

Az autonóm idegrendszer működése szívfejlődési rendellenességekben

Doktori értekezés

Dr. Pintér Alexandra

Semmelweis Egyetem
Elméleti Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Kollai Márk, D.Sc., egyetemi tanár

Hivatalos bírálók: Dr. Járai Zoltán Ph.D., címzetes egyetemi tanár
Dr. Gellér László Ph.D., egyetemi docens

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Enyedi Péter, D.Sc.,
egyetemi tanár

Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Szigeti Gyula Ph.D., egyetemi docens
Dr. Szenczi Orsolya Ph.D., klinikai orvos

Budapest
2013

Tartalomjegyzék

Rövidítések jegyzéke.....	4
1. Bevezetés.....	7
1.1. Károsodott szeptáció szívfejlődési rendellenességekben.....	7
1.1.1. Fallot-tetralógia (Fallot IV).....	10
1.1.2. Teljes nagyér-transzpozíció (transposition of the great arteries - TGA).....	13
1.2. Autonóm idegrendszeri egyensúly és aritmiakészség.....	16
1.3. Az artériás baroreflex.....	18
1.3.1. A kardiovagális baroreflex-érzékenység (baroreflex-sensitivity – BRS).....	20
1.4. A baroreceptor érterületek elasztikus tulajdonságainak jelentősége.....	29
1.4.1. Az elasztikus erek rugalmassága Fallot-tetralógiában és TGA-ban.....	34
2. Célkitűzések.....	38
3. Módszerek.....	39
3.1. Alanyok.....	39
3.2. Mért paraméterek.....	39
3.2.1. Vérnyomás.....	39
3.2.2. Az a. carotis átmérőjének, pulztilis disztenziójának mérése.....	40
3.2.3. Kamratérfogatok és ejekciós frakciók meghatározása.....	43
3.2.4. EKG és légzés regisztrációja.....	44
3.3. Számított paraméterek.....	44
3.3.1. Az a. carotis elasztikus mutatói.....	44
3.3.2. Baroreflex-érzékenység.....	45
3.3.3. Szívfrekvencia-variabilitás.....	48
3.4. Vizsgálati protokoll.....	49
3.5. Statisztikai analízis.....	50
4. Eredmények.....	51
4.1. Fallot-tetralógia.....	51
4.1.1. A. carotis rugalmassága Fallot IV-ben.....	51
4.1.2. Autonóm funkció és érfal-rugalmasság Fallot IV-ben.....	56
4.2. Teljes nagyér-transzpozíció.....	63
4.3. Fallot-tetralógia és nagyér-transzpozíció összehasonlítása.....	67

5. Megbeszélés	69
5.1. Fallot-tetralógiában az a. carotis rugalmassága csökkent	69
5.2. Fallot-tetralógiában az a. carotis károsodott elasztikus funkciója és a csökkent baroreflex-érzékenység összefügg	74
5.3. Teljes nagyér-transzpozícióban az autonóm funkció a csökkent a. carotis tágulékenység ellenére megőrzött, azzal összefüggést nem mutat	78
5.4. Fallot-tetralógiával született betegek autonóm funkciója károsodott, azonban Senning-műtött, TGA-betegeké nem	80
5.5. Limitációk	82
6. Következtetések	84
7. Összefoglalás	86
8. Summary	88
9. Irodalomjegyzék	90
10. Saját közlemények jegyzéke	106
11. Köszönetnyilvánítás	108

Rövidítések jegyzéke

Ao – aorta

ASD – atriális (pitvari) szeptumdefektus

ATRAMI – Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction

BC – bulbus cordis

BMI – body mass index: testtömegindex

BRS – baroreflex-sensitivity: baroreflex-érzékenység

BRS_{phe} – farmakológiai technikával meghatározott baroreflex-érzékenység

BRS_{szek} – a felszálló szekvenciákból számított spontán baroreflex-érzékenység

C – kollagén

CC – compliance koefficiens

Cyt – simaizom citoplazma

D – végdiasztolés átmérő

ΔD – pulzatis disztenzió

DBP_b – diasztolés vérnyomás a brachialis artériában

DBP_c – a. carotis diasztolés vérnyomás

DC – disztenzibilitási koefficiens

E – elasztikus rostok

E_{inc} – inkrementális elasztikus modulus

EL – elasztin lamella

EP – feneztráció

ES – radiális elasztinoszlop

Fallot IV – Fallot-tetralógia

HF – az RR-intervallumok teljesítményspektrumának magas (0,15-0,4 Hz) frekvenciájú komponense

HR – szívfrekvencia

HRV – heart rate variability: szívfrekvencia-variabilitás

iBRS – az integrált baroreflex-érzékenység

IMCSA – intima-media cross-sectional area, az intima-media keresztmetszeti területe

IMT – intima-media thickness, intima-media falvastagság

LCSA – lumen cross-sectional area, az ér lumenének keresztmetszeti területe

LF – az RR-intervallumok teljesítményspektrumának alacsony (0,05-0,15 Hz) frekvenciájú komponense

LF α – a szisztolés vérnyomás és RRI teljesítményspektrumok hányadosának négyzetgyöke az alacsony frekvenciás (LF – low frequency: 0,05-0,15 Hz) tartományban

LFgain, BRS_{spektrális} – a szisztolés nyomás-RRI kereszt spektrum és a szisztolés nyomás teljesítményspektrumának hányadosa alacsony frekvenciás (low frequency: 0,05-0,15 Hz) tartományban

LV, BK – left ventriculum, bal kamra

MBPb – középnyomás a brachialis artériában

mBRS – a baroreflex-érzékenység mechanikus komponense

N – simaizomsejtmag

nBRS – a baroreflex-érzékenység neurális komponense

NTS – nucleus tractus solitarii

NYHA – New York Heart Association

ΔP – a. carotis pulzusnyomás

PA – primitív atrium

PA – artéria pulmonalis

PDA - ductus arteriosus persistens

pNN50 – azon egymást követő RR-intervallumok aránya százalékban kifejezve, amelyek legalább 50 ms-mal különböznek egymástól

PPb – pulzusnyomás a brachialis artériában

PPc – pulzusnyomás az a.carotisban

PV – primitív ventrikulum

r – radiális

RF-jelek – radiofrekvenciás jelek

RMSSD – egymást követő RR-intervallumok négyzetkülönbségeinek átlagának gyöke

RRI – szomszédos R-hullámok közti távolság

RV, JK – right ventriculum, jobb kamra

SBPb – szisztolés vérnyomás a brachialis artériában

SBPc – szisztolés vérnyomás az a. carotisban

SDNN – RR-intervallumok standard deviációja

SM – simaizomsejtek

SV – sinus venosus

⊙ – tangenciális

TA – truncus arteriosus

TGA – transposition of the great arteries: teljes nagyér-transzpozíció

X. – vagus mag

VLF – nagyon alacsony (0,00-0,05 Hz)frekvenciás tartomány

WTS – Wall Track System

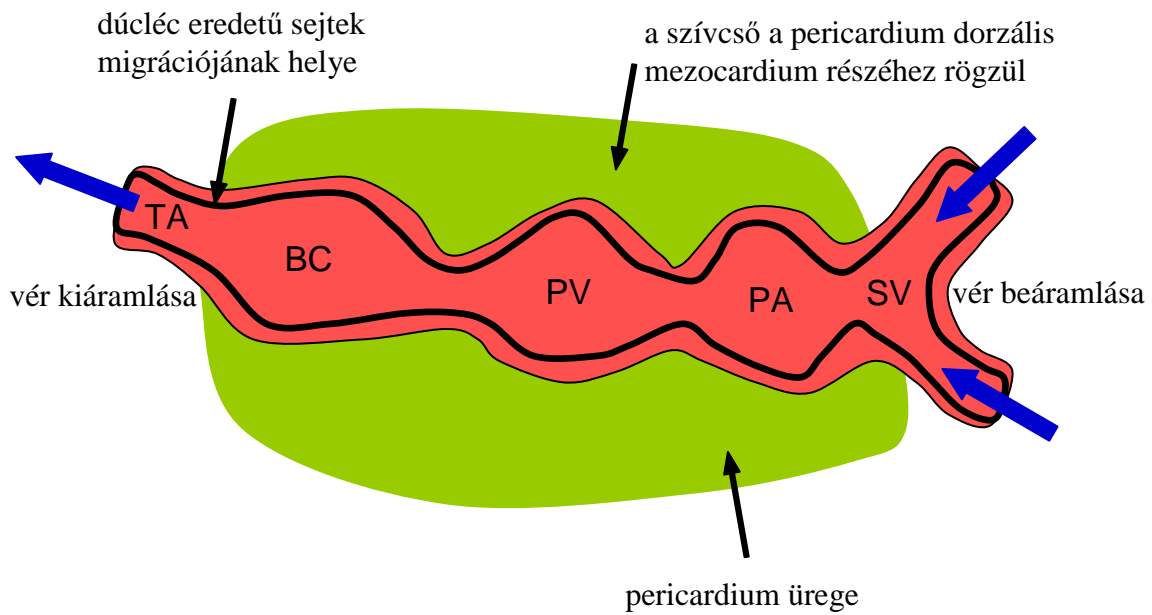
Z – longitudinális

1. Bevezetés

1.1. Károsodott szeptáció szívfejlődési rendellenességekben

A szívfejlődési rendellenességek előfordulási gyakorisága nagy, az összes fejlődési rendellenesség 30%-át adják, prevalenciájuk az élveszületettek körében 8/1000. A congenitalis vitiummal született gyerekek kb. 1/3-ánál már az első életéven belül műtét szükséges az életben maradáshoz. A korrekcióra szoruló esetek gyakorisága 5/1000 [1]. A congenitalis vitiumok az esetek döntő többségében multifaktoriális eredetűek. Genetikai faktorok 60-80%-ban felelősek a szív rendellenes fejlődéséért. A szívfejlődési rendellenességek szinte minden formájában megfigyelhető családi halmozódás. Kromoszóma-rendellenességekhez is gyakran társul congenitalis vitium (21-es triszómia, 18-as triszómia, Turner-szindróma). A genetikai faktorok mellett környezeti tényezők is hozzájárulhatnak a szívfejlődési rendellenességek kialakulásához. Az anya betegségei (citomegalovírus-, vagy rubeolafertőzés, cukorbetegség, obezitás, hipertireózis, epilepszia, szisztémás lupus eritematozis), gyógyszer szedése (lítium, antiepileptikumok), metabolikus zavarai (hipertrigliceridémia, magas plazma kreatinin koncentráció) és életmódja (alkoholfogyasztás, dohányzás) veszélyeztethetik a szív fejlődésének zavartalan lefolyását [1].

A szív fejlődésének kritikus időszaka a harmadik gesztációs héten kezdődik. A 28. napra kialakul a görbült szívcső, amelyet már tágulatok és szűkületek tagolnak. A görbült szívcsőben a vér a sinus venosusból a közös pitvari részbe, majd az atrioventrikuláris szájadékon keresztül a kamrai üregbe áramlik. Onnan a primer foramen interventricularén keresztül a bulbus cordisba jut és a truncus arteriosuson át kerül ki a perifériára [2] (1. ábra).



1. ábra: A vér a sinus venosustól a közös pitvari- és kamrai üregeken át a bulbus cordisba áramlik. SV: sinus venosus; PA: primitív atrium; PV: primitív ventrikulum; BC: bulbus cordis; TA: truncus arteriosus.

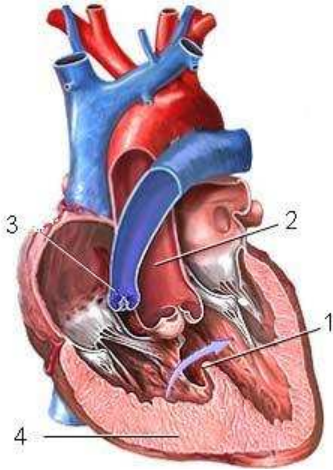
A bulbus cordis a fejlődés során több képlet kialakulásában is szerepet játszik. Proximalis harmadából fejlődik a jobb kamra trabeculált része; a középső részből – a conus cordisból – a két kamra kiáramlási része, és distalis részéből – a truncus arteriosusból – az aorta és a truncus pulmonalis proximalis része. A szív szeptumai a 27. és 37. nap között fejlődnek. Az embrió fejlődésének 5. hetében dúcléc eredetű, neurális sejtek vándorolnak a bulbus cordis területére, amelyek kulcsszerepet játszanak a kamrai és aorticopulmonalis szeptáció indukciójában. A ganglionlécből származó sejtek a conus cordisban és a truncus arteriosusban endocardiumpárnákat alakítanak ki, amelyek egymással szemben növekedve létrehozzák a jobb felső és bal alsó truncalis redőket. Az előbbi balra növekszik, az utóbbi jobbra, így a kialakuló septum aorticopulmonalis spirális lefutású, amely az aortaszárat aortára és artéria pulmonalisra osztja. A kamrai szeptum hártványos részét szintén endocardiumpárnából kialakuló szövet alkotja, míg izmos részét a kamráknak a növekedésben elmaradó és összeolvadó mediális falai adják. Kulcshelyzetük miatt az endocardiumpárnák képződésének abnormalitásai számos szívfejlődési rendellenesség kialakulásában játszanak szerepet. A dúcléc eredetű sejtek állatkísérletben végzett károsítása különböző, szeptációs rendellenességgel járó

congenitalis vitiumokhoz vezetett, ideértve a pitvari, kamrai szeptumok, valamint a nagyerek defektusait (teljes nagyér-transzpozíció, Fallot-tetralógia) is [3].

A fejlődő sebészeti technikáknak köszönhetően a különböző sövényhiánnyal született betegek várható átlagos élettartama egyre hosszabb. Az élethossz növekedésével azonban az eddig ritkábban tapasztalt késői szövődmények száma is gyarapodik. Az egyik legtöbbször előforduló komplikáció a szívritmuszavar [4]. Az aritmia miatt bekövetkező hirtelen szívhalál gyakori halálok ebben a betegcsoportban. Az aritmiák prevalenciája és súlyossága függ a congenitalis malformáció összetettségétől. Pitvari szeptum defektussal született betegek 20%-ában jelentkezik aritmia a felnőttkorban. Az aritmiák több mint fele pitvarfibrilláció, a fennmaradó hányada pitvarlebegés vagy pitvarfibrilláció és pitvarlebegés együttese. Kamrai szeptumdefektusban figyelemre méltó az AV-blokk kialakulására való hajlam, a kamrai tachycardiák aránya pedig eléri a 6%-ot. A funkcionálisan egyetlen kamrával járó congenitalis vitiumok a hipopláziás jobb vagy bal kamra szindróma és tricuspídális atresia. Ezek sebészeti megoldása a Fontan-műtét, amelynek lényege egy olyan eljárás, melynek révén a vénás vér a jobb pitvarból a kamra érintése nélkül a tüdőartériákba kerül. Ezáltal egy lassú keringés jön létre, amelyben csak egy kamrának van pumpafunkciója [5]. Fontan műtéten átesett fiatalok esetében különösen gyakran jelentkeznek súlyos hemodinamikai következményekkel járó pitvari tachyarrhythmiák. Ezen betegpopulációban a hirtelen szívmegállás a leggyakoribb halálok, amelynek hátterében legtöbbször szintén aritmia feltételezhető.

Az aritmiák keletkezésének mechanizmusa pontosan nem ismert. A szív rendellenes fejlődése következtében az ingerképző és ingerületvezető rendszerében veleszületett anomáliák fordulhatnak elő [4]. Az operatív technikák károsíthatják a szív autonóm beidegzését, közvetlenül és a műtét során gyakran elkerülhetetlen iszkémia által [6]. A sebészeti beavatkozás és az oxigénhiányos állapot destruálhatja a miokardiumot is, a nekrotikus, heges szövet szintén malignus aritmiák keletkezésének forrása lehet [7]. A szívizomzatot károsíthatja továbbá a betegség természetéből adódó nyomás- és volumenterhelés a jobb és bal szívfélre, amely hipertrófiához, tágulathoz és szívelégtelenséghez vezethet, ami a szív aritmiahajlamát szintén növeli [8].

Tanulmányomban két komplex, conotruncalis defektus következtében károsodott szeptációval járó congenitalis vitiumot vizsgáltam, a Fallot-tetralógiát és a teljes nagyér-transzpozíciót, amelyekben igen gyakori az aritmia eredetű kései halálozás.



2. ábra: A Fallot-tetralógia képe:

1. kamrai szeptumdefektus; 2. lovagló aorta; 3. pulmonalis stenosis; 4. jobb kamra hipertrófia Forrás: Medline Plus

1.1.1. Fallot-tetralógia (Fallot IV)

Epidemiológia: a vitiumok 10%-a, jobbal shunt, a conotruncalis tájék leggyakoribb fejlődési rendellenessége.

Leírás: A rendellenesség oka a conus egyenlőtlen megosztása, amit a conotruncalis septum előrehelyeződése okoz. A conus helyzetének hibája négy kardiovaszkuláris eltérést okoz: kamrai szeptumdefektus, pulmonalis stenosis, aortadextropozíció és következményes jobb kamra hipertrófia (2. ábra). A kamrai

szeptumdefektus a kamrai szeptum membranózus felső harmadában helyezkedik el, és elég nagy ahhoz, hogy azon keresztül a kamrai nyomások kiegyenlítődjenek. Az aortagyök kisebb-nagyobb mértékben jobbra helyeződik, 'lovagol' a szeptumdefektus felett. A pulmonalis stenosis lehet valvularis vagy gyakrabban infundibularis típusú, illetve a kettő együtt. Pulmonalis atresia kialakulása esetén az újszülött életképtelen. A jobb kamra hipertrófiája a pulmonalis stenosis következtében alakul ki. Az a. pulmonalis ágrendszere hipopláziás, a bal kamra csökevényes, mivel a venae pulmonaleson keresztül kevés vért kap.

Tünetek: A jobb-bal shuntnek megfelelően a betegség alapvető tünete a cianózis. Nehézlégzés általában csak terhelésre jelentkezik. A második életfélétől jelentkező probléma a paroxizmális hipoxiás roham: a gyermeknél tachypnoe jelentkezik, nyugtalan, cianózisa fokozódik. A súlyos roham syncope-val, esetleg tónusos-klónusos görcsökkel, hemiparesissel végződhet. Az életkor előrehaladtával keringési elégtelenség tünetei, illetve bakteriális endocarditis, paradox embólia, agytályog, agytrombózis,

dobverőujj alakul ki, a vérképben policitémia jelenik meg. A gyermekek a fejlődésben elmaradnak, teherbíró képességük minimális, guggolva pihennek.

Terápia: lehetőség szerint korai korrekciós műtéttel meg kell előzni a szívizom és más szervek másodlagos károsodását. Ha rekonstrukciós műtét a korai életkorban nem lehetséges, palliatív műtéttel javítják a tüdőkeringést, ezáltal a vér oxigenizáltsága javul, a tüdőerek fejlődnek. Így a csecsemők megérhetik a gyerekkort, amikor már esetleg elvégezhető a teljes rekonstrukció. Ha az a. pulmonalis ágrendszere hipopláziás, úgy első, palliatív beavatkozásként összeköttetést készítenek a nagy- és kisvérkör között. Ma a legelterjedtebb palliatív műtéti típus a Blalock-Taussig shunt, amelynek lényege, hogy műanyag ér közbeiktatásával összeköttetést teremt az a. subclavia és az azonos oldali pulmonalis között. Manapság kevésbé alkalmazott beavatkozás a Waterston-Cooley-műtét, amely anastomosist hoz létre az aorta ascendens és a bal pulmonalis között. Indikációs körét a gyakori komplikációk (nagy shuntvolumen és következményes szívelégtelenség vagy pulmonalis hipertenzió) szűkítik. A pulmonalis stenosis csökkentése céljából valvulotomia is végezhető, amelynek során bemetszéseket ejtenek a pulmonalis billentyű tasakjait összekötő commissurákon. A valvulotomiát sokszor infundibuloplasztikával egészítik ki, amelynek célja a jobb kamra kiáramlási pályájának minél tökéletesebb helyreállítása.

Extrakorporális keringés védelmében, nyílt műtéttel lehetséges a teljes rekonstrukció. A műtét célja a kamrai szeptumdefektus zárása és a jobb kamra kiáramlási obstrukciójának megszüntetése. A kamrai sövényhiányt leggyakrabban műanyag folttal pótolják, az infundibularis szűkületet pedig a stenoticus rész kimetszésével vagy a jobb kamra kiáramlási folttal történő kitágításával szüntetik meg [5, 9].

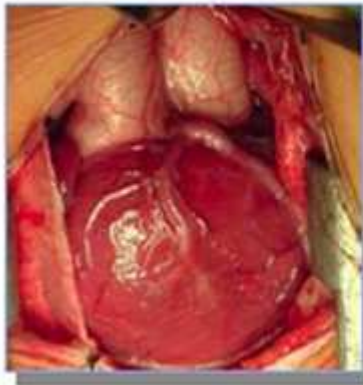
A korrigált Fallot IV betegek korai (a műtét után kevesebb, mint 30 nappal) halálozása Blalock-Taussig műtét esetén 6%, a kései mortalitás 33% [10]. Teljes rekonstrukciót követően a 30 napon belüli mortalitás 2-5,5% közötti, de 6 hónaposnál fiatalabb betegek körében ez az arány valamivel magasabb. A sebészeti centrum tapasztalata és felszereltsége szintén befolyásolja a korai posztoperatív szak mortalitási rátáját. Átlagosan 45 hónapos utánkövetés alatt a betegek 7,7%-a hal meg, ez az arány 26 évvel a műtét után megduplázódik [11, 12]. A leggyakoribb, műtétet követő késői szövődmények és halálok az aritmiák és a hirtelen szívhalál [13]. Előfordulhat továbbá az aorta dilatáció, aorta billentyű inszufficiencia, aorta regurgitáció [14],

szívelégtelenség, pulmonalis és tricuspidalis billentyű elégtelensége, amelynek következménye a fizikai teljesítőképesség beszűkülése [15].

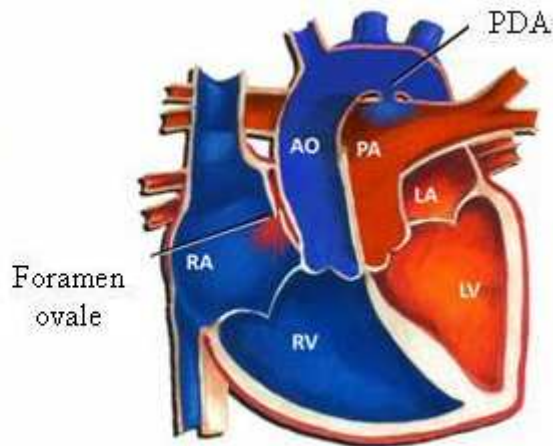
Fallot-tetralógiával született betegek esetében pitvari és kamrai tachycardiák egyaránt gyakran előfordulnak. Egy 2010-ből származó, 556 alanyt vizsgáló tanulmányban a betegek csaknem 50%-ánál észleltek szívritmuszavart [16]. A leggyakoribb aritmia a kamrai tachycardia, de nem ritka a pitvari reentry tachycardia, a pitvarfibrilláció és a kamrai lebegés sem. Szórványosan előfordulhatnak blokkok a szív ingerületvezetési rendszerében (jobb szár blokk bal anterior hemiblokkal vagy anélkül, különböző grádusú AV-blokkok), ektópiás pitvari tachycardiák és supraventriculáris tachycardiák. Az aritmiák hirtelen szívhalált eredményezhetnek, a Fallot IV betegek 100-szor gyakrabban halnak meg hirtelen szívhalál következtében, mint az egészséges kortársaik [17]. Néhány vizsgálatban Fallot-tetralógiával született betegeket intenzív osztályon figyeltek meg, és folyamatos EKG regisztrációt végeztek. A regisztrátumok alapján megállapították, hogy a hirtelen szívmegállást bevezető, utolsóként fellépő ritmuszavar leggyakrabban a kamrai tachycardia [18, 19]. Számos tanulmány vizsgálta a hirtelen szívhalál és a kamrai tachycardia rizikófaktorait Fallot-tetralógiával született betegekben. Kockázati tényezőként azonosították a spontán és indukálható kamrai tachycardiát, jobb és bal szívfél diszfunkciót, pulmonalis regurgitációt, preoperatív hipoxiát, a sebészeti beavatkozások számát, valamint a QRS-komplex kiszélesedését (>180 ms) [19-22].

1.1.2. Teljes nagyér-transzpozíció (transposition of the great arteries - TGA)

A.)



B.)



3. ábra: A.) a nagyér-transzpozíció in situ képe, B.) a párhuzamosan kapcsolt vérkörök sémás rajza. Az életben maradáást a foramen ovale és a ductus arteriosus persistens biztosíthatja (PDA).

RV – right ventriculum, jobb kamra; LV – left ventriculum, bal kamra; Ao - aorta; PA – artéria pulmonalis www.pediatricheartspecialist.com

Epidemiológia: jobb-bal shunt, a vitiumok 5%-a. A betegség fiúkban gyakoribb, mint lányokban (hazánkban ez az arány 3:1) [9].

Leírás: Fejlődéstani alapja, hogy a conotruncalis septum nem követi a normális spirális lefutást, hanem egyenesen növekszik fentről lefelé. Így az aorta a jobb, a truncus pulmonalis a bal kamrából ered, ami szeparált kis- és nagyvérkörhöz vezet. A deszaturált vér a jobb szívfélből újra a szisztémás keringésbe, a szaturált vér a bal szívfélből újra a tüdőkeringésbe jut vissza. Ha a két rendszer között nincsen összeköttetés (pitvari, kamrai szeptumdefektus, nyitott ductus Botalli), akkor az újszülöttek életképtelenek. Teljes nagyér-transzpozícióban a klinikai képet, a kórlefolyást és a sebészeti beavatkozás lehetőségeit a társuló fejlődési rendellenességek határozzák meg. Ezek alapján három csoportot különböztetünk meg: 1.) szimpla vagy izolált transzpozícióról beszélünk, ha társuló fejlődési rendellenességek nem állnak fenn. A gyermek születése után súlyos hipoxémia alakul ki, hiszen az egyetlen

összeköttetés az izolált kis- és nagyvérkör között a foramen ovale, amelyen keresztül minimális mennyiségű vér keveredhet. A fő tünetek a jobb-bal shuntre jellemző cianózis és tachypnoe. Műtéti beavatkozás nélkül az újszülött nem éli túl a neonatális periódust (3. ábra).

2.) a teljes nagyér-transzpozícióhoz társulhat kamrai szeptumdefektus. Ha a defektuson keresztül áramló vér mennyisége kevés, a tünetek és a kimenetel nem különbözik a szimpla transzpozíciótól. Ha a shuntvolumen elég nagy, congestiv szívelégtelenség tünetei alakulnak ki, a szív megnagyobbodik. A cianózis legtöbbször már az első hónap alatt kialakul, mértéke változó. A fokozott tüdőkeringés már csecsemőkorban obstruktív tüdőérbetegséghez vezet.

3.) a betegeknek a kamrai szeptumdefektus mellett bal kamrai kiáramlási obstrukcióval asszociált nagyér-transzpozíciója van. Hasonlóan a Fallot-tetralógiához, ha nagyfokú a subpulmonalis szűkület a tüdőkeringés nagymértékben csökken, ennek következtében már a neonatális periódus elején súlyos cianózis alakul ki. Enyhébb esetekben a cianózis csak csecsemőkorban jelenik meg.

Terápia: A nagyér-transzpozíció mindhárom csoportjában a műtéti korrekcióig a ductus Botalli nyitva tartása indokolt. A 80-as évek közepéig alkalmazták a szemipalliatív Senning- és Mustard-műtéteket (pitvari switch vagyis csere műtétek) [23]. A Senning-műtétet 1958-ban, a Mustard-műtétet néhány évvel később írták le. A pitvari csere műtétek nyílt operációk, extrakorporális keringéssel. Elsőként megnyitják a jobb pitvart és eltávolítják a teljes pitvari szeptumot. A pericardiumból (Mustard) vagy az eltávolított szeptum ill. a pitvar falából (Senning) alagutat képeznek, ezzel a két cava vérét a mitrális szájadékra vezetik. Ugyanez az alagút a pulmonalis vénák vérét a jobb kamrába vezeti. A vér útja tehát ebben az esetben a következő lesz: a testből a vénás vér a bal pitvarba, majd a bal kamrába, innen az artéria pulmonalison keresztül a tüdőbe jut. A tüdőből a frissen oxigenizált vér a jobb pitvarba, majd a jobb kamrába kerül, és innen az aortán keresztül a testbe. Tehát az aorta továbbra is a jobb kamrából, az a. pulmonalis pedig a bal kamrából ered. A műtéteket még mindig alkalmazzák néhány indikációban: 1.) szimpla TGA-val született gyermekek esetén, amikor kisebb a műtéti halálozás és jók a túlélési esélyek; 2.) pulmonalis vaszkuláris betegség és kamrai szeptumdefektus együttes fennállásakor; 3.) congenitalisan korrigált transzpozíció esetén, amikor a műtét magában foglalja a mind az artériás (lásd később), mind a pitvari cserét, hogy

ventriculoartériás konkordanciát hozzanak létre azokban a betegekben, akikben a TGA-hoz pulmonalis atresia vagy stenosis társul; 4.) súlyos koronária-abnormalitás esetén, amikor a koronáriák reimplantációja nem lehetséges; 5.) ha a gyermeket 1-2 hónapos kora után műtik, vagy a rekonstrukciós műtét személyi, intézeti feltételei nincsenek meg. Hazánkban a pitvari csere műtétek közül a Senning-műtétet alkalmazzák, Senning-műtéten átesett betegek esetében ismert késői szövődmény a hirtelen halál. Rekonstrukciós műtéteket csak a 90-es évek eleje óta végeznek, fiatal életkorukból adódóan nehezen ítélné meg a hirtelen halál, mint késői szövődmény jelenléte. A fenti okokból kifolyólag vizsgálatainkban kizárólag Senning-műtéten átesett betegek vettek részt.

