyabb volt (3.4 h), mint a hagyományos kivizsgálási csoportban (15.0 h)(23). Ezenkívül még több kisebb vizsgálatban hasonló következtetésre jutottak a szerzők. Összefoglalva elmondható, hogy a közelmúltban végzett, általában egy centrumos vizsgálatok alátámasztották, hogy a mellkasi fájdalommal sürgősségi osztályra kerülő, közepes rizikójú betegeknél a coronaria-CT-angiographia gyors és biztonságos módszer az ACS kizárására. Ezt tükrözi, hogy a friss európai ACS vezérfonalba is bekerült a CT, pontosan ebben az indikációban (IIa) (7). A már folyamatban lévő, multicentrikus, nagy betegszámú ROMICAT II vizsgálat megjelenése további erősítheti ezt az ajánlást.

A mellkasi fájdalom miatt végzett rutinszerű CT-angiographia elleni legerősebb érv a 64 szeletes berendezések első generációjával végzett vizsgálatoknál tapasztalható relatíve magas sugárterhelés, mely egyes vizsgálóhelyek esetén meghaladta a 15 mSV értéket (24). Természetesen a vizsgálatot alkalmazó orvosok és a készülékek gyártói is folyamatosan fejlesztik azokat a módszereket, melyekkel ezek a magas értékek az elfogadható 5 mSV alatti értékekre csökkenthetők. Az EKG függő csőáram modulációval, az arra alkalmas betegeknél a 100 ill. 80 kV csőfeszültség alkalmazásával, a szekvenciális (step and shoot) képalkotási protokollokkal és az újabb gyors CT berendezésekkel elérhető a rutinszerű, 2-4 mSv körüli effektív dózissal végzett coronaria-CT-angiographia (25). A jelenleg még nem elterjedt iteratív rekonstrukciós képalkotási algoritmusoktól további, jelentős dóziscsökkenés várható (26). Nem irreális tehát az a várakozás, hogy a közeljövőben a CTCA során a beteg által elszenvedett dózis



3. ábra

A: CT coronaria-angiographiás kép. 44 éves férfi-beteg élete első mellkasi fájdalma után készült a képalkotás. Vizsgálatakor panaszmentes, negatív nyugalmi EKG-val és biomarkerekkel. A nyíl a súlyos LAD stenosisra mutat.

B: CT coronaria-angiographiás kép. Maximális intenzitás projekció (MIP). A nyíl a súlyos LAD stenosisra mutat.

C: Invazív coronaria-angiographiás kép ugyanarról a betegről. A nyíl a súlyos LAD stenosisra mutat.

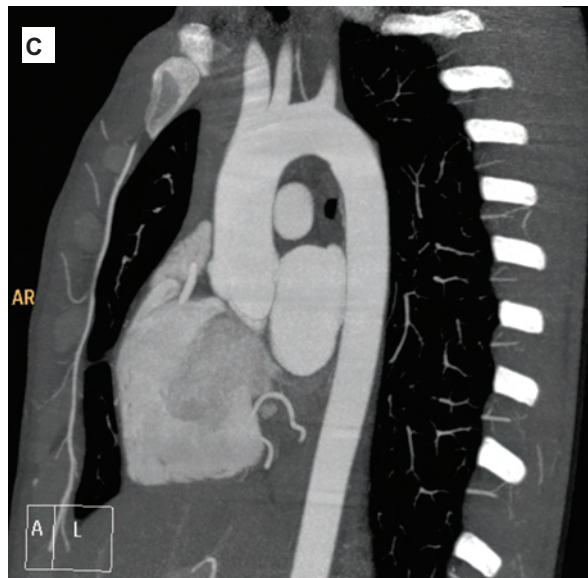
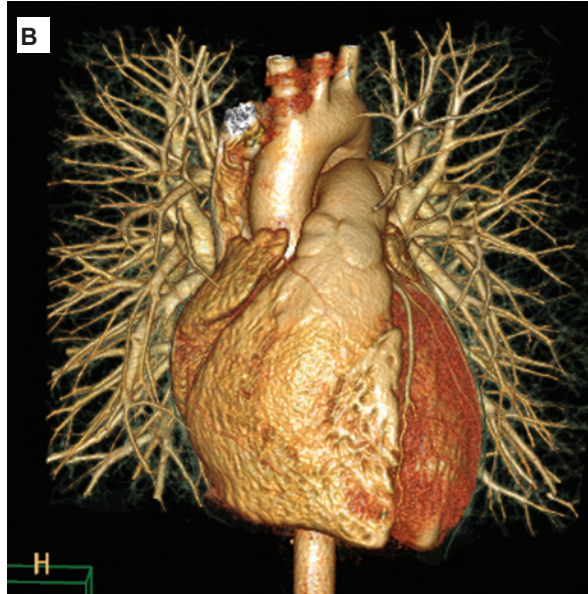
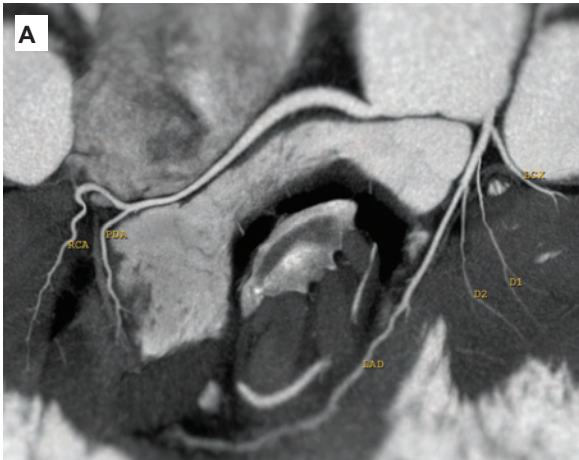
a már szűrővizsgálat (pl. mammographia) céljából végzett vizsgálat során is elfogadott 1 mSv alatti értékre (27) csökkenthető (3. ábra).

Triple-rule-out mellkas-CT

A CT-vizsgálat régóta a nem ischaemiás mellkasi katasztrófák gyanúja esetén leggyakrabban használt, és legalább közepes klinikai gyanú esetén az (egyik) első választandó eljárás. Pulmonalis embolia esetén az alacsony rizikójú, negatív D-dimerrel rendelkező esetek kivételével lényegében minden betegnél elvégzendő a kontrasztos MDCT vizsgálat (28). A vizsgálat mind a kórkép kizárására, mind fennállásának bizonyítására megfelelő eljárás. Aortadissectio esetén is a leggyakrabban használt és a transoesophagealis echocardiographia mellett az első választandó képalkotó eljárás a kontrasztos CT-vizsgálat

(29). Kézenfekvő a gondolat, hogy a coronariák vizsgálatát egyesítsük a pulmonalis ágrendszer és a mellkasi aorta vizsgálatával és így egy kontrasztanyag-bólus adásával és néhány perc alatt zárjuk ki vagy erősítsük meg a mellkasi fájdalom hátterében lehetséges legveszélyesebb betegségeket. Ez az úgynevezett „triple-rule-out” vizsgálat, mely három struktúrát, a coronariákat, a pulmonalis ágrendszert és a mellkasi aortát egyszerre vizsgálja (4. ábra).

Ahhoz, hogy a coronariák vizsgálatához is megfelelően magas felbontóképességgel az egész mellkas térfogatát, elégséges gyorsasággal tudjuk vizsgálni, az új, legalább 64 szeletes technológiára van szükség, de ez az alkalmazás még a leggyorsabb CT-berendezéseket is próbára teszi. Az egyik fontos követelmény, hogy az egész mellkasról rövid idő alatt felvétel készüljön; ez részben a légzésvisszatartás hossza, részben a kontrasztanyag-bólus mennyisége miatt fontos. Ezt annál könnyebb elérni, minél szélesebb a detektorsor, azaz minél több „szeletes” a CT. Az akut mell-



4. ábra

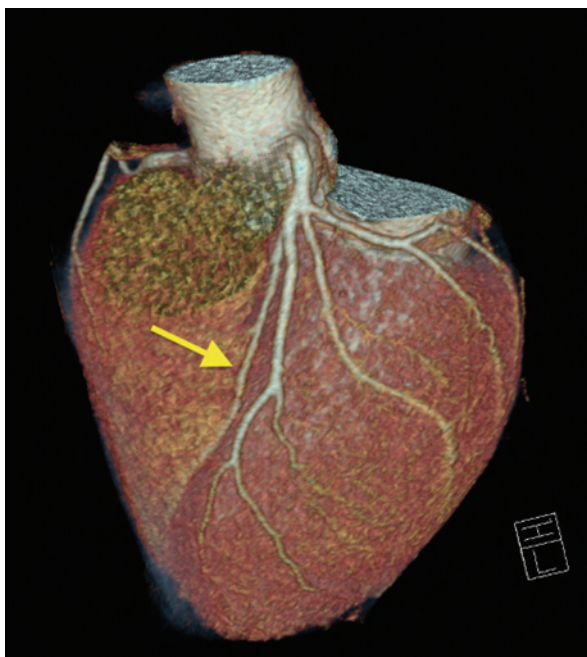
A: Triple-rule-out CT coronaria-angiographiás kép. 53 éves beteg mellkasi fájdalommal. A coronariákon sem szűkület, sem atherosclerosisra utaló jelek nem láthatóak.

B: Triple rule-out CT angiographia. A pulmonalis ágrendszer 3D képe alapján a pulmonalis embolia kizárható.

C: Triple-rule-out CT angiographia. Az aorta MIP (maximal intensity projection) képe alapján a mellkasi aorta dissectiója kizárható. (Köszönöm Maurovich-Horvat Pálnak a triple-rule out képeket)

kasi fájdalommal vizsgálandó betegeknél, különösen pulmonalis embolia gyanúja esetén általában magas a szívfrekvencia. Hogy ennek ellenére a coronariákról diagnosztikus, mozgási műtermékmentes képek készülhessenek, ahhoz jó időbeli felbontóképesség szükséges. A két feltételnek nehéz egyszerre megfelelni, mert a széles detektor-sor nagy tömeget jelent, melyet nehéz nagy sebességgel forgatni a beteg körül. Klasszikus, első generációs 64 szeletes CT-berendezéssel több vizsgálat történt ebben az alkalmazásban. *White és munkatársa* 69 beteget vizsgált 16 detektoros CT-vel és noha a „triple-rule-out” CT az esetek többségében értékes diagnosztikus eljárásnak bizonyult 2 betegnél nem ismerte fel a később invazív angiographiával szignifikánsnak bizonyuló szűkületet (30). A 64 szeletes CT már jobban teljesített, 55 betegből csak 1 esetben bizonyult a képanyag mozgási műtermékek miatt értékelhetetlennek és a vizsgálat 9 coronariaszűkület mellett korrektül diagnosztizált 10 pulmonalis embóliát és egy aorta-

dissectiót is (31). 32 detektoros, kettős fókuszponttal rendelkező dual-source CT-vel, melynek időbeli felbontása 83 ms 109 betegből összesen 9 esetben nem volt a vizsgálat értékelhető. 3 esetben nem tudta a beteg visszatartani a léghést és 6 esetben túl rövid volt a kontrasztanyag-bólus, de mozgási műtermék miatt értékelhetetlen vizsgálat nem volt. A szenzitivitás 98%, a negatív prediktív érték 100%-nak bizonyult és 10 esetben pulmonalis embolia, 6 esetben aortadissectio került felismerésre az egyéb mellkasi betegségek, például pneumonia, pleuralis fluidum mellett. Ezt a jó eredményt 15,1 mSV medián effektív sugárdózissal sikerült elérni (32). Az új 64 detektoros dual-source (75 ms időbeli felbontás) vagy 128 detektoros két fókuszponttal rendelkező, illetve 320 detektoros egy fókuszponttú, single-source CT-készülékekről kevés a klinikai adat, de az valószínű, hogy a technológiai fejlődés még kevesebb értékelhetetlen vizsgálatot és alacsonyabb sugárdózist eredményez. A helikális vizsgálat sugárterhelése 320 sze-



5. ábra

Fiatal, mellkasi panaszok miatt vizsgált nő CT coronaria-angiographiás képe. A nyíl az inter-ventriculáris septum izomzatában, intramyocardialisan futó bal első leszálló (LAD) ágra mutat. A dual-source berendezéssel 80 kV-os, step and shoot protokollal végzett CT-vizsgálat „dose length product”-ból számítható effektív sugárdózisa 0,55 mSv volt.

letes CT-vel 7–14 mSv közötti értéknek adódott, de a válogatott beteganyag szívfrekvenciája alacsony volt (33). A szekvenciális (step and shoot) metodikával végzett vizsgálatok során, a protokollt az alacsony sugárterhelésre kihegyező szerzők igen alacsony dózisokról számoltak be (2–3,3 mSv) (34). Probléma, hogy az egyforrású, széles detektorsorral, sok szelettel rendelkező CT-berendezések időbeli felbontása egyelőre 135–175 ms, amely azt jelenti, hogy a 80/min-nél nagyobb szívfrekvenciájú betegeknél a vizsgálat sokszor a coronariák szempontjából korlátozottan értékelhető (5. ábra).

A triple-rule-out CT a mai modern CT-technológia alkalmazása mellett elérte azt a pontosságot, hogy alkalmazásával az akut mellkasi fájdalommal sürgősségi kivizsgálásra kerülő betegek jelentős részében kiváltsa az egyéb vizsgálatokat. Javasolható, hogy az olyan betegeknél, ahol pulmonalis embolia és aortadissectio is felmerül, mint lehetséges diagnózis, ilyen triple-rule-out protokollal vizsgáljuk, amennyiben rendelkezésre áll gyors, 64 vagy annál nagyobb szeletszámú készülék és a betegek nem tachycardak, illetve vissza tudják tartani a lélegzetüket kb. 20 másodpercig. Kérdéses, hogy milyen módon válogassuk ki azokat a betegeket, akiknél az egész mellkast leképező triple-rule-out protokollt alkalmazunk és kik azok, akiknél elégséges a kevesebb sugár- és kontrasztanyagdózsit igénylő coronaria-CT-angiographia elvégzése. Erre vonatkozóan több vizsgálat van folyamatban. Nem nehéz elképzelni a jövőt, amikor a sürgősségi osztályon a mellkasi fájdalommal jelentkező betegnél szinte automatikusan CT-vizsgálatot fogunk kérni és legfeljebb azon fogunk gondolkodni, hogy az egész mellkas vagy külön a szív képalkotását kérjük-e.

Irodalom

1. Vukmir RB. Medical malpractice: managing the risk. *Med Law*, 2004; 23(3):495-513.
2. Pope J.H, et al. Missed diagnoses of acute cardiac ischemia in the emergency department. *N Engl J Med*, 2000; 342(16):1163-70.
3. Lee TH, et al. Acute chest pain in the emergency room. Identification and examination of low-risk patients. *Arch Intern Med*, 1985; 145(1):65-9.
4. Slater DK, et al. Outcome in suspected acute myocardial infarction with normal or minimally abnormal admission electrocardiographic findings. *Am J Cardiol*, 1987; 60(10):766-70.
5. Anderson J.L, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non ST-Elevation Myocardial Infarction): developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons: endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *Circulation*, 2007; 116(7):e148-304.
6. Reichlin T, et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med*, 2009; 361(9):858-67.
7. Hamm C.W, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2011.
8. Meyer MC, Mooney RP, Sekera AK. A critical pathway for patients with acute chest pain and low risk for short-term adverse cardiac events: role of outpatient stress testing. *Ann Emerg Med*, 2006; 47(5):435 e1-3.
9. Lewis WR. Echocardiography in the evaluation of patients in chest pain units. *Cardiol Clin*, 2005; 23(4):531-9, vii.
10. Tong KL, et al. Myocardial contrast echocardiography versus Thrombolysis In Myocardial Infarction score in patients presenting to the emergency department with chest pain and a nondiagnostic electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol*, 2005; 46(5):920-7.
11. Geleijnse ML, et al. Safety and prognostic value of early dobutamine-atropine stress echocardiography in patients with spontaneous chest pain and a non-diagnostic electrocardiogram. *Eur Heart J*, 2000; 21(5):397-406.
12. Lewis WR, et al. Acute myocardial infarction associated with dobutamine stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*, 1997; 10(5):576-8.
13. Erhardt, L, et al. Task force on the management of chest pain. *Eur Heart J*, 2002; 23(15):1153-76.

