

Akut kritikus ischaemia az alsó végtagon

Szijártó Attila dr. ■ Turóczi Zsolt ■ Arányi Péter dr. ■ Nagy Zoltán dr.
Gyurkovics Endre dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Sebészeti Klinika, Budapest

Az akut végtagi artériás okklúzió a kialakuló súlyos szövődmények, valamint nagy mortalitása miatt rendkívüli klinikai jelentőséggel bír. A diagnózis felállítása egyszerű, azonban a stádiumbesorolás hosszabb idejű elzáródások kapcsán nem egyszerű objektív kritériumok hiányában. Ennek nagy gyakorlati jelentősége, a reverzibilis és az irreverzibilis károsodás terápiája közötti különbségben van: reverzibilis károsodás esetén a keringés helyreállítása, irreverzibilis károsodás esetén a végtag amputációja terápiás értékű. Az elzáródás következtében létrejövő hosszú idejű ischaemia a végtag fő tömegét képező vázizomrostok és a jelen lévő endothelsejtek károsodását idézi elő. Revascularisatio esetén, paradox módon további sérülések keletkeznek lokálisan, illetve a felszabaduló mediátorok szisztémás keringésbe jutásával távoli szervekben is. A károsodás fokának gyors és pontos megítélésére jelenleg nem áll rendelkezésre megfelelő eljárás. A közlemény célja a fenti kórállapot irodalmi összefoglalása, bemutatása, illetve egyes új, speciális diagnosztikus teszt ismertetése, mint például a jelenleg még kísérleti stádiumban lévő, különböző enzimhisztokémiai reakciók használata. Ezek gyors eredményt biztosíthatnak preoperatíván is, így megfelelő standardizálás után alkalmasak lehetnek rutin klinikai alkalmazásra. *Orv. Hetil.*, 2010, 151, 2057–2066.

Kulcsszavak: akut okklúzió, enzimhisztokémia, kritikus ischaemia, ischaemia-reperfúzió

Acute lower limb critical ischemia – a review article

Acute limb arterial occlusion has great clinical significance due to its high mortality and complication rates. Its diagnosis is easy; however staging after long-term occlusions can be very difficult with lack of exact criteria. It is crucial, since reversible stage should undergo revascularization, while with irreversible stage only amputation is curative. Due to occlusion, long-term ischemia occurs, resulting in injury of the muscle fibers and endothelial cells. In case of revascularization the reperfusion causes more damage, than ischemia alone locally and initiates a remote organ injury. The aim of the review is to summarize the knowledge and fact and focus on some exact methods or parameters which can determine the degree of injury. One of these methods is a new approach which is the use of enzyme-histochemistic reactions, and could give rapid, precise results even preoperatively regarding tissue viability. Routine clinical application of it is predictable after proper standardization. *Orv. Hetil.*, 2010, 151, 2057–2066.

Keywords: acute occlusion, enzyme-histochemistry, critical ischemia, ischemia-reperfusion

(Beérkezett: 2010. szeptember 3.; elfogadva: 2010. október 23.)

Rövidítések

ARDS = akut respiratorikus distressz szindróma; AMI = akut myocardialis infarctus; AMP = adenosin-monofoszfát; APTI = aktivált parciális tromboplasztin idő; ATP = adenosin-trifoszfát; AVI = akut végtagi ischaemia; CK = kreatin kináz; CLI = kritikus végtagi ischaemia; cNOS = konstitutív nitrogén-monoxid-szintáz; CTA = CT-angiográfia; DSA = digitális szubsztakciós angiográfia; EKG = elektrokardiogram; FAD = flavin adenin dinukleotid; H₂O₂ = hidrogén-peroxid; ICAM = intracellular cell adhesion molecule; ICP = intrakompartmentális nyomás; ISCVS = International Society for Cardiovascular Surgery; IFN-γ = interferon-γ; IL = interleukin; iNOS = indu-

kálható nitrogén-monoxid-szintáz; IR = ischaemia-reperfúzió; LDH = laktátdehidrogenáz; NAD = nikotinamid-adenin-dinukleotid; NADH = redukált nikotinamid-adenin-dinukleotid; MOF = multi-organ failure; MODS = multiple organ dysfunction syndrome; mPTP = mitochondrial permeability transition pore; MRA = MR-angiográfia; NBT = nitroblue-tetrazolium; NF-κB = nukleáris faktor κB; NO = nitrogén-monoxid; PAF = thrombocytaktiváló faktor; PAT = percutan aspirációs thrombectomia; SIRS = systemic inflammatory response syndrome; SVS = society for vascular surgery; TNF-α = tumornekrózis-faktor-α; t-PA = szöveti típusú plazminogénaktivátor; TTC = tritetrazolium-klorid

A kritikus végtagi ischaemia (critical limb ischaemia, CLI) az irodalomban jól ismert fogalom [1]. Definíció szerint azonban egy *krónikus* folyamat végállapotát jelöli. Kritikusnak minősíthető krónikus esetben az ischaemia, ha a heves nyugalmi fájdalom, nem gyógyuló fekély vagy gangraena mellett a Doppler-index 0,4 körüli, amely azonnali ellátást igényel. A krónikus állapot diagnózisához jól definiált, megfelelő objektív kritériumok állnak rendelkezésre. Az akut folyamatok végállapota azonban korántsem ilyen jól meghatározott. Az irodalomban csekély számú közlemény foglalkozik a témakörrel, az irodalmi aktivitás nem tükrözi a probléma jelentőségét. Az eddig megjelent közlemények közül egyik sem tartalmaz megfelelő kritériumokat, sem megfelelő definíciót. A krónikus és az akut kritikus ischaemia egymástól elkülönítendő jelenségek!

Az akut végtagi ischaemia végállapotaként létrejövő, irreverzibilis károsodással járó akut kritikus végtagi ischaemia objektív diagnosztizálása jelenleg nem lehetséges, amely a terápiás beavatkozások különbözősége miatt kiemelt fontosságú.

Az akut kritikus végtagi ischaemia elkülönítése a kisebb mértékű károsodásoktól nagy gyakorlati jelentőséggel bír, hiszen reverzibilis károsodás esetén a vérellátás helyreállítása a cél, míg irreverzibilis károsodás esetén csak a károsodott végtag eltávolítása terápiás értékű. Éles határvonal hiányában a gyakorlatban az irreverzibilisen károsodott végtagok is érsebészeti helyreállításra kerülhetnek, tovább növelve a szövődmények kialakulásának valószínűségét és a mortalitást.

Jelen közlemény célja, hogy összefoglaló képet adjon az akut ischaemiás történések celluláris, szubcelluláris és klinikai megjelenéséről, illetve, hogy az akut végtagi ischaemiás kórállapot fent említett szempontjainak csekély irodalmi elérhetőségeit összegezze.

Celluláris, szubcelluláris események ischaemia-reperfúzió kapcsán

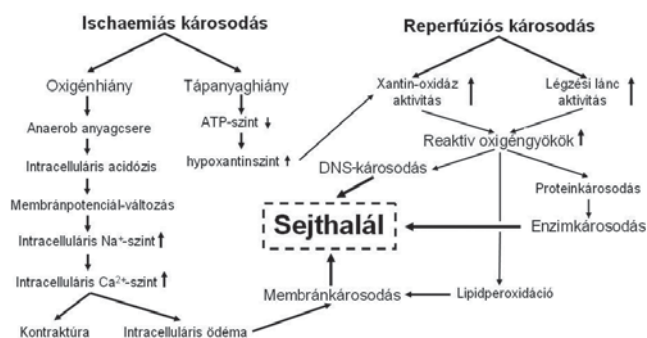
Alsó végtagi heveny verőér-elzáródások során, a terápiás beavatkozások ideje alatt, az ischaemiát követő reperfúzió mind lokálisan, mind szisztémásan további szövődeményeket indíthat el. A kialakuló kórképet összefoglalóan reperfúziós szindrómának nevezzük, aminek két komponense ismert: 1. Lokálisan a végtagi vázizomzat rhabdomyolysis, nekrozisa, a microvasculatura károsodása, valamint a folyamatok végeredményeként alsó végtagi kompartment-szindróma alakulhat ki. 2. A sérült izomtömegből lokálisan felszabaduló toxikus anyagcseretermékek és gyulladásos mediátorok által indukált szisztémás generalizált gyulladásos válaszreakció veszi kezdetét (systemic inflammatory response syndrome, SIRS), amelynek progressziójaként többszervi elégtelenség (multi-organ failure, MOF) alakulhat ki.