Napjainkban a nemzetközi konszenzus lehetőség szerint a korán elvégzett teljes rekonstrukciós műtétet ajánlja. Szülés után két héten belül extrakorporális keringés mellett elvégezhető az ún. artériás csere műtét, ahol a két nagyeret felcserélik, a koronáriszájadékokat pedig mikrosebészeti módszerekkel beültetik a már bal kamrából induló aortába. Az eljárást Jatene írta le, az első sikeres műtét 1982-ben volt [24].

A társuló fejlődési rendellenességektől függően a kamrai szeptumdefektus zárása és a kiáramlási szűkület foltplasztikája is a műtéti protokoll részét képezi.

A pitvari csere műtéten átesett betegek korai halálozása a vitium komplexitásától és a centrumtól függően 12,5-23,9% között változik, míg a késői mortalitás 20 évvel a műtét után 11,4% [25]. Néhány tanulmány a Senning-műtéten átesett betegek esetén jobb túlélési esélyről számol be, mint a Mustard-műtét esetén [25, 26].

TGA-val született betegek esetében a leggyakoribb aritmiák szupraventrikuláris eredetűek, így pitvari lebegés, pitvari tachycardia, pitvarfibrilláció, de előfordul sick sinus syndrome, His-köteg leválás, inkomplett és komplett AV-blokk és ventrikuláris tachyaritmia is [25]. Jellegzetes, hogy a szinuszcsomó diszfunkció előfordulása tíz éves utánkövetés után eléri az 50%-ot a Senning-műtöttekben. Az aritmiák a halálozás független rizikótényezői ebben a betegcsoportban is [27, 28].

A Fallot-betegekhez képest TGA-val született betegeknek háromszor nagyobb a rizikója hirtelen szívhalálra [29], egyes tanulmányok szerint a műtétet követő kései mortalitás leggyakoribb oka a hirtelen szívhalál (50%-ban felelős a halálesetekért) [27, 30]. A hirtelen szívhalál hátterében, végső ritmusként Fallot-tetralógiával született betegekhez hasonlóan leggyakrabban kamrai tachycardia áll [18, 19]. A hirtelen szívhalál gyakran

fizikai terhelés hatására lép fel, amely feltehetőleg szívfrekvencia fokozó hatása miatt provokáló tényező [18]. Számos tanulmány vizsgálta a hirtelen szívhalál rizikófaktorait. TGA-ban az aritmiára jellemző szimptomák jelentkezése (syncope, szédülés, palpitáció), az anamnesztikus pitvari tachyaritmia, jobb kamra diszfunkció, trikuszipidális regurgitáció megléte növelte a hirtelen szívhalál bekövetkezésének valószínűségét.

1.2. Autonóm idegrendszeri egyensúly és aritmiakészség

A szinuszcsomó és a szív ingerületvezető rendszere gazdag beidegzést kap a vegetatív idegrendszer mindkét ágától. A paraszimpatikus idegrendszer effektora a n. vagus, postganglionáris rostjainak denzitása a pitvarban, azon belül a szinuszcsomóban a legnagyobb, de az atrioventrikuláris csomó is gazdag paraszimpatikus beidegzést kap. Ezeket a területeket, továbbá a kamrák munkaizomzatát a szimpatikus idegrendszer is beidegzi. A paraszimpatikus hatások a szívfrekvenciát és az ingerületvezetési sebességet mérséklék, míg a szimpatikus hatás ezeket fokozza. A vegetatív idegrendszer két komponense reciprok működésű: magas paraszimpatikus aktivitás mellett korlátozott a szimpatikus aktivitás és *vica versa*. A szinuszcsomó pacemaker aktivitású sejtjeinek intrinzik frekvenciája kb. 100/perc, amelyet az autonóm idegrendszer modulál. Nyugalomban paraszimpatikus hatások dominálnak az egészséges szíven, ennek köszönhetően az átlagos nyugalmi szívfrekvencia 72/perc. A nyugalmi kardiovagális aktivitás fontos tényezője a kardiovaszkuláris egészségnek. A vagus aktivitásának csökkenésével a szív aritmiakészsége nő, az alacsony vagustónus növeli a kamrai tachyaritmiák valószínűségét. Az emelkedett szívfrekvencia a hirtelen szívhalált előrejelző markernek bizonyult klinikailag egészséges populációkban [31, 32]. Egy tanulmány szerint középkorú, egészséges, mérsékelten magasabb szívfrekvenciájú (>75 ütés/perc) férfiak 3,8-szor nagyobb valószínűséggel halnak meg hirtelen szívhalálban, mint alacsonyabb szívfrekvenciájú kortársaik. A hirtelen szívhalál rizikója lineárisan emelkedik a növekvő szívfrekvencia értékekkel [33].

Egészségesekben a szívfrekvencia nem egy állandó érték, hanem nyugalmi értéke körül kismértékben ingadozik a fluktuáló autonóm, elsősorban kardiovagális aktivitás

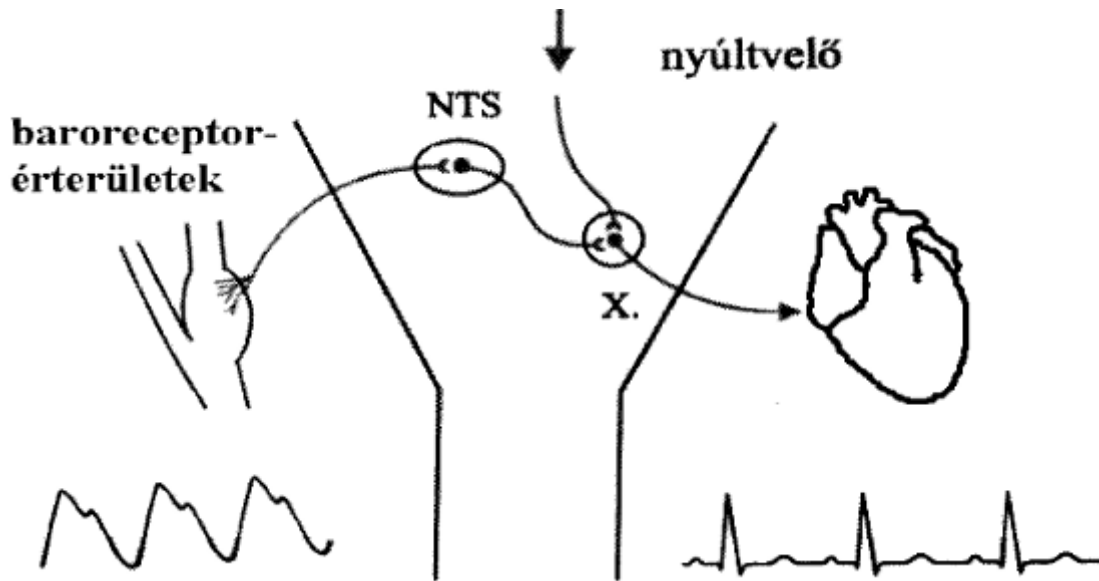
hatására. A paraszimpatikus beidegzés felelős a szívfrekvencia gyors, ütésről ütésre történő szabályozásáért. Ha a szinuszcsozó sejtjeit beidegző vagális postganglionáris rostok aktivitása fokozódik, a szinaptikus résben az acetilkolin mennyisége megnő. Az acetilkolin szívfrekvenciát csökkentő hatása hamar kialakul, mert a szinuszcsozó pacemaker aktivitású sejtjeinek acetilkolindependens K^+ -csatornái nyílnak, így a sejtek hiperpolarizálódnak, a szívfrekvencia csökken. A vagális aktivitás fokozódásának hatása nemcsak rövid latenciaidejű, de a vagális stimuláció felfüggesztésével a hatás hamar le is cseng. Ennek magyarázata, hogy a szinaptikus résben acetilkolinészteráz található, amely gyorsan hidrolizálja az acetilkolint. A szimpatikus idegrendszeri aktivitás változásainak hatására a szívfrekvenciaválaszok lassabban alakulnak ki, ennek mechanizmusa a noradrenalin felszabadulásának viszonylagos lassúsága, továbbá az, hogy a noradrenalin hatásának kialakulásához intracelluláris, másodlagos hírvivőkre van szükség.

A szívfrekvencia-variabilitás (heart rate variability - HRV) analízise a szívet beidegző autonóm, elsősorban paraszimpatikus idegi aktivitás mértékének becslésére alkalmas [34, 35]. A szívfrekvencia-variabilitás analízise történhet EKG-felvétel alapján, amelyből meghatározható az egymást követő szívciklusok hossza. A szívciklushossz egyenlő a szomszédos R-hullámok távolságával. A szívfrekvencia-variabilitást általában az RR-intervallumok variabilitása alapján határozható meg. Egészségesekben a szívfrekvencia legszembetűnőbb, ciklikus változásai a légzéssel szinkronban történnek. Belégzéskor a szívfrekvencia nő, az RR-intervallumok rövidülnek, kilégzéskor ennek ellenkezője következik be. A légzéssel összefüggő variabilitást, amely átlagban a 0,25 Hz-es (15 légvétel/perc) frekvencia körül jelentkezik, a paraszimpatikus blokádnak (atropin) megszünteti, tehát kialakulása paraszimpatikus idegrendszeri hatást tükröz. Az RR-intervallumok lassabb (6 ciklus/perc) ingadozásait feltehetőleg szimpatikus és kisebb részben vagális hatások együtt alakítják ki. A magas és alacsony frekvenciás szívfrekvencia-variabilitás szimultán meghatározásával információt nyerhetünk a szimpatovagális egyensúly relatív változásairól. A szívfrekvencia nagyfokú variabilitása egészséges, jól működő paraszimpatikus idegrendszeri szabályozásra utal, a csökkent mértékű variabilitás beszűkült vagális és egyidejűleg fokozott szimpatikus aktivitás következménye. A szimpatovagális egyensúly eltolódás a szimpatikus dominancia felé a miokardium elektromos instabilitásához vezet. Miokardiális iszkémia állatkísérletes

modelljében sokkal gyakrabban alakult ki kamrafibrilláció, ha az állatok szívfrekvencia variabilitása alacsony volt [36]. Hasonló eredményeket kapott Kleiger és munkacsoportja a miokardiális infarktuson átesett betegek rövid- (11 ± 3 nap) és hosszútávú (6 hónap) utánkövetése során. A csökkent szívfrekvencia-variabilitás a hirtelen szívhalál önálló rizikótényezőjének bizonyult a betegcsoportban, és a variabilitás növekedése a szíveredetű mortalitás rizikójának csökkenésével járt [37]. Csökkent szívfrekvencia-variabilitási paramétereket találtak kamrai tachykardiával szövődött idiopátiás dilatatív kardiomiopátiában, a szövődménymentes dilatatív kardiomiopátiás betegekkel való összehasonlításban [38]. A szívfrekvencia csökkent variabilitását írták le krónikus szívelégtelenségben és hipertóniában is [39, 40]. Néhány tanulmány vizsgálta a szívfrekvencia-variabilitást szívfejlődési rendellenességekben. Pitvari, kamrai szeptumdefektus és Fallot-tetralógia műtéti megoldása után valamint Fontan műtéten átesett betegekben csökkent szívfrekvencia-variabilitást, szimpatikus idegrendszeri túlsúlyt találtak [41-44]. Teljes nagyér-transzpozícióval született és pitvari csere műtéten átesett betegek autonóm idegrendszeri funkcióját előttünk még nem vizsgálták.

1.3. Az artériás baroreflex

A kardiovagális aktivitás élettani és klinikai jelentősége miatt számos állatkísérletes és humán tanulmány vizsgálta a kardiovagális aktivitást meghatározó tényezőket. A kardiális vagus motoneuronok aktivitását nagyban befolyásolja az artériás baroreflex. Állatkísérletekben az artériás baroreceptor érterületek sebészi vagy kémiai deafferenciációja a szív vagális aktivitásának teljes megszűnéséhez vezet [45]. Humán vizsgálatok szerint az artériás baroreflex 70%-ban felelős a kardiovagális tónus kialakításáért. Továbbá a szívfrekvencia-variabilitás respiratorikus, magas frekvenciás, tisztán vagális komponense összefüggést mutat a baroreflex működésével. A kardiovagális motoneuronok baroreflex-független, serkentő afferenciációja a kemoreceptorok felől és a n. trigeminusból származik [46].



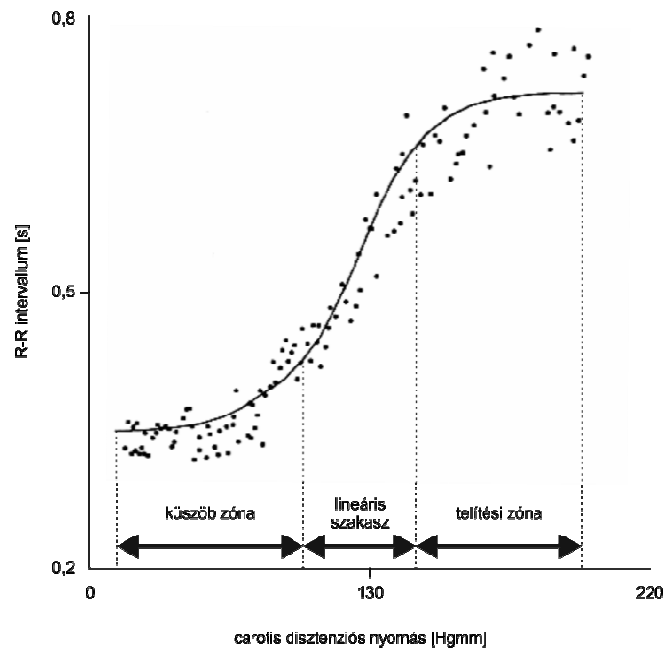
4. ábra: A baroreflex működését bemutató sematikus ábra. NTS – nucleus tractus solitarii; X. – vagus mag

Az artériás baroreflex alapvető fontosságú mechanizmus a vérnyomás homeosztázisának fenntartása szempontjából. A baroreflex negatív feed-back körként képes a perctérfogat és a teljes perifériás rezisztencia befolyásolásán keresztül a vérnyomás ingadozásokat minimalizálni. A vérnyomás emelkedésével az aortaív és a carotis sinus kitágul, és az érfalban lévő feszülésérzékeny baroreceptorok kisülési frekvenciája megnő. Az aortaív baroreceptorainak ingerülete a nervus vaguson, míg a carotis sinus baroreceptoraiból származó ingerület a nervus glossopharyngeuson keresztül jut be a nyúltvelőbe. A baroreceptorokból származó ingerület a nucleus tractus solitariiba (NTS) érkezik be. Az NTS neuronjainak egy része szinapszist képez a dorzális vagusmag és a n.ambiguus idegsejtjeivel és aktiválja azokat. A baroreceptorokból beérkező excitátoros jel másrészt a caudalis ventrolaterális medulla rostralis, gabaerg idegsejtjeit aktiválja. Ezen sejtsoportok a rostralis ventrolaterális medullába projiciálnak, és az ottani, tónusosan aktív szimpatocitátoros idegsejteket gátolják. A baroreflex efferens ága a központi idegrendszeri divergenciának megfelelően kettős: vérnyomás emelkedés hatására egyrészt n. vagus közvetítette szívfrekvencia-csökkenés következik be, másrészt a szimpatikus idegek aktivitásának csökkenése miatt a szív kontraktilitása és pulzusvolumene is csökken. E két hatás eredményeképpen a szív perctérfogata csökken. A szimpatikus idegek

rezisztenciaerekre gyakorolt közvetlen hatásainak csökkenése és azok mellékvesére gyakorolt, közvetett, adrenalinszekréciót szabályozó aktivitásának csökkenése következtében a teljes perifériás rezisztencia csökken. A baroreflex funkció hatásain keresztül vizsgálható. Az összetett efferenciából legegyszerűbb módon a reflex kardiovagális ága, a vérnyomás változás és a szívfrekvencia-változás kapcsolata vizsgálható (4. ábra).

1.3.1. A kardiovagális baroreflex-érzékenység (baroreflex-sensitivity – BRS)

Koch és munkatársai vizsgálták először az artériás vérnyomás emelésének reflexes hatását a szívfrekvenciára kutya carotis sinus preparátum segítségével [47]. A carotist disztendáló nyomást lépcsőzetesen emelték 51-Hgmm-ről 193 Hgmm-re, ezzel párhuzamosan 0,33 s-ról 0,78 s-ra nőtt a szív ciklus hossz. Eredményeik szerint a nyomás-RR-intervallum (RRI) összefüggés görbéje szigmoid lefutású: küszöbértékkel, lineáris szakasszal rendelkező és szaturációs kinetikát mutatott. A baroreflex érzékenysége (erősítés – gain) vagy válaszkészsége akkor a legnagyobb, ha kis vérnyomás változásra nagy RRI változás következik be. Ez a tartomány a görbe középső, lineáris része. Az ábráról leolvasható, hogy a baroreflex működése a fiziológiás nyomástartományban a leghatékonyabb (5. ábra).



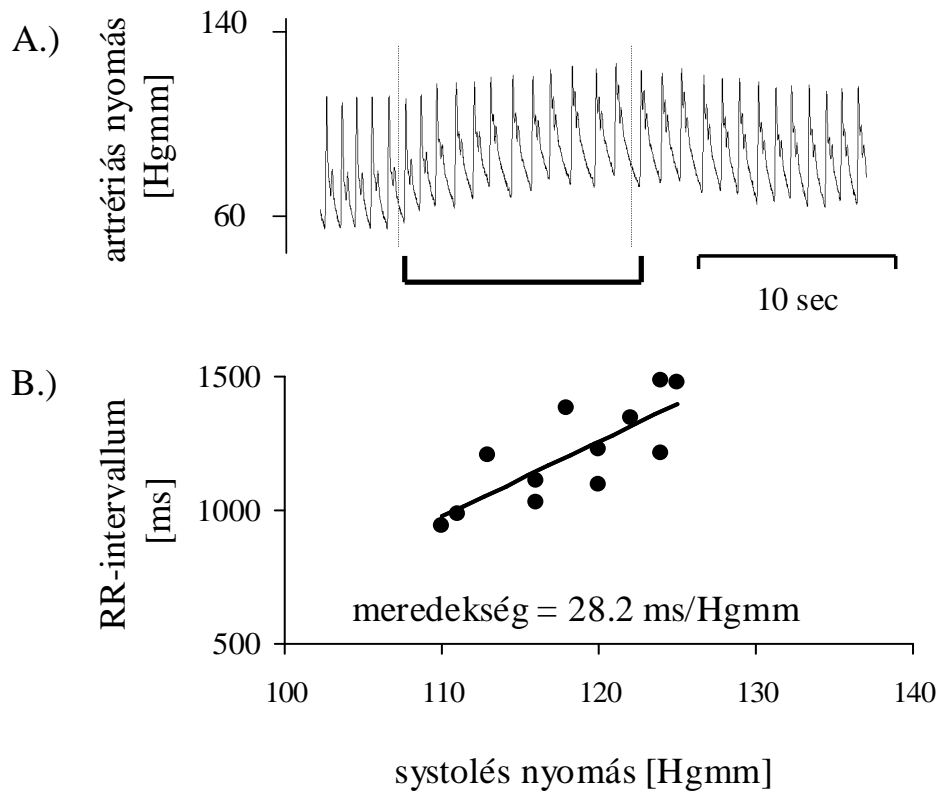
5. ábra: A carotis disztenziós nyomás és szív ciklushossz szigmoid görbéje Koch és munkatársai szerint [47]

Az artériás baroreflex funkció tanulmányozására humán vizsgálatokban két megközelítés terjedt el széles körben. A két módszer a szív ciklushossz (RRI) reflexes változását vizsgálja 1.) farmakológiailag indukált vérnyomás változások 2.) a vérnyomás spontán fluktuációinak hatására.

Farmakológiai módszer – Vazoaktív anyag bólus injekciója

Az ún. Oxford-módszer során leggyakrabban alfa1 agonista intravénás bólus injekciójával (phenylephrin, ritkán noradrenalin, methoxamin, angiotenzin II) perifériás vazokonstrikciót idéznek elő [48]. Méri az injekció hatására gyorsan emelkedő vérnyomást és EKG regisztrátum alapján meghatározzák a reflexesen hosszabbodó RR-intervallumokat. Az összetartozó emelkedő szisztolés nyomásértékeket és hosszabbodó RR-intervallumokat grafikonon ábrázolják, a pontokra lineáris regressziós egyenest illesztenek, amelynek meredeksége megadja a kardiovagális baroreflex-érzékenységet (baroreflex-sensitivity – BRS). A kardiovagális baroreflex-érzékenység definíció szerint egyenlő az egységnyi szisztolés vérnyomás változás hatására bekövetkező

szívfrekvencia változással (6. ábra). Az RR-intervallumok növekedésének háttérében az efferens vagus aktivitás fokozódása áll. Ezt támasztja alá, hogy a bradikardizáló hatás szimpatikus denerváció után is fennáll, azonban muszkarinos blokádnak hatására megszűnik [49, 50].



6. ábra: A kardiovagális baroreflex-érzékenység meghatározása. Bólus phenylephrin injekció hatására a vérnyomás emelkedik, amely RR-intervallum növekedést eredményez (A.kép). A szisztolés nyomás és az RR-intervallum közti összefüggés meredeksége adja meg a baroreflex-érzékenységét (B. kép).

Az Oxford-módszer számos előnnyel bír. Az egyik legfontosabb, hogy az alkalmazott stimulus, vagyis az artériás vérnyomás emelkedés a reflexaktivitást fokozó, fiziológias inger. A technika nem igényel speciális felszerelést, és nincs szükség a beteg részéről erőfeszítésre vagy együttműködésre. A vagális efferens aktivitást modulálhatja a respiratorikus szinusz aritmia. Belégzéskor a szívfrekvencia megnő, kilégzéskor lecsökken, és ez változó légzési frekvencia mellett zavarhatja a BRS meghatározását. A légzés ritmusa azonban standardizálható, ezáltal hatása kiküszöbölhető. A vizsgálati alanyok általában 0,25 Hz-es (15 légvétel/perc) frekvenciával lélegeznek.

Az Oxford-módszer során megemelkedő vérnyomás nem aktivál számottevően más reflexmechanizmusokat. Amikor állatkísérletes tanulmányokban a kísérleti állatok artériás baroreceptor afferens idegeit átmetszették, a phenylephrin indukálta vérnyomás emelkedésre nem következett be a szívfrekvencia csökkenése [51]. Feltételezések szerint a bólusban adott presszor injekció hatására kialakuló vérnyomás emelkedés nem elegendő ahhoz, hogy a szintén feszülésérzékeny, kardiopulmonális baroreceptorok aktivitása fokozódjon, és a szívfrekvencia csökkenjen.

A vazóaktív anyag injekciója azzal a kockázattal járhat, hogy a farmakon önmagában modulálja a baroreflex elemeinek működését, és ezáltal befolyásolja a vérnyomás emelkedésre adott RRI választ. 1. phenylephrin hatása a baroreceptorokra: A baroreceptorok olyan idegvégződések, amelyek simaizomelemekkel vannak összekötöttesben. A simaizomelemek kontrakciós állapotának változása a vazóaktív anyag hatására a baroreceptor transzdukciót módosíthatja. Peveler és munkatársai kutyában kimutatták, hogy a carotis átmérője csökkent phenylephrin bólus injekciója által kiváltott vérnyomás emelkedés alatt, amelynek háttérében a carotis simaizomelemeinek phenylephrin mediálta kontrakcióját feltételezték [52]. Humán vizsgálatban azonban Bonyhay és munkatársai megállapították, hogy a phenylephrin indukálta vérnyomás emelkedés alatt carotis átmérője növekedett, tehát a vérnyomás emelkedés passzív, eret disztendáló hatása érvényesült a phenylephrin lokális simaizom kontraháló hatásával szemben [53]. Kutyában és humán vizsgálatokban különböző megfigyeléseket tettek a szerzők, amire magyarázatul szolgálhat az, hogy az a. carotis kutyában muskuláris, míg emberben elasztikus ér. Az emberi carotis sokkal kevesebb simaizomelemet tartalmaz, ezért egy alfa1-agonista sokkal kevésbé képes az érre közvetlenül hatást gyakorolni.

2. phenylephrin hatása az effektor struktúrákra: állatkísérletekben phenylephrint fecskendeztek nagy koncentrációban a szinuszcsozóba, amelynek következtében a szívfrekvencia megnőtt [54]. Ennek gyakorlati jelentősége feltehetőleg nincs, hiszen Varma és munkatársai kimutatták, hogy a szívfrekvencia nem vagy alig változik, ha ganglionblokáddal megakadályozzák a phenylephrin bólus injekciója által létrehozott vérnyomás emelkedést [55]. Elméletben a phenylephrin felhalmozódása az alany szervezetében veszélyes lehet, de nincs tudomásunk alkalmazásának szövödményes eseteiről. A phenylephrin beadását követően a vérnyomás hamar lecsökken és tíz percen

belül nyugalmi értékre tér vissza. A mi több éves gyakorlatunkban néhány esetben fordultak elő pitvari vagy kamrai eredetű korai ütések phenylephrin injekció hatására, azonban ezek nem bizonyultak dózisfüggőnek.

Az Oxford-módszer alkalmazása még egy érdekes kérdést felvet: a növekvő artériás pulzus hatását melyik szívciklusra közvetíti a baroreflex? A baroreflex reflexideje átlagosan 0,5 sec, tehát a nyugalmi szívfrekvenciától függ, hogy az adott szisztolés vérnyomás érték a vele egyidejű RR-intervallumhoz vagy a rákövetkező RR-intervallumhoz tartozik. Ha a szívfrekvencia 75/perc alatti (RRI nagyobb mint 800 ms), akkor elég idő áll rendelkezésre, hogy a vagális efferens rostokból felszabaduló acetilkolin kifejtsse hatását a szinuszcsomóra. Ha a szívfrekvencia magasabb 75/percnél, a vérnyomás emelkedést követő RRI-vel ajánlott a BRS-t számolni [56].

A módszer kétségtelen hátránya az invazivitása, amely klinikai vizsgálatokban való felhasználhatóságát korlátozza. Stresszhatásként önmagában befolyásolhatja a vegetatív idegrendszer működését, ezért a phenylephrin bólus injekcióját három-négy alkalommal ismételni kell.