14. Varetto T, et al. Emergency room technetium-99m sestamibi imaging to rule out acute myocardial ischemic events in patients with nondiagnostic electrocardiograms. *J Am Coll Cardiol*, 1993. 22(7):1804-8.
15. Udelson JE, et al. Myocardial perfusion imaging for evaluation and triage of patients with suspected acute cardiac ischemia: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2002; 288(21):2693-700.
16. Einstein AJ, et al. Radiation dose to patients from cardiac diagnostic imaging. *Circulation*, 2007; 116(11):1290-305.
17. Kurtaran A, et al. (Radiation exposure in the surrounding of patients after 201Tl myocardial scintigraphy). *Nuklearmedizin*, 1997; 36(1):29-31.
18. Cury RC, et al. Cardiac magnetic resonance with T2-weighted imaging improves detection of patients with acute coronary syndrome in the emergency department. *Circulation*, 2008; 118(8):837-44.
19. Preda I, Kerecsen G, Maurovich-Horvat P, Nem-invazív coronaria-angiographia sokszeteles komputertomográfiával. *LAM*, 2007; 17(8-9):555-563.
20. Hoffmann U, et al. Coronary multidetector computed tomography in the assessment of patients with acute chest pain. *Circulation*, 2006; 114(21):2251-60.
21. Hoffmann U, et al. Coronary computed tomography angiography for early triage of patients with acute chest pain: the ROMICAT (Rule Out Myocardial Infarction using Computer Assisted Tomography) trial. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 53(18):1642-50.
22. Schlett CL, et al. Prognostic value of CT angiography for major adverse cardiac events in patients with acute chest pain from the emergency department: 2-year outcomes of the ROMICAT trial. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2011; 4(5):481-91.
23. Goldstein J.A, et al. A randomized controlled trial of multi-slice coronary computed tomography for evaluation of acute chest pain. *J Am Coll Cardiol*, 2007; 49(8):863-71.
24. Hausleiter J, et al. Estimated radiation dose associated with cardiac CT angiography. *JAMA*, 2009; 301(5):500-7.
25. Fink C, et al. Radiation dose at coronary CT angiography: second-generation dual-source CT versus single-source 64-MDCT and first-generation dual-source CT. *AJR Am J Roentgenol*, 2011; 196(5):W550-7.
26. Moscariello A, et al. Coronary CT angiography: image quality, diagnostic accuracy, and potential for radiation dose reduction using a novel iterative image reconstruction technique-comparison with traditional filtered back projection. *Eur Radiol*, 2011; 21(10):2130-8.
27. Hendrick RE. Radiation doses and cancer risks from breast imaging studies. *Radiology*, 2010; 257(1):246-53.
28. Torbicki A, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2008; 29(18):2276-315.
29. Erbel R, et al. Diagnosis and management of aortic dissection. *Eur Heart J*, 2001; 22(18):1642-81.
30. White CS, et al. Chest pain evaluation in the emergency department: can MDCT provide a comprehensive evaluation? *AJR Am J Roentgenol*, 2005; 185(2):533-40.
31. Johnson TR, et al. ECG-gated 64-MDCT angiography in the differential diagnosis of acute chest pain. *AJR Am J Roentgenol*, 2007. 188(1):76-82.
32. Johnson TR, et al. Dual-source CT for chest pain assessment. *Eur Radiol*, 2008; 18(4):773-80.
33. Hein PA, et al. Initial experience with a chest pain protocol using 320-slice volume MDCT. *Eur Radiol*, 2009; 19(5):1148-55.
34. Durmus T, et al. Low-dose triple-rule-out using 320-row-detector volume MDCT—less contrast medium and lower radiation exposure. *Eur Radiol*, 2011; 21(7):1416-23.

Bal kamrai ingerlés lehetőségei a cardialis reszinkronizációs kezelés során

Left ventricular stimulation methods in cardiac resynchronisation therapy

Duray Gábor Zoltán
Szabó Albin
Kósa Éva
Vámos Máté

ÖSSZEFOGLALÁS A cardialis reszinkronizációs kezelés (CRT) jelentősen javítja a szívelégtelen betegek terhelhetőségét és prognózisát csökkent bal kamrai ejekciós frakció, bal Tawara-szár blokk és széles QRS komplex esetén. A CRT alkalmazása során alapvető a megfelelő bal kamrai ingerlés kivitelezése. Közleményünk összefoglalja az elektróda beültetése során felmerült gondokat és a bal kamrai ingerlés céljára alkalmazható különböző módszereket.

Kimutattuk, hogy a CRT beültetésre kerülő szívelégtelen betegek esetében a betegek 70%-ában legalább 3 sinus coronarius oldalág lehet alkalmas bal kamrai elektróda beültetésére. Az elsőként választott oldalágba 71%-ban lehetséges az elektróda beültetése, függetlenül a választott oldalágtól. Az elektróda beültetésének főbb akadályai: sikertelen elektródabevezetés, elektródainstabilitás a kiválasztott pozícióban és magas ingerküszöb. Alternatív oldalágba történő elektródabeültetés jelentősen hosszabb beültetési és átvilágítási idővel jár, de nem befolyásolja a CRT kezelésre adott választ. A beültetési paraméterek, beültetési sikerarány és a klinikai válasz nem függ attól, hogy volt-e korábban defibrillátora vagy pacemakere betegünknek. Megemlítünk alternatív elektróda beültetési módszereket valamint az elektromos repozicionálás lehetőségét is. A reszinkronizációs kezelés gyenge pontját az elektródakomplikációk jelentik, leggyakrabban a bal kamrai elektróda miatt kerül sor ismételt műtétre. Az elektródabeültetést segítheti és a késői szövődmények számát csökkentheti az újabban elérhetővé vált négyfólyús bal kamrai elektróda alkalmazása. A cardialis reszinkronizációs kezelés során az egyik legnehezebb feladat a bal kamrai ingerlés biztosítása. Az anatómiai háttér és az aktuálisan elérhető technikai lehetőségek alapos ismerete elengedhetetlen a cardialis reszinkronizációs kezelés hatékony alkalmazása céljából.

KULCSSZAVAK kardiális reszinkronizációs terápia; sinus coronarius anatómia; bal kamrai elektróda; beültetési módszerek

SUMMARY Cardiac resynchronization therapy (CRT) has a beneficial effect on exercise capacity and prognosis in heart failure patients with low ejection fraction, left bundle branch block and wide QRS complex. Adequate left ventricular stimulation is essential during resynchronisation therapy. We describe difficulties and different solutions for left ventricular stimulation.

We demonstrated that in 70 % of heart failure patients undergoing CRT implantation at least 3 potential sinus coronarius sidebranches are available for left ventricular lead implantation. The implantation success was 71% in the first selected sinus coronarius sidebranch without significant differences for any particular side branch region. The main limiting factors of lead implantation in a selected side branch were: unsuccessful lead positioning, lead instability in the selected position, and high stimulation threshold. Lead implantation in an alternative sidebranch results in significantly longer implantation and fluoroscopy times without differences in the response to CRT. Procedural aspects, implantation success, and clinical response to CRT did not differ in patients with or without previously implanted ICD or pacemaker device.

We describe alternative lead implantation techniques as well as the possibility of electric repositioning. The weakest point in CRT therapy are lead related, as the most prevalent cause for repeated surgery are left ventricular lead complications. The recently developed quadripolar left ventricular lead provides help during lead implantation as well as it may help preventing late lead complications.

The most demanding task in CRT is providing the optimal left ventricular stimulation. Solid knowledge of the anatomical background as well as of the available technical possibilities is essential for delivering effective cardiac resynchronisation therapy to the patients.

KEY WORDS cardiac resynchronisation therapy; sinus coronarius anatomy; left ventricular lead; implantation techniques

MH Honvédkórház,
Kardiológiai Osztály

LEVELEZÉSI CÍM:

Dr. Duray Gábor Zoltán
MH Honvédkórház,
Kardiológiai Osztály,
Klinikai Elektrofiziológiai
Részleg
1134 Budapest,
Róbert Károly krt. 44.
E-mail:
gduray@yahoo.com

Bevezetés

A szívelégtelenség kezelésében, a gyógyszeres kezelés optimalizálását követően az eszközös terápia is fontos szerepet kap. A hirtelen szívhalál megelőzése céljából alkalmazott beültethető kardioverter defibrillátor segítségével javítható ezen betegek túlélése. A cardialis reszinkronizációs kezelés (Cardiac Resynchronization Therapy – CRT) a túlélésen kívül, az életminőséget és a terhelési kapacitást is bizonyítottan javítja NYHA III-IV-es stádiumú szívelégtelen betegeknek csökkent bal kamrai ejekciós frakció ($LVEF \leq 0,35$) és széles QRS (≥ 120 ms) komplex esetén (1-4). A CRT indikációs köre tovább szélesedett a RAFT és a MADIT-CRT tanulmányok eredményeire alapozva (5-7) a NYHA II stádiumú szívelégtelen, 35% alatti ejekciós frakciójú, 150 ms-nál szélesebb QRS-ű, bal Tawara-szár blokkos betegekkel. Ezen betegekben az optimális gyógyszeres kezelés mellett alkalmazott cardialis reszinkronizáció csökkenti a morbiditást, lassítja a szívelégtelenség progresszióját.

A reszinkronizáció szempontjából kritikus bal kamrai (BK) elektróda beültetésének legkevésbé invazív módja a szív vénás rendszerén, a sinus coronariuson (SC) keresztül történő implantáció. A beültetés sikere a nagy randomizált klinikai tanulmányokban (1-5) és metaanalízisek (8) alapján is 87–94% között mozog.

A sikertelen beültetésen kívül a cardialis reszinkronizációs kezelés másik jelentős technikai korlátját az elektródakomplikációk előfordulásának magasabb száma jelenti, melynek hátterében a bal kamrai elektródával kapcsolatos problémák emelendők ki.

Cikkünk a bal kamrai elektróda beültetésével és a későbbi elektródaproblémák megoldásával kapcsolatos adatokat foglalja össze.

Elektródabeültetés a sinus coronariuson keresztül

A bal kamrai elektróda beültetése során fontos szerepet kapnak a sinus kanulálására alkalmas bevezetőkatéterek, belső katéterek és a különböző görbületű és átmérőjű elektródák. Annak ellenére, hogy a gyártók folyamatosan fejlesztik ezeket az eszközöket, a legutóbb publikált multicentrikus tanulmányokban továbbra is 6% (5), illetve 7,5% (6) maradt a bal kamrai elektróda beültetés eredménytelensége miatt sikertelen biventricularis ICD implantációk aránya.

A sinus coronariusus anatómiai variációiról, az oldalágak számáról és méretéről többszeletes CT- és MR-vizsgálatok (9-11) adnak útmutatást. A kívánt helyre történő bal kamrai elektróda beültetés sikere a sinus coronariusus anatómiája mellett az adott helyen mért ingerküszöbtől, az elektróda stabilitásától és a nervus phrenicus közelségétől függ. Vizsgálatunkban prospektív módon elemeztük a reszinkronizációs készülék beültetésére kerülő betegeknek a sinus coronariusus anatómiáját, a bal kamrai elektróda beültetés sikerességét, valamint a beültetés technikai nehézségeit.

Az implantáció idejében érvényes ajánlásoknak megfelelően, döntően NYHA II-IV-es osztályú szívelégtelen betegek 35% alatti bal kamrai ejekciós frakcióval és 120 ms-ot meghaladó QRS szélességgel (12-13) estek át CRT-D beültetésen. A korábban ICD- vagy pacemakerbeültetésen átesett és folyamatosan jobb kamrai ingerlésben részesülő betegek esetében 200 ms-ot meghaladó ingerelt QRS komplex volt a feltétel (4).

Az új és upgrade CRT beültetéseket az aktuális standardoknak megfelelően végeztük. A beültetés során különböző gyártók sinus coronariusus vezetőhüvelyeit és bal kamrai elektródáit használtuk. A vezetőhüvely bevezetése után a sinus coronariususban ballonkatéter segítségével készítettünk okkluzív venogramot posteroanterior és LAO 30° irányokból. CRT beültetésekben tapasztalt, de az aktuális beültetésben részt nem vevő elektrofiziológus jelölte ki az egyedi SC anatómia (14) alapján a bal kamrai elektróda beültetés céljára az első, a második, a harmadik és a negyedik SC oldalágat, preferálva a posterolateralis oldalágat vagy olyan pozíciót, amikor az elektróda a posterolateralis területhez a lehető legközelebb került (15). A beültetést végző orvos a BK-i elektródát az előre kijelölt sorrendben vezette be az oldalágakba, mindaddig, amíg egy elektromosan megfelelő, stabil pozíciót el nem ért. A következő paraméterek voltak a beültetés feltételei:

1. ingerküszöb $2 \text{ V} \times 0,5 \text{ ms}$ alatt;
2. phrenicus stimuláció hiánya $5 \text{ V} \times 0,5 \text{ ms}$ mellett;
3. minimum 100 ms aktiváció késés a jobb és bal kamrai elektróda között az ellenkező elektróda stimulálása alatt.

A jobb kamrai és a jobb pitvari elektródákat a megszokott módon ültettük be, lehetőség szerint a v. cephalicán keresztül. Az összes elektróda (korábbi és újonnan beültetett) mérését megismételtük az elektródák végleges fixálása és a generátorhoz való csatlakoztatása előtt. Mivel minden beültetett készülék defibrillátor funkcióval is rendelkezett, a defibrillációs sokk tesztet minden esetben elvégeztünk.

Vizsgálatunkat 79, a frankfurti Johann W. Goethe Egyetem III. Belgyógyászati Klinikáján CRT beültetésen átesett betegen végeztük. Átlagos életkor 64 ± 11 év, férfi 63 fő (80%), koszorúérbeteg 38 fő (48%), bal kamrai EF $23 \pm 8\%$, $VO_2 \text{ max } 13,2 \pm 4,2 \text{ ml/kg/min}$, NYHA II-es stádium 22 fő (28%), NYHA III-IV-es stádium 57 fő (72%). Béta-blokkoló 72 (92%), ACE- vagy AT1-receptor gátló 71 (91%) beteg szedett. Tizennyolc beteg (23%) rendelkezett korábban beültetett jobb kamrai pacemakerrel (3 beteg) vagy defibrillátorral (15 beteg), így ezen rendszerek upgrade-jével került sor CRT-ICD beültetésre.

Sinus coronariusus anatómia (16). Retrograd sinus coronariusus angiográfiát a 79 beteg közül 77 beteg esetében végeztünk. Az anterior interventricularis véna 69 (90%) betegnél, a bal marginális (laterális) véna 63 (82%) betegnél, a BK-i posterior véna 50 (65%) betegnél volt jelen. A posterior interventricularis véna 42 beteg (55%) esetében volt látható. Három beteg esetében (4%) csak egyetlen, 20 betegnél (26%) kettő, 36 betegnél (47%) három, és 18 betegnél (23%) négy sinus coronariusus oldalág volt elérhető.

A posterior-lateralis régóban 41 / 77 betegnél (53%) egyetlen elérhető sinus coronarius oldalág volt jelen, ket-tő vagy több oldalág 36 / 77 betegnél (47%). A megcélzott oldalágat a marginális véna esetében 84%-ban, a posterior véna esetében 92%-ban, az anterior interventricularis véna esetében 94%-ban és a posterior interventricularis véna esetében 100%-ban sikerült anatómiailag elérni.

Adott oldalágon belül elektróda repozicionálására volt szükség n. phrenicus stimuláció miatt (10 esetben), magas ingerküszöb miatt (5 esetben) és elektróda instabilitás miatt (4 esetben). Az összes elért és vizsgált elektródapozíció közül (92 véna 77 betegben), az oldalágat 21%-ban teljesen el kellett hagyni, főként elektróda instabilitás (8 esetben, 9%) és magas ingerküszöb miatt (7 esetben, 8%). Beültetésre alkalmatlan elektródapozíciókat legkisebb arányban (14%) a marginális véna esetében, legmagasabb arányban a posterior interventricularis véna (50%) esetében észleltük. Sikeres BK-i elektróda beültetésre került sor a megcélzott marginális oldalágak 72%-ában, a posterior oldalágak 72%-ában, az anterior interventricularis ágak 65%-ában és a posterior interventricularis ágak 50%-ában. A 73 sikeresen beültetett bal kamrai elektróda közül 38 esetben unipoláris, 35 esetben bipoláris elektródát ültetünk be.

Műtéti paraméterek. A CRT beültetést sikeresen végeztük el 77 beteg közül 73 esetében (95%). Az első kiválasztott vénába 71%-ban (55/77 beteg), a második kiválasztott vénába további 21%-ban (16/77), a harmadik kiválasztott vénába további 3%-ban (2/77) ültetünk be bal kamrai elektródát. A sinus coronariuson keresztül nem lehetett elektródát beültetni a következő okok miatt: elektróda instabilitás az egyetlen elérhető vénában (1 beteg); magas ingerküszöb két különböző vénában (1 beteg); magas ingerküszöb + elektróda instabilitás + n. phrenicus stimuláció 2 különböző vénában (2 beteg). Az első kiválasztott vénába sikeres elektródabeültetés esetén a beültetési idő (143±41 vs. 179±47 perc, $p=0,002$) és az átvilágítási idő (20±13 vs. 38±21 perc, $p=0,002$) szignifikánsan alacsonyabb volt azokkal a betegekkel szemben, amikor az elsőként kiválasztott véna nem volt alkalmas elektróda beültetésre.