Egy szerv *ischaemiás toleranciájának* nevezzük azt a vértelenségben eltöltött leghosszabb időtartamot, amelyet követően a szervi funkciók még visszatérnek, illetve

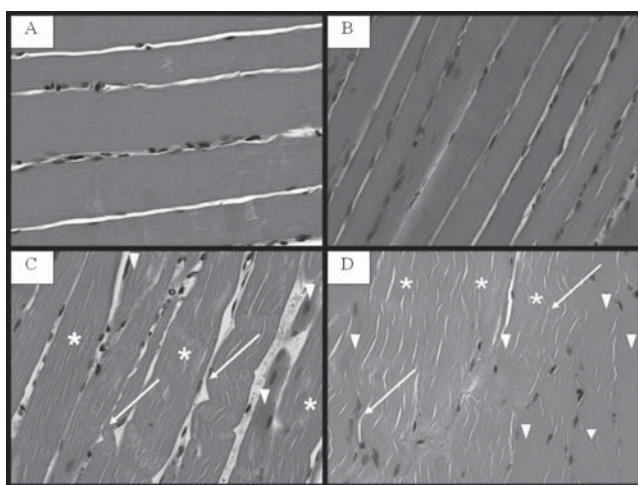
a regeneráció még biztosított. Ezt az időtartamot az egyes szövetek különböző metabolikus tulajdonságai és a kollaterális keringés megléte vagy hiánya, valamint a szövetek hőmérséklete határozzák meg. Normotermiás körülmények között a szervezet legsérülékenyebb szerve ebből a szempontból a központi idegrendszer, amelynek anoxiás toleranciája 2–2,5 perc. A vese és a máj 30–60 percet tolthat el vértelenségben irreverzibilis károsodás kialakulása nélkül, míg a vékonybél valamivel többet, 60–120 percet képes elviselni, mielőtt elkezdődnének a végleges nekrotikus folyamatok. A zsírszövet 13–14 órán, míg a csontszövet akár 4 napon keresztül is képes tolerálni az ischaemiát [2]. Hűtéssel az ischaemiás tolerancia növelhető, míg magasabb hőmérsékleti tartományban romlik.

Az izom ischaemiás toleranciaideje 4–6 órára tehető [3]. A vázizomrostok, amelyeknek mioglobinnemisége alapján két altípusát (vörös és fehér izomrost) különböztetjük meg, különbözőképpen válaszolnak az ischaemiás károsodásra [4]. Az I-es típusú vörös izomrostok kisebb átmérőjűek, magas a mioglobintartalmuk, dús kapilláris hálózattal rendelkeznek, és sok nagyméretű mitochondrium helyezkedik el bennük. Lassan fáradó izomrostok, alacsony a glikogén- és magas a lipidtartalmuk. Túlnyomórészt a trigliceridek oxidatív foszforilációja játszódik le bennük, amely a sejtek energiaforrásul szolgál, ez a folyamat meglehetősen érzékeny az oxigénhiányra. Ezzel ellentétben, a II-es típusú fehér izomrostok nagyobb átmérőjűek, mioglobintartalmuk alacsonyabb, kapilláris hálózatuk kevésbé dús, és kevés kisméretű mitochondrium található bennük. Gyorsan fáradnak, glikogéntartalmuk igen magas. Energiatermelésként többnyire a glikogén anaerob metabolizmusa történik meg bennük, így a rostoknak e fajtája kisebb mértékben károsodik ischaemia alatt [4].

Az ischaemia során az enzimaktivitásban, a mitochondrialis funkcióban, a cytoskeletális struktúrában, az iontranszportban jönnek létre változások. Már kis izomkárosodás bekövetkeztével is csökken az izomsejtek ATP-szintje [5]. Hypoxia során az ATP gyorsan defoszforilálódik AMP-vé, amelynek további bomlása során adenzin, inozin és végül hipoxantin képződik. Ezzel párhuzamosan fokozódik az anaerob glikolízis, acidózis lép fel, amit a károsodott ionpumpa-funkció miatt fellépő magasabb H⁺-koncentráció és az anyagcsere-folyamatok során képződő szén-dioxid tovább fokoz. ATP hiányában a sejtmembrán ATP-dependens iontranszportereinek (például: Na⁺-K⁺ pumpa) funkciócsökkenése következik be, amely az intracelluláris Ca²⁺-koncentráció megnövekedéséhez vezet, amely indukálja a foszfolipázok, kalmódulin által regulált proteázok és endonukleázok aktivációját [6]. Az extracelluláris K⁺-tartalom megemelkedik. A lokális H⁺-koncentráció megemelkedése a Na⁺/H⁺ antiporter (az intracelluláris pH fő meghatározója) fokozott működéséhez vezet. Így a Na⁺ intracelluláris koncentrációja tovább nő, amely egyrészt intracelluláris ödémát okoz, másrészt a Na⁺/Ca²⁺



1. ábra Sejtkárosodás szubcelluláris mechanizmusa. Az ischaemiás, anoxiás károsodás eredményeként megjelenő sejszintű károsodások felerősödnek a reperfüzió során észlelt szabad gyökös reakciók kapcsán



2. ábra Alsó végtagi izomszöveti metszetek a szerző kísérletes munkájából: hím Wistar patkányok alsó végtagi, változó időtartamú ischaemiás laesiói (HE, nagyítás: 400-szoros): A) Izomrostok egy egészséges állatból. B) 4 óra ischaemia utáni állapot, érdemi károsodás nem látható. C) 6 óra ischaemia után. Fokozódó intracelluláris ödéma (*), valamint kis fokú hialin degeneráció (nyílhegy) figyelhető meg, egyes rostok lefutása hullámos (nyíl). D) 8 óra ischaemia után kifejezett intracelluláris ödéma (*), hialin degeneráció (nyílhegy) figyelhető meg, a rostok lefutása az egész metszet területén hullámos (nyíl), a rosttörések elmosódnak

pumpa ionáramlásának irányára hatva Ca^{2+} -beáramlást idéz elő, így az intracelluláris Ca^{2+} -tartalom megnő [7]. Az intracelluláris Ca^{2+} -koncentráció megemelkedésének következményeként kontrollálatlan izom-összehúzódások jöhetnek létre, amelyek klinikai tünetként kontraktúra formájában léphetnek fel. A fenti mechanizmusok összessége a sejtek nekrozisát eredményezheti (1. ábra). Fénymikroszkóppal detektálható morfológiai elváltozások időben később jelennek meg: sejtduzzadás, karyorrhexis, karyopycnosis, a sejtek széttöredezése és a harántcsíkolt elvesztése (2. ábra). Hosszú idejű ischaemiás időtartamok után a vérkeringés megindulása paradox módon további károsodásokat idézhet elő. A reperfüzió kezdete után az ATP bomlása során keletkező hipoxantin húgysavvá alakul, amelyet az ischaemia alatt xantin-dehidrogenázból xantin-oxidázzá alakuló enzim

katalizál, szuperoxid és hidrogén-peroxid-gyökök képződnek, hiszen a folyamathoz az enzim elektron-acceptorként oxigént használ [8]. Hypoxia hatására a légzóláncban is keletkezhetnek szuperoxid anionok. A keletkező szabad gyökök számos sejt-károsító és gyulladásos folyamatot indítanak el. Károsodásokat okoznak a membránlipidekben, proteinekben, szénhidrátokban, nukleinsavakban, több enzim és receptor működését akadályozhatják. A reaktív gyökök a DNS-molekulákban kereszt-kötéseket, nukleinsav-hasításokat és bázishidroxilációt indukálnak. Károsító hatással vannak a többszörösen telítetlen zsírsavakra, lipidperoxidáció jön létre. A láncreakció eredményeként zsírsavperoxil-gyökök és lipidperoxidok képződnek. Az önfenntartó reakció eredményeként lipid-lipid, lipid-protein, protein-protein diszulfidhid-kereszt-kötések jönnek létre, protein- és zsírsavhasadás alakul ki. A reaktív oxigéngyökök károsító hatásaként sérül a kontraktilis apparátus, a membránok integritása, a mitochondriummembrán energiatermelése és az iontranszport működése.