Spontán módszer

A spontán módszer a spontán vérnyomás és RRI fluktuációk alapján vizsgálja a baroreflex működését. A baroreflex-érzékenység meghatározására két megközelítést alkalmaznak: a spontán, szekvenciális és a spontán spektrális technikát. A spontán módszer lehetővé teszi a baroreflex funkció folyamatos vizsgálatát, nem alkalmaz vasoaktív anyagokat, amelyek közvetlenül befolyásolhatják a baroreflex elemeinek működését. Egyszerűbb a szekvenciális technika, amely hasonlóan az Oxford-módszerhez lineáris regressziós egyenes illeszt a spontán (növekvő vagy csökkenő) vérnyomás szekvenciákra és azt követő RRI-okra. Fritsch, Parati és munkatársaik szimultán folyamatos EKG, vérnyomás és izom szimpatikus idegi aktivitást regisztráltak [57, 58]. A spontán módon fellépő szimpatikus idegi aktivitás fokozódást és az azt követő három vagy több növekvő szisztolés vérnyomás értéket regisztrátumaikban kiválasztották. Ezt követően ezen szisztolés vérnyomás értékeket és a hozzájuk tartozó, hosszabbodó RR-intervallumok értékeit grafikonon ábrázolták és a ráillesztett regressziós egyenes meredeksége adta a baroreflex-érzékenység értékét. A regisztrálás időtartama alatt előforduló, ezen kritériumoknak megfelelő szekvenciákat

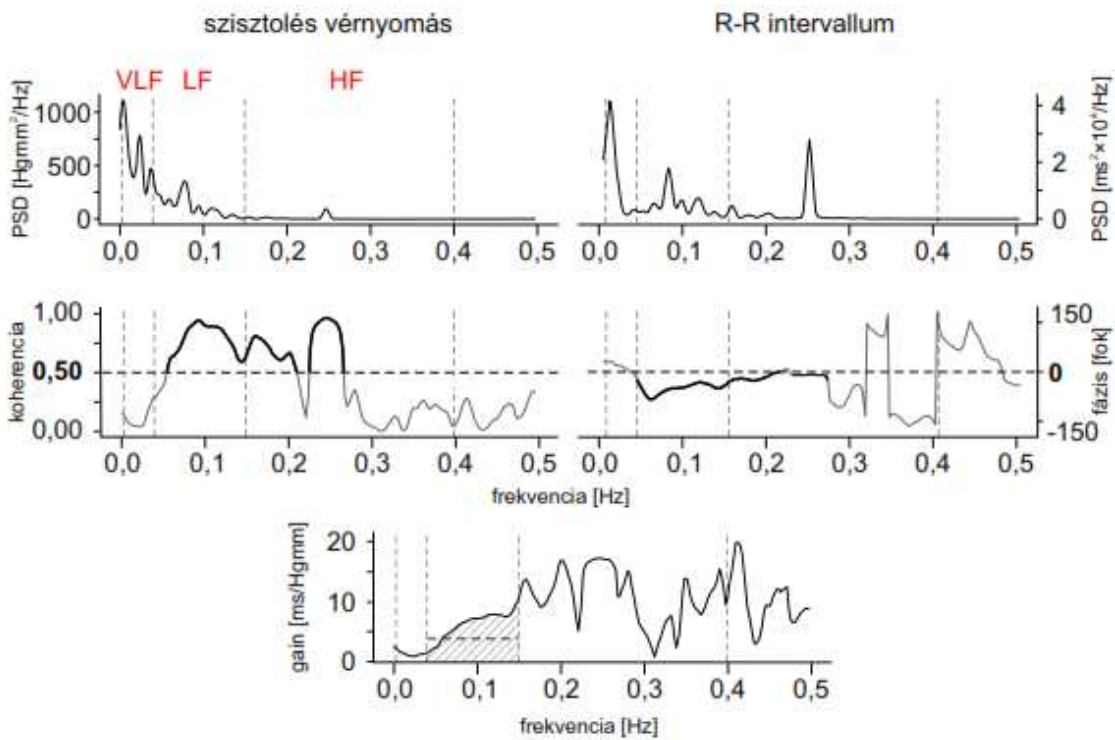
analizálták és a baroreflex-érzékenységre adódó számértékeket átlagolták. Ez az átlagos BRS erősen korrelált a bólus phenylephrin injekció segítségével meghatározott baroreflex-érzékenység mutatóval. Bertineri és munkatársai macskán végzett kísérletei során egyszerűsítette a fenti kísérleti elrendezést: vizsgálataiból kihagyta a szimpatikus idegi aktivitás mérését [45]. Legalább három ütésen keresztül fennálló csökkenő vagy növekvő vérnyomás értékeket és a hozzájuk tartozó (tehát csökkenő és növekvő) RRI-okat elemezte. Az analízist számítógépes szoftver segítségével automatizálták. Sinuaortikus denerváció után a szekvenciák száma nagymértékben csökkent, amely igazolja a baroreflex szerepét a szekvenciák kialakulásában [59]. A szekvenciális módszernél az Oxford-módszerhez hasonlóan számításba kell venni a szisztolés vérnyomás és RRI változások közti latenciát.

A szekvenciális analízisnél bonyolultabb megközelítése a spontán vérnyomás – RRI fluktuációknak a spektrális technika (7. ábra) [60]. Az RRI-ok és a vérnyomás, mint periodikus oszcillációt mutató változó, felbontható különböző amplitúdójú, frekvenciájú, fázis eltéréssel rendelkező sinushullámokra, amelyek összege kiadja az eredeti görbét. A frekvenciaanalízis elvégezhető egyrészt nonparametrikusan, Fourier transzformációval, vagy parametrikus eljárással, autoregressziós modellt használva. Az analízisek modellje a prizma, amin a fehér fény áthaladva hullámkomponensekre bomlik. Mindkét módszer segítségével a vérnyomás és RRI-ok teljesítményspektrumait kaphatjuk meg. A teljesítményspektrum megmutatja, hogyan oszlik meg az adott jel variabilitása a frekvencia függvényében.

Ezt követően a szisztolés nyomás és RRI-ok teljesítményspektrumait vizsgálják tovább. Ezen két jel teljesítményspektrumának keresztspektrumát határozzák meg, ami két tulajdonsággal jellemezhető: a koherenciával és a fázissal. A koherencia megadja, hogy adott frekvencián a két jel variabilitása mennyire függ össze. A koherencia a lineáris regresszió korrelációs együtthatójához hasonlítható, értéke -1 és 1 között változhat. A keresztspektrum egy másik tulajdonsága a fázis, amely megmutatja, hogyan előzi meg, vagy követi egyik jel a másikat. Értéke -180 és +180 fok között változhat. A baroreflex elemzésének szükséges feltétele, hogy a vérnyomásváltozás megelőzze az RRI változást, vagyis a fázis negatív értéket vegyen fel. A baroreflexet jellemző LF α indexet az alacsony frekvenciás tartomány (LF: low frequency, 0,05-0,15 Hz) olyan szegmenseiben számoljuk, ahol a koherencia értéke meghaladja a 0,5-öt [61].

Az LFa a szisztolés vérnyomás és RRI teljesítményspektrumok hányadosának négyzetgyöke.

A kereszt spektrum mellett a teljesítményspektrumok transzfer funkciója is meghatározható. A transzfer funkció (más néven átviteli függvény) megadja az együtthatót, amellyel a szisztolés vérnyomásváltozás RRI-változássá transzformálható. Ha egy 15 Hgmm-es vérnyomás növekedést 150 ms-os RRI változás kísér, a transzfer funkció szerinti erősítés a két jel hányadosa, 10 ms/Hgmm. A lineáris regresszióban a transzfer funkció által meghatározott erősítés (gain) egyenlő a regressziós együtthatóval. Az LFGain a szisztolés nyomás-RRI kereszt spektrum és a szisztolés nyomás teljesítményspektrumának hányadosa [62].



7. ábra: A spontán, spektrális módszer meghatározásának lépései. A felső panelen látható szisztolés vérnyomás és az RRI teljesítményspektrumok a nagyon alacsony (very low frequency – VLF); alacsony (low frequency – LF) és magas frekvenciás (high frequency – HF) tartományokra oszthatók. A teljesítményspektrumok kereszt spektrumai a koherenciával és a fázissal jellemezhetők (középen). A teljesítményspektrumok transzfer funkciója az alsó panelen látható.

A spontán módszer előnye, hogy ellentétben az Oxford-módszerrel noninvazív, nem jár farmakon beadásával. A spontán módszer nem nyitja meg a reflexkört, olyan fiziológias

változások alatt is megfigyelhető a baroreflex hatása a szívfrekvenciára, mint mentális aktivitás vagy testhelyzetváltozás. Az Oxford-módszerrel összehasonlítva nem a vérnyomás baroreflex általi kontrollját, hanem a szinuszcsozó baroreflex általi modulációját vizsgálhatjuk. A spontán baroreflex meghatározásához minimum öt perces felvételre van szükség, és a felvételek értékelésének kritériuma a stacionaritás. Az Oxford-módszerhez hasonlóan a spontán módszer is csak egy szakaszát vizsgálja a szigmoid nyomás-RRI összefüggésnek.

A farmakológiai és spontán módszerrel mért értékek, bár jól korrelálnak, nem helyettesíthetők egymással [63-65]. Az eltérés hátterében számos tényező állhat. A két módszerrel tanulmányozott működés eltér egymástól. A farmakológiai módszerrel a BRS-re két-három értéket kapunk, míg spontán technikával az öt-tíz perces felvétel során számos szekvenciából számítunk átlagot, tehát a baroreflex működés meghatározása nem egy pillanatfelvételre korlátozódik, hanem időben, dinamikájában követhetővé válik. A spontán módszer reprodukálhatósága – éppen ezért – messze meghaladja az Oxford-módszerét [66]. Összefoglalásul elmondható, hogy a két módszer a baroreflex működését más aspektusból vizsgálja, ezért egymást jól kiegészítik [67]. Ha mód van rá, a két módszer együttes alkalmazása a megfelelő döntés. Jelen munkánkban etikai megfontolások miatt az Oxford-módszert többnyire csak pubertáskorú vagy annál idősebb alanyok esetében alkalmaztuk.

A BRS csökkenés a kardiovaszkuláris megbetegedések független rizikótényezője [68]. A felnőttkor kezdetétől fogva a BRS folyamatosan csökken [69]. Az artériás baroreflex működészavara következtében a vérnyomás-szabályozás hatékonysága csökken, hipertónia alakulhat ki. Bár esszenciális hipertóniában a BRS-csökkenés etiológiai szerepe nem bizonyított, a vérnyomás fokozott ingadozása hozzájárul a szervek károsodásához és a betegség kedvezőtlen kimeneteléhez.

Csökkent baroreflex-érzékenységet találtak hipertóniában [70], szívelégtelenségben [71], miokardiális infarktusból [72]. A baroreflex funkció károsodása szimpatikus túlsúlyt eredményez, és fokozza az aritmiakészséget. Az artériás baroreflex-érzékenység vizsgálatának klinikai jelentőségét az ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes after Myocardial Infarction) tanulmány alapozta meg [72, 73]. A miokardiális infarktuson átesett, rizikófaktorokkal rendelkező személyek esetében az aritmia eredetű halálozás megelőzése érdekében sok szakember kardioverter defibrillátor implantációja mellett

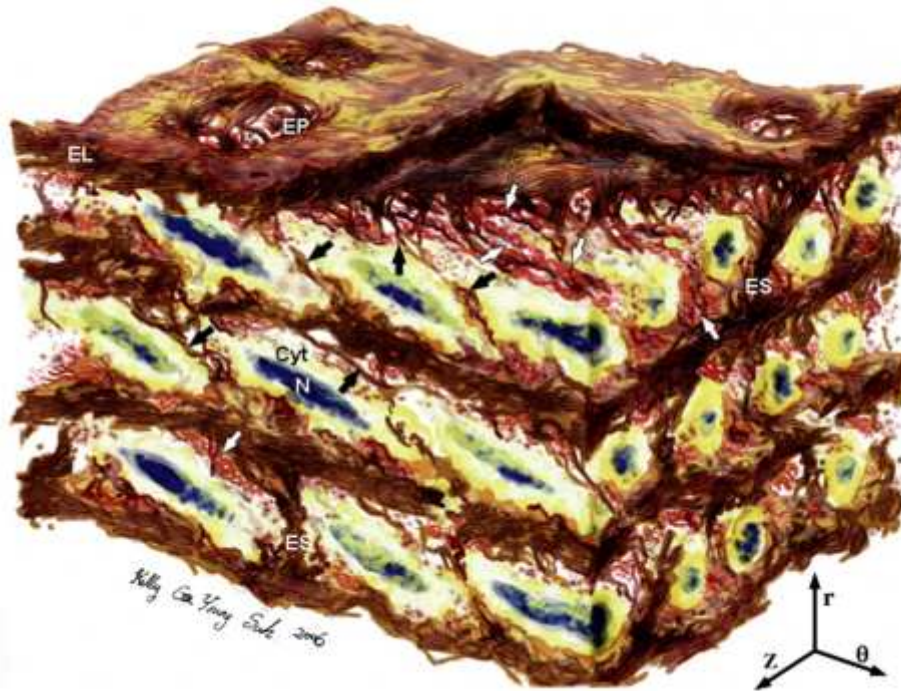
dönt. Mivel a rizikóbecslés nem eléggé nagy specificitású, sok kardioverter defibrillátor szükségtelenül kerül beültetésre. La Rovere és munkacsoportjának célkitűzése az volt, hogy miokardiális infarktuson átesett betegek körében lehetővé váljon az aritmiára hajlamos betegek pontos azonosítása, ezáltal növeljék a hosszú távú túlélési esélyeiket és csökkentsék a fölöslegesen beültetett kardioverter defibrillátorok számát. Korábról ismert, hogy a csökkent bal kamrai ejekciós frakció független, robosztus rizikótényező ezen betegcsoportban [74, 75]. Továbbá a legtöbb tanulmány egyetért abban, hogy a kamrai tachycardiák észlelése szintén a magas rizikójú posztmiokardiális infarktusos betegekre jellemző [76]. Az ATRAMI szerint ezen tradicionális rizikófaktorok mellett az alacsony baroreflex-érzékenységi mutatók az aritmiák önálló rizikótényezői ezen betegcsoportban. A BRS-sel kombinált rizikóbecslés szignifikánsan javította tehát a magas rizikójú betegek identifikálását, és 55%-kal csökkentette a beültetett kardioverter defibrillátorok számát. La Rovere és munkatársai egy másik tanulmányban azt találták, hogy közepesen súlyos és súlyos szívelégtelenség esetében a károsodott baroreflex működés előre jelezte a szív pumpafunkciójának további beszűkülését, és mitrális regurgitáció fennállásakor az alacsony BRS-indexek a kései mortalitás önálló rizikótényezőinek bizonyultak [68]. A baroreflex-érzékenység klinikai jelentőségét tovább hangsúlyozta, hogy az alacsony BRS-mutatókkal rendelkező, akut stroke-on átesett betegek hosszú távú mortalitása 20%-kal nagyobb azon betegekhez képest, akik a kontrollcsoporttal összehasonlítható baroreflex-érzékenységi paramétereket mutattak [77]. Végül magasvérnyomás-betegségben és következményes veseelégtelenségben szenvedő betegek aritmia eredetű halálózásával kapcsolatosan szintén prognosztikai információt nyerhetünk a BRS-mutatóik megfigyelésével [78].

Számos betegségben leírták a szívfrekvencia-variabilitás és baroreflex-érzékenység paramétereinek együttes csökkenését. Ez a megfigyelés alátámasztja azt, hogy a baroreflex egyik aktiváló bemenete a kardiovagális aktivitásnak. A szívfrekvencia-variabilitási indexek és a baroreflex-érzékenység mutatói között azonban gyakran nem mutatható ki szoros összefüggés. Úgy tartják, a szívfrekvencia-variabilitási indexek inkább a nyugalmi, tónusos kardiovagális aktivitást jellemzik, míg a baroreflex-érzékenység a dinamikus, reflexes vagális válaszkészésre vonatkozóan informatív. A BRS néhány tanulmányban erősebb prognosztikai értékkel bír a kamrai tachycardiákat illetően, mint a szívfrekvencia-variabilitás. Ohuchi és munkatársai Fallot-tetralógiával

született betegekben és Fontan műtéten átesett betegekben vizsgálták az autonóm paraméterek predikciós értékét morbiditásra és mortalitásra vonatkozóan. A csökkent szívfrekvencia-variabilitás és a baroreflex-érzékenység predikciós markere volt az összes eseménynek, a mortalitás szempontjából azonban csak a csökkent baroreflex-érzékenység volt prognosztikus [79].

1.4. A baroreceptor érterületek elasztikus tulajdonságainak jelentősége

A centrális nagyerek elaszticitása fontos hemodinamikai szereppel bír. A bal szívfélben fiziológiásan 0 és 120 Hgmm között változik a nyomás, míg az aortában 40 Hgmm-es nyomásingadozás van a 80 Hgmm-es diasztolés nyomás felett. A centrális nagyerek, így az aorta media rétegében nagy mennyiségű elasztikus rost található, ennek következménye az aorta és fő ágainak nagy disztenzibilitása (8. ábra). A bal kamra által szisztolében generált kontrakciós energia a pulzusvolument a periféria felé továbbítja. Az aorta és főágai nagy disztenzibilitásuknak köszönhetően kitágulnak, az elasztikus elemek megnyúlnak így a kontrakciós energia egy része rugalmas energiává alakul. Diasztolében a nagyartériák visszanyerik nyugalmi átmérőjüket, az elasztikus rostok feszítettsége csökken. A felszabaduló rugalmas energia a nagyerekben lévő vér kinetikai energiájává alakul, részben ez az oka, hogy a véráramlás a bal kamra szakaszos működése ellenére is folyamatos. Ezen működési sajátágaik miatt nevezik ezeket az ereket szélkázán ereknek. A szélkázánfunkció ellátásához három összetevő elengedhetetlen: a szemilunáris aortabillentyű szelepelő működése, az aorta és főágainak tágulékonyága és optimális teljes perifériás rezisztencia, ami a diasztolés nyomás meghatározója. Amennyiben bármilyen okból romlik az elasztikus nagyerek szélkázán funkciója, ez növeli a pulzusnyomást, a szív munkáját és oxigénfogyasztását. Az elasztikus artériák rugalmassága az életkor előrehaladtával folyamatosan csökken [80] Ennek oka az érfal szerkezetének progresszív változása: részben a folyamatos pulzáció okozta elasztin- és kollagénmátrix töredezés, részben makromolekulák (glükózaminoglikánok, koleszterin, trigliceridek) folyamatos beépülése az érfalba.



8. ábra: A lamelláris egység képe. EL – elasztikus lamella; EP – fenesztráció; ES – radiális elasztinoszlop; N – simaizomsejtmag; Cyt – simaizom sejtcitoplazma; a fehér nyilak a kollagénrostokat, a feketék az intralamelláris elasztint jelölik. R – radiális; Z – longitudinális; Θ – tangenciális irány [81].

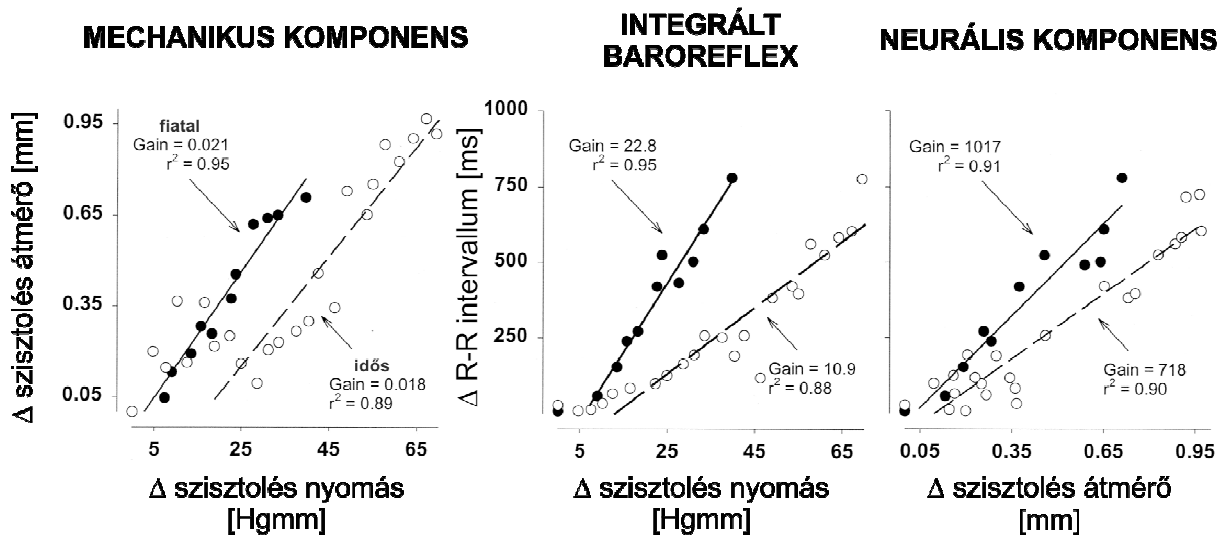
A nagyerek elaszticitásának csökkenése az utóbbi években intenzív kutatások tárgya, mivel klinikai vizsgálatok bizonyították, hogy az artériás érfal csökkent tágulékonysága mind egészséges, mind kardiovaszkuláris megbetegedésben érintett populációkban független rizikófaktor [82, 83]. A nagy artériák tágulékonyságának csökkenése hipertóniához vezethet, amelyre elsősorban a magas szisztolés érték és nagy pulzusnyomás jellemző. Az emelkedett szisztolés nyomás növeli a bal kamrai utóterhelést, amely hosszú távon a bal kamra hipertrófiájához vezet.

Hemodinamikai jelentőségén túl a centrális nagyerek elaszticitása fontos szerepet tölt be a baroreflex-érzékenység meghatározásában. Számos vizsgálatban kimutatták a szélkazan artériák rugalmasságának és a baroreflex-érzékenységnek az együttes csökkenését: az életkor előrehaladtával [69, 84], valamint kardiovaszkuláris megbetegedésekben [85, 86].

A carotis sinus falában elhelyezkedő idegvégződések, azaz a baroreceptorok párhuzamosan rendeződnek a carotis falában lévő elasztin és kollagén elemekkel. A

baroreceptorok ingerületéhez arra van szükség, hogy az éren belüli nyomás a receptor membránjával összeköttetésben lévő szövetek feszülésévé alakuljon át. A vérnyomásváltozást kísérő érátmérő-változás, ezáltal a baroreceptor ingerét jelentő érfal-feszülés a baroreceptor érterületek rugalmasságának függvénye. Bonyhay és munkatársai egészséges fiatalokban az Oxford-módszerrel meghatározott baroreflex-érzékenység és az a. carotis disztenziibilitása között pozitív korrelációt talált [87]. A baroreflex működésben megfigyelhető nagy egyéni variabilitásért 60%-ban az artéria carotis rugalmasságának variabilitása volt felelős.

A BRS-nek két összetevője van: mechanikus (mBRS) és a neurális (nBRS) [88]. A BRS komponenseinek vizsgálata a vérnyomás, az érátmérő és az RRI-ok folyamatos monitorozásával lehetséges iv. bólus phenyephrin kiváltotta vérnyomás emelkedés során (9. ábra). Amikor a szisztolés carotis átmérőt ábrázoljuk a szisztolés nyomás függvényében, a kapott pontokra illesztett regressziós egyenes meredeksége a mBRS. A mBRS mértéke azt adja meg, hogy az artériás vérnyomás milyen mértékben alakul át érfal-feszüléssé, így az aortaív és a carotissinus rugalmasságának függvénye. A nBRS számszerűsítéséhez az RR-intervallumokat a szisztolés carotis átmérő függvényében ábrázoljuk, és a kapott pontokra illesztett regressziós egyenes meredekségét határozzuk meg. A neurális komponens egy többlépcsős folyamatot reprezentál: a baroreceptorok érzékenysége, az ingerület terjedése, az ingerület központi idegrendszeri feldolgozása és a szív vagális válaszkészsége egyaránt befolyásolja. A két komponens együttesen adja az integrált BRS-t (iBRS).

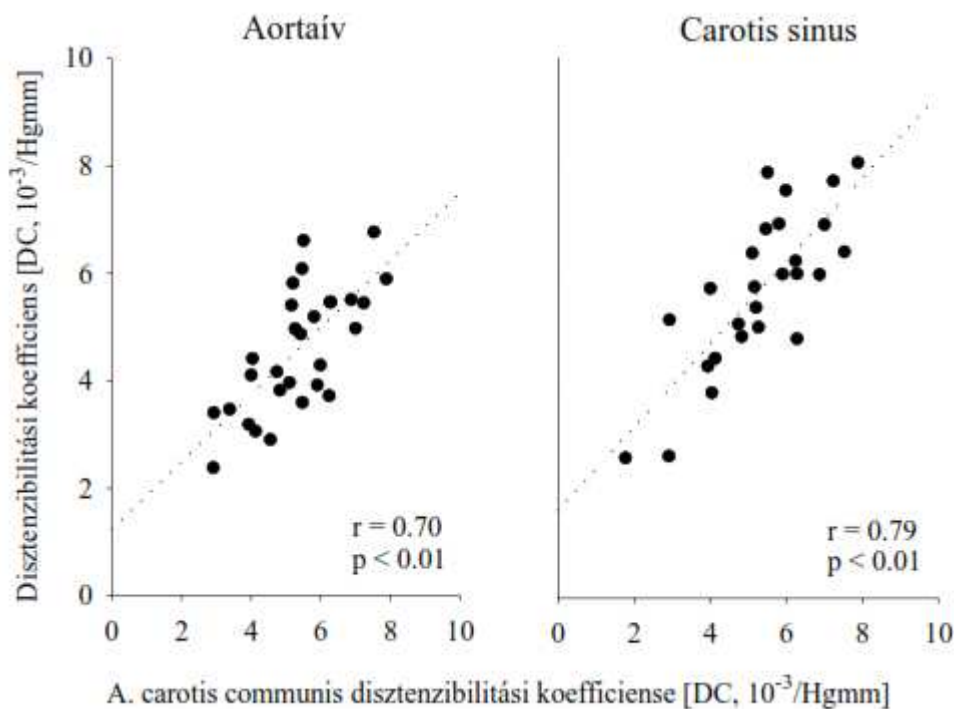


9. ábra: A baroreflex-érzékenység mechanikus és neurális komponensének számítása és az integrált baroreflex-érzékenység

Ez a módszer több technikai nehézséget rejt. Használatához több vizsgáló szükséges, a három paraméter szimultán regisztrációja ajánlatos, hosszú ultrahang felvételeket kell készíteni és az érátmérő-változás pontos monitorozását nehezíti a vizsgálat során változó vérnyomás. A módszer igen időigényes, ami epidemiológiai vagy rutinszerű használatát tovább korlátozza. A mechanikus BRS meghatározására azonban egyszerűbb módszer is létezik. Abban a vérnyomás tartományban, amelyben a baroreceptor érterületek nyomás-érátmérő-változása lineárisnak tekinthető, a vérnyomás emeléssel meghatározott mechanikus komponens értéke megegyezik a nyugalmi, egy szív ciklus vérnyomás változásából számított érfal-tágulékenység mértékével. Így számos esetben kiváltható a BRS mechanikus komponensének meghatározása a baroreceptor érterületek nyugalmi disztenziabilitásának mérésével [89].

Laboratóriumunkban Studinger és munkatársai hasonlították össze először az aortaív, carotis sinus és a carotis communis rugalmassági paramétereit (10. ábra). Egészséges alanyok ezen érterületeinek folyamatos, vérnyomásváltozást kísérő átmérő változásait non-invazívan, folyamatosan regisztrálták, ebből számolták az érszakaszok elasztikus tulajdonságait. Eredményeik szerint az a. carotis communis rugalmassága szoros összefüggést mutat a baroreceptor érterületek tágulékenységával. A tanulmányban adaptálták az addig csak felszínhez közel eső artériákra használt falmozgás követő

ultrahangos módszert a mélyben elhelyezkedő aortaívre [90]. Az aortaív anatómiai helyzete azonban megnehezítette és sokaknál lehetetlenné tette az érátmérő-változás pontos regisztrációját. A carotis sinus bonyolult geometriája szintén nehézséget jelentett a pontos érátmérő-változás meghatározásában. A felszínesen elhelyezkedő, egyszerű struktúrájú carotis communis nem okozott mérés technikai problémákat. Ezen eredmények alapján a baroreceptor érterületek tágulékonyságának meghatározása kiváltható az a. carotis communis disztenzibilitásának mérésével, az mBRS értéke tehát az a. carotis communis tágulékonyságával jellemezhető.