Sikeresen végeztünk CRT beültetést az új CRT beültetések (56/ 61 beteg) 92%-ában, illetve upgrade-t (17/ 18 beteg) 94%-ban ($p=1,0$). Az új bal kamrai elektródán kívül új jobb pitvari elektródát 12 esetben, új jobb kamrai ICD elektródát 3 esetben és v. cava superior sokk-elektrodát egy betegben kellett beültetnünk (17). Két beteg esetében nehezítette a CRT upgrade-et a bal véna subclavia elzáródása. Minkét esetben rekanalizációt követően sikeres CRT-beültetést végeztünk. Egy további esetben egy nagy v. subclavia aneurysma és egy kimeneti szűkület akadályozta meg a sinus coronarius vezetőhüvely levezetését. Ezt az akadályt hosszú vezetőhüvely segítségével hidaltuk át. A beültetési időben (164±63 vs. 154±44 perc, $p=0,42$), az átvilágítási időben (32±22 vs. 25±18 perc, $p=0,18$) és a röntgendózisban (52±49 vs. 41±31 Gy cm², $p=0,22$) nem volt szignifikáns különbség a de novo és az upgrade beültetések között. A perioperatív és késői komplikációk is hasonló arányban léptek fel a két betegcsoportban.

Nehezen elérhető oldalágak esetében, illetve amikor vékonyabb oldalág miatt stabilabb sinus coronarius katéterpozícióra van szükség, nagy hasznát vesszük a CS vezetőhüvelybe vezethető belső „subselector” katétereknek. Elektróda stabilitási gondok esetén nagyobb görbületű elektródát vagy aktív fixációs elektródát (18) választhatunk. Ez utóbbi elektródával kapcsolatosan számos kétség merült fel az irodalmi adatok alapján, mivel az elektródát 3 hónapon túl gyakran csak nyitott szívűtettel lehet eltávolítani. További alternatíva az elektróda stenttel történő rögzítése a sinus coronarius oldalágon belül (19).

Alternatív elektróda beültetési módszerek

Amennyiben a bal kamrai elektródát a sinus coronariuson keresztül nem lehet beültetni, nyitott szívűtettel, minimálinvazív vagy robot által támogatott epicardialis elektródabeültetés is szóba jöhet. Ezek a módszerek a perioperatív komplikációk magasabb aránya miatt csak sikertelen vénán keresztüli beültetés esetében jönnek szóba.

Kezdeti adatok alapján a bal kamrai endocardialis ingerlés – melynek során a kamrafal a normálisnak megfelelő endocardialis-epicardialis irányban aktiválódik, szemben a sinus coronariuson keresztüli ingerlés epi-endocardialis szekvenciájával – gyakrabban vezet ún. szuperreszponder állapothoz, melynek során a reverz remodelizáció kifejezett, a bal kamra funkció csaknem normalizálódik. Endocardialis ingerlés elérésére két módszer áll rendelkezésre: Szívsebészeti elektródabeültetés transapicalisan, a szívcsúcson keresztüli punkcióval (20), illetve az interatrialis septum punkcióját követő transseptális elektródabeültetés. Az endocardialis elektródabeültetés előtt végzett elektroanatómiai térképezés során kijelölhető az elektromosan legkésőbb aktiválódó terület, ami támpontot ad az optimális bal kamrai elektródapozíció eléréséhez (21).

Késői elektróda komplikációk

A pacemaker- és a defibrillátor kezelés leggyakoribb késői komplikációi az elektródával kapcsolatos komplikációk. Minél több elektróda kerül beültetésre, annál nagyobb az elektróda komplikáció előfordulásának esélye. A biventricularis ICD készülékek esetében hosszabb távon is nagyobb a reoperációt igénylő komplikációk előfordulási esélye. Ezek hátterében gyakran fordulnak elő a bal kamrai elektródával kapcsolatos késői problémák mint például a rekeszideg-ingerlés vagy a magas ingerküszöb (22). Az elektróda kimozdulások egyik ritkábban előforduló típusa a distalis irányú elektródadiszlokáció, mely n. phrenicus ingerléshez vagy küszöb emelkedéshez vezethet. Ennek korrigálására alkalmazható a magyar szerzők által kidolgozott minimálinvazív technika, melynek során mozgatható katéterrel az elektróda visszahúzásra kerül, majd az optimális elektromos paraméterek esetén az elektródát stent beültetéssel rögzítik az új pozícióban (23).

Elektromos repozicionálás

Fentiekben részletezett problémák egy része, elsősorban a n. phrenicus ingerlés, magas ingerküszöb az esetek egy részében megoldható ismételt műtét vagy katéterezés nélkül, amennyiben a bal kamrai elektródán több különböző ingerlési vektor válik programozhatóvá. A hagyományos pacemaker elektródák esetében a szívizmot általában a csúcsi elektróda és a pacemaker/defibrillátor test közötti unipoláris vagy a csúcsi és a gyűrű elektróda közötti bipoláris módokon ingereljük. A bipoláris bal kamrai elektróda pólusai, a jobb kamrai elektróda pólusai és tekercei, valamint a pacemaker/defibrillátor test között – generátortípustól függően – 2-6 ingerlési vektor programozható. Négy pólusú bal kamrai elektróda alkalmazásával jelenleg tíz különböző vektor közül lehet választani. Randomizált összehasonlító tanulmány még nem jelent meg, de a kezdeti tapasztalatok nagyon biztatóak (24): nehéz sinus coronaris anatómia esetén, rekeszingerlés korai és késői megjelenése esetén hasznosnak bizonyult a 3. és 4. pólus ingerlési lehetősége. A multipoláris elektródák további

előnye lehet a bal kamrai ingerlési pozíció anatómiailag rugalmasabb kiválasztása, vagy több bal kamrai vektor egyidejű ingerlési lehetősége, mely által a kezelésre reagáló arányát lehet majd a jövőben tovább javítani.

Következtetések

A cardialis reszinkronizációs kezelés a komplex terápia szerves része a csökkent bal kamra funkciójú, bal Tawara-szár blokkos, tünetes szívelégtelen betegek esetében. Az elmúlt évtized jelentős fejlesztései ellenére a beültetés és tartós biventricularis ingerlés számos esetben jelenleg is technikai korlátokba ütközik. Az eszközös kezelést végző szakembernek az anatómiai viszonyok pontos megértése mellett változatos műtéti megoldásokban is jártnak kell lennie. Az eszközgyártók a beültetést segítő eszközök, elektródák, készülékek folyamatos fejlesztésével járulnak hozzá a reszinkronizációs kezelés széles körű alkalmazhatóságához. Az utóbbi évek legjelentősebb fejlesztésének a többpólusú bal kamrai elektródák és az elektromos repozicionálási lehetőségek tekinthetők.

Irodalom

1. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, Kocovic DZ, Packer M, Clavell AL, Hayes DL, Ellestad M, Trupp RJ, Underwood J, Pickering F, Truex C, McAtee P, Messenger J; MIRACLE Study Group: Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation. *Cardiac resynchronization in chronic heart failure. N Engl J Med* 2002; 346:1845-53
2. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, Carson P, DiCarlo L, DeMets D, White BG, DeVries DW, Feldman AM; Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators: Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2004; 350:2140-50
3. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L; Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators: The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med*. 2005; 352:1539-49.
4. Linde C, Leclercq C, Rex S, Garrigue S, Lavergne T, Cazeau S, McKenna W, Fitzgerald M, Deharo JC, Alonso C, Walker S, Braunschweig F, Bailleul C, Daubert JC: Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the Multisite Stimulation in Cardiomyopathy (MUSTIC) study. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:111–118
5. Tang AS, Wells GA, Talajic M, Arnold MO, Sheldon R, Connolly S, Hohnloser SH, Nichol G, Birnie DH, Sapp JL, Yee R, Healey JS, Rouleau JL; Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial Investigators. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med*. 2010 Dec 16;363(25):2385-95.
6. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, Estes NA 3rd, Foster E, Greenberg H, Higgins SL, Pfeiffer MA, Solomon SD, Wilber D, Zareba W; MADIT-CRT Trial Investigators: Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med*. 2009 Oct 1;361(14):1329-38. Epub 2009 Sep 1.
7. Dickstein K, Vardas PE, Auricchio A, Daubert JC, Linde C, McMurray J, Ponikowski P, Priori SG, Sutton R, van Veldhuisen DJ; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), Vahanian A, Auricchio A, Bax J, Cecconi C, Dean V, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hobbs R, Kearney P, McDonagh T, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Vardas P, Widimsky P; Document Reviewers, Tendera M, Anker SD, Blanc JJ, Gasparini M, Hoes AW, Israel CW, Kalarus Z, Merkely B, Swedberg K, Camm AJ 2010 Focused Update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure: an update of the 2008 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC guidelines for cardiac and resynchronization therapy. Developed with the special contribution of the Heart Failure Association and the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2010 Nov;31(21):2677-87.
8. McAlister FA, Ezekowitz JA; Hooton N, Vandermeer B, Spooner C, Dryden DM, Page RL, Hlatky MA, Rowe BH. Cardiac Resynchronization Therapy for Patients With Left Ventricular Systolic Dysfunction. A Systematic Review *JAMA* 2007; 297:2502-2514
9. Mao S, Shinbane JS, Girsky MJ, Child J, Carson S, Oudiz RJ, Budoff MJ: Coronary venous imaging with electron beam computed tomographic angiography: three-dimensional mapping and relationship with coronary arteries. *Am Heart J* 2005; 150:315–22.
10. Tada H, Kurosaki K, Naito S, Koyama K, Itoi K, Ito S, Ueda M, Shinbo G, Hoshizaki H, Nogami A, Oshima S, Taniguchi K: Three-dimensional visualization of the coronary venous system using multidetector row computed tomography. *Circ. J*. 2005; 69:165–70.
11. Abbara S, Cury RC, Nieman K, Reddy V, Moselewski F, Schmidt S, Ferencik M, Hoffmann U, Brady TJ, Achenbach S: Noninvasive evaluation of cardiac veins with 16-MDCT angiography. *Am J Roentgenol* 2005; 185:1001–6.
12. Gregoratos G, Abrams J, Epstein AE, Freedman RA, Hayes DL, Hlatky MA, Kerber RE, Naccarelli GV, Schoenfeld MH, Silka MJ, Winters SL, Gibbons RI, Antman EM, Alpert JS, Hiratzka LF, Faxon DP, Jacobs AK, Fuster V, Smith SC Jr, American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines American College of Cardiology/American Heart Association/North American Society for Pacing and Electrophysiology Committee: ACC/AHA/NASPE 2002 guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/NASPE Committee to Update the 1998 Pacemaker Guidelines). *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2002; 11:1183-99.
13. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, Gregoratos G, Klein G, Moss AJ, Myerburg RJ, Priori SG, Quinones MA, Roden DM, Silka MJ, Tracy C, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm AJ, Dean V, Deckers JW, Despres C, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo JL, Zamorano JL, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Antman EM, Anderson JL, Hunt SA, Halperin JL, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines; European Heart Rhythm Association; Heart Rhythm Society;

- ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Europace*. 2006; 8:746-837.
14. von Ludinghausen M: The venous drainage of the human myocardium. *Adv Anat Embryol Cell Biol*. 2003;168:1-104.
 15. Butter C, Auricchio A, Stellbrink C, Fleck E, Ding J, Yu Y, Huvelle E, Spinelli J; Pacing Therapy for Chronic Heart Failure II Study Group: Effect of resynchronization therapy stimulation site on the systolic function of heart failure patients. *Circulation* 2001; 104:3026-9
 16. Duray GZ, Hohnloser SH, Israel CW. Coronary Sinus Side Branches for Cardiac Resynchronization Therapy: Prospective Evaluation of Availability, Implant Success, and Procedural Determinants. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008; 19:489-94.
 17. Duray GZ, Israel CW, Pajitnev D, Hohnloser SH. Upgrading to biventricular pacing/defibrillation systems in right ventricular paced congestive heart failure patients: prospective assessment of procedural parameters and response rate. *Europace* 2008 10:48-52.
 18. Nägele H, Azizi M, Hashagen S, Castel MA, Behrens S. First experience with a new active fixation coronary sinus lead. *Europace*. 2007 Jun;9(6):437-41. Epub 2007 Apr 21.
 19. Gellér L, Szilágyi S, Zima E, Molnár L, Széplaki G, Végh EM, Osztheimer I, Merkely B. Long-term experience with coronary sinus side branch stenting to stabilize left ventricular electrode position. *Heart Rhythm*. 2011 Jun;8(6):845-50. Epub 2011 Jan 11.
 20. Kassai I, Mihalcz A, Foldesi C, Kardos A, Szili-Torok T. A novel approach for endocardial resynchronization therapy: initial experience with transapical implantation of the left ventricular lead. *Heart Surg Forum*. 2009 Jun;12(3):E137-40.
 21. Kutyifa V, Szilágyi Sz, Geller L: Usefulness of Electroanatomical Mapping during Transseptal Endocardial Left Ventricular Lead Implantation, *Europace*, közlésre elfogadva ID: EUR353
 22. Duray GZ, Schmitt J, Cicek-Hartvig S, Hohnloser SH, Israel CW. Complications leading to surgical revision in implantable cardioverter defibrillator patients: comparison of patients with single-chamber, dual-chamber, and biventricular devices. *Europace*. 2009 Mar;11(3):297-302. Epub 2008 Dec 2.
 23. Szilágyi S, Merkely B, Zima E, Kutyifa V, Szucs G, Fülöp G, Molnár L, Szabolcs Z, Gellér L. Minimal invasive coronary sinus lead reposition technique for the treatment of phrenic nerve stimulation. *Europace*. 2008 Oct;10(10):1157-60. Epub 2008 Aug 14.
 24. Sperzel J, Dänschel W, Gutleben KJ, Kranig W, Mortensen P, Connelly D, Trappe HJ, Seidl K, Duray G, Pieske B, Stockinger J, Boriani G, Jung W, Schilling R, Saberi L, Hallier B, Simon M, Rinaldi CA. First prospective, multi-centre clinical experience with a novel left ventricular quadripolar lead. *Europace*. 2011 Oct 11.

Magyarországi primer prevenció populációs felmérés: Budakalász Epidemiológiai Vizsgálat előzetes eredmények

Hungarian primary prevention population study: Preliminary results of Budakalász Epidemiology Study

ÖSSZEFOGLALÁS A közép-kelet-európai lakosság akut szív- és érrendszeri mortalitása jelentős mértékben meghaladja a fejlett országokét, és az akut szívinfarctus ebben a régióban fiatalabb életkorban jelentkezik, mint a kontinens nyugati felén. A szív- és érrendszeri kórképek hazánkban is vezetnek a mortalitási és morbiditási listákat. Prospektív, utánkövetéssel járó, kérdőíves és orvosi eszközös vizsgálatokon alapuló primer prevenció lakossági szűrés eredményei ebben a régióban nem állnak rendelkezésre az evidenciákon alapuló orvosi szakirodalomban. A közép-magyarországi agglomerációban fekvő település, Budakalász önkormányzatának felkérése alapján a Semmelweis Egyetem Kardiológiai Központ és a Magyar Kardiológusok Társasága tudományos vizsgálatot indított a *cardiovascularis mortalitás és morbiditás pontos meghatározása* és annak társadalmi-gazdasági és kulturális összefüggéseinek elemzése céljából a város 20. életévét betöltött lakosságának (8000 fő) körében. A vizsgálati protokoll egy kérdőíves vizsgálatból és egy eszközös, orvosi vizsgálatból áll. A kérdőív alapját az Európai Lakossági Egészségfelmérés kérdései alkotja. Az eszközös vizsgálatok nyugalmi EKG-t, cardiovascularis ultrahangvizsgálatokat, boka-kar index meghatározást és vérvételt jelentenek. Ez utóbbi során a rutin klinikai laboratóriumi diagnosztika mellett meghatározásra kerülnek speciális szívelégtelenséggel, valamint cardiovascularis rizikóval kapcsolatos biomarkerek is, és a szérums-, plazma-, valamint DNS-minták gyűjtésére kerül sor. A biológiai minták tárolása a klinikai adatok egyidejű rögzítésével történik egy, az erre a célra kifejlesztett klinikai vizsgálatok eredményeit rögzítő web-alapú platformon. Az eddigi tapasztalatok alapján elmondható, hogy a szív- és érrendszeri rizikófaktorok szűrésére a lakossági felmérés hatékonyan alkalmazható, amely javíthatja az adott település lakosainak egészségtudatosságát is. Minden esély adott ahhoz, hogy Budakalász a cardiovascularis betegség közösségi laboratóriumává fejlődhet, amelyet célszerű integrálni a hasonló külföldi vizsgálatok családjába. Reményeink szerint a vizsgálat a populációs összefüggések tudományos megismerése mellett a hazai lakossági minta morbiditási viszonyainak megismerésével az egészségügyi döntéshozók felé is fontos adatokat tud szolgáltatni.