A szabad gyökök aktiválják a redoxszenzitív transzkripciós faktorokat (NF- κ B), ezzel indukálva a különböző gyulladásos mediátorok (IL-1 β , TNF- α) felszabadulását, létrehozva egy gyulladásos reakciót az ischaemizált szövetben. A foszfolipázok működése során felszabaduló lipidmediátoroknak is szerepe van a gyulladásos folyamatok beindításában.

Az ischaemia során kialakuló Ca^{2+} -többlet egy része a mitochondriumban jelenik meg, amely oxidatív stressz jelenlétében az mPTP (mitochondrial permeability transition pore) nevű óriáscsatorna megnyílásához vezet. Ez a csatorna felborítja a belső membrán szigorúan szabályozott szelektív permeabilitását, kontrollálatlan, elektrokémiai gradiensfüggő ionmozgások jönnek létre a membrán ezen óriáscsatornáin keresztül, ami a mitochondrium duzzadását idézi elő, és következményesen szétkapcsolódik az oxidatív foszforiláció, végül leáll az ATP-szintézis [9]. A mitochondriumok épsége elengedhetetlen feltétele az izomfunkció megtartásának. Az izomkárosodás során az izomrostok ATP-szintje folyamatosan csökken. Hosszabb ischaemiás időtartam után a csökkent ATP-szint szorosan korrelál az izomnekrozis mértékével. Amennyiben az ATP-szint a normális 20%-a alá csökken, teljes izomsejtnekrozis következik be [5].

A lokális károsodások részeként az izomsejtnekrozis mellett az endothelsejtek dezintegrációja is kialakul. Az endothelsejtek esszenciális szerepet játszanak a vasculáris homeosztázis fenntartásában. Ezen sejtek károsodása igen kifejezett mind az ischaemia, mind a reoxigenizáció alatt. Prolongált oxigénhiány során membránpotencial-változás, ioneloszlási zavar, fokozott intracelluláris térfogat, csökkent membránáteresztő képesség és a cytoskeletális rendszer károsodása alakul ki. Ezzel együtt jár az energiaraktárak kiürülése, egyes bioaktív ágensek csökkent képződése (prosztaglandin, NO), míg más anyagok (endothelin, tromboxán A₂) fokozott elválasztása. Az előbbiekhöz hasonlóan számos gén átíródása felgyor-

sul (adhéziós molekulák, citokinek), vagy szuppresszáldók (cNOS, thrombomodulin) [10]. Az endothelsejtek morfológiai elváltozásaként sejtduzzadás, bazális membránról való leválás és sejtfelszíni leukocyaadhézió figyelhető meg [11]. Az endothelsejtekben kialakuló folyamatok összességét „endothelialis diszfunkciónak” nevezzük.

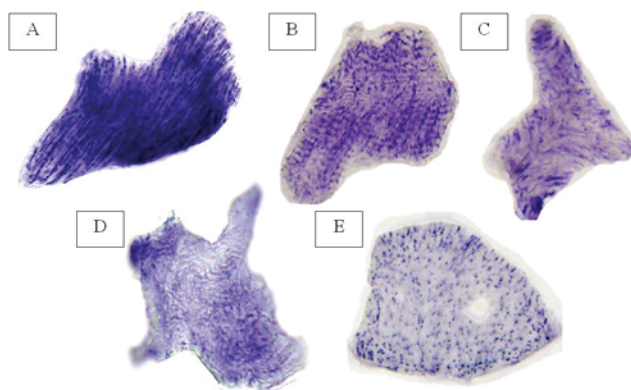
Vizsgálatok az ischaemiás izomkárosodás reverzibilis/irreverzibilis megítélésére

A különböző enzimhisztokémiai reakciók a rutin fénymikroszkópos morfológiai vizsgálatoknál jóval alkalmasabbak lehetnek a károsodás mértékének kimutatására. Előnyüket nemcsak a károsodás gyors kimutatása adja, hanem alkalmazásukkal a szubcelluláris folyamatok épességéről is felvilágosítást kapunk, így gyorsabb és specifikusabb értékelést biztosítanak. Ezek a reakciók általában a mitochondriumok légzési láncának aktivitásáról szolgáltatnak információt, valamilyen reagens színes terméké váló redukcióját felhasználva, tehát a sejtek életképességének meghatározására alkalmasak. Izomszövet esetében kétféle reagens használt szélesebb körben: a tritetrazolium-klorid (TTC) [12], valamint a jóval specifikusabb nitroblue-tetrazolium (NBT) reagens. Nagy igény mutatkozik az izomkárosodás kvantifikálására. Többféle módszer alkalmazható erre a célra: 1. izomhomogenizátumok spektrofotometriás vizsgálata [12], a spektrofotométer által mért abszorpciók eredmények számszerűsítik a reagens redukálása során keletkezett termék mennyiségét. 2. Planimetriás elemzés [13], amelynek során az izommintákat először reakcióelegyen inkubálják, majd formalinban fixált paraffinba ágyazott szövettani metszetek készülnek. A kvantitatív elemzés a festődött és nem festődött területek nagyságának morfolometriás vizsgálatával és összehasonlításával történik. 3. Fagyasztott metszetek vizsgálata enzimhisztokémiai eljárás segítségével [14] (3. ábra), amely pontosabb szubcelluláris vizsgálatot tesz lehetővé. A kvantitatív kiértékelés szintén morfolometriai eljárással lehetséges.

A szerző saját kutatásai [14] és tapasztalatai szerint a régóta ismert enzimhisztokémiai reakciók, ezen belül is főleg az NBT enzimhisztokémia reneszánszát élheti a számítógépes adatfeldolgozás és -kiértékelés korában. A módszer alkalmas és könnyen használható lehet, így a jövőben – megfelelő standardizálás után – klinikailag is jól, könnyen használhatóvá válhat gyors tesztek, morfolometriás módszerek kifejlesztése után. Ezáltal az alsó végtagi ischaemiás folyamat reverzibilitásának megítélésére lehetőség nyílt már betegágy melletti biopsziás mintákból.

Mikrocirkulációs változások

A kapillaris-endothelsejtek membránján a lumen felé ujjszerű kitüremkedések, a citoplazma felé pedig inva-



3. ábra

Hím Wistar patkányok alsó végtagi, változó időtartamú ischaemiás laesiói (a szerző kísérletes munkája). Fagyasztott alsó végtagi izommetszeteken történt nitroblue-tetrazolium enzimhisztokémiai reakció fénymikroszkópos képei (nagyítás: 400-szoros). A fagyasztott metszeten a szokásos fixálástól eltérő izomrost-morfológia figyelhető meg. A) Izomrost egy egészséges állatból, a jelen lévő mitochondriumok (kék foltok) nagy száma figyelhető meg. B) 4 óra ischaemia után a mitochondriumok száma megkevesedett. C) 6 óra ischaemia után csekély számú mitochondrium látható. D) 8 óra ischaemia után a mitochondriumok számának drámai csökkenése figyelhető meg. E) 8 óra ischaemiát követő 2 óra reperfüzió utáni állapot: a mitochondriumok száma jelentősen csökkent az egészséges állathoz képest, ugyanakkor a reperfüzió nélküli csoporthoz viszonyítva kismértékű regeneráció figyelhető meg

ginációk jelennek meg. Prolongált ischaemiás idő alatt intracellulárisan endothelialis vesiculák alakulnak ki nagy számban. Ezt követően az endothelsejtek közötti összeköttetések felszakadnak, extrém széles réseket hozva létre a kapillárisok falán. Progrediáló endothelialis ödéma alakul ki, amely azonban nem egységes, duzzadt és normális nagyságú sejtek váltakoznak egymás mellett [15]. A reperfüziót követően a kapillárislumen kitapadt aktivált leukocyták, levált endothelsejtek és vörösvértestek zárhatják el [16]. A sejtes elemek megjelenésével párhuzamosan megnövekszik az érpermeabilitás, a plazmaproteinek extravasalis kilépése következtében fokozódó interstitialis ödéma alakul ki, amely a microvasculatura komprimációját okozhatja. A fent említett folyamatok – mint endothelduzzadás, fokozott kapillárispermeabilitás, interstitialis ödéma és a lumenelzáródást okozó sejtes elemek – eredményeként jön létre az úgynevezett „no-reflow” jelenség, amely az ischaemiát prolongálhatja [11]. A reperfüzió alatt az arteriolák endothelsejtjeiben elégtelen a NO termelése, így a sejtek vasodilatatorok (acetyl-kolin) iránti válaszkészsége elvész, amely a vascularis simaizomelemek elernyedési képtelenségét jelenti. Így a reperfüzió ellenére továbbra is nehezítetté válik a véráramlás.