10. ábra: Az a. carotis comunis disztenzibilitásának összefüggése az aortaív és a carotis sinus disztenzibilitásával (nem publikált adatok)

A BRS komponensekre való bontása segíthet jobban megérteni az autonóm idegrendszer élettanát és kórélettanát. Munkacsoportunk kimutatta, hogy az életkor előrehaladtával a BRS mechanikus komponense, vagyis az a. carotis communis tágulékonysága fokozatosan csökken, míg a neurális összetevő pubertáskorig fokozatosan nő, érési folyamaton megy keresztül [91]. Tinédzserkor után mind a mechanikus mind a neurális komponens csökken. Ellentmondásosak az irodalomban leírt eredmények arra vonatkozóan, hogy milyen hatással van a rendszeres fizikai

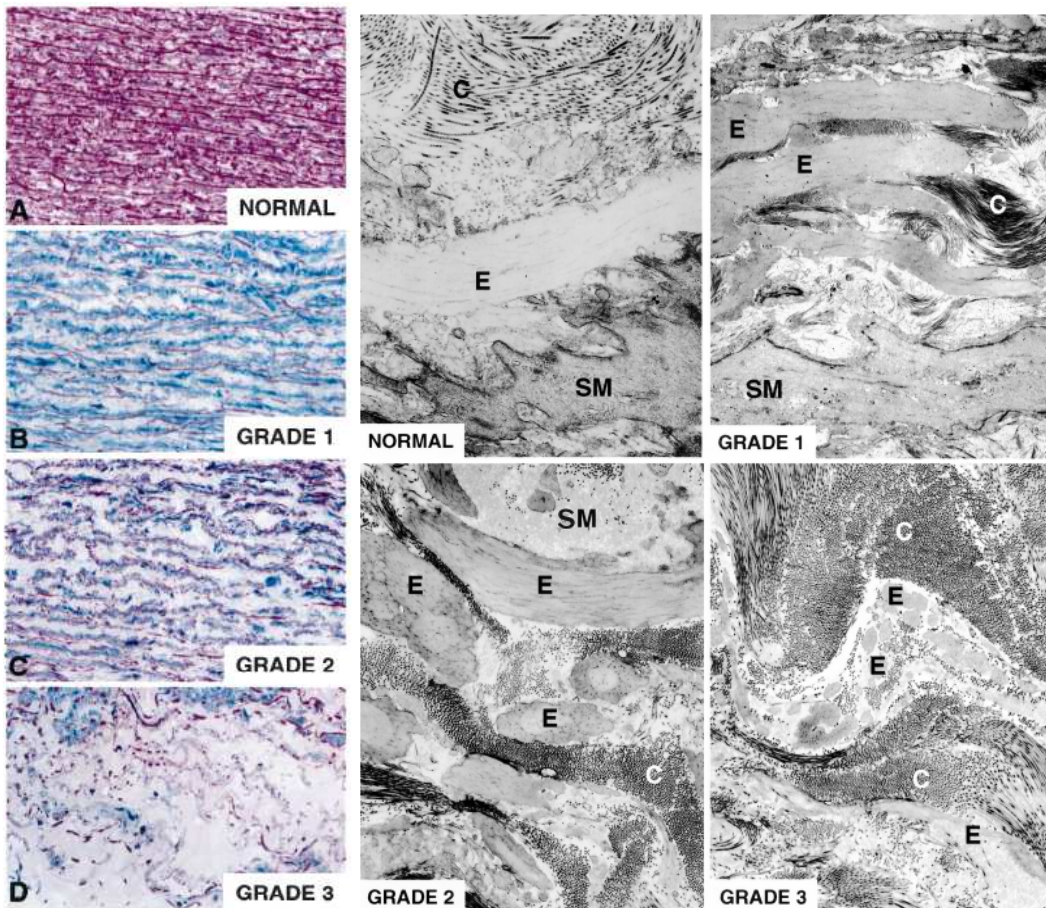
testedzés a BRS összetevőire. Monahan és munkatársai négy csoportban vizsgálták a mBRS-t és az iBRS-t: fiatal (28 ± 1 év) sportolóknak, nem sportolóknak illetve idősebb (65 ± 1 év) sportolóknak, nem sportolóknak [69]. A fiatalokban és idősebb sportoló alanyokban szignifikánsabb magasabb iBRS-t és jobb a. carotis elasztikus funkciót találtak, mint az idős nem sportoló életmódot folytató alanyokban. Ha az iBRS-t csoportonként korrigálták a mBRS értékeivel, a csoportok iBRS-e között már nem volt kimutatható különbség. A tanulmány konklúziója tehát az volt, hogy az életkor előrehaladtával a BRS mechanikus komponense csökken, ezáltal csökken a baroreflex-érzékenység. A rendszeres fizikai aktivitás hatására az a. carotis tágulékenység, vagyis a mBRS kevésbé csökken időskorra, így a baroreflex funkció nem károsodik. Hunt és munkatársai is megvizsgálták az életkor és a testedzés hatását az artériás baroreflexre [92]. Alanyaikat három csoportba osztották: fiatal, idős sportoló és idős nem sportoló. Az idős, ülő életmódot folytató alanyoknak kisebb volt a baroreflex-érzékenysége mint a fiatal alanyoknak, amely hozzávetőlegesen egyenlő mértékben volt köszönhető a mBRS és nBRS csökkenésének. Az idősebb sportoló alanyoknak azonban a fiatalokhoz hasonló BRS értékei voltak, amelynek hátterében az állt, hogy a nBRS az egészséges fiatalokéval egyenlő volt. Az a. carotis tágulékenység is jobb volt az edzett, mint az edzetlen idősebb alanyokban, ez azonban nem érte el a szignifikancia szintet. Monahan és Hunt munkacsoportja közti ellentmondást nem oldja fel, de Hunt következtetését támogatja Kaushal közleménye, amely szerint az életkor előrehaladtával a baroreflex neurális összetevője nagyobb szerephez jut [84]. Bizonyos kóros állapotokban, mint az atherosclerosis vagy coronaria betegség a mBRS [93], míg Parkinson-kórban vagy diabeteses neuropathiában a nBRS csökken [94, 95].

1.4.1. Az elasztikus erek rugalmassága Fallot-tetralógiában és TGA-ban

Fallot-tetralógiával született betegek késői komplikációja az aortagyök dilatáció, ami végső soron aorta aneurysmához és esetenként aorta disszekcióhoz vezethet. Korábbról ismert, hogy az elasztikus erek falának destruálódása, tágulékenységének csökkenése eredményezhet tágulatot és szövődhet aneurysma képződéssel.

A 2000-es évek derekán látott napvilágot egy, Fallot IV betegek aorta specimenjeit vizsgáló szövettani tanulmány. Tan és munkatársai a betegek aorta tunica media

rétegének különböző abnormalitásait találták: medianekrózist (29%), fibrózist (82%), cisztikus medianekrózist (35%) és elasztin fragmentációt (59%) (11. ábra) [96]. A hisztológiai elváltozások súlyosságával összefüggést mutatott az aorta átmérő, ami megerősítette az aorta falának intrinzik, strukturális rendellenességeinek oki szerepét az aortadilatációban. Az aorta morfológiai elváltozásai károsodott funkcióban is megnyilvánulnak: számos tanulmányban az aorta rugalmasságának csökkenését írták le. Érdekes, hogy egy tanulmány szerint a proximális aorta szakaszok elasztikus funkciója súlyosabban károsodott, mint a disztális aorta szegmenseké [97]. Az érfali rugalmasság csökkenésének jelenléte tehát az aortán kívül nem ismert.

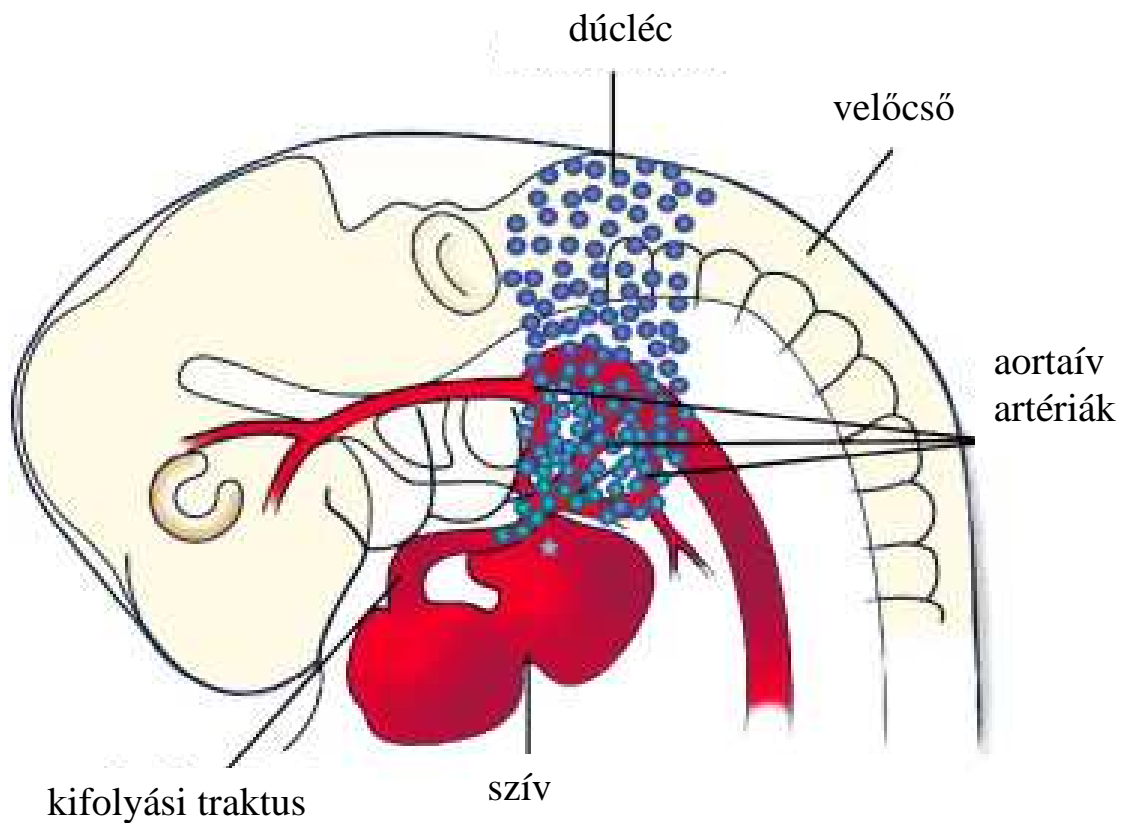


11. ábra: Az ábrákon az aorta ascendens szövettani metszetei láthatók. A „Normal” a negatív kontrollt, a különböző osztályok (Grade 1-3) a szövettani elváltozás súlyosságát jelölik. A vizsgált Falot IV- és a TGA-betegek a Grade 2-3. csoportba tartoznak. A bal oldali oszlopban fénymikroszkóppal vizsgálva Mallory-Heidenhain polikromáziás festéssel az elasztikus rostok vörös, a simaizomsejtek kék, az alapállomány halvány-kék

színűek. A jobb oldali ábrákon az aorta elektronmikroszkópos képe látható. E: elasztikus rostok, C: kollagén, SM: simaizom-sejtek [98]

Pitvari csere műtét után, nagyér-transzpozícióval született betegekben is leírták az aorta dilatációját [99]. A dilatáció mechanizmusa ebben az esetben sem pontosan ismert, de Fallot IV-hoz hasonló jellegű és súlyosságú szövettani eltéréseket TGA-val született betegek esetében is leírták [98]. Nagyér-transzpozícióban az artériák rugalmasságát vizsgáló első tanulmányt munkacsoportunk publikálta. TGA-val született betegek a. carotis rugalmasságát hasonlítottuk össze egészséges kontroll alanyok adatával. Eredményeink szerint a TGA-betegek a. carotis rugalmassága jelentősen elmaradt a kontrollokéhoz képest [100]. A közelmúltban az aorta csökkent disztenzibilitását is publikálták aortagyök dilatációval összefüggésben [101].

Feltételezésünk szerint conotruncalis szívfejlődési rendellenességekben az elasztikus érszakaszok rugalmatlanságának háttere fejlődéstani eredetű is lehet. Avian modellben vizsgálva a szív kialakulása során ugyanazon embrionális sejtek, amelyek a kamrai és aorticopulmonalis szeptációt indukálják, később a periféria felé vándorolnak, ahol létrehozzák a szélkázán erek elasztikus lamelláit [3] (12. ábra). Feltételezzük, hogy humán embrióban is hasonló folyamatok zajlanak le, tehát a nagy artériák elasztogenezise és a kamrai illetve aorticopulmonalis szeptáció összefüggő folyamatok, így a károsodott szeptációval együttjáró szívfejlődési rendellenességekben feltehetőleg károsodott a nagyerek elasztogenezise is.



12. ábra: Dúcléc eredetű neurális sejtek (*cardiac neural crest*) vándorlása a görbült szícső területére [102]

Elméletünket alátámasztja az az állatkísérletes irodalmi adat, hogy a dúcléc eredetű sejtek ablációjával különböző, szeptációs rendellenességgel járó szívfejlődési rendellenesség jött létre, és ehhez az elasztikus lamellák számának csökkenése és szerkezeti destrukciók is társultak. Mivel a baroreceptor ér területek rugalmassága fontos szerepet tölt be a baroreflex és a baroreflexen keresztül a kardiovagális aktivitás meghatározásában, felmerül az elasztikus erek rugalmasságának kérdése a conotruncalis szívfejlődési rendellenességek esetében.

2. Célkitűzések

1. Fallot-tetralógiában a BRS és kardiovagális aktivitás csökkent, és a csökkent baroreflex-érzékenység független rizikótényezője egy gyakori késői szövődménynek ezen betegcsoportban, a hirtelen szívhalálnak. A baroreflex-érzékenységet egészségesekben nagyban befolyásolja az a. carotis rugalmassága. Fallot-tetralógiában az aorta rugalmassága csökkent, azonban az a.carotis rugalmasságáról nem áll rendelkezésre adat. Avian modell alapján a kamrai és aorticopulmonalis szeptáció illetve a centrális nagyerek elasztogenezise összefügg, ezért feltételeztük, hogy conotruncális szívfejlődési rendellenességekben, mint a Fallot-tetralógia az elasztikus érszakaszok funkciójának beszűkülése kiterjed az egész elasztikus érszakaszra.

Célul tűztük ki, hogy megvizsgáljuk, károsodott-e az a. carotis elasztikus funkciója Fallot-tetralógiával született betegekben egészséges kontroll alanyokhoz képest. Továbbá célunk volt, hogy meghatározzuk, magyarázhatja-e az a. carotis (csökkent) tágulékonysága a csökkent baroreflex-érzékenységet Fallot-tetralógiában.

2. Teljes nagyér-transzpozícióban a késői mortalitás vezető oka a hirtelen szívhalál. Ezen szövődmény hátterében valószínűsíthetjük a szív autonóm idegrendszeri szabályozásának károsodását. A kardiovagális aktivitás meghatározója a baroreflex. A baroreflex érzékenységét egészségesekben jelentős mértékben meghatározza az a. carotis rugalmassága. Munkacsoportunk korábban kimutatta, hogy az a. carotis rugalmassága teljes nagyér-transzpozícióban csökkent.

Célul tűztük ki, hogy megvizsgáljuk, teljes nagyér-transzpozícióval született betegekben, pitvari csere műtétet követően csökkent-e a baroreflex-érzékenység és a szívfrekvencia-variabilitás egészséges kortársaikhoz képest. Továbbá megvizsgáltuk a hipotézist, hogy a károsodott elasztikus funkció összefügg-e a baroreflex-érzékenységgel.

3. Módszerek

3.1. Alanyok

45 Fallot-tetralógiával született (27 fiú, 18 lány, 6-56 év közöttiek) beteget és 32 Senning-műtéten átesett nagyér-transzpozícióval született fiataalt (23 fiú, 9 lány, 9-19 év közöttiek) vizsgáltunk. A betegeket a Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézetben gondozzák. A betegek vagy hozzátartozóik részletes tájékoztatás után írásos beleegyezést adtak a vizsgálathoz. A vizsgálatot a Semmelweis Egyetem Etikai Bizottsága és az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos Kutatásetikai Bizottsága engedélyezte (207/2003). A betegek klinikailag a New York Heart Association (NYHA) 1 stádiumába tartoztak, panaszmentesek voltak és nem szorultak rendszeres gyógyszeres kezelésre. A kizárási kritériumok közé tartoztak: állandó pacemaker, pitvarfibrilláció vagy 2-nél több ektópiás ütés percenként az adatgyűjtés alatt, az elmúlt két hónapban klinikai állapotromlás, magas vérnyomás és diabetes mellitus. A betegek eredményeit korban és nemben egyeztetett kontrollok eredményeivel hasonlítottuk össze.

3.2. Mért paraméterek

3.2.1. Vérnyomás

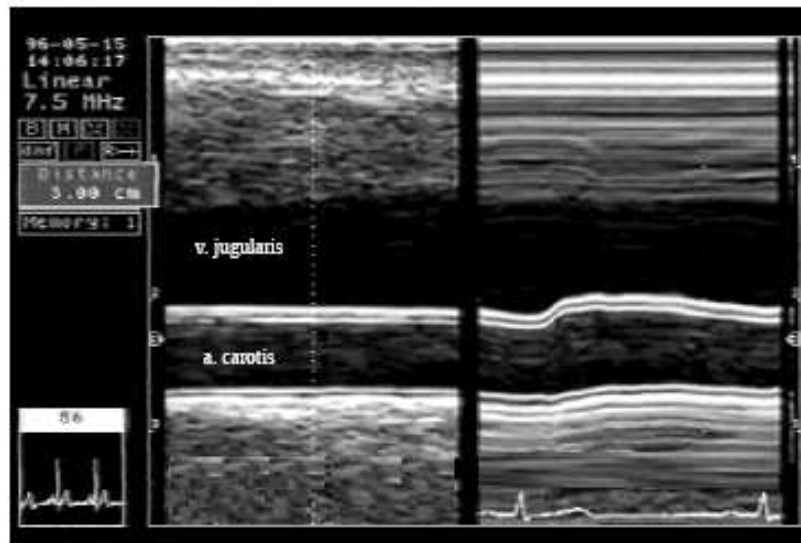
A baroreflex-érzékenység meghatározásához fontos, hogy a vérnyomást hosszabb időn keresztül folyamatosan, ütésről-ütésre regisztráljuk. Ehhez applanációs tonometrikus módszert használtunk, amelynek segítségével 10 percig folyamatosan mértük a vérnyomást az a. radialison (Colin CBM-7000 AB-Instruments, Hastings, Nagy Britannia). Ezt a módszert intraarteriális nyomásértékekkel már korábban hitelesítették [103]. Az applanációs tonometria lényege, hogy egy felületesen elhelyezkedő artériára olyan műszert helyezünk, ami piezoelektromos kristályt tartalmaz. Ez érzékeli a nyomáshullámot, amely a számítógép képernyőjén válik láthatóvá. A Colin-készülékkel

kapcsolatban lévő, az a. radialis fölé helyezhető applanációs tonométer automatikusan korigálja a saját helyzetét, optimalizálja a bőrfelszínre gyakorolt nyomását és mentes a mozgási műtermékektől. A készülék kalibrálásához a hozzá tartozó automata oszcillometriás vérnyomásmérővel mért a. brachialis szisztolés és diasztolés vérnyomás értékeket használtuk. A BRS meghatározásához szükséges 10 perces felvétel készítése alatt a készülék automata kalibráló és pozícióját módosító funkciókat kikapcsoltuk.

Az a. carotis nyomását az érfal-rugalmassági mutatók számításához applanációs tonométerrel mértük (SPT-301, Miller Instruments, Houston, Texas, USA). Az a. carotis nyomáshullámának kalibrációjához az a. brachialis hagyományos vérnyomásmérővel mért átlag- és diasztolés vérnyomás értékeket használtuk. A diasztolés brachialis nyomást hozzárendeltük a carotis nyomáshullám minimum pontjához, a brachialis átlagnyomását pedig a carotis nyomáshullám elektronikusan átlagolt szintjéhez. A tonometriás jel ezen kalibrációja azon a két megfigyelésen alapul, hogy az átlagnyomás a nagy artériákban nem különbözik, valamint a diasztolés nyomás az a. brachialisban és az a. carotisban közel azonos [104].

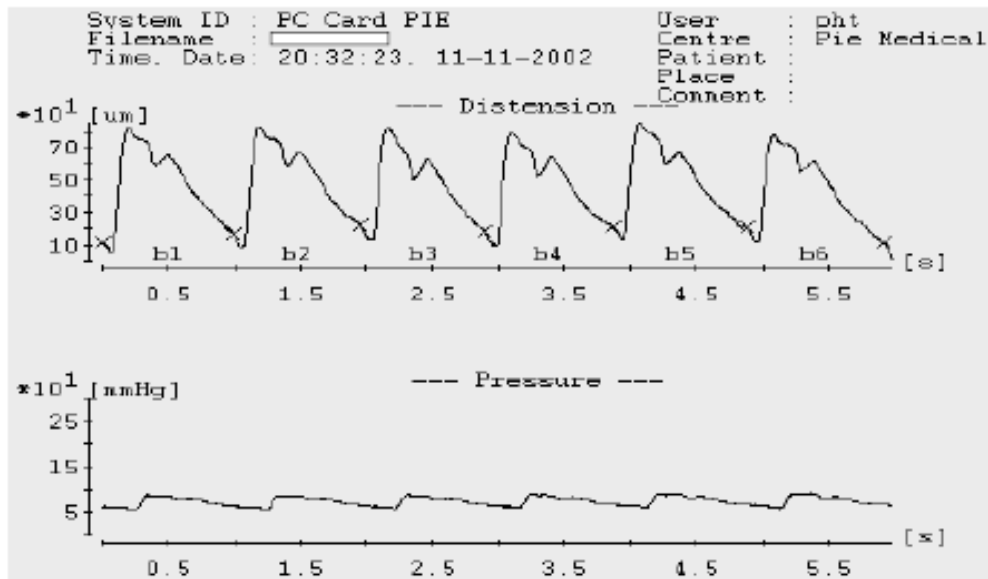
3.2.2. Az a. carotis átmérőjének, pulzatis disztenziójának mérése

Az a. carotis communis tágulékonyságának meghatározásához annak átmérőjét és egy pulzus hatására létrejövő átmérő-változását regisztráló automatikus, falmozgást követő ultrahangos módszert használtunk. A rendszer két részből áll, egy hagyományos ultrahang készülékből (Scanner 200 Pie Medical, Maastricht, Hollandia) és egy hozzá kapcsolt speciális szoftverből (Wall Track System, WTS, Pie Medical, Maastricht, Hollandia) [53, 105, 106]. A WTS az érátmérő folyamatos, pulzus szinkron változását detektálja és folyamatosan követi (13. ábra). A kontaktgél felvitele után 7,5 MHz frekvenciájú transducerrel felkerestük a fekvő alany carotisának hosszmetzeti, kétdimenziós képét 2D-módban, a bifurcációtól proximálisan 1,5-2 cm-re. A vizsgálat során úgy állítjuk be a transducer helyzetét, hogy az abból kiinduló ultrahang hullámok merőlegesen ériék el az eret. A kép akkor pontos, ha az intima és a media-adventitia határ fényes csíkként jelenik meg. Ezután a kiválasztott keresztmetszetben követtük az érfal mozgását M-módban.



13. ábra: Az *a. carotis* osztott képernyős ultrahang felvétele. Az ábra bal oldalán az ér B-módban látható, a bőr-kötőszövet-vena jugularis képletek alatt. Az ultrahanghullámok merőlegesen érik el az érfalakat, és a nagy akusztikus impedancia-különbséggel rendelkező határfelületekről verődnek vissza. Ennek megfelelően az artéria elülső és hátsó falát reprezentáló két-két fényes csík a vér-intima és media-adventitia határt jelzi. A pontozott vonal az M-vonal, amely mentén az érfal időbeli mozgását vizsgáljuk. Az ábra jobb oldalán az *a. carotis* M-módú felvétele látható. Szisztole során mindkét érfal a transducer felé mozdul, az elülső érfal mozgása nagyobb mértékű. Diasztolé alatt mindkét érfal távolodik a transducertől.

A mérés a QRS-komplexszel egy időben indul. A kiválasztott keresztmetszetből (M-vonal) beérkező ultrahang jeleket a számítógépes rendszer összegyűjti, digitalizálja, feldolgozza és tárolja. Az értékelés az adatgyűjtés után, off-line történik. Ennek első lépéseként a számítógépes képernyőn megjelennek a felvétel első idő pillanatában beérkező ultrahangos, rádiófrekvenciás jelek (RF-jelek).



14.ábra: A Wall-Track System (WTS) számítógépes képernyője. Felül a mérési periódus alatt mintavételezett és tárolt ultrahang hullámok alapján kereszt-korrelációs algoritmussal meghatározott érátmérő-változás, alul az a. radialis szinkron rögzített nyomása.

A számítógép automatikusan egy-egy markert (mozgatható kurzort) helyez az ér elülső és hátsó falát reprezentáló RF-jelekre, a mintavételezési ablak mérete azonban nem standardizált, azt a vizsgáló megváltoztathatja. A marker helyzetének beállításával a vizsgáló kijelöli azt a mintavételezési ablakot, amelyben található RF-jelek értékelésre kerülnek. Magának a mintavételezési ablaknak a nagyságát a számítógép a vizsgált struktúra elmozdulásához igazítja. Az a. carotis esetében az RF-jelek éles határral verődnek vissza a nagy akusztikus impedancia különbséggel rendelkező határfelületekről (vér-intima, media-adventitia), ezért a markerek a vér-intima határra állíthatók, lehetővé téve az érátmérő nagy pontosságú meghatározását. Miután a vizsgáló jóváhagyta vagy átállította a mintavételezési ablakot, a 2 milliszekundumokként detektált RF-jelek elemzése következik. A mintavételezési ablakon belüli jelek elemzése kereszt-korrelációs algoritmus segítségével történik. A WTS lehetővé teszi az elülső és a hátsó érfal mozgásának nagy pontosságú követését. A két fal elmozdulásának különbsége adja meg a disztenziós hullámot, az érátmérő változását az idő függvényében (14. ábra). Az értékelés során a számítógép

meghatározza a QRS-komplexet követő legkisebb átmérőt, a végdisztolés átmérőt (D) és a legkisebb és legnagyobb érátmérő különbségét, a disztenziót (ΔD).

Az érfal vastagságot szintén a WTS programmal határoztuk meg. A számítógép ábrázolja a lumen-hátsó érfal átmenetéről visszavert RF-jeleket, és átlagolja a teljesítményüket. A program ezt követően burkológörbét illetve a processzált RF-jelekre, majd éldetektáló algoritmussal analizálja azt. Az intima és media-adventitia határ pontos helyét az a pont reprezentálja, amelynél a burkológörbe értéke az első és a második csúcshoz tartozó felszálló száron meghalad egy előre definiált értéket. A két pont közti távolság adja meg az intima-media falvastagságot (IMT).

3.2.3. Kamratérfogatok és ejekciós frakciók meghatározása

A betegek kamratérfogatainak és ejekciós frakcióinak meghatározása szív MRI-vel történt a Semmelweis Egyetem Kardiológiai Központjának Képkötő Diagnosztikai Részlegében. Az MR készülékkel (General Electric 1,5T Infinity, Chicago, USA) az atrioventrikuláris billentyűk szintjétől szívcsúcsig több, rövid tengelyű felvétel készült mind a jobb (JK) mind a bal kamráról (BK). Az EKG-vezérelt gradiens echo jellegű bright blood típusú mérés egy légzés visszatartás (kisebb gyermekek esetében belégzés) alatt 20-30 felvételt eredményezett minden keresztmetszetben, amelyek a szív ciklus eltérő fázisait jelenítették meg. Ezeket a felvételeket mozaikszerűen illesztve a pulzáló szív metszeti képét kapjuk, erre a célra a balanced steady state free precession (FIESTA) szekvencia került alkalmazásra. A két felvétel között eltelt idő átlagosan 3,0-3,5 ms, az echoidő 1,0-1,2 ms volt, a keresztmetszeti síkok 6-8 mm vastagságú myocardium szeleteket eredményeztek. A képeket offline értékelése speciális szoftverrel történt (Medis QMass, Leiden, Hollandia). A vizsgáló manuálisan rajzolta körül az endocardialis és epicardialis kontúrokat mindkét kamra esetében, és a szoftver számította a kamrai térfogatokat és ejekciós frakciókat.

3.2.4. EKG és légzés regisztrációja

Az EKG-t standard Einthoven II-es elvezetésben regisztráltuk. Az EKG felvétel célja kettős volt: egyrészt a Wall Track System indításához, másrészt a HRV- és BRS-paraméterekhez szükséges RR-intervallumok számításához használtuk. A vizsgálatokban részt vett betegek és egészséges alanyok légzési frekvenciáját metronómmal harmonizáltuk (0,25 Hz), így abban nem volt különbség.

3.3. Számított paraméterek

3.3.1. Az a. carotis elasztikus mutatói

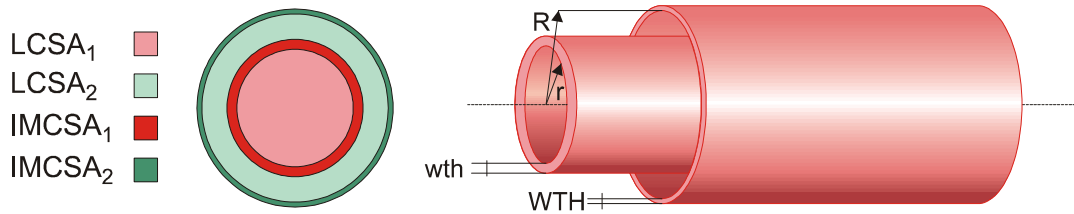
Az érfal-rugalmasság jellemzésére a regisztrált végdiasztolés átmérő (D), érátmérő-változás (ΔD), intima-media falvastagság (IMT), és carotis szisztolés (SBPc), diasztolés nyomás (DBPc) és pulzusnyomás (PPc) alapján, nemzetközi ajánlásoknak megfelelően [107], az alábbi érfal-rugalmasság paramétereket határoztuk meg:

- A strain ($\Delta D / D$) egy relatív átmérő változás, amely azt mutatja meg, hogy hányszorosára képes tágulni az ér.
- Compliance koefficiens (CC): $\pi (2 \times \Delta D \times D + \Delta D^2) / 4 \times PPc$
- Disztenziabilitási koefficiens (DC): $(2 \times \Delta D \times D + \Delta D^2) / (PPc \times D^2)$

Ezen paraméterek az ér, mint üreges szerv rugalmasságát jellemzik: minél nagyobbak, annál rugalmasabb az adott érszakasz.