KULCSSZAVAK szív- és érrendszeri epidemiológia, primer prevenció lakossági szűrés, Framingham-vizsgálat

SUMMARY Acute cardiovascular mortality, especially at the young age in the Central- and Eastern European region significantly exceeds that in Western-European countries. Cardiovascular pathologies are also leading etiologic factors of total mortality in Hungary. There are no results available from prospective longitudinal health surveys in this region in the evidence based international medical literature. Semmelweis University Heart Centre and the Society of Hungarian Cardiologists has initiated a cardiovascular screening programme, targeting the complete adult (>20 years) population in a Central-Hungarian city with 8000 adult inhabitants. The first step of the study included an implementation of questionnaire in a randomly selected cohort of 5% of the target population, followed by a voluntary-application based health interview- and examination survey on the complete target population. Health questionnaire has been based on a recent European interview survey, which has also been implemented in Hungary and certain questions with cardiovascular focus have been added by the Steering Committee. Examination survey includes rest ECG, cardiovascular ultrasounds and determination of ankle-brachial index. Venous blood are being taken for rutin clinical laboratory tests, including markers of heart failure and coronary artery disease and serum, plasma and DNA samples are used for prospective biobanking. There is a parallel procedure of biobanking biological samples and collection of clinical data on a web-based platform. Hopefully our results are going to result in both, recognition of novel scientific associations between risk factors and cardiovascular abnormalities and the precise description and longitudinal follow-up of cardiovascular morbidity in a Hungarian primary prevention cohort may provide important help for national healthcare politicians.

KEY WORDS cardiovascular epidemiology, primery prevention population screening, Framingham study

Bagyura Zsolt¹
Szelid Zsolt¹
Soós Pál¹
Szenczi Orsolya¹
Maurovich-Horvat Pál¹
Édes Eszter¹
Lux Árpád¹
Polgár Livia¹
Andrási Zoltán²
Tátrai Annamária²
Józan Péter³
Merkely Béla¹

¹ Semmelweis Egyetem Kardiológiai Központ, Budapest

² TÁRKI, Budapest

³ Magyar Tudományos Akadémia, Budapest

LEVELEZÉSI CÍM:

Dr. Merkely Béla
Semmelweis Egyetem
Kardiológiai Központ
1122 Budapest,
Városmajor u. 68
E-mail:
merkely.bela@kardio.sote.hu

Bevezetés

A szív- és érrendszeri kórképek hazánkban is vezetnek a mortalitási és morbiditási listákat. A betegség mortalitása az elmúlt években a fejlett országokban igen jelentős csökkenést mutatott. Hazánkban is egyértelműek a betegség javuló mortalitási adatai, amelyek elsősorban az akut szív- és érrendszeri kórképek, elsősorban az akut infarktus hatékony eszközös gyógyítási lehetőségeinek bővülésével vannak összefüggésben. A kelet-közép-európai mutatók azonban még mindig jelentős mértékben eltérnek a nyugat-európaiaktól, aminek hátterében a megelőzési stratégiák alacsony hatásfoka áll. A kardiológiai primer prevencióban a rizikó becslésére a hosszú ideje a Framingham pontrendszert alkalmazzuk, aminek alapját az 1948-ban indult Framingham (Massachusetts) kisváros 5209 felnőtt (30-60 éves kor között) lakosának cardiovascularis felmérése (1) adja. Ez a vizsgálat volt az első prospektív, longitudinális populációs felmérés, amely elegendő mennyiségű egyén vizsgálatából tudott levonni evidencián alapuló következtetéseket a mára klasszikusnak nevezhető rizikófaktorok és a szív- és érrendszeri betegségek összefüggéséről. A Framingham-féle rizikóbecslés alapja a kor, a nem, az össz-, valamint HDL-koleszterin-szint, a dohányzás és a vérnyomás. Mindezek alapján megbecsüli az egyén 10 éves cardiovascularis morbiditását és mortalitását. E rizikóbecslés egyik legfontosabb kritikája a nők rizikójának alulbecslése, valamint a triglicerid és a metabolikus szindróma rizikót fokozó szerepének túlbecslése. E mellett a korábbi vascularis eseményt elszenvedett magas rizikójú egyének esetében ez a rizikóbecslési stratégia természetesen nem alkalmazható. Szekunder prevencióban a magasabb cardiovascularis rizikóval rendelkező akut coronaria szindrómás betegek ismételt cardiovascularis eseményére a GRACE rizikóbecslést (2) használjuk, amely a kor, a pulzusszám, a systolés tenzió, a szérumkreatinin-érték, a Killip-osztályba sorolás, valamint a felvételkor észlelt keringésmegállás, emelkedett markerszintek és az ST-szakasz eltérése szerint számol.

A nyugat-európai országokban több helyütt is végeztek primer prevenció cardiovascularis szűrőprogramokat, amelyek adott egyének csoportját, így a brit közszolgálati dolgozókat célzó Whitehall I. és II. vizsgálat – amelyek jelenleg is tart, illetve a sikeres lakossági prevenció szempontjából áttörést jelentő Észak-Karélia Projekt. Amíg az előbbi eredetileg az egészséggel kapcsolatos szociológiai és gazdasági hatások felmérését tűzte ki célul, addig az utóbbi egy adott közigazgatási terület kiemelkedően magas korai szív- és érrendszeri halálozásának okait volt hivatott felderíteni. Fontos eredmény, hogy az Észak-Karélia projektben, elsősorban a dohányzás, valamint a jelentős mértékű telített zsírsavfogyasztás oki szerepének tisztázását követően agresszív életmód változtató kampány indult a finn lakosság körében. Ennek eredményeként 30 év alatt (1972 és 2002 között) a teljes finn lakosság cardiovascularis és tüdőrák miatti mortalitási paraméterei alapvető mértékben megváltoztak.

Tudomásunk szerint prospektív és longitudinális, kérdőívben kívül orvosi vizsgálatokkal egybekötött, a

Framingham study-hoz hasonló módon adott város teljes felnőtt lakosságát célzó populációs cardiovascularis felmérést ezidáig Közép-kelet Európában nem végeztek.

A közép-magyarországi agglomerációban fekvő település, Budakalász önkormányzatának felkérése alapján a Semmelweis Egyetem Kardiológiai Központ és a Magyar Kardiológusok Társasága tudományos vizsgálatot indított a cardiovascularis mortalitás és morbiditás pontos meghatározása és annak társadalmi-gazdasági és kulturális összefüggéseinek elemzése céljából. Budakalász város a Közép-Magyarország régióban, Pest megyében, a Szentendrei kistérségben fekszik. 2001. február 1-én a népszámlálási lakónépesség lélekszáma 9476 volt, ebből a 20 éves életkor feletti lakosság létszáma kb. 8000 fő.

Módszer (kérdőíves mintavétel és orvosi eszközös vizsgálatok)

A vizsgálat pontos módszertana előzőleg közlésre került (ref), lényege az önkéntes-alapú bejelentkezés egy ingyenesen hívható zöld számon, amelyet a megadott időpontban a kérdőíves interjú (Health interview survey, HIS) és az eszközös cardiovascularis orvosi vizsgálat (Health examination survey, HES) követ.

A HIS alkalmazott kérdőív alapja az Európai Lakossági Egészség Felmérés által ajánlott kérdőív (Európai Parlament és Tanács 1338/2008/EK rendelete alapján), amellyel 2009-ben Magyarországon is végeztek felmérést (ELEF 2009). A kérdőív általunk kiegészített változatában részletes kérdéseket teszünk fel az egyén cardialis, cerebrovascularis és perifériás érbetegségekkel kapcsolatos korábbi vizsgálatáról és tüneteiről, valamint a részletes orvosi anamnesztikus adatok mellett rögzítésre kerül a pontos gyógyszeres kezelés is. A kérdezés során különös hangsúlyt fektetünk a rizikófaktorokként megjelenő népbetegségekre (pl. elhízás, magasvérnyomás-betegség, a cukorbetegség, életmód, abúzusok), amelyek a későbbiekben további vizsgálatok elindítását teheti szükségessé.

Az orvosi vizsgálatokra (HES) közvetlenül a kérdőíves mintavételt követően kerül sor. Az orvosi vizsgálat antropometriai mérésekkel kezdődik, majd nyugalmi 12-elvezetésű EKG regisztrálása, valamint vénás vérvétel történik (ref CH). A laborvizsgálatokhoz, illetve kutatási célból történt vérvételt követően a minták preparálás és alliquotálás után egyedi vonalkóddal ellátott azonosító rendszerbe kerülnek -80°C-on a Semmelweis Egyetem Városmajori Biobankjában.

Transthoracalis echocardiographia vizsgálat is részét jelenti a protokollnak, melyet standard nézetekben (ref CH) készítünk el, 2D és szöveti doppler felvételekkel, amelyet carotis-ultrahangvizsgálat, majd manuális módszerrel boka-kar index meghatározás és vérnyomásmérés történik (ref CH). A vizsgálat, terveink szerint longitudinális, amelynek első fázisa a ténymegállapítás.

Az eredmények összesítése után, a vizsgálatot követően a résztvevők egy összefoglaló orvosi eredményt kapnak postai úton, melyben részletes információkkal szolgálunk az aktuális egészségi állapotukról, illetve a Framingham módszer szerint 10 éves cardiovascularis rizikójukról. A

vizsgálat honlapja (www.budakalasz-vizsgalat.hu) folyamatosan frissülő információkat tartalmaz, amelyből a lakosok és az érdeklődők az esetlegesen felmerülő problémákról, valamint a vizsgált személyek számáról naprakész tájékoztatást kaphatnak. A lakosok egy ingyenes zöld számon jelentkezhetnek és egyeztethetnek időpontot. A jelentkezés és a részvétel önkéntes.

Szív-CT alvizsgálat

Populációs vizsgálati eredményekből tudjuk, hogy összefüggés van az egyén szív- és érrendszeri rizikója és a cardiovascularis halálozás között. A koszorúér-kalcifikáció kiváló jelzője a latens coronaria-atherosclerosisnak, ami előre jelezheti a jövőbeni cardiovascularis eseményeket (4). A rizikóbecslésen túlmenően a coronariameszesedés kvantifikálása lehetőséget teremthet az életvitel, táplálkozás, kulturális tényezők és a coronaria-atherosclerosis összefüggéseinek részletesebb feltárására (5). Ennek megfelelően vizsgálatunkban részt vevő valamennyi 35. életévét betöltött férfi és 40. életévét betöltött női lakos számára felajánljuk a coronariakalcifikáció (Ca-score, Agatston-score) alacsony sugárdózisú komputertomográfiaival történő meghatározását, amellyel kapcsolatos beleegyező nyilatkozatot a páciens, beleegyezés esetén, aláírásával hitelesít. Emellett a mellkasfelvétel során az esetleges térfoglalások és anomáliák gyanúja is felmerülhet, aminek további kivizsgálása célzott diagnosztikus feladat. A vizsgálatról készített összefoglaló eredményt szintén postai úton juttatjuk el a résztvevőkhöz

Biobank

A vizsgált egyén demográfiai adatai, a HES során keletkezett minden mérés és adat, illetve biológiai mintáinak azonosító kódjai a személyi adatoktól független, egyedi azonosítóval kerülnek be a Semmelweis Egyetem Biobank Hálózatához tartozó Városmajori Biobankba (továbbiakban Városmajori Biobank, illetve Biobank). A Városmajori Biobank adatai egy elektronikus adatbázisban tárolódnak, melyhez jelszóval védett, meghatározott szintű hozzáférést kapnak a projektben dolgozók. A vizsgálatba bevont személyek mindegyike, illetve ehhez kapcsolódóan minden egyes minta egyedi azonosító kódot kap, és az adatbázisban tárolt adatok ehhez az egyedi azonosítóhoz kapcsolódnak. Ezt követően az egyes esetekhez tartozó azonosítók csak Városmajori Biobank Szakmai Ellenőrző Bizottságának engedélyével párosíthatók újra egy a személyes adatokat és az egyedi azonosítókat tartalmazó, különálló adatbázis segítségével. Így külső (illetéktelen) felhasználó számára egy-egy adatsor értelmezhetetlen és felhasználhatatlan lesz. A biobankhoz tartozó, klinikai adatokat tartalmazó adatbank egy erre a célra fejlesztett web-alapú platformon érhető el, amelyben az egyének a személyi azonosítóiktól független kóddal szerepelnek.

Első eredmények

Random populációs kérdőíves mintavétel a lakosság 5%-ában

A vizsgálat kezdetén első lépésként reprezentatív lakossági mintavétel történt: a 20. életévét betöltött lakosok 5%-ának bevonásával reprezentatív (kor, nem, lakóköri körülmények) kérdéses mintavétel történt a TÁRKI segítségével. Ennek kapcsán tesztelésre került a kérdőív kivitelezhetősége, egymásnak ellentmondó kérdések segítségével teszteltük a válaszok minőségét a lakosság random reprezentatív mintájában. Az 5%-ot célzó csökkenő mintás vizsgálat 423 fő sikeres bevonásával történt. Ennek az első 5%-os mintának az eredményei képviselik a vizsgálat első koherens adathalmazát.

A válaszadók 44,3%-a férfi, 55,7%-a nő, a minta átlag-életkora 52,6 év volt. Aktivitás szempontjából a megkérdezetteknek mindössze 44,4%-a dolgozik (átlagéletkoruk: 44,4 év, míg a nem dolgozóké 59,3 év), a női foglalkoztatottság alacsonyabb a férfínál (37,1% szemben az 53,6%-kal). Munkaerő-piaci státusz szempontjából a legnagyobb csoportot (34,5%) az öregségi nyugellátásban részesülők alkotják, őket a teljes állásban dolgozók követik (32,5%). Az egyéb aktívak közé főként a vállalkozókat sorolhatjuk (8,2%), míg az inaktív csoportok közül a tanulók, a munkanélküliek és a rokkant nyugdíjasok aránya jelentős, a mintánkban 5-5% körül mozognak, míg gyermekgondozási ellátást a minta kevesebb, mint 4%-a vesz igénybe. A családi állapot szempontjából többségben (58,2%) vannak azok, akik házas társukkal vagy élettársukkal élnek együtt. Még sosem volt házastárs a minta 18,8%-a, miközben a legalább egy házasságon túl lévők leginkább özvegyek (13,9%), kisebb részt pedig elváltak vagy házas társaktól külön élők.

Szubjektív egészségi állapot

Arra a kérdésre, hogy milyennek ítéli az egészségi állapotát, a megkérdezettek jellemzően azt a választ adták, hogy jónak (41,0%), ennek is köszönhető, hogy a válaszadók több mint fele (57,2%) egyértelműen meg van elégedve egészségi állapotával. Egyértelmű trend, hogy az életkor előrehaladtával az egészségi helyzet megítélése romlik. Külön vizsgáltuk azt is, hogy mit gondolnak a budakalászi lakosok, mennyit tehetnek az egészségükért. Ez alapján négy csoportba osztottuk őket: a legtöbben, majdnem a minta fele, úgy véli, hogy sokat tehet egészsége érdekében, miközben további 30% véli úgy, hogy nagyon sokat tehet. Azok, akik úgy érzik, hogy már semmit nem tehetnek az egészségük érdekében, a legidősebb generáció tagjai közül kerülnek ki, átlagéletkoruk eléri a 75 évet. Az életkorokat szemlélve nem meglepő, hogy összefüggést találtunk a kinek milyen az egészségi állapota, és hogy mit tehet az egészsége érdekében megállapítások között. Azok, akik rossznak értékelik egészségi állapotukat, azok úgy gondolják, hogy nem is nagyon tehetnek (már) érte.

Adataink alapján két töréspont látszik, az egyik kb. negyven éves kor körül, amikor az emberek már nem érzik magukat nagyon jól, de még úgy gondolják, nagyon sokat tehetnek egészségük érdekében, míg a másik töréspont az 50. életévet követő néhány év, amikor az emberek egyre inkább csak kielégítőnek érzik egészségi állapotukat, de még úgy vélik képesek tenni annak megőrzése érdekében.

A fent tárgyalt szubjektív egészségi állapot csak illusztrációul szolgál a valós egészségügyi helyzet bemutatásához. Alapvetőleg a népességet két nagy csoportra bonthatjuk: egészségesekre és betegség(ek)ben szenvedőkre. Arra a kérdésre, hogy: „Van-e legalább 6 hónapja tartó krónikus betegsége, vagy ami előreláthatólag legalább 6 hónapig fog tartani?“, a mintában szereplők 40%-a felelt igennel, miközben egészségügyi panasz a válaszadók 32%-át korlátozta kisebb vagy nagyobb mértékben mindennapi feladatainak ellátásában. A harmadik szempont, amely alapján megpróbálhatjuk elkülöníteni az egészségeseket az az, hogy a kutatásba bevont 20 betegségi-típus közül volt-e olyan, amelyben szenved, ha nem, akkor egészségesnek tekintjük – e módszerrel is a minta 32%-a egészséges. Amennyiben a három módszert együttesen használjuk, akkor sem csökken jelentősen (kb. 1%-kal) a magukat egészségesnek tartók száma. Adataink alapján azt is megállapíthatjuk, hogy a gyógyszeres kezelést a legkevésbé a derék- és hátgerincproblémák esetén, valamint az allergiás tünetek kezelésében szokták alkalmazni. Majdnem minden beteg szed valamilyen gyógyszert, akinek magas a vérnyomása, illetve valamilyen szívbetegsége van. Ezek mellett szintén nagyon magas arányban használnak gyógyszert azok, akiknek reumatikus panaszai vannak.