A reperfüzió során a venulák endothelsejtjeinek károsodása járul hozzá legnagyobb mértékben a kialakuló gyulladáshoz. A lokális gyulladáshoz való adhézioja, transendothelialis leukocytamigráció, vérlemezke-fehérvérsejt aggregáció, albumin-extravasatio és fokozott reaktív szabadgyök-felszabadu-

lás. A leukocyta-endothel kapcsolat kialakulását segíti a különböző sejtfelszíni adhéziós molekulák (ICAM-1, β 2-integrin, P-szelektin) fokozott expressziója, valamint a fokozott citokin (IL-1, IL-5), vérlemezke-aktiváló faktor (PAF) termelődése és a NO-imbalansz. Mivel a képződő reaktív oxigénintermedierek fő forrása az endothel és a leukocyták, a reperfüzió során a venulák endotheljét éri a legnagyobb oxidatív stressz.

A gyulladás kialakulásában szerepe van még az elhalt sejtekből kiszabaduló intracitoplazmatikus komponenseknek, a lokálisan szintetizálódó citokineknek (TNF- α , IL-6) és a posztkapilláris venulákkal szomszédos interstitialis területen lévő aktiválódó hízósejteknek és macrophagoknak.

Klinikai megjelenés

A végtagi akut artériás okklúzív betegségek a klinikumban nagy jelentőséggel bírnak. Gyakori előfordulásuk mellett igen komoly szövődeményekkel járhatnak, illetve a megfelelő időben való felismerés és beavatkozás elmaradása akár fatális is lehet.

Az akut végtagi ischaemia (AVI) mortalitása 15% és 60% közötti, a posztoperatív végtagvesztés előfordulási gyakorisága 15–50% [17, 18]. Prevalenciája az elmúlt 30 évben folyamatosan növekedett, hasonlóan a többi okklúzív érbetegségéhez a növekvő élettartammal összefüggésben [19].

Definíció szerint az akut végtagi ischaemia a végtag perfúziójának hirtelen csökkenése, ami a végtag túlélését veszélyezteti. Az elzáródás leggyakoribb okai: embolus, trauma vagy helyben kialakult thrombus [20]. Az embolus forrása 80%-ban a szív. Ischaemiás szívbetegséggel vagy ritkán reumás szívbetegséggel asszociált pitvarfibrilláció okozza a szíveredetű artériás embolisatiók nagy részét. Habár az akut myocardialis infarctust (AMI) követő embolisatio incidenciája alacsony, az AMI következtében kialakuló muralis thrombusok nagy jelentőséggel bírnak, a pitvarfibrilláció mellett a második leggyakoribb forrásként említhetők. Periférián elhelyezkedő embolusforrás lehet ulcerált atheroscleroticus plakk, valamint verőér-aneurysma (aorta, a. iliaca, a. poplitea, a. subclavia). A perifériás embolisatio okozta elzáródás lokalizációja közel 3%-ban felkari. Kis százalékban az elzáródás az aorta egyéb ágain észlelhető. A perifériás embolisatio leggyakrabban az alsó végtagon fordul elő mintegy 70%-ban. Az embolus mérete meghatározza a beékelődés helyét. Főként a nagyéroszlások számítanak predilekciós pontnak. Az artériás embolisatio egyéb, ritka okaiént szerepelhetnek tumorok, amnionfolyadék, idegen testek és levegő.

Az akut artériás thrombosisok főleg már fennálló perifériás vascularis okklúzív betegség talaján alakulnak ki. E betegek általában idősek és számos rizikófaktorral (dohányzás, diabetes mellitus, hipertensio, magas triglicerid- és koleszterinszint) rendelkeznek. Cardialis arrhythmiák hiányában a már korábban is jelen lévő clau-

dicatio idős betegekben inkább thrombosis, mint embólia gyanúját kelti. Egyre növekvő arányt képvisel a korábban beültetett bypassgraft elzáródása is. A jelenséget a napi gyakorlatban a „krónikus verőérbetegség akut romlása” jelzővel látjuk el.

A tompa vagy áthatoló sérülések, a következményesen kialakuló értranssectio, zúzódás, haematoma, majd az ezt követő szekunder thrombosis szintén okozhatnak akut ischaemiás tüneteket.

A kialakuló károsodás mértékét az érintett végtag egyéni ischaemiatoleranciáján kívül a beteg alapbetegségei és a körleflyás is meghatározza. Egy megelőzően egészséges, panaszmentes páciens végtagischaemia-toleranciája közel sem olyan mértékű (az egyéni különbségeket figyelembe véve sem), mint egy már meglévő krónikus okklúzív verőérbetegségnél. Utóbbi esetben a lassan csökkenő vérellátás az érintett szervet „kondicionálja”, előkészíti, az ischaemiatoleranciát növeli. Ehhez még hozzájárulhat a krónikus betegség következtében kialakult, jól fejlett kollaterálhálózat, amely a főverőér teljes elzáródása esetén is biztosíthatja a megfelelő vérellátást.

Az ischaemiatoleranciát befolyásoló tényezők: 1. korábbi végtagfájdalom jelenléte (claudicatio), 2. krónikus szívbetegség, 3. hipertensio, 4. diabetes mellitus, 5. hyperlipidaemia, 6. hypercholesterinaemia, 7. krónikus perifériás érbetegségek, 8. kollaterális keringés, 9. dohányzás.

Diagnosztika

Az akut végtagi ischaemia klinikai diagnózis, ami az esetek nagy részében fizikális vizsgálattal is megállapítható. Az angolszász eredetű rövidítésekkel származó úgynevezett „6P szindróma” tüneteivel az AVI megállapítható. *A 6P szindrómai elemei:* 1. Fájdalom (*pain*), amelynek intenzitása növekszik, lokalizációja pedig kiterjed az idő előrehaladtával. 2. Pulzus eltűnése (*pulselessness*), amelynek pontosabb megállapítására a jóval megbízhatóbb Doppler-vizsgálat javasolt. A készülékkel detektált minimális vagy megszünt áramlás pozitívnak minősül. 3. Sápadság (*pallor*). 4. Poikilothermia (*peishing cold*), amely tünetek értékelésében az ellenoldali végtag kontrollként való alkalmazása pontosabbá teszi a vizsgálatot. 5. Paraesthesia, amely a betegek több mint 50%-ában jelentkezik, az idegrostok tápanyag-ellátottságának hiányára utal. 6. Paralysis ritkán van jelen, főként hosszabb ideje fennálló vértelenség esetén jelentkezik, súlyos károsodásra utal.

A fent felsorolt jelek alapján az AVI diagnózisának felállítása egyszerű és gyors. A nehézséget azonban nem a diagnózis felállítása, hanem a stádiumbeosztás jelenti. A végtag megtarthatóságának megállapítása nehéz feladat. Jelenleg nem állnak rendelkezésre azok a klinikai jelek és laboratóriumi paraméterek, amelyekkel a súlyos, hosszan tartó ischaemiás károsodás foka objektíven megállapítható lenne. Nem tudjuk biztonsággal, hogy a

I. táblázat | Az SVS/ISCVS kritériumrendszer – a károsodott végtag stádiumbesorolása (Forrás: Rutherford, 1997)

| Stádium | Leírás/prognózis | Fizikai jelek | | Doppler-jelek | |
|---------------------|--|--|------------------------------|---------------|--------------|
| | | Szenzoros kiesés | Izomgyengeség | Artériás | Vénás |
| I. Életképes | Nem szükséges azonnali beavatkozás | Nincs | Nincs | Hallható | Hallható |
| II. Veszélyeztetett | | | | | |
| a) Kevésbé sürgős | Gyors kezeléssel megmenthető | Minimális (lábujjakon) vagy nincs | Nincs | Nem hallható | Hallható |
| b) Sürgős | Azonnali kezeléssel megmenthető | Nem csak a lábujjakon, nyugalmi fájdalommal asszociált | Enyhe, közepes | Nem hallható | Hallható |
| III. Irreverzibilis | Nagy szövetvesztés vagy tartós idegsérülés elkerülhetetlen | Kifejezett, fájdalomcsillapító szükséges | Kifejezett paralysis (rigor) | Nem hallható | Nem hallható |

végtagkárosodás reverzibilis, tehát revascularisatiót vagy irreverzibilis, tehát amputációt igényel.