- Stiffness index β : $\ln (SBPc/DBPc) / (\Delta D / D)$ vagyis a szisztolés és diasztolés vérnyomás hányadosának természetes alapú logaritmus a strain függvényében. A stiffness index β -t vérnyomástól független érfal-rugalmatlansági mutatóként tartják számon.
- Inkrementális elasztikus modulus (Einc): $[3 \times (1 + LCSA / IMCSA)] / DC$, ahol $LCSA = \pi (D^2) / 4$ a carotis lumen keresztmetszeti területe, $IMCSA = \pi (D / 2 + IMT)^2 - \pi (D / 2)^2$ az intima-media keresztmetszeti területe (15. ábra). Az Einc az érfal rugalmas ellenállását jellemzi a vérnyomás disztendáló hatásával szemben. Elsősorban az érfali szerkezetről ad felvilágosítást, függtelenül annak geometriájától.

A stiffness index β és az E_{inc} az érfal merevségi együtthatók, a CC-vel és DC-vel ellentétben minél nagyobbak, annál rugalmatlanabb a vizsgált ér.



15.ábra: A pulzusnyomás hatásának szemléltetése az a. carotis falára és lumenére. $LCSA_1$ és $IMCSA_1$ – a carotis lumen keresztmetszeti területe és az intima-media keresztmetszeti területe diasztolében; $LCSA_2$ és $IMCSA_2$ – a carotis lumen keresztmetszeti területe és az intima-media keresztmetszeti területe szisztolében

3.3.2. Baroreflex-érzékenység

Az analóg jelek digitalizálása 500 Hz-es mintavételezési frekvenciával történt, a digitalizált adatok számítógépre kerültek, amelyeket a mérést követően (off-line) értékeltünk. A BRS számítására a WinCPRS programot (Absolute Aliens Oy, Turku, Finnország) használtuk. A program segítségével elemeztük a vérnyomás és RR-intervallum közti összefüggést, és meghatároztuk a BRS idő- és frekvenciabeli mutatóit.

Oxford-módszer

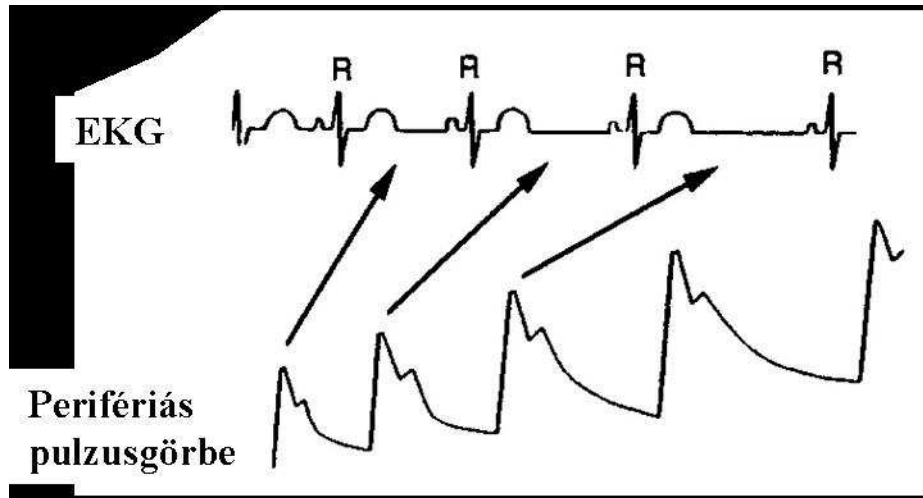
Az alanyok egy részénél a cubitális vénába helyezett branülön keresztül bólusban α -1 agonista phenylephin ($3-5\mu\text{m} \times \text{testtömegkg}$) injekciót adtunk. Az anyag 20-30 Hgmm-es vérnyomás emelkedést idéz elő, ami reflexesen csökkentette a szívfrekvenciát. A szisztolés vérnyomás emelkedéshez tartozó RRI-változásokat grafikonon ábrázoltuk, a pontokra illesztett regressziós egyenes meredeksége jellemezte a baroreflex-érzékenységét. A vizsgálatot akkor tekintettük eredményesnek, ha a regressziós egyenes korrelációs koefficiense nagyobb volt, mint 0,8. A bólus injekciókat háromszor-négyszer ismételtük. Az injekciók között 10-15 percet vártunk, hogy a vérnyomás és szívfrekvencia újra a kezdeti, nyugalmi értékeket vegye fel. A végső, egyénre jellemző

farmakológiai technikával meghatározott baroreflex-érzékenységet (BRS_{phe}) három eredményes vizsgálatból számolt baroreflex-érzékenységi mutató átlagaként határoztuk meg.

Spontán módszer

Spontán, szekvenciális technika

Ezzel a módszerrel a szisztolés vérnyomás és az RR-intervallum közti időbeli kapcsolatot vizsgálható [57]. A szekvencia-analízis során a WinCPRS elkészíti a szisztolés vérnyomás és az RR-intervallum értékek sorozatát, majd azokat a szakaszokat választja ki, ahol 1 Hgmm-nél nagyobb vérnyomás emelkedést egymást követő minimum három szívcikluson keresztül az RR-intervallumok növekedése (legalább 5 ms-os) kíséri, illetve vérnyomás csökkenést követően szintén minimálisan három ütésen keresztül tartó RRI csökkenés tapasztalható. A fel- és lezálló szekvenciák segítségével nyert BRS-mutatók szoros összefüggést mutatnak egymással. A vérnyomás emelkedésekből és az azokat követő RRI-növekedésekből számolt BRS-indexre kapott értékeket ismertetem az eredmények fejezetben, a továbbiakban erre a BRS_{szek} megjelölést használom. A baroreceptorok ingerlése és a vagus aktivitásban bekövetkezett változás között bizonyos idő telik el, késés van. Ez a baroreflex reflexideje, értéke 0,5 s körüli. A vérnyomás és az RR-intervallumok változásának összefüggését ezért két különböző késleltetés alkalmazásával vizsgálhatjuk. Ha az RRI-k átlagos hossza nagyobb volt, mint 800 ms, a vérnyomás hullámmal egyidejű RR-intervallum változást célszerű értékelni (lag 0). Ha az RRI-k átlagos hossza 800 ms alatt volt, egy ciklusnyi (lag 1) késleltetést használtuk (16. ábra).



16.ábra: Sematikus rajz, mely a vérnyomás-pulzusszám összefüggésben a késleltetés szerepét érzékelteti. A nyilakkal jelölt vérnyomás hullámmal egyidejű RR-intervallum változásoktól kezdődően történik a lag 0, a rákövetkező RR ciklustól kezdve a lag 1, míg a második rákövetkező RR-intervallumtól a lag 2 BRS meghatározása (a lag 2 alkalmazására nem került sor).

A BRS számértékét a szisztolés vérnyomás és RR-intervallum összefüggés regressziós egyenesének meredeksége adta meg. A regressziós egyenesek meredekségének átlagolásánál, vagyis a végső, egyénre jellemző BRS-mutató számításánál a számítógép csak azokat a szekvenciákat vette figyelembe, amelyeknek korrelációs koefficiense a 0,85-t meghaladta [108].

Spontán, spektrális technika

A szisztolés vérnyomás és az EKG felvételeket a WinCPRS program segítségével elemeztük: elsőként a jeleket interpoláltuk, a szívfrekvenciának megfelelően újra mintavételeztük [109]. Fast-Fourier technikán alapuló Welch-módszerrel készítettük el a szisztolés vérnyomás és RRI jelek teljesítményspektrumát [110]. Ezután koherencia analízissel összefüggést kerestünk a jelek oszcillációi közt. A magas koherenciaértékek az alacsony frekvenciatartományban (LF:0,05-0,15 Hz) jól működő baroreflex-érzékenységre utalnak. Mivel a magasabb frekvenciatartományban számolt spektrális indexek kevésbé jellemzik a baroreflex funkciót, ezek meghatározásától eltekintettünk

[60]. Az RR-intervallum és a szisztolés vérnyomás teljesítményspektrumok hányadosának négyzetgyöke azon alacsony frekvenciájú tartományokban átlagolva, amelyekben a két spektrum koherenciája a 0,5-öt meghaladja, megadja az LFa értékét [61]. Az alacsony frekvenciájú transzfer funkciót (LFgain) a szisztolés vérnyomás és az RR-intervallum keresztspektrumának és a szisztolés vérnyomás teljesítményspektrumának hányadosaként definiáltuk [62]. A két mutató egymással szoros korrelációt mutat, ezért kiválasztottam az LFgain-t és az eredmények fejezetben csak az LFgainre kapott számértékeket ismertetem. A könnyebb követhetőség érdekében LFgain helyett $BRS_{\text{spektrális}}$ jelölést fogok használni.

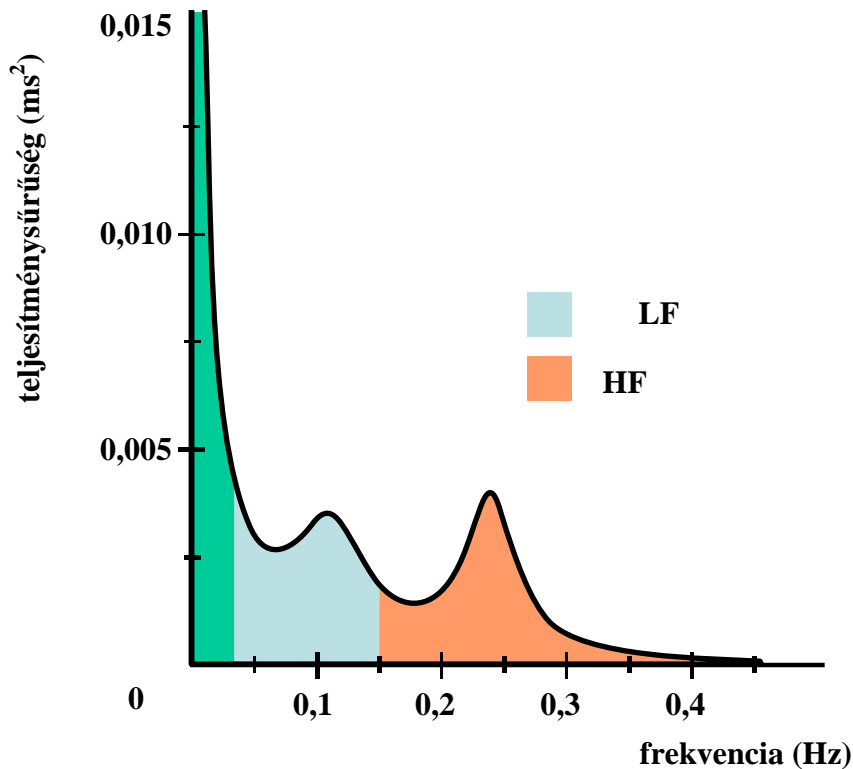
3.3.3. Szívfrekvencia-variabilitás

A 10 perces nyugalmi EKG felvétel idő-és frekvenciaanalízisével szívfrekvencia-variabilitási (HRV) paramétereket határoztunk meg (WinCPRS, Absolute Aliens Oy, Turku, Finnország) [111]. Az úgynevezett time domain indexek közül a következőket számítottuk:

- SDNN – RR-intervallumok standard deviációja,
- RMSSD – egymást követő RR-intervallumok négyzetkülönbségeinek átlagának gyöke,
- pNN50 – azon egymást követő RR-intervallumok aránya százalékban kifejezve, amelyek legalább 50 ms-mal különböznek egymástól.

Frekvencia domainben két paramétert határoztunk meg:

- LF – az RR-intervallumok teljesítményspektrumának alacsony (0,05-0,15 Hz) frekvenciájú komponense
- HF – az RR-intervallumok teljesítményspektrumának magas (0,15-0,4 Hz) frekvenciájú komponense (17. ábra).



17. ábra: A teljesítményspektrum képe. LF: alacsony frekvenciájú komponens; HF: magas frekvenciájú komponens

3.4. Vizsgálati protokoll

A vizsgálatok a kora délutáni órákban történtek, csendes szobában, kontrollált hőmérsékleti viszonyok között (21-23 °C). A betegek a mérés előtt 4-5 órával ettek utoljára, a mérést megelőzően 24 óráig tartózkodniuk kellett a megerőltető fizikai munkától és alkohol-, illetve kávéfogyasztástól. A vizsgálati asztalon fekvő betegre felhelyeztük a mérésekhez szükséges eszközöket, majd 10-15 percig tartó fekvés következett. A nyugalmi periódus alatt folyamatosan ellenőriztük a szívfrekvenciát és a vérnyomást, és a vizsgálat csak akkor kezdődhetett, ha egyik paraméter sem mutatott jelentős változást. Elsőként a carotis vizsgálata következett. A jobb oldali carotison tonometriás módszerrel nyomásgörbét, a bal oldali carotison a WTS-mel átmérőgörbét vettünk fel, 5-7 alkalommal, minden egyes felvétel 4-8 disztenziós hullámot tartalmazott. Ezt követően megkértük az alanyokat, hogy a 0,25 Hz-es frekvenciával ütő

metronómhoz igazítsák a légzésüket. Majd 10 perces RR-intervallum és radialis artériás nyomás felvételt készítettünk, amit a HRV- és spontán BRS-indexek számításához használtunk. Ezután egyes betegek és kontroll alanyok esetében a baroreflex-érzékenységet farmakológiai módszerrel is meghatároztuk. Ehhez első lépésként az antecubitalis vénába branült helyeztünk. Ezt követően nyugalmi periódus következett. A szívfrekvencia és vérnyomás értékek normalizálódása alatt elkészítettük a phenylephrin és fiziológiás só-t tartalmazó fecskendőket. A phenylephrin bólus injekciókat 3-4 alkalommal, 10-15 perces időközönként ismételtük, megvárva, hogy a szívfrekvencia és vérnyomás értékek visszatérjenek a kiindulási értékekre.

3.5. Statisztikai analízis

Az adatokat átlag \pm standard deviáció (SD) formában adtuk meg. A beteg és kontroll csoportok adatainak normáloszlását Shapiro-Wilk-teszttel vizsgáltuk. A nem normál eloszlást mutató adatsorokon természetes alapú logaritmikus transzformációt hajtottunk végre, az átalakítás sikerességét ismét Shapiro-Wilk-teszttel ellenőriztük. Az egyes csoportokon belül a paraméterek közti összefüggést Pearson's korrelációs-teszttel (sikertelen normalizálás esetén Spearman korrelációs teszttel) elemeztük. Az egyszeres változós korrelációs analíziseken túl, többszörös lineáris regressziós analíziseket (stepwise linear regression analysis) is végeztünk, annak érdekében, hogy a betegcsoportban az autonóm indexek független meghatározóit megállapítsuk. A beteg és kontroll csoport adataiban mutatkozó különbséget páratlan t-próbával hasonlítottuk össze, nem-normál eloszlást mutató paraméterek esetén Mann-Whitney-teszttel. Szignifikánsnak azokat a különbségeket tekintettük, amelyeknél $p < 0,05$.

4. Eredmények

4.1. Fallot-tetralógia

4.1.1. A. carotis rugalmassága Fallot IV-ben.

Az egészséges kontrollok és a Fallot-tetralógiával született betegek antropometriai, műtéti és hemodinamikai adatait az 1-es táblázat tartalmazza.

Klinikum. Összesen 20 beteg esetében került sor palliációs beavatkozásra. Kilenc Fallot-tetralógiával született beteg esetében Blalock-Taussig műtétet végeztek. Négy beteg valvulotomián, öt pedig infundibuloplasztikával kombinált valvulotomián esett át. Watertson-Cooley típusú operációt két betegnél hajtottak végre. A palliációs beavatkozásokat 16 esetben követte teljes rekonstrukció. Első műtétként 25 betegnél teljes rekonstrukciót végeztek, tehát összesen 41 betegünk esett át teljes rekonstrukciós műtéten. A teljes korrekció elvégzésekor a betegek átlagéletkora 7 ± 10 év, a műtét óta eltelt idő átlagosan 12 ± 6 év volt. Ultrahangos vizsgálatok alapján három betegnek volt aortaregurgitációja (két esetben enyhe, a harmadik esetben közepesen súlyos).

Hemodinamika. Nyugalmi szívfrekvenciában nem volt különbség a beteg és kontroll csoport között. A felkaron mért szisztolés vérnyomás értékekben a Fallot-tetralógiával született betegek nem különböztek a kontrolloktól, azonban diasztolés vérnyomás értékek szignifikánsan alacsonyabbak voltak a betegcsoportban. Ennek következtében a pulzusnyomás szignifikánsan nagyobb volt, míg az átlagnyomás jelentősen kisebb volt Fallot-betegekben. 17 Fallot-tetralógiával született beteg esetében (6-35 évesek) a kamrai végdiasztolés volumenek és ejekciós frakciók meghatározása szív MR vizsgálattal történt. A bal és jobb kamrai végdiasztolés volumenek 70 ± 17 mL/m² és 106 ± 22 mL/m² voltak, a bal és jobb kamrai ejekciós frakciók $57 \pm 6\%$ és $46 \pm 8\%$. A jobb kamrai ejekciós frakciók kismértékű csökkenést mutattak a megfelelő referenciaértékekhez képest [112, 113].

1. táblázat. A vizsgált alanyok antropometriai, műtéti és hemodinamikai paramétereit. Átlag \pm SD, * $p < 0,05$. HR: szívfrekvencia; SBPb: a. brachialis szisztolés vérnyomás; DBPb: a. brachialis diasztolés vérnyomás; MBPb: a. brachialis átlagnyomás; PPb: a. brachialis pulzusnyomás

	Fallot-tetralógia	Kontroll
Alanyok [fiú / lány]	45 [27 / 18]	45 [27 / 18]
Kor [év]	21 \pm 12	21 \pm 12
Magasság [cm]	166 \pm 19	164 \pm 16
Testsúly [kg]	60 \pm 23	58 \pm 18
Életkor az első operációnál [év]	3 \pm 2	
Az első operáció után eltelt idő [év]	18 \pm 11	
Első sebészeti beavatkozás		
Teljes sebészeti rekonstrukció	25 (56%)	
Palliáció	20 (44%)	
Blalock-Taussig shunt	9 (20%)	
Valvulotómia	4 (9%)	
Valvulotómia és infundibuloplasztika	5 (11%)	
Waterston-Cooley shunt	2 (4%)	
HR [ütés/perc]	73 \pm 12	72 \pm 11
SBPb [Hgmm]	118 \pm 16	117 \pm 10
DBPb [Hgmm]	63 \pm 9*	68 \pm 10
MBPb [Hgmm]	80 \pm 12*	84 \pm 9
PPb [Hgmm]	56 \pm 13*	49 \pm 9

A centrális vérnyomás értékeket, az a. carotis dimenzióit és elasztikus paramétereit a 2. táblázatban foglaltam össze.

Fallot IV-ben a centrális szisztolés vérnyomás nem volt szignifikánsan magasabb, azonban a diasztolés vérnyomás jelentősen alacsonyabb volt a betegcsoportban. A felkari pulzusnyomáshoz hasonlóan az a. carotis pulzusnyomása is jelentősen magasabb volt a betegcsoportban, ami indirekt jelzője lehet a centrális erek csökkent rugalmasságának.

A. carotis geometriai adatai, elasztikus mutatók. A magasabb pulzusnyomás mellett a pulzatilis disztenzió alacsonyabb volt a betegcsoportban, ami szignifikánsan kisebb compliance és disztenzibilitási koefficiens-t továbbá nagyobb stiffness index betát és inkrementális elasztikus modulust eredményezett. A Fallot-tetralógiával született betegek elasztikus paraméterei kivétel nélkül az *a. carotis* rugalmasságának csökkenését jelezték. Továbbá az *a. carotis* IMT-je is jelentősen nagyobb volt a betegcsoportban a kontrollcsoportéhoz képest.

2. táblázat: *Az a. carotisban mért centrális nyomás és az a. carotis geometriai és elasztikus paraméterei Fallot-tetralógiával született betegekben és egészséges kontroll alanyokban. Átlag ± SD, *p < 0,05. SBPc: a. carotis szisztolés vérnyomás; DBPc: a. carotis diasztolés vérnyomás; PPc: a. carotis pulzusnyomás; D: a. carotis diasztolés diameter; ΔD: a. carotis pulzatilis disztenzió; IMT: a. carotis intima-media falvastagság; CC: compliance koefficiens; DC: disztenzibilitási koefficiens; Einc: inkrementális elasztikus modulus.*

	Fallot-tetralógia	Kontroll
	(n=45)	(n=45)
SBPc [Hgmm]	112 ± 16	106 ± 12
DBPc [Hgmm]	63 ± 10*	68 ± 10
PPc [Hgmm]	49 ± 11*	38 ± 10
Dd [μm]	5886 ± 868	6085 ± 559
ΔD [μm]	648 ± 211*	743 ± 165
IMT [μm]	541 ± 88*	506 ± 69
CC [μm ² /Hgmm]	13,4 ± 5,1*	21,0 ± 6,9
DC [10 ⁻³ /Hgmm]	5,0 ± 1,9*	7,5 ± 3,0
Stiffness index β	5,7 ± 2,3*	3,9 ± 1,6
Einc [Hgmm]	2,8 ± 1,5*	2,0 ± 1,0

Pulzusnyomásra korrigált kontroll csoport. Figyelembe vettük azt a lehetőséget, hogy az a. carotis csökkent elaszticitásának hátterében a magasabb pulzusnyomás is állhat, hiszen magasabb nyomástartományban az érfal rugalmas és rugalmatlan elemeinek feszítettsége nő, az ér kisebb átmérő változással válaszol a nyomásváltozásra. Ezért a Fallot-betegekhez nemcsak életkorban és nemben, de a. carotis pulzusnyomásban is egyeztetett kontroll alanyokat válogattunk. A nyomástartomány egyeztetése azonban nem okozott jelentős változást az eredményekben, az a. carotis rugalmassági paraméterei továbbra is az érfal fokozott rugalmatlanságát jelezték (3. táblázat).

3. táblázat. *Az a. carotisban mért centrális nyomás és az a. carotis geometriai és elasztikus paraméterei Fallot-tetralógiával született betegekben és egészséges, pulzusnyomásban is egyeztetett kontroll alanyokban. Átlag \pm SD, * $p < 0,05$. BMI: testtömegindex; SBPb: a. brachialis szisztolés vérnyomás; DBPb: a.brachialis diasztolés vérnyomás; PPc: a. carotis pulzusnyomás; CC: compliance koefficiens; DC: disztenzibilitási koefficiens; Einc: inkrementális elasztikus modulus.*

	Fallot-tetralógia	Kontroll
alanyok [férfi/nő]	39 [22 / 17]	39 [22 / 17]
kor [év]	21 \pm 12	21 \pm 12
BMI [kg/m ²]	21 \pm 5	21 \pm 4
SBPb [Hgmm]	118 \pm 16	119 \pm 12
DBPb [Hgmm]	63 \pm 9	66 \pm 11
PPc [Hgmm]	48 \pm 11	44 \pm 12
CC [μ m ² /Hgmm]	13,8 \pm 4,9*	18,6 \pm 7,3
DC [10^{-3} /Hgmm]	4,8 \pm 1,8*	6,3 \pm 2,8
Stiffness index β	5,8 \pm 2,4*	4,5 \pm 2,1
Einc [Hgmm]	2,9 \pm 1,5*	2,5 \pm 1,7

Aortainsuffitientia hatásai. Ismert, hogy az aortainsuffitientia magasabb pulzusnyomást eredményez, ezért a Fallot-tetralógiával született betegek teljes csoportjából kivettük azt a három alanyt, akiknek aortainsuffitentiája volt. Az aortainsuffitentiás betegek nélküli alcsoport carotis rugalmassági mutatói és IMT-je lényegében megegyezett a teljes csoport eredményeivel. Ennek értelmében a teljes csoporthoz hasonló eredményeket kaptunk, amikor az alcsoport eredményeit összehasonlítottuk a hozzájuk tartozó kontrollok adataival (compliance koefficiens: $13,3 \pm 5,0$ vs. $21,3 \pm 6,6$ $\mu\text{m}^2/\text{Hgmm}$, disztenzibilitási koefficiens $5,1 \pm 2,0$ vs. $7,7 \pm 2,9 \times 10^{-3}/\text{Hgmm}$, stiffness index β $5,8 \pm 2,3$ vs. $3,8 \pm 1,4$, inkrementális elasztikus modulus $2,8 \pm 1,5$ vs. $1,9 \pm 0,8$ Hgmm $p < 0,05$, minden esetben). Összehasonlítást végeztünk továbbá a palliatív és reparatív műtéti beavatkozásokon átesett betegek alcsoportjai között. Nem találtunk különbséget sem életkorban (18 ± 11 vs. 23 ± 11 éves, $p = 0,16$) sem az elasztikus paraméterek között (compliance koefficiens $14,6 \pm 4,7$ vs. $11,6 \pm 5,0$ $\mu\text{m}^2/\text{Hgmm}$, $p = 0,06$; disztenzibilitási koefficiens $5,6 \pm 2,0$ vs. $4,4 \pm 1,8 \times 10^{-3}/\text{Hgmm}$, $p=0,07$; stiffness index β $5,3 \pm 1,8$ vs. $6,4 \pm 2,7$, $p=0,12$; inkrementális elasztikus modulus $2,5 \pm 1,2$ vs. $3,2 \pm 1,8$ Hgmm, $p = 0,16$) vagy IMT-ben (538 ± 93 vs. 534 ± 84 μm , $p = 0,89$).

Korrelációk. Megvizsgáltuk a carotis rugalmassági paraméterek összefüggését az életkorral és a carotis szisztolés vérnyomással a betegcsoportban (4.táblázat) és kontroll alanyokban. A compliance és disztenzibilitási koefficiens inverz összefüggést mutatott az életkorral, míg a stiffness index β és az inkrementális elasztikus modulus pozitívan korrelált az életkorral (4.táblázat, illetve egészségesekben: r (életkor-CC)= $-0,65$, r (életkor-DC)= $-0,79$, r (életkor-stiffness index) = $0,76$, r (életkor-Einc)= $0,80$, $p < 0,05$ minden esetben). A carotis szisztolés nyomás összefüggést mutatott az összes rugalmassági paraméterrel egészséges alanyokban (r (SBPc-CC)= $-0,40$; r (SBPc-DC)= $-0,38$; r (SBPc-Stiffness index β)= $0,36$; r (SBPc-Einc)= $0,49$, $p < 0,05$ minden esetben), azonban Fallot IV alanyokban csak a compliance koefficienssel, disztenzibilitási koefficienssel és az inkrementális elasztikus modulussal korrelált (4.táblázat). Az aortaregurgitációval szövődött eseteket elhagyva az életkor, carotis szisztolés nyomás és az elasztikus paraméterek közötti összefüggés gyakorlatilag nem változott.

4. táblázat. Az *a. carotis* elasztikus paramétereinek összefüggései az életkorral és az *a. carotis* szisztolés nyomással Fallot-tetralógiával született betegekben. * $p < 0,05$. SBPc: *a. carotis* szisztolés vérnyomás; CC: compliance koefficiens; DC: disztenzibilitási koefficiens; Einc: inkrementális elasztikus modulus.

	Kor	SBPc
CC	-0,31*	-0,47*
DC	-0,70*	-0,56*
Stiffness index β	0,73*	0,14
Einc	0,81*	0,32*

A *carotis* elasztikus paramétereinek független meghatározói. Többszörös lineáris regressziós analízissel kiszámítottuk az életkor és a *carotis* szisztolés vérnyomás jelentőségét az elasztikus mutatók meghatározásában és hozzájárulásukat a rugalmassági paraméterek varianciájához Fallot-tetralógiával született betegekben. Az életkor minden elasztikus paraméter meghatározójának bizonyult, 10, 33, 52 és 65 százalékban magyarázva a CC, DC, Stiffness index β és Einc variabilitását. A *carotis* szisztolés vérnyomás csak a disztenzibilitási koefficiens meghatározója volt a betegcsoportban, a szisztolés nyomás további 9%-ot magyarázott az elasztikus paraméter varianciájából. Ezen analízis eredményei az aortainsufficienciával szövődött Fallot IV alanyok elhagyásakor nem változtak számottevően.

4.1.2. Autonóm funkció és érfal-rugalmasság Fallot IV-ben.

A következőkben meghatároztuk a Fallot IV betegek szívfrekvencia-variabilitását, baroreflex-érzékenységet és ezek összefüggését az *a. carotis* rugalmassági mutatóival. Az összes vizsgált Fallot IV beteg közül 9 esetben aritmiát regisztráltunk (1 kamrai bigemina, 7 esetben 3-nál több kamrai extraszisztole, másodfokú AV-blokk), ezért kritériumainknak megfelelően adataikat kihagytuk a további analízisből. Az Oxford-módszer alkalmazására 9 Fallot-tetralógiával született beteg és 18 egészséges kontroll alany esetében került sor.