Klasszikus rizikófaktorok önbevallás alapján

Mintánk majdnem harmada szenved magas vérnyomásban, mely nemcsak a többi szív- és érrendszeri betegségi-típussal, hanem az izületi, reumatológiai és a helytelen táplálkozásra visszavezethető tünetekkel, illetve az egészségtelen életmóddal mutat erős összefüggést. A magas vérnyomásban szenvedők 92,7%-a szed vérnyomáscsökkentő gyógyszert orvosi előírásra. Ezzel összefüggésben elmondható, hogy a szív- és érrendszeri panaszok esetében nem jellemző az öndiagnosztizálás, szemben az izületi és vázrendszerrel összefüggő betegségekkel. A cardiovascularis betegségek egyik legfontosabb rizikófaktora a magas koleszterinszint, mely a mintánkban a nagykorú budakalásziak majd ötödét érintik. Azok közül, akik tudnak magas koleszterinszintjükről 71,1% állt a kérdés időpontjában kezelés alatt elmondása szerint.

A kutatás részletesen kitért a cukorbetegségekre is. A cukorbetegség súlyosságát a kutatás során az előírt kezelés módjával mértük (mivel összesen 35 cukorbeteg kerül a mintánkba, az adatok csak tájékoztató jellegűek), a legjellemzőbb a gyógyszeres kezelés (a cukorbeteg 52,9%-ánál), majd a speciális diéta (41,2%), végül az inzulinos kezelés (23,5%).

Túlsúly, mint rizikófaktor megítélése

A megkérdezettek 26,7%-a tarja magát valamennyire túlsúlyosnak, miközben a minta majd háromnegyede elégedett testsúlyával. Ugyanakkor a szubjektív testsúly besorolást érdemes összevetni ebben a mintában az önbevalláson alapuló valósággal. A módszer túlsúlyosnak azokat minősíti, akiknek indexe meghaladja a 25, míg elhízottnak azokat, akiknek az indexe nagyobb, mint 30 kg/m². Azaz az önbesoroláson alapuló csoportok alapján azt mondhatjuk, hogy a válaszadók elhízottságukról alkotott önképe jellemzően megfelel a valóságnak. Ennek ellenére a tudományosan meghúzott határvonalakhoz képest némi eltérést azért tapasztalunk, a túlsúlyosak kétharmada, míg az elhízottak harmada úgy véli, hogy megfelelő a testtömege.

Mellkasi fájdalom

A mintában a megkérdezettek 18,7%-a jelezte, hogy élete során szenvedett már mellkasi nyomásérzéstől – nagyjából egyenlő arányban vannak azok, akik ezt nyugalmi (11,0%) és azok, akik ezt terheléses szituációban (12,7%) élték meg. A mellkasi nyomást terhelésre érzékelők 85,7%-a nyilatkozott úgy, hogy a terhelés megszűnésével panaszai is megszűntek. Azoktól, akik nyugalmi állapotban éltek át mellkasi nyomást, megkérdeztük azt is, hogy volt-e olyan alkalom, amikor a nyomás több mint 20 percig fennállt. A válaszadók közül összesen öten (a minta 1,2%-a) jelzett ilyen panaszt, közülük négyüknél terhelés esetén is fel szokott lépni a tünet.

Manifeszt cardiovascularis betegségek

Nyaki verőér szűkületet a válaszadók közül 5 főnek diagnosztizáltak az elmúlt 1-17 éven belül. Maradandó tüneteket okozó agyi károsodást hárman szenvedtek. Az átmeneti kéz-lábelgyengülés, beszédzavar, nyelészavar, kettős látás tünetcsoport a válaszadók közül 9 főt érintett 1-17 éven belüli időtávon belül. Járás hatására keletkező alsó végtagi vádlifájdalomról a megkérdezettek 19,1%-a tett említést, nekik a harmaduk nem tudta megmondani, hogy mennyi út megtétele után jelentkezik a fájdalom, a fennmaradók negyedének kevesebb mint 100 méter gyaloglás után jelentkezik a fájdalom, míg ötödük több mint 1 kilométert képes fájdalom nélkül megtenni. Érbetegségről a mintában szereplők 8,2%-a tud, thrombosis pedig 3,5% kapott.

Szív- és érrendszeri beavatkozások

A mintavétel során vizsgáltuk a szívkatóéteres vizsgálat előfordulási gyakoriságát, a mintánkban mindössze kilencen vettek részt ilyen vizsgálaton életük során, közülük ketten kétszer, egy fő pedig négyszer. A vizsgálatokra 3 személynél az elmúlt évben, 3 személynél 3-5 éven belül, míg a fennmaradó háromnál több mint 10 éve került sor.

Coronariaintervención mindössze 4-en estek át a mintából, ketten egy, ketten két alkalommal, két esetben az utolsóóra egy éven belül került sor, egy esetben két éven belül, míg a negyedik személynél hat éve végeztek utójára ilyen beavatkozást. Jellemzően budapesti kórházban történtek a beavatkozások. Szívűtétet szintén négyen estek át. Két főnél tíz éven túl végezték el a szívűtétet, míg egy fő 10, egy fő pedig 5 éve volt műtve. Perifériás érműtét hat főnél történt, közülük ketten kétszer is áttestek rajta.

Kapcsolat az egészségügyi szolgáltatókkal

A kutatás során kitértünk arra is, hogy milyen egészségügyi ellátásokat vesznek igénybe a Budakalászon lakók. Jól látszik a háziorvosok primátusa. Az előző évben a mintánkba kerülők 26,4%-át nem látta egyáltalán orvos, míg a minta 2,2%-a sohasem találkozott a házi orvosával. A budakalásziak összességében átlagosan 5,25 alkalommal keresik fel házi orvosukat évente, míg az egynél többször felkeresők esetében a találkozások átlagos száma 6,26.

A szakorvosi ellátás esetében megállapíthatjuk, hogy a válaszadók 55,2%-a vett részt szakrendelésen az elmúlt egy év során, 37,6% ráadásul többször is. Adataink alapján egy a mintába került budakalászi lakos átlagosan 3,38 szakorvosi ellátáson vett részt az elmúlt 12 hónapban, ennek ellenére azok vannak túlsúlyban, akik egy (17,6%), illetve két alkalommal (12,9%) jártak szakrendelésen. A fekvőbeteg-ellátásban résztvevők esetében megállapíthatjuk, hogy a budakalásziak 9,5%-a feküdt be kórházba az elmúlt 12 hónap során. 5,5% egyszer, míg 4,0% többször, jellemzően két alkalommal.

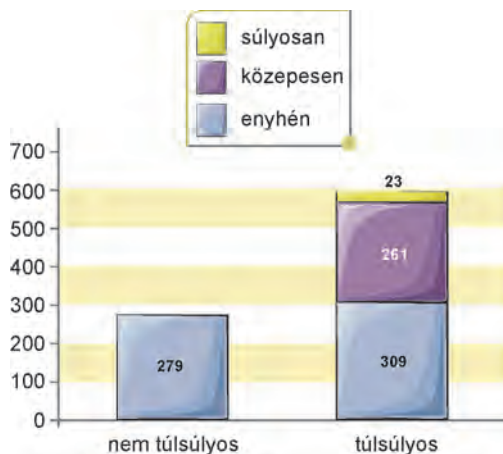
Eszközös orvosi vizsgálat első eredményei lakossági részmintán

Az orvosi vizsgálati protokollnak megfelelő eszközös vizsgálatokon 2012. március közepéig 818 fő vett részt. Átlagos életkoruk 55,5±14,1 év, a férfiak részaránya 41,4% (338 fő).

Rizikófaktorok

Emelkedett testtömegindex értéket (>25 kg/m²) 593 fő esetében mértünk, ami a megvizsgált lakosok 72,5%-a. Ezen belül enyhén elhízott 309 (37,7%), közepesen elhízott 261 (31,9%), jelentős mértékben elhízott pedig 23 (2,8%) fő (1. ábra).

Kórelőzményben magas vérnyomás betegség 396 főnek szerepelt, ami a minta 48,4%-a. Ezen belül vérnyomáscsökkentő gyógyszeres kezelést 364 fő kapott (a hipertóniások 91,9%-a), 32 fő ismert magas vérnyomással rendelkező beteg nem szedett rendszeresen gyógyszert. A mintában 422 fő nem tudott magas vérnyomás betegségről, ebből 141 főnél (33,4%) mértünk a vizsgálat során emelkedett vérnyomásértékeket. Vizsgáltuk azt, hogy a különböző kórelőzménnyel rendelkező egyének esetében

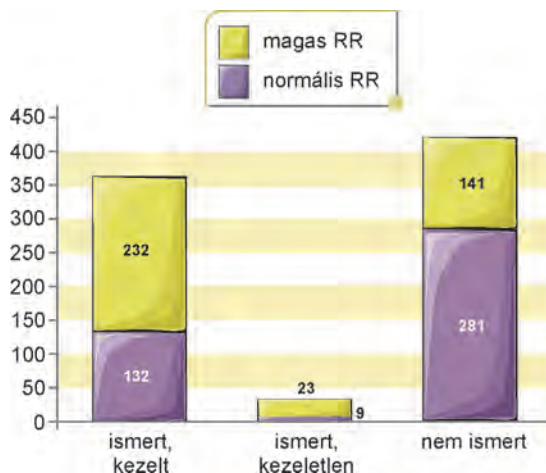


1. ábra

Túlsúlyos egyének száma az összes vizsgált személyek számához viszonyítva. A túlsúlyt három kategóriába osztottuk: enyhe (BMI 25-30), közepes (BMI 30-40), és súlyos (BMI 40 felett)

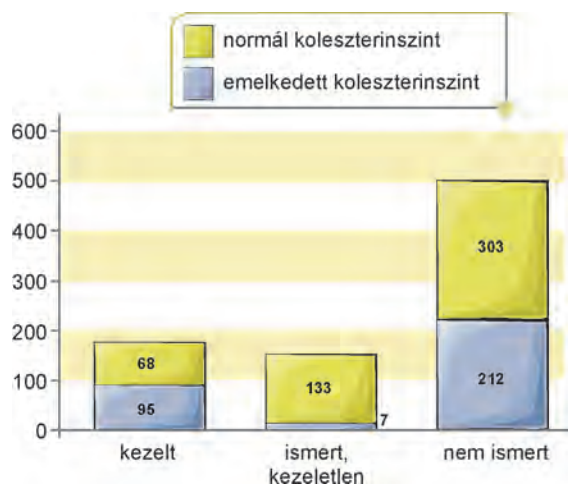
a mért vérnyomás értékek milyen módon alakultak a célértékekhez képest. Az ismert vérnyomásbeteg és gyógyszert szedő csoportban 364 fő, a gyógyszert szedő csoport 63,7%-a célérték feletti vérnyomással rendelkezett, a betegségről nem tudó csoportban pedig 33,4%-ban mértünk emelkedett tenziót. Összesen 396 fő, a minta 48,4%-ában mértünk célérték feletti systolés tenzió értéket (2. ábra).

Emelkedett koleszterinszintről a mintában szereplő egyének közül 303 fő tudott, ami 37%-ot jelent. Ezen belül statin kezelést 163 fő kapott (minta 19,9%-a), 140 fő (46,2%) ismertem emelkedett koleszterinszinttel rendelkező beteg nem szedett rendszeresen statint. A mintában 515



2. ábra

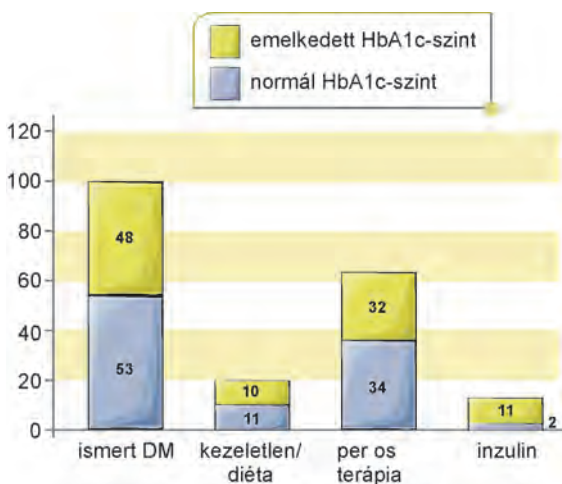
Hypertonia



3. ábra

Hyperlipidaemia megoszlást a vizsgált populációban

fő nem tudott zsíryanycsere-zavarról. Vizsgáltuk azt, hogy a különböző kórelőzménnyel rendelkező egyének esetében a mért szérumszén- és LDL-koleszterin-értékek milyen módon alakultak a célértékekhez képest. Az ismert magas koleszterinszinttel rendelkező és gyógyszert szedő csoportban 68 fő, a gyógyszert szedő csoport 41,7%-a célérték feletti koleszterinszinttel, 42 fő (25,7%) pedig emelkedett LDL-koleszterin-szinttel rendelkezett. Ugyanez az arány a beteg, de gyógyszert nem szedő csoportban 133 (95%) volt a szérumszén és 118 (84,2%) az LDL-koleszterin célértékek tekintetében. A betegségről nem tudó csoportban pedig 58,8%-ban mértünk emelkedett koleszterin és 44,8%-ban (231 fő) emelkedett LDL-koleszterin-szintet. A vizsgált egyének közül összesen 511 fő esetében regisztráltunk emelkedett ko-



4. ábra

Diabetes

leszterin- és 392 fő esetében emelkedett LDL-koleszterin-szintet, ami a minta 62,5 és 47,9%-a (3. ábra).

A vércukor-anyagcsere zavarára, ami az előbbieken kívül a szív- és érrendszeri betegség egyik legfontosabb rizikó tényezője, a HbA1c-értékből következtettünk. Kóros HbA1c-értéket 278 fő (45%) esetében mértünk, kóros LDL-koleszterin-szint pedig 299 fő (49%) esetében igazolódott. Diabetes mellitusban 101 fő (12,3%) szenved, akik közül 22 fő tart diétát, 66 fő orális antidiabetikumot szed és 13 fő kap inzulin kezelést. A célértékeket figyelembe véve elmondható, hogy a diabetes miatt kezelték körülbelül felénél mértünk megfelelő HbA1c-értékeket, kivéve az inzulin terápiában részesülőket, akiknél ez az arány 15,2% volt (4. ábra).

Manifeszt cardiovascularis betegségek

Carotis artéria ultrahangos vizsgálata során (intima-vastagodás, plakk, szűkület) 474 fő (57,9%) esetében találtunk kóros eltérést, szignifikáns szűkület nem igazolódott. Az alsó végtagi perifériás érbetegség gyanúját jelentős kóros boka-kar index (normál 0,9–1,2) 119 fő (14,5%) esetében igazolódott. A kóros boka-kar indexhez alsó végtagi claudicatiós panasz 12 fő (kóros BKI-vel rendelkezők 10%-a) esetében volt jelen. Az ismert érbetegek közül 61 fő 26,2% (16 fő) szedett thrombocytáaggregáció-gátlót és 44,2% statint. Szív-ultrahangvizsgálattal jó globális systolés balkamra-funkciót (ejekciós frakció >45%) a vizsgált egyének döntő többségében tudtunk mérni (minta 97,6%-a). Érdekes megfigyelés, hogy kóros NTproBNP-szinttel (>220 pg/ml) a mintában 98 fő (11,9%) rendelkezett. Az emelkedett NTproBNP-szinttel rendelkező egyének 92,8%-a (91 fő) normális ejekciós frakcióval rendelkezett, ami felveti az enyhe fokú diastolés típusú szívelégtelenség gyanúját, még panaszmentes állapotban.

A rizikóbecslések alapján a minta Framingham-score szerinti átlagos 10-éves cardiovascularis mortalitási rizikója 16,5%, a morbiditási rizikók közül a 10-éves szívinfarktus rizikó 5,1%, a stroke rizikó 3,8%.

Összefoglalás

A szív- és érrendszeri betegségek incidenciájára fókuszáló lakossági szűrővizsgálatok az eddigi nemzetközi eredmények alapján megfelelő lakossági kommunikáció mellett nagy hatékonysággal képesek a cardiovascularis morbiditási és mortalitási viszonyok befolyásolására. A legjobb példa erre a finnországi Észak-Karélia vizsgálat, amelyben 1972-ben indult átfogó lakossági szűrővizsgálat az adott területen észlelt igen magas szív- és érrendszeri korai halálozási mutatók miatt. A közvélemény hatalmas nyomására indult vizsgálat komoly etiológiai tényezőként tárta fel a férfi lakosság igen magas dohányzási arányát (52%), valamint az étkezésben szinte egyedülálló módon elterjedt telített zsírok fogyasztását. Az agresszív lakossági egészségkampány során 2002-re nemcsak az adott régió, hanem a teljes finn lakosság mortalitási mutatói jelen-

tősen megváltoztak, a finn cardiovascularis mortalitás 75%-kal csökkent, de ugyancsak jelentősen (60%-kal) mérséklődött a tüdőrák mortalitása, hiszen a rizikófaktorok (pl. dohányzás) jelentős átfedéseket mutat a két nagy kórképcsoport, a cardiovascularis és onkológiai betegségek között. Mindezek alapján a finn lakosság várható élet-tartama az elmúlt 30 évben a férfiak esetében 7, a nők esetében pedig 6 évvel növekedett.