Egy rosszul meghozott döntés nemcsak a végtag túlélését veszélyezteti, hanem a beteg életét is kockáztathatja. Az irreverzibilisen károsodott végtagban revascularisatio után reperfüziós „paradox” károsodás alakul ki. Az általa kiváltott nagymértékű lokális gyulladási reakció generalizálódása, valamint a keringésbe jutó nekrotikus sejttermékek egy szisztémás gyulladási választást (SIRS) hoznak létre, amely aztán többszervi elégtelenséget (MOF) okozva a beteg halálához vezethet. A csak szubjektív döntési séma alapján rosszul meghozott döntés másik eredménye lehet egy nem életképesnek tartott végtag amputációja, miközben a végtag még „csak” reverzibilis károsodást szenvedett.

A súlyos károsodás klinikai jelei között tartjuk számon a nyugalmi, erős fájdalom jelenlétét, a sensorium teljes elvesztését, a határozott izomgyengeséget, a bőrön megjelenő livid elszíneződéseket, bullákat, a kontraktúra megjelenését, a passzív mozgásra is jelentkező fájdalmat, valamint a gangraena jelenlétét. A fenti klinikai jelek jelenléte vagy hiánya nem jelzi pontosan az egyes stádiumok határait, nem jelzik 100%-ban az irreverzibilitást – a dilemma továbbra is fennáll.

Objektívebb döntést egy kritériumrendszer alapján hozhatunk, az úgynevezett SVS/ISCVS (Society for Vascular Surgery/International Society for Cardiovascular Surgery) rendszer (I. táblázat) alapján [21], amely jól és hatékonyan alkalmazható a viszonylag enyhébb és a súlyosabb formák elkülönítésében, azonban nem alkalmas a súlyos, de még reverzibilis, valamint a már irreverzibilis károsodások kétséget kizáró elkülönítésére.

A betegség differenciáldiagnosztikája során ki kell zárni a hasonló tünetekkel járó egyéb betegségeket, a nem atheroscleroticus eredetű (például: kompresszió, tumor). További feladat az elzáródás okának megállapítása (embolus vagy thrombus).

A diagnózis pontosítására egyéb kiegészítő vizsgálatok is alkalmazhatók. Viszont az esetek többségében a kifejezetten előrehaladott ischaemia miatt nincs idő

minden vizsgálat elvégzésére. Ideális esetben azonban elegendő idő áll rendelkezésre, ilyenkor minden kiegészítő vizsgálat elvégzése része a protokollnak.

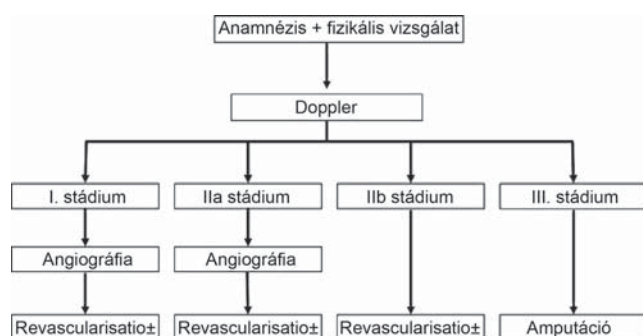
Olyan rutinvizsgálatokról van szó, mint EKG, teljes vérkép, protrombinidő, APTI, CK-szint. Ha hypercoagulabilitas is fennáll, további laboratóriumi vizsgálatok (antikardiolipinantitest-, homociszteinszint-mérés) végzendők. Az ajánlott diagnosztikus algoritmust a 4. ábra mutatja be.

Előfordulhatnak azonban olyan esetek, amikor az alapdiagnózis felállítása nehezített: a cukorbetegség szövödményeként kialakuló neuropathia elfedheti az akut érelzáródás egyik legfontosabb tünetét, a fájdalmat, akár teljes egészében. Így a beteg csak későn – sok esetben túl későn – jelentkezik a primer ellátóhelyen, a végtag megmentésének esélyeit jelentősen csökkentve, illetve a szisztémás szövödmények kialakulásának valószínűségét jelentősen növelve. Ilyen esetekben gyakran csak az amputáció jöhet szóba. Ezeknek a nagy rizikójú neuropathiás betegeknek megfelelő tájékoztatást kell adni, hiszen a beteg szoros közreműködésével a súlyos következmények elkerülhetők.

Terápia

Az AVI kezelésében, súlyosságtól függően, revascularisatio vagy amputáció a választandó eljárás. A verőér lumenének felszabadítása megoldható műtéttel vagy thrombolysissal. Klinikai vizsgálatok szerint a két eljárás között nincs különbség a 30 napos végtagi túlélésben és a mortalitásban [22]. Európai és amerikai adatok azonban rámutatnak, hogy a sebészeti megoldást háromszor-öttször gyakrabban választják, mint a thrombolyticus kezelést [23], amely sok esetben kontraindikált.

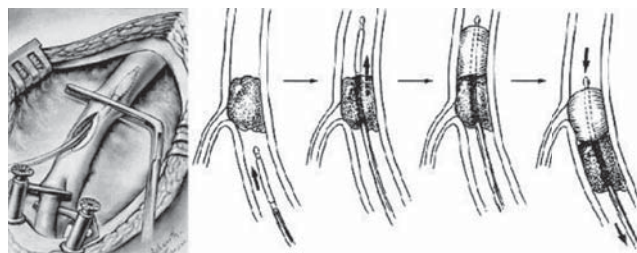
A fenti beavatkozások bármelyikének elvégzése előtt azonban a legfontosabb feladat a thrombus propagációjának azonnali megakadályozása. Ezért a diagnózis megállapítása után standard terápiaként nem frakcionált heparin intravénás adása szükséges. A thrombolyticus terápia alkalmazását a sztreptokináz felfedezése



4. ábra

Az AVI diagnosztikus és kezelési algoritmus. TASC II (2nd Revision on The Trans-Atlantic Inter-Society Consensus Document on Management of Peripheral Arterial Disease) ajánlás az akut végtagi ischaemia diagnózisára és kezelésére. Az algoritmus jól és hatékonyan alkalmazható, ha a megfelelő stádiumbesorolás megtörtént, sokszor főként a legsúlyosabb esetekben a pontos stádiummeghatározás nem lehetséges, így gondot jelent a megfelelő terápia megválasztása. A stádiumbesorolás az SVS/ISCVS kritériumok alapján történik (1. táblázat). (Az angiográfia a III. stádiumban – ha van rá lehetőség – opcionálisan elvégezhető. A szerző.) (Forrás: TASC II, 2007)