Klinikum. A 36 Fallot-tetralógiával született beteg közül nyolc esetében Blalock-Taussig műtétet végeztek. Három-három beteg valvulotomián, illetve

infundibuloplasztikával kombinált valvulotomián esett át. Watertson-Cooley típusú operációt két betegnél hajtottak végre. Összesen 32 betegnél végeztek teljes rekonstrukciót, ezek közül 12 esetben ezt valamilyen palliatív műtéti megoldás előzte meg. A teljes korrekció elvégzésekor a betegek átlagéletkora 5 ± 7 év, a műtét óta eltelt idő átlagosan 16 ± 8 év volt.

Antropometria és hemodinamika. A módosult antropometriai és hemodinamikai adatokat a 5. táblázatban tartalmazza.

A szisztolés vérnyomás tendenciózusan magasabb, a diasztolés nyomás tendenciózusan alacsonyabb volt, ami szignifikánsan magasabb pulzusnyomást eredményezett a betegcsoportban a kontrollcsoportéhoz képest, hasonlóan ahhoz, amit a nagyobb esetszámnál találtunk.

5. táblázat. *A vizsgált alanyok antropometriai és hemodinamikai paramétereit. Átlag \pm SD, $\dagger p < 0,01$. HR: szívfrekvencia; SBPb: a. brachialis szisztolés vérnyomás; DBPb: a.brachialis diasztolés vérnyomás; PPb: a. brachialis pulzusnyomás.*

	Fallot-tetralógia	Kontroll
Alanyok [férfi / nő]	36 [23 / 13]	36 [32 / 18]
Kor [év]	21 ± 11	21 ± 10
Testmagasság [cm]	166 ± 19	169 ± 16
Testsúly [kg]	59 ± 21	64 ± 19
HR [ütés/perc]	75 ± 12	72 ± 13
SBPb [Hgmm]	119 ± 16	117 ± 13
DBPb [Hgmm]	64 ± 9	67 ± 10
PPb [Hgmm]	$57 \pm 13 \dagger$	50 ± 9

A centrális vérnyomás értékek és a direkt érfal-rugalmassági mutatók az a. carotis károsodott elasztikus funkcióját jelezték a betegcsoportban (6. táblázat).

6. táblázat. Az *a. carotis*ban mért centrális nyomás és az *a. carotis* geometriai és elasztikus paraméterei Fallot-tetralógiával született betegekben és egészséges kontroll alanyokban. Átlag \pm SD, * $p < 0,05$, † $p < 0,01$. SBPc: *a. carotis* szisztolés vérnyomás; PPc: *a. carotis* pulzusnyomás; D: *a. carotis* diasztolés diameter; Δ D: *a. carotis* pulzatilis disztenzió; IMT: *a. carotis* intima-media falvastagság; DC: disztenzibilitási koefficiens; Einc: inkrementális elasztikus modulus.

	Fallot-tetralógia	Kontroll
	n=36	n=36
SBPc [Hgmm]	114 \pm 16 *	108 \pm 11
PPc [Hgmm]	50 \pm 11 †	41 \pm 15
D [μ m]	5900 \pm 858	6175 \pm 512
Δ D [μ m]	679 \pm 200	718 \pm 192
IMT [μ m]	541 \pm 91 †	462 \pm 85
DC [10^{-3} /Hgmm]	5,10 \pm 1,81 †	6,93 \pm 2,77
Einc [Hgmm]	2,67 \pm 1,23 *	2,22 \pm 0,94

Redundancia elkerülése érdekében a további analízisből a compliance koefficiens és stiffness index β -t elhagytam, csak a disztenzibilitási koefficienssel és az inkrementális elasztikus modulussal való összefüggéseket vizsgáltam. A korábban publikált adatoknak megfelelően [43, 114], a baroreflex-érzékenységi és szívfrekvencia-variabilitási indexek szignifikánsan alacsonyabbak voltak Fallot-tetralógiával született betegekben az egészségesekhez képest (7. táblázat).

7. táblázat. *Fallot-tetralógiával született betegek és egészséges kontrollok BRS- és HRV-indexei. Átlag \pm SD, * $p < 0,05$, † $p < 0,01$ BRS_{phe}: Oxford-módszerrel meghatározott baroreflex-érzékenységi index; BRS_{szek}: spontán szekvenciális baroreflex-érzékenységi index; BRS_{spektrális}: spontán spektrális baroreflex-érzékenységi index; pNN50: azon egymást követő RR-intervallumok aránya százalékban kifejezve, amelyek legalább 50 ms-mal különböznek egymástól; HF: az RR-intervallumok teljesítményspektrumának magas (HF: 0,15-0,4 Hz) frekvenciájú komponense.*

	Fallot-tetralógia	Kontroll
	n=36 (9)	n=36 (18)
BRS _{phe} [ms/Hgmm]	16,8 \pm 10,2 †	32,6 \pm 11,4
BRS _{szek} [ms/Hgmm]	9,33 \pm 9,21 †	17,53 \pm 6,81
BRS _{spektrális} [ms/Hgmm]	8,28 \pm 6,24 †	10,85 \pm 5,54
pNN50 [%]	14,4 \pm 16,9 *	24,6 \pm 19,2
HF [ms ²]	531 \pm 567 †	973 \pm 842

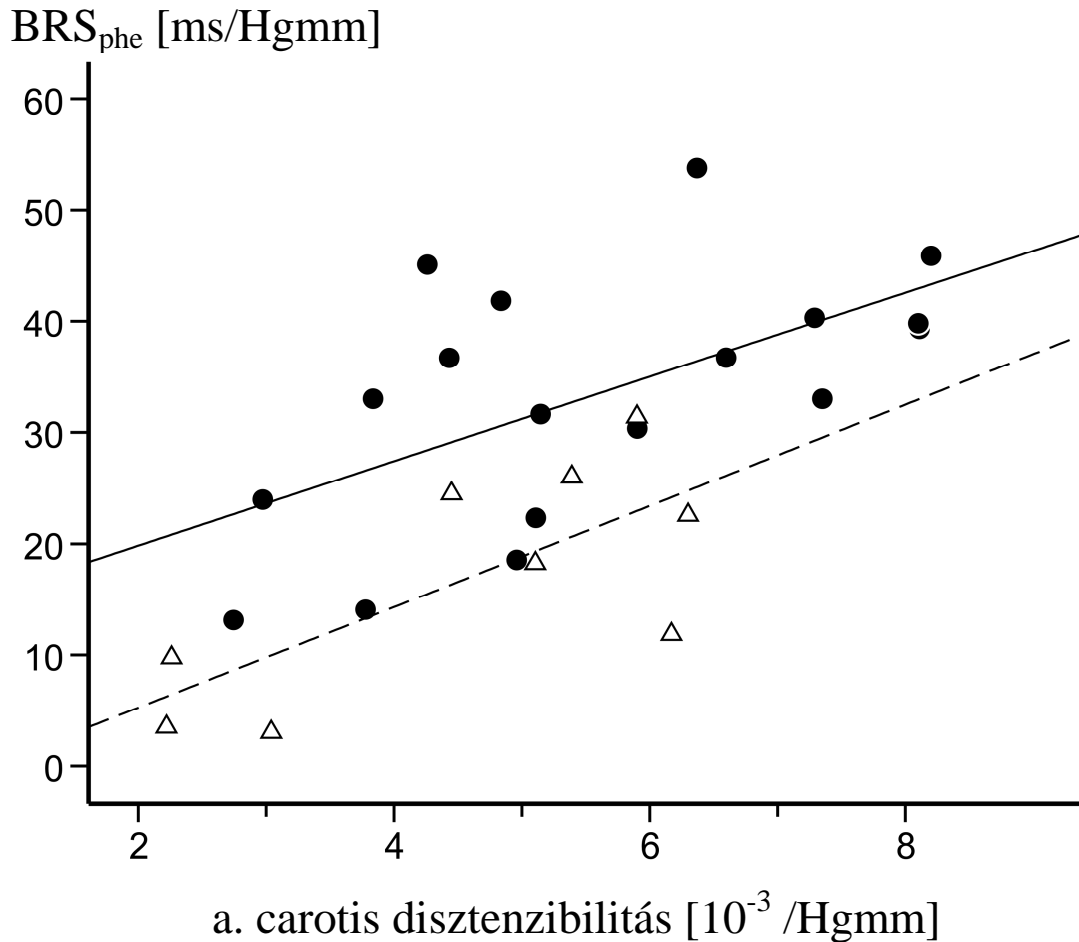
Sem a carotis rugalmassági paraméterekben, sem az autonóm indexekben nem volt különbség férfiak és nők között. Megelőző palliáció és a sebészeti beavatkozások száma nem befolyásolta a disztenziabilitási koefficiens, inkrementális elasztikus modulust, a BRS és HRV értékeit. Parciális korrelációs analízisben az életkor figyelembe vételével a rekonstrukciós műtét elvégzésekor betöltött életkor csak pNN50-nel korrelált ($r = -0,37$, $p = 0,04$). Hipotézisemnek igazolására, vagyis hogy a károsodott baroreflex funkció összefügg a csökkent a. carotis rugalmassággal, egyszeres és többszörös lineáris regressziós analíziseket végeztünk.

Korrelációk. Egyszeres lineáris regressziós analízis alapján az autonóm mutatók inverz korrelációt mutattak az életkorral, szívfrekvenciával, szisztolés vérnyomással és az a. carotis rugalmatlanságát jellemző indexével, az inkrementális elasztikus modulussal, míg a carotis rugalmasságának mérőszáma, a disztenzibilitási koefficiens egyenes arányban állt az autonóm indexekkel. A BRS- és HRV-indexek és a testtömeg, illetve a rekonstrukciós műtét óta eltelt idő között negatív korrelációt találtunk (8. táblázat). BRS_{phe} az a. brachialis pulzusnyomásával is összefüggött ($r = 0,71$, $p = 0,03$). A kontrollcsoportban a HF pozitív, lineáris korrelációt mutatott a disztenzibilitási koefficienssel ($r = 0,37$, $p = 0,01$), és inverz összefüggésben állt az inkrementális elasztikus modulussal ($r = -0,32$, $p = 0,04$). BRS_{phe} és BRS_{szek} pozitív, markáns összefüggést mutatott a disztenzibilitási koefficienssel ($r = 0,60$ és $r = 0,45$, $p < 0,01$ mindkét esetben).

8. táblázat. *Pearson's korrelációs együtthatók különböző paraméterek közt Fallot-tetralógiával született betegekben. * $p < 0,05$; † $p < 0,01$. OPKor: a rekonstrukciós műtét után eltelt idő; Ts: testsúly; SBPb: a. brachialis szisztolés nyomás; HR: szívfrekvencia; DC: disztenzibilitási koefficiens; BRS_{phe} : Oxford-módszerrel meghatározott baroreflex-érzékenységi index; BRS_{szek} : spontán szekvenciális baroreflex-érzékenységi index; $BRS_{spektrális}$: szisztolés vérnyomás és az RR-intervallum kereszt-spektrumának és a szisztolés vérnyomás teljesítményspektrumának hányadosa; pNN50: azon egymást követő RR-intervallumok aránya százalékban kifejezve, amelyek legalább 50 ms-mal különböznek egymástól; HF: az RR-intervallumok teljesítményspektrumának magas (HF: 0,15-0,4 Hz) frekvenciájú komponense.*

	Kor	OPKor	Ts	SBPb	HR	DC	Einc
BRS_{phe}	-0,56	-0,06	-0,14	-0,25	-0,49	0,73*	-0,76 *
BRS_{szek}	-0,37*	-0,19	-0,19	-0,22	-0,34*	0,42*	-0,40*
$BRS_{spektrális}$	-0,47†	-0,53†	-0,46†	-0,53†	-0,41*	0,49†	-0,47†
pNN50	-0,42*	-0,33*	-0,28	-0,36*	-0,47†	0,45†	-0,36*
HF	-0,47†	-0,28	-0,46†	-0,57†	-0,40*	0,40*	-0,36*

A disztenziibilitási koefficiens- BRS_{phe} összefüggés pontjaira illesztett lineáris regressziós egyenes meredeksége és lefutása hasonló a beteg és az egészséges csoportban, azzal a különbséggel, hogy Fallot IV-ben a regressziós egyenes az alacsony baroreflex-érzékenységi indexeknek megfelelően az egészségesek egyeneséhez képest lejjebb helyezkedik el (18. ábra).



18. ábra: A farmakológiai módszerrel meghatározott baroreflex-érzékenység (BRS_{phe}) és az a. carotis disztenziibilitás között szoros összefüggés van a kontrollcsoportban (fekete kör, $r = 0,59$, $p < 0,05$), és Fallot-betegek esetén (üres háromszög, $r = 0,73$, $p < 0,05$)

Többszörös lineáris regressziós analízis alapján a carotis disztenziibilitási koefficiens független meghatározója a baroreflex-érzékenységnek, 56, 18, és 19 százalékban magyarázva a BRS_{phe} , BRS_{szek} és $BRS_{spektrális}$ variabilitását (9. táblázat).

9. táblázat. Többszörös lineáris regressziós analízis az autonóm indexek független meghatározóinak megállapítására Fallot-betegekben. BRS_{phe} : Oxford-módszerrel meghatározott baroreflex-érzékenységi index; PPb : a. brachialis pulzusnyomás; HR : szívfrekvencia; DC : distenszenzibilitási koefficiens; BRS_{szek} : spontán szekvenciális baroreflex-érzékenységi index; $SBPb$: a. brachialis szisztolés vérnyomás; $BRS_{spektrális}$: szisztolés vérnyomás és az RR -intervallum keresztspektrumának és a szisztolés vérnyomás teljesítményspektrumának hányadosa; $pNN50$: azon egymást követő RR -intervallumok aránya százalékban kifejezve, amelyek legalább 50 ms-mal különböznek egymástól; HF : az RR -intervallumok teljesítményspektrumának magas ($HF:0,15-0,4$ Hz) frekvenciájú komponense; B : regressziós koefficiens; SE : B standard hibája; β : standardizált B .

Paraméter	B	SE	β	P	R^2 változás (%)
BRS_{phe} ($R^2 = 0,56$, $p < 0,05$)					
Kizárt indexek : kor; PPb ; HR					
DC	18,04	6,08	0,75	0,02	56
BRS_{szek} ($R^2 = 0,29$, $p < 0,01$)					
Kizárt indexek: kor; $SBPb$					
DC	0,70	0,25	0,42	0,008	18
HR	-0,02	0,01	-0,34	0,03	11
$BRS_{spektrális}$ ($R^2 = 0,30$, $p < 0,01$)					
Kizárt indexek: kor; Ts ; $SBPb$; $OPkor$					
DC	7,72	2,51	0,45	0,004	19
HR	-0,18	0,08	-0,33	-2,30	11
$pNN50$ ($R^2 = 0,52$, $p < 0,01$)					
Kizárt indexek: $SBPb$; DC					
kor	-1,93	0,42	-0,57	0,000	30
HR	-0,09	0,02	-0,61	0,000	22
HF ($R^2 = 0,51$, $p < 0,01$)					
Kizárt indexek: Ts ; DC ; $SBPb$					
HR	-0,07	0,02	-0,56	0,000	28
kor	-1,84	0,38	-0,61	0,000	23

4.2. Teljes nagyér-transzpozíció

A nagyér-transzpozíciós betegek és kontroll alanyok antropometriai és hemodinamikai adatait a 10. táblázat mutatja. TGA-val született betegek esetében az operációt fél és három éves kor között végezték el, a műtét óta eltelt átlagos idő 12 ± 3 év volt.

Antropometria és hemodinamika. A TGA-betegek a kontrollcsoportéhoz képest alacsonyabb testtömeggel rendelkeztek. A brachialis szisztolés nyomás szignifikánsan magasabb volt, a diasztolés nyomás pedig alacsonyabb, ami magasabb pulzusnyomást eredményezett. A TGA-betegekben az MRI-vel meghatározott kamra térfogatok és ejekciós frakciók a következők voltak: végdiasztolés térfogat a bal kamrában és jobb kamrában: $66,8 \pm 21,1$ mL/m² és $89,3 \pm 21,3$ mL/m²; végszisztolés térfogat a bal kamrában és jobb kamrában: $26,0 \pm 7,3$ és $43,8 \pm 15,9$ mL/m². Az ejekciós frakció a bal kamrában $60,1 \pm 6,2\%$, a jobb kamrában $50,1 \pm 7,1\%$. Az adatok testfelszínre normalizálva vannak. Az ejekciós frakciók kismértékben csökkentek a referenciaértékhez képest [109, 110].

10. táblázat. A vizsgált alanyok antropometriai és hemodinamikai paramétereit. Átlag \pm SD, * $p < 0,05$. HR: szívfrekvencia; SBPb: a. brachialis szisztolés vérnyomás; DBPb: a. brachialis diasztolés vérnyomás; PPb: a. brachialis pulzusnyomás.

	TGA S-műtött	Kontroll
Alanyok [fiú / lány]	32 [23 / 9]	32 [23 / 9]
Életkor [év]	13 ± 3	13 ± 3
Testmagasság [cm]	154 ± 18	159 ± 14
Testsúly [kg]	$45 \pm 16^*$	52 ± 11
SBPb [Hgmm]	$115 \pm 10^*$	105 ± 12
DBPb [Hgmm]	$62 \pm 7^*$	66 ± 9
PPb [Hgmm]	$54 \pm 8^*$	39 ± 10
HR [ütés/perc]	75 ± 12	78 ± 11

A. carotis adatai. Az *a. carotis* dimenziót, elasztikus paramétereit a 11. táblázatban tüntettem fel. Az *a. carotis* végdisztolés átmérője szignifikánsan kisebb volt, a pulzatis disztenzió a magasabb *carotis* pulzusnyomás ellenére szintén kisebb volt. A *carotis* elasztikus paramétereit a *carotis* rugalmasságának jelentős mértékű csökkenését mutatták a kontrollokhoz képest.

11. táblázat. *Az a. carotisban mért centrális nyomás és az a. carotis geometriai és elasztikus paramétereit nagyér-transzpozícióval született betegekben és egészséges kontroll alanyokban. Átlag \pm SD, * $p < 0,05$. SBPc: a. carotis szisztolés vérnyomás; PPc: a. carotis pulzusnyomás; D: a. carotis diasztolés diameter; Δ D: a. carotis pulzatis disztenzió; IMT: a. carotis intima-media falvastagság; DC: disztenzibilitási koefficiens; Einc: inkrementális elasztikus modulus.*

	TGA S-műtött	Kontroll
SBPc [Hgmm]	109 \pm 12	103 \pm 12
PPc [Hgmm]	47 \pm 11 *	36 \pm 10
D [μ m]	5647 \pm 425 *	5993 \pm 510
Δ D [μ m]	698 \pm 142*	876 \pm 163
IMT [μ m]	546 \pm 68 *	478 \pm 51
DC [10^{-3} /Hgmm]	5,9 \pm 2,1 *	8,7 \pm 2,7
Einc [Hgmm]	2,1 \pm 0,8 *	1,5 \pm 0,6

Korrelációk. A DC negatív ($r = -0,68$, $p < 0,05$), míg az Einc pozitív korrelációt ($r = 0,77$, $p < 0,05$) mutatott az életkorral egészséges alanyokban. A betegek rugalmassági paramétereit azonban nem mutattak szignifikáns összefüggést az életkorral.

A spontán BRS- és HRV-indexeket a 12. táblázat mutatja.

12. táblázat: TGA betegek és kontroll alanyok HRV- és spontán BRS-indexei, nem találtunk szignifikáns különbséget. Átlag \pm SD. SDNN: a normál RR-intervallumok standard deviációja; RMSSD: a szomszédos RR-intervallumok különbségének négyzetösszegének átlaga majd ennek a négyzetgyöke; pNN50: azon RR-intervallumoknak a százalékos aránya, amelyek az előzőtől legalább 50 ms-mal különböznek; LF: a HRV alacsony frekvenciás teljesítménysűrűsége; HF: a HRV magas frekvenciás teljesítménysűrűsége; BRS_{szek}: szekvenciális spontán módszerrel meghatározott baroreflex-érzékenység; BRS_{spektrális}: keresztspektrum transzfer funkció az alacsony frekvenciás tartományban.

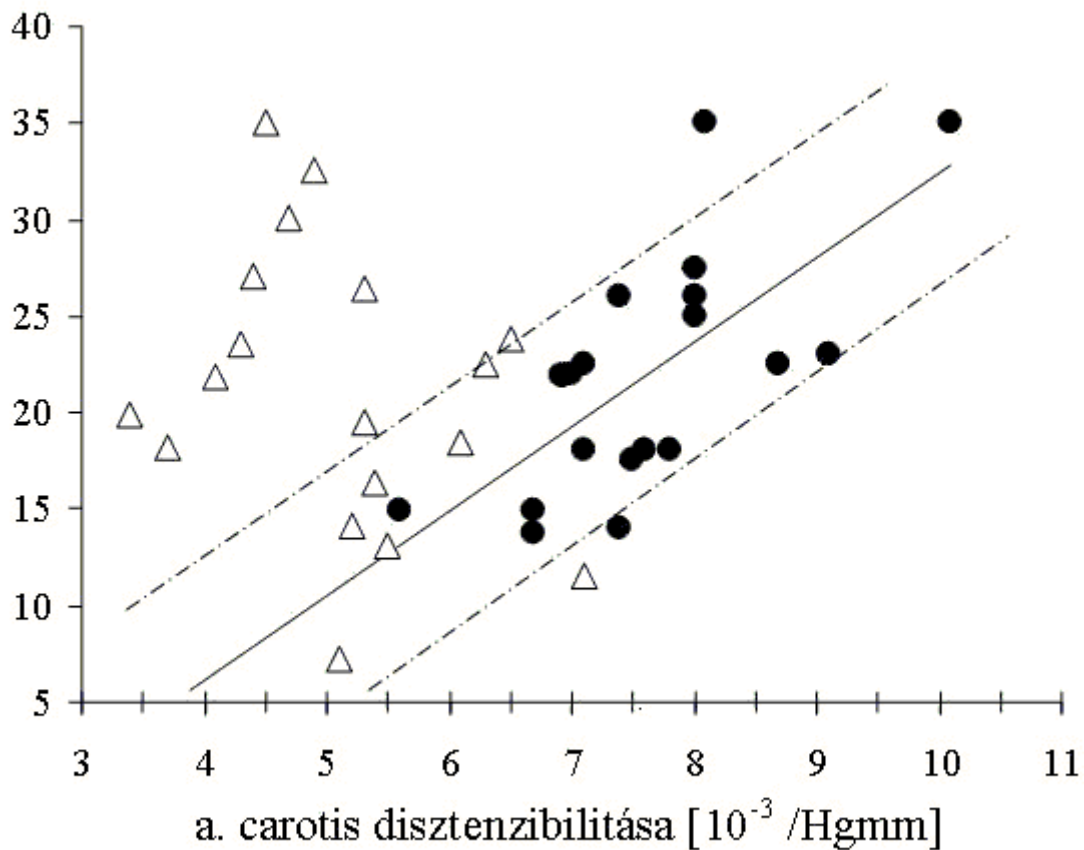
	TGA S-műtött	Kontroll
SDNN [ms]	77,3 \pm 39,6	66,6 \pm 25,0
RMSSD [ms]	76,2 \pm 55,7	61,5 \pm 37,7
pNN50 [%]	28,7 \pm 21,3	27,3 \pm 21,4
LF [ms ²]	1733 \pm 1560	1029 \pm 679
HF [ms ²]	2027 \pm 2620	1625 \pm 2139
BRS _{szek} [ms/Hgmm]	20,3 \pm 14,7	21,7 \pm 12,7
BRS _{spektrális} [ms/Hgmm]	13,1 \pm 9,2	10,6 \pm 4,5

Autonóm mutatók. Spontán BRS- és HRV-indexek nem mutattak szignifikáns különbséget beteg- és kontrollcsoport között.

A spontán BRS-indexek nem mutattak összefüggést a carotis rugalmassági paramétereivel, sem a kontroll, sem a betegcsoportban. A BRS-t farmakológiai módszerrel (BRS_{phe}) is meghatároztuk 18 beteg és 18 kontroll esetében. A kapott eredmények betegek esetében (19,1 \pm 8,6 ms/Hgmm) kisebbnek bizonyultak, mint a kontrollcsoport (24,8 \pm 7,2 ms/Hgmm) esetében, de a különbség nem érte el a statisztikai szignifikanciaszintet. A kontrollcsoportban a BRS_{phe} és a carotis disztenziabilitása szignifikáns összefüggést mutatott ($r = 0,73$, $p < 0,05$) (19. ábra). A

betegcsoportban – várakozásainknak megfelelően – a BRS_{phe} és a disztenziilitás között nem volt összefüggés. A betegek adatait a kontrollok BRS_{phe} -carotis disztenziilitás függvénybe beillesztve láthatóvá válik, hogy a kontroll csoport adatainak 95%-os konfidencia intervallumán kívül esik 10 TGA-beteg BRS_{phe} értéke és azt meghaladja. A spontán BRS- és HRV-indexek mind a beteg, mind a kontrollcsoportban nem mutattak összefüggést sem a korrrel, sem a szisztolés vérnyomással.

BRS_{phe} [ms/Hgmm]



19. ábra: A farmakológiai módszerrel meghatározott baroreflex-érzékenység (BRS_{phe}) és az a. carotis disztenziilitás között szoros összefüggés van a kontrollcsoportban (üres kör, $r = 0,73$, $p < 0,05$), ez az összefüggés TGA-betegek esetében nem áll fenn (üres háromszög)

4.3. Fallot-tetralógia és nagyér-transzpozíció összehasonlítása

Végül Fallot IV alanyok és nemben, életkorban egyeztetett TGA-betegek eredményeit hasonlítottuk össze. Antropometriai, hemodinamikai paraméterekben nem volt különbség. A két betegcsoport a. carotis elasztikus mutatóiban sem találtunk különbséget. Az autonóm indexek azonban szignifikánsan alacsonyabbak voltak Fallot-tetralógiával született betegekben, mint nagyér-transzpozícióval született, Senning-műtött betegeinkben (13. táblázat).

13. táblázat. *Fallot-betegek és Senning-műtött TGA-betegek adatait összehasonlító táblázat. Átlag \pm SD, * $p < 0,05$. BMI: testtömegindex; SBPb: a. brachialis szisztolés vérnyomás; DBPb: a. brachialis diasztolés vérnyomás; PPc: a.carotis pulzusnyomás; DC: disztenziabilitási koefficiens; Einc: inkrementális elasztikus modulus; RMSSD: a szomszédos RR-intervallumok különbségének a négyzetösszegének átlaga majd ennek a négyzetgyöke; LF: a HRV alacsony frekvenciás teljesítménysűrűsége; HF: a HRV magas frekvenciás teljesítménysűrűsége; BRS_{szek}: szekvenciális spontán módszerrel meghatározott baroreflex-érzékenység; BRS_{spektrális}: keresztspektrum transzfer funkció az alacsony frekvenciás tartományban.*

	Fallot-tetralógia	TGA
alanyok [férfi / nő]	20 [13 / 7]	23 [14 / 9]
kor [év]	14 \pm 3	14 \pm 3
BMI [kg/m ²]	19 \pm 4	19 \pm 3
SBPb [Hgmm]	117 \pm 13	116 \pm 10
DBPb [Hgmm]	62 \pm 7	62 \pm 7
PPc [Hgmm]	49 \pm 11	49 \pm 12
DC [10 ⁻³ /Hgmm]	5,7 \pm 1,7	6,0 \pm 2,3
Einc [Hgmm]	2,3 \pm 0,8	2,1 \pm 0,8
RMSSD [ms]	41,6 \pm 19,0*	71,1 \pm 48,7
LF [ms ²]	542 \pm 452*	1820 \pm 1653
HF [ms ²]	629 \pm 521*	1895 \pm 2475
BRS _{szek} [ms/Hgmm]	12,0 \pm 8,7*	18,5 \pm 11,7
BRS _{spektrális} [ms/Hgmm]	9,2 \pm 5,2*	14,3 \pm 10,1

5. Megbeszélés

Keresztmetszeti vizsgálatban Fallot-tetralógiával született betegek és korban és nemben egyeztetett egészséges alanyok a. carotisának rugalmasságát hasonlítottuk össze. A betegcsoportban az a. carotis compliance és disztenzibilitási koefficiens kisebb, míg a stiffness index β és az inkrementális elasztikus modulus nagyobb volt a kontroll csoporthoz képest. E különbségek azt mutatják, hogy Fallot-tetralógiában az a. carotis merevebb. Továbbá ismert kardiovaszkuláris rizikófaktorok, mint az a. carotis IMT illetve centrális vérnyomás is emelkedett volt a betegcsoportban a kontrollokkal összehasonlítva.