Az eddigi tapasztalatok alapján elmondható, hogy a szív- és érrendszeri rizikófaktorok szűrésére a lakossági felmérés hatékonyan alkalmazható, amely javíthatja az adott település lakosainak egészségtudatosságát is. A cardiovascularis rizikó becslésére a longitudinális amerikai populációs minta eredményei alapján napjainkban a Framingham-score-t alkalmazzuk, amely a kor, a nem, az össz-, valamint HDL-koleszterin-szint, a dohányzás és a vérnyomás alapján becslő az egyén 10 éves cardiovascularis morbiditását és mortalitását. A szív- és érrendszeri betegség primer prevenciója szempontjából a megfelelő fizikai aktivitás (6), az étrend változtatása, a sófogyasztás csökkentése (7), a túlsúly mérséklése (8), a dohányzás elhagyása mellett bizonyos igazolt cardiovascularis eltérések mellett a – korábban szekunder prevencióként alkalmazott – gyógyszeres és eszközös kezeléseknek is lehet szerepük. A Framingham-vizsgálat tervezése során fontos szempont volt a lakosság minél szélesebb körű hatékony megszólítása és az önkéntes vizsgálati részvételre buzdítás. A kornak megfelelő népszerűsítési eszközök (rendezvények, plakátok, rádió) mellett az eredeti vizsgálati terv-

ben (1) a legfontosabb szerepe a „szóbeli” reklámnak jutott, amikor az egyént a szomszédok, barátok, illetve a vele kapcsolatba kerülők szólították meg.

A prevenció szemlélet erősítése a cardiovascularis szempontból igen erősen érintett közép- és kelet-európai országokban, köztük hazánkban is a közegészségügy alapvető eleme (9). A Framingham-vizsgálathoz hasonló longitudinális epidemiológiai vizsgálatot éveken keresztül végeztek a nyugat- ausztráliai Busselton-ban (10). Magyarországon 2008-ban Hódmezővásárhelyen 1027 reprezentatív lakos bevonásával kérdőíves egészségfelmérést végeztek (Hódmezővásárhelyi Lakossági Egészségfelmérés, HODEF), amely elsősorban a krónikus betegségek és rizikófaktorok (pl. dohányzás) előfordulási gyakoriságát, valamint a lakosság és az egészségügyi intézményrendszer kapcsolatát vette célba. Web-alapú kérdőív lehetőséget kínál az Országos Lakossági Egészségfelmérés (OLEF), amely az Országos Szakfelügyeleti Módszertani Központ égisze alatt zajlik. Budakalász Epidemiológiai Vizsgálathoz hasonló, kérdőíves és orvosi vizsgálatot is tartalmazó prospektív, longitudinális vizsgálatot még nem végeztek Magyarországon. Minden esély adott ahhoz, hogy Budakalász a cardiovascularis betegség közösségi laboratóriumává fejlődhet, amelyet célszerű integrálni a hasonló külföldi vizsgálatok családjába. A hosszú távra tervezett szűrővizsgálathoz más egészségügyi társaságok, illetve ellátó intézetek is csatlakozhatnak a későbbiekben, ezzel is hozzájárulva egy nemzeti együttműködéshez az egészségmegelőzés területén.

Irodalom

1. Dawber, T, Meadors, G. & Moore, F. *Epidemiological Approaches to Heart Disease: The Framingham Study Presented at a Joint Session of the Epidemiology, Health Officers, Medical Care, and Statistics Sections of the American Public Health Association, at the Seventy-eighth Annual Meeting in St. Louis, Mo. National Heart Institute, National Institutes of Health, Public Health Service, Federal Security Agency, Washington, D. C. (1950).*
2. de Araújo Gonçalves, P, Ferreira, J, Aguiar, C. & Seabra-Gomes, R. *TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores: sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTEMI-ACS. Eur. Heart J 26, 865-872 (2005).*
3. Blaha MJ, Budoff MJ, DeFilippis AP, Blankstein R, Rivera JJ, Agatston A, O'Leary DH, Lima J, Blumenthal RS, Nasir K. *Associations between C-reactive protein, coronary artery calcium, and cardiovascular events: implications for the JUPITER population from MESA, a population-based cohort study. Lancet. 20;378(9792):684-92 (2011)*
4. Sverzellati N, et al. *Relationship and prognostic value of modified coronary artery calcium score, FEV1, and emphysema in lung cancer screening population: the MILD trial. Radiology 262(2):460-7 (2012).*
5. Lim S, Choi HJ, Shin H, Khang AR, Kang SM, Yoon JW, Choi SH, Jeong IK, Cho SI, Park KS, Jang HC. *Subclinical atherosclerosis in a community-based elderly cohort: The Korean Longitudinal Study on Health and Aging. Int J Cardiol. 23;155(1):126-33 (2012).*
6. Warren, J.M, et al. *Assessment of physical activity - a review of methodologies with reference to epidemiological research: a report of the exercise physiology section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil .doi:10.1097/HJR.0b013e32832ed875 (2010)*
7. Bibbins-Domingo K, et al. *Projected effect of dietary salt reductions on future cardiovascular disease. N. Engl. J. Med 362, 590-599 (2010).*
8. Jose Rodriguez Cristobal J, et al. *Group motivational intervention in overweight/obese patients in primary prevention of cardiovascular disease in the primary healthcare area. BMC Fam Pract 11, 23 (2010).*
9. Boylan S, et al. *Dietary habits in three Central and Eastern European countries: the HAPIEE study. BMC Public Health 9, 439 (2009).*
10. Knuiman MW, Hung J, Divitini ML, Davis TM, Beilby JP. *Utility of the metabolic syndrome and its components in the prediction of incident cardiovascular disease: a prospective cohort study. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 16, 235-241 (2009).*




Megjelent!

MÁSODIK, BŐVÍTETT, SZÁMOZOTT KIADÁS!



KARCZAG ÁKOS – SZABÓ TIBOR
**ERDÉLY, PARTIUM ÉS A BÁNSÁG
ERŐDÍTETT HELYEI**

Várak, várkastélyok, városfalak, templomvárak, barlangvárak,
sáncok és erődítmények a honfoglalástól a 19. század végéig

 Simmelweis Kiadó



Megvásárolható
a Legendus Könyvesboltban
(Budapest VIII., Nagyvárad tér 4.),

vagy interneten:

www.simmelweiskiado.hu

100 éves

ORVOSKÉPZÉS a
GRADUÁLIS ÉS
POSZTGRADUÁLIS KÉPZÉS
folyóirata

2011. LXXXVI. évfolyam, 1. szám

ORVOSKÉPZÉS

A **GRADUÁLIS ÉS POSZTGRADUÁLIS KÉPZÉS** folyóirata
Alapítva 1911-ben

ORVOS- KÉPZÉS

ORVOSKÉPZÉS


KIADJA
AZ ORVOSI TOVÁBBKÉPZÉS KÖZPONTI BIZOTTSÁGA:

A bizottság elnöke: Tóth Lajos dr., miniszeri tanácsos, a magyar királyi vándor- és közoktatási miniszter képviselője; alelnöke: Grósz Emil dr., egyetemi tanár, a budapesti kir. magyar tud.-egyetem orvosi fakultásának egyik képviselője; titkára: Scholtz Kornél dr., egyet. magántanár. A bizottság tagjai: Téry Ödön dr. min. o. tanácsos, a m. kir. belügyminiszter, Sallágyi József dr. m. kir. főorvosorvos, a magyar kir. honvédelmi miniszter, Pogorassy Viktor dr. cs. és kir. főorvosorvos, a cs. és kir. kőhídi- és hidépítész-miniszter, Dollinger Gyula dr., Liebermann Leó dr. és báró Korányi Sándor dr. egyet. tanárok, a budapesti kir. magyar tudományegyetem, Buday Kálmán dr., Makara Lajos dr. és Imre József dr. egyetemi tanárok, a kolozsvári Ferenc József tud.-egyetem orvosi facultásának, báró Müller Kálmán dr. egyetemi tanár, az orv. közegészségi tanács, Récey Imre dr. egyetemi tanár, az igazságügyi orvosi tanács, Angyán Béla dr. egyet. tanár és Ludvík Endre dr. körhízi igazgató, Budapesti sz.-orv. közpéldézetének, Schmid Hugó dr. körhízi főorvos, a pozsonyi magyar királyi állami kórház, Erőss Gyula dr. egyetemi tanár, a budapesti poliklinika, Magyarovits Mladen dr. tiszti főorvos, Budapesti sz.-orv. közpéldézetének, Kétly Károly dr. egyetemi tanár, az országos orvos-egészségügyi, Lenhossék Mihály dr. egyetemi tanár, a magyar orvosi lapok zsinatának, Tóth István dr. egyet. tanár, az első zömölé orvosi cserkész klubjának, Petz Lajos dr. igazgató főorvos, a vidéki körhízi igazgatók képviselői.

EGYETEMI TANÁROK ÉS MAGÁNTANÁROK KÖZREMŰKÖDÉSÉVEL
SZERKESZTIK
GRÓSZ EMIL dr. és SCHOLTZ KORNÉL dr.
egyetemi tanár, alelnök. egyetemi magántanár, titkár.

Jubileumi lapszám

Az „orvosképzés” folyóirat **első száz éve**
A mellkas kopogtatásától a huszonegyedik századi **tüdőgyógyászatig**
Az **anestheziológia** és intenzív terápia fejlődése a XX-XXI. században
A **sebészet** az elmúlt 100 évben
A hazai **szervátültetések** kezdeteiről
Az **epilepsia** gyógyításáról. Mit tudunk erről 100 év után?
A **farmakológiai kutatás** 100 éve
Gyermekorvoslás a XXI. század elején,
A korszerű terápia és genetika hatása a **bőrgyógyászat** fejlődésére

 Semmelweis Kiadó

MEGRENDELHETŐ a Semmelweis Kiadótól
vagy **e-folyóiratként** letölthető a kiadó honlapjáról!

www.semmelweiskiado.hu



ORVOSKÉPZÉS szerkesztőség
Tel.: 215-1401
orvoskepzes@semmelweiskiado.hu

<http://www.semmelweiskiado.hu/folyoiratok/>

Mit változott a szülészet-nőgyógyászat 100 év alatt?

Changing obstetrics and gynecology during the past 100 years

Papp Zoltán

ÖSSZEFOGLALÁS A szerző elolvasta a 100 éve alapított Orvosképzés 1. évfolyamának szülészeti tárgyú referátumait, és rövid ismertetésük után hozzáírta gondolatait, választ adva arra a kérdésre, hogy mit változott a szülészet-nőgyógyászat az elmúlt évszázadban. Ennek kapcsán Tauffer Vilmos tanulmányát értékeli a méh kóros helyzetváltozásairól, és felhívja Bársony János cikke kapcsán a figyelmet a 100 évvel ezelőtt még a nők életét követelő kriminális abortuszok veszélyeire. Ezek után Tóth István ma is időtálló intelmeit osztja meg a mai nőgyógyászokkal a hüvelyi vérzések kezelésére vonatkozóan, majd Lovrich József írását értékeli, aki a méhrepedés viszonylag egyszerű diagnosztikájával, de szegényes terápiás lehetőségeivel foglalkozik. A szerző mind a négy témában leírja az elmúlt 100 év fejlődésének eredményeit, melyből 50 évnek maga is részese volt. Végül felhívja a ma praktizáló szülészek figyelmét az idézett négy szülész professzor követendő szakmai alázatára.

KULCSSZAVAK a méh retroflexiója/verziója, spontán vetélés, kriminális abortus, hüvelyi és méhvérzés, méhrepedés

SUMMARY The author read four papers concerning obstetrics and gynecology of the first issue of the Hungarian Postgraduate Medical Journal established 100 years ago. He evaluated the article of professor Vilmos Tauffer on the uterine retroflexion and its clinical significance, and then wrote about the interesting topic of professor János Bársony concerning the different types of miscarriages including the criminal abortion which occurred frequently 100 years ago. Then he repeats the advice of professor István Tóth dealing with the therapy of vaginal bleeding, and evaluated the paper of József Lovrich who has given a summary of the relatively easy diagnosis but poor therapy of the uterine rupture. Finally the author describes the results of the past century in these topics in which for the past fifty years he has been directly involved. He calls on the attention of today's practitioner to perform with the same humility, as the four professors 100 years ago.

KEY WORDS retroflexion/version of the uterus, spontaneous miscarriage, criminal abortion, vaginal and uterine bleeding, uterine rupture

Maternity Szülészeti és
Nőgyógyászati
Magánklinika

LEVELEZÉSI CÍM:

Prof. Dr. Papp Zoltán
Maternity Szülészeti és
Nőgyógyászati
Magánklinika
1125 Budapest,
Kútvolgyi út 4.
E-mail:
maternity@maternity.hu

Tauffer Vilmosnak (1851-1934), a budapesti II. Számú Női Klinika akkori igazgatójának a 100 évvel ezelőtti írása a kóros ante- és retroflexióról ma is mindenben helytálló megállapításokat tartalmaz (1). Választékos stílusban ismerteti a normál anatómiai viszonyokat, a méh függesztő és támasztó „készülékeinek” szerepét az élettani állapotok megteremtésében.

„A kóros ante-flexio lényege, hogy a flexiós szög hegyesszögű és a méhnyak flexibilitása állandóan hiányzik és ezen állapot tüneteket, rendszerint dysmenorrhoeát és sterilitást okoz.” Megállapítása ma is igaz, viszont a rendellenes állapot gyakorisága az elmúlt 100 évben lényegesen csökkent. Primer formájával alig találkozunk, a másodlagos eredet, a parametritis posteriorra (perimetritisre) visszavezethető forma viszont napjainkban is előfordul.

A primer ante-flexio veleszületett állapot, ezért „a hypoplasiás szerv flexiós szögének mechanikus vagy opera-

tív úton való kiegyenlítése” nem lehet a cél, ugyanakkor a dysmenorrhoeát okozó másodlagos ante-flexio kezelése nemcsak indokolt, hanem sokszor lehetséges is, többnyire a kiváltó ok gyógyításával. „Végre a legsúlyosabb dysmenorrhoeánál, mely minden elképzelhető gyógykezeléssel daczol a végső eszköz, t.i. a castratio is javalva lehet.” Talán ma optimistábbak lehetünk a dysmenorrhoea elleni küzdelemben, de azért napjainkban is előfordulhat, mint végső megoldás, a hysterectomia.

A méh hátradőlése és hajlása (retroversioflexio uteri) Tauffer Vilmos tanulmányának második, az előzőnél nagyobb terjedelmű (talán terjengősnek is mondható) fejezete. „A kórokok közül kétségtelenül az izom- és szálagos képleteknek, tehát a függesztő és támasztó készüléknek el-lazulása és a rendes funkcióképességnek elveszése játsza a főszerepet, a mint azt a genitáliák gyermekágyi hiányos visszafejlődése (subinvolutio), súlyos enerváló betegségek

után, gyors lefogvás kapcsán és a genitáliák huzamos ideig tartó abnormalis izgatása folytán (onania) szoktuk tapasztalni.” Azóta 1-2 szót a mai helyesírási szabályok szerint másképpen íránk, de lényegét tekintve *Tauffer Vilmos* választékos stílusa ezen kiragadott példa kapcsán is megfigyelhető. Ma sem tudnánk egyéb példákat felsorolni a retroflexioversio kórokai közül, ma úgy vagyunk vele, hogy akár élettani állapotnak is felfogható, és hacsak nem okoz kereszttáji vagy derékfájást, nemigen szoktunk terápiájával foglalkozni. [Száz évvel ezelőtt a sterilítást és a gyakori (habituális) vetélést is gyakran a retroflexioversio számlájára írták.]

A pesszáriumkezelésről részletesen olvashatunk, de *Tauffer* is elismeri, hogy „... nem egy intelligens nőt indít arra a kérdésre, sőt kifakadásra, hogy nincs-e más, jobb módja a tudományak a segítségére, mint az ilyen undok szerszámnak örökös viselése?” Realitásérzékét igazolva *Tauffer* professzor az általa feltett kérdésre őszintén válaszol: „vajjon az operatív therapia nem képes-e egyszerű módon, rövid idő alatt, azaz egy aseptikus műtét segítségével a gyógyulást biztosan nyújtani? Feleletünk: sajnos, hogy nem. A vérmes remények már is lecsillapodtak, vagy lankadóban vannak mindenfelé”.

Amikor fiatal nőgyógyász tanonc voltam, idősebb kollégáim még végeztek szórványosan ventrofixációs műtétet. Figyelemreméltó *Tauffer* professzor bölcsessége és előrelátása, hogy már 100 évvel ezelőtt sem látta értelmét a retroflexioversio műtéti megoldásának. Az idő őt igazolta.