tette lehetővé 1933-ban [24]. A sztreptokináz klinikai kipróbálására először 1958-ban került sor mesterségesen indukált phlebitis kezelésében [25]. AVI kezelésére először 1962-ben alkalmazták Londonban intraarteriálisan, kedvező eredménnyel [26]. A kezdeti periódusban szövődményként gyakran jelentkezett lokális artériás vérzés, ezért az intravenás alkalmazás nyert teret [27]. Az utóbbi – intravenás – alkalmazás kapcsán manapság használt, korszerűnek tartott szöveti típusú plazminogénaktivátor (t-PA) előnye a relatív fibrin specificitásában van. Hatását csak a frissen kialakult thrombus közelében fejti ki [28], ezzel minimalizálva a szisztémás fibrinolízis okozta szövődményeket. Ezért neurológiai deficittel rendelkező pácienseknél is alkalmazható a további állapotromlás veszélye nélkül. A sztreptokinázzal ellentétben nincs allergizáló hatása, így akár ugyanazon személynél több alkalommal is használható. Alkalmazásakor csökkent a korai rethrombosis valószínűsége, ez feltehetőleg összefüggésben áll a t-PA hatástalanságával a trombocytákkal szemben [29]. A thrombolyticus kezelés használata kisebb mértékű invazivitása és a késő operatív ellátás nehézsége miatt csak csupán az enyhébb esetekben (SVS/ISCVS I és IIa stádium) ajánlott. Előnye, hogy angiográfiához kötötten a diagnosztikával egy ülésben elvégezhető, alkalmazásával kisebb mértékű az endothelsérülés, valamint olyan kis átmérőjű erek lumenének szabaddá tételére is alkalmazható, amelyek a ballonkatétert már nem képesek befogadni. Valószínűleg a folyamatos lízissel elért fokozatos, „alacsony nyomású” reperfüzió további kedvező hatásokkal is rendelkezik, ellentétben a ballonkatéteres megoldás utáni „nagy nyomású” reperfüzióval. Nagyobb hatékonyságot érhetünk el thrombolysis és percutan aspirációs thrombectomy (PAT) kombinációjával, amely során katéter segítségével az embolus eltávolításra, kiszívásra kerül, így a residu-



5. ábra

Fogarty-féle ballonembolectomia. Az embolectomia során az érintett artéria és ágainak kipreparálása és izolálása után, arteriotomiát követően látható embóliaforrás eltávolításra kerül, illetve a Fogarty-katéter proximal felé, a lumenbe helyezése után az emboluson áttolható, majd a ballon felfújását követően óvatosan kihúzza az embolus eltávolításra. A sikeres embolectomiát az esetek egy részében distalis visszaáramlás kíséri, azonban ez nem megbízható jel. (Forrás: Fischer, Mastery of Surgery, 5th ed.)

alis embolisatio mértéke minimálisra csökkenthető. A thrombolysis PAT után alkalmazva csökkenthető a fibrinolitikus ágens dózisa és alkalmazási ideje, így a szövődményráta is.

Az 1900-as évek elejéig az AVI kezelése kizárólag az amputáció volt. Az első embolectomiát *Ssabanajeff* kísérte meg 1895-ben, sikertelenül [30]. A sebészeti technológiák fejlődésével az erek rekonstrukciója lehetővé vált. Megnyílt ezzel az út az első sikeres embolectomia felé, amelyet 1911-ben végeztek el [31]. Azonban egészen 1933-ig az embolectomia ritkán alkalmazott műtéti megoldás maradt, 1911 és 1933 között csupán 129 alkalommal végeztek ilyen eljárást [32].

Számos technika fejlődött ki, amely az embolus eltávolítását volt hivatott elősegíteni, ilyenek a különböző masszázstechnikák, átmosások, szívások [33, 34]. A legnagyobb áttörést *Thomas Fogarty és munkacsoportjának* felfedezése, a ballonembolectomia hozta el 1963-ban [35], amely figyelemre méltó módon csökkentette mind az amputációs, mind a mortalitási rátát [36]. A Fogarty-technika a mai napig használatos módszer. Fogarty-embolectomia végezhető a legkisebb megterhelést jelentő lokális anesztéziában. Kétségtelen, hogy a regionális vagy általános anesztézia a beteg számára előnyösebb, ha ennek lehetőségét társbetegségeinek jelenléte nem zárja ki (5. ábra). *Lege artis* embolectomia után nem kielégítő eredmény esetén postembolectomiás angiográfia ajánlott. A sikertelenség oka lehet inveterált embolisatio, occludalt oldalágak, reembolectomia vagy téves diagnózis, amely utóbbi oka lehet fel nem ismert dissectio, nem atheroscleroticus thrombosis fennállása vagy akár akut thrombosis megjelenése súlyos atherosclerosis mellett. Műtéti sikertelenség esetén a thrombolysis kontraindikált. Sikertelen embolectomia után végzett angiográfia eredményétől függően retrograd flush akár minden cruralis ág feltárással vagy bypass javasolt. Ha ezekre nincs lehetőség, amputáció a választandó eljárás. Sikeres embolectomiát követően az antikoaguláció a posztoperatív időszakban is fenntartandó [37]!

A műtéti indikációt főként a hosszú ischaemiás idejű (SVS/ISCVS IIb stádium), illetve a rövid ischaemiás idejű, de kifejezett szenzomotoros deficittel rendelkező elzáródások jelentenek.

Amputáció primeren az SVS/ISCVS III. stádiumú betegségek esetében jön szóba vagy revascularisatiót követően, ha a végtag állapota ezt indikálja (szekunder amputáció). Akut esetben az amputációk nagyobb része combszinten történik. A térd feletti/térd alatti amputációk aránya 4:1, szemben a krónikus érszűkületek 1:1 arányával. Amputációra az esetek körülbelül 25%-ában van szükség, amelynek 40%-a primer, 60%-a szekunder amputáció.

A revascularisatiós kezelés 30 napos mortalitása 20–30% között van. Azonban még a sikeresnek vélt eseteknek is csak 80%-ában tartható meg a végtag 30 nap után, egy éven belül ez a szám csupán 60% [38].

Az akut alsó végtagi ischaemiás-reperfúziós kórképek helyi és általános szövődményei

Az alsó végtagi ischaemia revascularisatióját követő szövődmények egy részét az ischaemiát elszenvedett végtag lokális károsodása hozza létre, másrészt a lokálisan felszabaduló mediátorok (TNF- α , IL-6) által közvetítetten kialakuló szisztémás gyulladással válaszreakciónak tudható be. A lokális és szisztémás szövődményeket összefoglaló néven reperfüziós szindrómaként említjük.

Lokális szövődmények közé sorolható a rhabdomyolysis, a kompartment szindróma és az izomsejtnekrózis, amelyek közvetlenül az IR-károsodás következményei.

A lokális gyulladással szemben a szöveti ödéma képződik, amely ronthatja a szövet véráramlását, a szöveti hypoxia hosszabb idejű fenntartásához járulhat hozzá. Az alsó végtagon a fasciarekeszek zártsága miatt az ödéma és a sejtek intracelluláris duzzadása egy speciális helyzethez vezet, amely súlyosabb myopathiát okozhat egy fasciarekeszekbe nem szorított ischaemiás-reperfúziós modellhez képest. Ha az intrakompartmentális nyomás (ICP) eléri a 30 Hgmm-t, akkor a szöveti nyomás a kapillárisok kompresszióját okozza, ezzel szekunder ischaemiát hozva létre, veszélyeztetve a végtag megmaradását [39]. Alsó végtagi kompartment szindrómáról beszélünk, ha az adott fasciarekeszben a nyomás olyan mértékben megnő, amely már rontja a végtag keringését, így az izomszövet oxigénellátása elégtelenné válik [40].

Klinikai diagnózisát hat vezető tünet alapján állíthatjuk fel: 1. A végtagfájdalom aránytalanul nagy a sérüléshez vagy a végtag állapotához képest. 2. Az izmok passzív nyújtása fájdalmas az adott kompartmentben. 3. A végtagizomzat paralisise vagy paresise jelentkezik az érintett rekeszben. 4. Az adott kompartment (területe) felett a bőr hypaesthesiás vagy paraesthesiás. 5. Az érintett kompartment indurált, inflammált. 6. A distalis pulzus csökkent vagy hiányzik.

Amennyiben ezt az öngerjesztő folyamatot megfelelő méretű dekompressziós fasciotómiával nem szakítjuk meg, az ischaemiás események tovább folytatódhatnak, egészen az irreverzibilis elváltozások kialakulásáig [41], amelyek végül a végtag elvesztéséhez vezetnek.

Dekompressziós fasciotómiára az esetek 5–25%-ában van szükség. Indikációját a 20 Hgmm feletti intrakompartmentális nyomás jelenti. Elsősorban a cruralis anterior kompartment érintett, a cruralis mély poszterior kompartment érintettsége okozza azonban a legnagyobb funkcionális károsodást.