Irodalmi adatokkal egybehangzóan a HRV-BRS-indexek Fallot-tetralógiával született betegekben alacsonyabbnak bizonyultak az egészséges alanyokhoz képest. Fallot-tetralógiával született betegekben a csökkent baroreflex-érzékenység és a. carotis disztenzibilitás összefüggött, a baroreflex-érzékenység varianciájáért nagymértékben felelős volt az a. carotis disztenzibilitása.

Megvizsgáltuk Senning-műtött TGA-betegekben a carotis elasztikus paramétereit, valamint a HRV- és BRS-indexeket, és ezen adatokat korban és nemben egyeztetett kontrollok eredményeivel hasonlítottuk össze. Megnéztük továbbá, hogy ezen mutatók milyen összefüggésben állnak egymással. Korábbi munkánknak megfelelően, TGA-betegek a. carotisának rugalmassága jelentősen elmaradt az egészséges kontrollokéhoz képest, azonban a TGA-betegek és egészséges kontrollok között HRV- és BRS-indexekben nem volt különbség. A betegcsoportban a baroreflex-érzékenység és a. carotis disztenzibilitása nem függött össze.

5.1. Fallot-tetralógiában az a. carotis rugalmassága csökkent

A feltételezés hátterében, mely szerint Fallot-tetralógiával született betegekben az a. carotis elasztikus funkciója károsodott, fejlődésbiológiai állatkísérletek eredményei állnak. Avian és egér embrionális modellek alapján dúcléc eredetű, neurális sejtek kiemelkedő jelentőséggel bírnak a szív fejlődése szempontjából. Ezen sejtek mikrosebészeti eltávolítása sokféle strukturális és funkcionális szívfejlődési rendellenességhez vezet. A dúcléc sejtek kardiális szubpopulációjának legismertebb funkciója az, hogy a fejlődő szív közös kiáramlási traktusát megosztják, hatásukra

kifejlődik az aorta és az artéria pulmonalis közti spirális lefutású szeptum [115, 116]. Kevésbé ismert, hogy a primitív szívet kolonizáló dúcléc eredetű, ektomezenchymális sejtek fontos szerepet játszanak a szemilunáris és atrioventrikuláris billentyűk fejlődésében, a szív ingerületvezető rendszerének kialakításában és az ép miokardiumszövet felépítésében [102]. Egy további, kevésbé ismert funkciója ezen ektomezenchymális sejteknek, hogy elasztin termelésére képesek, az aortapulmonalis szeptum kialakításának iniciálásakor elasztin magot képeznek. Az elasztin megjelenését térben és időben szövettani jelölőmódszerekkel követték. Az elasztogén aktivitás egy rendezett proximális-disztális szekvenciát és kronológiát mutatott: proximálisan, a szív közelében jelent meg először és később disztális irányba, a nagyartériák felé terjeszkedett. Végül az elasztikus mátrix kontinuumot képez, és a szívtől kiindulva húzódik az elasztikus nagyerek mediájának teljes hosszában [3]. Mivel a kardiális dúcléc eredetű sejtek ablációja a kiáramlási traktus veleszületett rendellenességével jár, Rosenquist és munkatársai megvizsgálták, hogy a dúcléc eredetű sejtek eltávolítása együtt jár-e a nagyartériák falának defektusával. Tanulmányukban összehasonlították normál embriók nagyereinek mediarétegét olyan embriók hasonló szöveteivel, amelyekben a kardiális dúclécsejteket ablálták. A kísérleti embriók elasztikus mátrixa károsodott volt a kontrollokéhoz képest. Az elasztogenezis üteme és propagációja disztális irányba lassult, az elasztikus mátrix térbeli konfigurációja és összeköttetései rendellenesek voltak [117].

Ezen eredmények biológiai magyarázatot szolgáltathatnak arra a megfigyelésre, hogy congenitalis szívfejlődési rendellenességekkel született betegek, így Fallot-tetralógiával született betegek késői komplikációja az aortagyök dilatáció, ami aortaaneurizmához és esetenként aortadisszekcióhoz vezethet. Az aortagyök dilatáció kialakulásának mechanizmusa nem pontosan ismert. Megfigyelték, hogy a nagy jobb-bal shunt, a pulmonalis atresia megléte illetve a sebészi korrekció kitolódása későbbi életkorokra kedvezőtlenül befolyásolja az aortagyök állapotát [118]. Azonban a szív anatómiai viszonyainak korai operatív helyreállítása után is gyakran tapasztaltak progresszív aortagyök átmérő növekedést, ami kétségbe vonta a hosszú ideig fennálló volumenterhelés elméletének kizárólagosságát. Hisztológiai tanulmányok alapján veleszületett szívfejlődési rendellenességekkel született betegekben az aorta media rétegében az elasztin lamellák fragmentálódtak, a kollagén és simaizomelemek

felszaporodtak, és arányuk az elasztinhoz képest megnőtt [98]. A 2000-es évek derekán látott napvilágot egy, Fallot IV betegek aorta specimenjeit vizsgáló szövettani tanulmány, amely az aorta középső rétegében medianekrózist, fibrózist, és elasztin fragmentációt írt le [94]. A hisztológiai elváltozások súlyosságával arányos volt az aortaátmérő, ami felvetette az aorta falának intrinzik, strukturális rendellenességeinek oki szerepét az aortadilatációban. Az aortopátia hátterében természetesen állhat a fokozott volumenterhelés és a sebészeti beavatkozás következményeként kialakuló hegesedés. Ennek ellentmond és a fejlődésbiológiai elméletet támogatja, hogy nem operált, Fallot IV beteg újszülöttekből származó aortaszegmensek is a már ismertett abnormalitásokat mutatták [119].

Az aorta morfológiai elváltozásai károsodott funkcióban is megnyilvánulnak: számos in vivo humán tanulmányban az aorta rugalmasságának csökkenését írták le Fallot-tetralógiával született betegekben. Érdekes, hogy egy tanulmány szerint Fallot-tetralógiával született betegekben a dilatált aorta elasztikus funkciójának károsodása egyenlőtlen volt és az aortaív mentén változott [97, 120]. Az aorta rugalmassága kisebb volt az anulus környékén, mint az aorta felszálló vagy leszálló szegmensében vagyis proximális irányból disztál felé az elasztikus funkció károsodása mérséklődést mutatott. Kérdés volt, hogy Fallot-tetralógiában az elasztikus erek funkciójának károsodása proximális szegmensekre limitált-e és disztálisabb szakaszok, így az a. carotis elasztikus funkciója megőrzött lehet.

A felszálló aortánál disztálisabb elasztikus artériák beszűkült funkciójának lehetőségét valószínűsíti néhány irodalmi adat. Cheung és munkatársai vizsgálták a carotis-femoralis pulzushullám terjedési sebességet Fallot-tetralógiában. A carotis-femoralis pulzushullám terjedési sebesség az aorta stiffnessének mérőszáma, az aorta teljes elasztikus és muszkuláris szakaszait egyaránt jellemzi. Eredményeik szerint az aorta pulzushullám terjedési sebesség Fallot-tetralógiában egészséges kontrollokhoz képest nagyobb [121]. Senzaki és munkacsoportja mutatta ki, hogy a tisztán elasztikus tulajdonságú felszálló aorta és mellkasi aorta szakaszán is emelkedett a pulzushullám terjedési sebesség, ami arra enged következtetni, hogy az aorta elasztikus szakaszainak csökkent rugalmassága hozzájárul az emelkedett carotis-femoralis pulzushullám terjedési sebességhez [122]. Tisztán muszkuláris erek (a. femoralis-a. tibialis közt) szakaszán is meghatározták a stiffnessst, amely Fallot-tetralógiával született betegekben

hasonló volt a kontrollokban meghatározott értékhez. Az emelkedett augmentációs index Fallot-tetralógiában szintén indirekt bizonyítéka lehet annak, hogy a szívtől távolabbi elasztikus artériákat is érinti az elasztikus funkció károsodása [121]. Az augmentációs index a pulzushullám analízisével határozható meg. A pulzus nyomáshulláma az artériás rendszeren végighaladva részben visszaverődik, és a pulzushullám formáját az előremenő és ezen visszaverődő hullám együttesen alakítja ki, az eredeti pulzushullámot módosítva, felerősítve vagyis augmentálva. Az előremenő és visszaverődő hullám amplitudójának vagyis vérnyomásának különbsége az augmentációs nyomás. Az augmentációs nyomás és a pulzusnyomás hányadosa adja az augmentációs indexet, amely a centrális artériás stiffnesst jellemzi. Az augmentációs index azonban számos egyéb tényezőtől is függ, így a szívfrekvenciától, pulzusvolumentól, a visszaverődő hullám mértékétől, a teljes perifériás rezisztenciától [123]. Az augmentációs index formuláját matematikai szempontból hibásnak találta Cheng és munkacsoportja, ami tovább limitálhatja az augmentációs index használatát az artériás stiffness jellemzésére [124].

Eredményeink szerint a centrális nyomás Fallot IV betegek esetében emelkedett volt, ami indirekt módon a carotis rugalmasságának csökkenését jelzi [123]. Munkánk legfontosabb új eredménye azonban az, hogy az a. carotis elasztikus paraméterei, amelyek direkt módon jellemzik az érszakasz rugalmasságát, kivétel nélkül az a. carotis elasztikus funkciójának beszűkülését jelezték. Hasonlóan a nagyér-transzpozícióval született betegekhez, az elasztikus artériák rugalmasságának csökkenése nem lokalizálódott kizárólag a szív közeli erekre, hanem kiterjedt disztálisabb szakaszokra is. Eredményeink arra engednek következtetni, hogy a vaszkuláris funkció károsodása Fallot IV betegek esetében nem kizárólag a sebészi intervenció szövődménye, de a fejlődési rendellenesség részét képezi. Eredményeinket nem befolyásolta a korábbi palliatív beavatkozás megléte vagy a műtétek típusa, ideje, eredményeink nem változtak sem a centrális nyomással egyeztetett kontrollokkal való összehasonlításban, sem az aortainsufficienciás betegek adatainak kihagyásakor.

A Fallot IV betegekben talált nagyobb IMT szintén morfológiai markere lehet a rendellenes érfali fejlődésnek. Az emelkedett intima-media falvastagság kardiovaszkuláris rizikófaktor, csökkent túlélőképességgel járhat, azonban a betegcsoportban nem találtunk összefüggést az IMT és az a. carotis elasztikus

paramétereik között. A morfológiai és funkcionális mutatók közötti összefüggés hiánya miatt feltételezhetjük, hogy az érfal megvastagodása és az elasztikus funkció károsodása különböző hisztopatológiai okokra vezethető vissza. Avian modellben végzett vizsgálatok azt is kimutatták, hogy a szeptum fejlődési rendellenességekben az érfal intersticiális III-as típusú kollagénje elveszítette rendezettségét, valamint az intima I-es típusú kollagénjének szerkezete is durvábbá vált [125]. Lehetséges, hogy Fallot-tetralógiával született betegekben is zavart szenved az a. carotis kollagénjének összetétele, szerkezete, és a hisztológiai tanulmányok szerint mennyisége is felszaporodik, amely részben magyarázhatja az a. carotis IMT-jének megnövekedését és az elasztikus paraméterek-IMT összefüggés hiányát. Munkánk során azonban szövettani vizsgálat nem történt.

Többszörös lineáris regressziós modellek alapján az életkor fontos meghatározója volt a carotis elasztikus paramétereinek Fallot IV és egészséges alanyok esetében egyaránt. A szisztolés nyomás szintén meghatározója volt a carotis rugalmassági paramétereknek mindkét csoportban, bár a paraméterekben megfigyelhető variabilitás kisebb hányadért volt felelős mint az életkor. Érdekes módon szignifikáns összefüggést találtunk a stiffness index β és a vérnyomás között egészségesekben. A stiffness index β -t vérnyomás független mutatóként tartják számon, a verőtér fogat azonban adott vérnyomáson befolyásolhatja a stiffness index β értékét [126]. Nem mértük alanyaink verőtér fogatát, ezért nem zárhatjuk ki annak lehetőségét, hogy a nyomás és stiffness index β közti összefüggést háttérben a verőtér fogatokban lévő különbség áll.

Többszörösen bizonyított, hogy az artériás stiffness a kardiovaszkuláris megbetegedések független rizikótényezője [82, 83]. Bár a károsodott carotis tágulékonyág jelentőségét Fallot-tetralógiában még nem ismerjük, és ennek tisztázására további vizsgálatok szükségesek, azt gondoljuk, hogy a jövőben fokozott gondot kell fordítani a Fallot-tetralógiával született betegek egészséges életmódra nevelésére. Számos vizsgálat igazolta az egészséges életmód – elsősorban a sószegény diéta és a rendszeres fizikai aktivitás – szerepét az artériák rugalmasságának megőrzésében és javításában [127, 128]. Bár a legtöbb Fallot-tetralógiával született beteget eltiltják az erőteljes fizikai igénybevételtől (általában testnevelés órák alól fel vannak mentve), mégis, egy kímélőbb, rendszeres sport tevékenység ajánlatos lenne azon betegek számára, akik nem mutatnak fizikai megterhelés hatására rendellenes

hemodinamikai válaszokat [129]. Emellett egyéb diétás megfontolások, mint a természetes, hal eredetű omega-3 zsírsavakban gazdag táplálkozás, illetve az aktív és passzív dohányzástól való tartózkodás szintén fontosak lehetnek [130-132].

A centrális artériák csökkent rugalmassága miatt a szélkazan funkció romlik, ez a hemodinamikai abnormalitás megnövekedett utóterhelést ró a szívre és csökkent koronária perfúziót eredményez. A csökkent a. carotis rugalmasság a hemodinamikai problémán túl negatívan befolyásolhatja az artériás baroreflexet. A merevebb baroreceptor érterületek kevésbé tágulnak az artériás pulzus hatására, ezáltal a baroreceptorok adekvát ingerét jelentő érfal-feszülés kisebb lesz.

5.2. Fallot-tetralógiában az a. carotis károsodott elasztikus funkciója és a csökkent baroreflex-érzékenység összefügg

Eredményeink megerősítették azokat a korábbi irodalmi adatokat, melyek szerint Fallot-tetralógiával született betegekben a baroreflex-érzékenység és a szívfrekvencia-variabilitás mutatói csökkentek. Újdonság, hogy a csökkent BRS- és HRV-indexek összefüggenek a csökkent a. carotis rugalmassággal Fallot-betegekben. Az elvégzett többszörös lineáris regressziós analízisek alapján az a. carotis elasztikus paraméterei a BRS független meghatározóinak bizonyultak. Ezen eredmények alapján arra következtethetünk, hogy a csökkent baroreflex-érzékenység háttérében az a. carotis beszűkült elasztikus funkciója is állhat.

Széles körben elfogadott, “gold standard” módszere a baroreflex-érzékenység meghatározásának a bolus phenylephrine injekcióval kiváltott vérnyomás emelkedés és az erre adott RRI-válaszok elemzése. A farmakológiai technikával meghatározott BRS_{phe} szoros összefüggést mutatott az a. carotis disztenzibilitásával a betegcsoportunkban. Független, de kevésbé erős kapcsolatot mutattunk ki a spontán BRS-indexek és az a. carotis disztenzibilitása között. Eredményeinkre magyarázatul szolgálhat az, hogy a BRS_{phe} és a spontán indexek nem feltétlenül azonos autonóm idegrendszeri funkciókat jellemeznek. Taylor és munkatársai azt találták, hogy egészségesekben és koronária-betegekben az Oxford-módszerrel meghatározott BRS korrelált az a. carotis disztenzibilitásával és a kardiális vagus tónust jellemző respiratorikus szinusz aritmiával [63]. A spontán indexek azonban csak a légzési szinusz aritmiával korreláltak, a baroreceptor érterület rugalmasságával nem mutattak összefüggést. A spontán BRS indexek és a BRS_{phe} között nem volt kimutatható

összefüggés. Munkájuk konklúziója tehát az volt, hogy a baroreflex funkció jellemzésére a BRSphe alkalmas, míg a spontán indexek - hasonlóan a HRV-indexekhez - pusztán a kardiovagális aktivitás mutatói. Parlow, Watkins és munkacsoportjaik ellenben erős korrelációt találtak spontán és phenyephin bolus injekciójával meghatározott baroreflex-érzékenység között egészséges és hipertenzív alanyokban [133, 134]. Eredményeink egy konszenzusos álláspontot képviselnek, amely szerint a BRSphe meghatározásában kiemelkedő jelentőségű az a. carotis tágulékonyasága, míg a spontán indexek esetében ez veszt jelentőségéből. Spontán indexek esetében az a.carotis rugalmassága mellett a szívfrekvencia is független meghatározóvá válik. A szívfrekvencia a kardialis vagus tónust jellemzi, a HRV-indexek meghatározója. Eredményeink azzal a nemzetközi véleménnyel vannak összhangban, hogy a spontán BRS-indexek nem kizárólag a baroreflex funkciót jellemezik.

Tanulmányunkban megerősítettük a korábban publikált adatokat, melyek szerint az autonóm idegrendszeri szabályozás globálisan károsodott a Fallot-tetralógiával született betegekben évekkel a műtéti megoldás után, ezt jelzik a csökkent HRV- és BRS-mutatók [42, 43, 79, 114, 135]. A csökkent BRS az aritmia eredetű mortalitás független prediktora Fallot-betegekben [79]. Az autonóm funkciók károsodása feltehetőleg számos intrakardiális morfológiai és funkcionális tényezővel magyarázható. Ezek egyike fejlődéstani elmélet: a dúcléc eredetű sejtek a nemcsak az aorticopulmonalis szeptációt és az elasztogenezist indukálják, hanem a kardiális szimpatikus és paraszimpatikus idegfonatok kialakításában is részt vesznek [102]. Feltételezhetjük, hogy a károsodott szeptációval járó szívfejlődési rendellenességekben az autonóm idegek morfológiája és funkciója fejlődéstani okokból abnormis. Ezt a teóriát támogatja, hogy különféle szívfejlődési rendellenességgel született, nem műtött fiatal betegben csökkent HRV és BRS értékeket találtak [136]. A kardiális autonóm idegek károsodása bekövetkezhet a sebészeti beavatkozás során is. A centrális szimpatikus és paraszimpatikus idegek a vena cava superior, jobb pitvar, aorta ascendens és az artéria pulmonalis posteromedialis felszínén plexust képeznek – kardiopulmonalis afferensekkel együtt [137] –, így a pericardium eltávolítása a jobb pitvar és a vena cava superior felszínéről a korrekciós műtétek alatt az autonóm idegek mechanikai károsodását idézi elő. Ezen kívül a károsodás bekövetkezhetett az idegek, illetve a

szinuszcsonló átmeneti iszkémiájakor, amely a mütét alatt szinte elkerülhetetlen. A miokardium iszkémiája együtt jár az autonóm idegek 123-metajodobenzilguanidin felvételének csökkenésével, és aktivitásuk csökkenés napokkal az iszkémia után is fennáll [6]. Két tanulmányban összehasonlították szívfejlődési rendellenességekben a korrekciós mütét előtti és utáni autonóm indexeket, és azt találták, hogy a posztoperatív értékek jelentős mértékben csökkentek a preoperatívhoz képest [42, 138]. A pitvari- (ASD) vagy kamrai (VSD) szeptumdefektussal rendelkező betegeknél valamint jobb kamra kiáramlási rekonstrukciót követően csökkent HRV-és BRS-indexeket találtak [42]. A csökkenés az ASD, VSD esetében kisebb volt, mint a jobb kamra kiáramlási rekonstrukciót követően. Fontan-mütéten átesett betegeknél, illetve Fallot-tetralógia rekonstrukciója után a szív autonóm szabályozása számottevően romlott, amit a csökkent HRV- és BRS-paraméterek mutattak [44, 114]. A csökkenés összefüggött a megelőző sebészeti beavatkozás jellegével, idejével, illetve a bal és jobb szívfél hemodinamikájával. A Fallot-tetralógiával született betegeket érintő másik tanulmányban azonban csak a betegek 43%-a rendelkezett alacsonyabb HRV-értékekkel [43]. A BRS- és HRV-indexekben bekövetkezett csökkenés nagyobb volt a mütét után közvetlenül, és részben helyreállt a későbbiekben. A HRV- és BRS-csökkenés annál nagyobb volt, minél több mütéti beavatkozás történt, és a mütétet követően fokozatosan állt helyre. A megfigyelés, hogy a mütét óta eltelt idő kedvezően befolyásolja az autonóm funkciót, támogatja egy esetleges reinnerváció elméletét. A szív hemodinamikája az autonóm idegrendszeri szabályozás károsodásában valószínűleg szintén fontos szerepet játszik. A HRV és BRS értékek csökkenésének mértéke összefüggést mutatott a pulmonális regurgitáció súlyosságával, a jobb kamrai végszisztolés volumen és a jobb és bal kamrai ejekciós frakció nagyságával [42, 114]. Mindezen eredmények azt sugallják, hogy az autonóm idegrendszeri szabályozás diszfunkciója részben morfológiai elváltozás következtében jön létre, részben funkcionális okokra vezethető vissza, mint a kardiális receptorok és intrakardiális idegek károsodása. Fontos azonban megjegyeznünk, hogy Fallot-betegeink jó klinikai állapotban voltak, kivétel nélkül NYHA I-es stádiumba tartoztak továbbá jobb és bal kamrai ejekciós frakcióik csak mérsékelt csökkenést mutattak

Vizsgálatunk eredményei arra engednek következtetni, hogy Fallot-tetralógiával született betegekben a kardiális autonóm funkció károsodásához extrakardiális tényezők, nevezetesen a centrális artériák csökkent rugalmassága is hozzájárulhat. Fallot-tetralógiával született betegek ezen kisebb alanszámú csoportjában is csökkent volt az a. carotis rugalmassága: a carotis pulzusnyomása csaknem 15%-kal magasabb volt és a disztenzibilitási koefficiens 27%-kal alacsonyabb volt mint az egészséges kontrollokban. Komplex szívfejlődési rendellenességek gyakran együtt járnak a nagyartériák struktúrális abnormalitásaival mint az elasztikus rostok fragmentációja és a kollagén megnövekedett mennyisége [98]. Ahogy azt korábban részleteztem, ezen elváltozások feltehetőleg az elasztogén matrix rendellenes termelődésének következményei és összefüggésben állnak az aorticopulmonalis szeptum abnormalis fejlődésével. Az elasztikus funkció károsodásának kedvezőtlen hemodinamikai következményei a fokozott bal kamrai utóterhelés és a csökkent koronária perfúzió.

Tanulmányunkban kimutattuk, hogy a carotis csökkent rugalmassága hozzájárul a baroreflex funkció károsodásához. Munkacsoportunk korábban leírta, hogy a baroreflex-érzékenység pozitív, szoros összefüggést mutat az a. carotis disztenzibilitásával egészséges alanyokban és a BRS variációjának 60%-ért felelős a carotis disztenzibilitásának variabilitása [87]. Ezen összefüggést számos kutatócsoport különféle körülmények között kimutatta. Rendszeres fizikai aktivitás javította a baroreflex funkciót és az a. carotis elaszticitását, ezen két történés pozitív és szoros összefüggést mutatott [69]. Az életkor előrehaladtával csökkenő BRS és a centrális artériák rugalmasságának csökkenése Monahan szerint szintén összefüggő folyamatok [139]. Jelen vizsgálatunkban a carotis disztenzibilitás a BRS független meghatározójának bizonyult, a BRS variabilitásában megfigyelhető variancia 56%-ért volt felelős. Ez a százalékos érték közel van ahhoz, amelyet fiatal, egészséges alanyok esetében munkacsoportunk korábban közölt. Arra következtethetünk, hogy a BRS-a. carotis disztenzibilitási összefüggés mechanizmusa hasonló Fallot-tetralógiával született betegekben, mint az egészséges alanyokban, csak az a. carotis rugalmassága Fallot-betegekben csökkent. Eredményeinkkel összhangban vannak azok a közlemények, melyek leírták a csökkent BRS és beszűkült a. carotis funkció összefüggését különböző

betegségekben úgy, mint koronáriabetegség [93], végállapotú veseelégtelenség [140], aorta coarctatio [141] vagy carotis stenosis [142].

Figyelembe véve, hogy a BRS_{phe} prognosztikai faktor Fallot-tetralógiával született betegek túlélése szempontjából, a baroreflex-érzékenység meghatározása nagy jelentőséggel bírhat ezen betegcsoportban. A BRS_{phe} szűrő jellegű meghatározása azonban elsősorban invazivitása és időigényessége miatt klinikai gyakorlatban nem lehetséges. Mivel eredményeink szerint a BRS_{phe} legfontosabb meghatározó tényezője az a. carotis disztenziibilitása, azt tervezzük, hogy hosszútávú utánkövetéses vizsgálatban meghatározzuk, hogy van-e a csökkent a. carotis disztenziibilitásnak prognosztikai értéke Fallot-tetralógiában. Az a. carotis disztenziibilitásának mérése a betegek és a vizsgálóorvos számára sokkal egyszerűbb, elérhetőbb és helyettesítheti lehet a BRS_{phe} -et az aritmiára hajlamos, magas rizikójú Fallot-betegek azonosításában. Az a. carotis rugalmasságának megőrzésére irányuló, korábban részletezett diétáris és életmódbeli változtatások - indirekt módon - kedvezően befolyásolhatják a baroreflex-érzékenységet Fallot-tetralógiával született betegekben.

5.3. Teljes nagyér-transzpozícióban az autonóm funkció a csökkent a. carotis tágulékenység ellenére megőrzött, azzal összefüggést nem mutat

Nagyér-transzpozícióval született, Senning-műtött betegek esetében a HRV- és BRS-indexeket illetve ezek kapcsolatát a carotis rugalmassággal vizsgáltuk meg. Azt találtuk, hogy a csökkent carotis rugalmasság nem járt együtt károsodott baroreflex funkcióval, valamint a szívfrekvencia-variabilitási indexek sem voltak szignifikánsan különbözőek a beteg- és kontrollcsoportban.

A csökkent BRS és HRV a kardiovaszkuláris morbiditás és mortalitás független rizikótényezője [37, 68]. Néhány tanulmány vizsgálta ezeket az indexeket kongenitális szívfejlődési rendellenességekben [42-44, 114]. A vizsgálatok eredményeit a Fallot-betegek csökkent HRV- és BRS-mutatóinak diszkutálása kapcsán ismertettem. Vizsgálatunk eredményei alapján a TGA-beteg- és kontrollcsoportban nem volt szignifikáns különbség az autonóm indexekben. Ez azért váratlan eredmény, mert az autonóm idegek károsodása a sebészi beavatkozás direkt hatásaként, az előidézett iszkémia miatt, a hemodinamikai rendellenességek miatt szinte elkerülhetetlen. Jelen eredményeink arra engednek következtetni, hogy a kardiális autonóm idegrendszeri

funkció teljes mértékben helyreállt, illetve reinnerváció következhetett be. Ezt a hipotézist alátámasztja, hogy a nagyér-tanszpozíció rekonstruktív, artériás csere-műtete esetén a kardiális autonóm idegek részleges regenerációját találták [143]. Szívtranszplantált betegekben is megfigyeltek paraszimpatikus és szimpatikus reinnervációt, és felvetik a sebészi technikától való függést [144]. Úgy tűnik, az autonóm idegrendszeri működés helyreállításának mértékében két faktor játszik szerepet. Egyrészt lényeges a műtét óta eltelt idő. Ouchi és munkatársai úgy találták, hogy az autonóm indexek a korrekciós műtét óta eltelt idővel párhuzamosan javultak. A BRS szignifikánsan korrelált a műtét utáni követési idővel a jobb kamra kiáramlási rekonstrukció esetében [42]. Azonban a mi esetünkben nem ez a legvalószínűbb magyarázat, hiszen a HRV- és BRS-indexekben Fallot-tetralógiát helyreállító műtét után 26 évvel is károsodást mutattak ki [114]. Jelen munkánkban pedig a műtét óta eltelt idő 12 ± 3 év volt, és nem találtunk összefüggést a BRS- és HRV-indexek illetve az operációtól eltelt idő közt.

Másrészt fontos a sebészi beavatkozás összetettsége. A HRV- és BRS-indexek fordított arányosságot mutattak a sebészi beavatkozások számával a kongenitális szívfejlődési rendellenességek komplex formáiban [42]. A pitvari csere-műtét a jobb pitvarra korlátozódik, ezáltal nem érinti sem a kamrát, sem a jobb kamra kiáramlási traktust vagy a pulmonalis artériát. Valószínű, hogy minél nagyobb a szív szöveteinek sebészi károsodása és a kardiopulmonális baroreceptorok régióinak sérülése, annál hosszabb távon áll fenn a baroreflex funkció károsodása.