*

A budapesti I. Számú Női Klinika akkori igazgatójának, *Bársony János*nak (1860-1926) a tanulmánya a vetélésekről és kezelésükről sok érdekes adattal szolgál (2). Mindjárt a cikk elején megható szemléletességgel ír a vetelésről és az esetleg ezzel együttjáró anyai halálról: „... általuk egy keletkező élet pislogó lámpája kialszik, és a kialvás következményében maga után a sírba vonszolhat egy teljesen kifejlett egészséges női testet is”. Világosan definiálja a ma „missed abortion” névvel jelölt korai elhalást („a vetelés előtt napokkal elhalt a pete”) és ha „elő petét vetél el az asszony”, amely lehet spontán vagy művi abortus. Részletesen ismerteti a vetélések lehetséges okait, majd szomorúan tér rá az akkor nagyon elterjedt kriminális vetélések tárgyalására. „Anyák, javasasszonyok, bábák, sajnos orvosok is sűrűn közreműködnek a szándékos magzatűzésben, a gyermekelhajtásban. És mert többnyire könnyelmű kezek piszkos eszközökkel végzik a műtétet, a manipulációknak sok fiatal élet áldozatul és nagyon sok egészséges nyomorodik bele.”

Bársony professzor idejében a 28-30 hét volt a határ a vetelés és a szülés között, ez a gyakorlat évtizedekig megmaradt, s csak az 1990-es évek végén, a szakmai kollégiumi elnökségem idején változtattuk meg a 24. hétre. Ez ma is elfogadott nemzetközileg, jóllehet jól felkészült neonatalis intenzív centrumokkal rendelkező országok (pl. Japán) a 22. hetet célozták meg, szerintem teljesen feleslegesen, hiszen azért mert egy-két 22 hetes újszülött életben tartható, az nem ok arra, hogy megalapozatlan elvárások-

nak tegyük ki magunkat a társadalom részéről. Ma már a 24. héttől az újszülöttek jelentős hányada megmenthető, igaz jó részük súlyos, életre szóló károsodások árán. Száz év alatt tehát nagyot fejlődött a tudomány és azon belül a szülészlet és a neonatológia, nemcsak az újszülöttek túlélését javítva, hanem a társadalom által elfogadott, a terhesség 12. hetéig a kórházakban szakszerű feltételek mellett elvégezhető terhességmegszakítások engedélyezésével megszűntek a *Bársony* professzor idején még mindennapos kriminális abortusok nem kevés nő életét követelve. Ma, amikor egyes hazai politikusok az abortusok szigorításának gondolatával kacérkodnak, jó lenne, ha ezt a tanulmányt is elolvassák, hogy mire számíthatnak. Persze ezt az írek egyedül a világon (Irországból tiltott a művi terhességmegszakítás még orvosi javallat alapján is!) úgy oldották meg, hogy a nem kívánt terhességek megszakítására nem javasasszonyokhoz, hanem a szomszédos Egyesült Királyság orvosaihoz fordulnak évek óta fenntartva egy szegénytelen „gyógyturizmust”: Nem véletlen, hogy csak egyetlen ország van, amely állampolgárait arra kényszeríti, hogy még az anencephal magzatot hordó terhességet is viseljék ki, és homokba dugják a fejüket, hogy ne vegyék észre az ír társadalom reakcióját.

Bársony professzor tanulmányában leírja a művi vetélések kapcsán fellépő bakteriális fertőzések kialakulásának lépéseit, azt hogy a fertőzés iránya elsősorban a parametriumok és a ligamentum cardinale uteri, „venosus sepsis esetén pedig a vena uterinakon halad a phlebitis”. Következtetése, hogy lázas vetelésnél tilos a méhürbe hatolni, akár kézzel, akár műszerrel: „Aki ilyenkor behatol a méhbe és a még tapadó leánydarabot kézzel vagy eszközzel, tehát műtéttel távolítja el, az nemcsak megzavarja az organismust az infectio elhatárolására irányuló védőmunkájában, hanem friss sebeket ejtve, új kapukat nyit meg s azokba mintegy bedörzsöli a mérges baktériumokat”. Ezt a szigorú elvet („El a kezekkel az uterustól!”) vallotta tanítómasterem, *Árva Sándor* professzor még az 1960-as évek végén is. Jóllehet akkor már az antibiotikumok hozzáférhetősége kínálta a helyes, ma is követendő megoldást: antibiotikum-védelemben ki kell üríteni a méhet! Soha nem felejttem el, amikor az általam vezetett egyik szülés után a lepényi cotyledo-retentio talaján gyermekági sepsis alakult ki egyik legjobb barátom testvérénél. Állapota egyre súlyosbodott, s a professzor és a docensek nem engedték, hogy műszeres méhüri betapintás történjék. Tanársegéd felettesem saját felelősségére titokban műszerezen kiürítette a méhet, jódos vízzel átöblítette, mialatt kérésére figyeltem a műtő folyosóján nehogy a Prof. arra járjon. A beteg meggyógyult, később még ismét szült.

Bársony professzor 100 évvel ezelőtt, „erős chininadagokkal próbálta a méhet arra ingerelni, hogy húzódjék össze és nyomja ki, ami még benne van, ... és jódtincturát fecskendezett a méhbe.” A méhösszehúzóadás elősegítése, a fertőtlenítőszerez méhüri öblítés ma is fontos eljárás, de a mai szülészek sikerének záloga az antibiotikumok eljöveteleire vezethető vissza.

*

A méhvézésről *Tóth István* professzor (1865-1935), *Tauffer* professzor kedvenc tanítványa és *Tauffer* halála

után hűséges utóda írta az Orvosképzés első kötetének harmadik szülészeti témájú tanulmányát (3). A méhvérzés lehet élettani és patológias, az élettani a menstruáció. *Tóth* professzor sorra veszi a havibaj kóros állapotait, a dysmenorrhoeát, a dysmenorrhoea membranaceát, a vérzés elmaradását fogamzás esetén és az anya súlyos betegségében. Ma is helytálló a didaktikusan összefoglalt áttekintése a méhvérzések két nagy csoportjáról, a havibaj rendellenességeiről (menorrhagia) és a menstruáció idején kívül mutatózó vérzésekről (metrorrhagia), továbbá az időbeli megjelenés és a mennyiség zavarainak formáiról. Kiemeli, hogy gyakorlati szempontból „*typust nem tartva*” jelentkező vérzések a legjelentősebbek: a nyálkahártya-polypos, a submucosus myoma, a méhtest- és a méhnyakrák, továbbá a vetélések.

A terápiára vonatkozó ajánlása ma is igaz: „*a vérző nőnek vérzése ellen tanácsot, gyógyszer ne adjanak, mielőtt vizsgálatuk alapján meg nem állapították mi az oka a vérzésnek!*” Amikor az ultrahang-diagnosztikát az 1970-es években bevezettük a szülészet-nőgyógyászat vizsgálati eljárásai közé, mint minden új eljárásnak, az ultrahang-diagnosztikának is voltak és vannak „vadhajtásai”, de erről nem a technika tehet! Egyes kényelmes nőgyógyászok „elfelejtették” betegeiket megvizsgálni és kizárólag az ultrahangleletre alapozva kívánták a terápiás tervüket összeállítani. A méhvérzés tünete esetén méhnyálkahártya-vastagságot mértek, és ha azt nem találták vastagnak, eltekintettek a szövettani vizsgálatról, nem egyszer elnézve cervix- és méhtestráktot. Az ultrahang-diagnosztika a vetélések állapotfelmérésében is nélkülözhetetlen ma már, de soha nem nélkülözhető a nőgyógyászati vizsgálat, a hüvelyi feltárás, a kolposzkópia, a citológia és a kétkezes kismedencei vizsgálat.

Tóth professzor megállapításai a méhnyakrákra vonatkozóan is időtállóak: „*A méhnyakrák gyógyítható betegség, ha korán felismerve, idejében került a beteg műtét alá*”. Őva inti a „kortársakat”, hogy „*ahol a legkisebb gyanúja is van a kezdődő rákos folyamatnak, vegyenek ki borsónyi, babnyit darabkát szövettani vizsgálatra ... és a felismert méhnyakrákkal adjuk át betegünket oly kézbe, amely a műtétet végre tudja hajtani, óvakodjunk minden kísérletezéstől, ne engedjünk a betegnek semminemű haladékot*”. A méhnyakrákos beteget napjainkban sem tudja megoperálni minden nőgyógyász szakorvos, sőt vannak felkapott szakorvosok, akik sokkal több szövődménnyel dolgoznak, mint az egyébként megengedhető lenne. Rendet tenni ezen a téren napjainkban sem lehet, hiszen a köztudatban a rák nem gyógyítható, tehát a betegek hozzátartozói „megértők” és még indokolt esetben sem az orvosi munka elégtenségére gondolnak, vagy ha fel is merül ennek a lehetősége, nem kezdeményeznek számonkérését vagy kártérítést. Sok rákos beteg jut el hozzám, akiket vagy hazárdírózó módon vagy eleve elégtelenül operáltak, de már nem lehet rajtuk segíteni. Jóllehet az elmúlt 100 év során a nőgyógyászati onkológia is sokat fejlődött, mégis ma is *Tóth István* professzor féltő iránymutatása kell, hogy szemléletünket meghatározza.

*

Lovrich József egyetemi magántanár a méhrepedésről írta a negyedik tanulmányt (4). *Lovrich* tanár *Kézmárcsuky Tivadar* tanítványa és munkatársa volt az I. Sz. Női Klinikán és *Kézmárcsuky* halála után is ott dolgozott. Szülészeti műtéttanból 1906-ban habilitált. A szülés körüli komplikációk közül a méhrepedés az egyik legsúlyosabb, sokszor halálos kimenetelű és jóllehet napjainkban a száma lényegesen csökkent, sikeres ellátása ma is tisztességes és jól felkészült szülésszt feltételez. (Napjainkban a fájáskeltő szerek nem szakszerű alkalmazása, többnyire túladagolása vezet a méhrepedéshez. A császármetszések utáni „hészéztválást” nem tekintjük szoros értelemben vett méhrepedésnek.) A 100 évvel ezelőtt készített cikk ír a fenyegető méhrepedés tüneteiről, és meggyőző szigorral figyelmeztet: „*Kötelessége nemcsak a speciális szakorvosnak, de minden praktikus orvosnak is felismerni nemcsak a már létrejött repedést, hanem ismerni kell az arra fenyegető tüneteket és azokat az eljárásokat, amelyek segítségével megelőzhetjük a szerencsétlenséget*”.

A cikkből tankönyvi igényességgel megismerhetjük a méhrepedés formáit, azok lefolyását, tünettanát, a komplett és inkomplett ruptura közti különbséget. Saját adatai alapján a szerző komplett ruptura esetén 74,2%-osnak, utóbbi esetben 32,35%-osnak találta az anyai halálozást. Jobbnak találta a prognózist, ha az intézetben repedt meg a méh, és rosszabbnak, ha már eleve méhrepedéssel szállították a beteget a klinikára. A tünetek között megemlíti a ma is tanított régi megfigyelést: „*... a nagy nyugtalanságot mintegy átmenet nélkül nyugalom váltja fel, a fájdalmak egyszerre megszűnnek, a hüvelyen keresztül több-kevesebb vérzés észlelhető és a beteg a collapsus tüneteit mutatja*.” Ez a „*megtörtént méhrepedés jele*”.

Napjainkban mind a fenyegető, mind a bekövetkezett méhrepedés kizárólagos terápiája az azonnali laparotomia és shocktalanítás. A 20. század elején, mint *Lovrich* tanár írja: „*... fenyegető méhrepedésnél csakis a magzat darabolása fogja a katasztrófát elhárítani, s nem egyszer kényszerítve vagyunk ultimium refugiumként perforálni az élő magzatot is azért, hogy megmentünk az anyát*”. A strassburgi *Freundra* hivatkozik, aki szerint „*amíg az orvosok a daraboló műtétetől irtóznak, addig a méhrepedések száma nem fog jelentősen csökkenni*”. A 21. század elején praktizáló szülésszek „*megengedhetjük magunknak, hogy irtózzunk a magzatok darabolásától*”, hiszen a gyors laparotomia és a jól szervezett shocktalanítás révén nemcsak a magzat, hanem az anya is megmenthető az esetek döntő többségében. (Ma daraboló műtétre csak vetélések befejezésekor életképtelen magzatok esetén kerül sor az anya egészségének megőrzése és a fölösleges sectio parva elkerülése érdekében.) Említésre méltó, hogy 100 évvel ezelőtt a kiürített méh esetén sem műtétre határozták magukat, hanem kizárólag a méh kitamponálására törekedtek. „*Ez a helyszínen és azonnal keresztlívhető, ... ezzel szemben az operatív kezelés a klinikáknak, kórházaknak lehet tulajdona*.” A jódoformmal átítatott gézcsíkot a repedésen át a hasüregbe is bevezették, majd a hüvelyboltozatot és az egész hüvelyt is kitömték, és akár egy hétig is visszahagyták. A siker attól függött, hogy fellépett-e infectio. A géztamponade napjainkban is gyakran hasznos eljárás a szülészetben, de éppen az infectiótól félve, még

az antiibiotikumok árnyékában sem mernék 2-3 napnál tovább alkalmazni.

*

Epilógus. Az *ORVOSKÉPZÉS* jelenlegi Szerkesztőségének a kezdeményezését, hogy a lap centenáriumiát úgy ünnepejjék meg, hogy a mai szakemberek a folyóirat első évfolyamában megjelent cikkek kapcsán írják le gondolataikat a szakterületükön 100 év alatt végbement változásokról, rendkívül eredeti és jó ötletnek tartom. A megtisztelő felkérésnek eleget téve a szülészet-nőgyógyászat legnevesebb képviselőinek az írásait volt alkalmam az Orvostudományok 1. évfolyamának 5-6. füzetében áttanulmányozni. Gondolataimat leírtam, melynek lényegét három megállapításban foglalhatom össze:

(1) A 100 év alatt a szülészet-nőgyógyászatban olyan új diagnosztikus és terápiás módszereket volt módunk bevezetni és alkalmazni (ebből 50 évnek magam is részese voltam), mint többek között az ultrahang-diagnosztika, az antibiotikumok, a vérpótlás, a genetika, az asszisztált reprodukció és az intenzív szülőszobai és újszülöttellátás. (2) A 100 évvel ezelőtt írt tanulmányok választékos stílusát, igényes mondat szerkesztését, didaktikus gondolkozásmódját a mai kollégáim figyelmébe ajánlom. (3) Végül meglehetősen meglepő az az alázat, hogy a négy cikk szerzője, a kor vezető professzorai a nőbetegek problémái felé fordultak. Ezt az elhivatottságot és erkölcsi tartást példaként állítom a jelenlegi kor szülészei elé.

Jó lenne, ha még közöttünk lennének!

Irodalom

1. *Tauffer V: A pathológiás antelexió és a retroflexió kórtana és gyógyítása. Orvostudományok, 1/5-6, 245-278, 1911.*
2. *Bársony J: A vetélésekről és kezeléseikről. Orvostudományok 1/5-6, 279-289, 1911.*
3. *Tóth I: A méhvérzésről. Orvostudományok 1/5-6, 290-302, 1911.*
4. *Lovrich J: A méhrehedésről. Orvostudományok 1/5-6, 303-313, 1911.*

Száz éve jelent meg az ORVOSKÉPZÉS első száma

The first number of ORVOSKÉPZÉS (Medical Education) was published 100 years ago

Jakó János

ÖSSZEFOGLALÁS Az ORVOSKÉPZÉS 1911-ben indult útjára. A szerző ismerteti a folyóirat célkitűzéseit, majd bemutatja az első évfolyamot alkotó hat szám felépítését és tartalmát.

KULCSSZAVAK ORVOSKÉPZÉS című folyóirat

SUMMARY The hungarian medical journal ORVOSKÉPZÉS (Medical Education) was established in 1911. The author presents the intention of the journal and the structure and contents of the six numbers of the first issue.

KEY WORDS (Medical Education) journal

Jósa András Megyei
Oktatókórház,
Nyíregyháza,
Hematológiai Osztály

LEVELEZÉSI CÍM:

Dr. Jakó János

E-mail:

drjakojanos@feemail.hu

Az 1910. november 30-án megalakult orvosi továbbképzés központi bizottsága 1911-ben ORVOSKÉPZÉS címmel új orvosi folyóiratot indított útjára. A bizottság elnöke Tóth Lajos miniszteri tanácsos volt. Az alelnök Grósz Emil és a titkár Scholtz Kornél a szerkesztői feladatokat is ellátta. A napjainkban szinte hihetetlen körülménnyel összeállított huszonhárom tagú bizottságban több minisztérium, a budapesti és a kolozsvári tudományegyetem orvosi fakultása, az országos közegészségi tanács, az igazságügyi orvosi tanács, az országos orvosszövetség, a budapesti közkórházak, a pozsonyi magyar királyi állami kórház, a budapesti poliklinika, a vidéki kórházigazgatók, Budapest székes-főváros közönsége, valamint a magyar orvosi lapok szindikátusa és az előző szünidei orvosi kurzusok képviselői egyaránt helyet kaptak. A bizottság tagjainak nevét és titulusát illetően a folyóirat címlapjára utalok (1. ábra).