A szisztémás szövődmények a lokális gyulladással szemben generalizálódásból (SIRS) állnak, majd a folyamat progressziójával többszervi károsodás (MODS), majd elégtelenség (MOF) jelentkezik.

A lokális gyulladással szemben generalizálódását különböző mediátorok lokális és szisztémás produkciója (proinflammatorikus citokinek, komplementek, akutfázis-fehérjék, véralvadási kaskád, neuroendokrin mediátorok), valamint gyulladással szembeni sejtek lokális akkumulációja segíti elő. A folyamat progressziójában vélhetően a proinflammatorikus citokinek szerepe a legfontosabb, amelyek lokálisan szabadulnak fel, két részletben: 1. akut szak során: TNF- α és az IL-1 β megjelenése 1–2 órával a lokális károsodás kezdete után, valamint 2. szubakut szakban, amelyet főleg IL-6, IL-8, IL-12, IL-18 és IFN- γ felszaporodása jellemez [42].

A proinflammatorikus mediátorok távoli szervi hatásainak egyik célpontja az érrendszer, csökkentik az endothel NO-szintézisét, ami adhéziós molekulák megjelenését indítja el a sejtek felszínén a különböző szövetekben [43]. Ehhez még hozzáadódik a különböző citokinek direkt hatása, ami végeredményben a gyulladással szembeni sejtek kitapadását segíti.

A citokinek és a felszabaduló reaktív oxigén-metabolitok másik célpontja a polymorphonuclearis leukocyták, amelyek aktiválódnak: fagocitózisuk, proteáz- és NO-termelésük megindul. A gyulladással szembeni sejtek további károsító folyamatokat gerjesztenek, kapillárispermeabilitás-növekedést, lokális gyulladást hozva létre a különböző szövetekben.

A MODS során főként a keringő citokinek hatására kardiális diszfunkció lép fel, amely részben a mediátorok direkt hatása [44], részben a megnövekedett NO-felszabadulás következménye, mivel a megnövekedett NO-szint befolyásolja a szívizomsejtek adrenerg és kolinerg ingerekre adott válaszát [45]. A szív csökkent funkciója és a szisztémás vasodilatatio hypotensióhoz, a szervek csökkent perfúziójához vezet.

A csökkent perfúzió a gastrointestinalis traktus ischaemiáját okozza, amely kifejezett érzékenységet mutat erre. Extrém esetben akár stressz indukálta gastritis, mesenterialis ischaemia, ischaemiás colitis, pancreatitis, cholecystitis, hepatitis is létrejöhet. Az ischaemiás károsodás a mucosa permeabilitásának növekedéséhez, bakteriális transzlokációhoz vezet [46]. A portális vérben baktériumok és endotoxin jelennek meg, amelyek a máj-

ba jutva aktiválják a jelen lévő Kupffer-sejteket. Az aktivált Kupffer-sejtek citokineket (például TNF- α -t) termelnek, növelve ezen mediátorok mennyiségét a véráramban. Továbbá az endotoxin közvetlenül a szisztémás keringésbe kerülve toxikus károsodásokat okozhat, makrofágokat aktiválhat. Mindkét folyamat hozzájárul a generalizált gyulladás létrejöttéhez, ami a MODS progresszióját okozhatja.

A tüdőben a perikapilláris gyulladás és a következő transsudatio már korán diffúziós akadályt képez a gázcseré útjában, emiatt légzési elégtelenség (ARDS) alakul ki. Ez igen gyors klinikai állapotromláshoz vezet, ezért a tüdő károsodása észlelhető klinikailag a legkorábban MODS-ban, szemben az egyéb szervek napok alatt kialakuló funkciócsökkenésével. Az alsó végtagi kirekesztések kapcsán kialakuló tüdőkárosodás igen súlyos, akár fatális kimenetelű kórállapot is lehet.

Az ischaemizált szövetek revascularisatiója, különösen, ha a végtagi nagy tömegű izomról van szó, metabolikus acidózissal, hyperkalaemiával és myoglobinaemiával jár, mindez myoglobinuriához, akut tubularis nekrozisához, akár veseelégtelenséghez is vezethet. Veseelégtelenség AVI szövődményeként az esetek több mint 20%-ában is létrejöhethet. E tünetek együttesét myonephropathiás metabolikus szindrómának nevezük [47].

A perioperatív vesediszfunkció kialakulásának mechanizmusa többkomponensű: köthető a szövődményként megjelenő keringési elégtelenséghez, nephrotoxicus anyagok felszabadulásához, neuroendokrin mechanizmusokhoz vagy a műtét utáni SIRS-hez.

A reperfüziós szindróma kezelése nehéz feladat, hiszen a szindrómát létrehozó mechanizmusokról még nem áll rendelkezésünkre elegendő információ, valamint egy, az egész szervezetet érintő rapid lefolyású kórképpel van dolgunk. A szindróma terápiájával kapcsolatban az eddigi próbálkozások – mint a citokinek mennyiségének csökkentése, proteinázinhibitorok, antioxidánsok alkalmazása – egyelőre nem bizonyultak eredményesnek, ezért érdemesebb a szindróma megelőzésére fókuszálni, semmint a már létrejött szövődményeket kezelni, ezzel az intenzív kezelés magas költségei is megelőzhetőek [48].

Következtetések

Összefoglalásként elmondható, hogy a heveny alsó végtagi verőér-elzáródások nagy morbiditási és mortalitási mutatói, lokális és szisztémás hatásai hívják fel a figyelmet a kórkép fontosságára. Az akut verőér-elzáródások érsebészeti megoldása előtt sok esetben még mindig nehéz objektív paramétereket találni a károsodás fokának pontos megítélésére. A számszerűsítéshez vélhetően a preoperatív használható viabilitási tesztek (NBT) rutinszerű alkalmazásán keresztül vezet az út.

Irodalom

- [1] Novo, S., Coppola, G., Milio, G.: Critical limb ischemia: definition and natural history. *Curr. Drug Targets Cardiovasc. Haematol. Disord.*, 2004, 4, 219–225.
- [2] Blaisdell, F. W.: The pathophysiology of skeletal muscle ischemia and the reperfusion syndrome: a review. *Cardiovasc. Surg.*, 2002, 10, 620–630.
- [3] Harman, J. W.: The significance of local vascular phenomena in the production of ischemic necrosis in skeletal muscle. *Am. J. Pathol.*, 1948, 24, 625–641.
- [4] Lindsay, T. F., Linow, S., Romaschin, A. D. és mtsa: The effect of ischaemia reperfusion on adenosin nucleotid metabolism and xanthine oxidase production in skeletal muscle. *J. Vasc. Surg.*, 1990, 12, 8–15.
- [5] Hayes, G., Liauw, S., Romaschin, A. D. és mtsa: Separation of reperfusion injury from ischaemia induced necrosis. *Surg. Forum*, 1988, 39, 306–309.
- [6] Anaya-Prado, R., Toledo Prereyra, L. H., Lentsch, A. B. és mtsa: Ischaemia-reperfusion injury. *Surg. Res.*, 2002, 105, 248–258.
- [7] Szijártó A., Arányi P., Turóczi Zs. és mtsai: Ischaemiás-reperfüziós károsodás csökkentésének gyakorlati és elvi lehetőségei az érsebészetben. *Irodalmi áttekintés. Érbetegségek*, 2009, 16, 113–120.
- [8] Grisotto, P. C., dos Santos, A. C., Coutinho-Netto, J. és mtsai: Indicators of oxidative injury and alterations of the cell membrane in the skeletal muscle of rats submitted to ischaemia and reperfusion. *J. Surg. Res.*, 2000, 92, 1–6.
- [9] Crompton, M.: The mitochondrial permeability transition pore and its role in cell death. *Biochem. J.*, 1999, 341, 233–249.
- [10] Davies, M. G., Juynh, T. T. T., Hagen, P. O.: Endothelial physiology. In: *Ischemia-reperfusion injury*. Eds: Grace, P. A., Mathie, R. T. Blackwell Science, London, 1999, 157–179.
- [11] Ames, A. Jr., Wright, R. J., Kowada, M.: Cerebral ischemia II. The no-reflow phenomenon. *Am. J. Pathol.*, 1968, 52, 437–453.
- [12] Belkin, M., Brown, R. D., Wright, J. G. és mtsai: A new quantitative spectrophotometric assay of ischemia-reperfusion injury in skeletal muscle. *Am. J. Surg.*, 1988, 156, 83–86.
- [13] Homer-Vanniasinkam, S., Rowlands, T. E., Hardy, S. C. és mtsa: Skeletal muscle ischaemia-reperfusion injury: Further characterisation of a rodent model. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*, 2001, 22, 523–527.
- [14] Turóczi Zs., Arányi P., Varga M. és mtsai: Kritikus ischaemia alsó végtagi verőérsebészeti beavatkozások modellezésekor. *Magy. Seb.*, 2009, 62, 142.
- [15] Hammersen, E.: The ultrastructure of microvessels and their contents following ischaemia on reperfusion. *Prog. Appl. Microcirc.*, 1989, 13, 1–26.
- [16] Olivas, T. P., Saylor, T. F., Wong, H. P. és mtsai: Timing of microcirculatory injury from ischaemia reperfusion. *Plastr. Reconstr. Surg.*, 2001, 107, 785–788.
- [17] Elliott, J. P., Hageman, J. H., Szilagyi, D. E. és mtsai: Arterial embolisation: problems of source, multiplicity, recurrence and delayed treatment. *Surgery*, 1980, 88, 833–845.
- [18] McPhail, N. V., Fratesi, S. J., Barger, C. G. és mtsai: Management of acute thromboembolic limb ischemia. *Surgery*, 1983, 93, 381–385.
- [19] Ljungman, C., Adami, H. O., Bergqvist, D. és mtsai: Time trends in incidence rates of acute, non-traumatic extremity ischaemia: a population-based study during a 19-year period. *Br. J. Surg.*, 1991, 78, 857–860.
- [20] Campbell, W., Ridler, B., Szymanska, T.: Current management of acute leg ischaemia: results of an audit by the Vascular Surgical Society of Great Britain and Ireland. *Br. J. Surg.*, 1998, 85, 1498–1503.

- [21] *Rutherford, R. B., Baker, J. D., Ernst, C. és mtsai*: Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: Revised version. *J. Vasc. Surg.*, 1997, 26, 517–538.
- [22] *Ouriel, K., Shortell, C. K., DeWeese, J. A. és mtsai*: A comparison of thrombolytic therapy with operative revascularization in the initial treatment of acute peripheral arterial ischemia. *J. Vasc. Surg.*, 1994, 19, 1021–1030.
- [23] *Eliason, J. L., Wainess, R. M., Proctor, M. C. és mtsai*: A national and single institutional experience in the contemporary treatment of acute lower extremity ischemia. *Ann. Surg.*, 2003, 238, 382–390.
- [24] *Tillet, W. S., Garner, R. L.*: The fibrinolytic activity of haemolytic streptococci. *J. Exp. Med.*, 1933, 58, 485–502.
- [25] *Johnson, A. J., McCarty, W. R.*: The lysis of artificially induced intravascular clots in man by intravenous infusions of streptokinase. *J. Clin. Invest.*, 1959, 38, 1627–1643.
- [26] *Cotton, L. T., Flute, P. T., Tsapogas, M. J. C.*: Popliteal artery thrombosis treated with streptokinase. *Lancet*, 1962, 2, 1081–1083.
- [27] *Earnshaw, J. J.*: Thrombolytic therapy in the management of acute limb ischaemia. *Br. J. Surg.*, 1991, 78, 261–269.
- [28] *Marder, V. J., Sherry, S.*: Thrombolytic therapy: current status. *N. Engl. J. Med.*, 1988, 318, 1512–1520, 1585–1595.
- [29] *Earnshaw, J. J., Clyne, C. A. C.*: Early management of the acutely ischaemic limb. *Eur. J. Vasc. Surg.*, 1990, 4, 103–106.
- [30] *Sabanajeff*: On the question of blood vessel suture. *Russk. Khir. Arkh.*, 1895, 11, 625.
- [31] *Mosny, M., Dumont, N. J.*: Embolie femorale au cours d'un retrecissement mitral pour arteriotomie: guerison. *Bull. Acad. Nat. Med.*, 1911, 56, 358–361.
- [32] *Danzis, M.*: Arterial embolectomy. *Ann. Surg.*, 1933, 98, 249–272, 422–431.
- [33] *Crawford, E. S., DeBakey, M. E.*: The retrograde flush procedure in embolectomy and thrombectomy. *Surgery*, 1956, 40, 737–746.
- [34] *Key, E.*: Embolectomy on the vessels of the extremities. *Br. J. Surg.*, 1936, 24, 350–361.
- [35] *Fogarty, T. J., Cranley, J. J., Krause, R. J. és mtsai*: A method for extracting arterial emboli and thrombi. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 1963, 2, 241–244.
- [36] *Hight, D. W., Tibey, N. L., Couch, N. P.*: Changing clinical trends in patients with peripheral arterial emboli. *Surgery*, 1976, 79, 172–176.
- [37] *O'Malley, K., Course, N.*: Acute limb ischemia. In: *Surgical emergencies*. Eds: Monson, J. R. T., Duthie, G., O'Malley, K. Wiley-Blackwell (UK), 1999, 287–294.
- [38] *Pemberton, M., Varty, K., Nydah, S. és mtsai*: The surgical management of acute limb ischaemia due to native vessel occlusion. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*, 1999, 17, 72–76.
- [39] *Arató E., Kürthy M., Jancsó G. és mtsai*: Az alsó végtagi compartment-szindróma kórtana és diagnosztikai lehetőségei. *Magy. Seb.*, 2007, 60, 301–306.
- [40] *Matsen, F. A., Winqvist, R. A., Krugmire, R. B.*: Diagnosis and management of compartmental syndromes. *J. Bone Joint Surg.*, 1980, 62, 286–291.
- [41] *Tiwari, A., Haq, A. I., Myint, F. és mtsai*: Acute compartment syndromes. *Br. J. Surg.*, 2002, 89, 397–412.
- [42] *Dinarello, C. A.*: Proinflammatory cytokines. *Chest*, 2000, 118, 503–508.
- [43] *De Caterina, R., Libby, P., Peng, H. B. és mtsai*: Nitric oxide decreases cytokine-induced endothelial activation. Nitric oxide selectively reduces endothelial expression of adhesion molecules and pro-inflammatory cytokines. *J. Clin. Invest.*, 1995, 96, 60–68.
- [44] *Pagani, F. D., Baker, L. S., Hsi, C. és mtsai*: Left ventricular systolic and diastolic dysfunction after infusion of tumour necrosis factor- α in conscious dogs. *J. Clin. Invest.*, 1992, 90, 389–398.
- [45] *Kelly, R. A., Smith, T. W.*: Cytokines and cardiac contractile function. *Circulation*, 1997, 95, 778–781.
- [46] *Kale, I. T., Kuzu, M. A., Berkem, H. és mtsai*: The presence of hemorrhagic shock increases the rate of bacterial translocation in blunt abdominal trauma. *J. Trauma*, 1998, 44, 171–174.
- [47] *Paterson, I. S., Corson, J., McCollum, C. N. és mtsai*: Activated neutrophils mediate multiple organ dysfunction following aortic aneurysm repair. *Br. J. Surg.*, 1992, 76, 358.
- [48] *Csomós Á., Szentkereszty Z., Fülesdi B.*: A súlyos szepszis kezelésének első napi költsége az intenzív osztályon a gyógyult és a meghalt betegek összehasonlításában. *Orv. Hetil.*, 2007, 148, 1851–1856.

(Sziártó Attila dr.,
Budapest, Üllői út 78., 1082
e-mail: szijartoattila@gmail.com)

Az *Orvosi Hetilap* 2010, 151, 1879. oldalán (45. szám) megjelent OH-KVÍZ-re két helyes megfejtés érkezett.

A beküldők: *Dr. Sárkány Endre* (Budapest) és *Dr. Somogyi Erzsébet* (Miskolc).
A nyerteseknek szívből gratulálunk.

Nyereményük – a PHARMINDEX kiadója jóvoltából –
az Országos Gyógyszerészeti Intézet hivatalos kiadványa, a „GYÓGYSZER KOMPENDIUM”
legfrissebb kiadása, melyet postán küldünk el.