A célkitűzések pontos és szép megfogalmazását olvashatjuk Grósz Emil és Scholtz Kornél „Olvasóinkhoz” című előszavában: „E folyóirat célja, hogy az orvosi tudományok haladását a gyakorló orvosok számára mennél szélesebb körben hozzáférhetővé tegye. Az orvosok továbbképzése a központi bizottság megalakulásával intézményszerűen biztosítva van. Ez évtől kezdve Budapesten és Kolozsvárott kéthetes és négyhetes cursusok fognak tartani a gyakorló, hatósági és katonatorvosok ismereteinek kiépítésére és mélyítésére. Ezenkívül már ez évben hat vidéki városban hat héten át hetenként egy napon betegbemutatók lesznek, hogy azon orvosok is, kik nem távozhatnak hazulról, alkalmat találjanak arra, hogy az orvosi tudományok rohamos haladásával lépést tartsanak. De

még mindig csak egy része az orvosoknak fog részt vehetni a cursusokban. Nagyon sok kollégánk egy napra sem szakíthatja meg nehéz munkáját... Arra nincs ideje, hogy az óriási méreteket öltött irodalmi kérdéseket a sokféle folyóiratban kövesse... Az a szándékunk, hogy folyóiratunkban a közegészségügy ezen közkeletű számára tudományunk haladásának legjavát nyújtjuk... Azon meggyőződésben vagyunk, hogy a legszegényebb vidék legszerényebb orvosának is alkalmat kell adni, hogy betegeit a tudomány legjobb s legújabb vívmányainak áldásában részesíthesse.”

A 10 füzetből álló első évfolyam 720 oldal terjedelmű. A recenzens birtokában lévő, gondosan bekötött példány átlapozása során úgy tűnik, hogy a 10 füzet az év folyamán hat önálló számban jelent meg. Az első számot az 1., 2. és a 3. füzet képezte, a 4. füzet önálló (a második) szám volt, az 5. és a 6. füzet együtt alkotta a harmadik számot, a negyediket a 7., az ötödiket a 8. füzet, míg az utolsó, hatodik számban a 9. és a 10. füzet kapott helyet.

Nem lehet eléggé hangsúlyozni, hogy tematikus füzetekről, ill. számokról van szó! Az első szám belgyógyászati, a második sebészeti kérdésekkel foglalkozik. A harmadik számot a nőorvostan és a szemészet aktualitásainak szentelték a szerkesztők, a negyedik a „gyermek-orvostan”, az ötödik az „ideg- és elmekórtan” és az „orr- és fül-orvostan” fontosabb kérdéseit tárgyalja, míg a hatodik szám a „bőr és bujakórtan”, valamint az életten, kórtan és bakteriológia tárgykörébe tartozó ismeretekkel foglalkozik. A szerzőket, közleményeik címét és terjedelmét illetően az első évfolyam tartalomjegyzékére utalok (2., 3. ábra).

ORVOSKÉPZÉS

KIADJA

AZ ORVOSI TOVÁBBKÉPZÉS KÖZPONTI BIZOTTSÁGA:

A bizottság elnöke: Tóth Lajos dr. ministeri tanácsos, a magyar királyi vallás- és közoktatásügyi minister képviselője; alelnöke: Grósz Emil dr. egyetemi tanár, a budapesti kir. magyar tud.-egyetem orvosi facultásának egyik képviselője; titkára: Scholtz Kornél dr. egyet. magántanár. A bizottság tagjai: Téry Ödön dr. min. o. tanácsos, a m. kir. belügyminister, Szilágyi József dr. m. kir. főtörzsorvos, a magyar kir. honvédelmi minister, Fogarassy Viktor dr. cs. és kir. főtörzsorvos, a cs. és kir. közös hadügyminister, Dollinger Gyula dr., Liebermann Leó dr. és báró Korányi Sándor dr. egyet. tanárok, a budapesti kir. magyar tudomány egyetem, Buday Kálmán dr., Makara Lajos dr. és Imre József dr. egyetemi tanárok, a kolozsvári Ferencz József tud.-egyetem orvosi facultásának, báró Müller Kálmán dr. egyetemi tanár, az orsz. közegészségi tanács, Réczey Imre dr. egyetemi tanár, az igazságügyi orvosi tanács, Ángyán Béla dr. egyet. tanár és Ludvík Endre dr. kórházi igazgató, Budapest sz.-főv. közkórházainak, Schmid Hugó dr. kórházi főorvos, a pozsonyi magyar királyi állami kórház, Eröss Gyula dr. egyetemi tanár, a budapesti poliklinika, Magyarevits Mladen dr. tiszti főorvos, Budapest székes-főváros közönségének Kétly Károly dr. egyetemi tanár, az országos orvos-szövetség, Lenhossék Mihály dr. egyetemi tanár, a magyar orvosi lapok syndikátusának, Tóth István dr. egyet. tanár, az előző szünidei orvosi cursusok előadóinak, Petz Lajos dr. igazgató főorvos, a vidéki kórházigazgatók képviselői.

EGYETEMI TANÁROK ÉS MAGÁNTANÁROK KÖZREMŰKÖDÉSÉVEL

SZERKESZTIK

GRÓSZ EMIL dr. és **SCHOLTZ KORNÉL dr.**
egyetemi tanár, alelnök. egyetemi magántanár, titkár.

Első évfolyam

1. ábra

Az ORVOSKÉPZÉS első évfolyamának címdala

TARTALOMJEGYZÉK.

BELGYÓGYÁSZAT:		Lap
<i>id. Liebermann Leo:</i> A choléráról	3	
<i>Purjesz Zsigmond:</i> A cholera kórtanáról és gyógyításáról	30	
<i>Kétly Károly:</i> A hastyphus kezelése	59	
<i>Jendrassik Ernő:</i> Az epilepsia gyógyításáról	73	
<i>Korányi Sándor báró:</i> Kopogtatás a tüdő tuberculosisának korai diagnosisiban	92	
<i>Bókay Árpád:</i> A secale cornutum, mint gyógyszer	102	
<i>Müller Kálmán báró:</i> A gyomorfekély kezelése	116	
SEBÉSZET:		
<i>Réczey Imre:</i> Az érzéstelenítésről	145	
<i>Dollinger Gyula:</i> A rákbetegségről	169	
<i>Makara Lajos:</i> A végtagok csonttöréseinek gyógyításáról	178	
<i>Kuzmik Pál:</i> Az appendicitis	206	
<i>Illyés Géza:</i> A vesetuberculosisról	206	
NŐORVOSTAN:		
<i>Tauffer Vilmos:</i> A pathologiás anteflexió és a retroflexió kórtana és gyógyítása	245	
<i>Bársony János:</i> A vetélésekről és kezelésükről	279	
<i>Tóth István:</i> A méhvérzésről	290	
<i>Lovrich József:</i> A méhrepedésről	303	
SZEMÉSZET:		
<i>Id. Imre József:</i> A szemhéjszél fekélyes gyuladása	314	
<i>Hoor Károly:</i> A conjunctivitis lymphatica	327	
<i>Blaskovics László:</i> A trachoma gyógyítása	342	
<i>Grósz Emil:</i> A glaucomáról	365	
<i>Scholtz Kornél:</i> A szem sérülései a munkaképesség szem- pontjából	377	
GYERMEK-ORVOSTAN:		
<i>Bókay János:</i> A Heine-Medin betegségről s a poliomyelitis járványokról	401	
<i>Erőss Gyula:</i> A vörheny orvoslása	421	

*

2. ábra

Az első évfolyam tartalomjegyzéke

	Lap
<i>Szontagh Félix</i> : A csecsemő táplálkozási zavarainak gyógyítása	425
<i>Gerlóczy Zsigmond</i> : A diphteria gyógyítása	496
<i>Winternitz Arnold</i> : A gyermekkori sérvek sebészi kezelése	509
IDEG- ÉS ELMEKÓRTAN:	
<i>Moravcsik Ernő Emil</i> : Az elmebetegségek gyógyítása	527
<i>Lechner Károly</i> : Az elmebetegségek kórtanáról	545
<i>Schaffer Károly</i> : A sokgócú keményedés (sklerosis multiplex) kórképéről és gyógyításáról	579
ORR- ÉS FÜLORVOSTAN:	
<i>Ónodi Adolf</i> : Az orrvérzés okairól és gyógykezeléséről	588
<i>Paunz Márk</i> : Az orr-melléküreggek genyedeinek kórismézése	596
<i>Krepuska Géza</i> : A hallószerv skarlatinás megbetegedéséről	602
BŐR- ÉS BUJAKÓRTAN:	
<i>Nékám Lajos</i> : Modern elvek a syphilis kezelésében	622
<i>Török Lajos</i> : Újabb nézőpontok a bőrbetegségek kórhatározásában	644
<i>Beck Soma</i> : A csecsemőkor néhány bőrbetegségéről	664
ÉLETTAN, KÓRTAN ÉS BAKTERIOLÓGIA:	
<i>Udránszky László</i> : A belső secretio	684
<i>Buday Kálmán</i> : A kórszövettan és a kórvegytan újabb érintkezési pontjai	690
<i>Tangl Ferencz</i> : Használ-e a vizelet húgysavtartalmának meghatározása a köszvény diagnózisánál	704
<i>Preisz Hugó</i> : Néhány szó a kórnemző bakteriumok változandóságáról	706
<hr/>	
Az orvosi továbbképzés központi bizottságának megalakulása	138
Orvosi továbbképző tanfolyamok külföldön	144
Az orvosi továbbképzés Magyarországon és külföldön	243, 393, 525, 617

3. ábra

Az első évfolyam tartalomjegyzékének folytatása

A mai olvasó számára talán furcsának tűnik, hogy a cholera, a hastyphus, valamint a secale cornutumról, mint gyógyszerről szóló írás is a belgyógyászat fejezetben kapott helyet, illetve a sebészeti részben a vesetuberculosisról írt tanulmány, s hogy a gyermek-orvostan témakörön belül fertőző betegségekről és gyermeksebészetről írt összefoglalók is olvashatók.

A 39 továbbképző cikk szerzői között a kor legnagyobbjait találjuk meg, s minden írásnak egyetlen szerzője van! Recenzensnek nem lehet a feladata az „óriások” közül bárkit is kiemelni, csupán arra vállalkozik, hogy őszinte tisztelettel fejet hajtson a magyar orvostudomány nagyjainak előtt. A szerzők méltatását - saját szűkebb szakterületük előzményeinek és történetének az ismeretében - az olvasóra bízta!

Az első szám végén az orvosi továbbképzés központi bizottságának a megalakulásáról olvashatunk igen részletes beszámolót, emellett tájékoztatót találunk az év folyamán Németországban és Angliában megrendezésre kerülő továbbképzésekről. A második és a harmadik szám utolsó oldalai „Az orvosi továbbképzés Magyarországon és külföldön”, a negyedik és az ötödik pedig „Az orvosi továbbképzés Magyarországon” címmel ismertetik a továbbképzési lehetőségeket, név szerint pontosan feltüntetve az előadókat, valamint az egyes továbbképzésekre jelentkezett, illetve a már lezajlott különböző rendezvényeken részt vevő orvosok nevét és munkahelyét. Rendkívül tanulságos oldalak, igen komoly szervezethez tartozó tanúbizonyosságot. Kiderül, hogy „A m. kir. kereskedelemügyi miniszter úr” a budapesti és a kolozsvári tanfolyamokra utazók számára kedvezményes vasúti jegyet engedélyezett. Megtudjuk, hogy „A bizottság... az ország összes törvényhatóságait megkereste az iránt, hogy orvosainak a továbbképző tanfolyamokon való részvételét anyagi támogatás útján is lehetővé tegyék és előmozdítsák.” A sorokból fény derül arra is, hogy mely megyék jelezték anyagi támogatási szándékukat, s hogy az adott megyék évente hány orvost, milyen összeggel támogattak.

A hatodik szám (9-10. füzet) a szerkesztők (Grósz Emil és Scholtz Kornél) OLVASÓINKHOZ! című bevezetőjével kezdődik, amiből érdemes néhány gondolatot kiemelni: „Az „Orvosképzés” folyóirat a jelen füzettel befejezi első évfolyamát. Örömmel jelenthetjük, hogy az orvosi rend szívesen fogadta, az egyetemek tanítótestülete pedig a legnagyobb előzékenységgel támogatta törekvéseinket. ...Munkatársaink olyan témákat fejtegetnek, melyek ismeretere a gyakorló orvosnak naponta szüksége van. Ezen tárgyakat tervszerűen csoportosítva szakmák szerint adjuk közre, mi által jelentékenyen megkönnyítjük, hogy az orvosok rendszeresen s alaposan egészsítsék ki ismereteiket. ...Változatlan meggyőződésünk, hogy midőn az orvosi rend képzettségét erősítjük, ismereteit mélyítjük, az ország közegészségügyének teszünk szolgálatot, de ugyanakkor rendünk anyagi és erkölcsi boldogulását is előmozdítjuk.”

A harmadik számban szerényen meghúzó néhány apró betűs sorból a folyóirattal kapcsolatos érdeklődésről - az akkori példányszám alapján - „számszerű” fogalmat is alkothatunk: „Az orvosi továbbképzés központi bizottságától „Orvosképzés” címmel kiadott folyóirat előfizetőinek száma ezen szám megjelenésekor 929 volt.”

Az a tény, hogy az Orvosképzés száz éves múltat tekinthet vissza, már önmagában is jelzi (egyszerűsített bizonyítja is), hogy életre keltői nem dolgoztak hiába, a folyóirat az alapítók célkitűzéseinek az évtizedek során mindig meg tudott felelni. S így van ez napjainkban is, hiszen a szerzői útmutató szerint „Az 1911-óta megjelenő Orvosképzés legfontosabb célja a hazai orvoskollégák folyamatos graduális és posztgraduális képzésének a támogatása. A lap elsősorban olyan munkák közlését tartja feladatának, amelyek az orvostudomány egy-egy ágának újabb és leszűrt eredményeit foglalják össze magas színvonalon úgy, hogy azok a gyakorló orvoshoz, szakorvoshoz, klinikushoz és elméleti orvoshoz egyaránt szóljanak.”



ORVOSKÉPZÉS

A graduális és posztgraduális képzés folyóirata

M E G R E N D E L Ő L A P

Az ORVOSKÉPZÉS folyóirat megjelenik évi négy alkalommal + különszámokkal

- ▶ az egyes számok ára **1470 Ft**
- ▶ az éves előfizetés ára 5880 Ft helyett, egyösszegű befizetés esetén **5200 Ft**
- ▶ A tervezett különszámokról mindig előre tájékoztatjuk az előfizetőket, amelyeket egyedileg megrendelhet.
A különszámok ára **3000 Ft**

Áraink az 5% áfát és a postaköltséget is tartalmazzák!

Az ORVOSKÉPZÉS folyóiratot megrendelheti *levélben*, *faxon az alábbi megrendelőlapon*, illetve az info@semmelweiskiado.hu, illetve az orvoskepzes@semmelweiskiado.hu e-mail címen

M E G R E N D E L E M A Z O R V O S K É P Z É S C . F O L Y Ó I R A T O T

2010. év 1. negyedév 2010. év 2. negyedév 2010. év 3. negyedév 2010. év 4. negyedév

Kedvezményes éves előfizetés 2010-es évre

KÉZBESÍTÉSI ADATOK

Cég neve:

Irányítószáma

Település Utca, házsám

Telefonszám ; Fax:

E-mail cím @.....

SZÁMLÁZÁSI ADATOK (amennyiben eltér a kézbesítési adatoktól)

Cég neve:

Irányítószáma

Település Utca, házsám

KAPCSOLATTARTÓ SZEMÉLY ADATAI / HÍRLEVELET KÉREK

Neve:

Telefonszám ; Fax:

FIZETÉSI MÓD

Csekkel fizetek Átutalással fizetek Készpénzzel/Bankkártyával fizetek a kiadóban
(1089 NET, Nagyvárad tér 4., Legendus könyvesbolt)

Megrendelését a csekk, ill. a számla kiküldésével igazoljuk vissza. Amennyiben az előfizetési díj megjelenik a hónap 20-áig a számlánkon, Ön a következő negyedév, ill. teljes év elsejétől előfizetője az ORVOSKÉPZÉSnek. Ha kérdése vagy esetleg problémája van az előfizetéssel kapcsolatban, forduljon a terjesztésért felelős kollégánkhoz, telefonon: 06 1 215-1401, illetve e-mail-címen: kovver@net.sote.hu

Postai megrendelés címe: SEMMELWEIS KIADÓ / ORVOSKÉPZÉS, 1089 Budapest, Nagyvárad tér 4.

Telefonon történő megrendelés: 215-1401

Faxon történő megrendelés: 210-1904, 459-1500/56471

On-line megrendelés: info@semmelweiskiado.hu, illetve orvoskepzes@semmelweiskiado.hu

Honlap: <http://www.semmelweiskiado.hu/orvoskepzes/>

Korlátozott példányszámban megvásárolható a folyóirat a Legendus könyvesboltban: 1089 Semmelweis Egyetem, NET, Nagyvárad tér 4.