Munkacsoportunk korábban kimutatta, hogy egészségesekben a carotis disztenzibilitása összefügg a baroreflex-érzékenységgel. Ezt a pozitív összefüggést az elasztikus tulajdonságok és a BRS között terhesekben és magasvérnyomás-betegségben is kimutatták [145, 146]. Az életkorral összefüggésben lévő változások a BRS-ben korrelációt mutattak a centrális artériák rugalmasságával. Ülő életmódot folytató alanyok esetében a rendszeres fizikai aktivitás után a BRS és a carotis compliance javult, ami szoros és pozitív korrelációt mutatott [69]. A BRS variabilitását 50%-ban a carotis disztenzibilitásban lévő különbségekkel magyarázták.

Vitatható, hogy az aránylag alacsony betegszám miatt nem mutatkozott szignifikáns különbség a két csoport között a BRS_{phe} esetében. Azonban a BRS és a carotis disztenzibilitás közötti összefüggés teljes hiánya arra enged következtetni, hogy a beteg-

és kontrollcsoportban más mechanizmusok határozzák meg a baroreflex-érzékenységet. A baroszenzoros erek alakítják át az artériás vérnyomás ingadozását érfal-feszüléssé, ami a baroreceptorok adekvát ingere, így az erek kulcsfontosságúak a baroreflex működésében. Eredményeink azonban a BRS neurális komponensének fontosságát hangsúlyozzák. Munkacsoportunk korábban kimutatta, hogy a carotis disztenziibilitása kora gyerekkortól csökken, azonban a BRS a pubertáskorig nő [91]. Tehát ebben a periódusban a neurális mechanizmusok határozzák meg a BRS alakulását és nem a carotis elaszticitása. Egy másik tanulmány szerint mind vaszkuláris, mind neurális mechanizmusok szerepet játszanak az életkorral összefüggő BRS csökkenésben, míg a rövid távú fizikai aktivitás valószínűleg a neurális vagus kontroll erősítésével mérsékli a csökkenést [147]. Ezek a megfigyelések arra engednek következtetni, hogy a központi idegrendszer plaszticitása fontos szerepet játszik a kardiovagális autonóm szabályozásban. A neurális plaszticitás eredményeinkre is magyarázatot adhat. Feltételezzük, hogy a merevebb érfalból származó csökkent baroreceptor-inputot kompenzálja a központi struktúrák alkalmazkodása, ami a baroreflex ép funkcióját eredményezi. A neurális komponensek alkalmazkodóképességét támasztja alá a resetting jelensége is [148].

5.4. Fallot-tetralógiával született betegek autonóm funkciója károsodott, azonban Senning-műtött, TGA-betegeké nem

Felmerül a kérdés, mi lehet a magyarázata annak, hogy csökkent a carotis rugalmasságot találtunk mindkét conotrunkális szívfejlődési rendellenességben [100], ennek ellenére az autonóm funkció Senning-műtött TGA-betegekben az egészségesekéhez hasonló. Mi lehet a hátterében annak, hogy az autonóm idegrendszer képes volt alkalmazkodni teljes nagyér-transzpozícióval született betegekben, de Fallot-tetralógiában nem. Egy lehetséges magyarázat, hogy a hosszú ideig fennálló hipoxia károsítja a neurális funkciókat Fallot-betegekben [149], így az autonóm idegrendszeri szabályozás alkalmazkodóképességét is. Fallot-tetralógiával született betegeinket átlagosan $3 \pm 1,7$ éves korukban műtötték először, míg TGA-betegeinket $12 \pm 2,8$ hónapos korukban. Ez azt jelentheti, hogy Fallot-betegeink hosszabb ideig voltak kitéve a csökkent oxigénszaturáció károsító hatásának, továbbá a TGA-betegekkel ellentétben számos hipoxiás rohamot is elszenvedtek az operációt megelőzően. Számos

állatkísérletes és human vizsgálatban kimutatták, hogy az intermittáló hipoxiás körülmények károsítják a baroreflex funkciót [150, 151].

5.5. *Limitációk*

Nem határoztuk meg a HRV, BRS és a. carotis elasztikus paramétereket a műtéti beavatkozást megelőzően, sem Fallot-, sem TGA-betegekben. Ezen preoperatív adatok Fallot-tetralógia esetében megfelelőbbek lennének arra, hogy az a. carotis rugalmasságának direkt hatását vizsgáljuk a baroreflex működésére. Így nem zárhatjuk ki a sebészeti beavatkozás kedvezőtlen hatását a szív autonóm szabályozására és esetlegesen az a. carotis rugalmasságára. Lehetséges, hogy a TGA-betegekben kimutatott egészségéseknek megfelelő HRV- és BRS-paraméterek a posztoperatív lépcsőzetes javulásnak köszönhetőek, azonban pre- illetve közvetlen posztoperatív adat hiányában ezt nem állíthatjuk biztosan.

Korábban néhány tanulmányban beszámoltak arról, hogy a jobb kamra működészavara összefüggésben áll a csökkent BRS-mutatókkal Fallot-tetralógiával született betegekben. Jelen munkánkban jobb kamrai térfogat és ejekciós frakciók csak 17 beteg esetében rögzítettek. A 17 beteg antropometriai és hemodinamikai adatai nem különböztek a teljes csoporttól, így feltételezhetjük, hogy adataik jól reprezentálják a teljes betegcsoportot. Minden betegünk NYHA I-es stádiumban volt és jobb kamrai funkciójuk csak enyhe csökkenést mutatott. Betegeink esetében a statisztikai analízisek szerint a jobb kamrai paraméterek nem bizonyultak az autonóm indexek független meghatározóinak, valószínűleg a jó kardiális állapotnak köszönhetően. Mindezek ellenére, a szív MRI vizsgálaton részt vett betegek száma limitáló tényező.

Az a. carotis átmérőjét és pulzatis disztenzióját az a. carotis communison vizsgáltuk 1 cm-rel a carotis bulbus alatt, ahol a baroreceptorok találhatóak. Lehetséges, hogy a carotis sinus rugalmassága eltér az általunk vizsgált carotis communis tágulékenységától. Úgy gondoljuk azonban, hogy mindez nem befolyásolja munkánk fő konklúzióját, ugyanis – ahogy azt a bevezetőben részleteztem – munkacsoportunk korábban kimutatta, hogy az a. carotis rugalmassága szorosan összefügg a carotis sinus tágulékenységével, így a carotis communis vizsgálata kiválthatja a carotis sinus mérését.

Az aortaív elaszticitását nem vizsgáltuk, amely szintén számos magas nyomású baroreceptornak ad otthont. Valószínűsíthető azonban, hogy jelen tanulmány érdemi részét nem befolyásolja ezen adatok ismeretének hiánya. Ennek három oka van: 1. mindkét baroreceptor-terület hasonló mechanikai és hemodinamikai sajátságokkal bír élettani és kóreltani körülmények között is. 2. phenylephrin injekció hatására arányos változásokat mutatnak, arányosan nő az érátmérője mindkét érszakasznak. 3. az a. carotis károsodott elasztikus funkciójának hátterében feltehetőleg a fejlődési rendellenesség részét képező, elasztikus ereket érintő ártalom áll, amely az aortaívet is érinti.

A farmakológiai módszert viszonylag kevés alany esetében alkalmazhattuk. Betegeink vagy gondviselőik gyakran megtagadták, hogy a Fallot-vagy TGA-betegek invazív vizsgálatban vegyenek részt.

6. Következtetések

Eredményeink szerint Fallot-betegekben az a. carotis elasztikus funkciója károsodott. Tekintve, hogy ugyanazon dúcléc eredetű, neurális sejtek felelősek a centrális nagyerek elasztogeneziséért, amelyek a kamrai- és aorticopulmonalis szeptációt indukálják, feltételezésünk szerint az elasztikus erek rugalmasságának csökkenése a fejlődési rendellenesség részét képezi. A centrális erek rugalmasságának csökkenése egyrészt hemodinamikai rendellenességekhez vezet. A szélkázán funkció romlása miatt nő a bal kamra utóterhelése, és csökken a koronáriaperfúzió. Az oxigénigény és oxigénellátás egyensúlyának felborulása aritmiák kialakulásának kedvezhet, amely gyakori késői szövődmény műtött Fallot-betegeknél. A centrális nagyerek, így a carotis rugalmasságának csökkenése másrészt befolyásolja az autonóm funkciót, a merevebb baroreceptor érterületek következtében csökkenhet a kardiovagális baroreflex-érzékenység. A szimpatovagális egyensúly eltolódása a szimpatikus idegrendszer irányába szintén aritmogén. Vizsgálatunkban a csökkent BRS és a csökkent carotis rugalmasság összefüggött. Ez alapján arra következtethetünk, hogy a BRS csökkenését részben a csökkent carotis rugalmasság magyarázhatja.

A centrális nagyerek rugalmasságának megőrzésére szolgáló prevenciós tevékenységek, mint sószegény diéta vagy rendszeres testmozgás fontosak lehetnek Fallot-tetralógiával született betegek klinikai menedzsmentjében, csökkenthetik a rendellenes hemodinamika és az autonóm diszreguláció aritmogén hatásait. Az a. carotis rugalmasságának prediktív értéke Fallot-betegek túlélése szempontjából nem ismert, azonban tervezzük ennek vizsgálatát és betegeink hosszútávú utánkövetését.

Teljes nagyér-transzpozícióval született, Senning-műtéten átesett betegek esetében a csökkent carotis rugalmasság ellenére nem volt kimutatható különbség a betegek és az egészséges kontrollok autonóm indexei között. A baroreflex mechanikus komponense, a baroreceptor érterületek rugalmassága, nem az egyedüli meghatározója a baroreflex funkciójának. Ereményeink a baroreflex neurális összetevőinek fontosságát hangsúlyozzák. TGA-betegekben az autonóm funkció helyreállt, amelyet magyarázhat a reinnerváció jelensége, továbbá a baroreflex alkotásában résztvevő neurális struktúrák plaszticitása. Feltételezzük, hogy a születés óta fennálló csökkent baroreceptor inputot a baroreflex centrális struktúráinak alkalmazkodóképessége kompenzálja, így a TGA-

betegek baroreflex-érzékenysége megfelel az egészséges értékeknek. A TGA-betegek késői, fokozott, aritmia eredetű mortalitásának hátterében feltehetően nem a beszűkült autonóm funkciók állnak.

7. Összefoglalás

A Fallot-tetralógia és a teljes nagyér-transzpozíció (TGA) károsodott szeptációval járó szívfejlődési rendellenességek. Ezen fejlődési rendellenességek késői szövődményei az aritmiák és a következményes hirtelen szívhalál. Fallot-tetralógiában ismert az autonóm idegrendszer diszregulációja, amelyet a csökkent szívfrekvencia-variabilitási (HRV) és baroreflex-érzékenységi (BRS) mutatók jeleztek. A csökkent BRS az aritmia eredetű mortalitás független prediktorának bizonyult Fallot-betegekben. A BRS csökkenésének mechanizmusa azonban nem ismert. TGA esetében nincs adat az autonóm idegrendszeri szabályozással kapcsolatban. Egészséges alanyokban munkacsoportunk kimutatta, hogy a BRS meghatározója az a. carotis – mint baroreceptor érterület – rugalmassága. Korábban kimutattuk, hogy az a. carotis rugalmassága TGA-ban csökkent, Fallot-tetralógiában ezt még nem vizsgálták. A fentiek alapján kérdésünk volt, hogy 1. Fallot-tetralógiában az a. carotis rugalmassága csökkent-e, és a csökkent BRS összefügg-e az a. carotis rugalmasságával 2. TGA-ban károsodott-e az autonóm funkció, és van-e összefüggés a BRS és az a. carotis rugalmassága között. 32 Senning-műtött TGA- és 45 Fallot-beteget valamint korban és nemben egyeztetett kontroll alanyokat vizsgáltunk. Az a. carotis átmérőjét és pulzatis disztenzióját falmozgást követő ultrahangkészülékkel, pulzusnyomását tonometriával határoztuk meg és kiszámítottuk az a. carotis elasztikus paramétereket. A HRV-indexeket 10 perces EKG felvételtől határoztuk meg. Szimultán EKG és beat-to-beat vérnyomás regisztrátum segítségével a vérnyomás és a szívfrekvencia spontán és alfa-1 agonista phenylephrinnel indukált ingadozásaiból határoztuk meg a BRS-mutatókat. Eredményeink szerint Fallot-betegekben az a. carotis rugalmassága csökkent, és az a. carotis rugalmassága független meghatározója volt a BRS-nek. Avian modellben az aorticopulmonalis szeptáció és a nagyartériák elasztogenezeise összefügg. Feltételezzük, hogy ezek a folyamatok humán embrióban is asszociáltak, így az elasztikus erek - mint az a. carotis - tágulékonyságának csökkenése a fejlődési rendellenesség részét képezi. TGA-ban az a. carotis elasztikus funkciójának beszűkülése ellenére nem volt sérült az autonóm funkció, és az a. carotis rugalmassága nem függött össze a BRS-gel. Feltételezzük, hogy a születés óta fennálló csökkent a. carotis disztenzibilitás okozta csökkent baroreceptor

aktivitást a baroreflex központi idegrendszeri struktúráinak plaszticitása kompenzálja. Feltételezésünk szerint a Fallot-betegekben TGA-hoz képest hosszabb ideig fennálló hipoxia miatt a neurális alkalmazkodóképesség csökkent, ezért ebben a betegcsoportban az autonóm funkciók beszűkültek.

8. Summary

Tetralogy of Fallot (ToF) and transposition of the great arteries (TGA) are congenital heart malformations, characterized by impaired ventricular and aorticopulmonary septation. Late complications of the forementioned congenital heart diseases are arrhythmias and sudden cardiac death. Autonomic dysregulation, indicated by reduced heart rate variability (HRV) and baroreflex-sensitivity (BRS) indices, is known in ToF. Reduced BRS was found to be a predictor of arrhythmia related mortality in ToF. The underlying mechanism of the observed reduction in BRS is unknown. The function of the autonomic nervous system has never been investigated in TGA. We have described previously that in healthy humans BRS is determined by the distensibility of the carotid artery where the baroreceptors are embedded. We have shown earlier that the elasticity of the carotid artery is reduced in TGA, hence the carotid artery stiffness has never been investigated in ToF. Considering all above, we tested the hypothesis, 1. that carotid artery stiffness is increased in ToF and reduced BRS is related to carotid artery distensibility; 2. that autonomic function is impaired in TGA and it is associated with reduced carotid artery distensibility. 32 TGA-patients after Senning procedure, 45 ToF-patients and age- and gender-matched healthy controls were examined. To calculate carotid artery elastic parameters, carotid artery diameter, pulsatile distension was determined by echo wall-tracking, carotid pulse pressure was measured with tonometry. HRV-indices were determined from a 10 minute long ECG recording. Spontaneous and pharmacologically induced fluctuations in blood pressure and heart rate were coupled and BRS indices were calculated. We have found that carotid artery stiffness is increased in ToF and carotid artery distensibility was an independent determinant of BRS. Aorticopulmonary septation and elastogenesis of the large arteries was found to be related in avian model. We hypothesize that these processes are also related in humans, and impaired elastic function of the great arteries – such as carotid artery – is part of the congenital abnormality. Despite reduced carotid artery elasticity, autonomic functions were preserved in TGA and carotid artery distensibility was not related to BRS. It appears that in TGA attenuation of baroreceptor stimulus due to arterial stiffening may be compensated by other, possibly neural mechanisms when it exists as a congenital abnormality. ToF patients were exposed to hypoxic conditions for a longer

time period than TGA patients, it can be hypothesized therefore, that hypoxia impaired neural plasticity and adaptive capability in ToF patients which resulted in deteriorated autonomic functions.

9. Irodalomjegyzék

1. Maródi L. Gyermekgyógyászat. Medicina, Budapest, 2006: 683-725.
2. Sadler TW. Orvosi Embryologia. Medicina Budapest, 1999: 195-243.
3. Rosenquist TH, McCoy JR, Waldo KL, Kirby ML. (1988) Origin and propagation of elastogenesis in the developing cardiovascular system. *Anat Rec.* 221(4): 860-71.
4. Khairy P, Balaji S. (2009) Cardiac arrhythmias in congenital heart diseases. *Indian Pacing Electrophysiol J.* 9(6): 299-317.
5. Préda I, Czuriga I, Édes I, Merkely B. Kardiológia, Alapok és irányelvek. Medicina, Budapest, 2010: 153-199.
6. Tsutsui H, Ando S, Fukai T, Kuroiwa M, Egashira K, Sasaki M, Kuwabara Y, Koyanagi S, Takeshita A. (1995) Detection of angina-provoking coronary stenosis by resting iodine 123 metaiodobenzylguanidine scintigraphy in patients with unstable angina pectoris. *Am Heart J.* 129(4): 708-15.
7. Folino AF, Daliento L. (2005) Arrhythmias after tetralogy of fallot repair. *Indian Pacing Electrophysiol J.* 5(4): 312-24.
8. Perry JC. (2012) Sudden cardiac death and malignant arrhythmias: the scope of the problem in adult congenital heart patients. *Pediatr Cardiol.* 33(3): 484-90.
9. Horváth E, Fekete FP. Gyermekcardiológia a gyakorlatban. Springer Orvosi Kiadó, Budapest, 2000: 164-234.
10. Fermanis GG, Ekangaki AK, Salmon AP, Keeton BR, Shore DF, Lamb RK, Monro JL. (1992) Twelve year experience with the modified Blalock-Taussig shunt in neonates. *Eur J Cardiothorac Surg.* 6(11): 586-9.
11. Atik FA, Atik E, da Cunha CR, Caneo LF, Assad RS, Jatene MB, Riso A, Barbero-Marcial M. (2004) Long-term results of correction of tetralogy of Fallot in adulthood. *Eur J Cardiothorac Surg.* 25(2): 250-5.
12. Jonsson H, Ivert T. (1995) Survival and clinical results up to 26 years after repair of tetralogy of Fallot. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg.* 29(2): 43-51.
13. Nollert G, Fischlein T, Bouterwek S, Bohmer C, Klinner W, Reichart B. (1997) Long-term survival in patients with repair of tetralogy of Fallot: 36-year follow-

- up of 490 survivors of the first year after surgical repair. *J Am Coll Cardiol.* 30(5): 1374-83.
14. Mongeon FP, Gurvitz MZ, Broberg CS, Aboulhosn J, Opotowsky AR, Kay JD, Valente AM, Earing MG, Lui GK, Fernandes SM, Gersony DR, Cook SC, Ting JG, Nickolaus MJ, Landzberg MJ, Khairy P. (2013) Aortic root dilatation in adults with surgically repaired tetralogy of fallot: a multicenter cross-sectional study. *Circulation.* 127(2): 172-9.
 15. Piazza L, Chessa M, Giamberti A, Bussadori CM, Butera G, Negura DG, Micheletti A, Callus E, Carminati M. (2012) Timing of pulmonary valve replacement after tetralogy of Fallot repair. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 10(7): 917-23.
 16. Khairy P, Aboulhosn J, Gurvitz MZ, Opotowsky AR, Mongeon FP, Kay J, Valente AM, Earing MG, Lui G, Gersony DR, Cook S, Ting JG, Nickolaus MJ, Webb G, Landzberg MJ, Broberg CS. (2010) Arrhythmia burden in adults with surgically repaired tetralogy of Fallot: a multi-institutional study. *Circulation.* 122(9): 868-75.
 17. Silka MJ, Hardy BG, Menashe VD, Morris CD. (1998) A population-based prospective evaluation of risk of sudden cardiac death after operation for common congenital heart defects. *J Am Coll Cardiol.* 32(1): 245-51.
 18. Kammeraad JA, van Deurzen CH, Sreeram N, Bink-Boelkens MT, Ottenkamp J, Helbing WA, Lam J, Sobotka-Plojhar MA, Daniels O, Balaji S. (2004) Predictors of sudden cardiac death after Mustard or Senning repair for transposition of the great arteries. *J Am Coll Cardiol.* 44(5): 1095-102.
 19. Gatzoulis MA, Balaji S, Webber SA, Siu SC, Hokanson JS, Poile C, Rosenthal M, Nakazawa M, Moller JH, Gillette PC, Webb GD, Redington AN. (2000) Risk factors for arrhythmia and sudden cardiac death late after repair of tetralogy of Fallot: a multicentre study. *Lancet.* 356(9234): 975-81.
 20. Ghai A, Silversides C, Harris L, Webb GD, Siu SC, Therrien J. (2002) Left ventricular dysfunction is a risk factor for sudden cardiac death in adults late after repair of tetralogy of Fallot. *J Am Coll Cardiol.* 40(9): 1675-80.
 21. Diller GP, Kempny A, Liodakis E, Alonso-Gonzalez R, Inuzuka R, Uebing A, Orwat S, Dimopoulos K, Swan L, Li W, Gatzoulis MA, Baumgartner H. (2012)

- Left ventricular longitudinal function predicts life-threatening ventricular arrhythmia and death in adults with repaired tetralogy of fallot. *Circulation*. 125(20): 2440-6.
22. Zimmermann M, Friedli B, Adamec R, Oberhansli I. (1991) Ventricular late potentials and induced ventricular arrhythmias after surgical repair of tetralogy of Fallot. *Am J Cardiol*. 67(9): 873-8.
 23. Konstantinov IE, Alexi-Meskishvili VV, Williams WG, Freedom RM, Van Praagh R. (2004) Atrial switch operation: past, present, and future. *Ann Thorac Surg*. 77(6): 2250-8.
 24. Jatene AD, Fontes VF, Souza LC, Paulista PP, Neto CA, Sousa JE. (1982) Anatomic correction of transposition of the great arteries. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 83(1): 20-6.
 25. Moons P, Gewillig M, Sluysmans T, Verhaaren H, Viart P, Massin M, Suys B, Budts W, Pasquet A, De Wolf D, Vliers A. (2004) Long term outcome up to 30 years after the Mustard or Senning operation: a nationwide multicentre study in Belgium. *Heart*. 90(3): 307-13.
 26. Sarkar D, Bull C, Yates R, Wright D, Cullen S, Gewillig M, Clayton R, Tunstall A, Deanfield J. (1999) Comparison of long-term outcomes of atrial repair of simple transposition with implications for a late arterial switch strategy. *Circulation*. 100(19 Suppl): II176-81.
 27. Dos L, Teruel L, Ferreira IJ, Rodriguez-Larrea J, Miro L, Girona J, Albert DC, Goncalves A, Murtra M, Casaldaliga J. (2005) Late outcome of Senning and Mustard procedures for correction of transposition of the great arteries. *Heart*. 91(5): 652-6.
 28. Gewillig M, Cullen S, Mertens B, Lesaffre E, Deanfield J. (1991) Risk factors for arrhythmia and death after Mustard operation for simple transposition of the great arteries. *Circulation*. 84(5 Suppl): III187-92.
 29. Khairy P, Harris L, Landzberg MJ, Fernandes SM, Barlow A, Mercier LA, Viswanathan S, Chetaille P, Gordon E, Dore A, Cecchin F. (2008) Sudden death and defibrillators in transposition of the great arteries with intra-atrial baffles: a multicenter study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 1(4): 250-7.

30. Kirjavainen M, Happonen JM, Louhimo I. (1999) Late results of Senning operation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 117(3): 488-95.
31. Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger RS, Jr., Cupples LA. (1987) Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study. *Am Heart J.* 113(6): 1489-94.
32. Wannamethee G, Shaper AG, Macfarlane PW, Walker M. (1995) Risk factors for sudden cardiac death in middle-aged British men. *Circulation.* 91(6): 1749-56.
33. Jouven X, Zureik M, Desnos M, Guerot C, Ducimetiere P. (2001) Resting heart rate as a predictive risk factor for sudden death in middle-aged men. *Cardiovasc Res.* 50(2): 373-8.
34. (1996) Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation.* 93(5): 1043-65.
35. Goldberger JJ, Challapalli S, Tung R, Parker MA, Kadish AH. (2001) Relationship of heart rate variability to parasympathetic effect. *Circulation.* 103(15): 1977-83.
36. Schwartz PJ, Billman GE, Stone HL. (1984) Autonomic mechanisms in ventricular fibrillation induced by myocardial ischemia during exercise in dogs with healed myocardial infarction. An experimental preparation for sudden cardiac death. *Circulation.* 69(4): 790-800.
37. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Jr., Moss AJ. (1987) Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 59(4): 256-62.
38. Ponikowski P, Anker SD, Chua TP, Szelemej R, Piepoli M, Adamopoulos S, Webb-Peploe K, Harrington D, Banasiak W, Wrabec K, Coats AJ. (1997) Depressed heart rate variability as an independent predictor of death in chronic congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 79(12): 1645-50.
39. Singh JP, Larson MG, Tsuji H, Evans JC, O'Donnell CJ, Levy D. (1998) Reduced heart rate variability and new-onset hypertension: insights into

- pathogenesis of hypertension: the Framingham Heart Study. *Hypertension*. 32(2): 293-7.
40. Nolan J, Batin PD, Andrews R, Lindsay SJ, Brooksby P, Mullen M, Baig W, Flapan AD, Cowley A, Prescott RJ, Neilson JM, Fox KA. (1998) Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure: results of the United Kingdom heart failure evaluation and assessment of risk trial (UK-heart). *Circulation*. 98(15): 1510-6.
 41. Finley JP, Nugent ST, Hellenbrand W, Craig M, Gillis DA. (1989) Sinus arrhythmia in children with atrial septal defect: an analysis of heart rate variability before and after surgical repair. *Br Heart J*. 61(3): 280-4.
 42. Ohuchi H, Suzuki H, Toyohara K, Tatsumi K, Ono Y, Arakaki Y, Echigo S. (2000) Abnormal cardiac autonomic nervous activity after right ventricular outflow tract reconstruction. *Circulation*. 102(22): 2732-8.
 43. McLeod KA, Hillis WS, Houston AB, Wilson N, Trainer A, Neilson J, Doig WB. (1999) Reduced heart rate variability following repair of tetralogy of Fallot. *Heart*. 81(6): 656-60.
 44. Davos CH, Francis DP, Leenarts MF, Yap SC, Li W, Davlourous PA, Wensel R, Coats AJ, Piepoli M, Sreeram N, Gatzoulis MA. (2003) Global impairment of cardiac autonomic nervous activity late after the Fontan operation. *Circulation*. 108 Suppl 1: II180-5.
 45. Bertinieri G, Di Rienzo M, Cavallazzi A, Ferrari AU, Pedotti A, Mancia G. (1988) Evaluation of baroreceptor reflex by blood pressure monitoring in unanesthetized cats. *Am J Physiol*. 254(2 Pt 2): H377-83.
 46. Kollai M, Jokkel G, Bonyhay I, Tomcsanyi J, Naszlady A. (1994) Relation between baroreflex sensitivity and cardiac vagal tone in humans. *Am J Physiol*. 266(1 Pt 2): H21-7.
 47. Koch E. (1931) *Die reflektorische Selbststeuerung des Kreislaufs*. Steinkopff, Dresden.
 48. Smyth HS, Sleight P, Pickering GW. (1969) Reflex regulation of arterial pressure during sleep in man. A quantitative method of assessing baroreflex sensitivity. *Circ Res*. 24(1): 109-21.

49. Greene NM, Bachand RG. (1971) Vagal component of the chronotropic response to baroreceptor stimulation in man. *Am Heart J.* 82(1): 22-7.
50. Pickering TG, Gribbin B, Petersen ES, Cunningham DJ, Sleight P. (1972) Effects of autonomic blockade on the baroreflex in man at rest and during exercise. *Circ Res.* 30(2): 177-85.
51. Korner PI, Shaw J, West MJ, Oliver JR. (1972) Central nervous system control of baroreceptor reflexes in the rabbit. *Circ Res.* 31(5): 637-52.
52. Peveler RC, Bergel DH, Robinson JL, Sleight P. (1983) The effect of phenylephrine upon arterial pressure, carotid sinus radius and baroreflex sensitivity in the conscious greyhound. *Clin Sci (Lond).* 64(5): 455-61.
53. Bonyhay I, Jokkel G, Karlocai K, Reneman R, Kollai M. (1997) Effect of vasoactive drugs on carotid diameter in humans. *Am J Physiol.* 273(4 Pt 2): H1629-36.
54. White CW, Eckberg, D.L., Inasaka, T. Direct effect of methoxamine and phenylephrine on sinus node function (Abstract). *The American Journal of Cardiology*, (31): 164.
55. Varma S, Johnsen SD, Sherman DE, Youmans WB. (1960) Mechanisms of inhibition of heart rate by phenylephrine. *Circ Res.* 8: 1182-6.
56. Borst C, Karemaker JM. (1983) Time delays in the human baroreceptor reflex. *J Auton Nerv Syst.* 9(2-3): 399-409.
57. Fritsch JM, Eckberg DL, Graves LD, Wallin BG. (1986) Arterial pressure ramps provoke linear increases of heart period in humans. *Am J Physiol.* 251(6 Pt 2): R1086-90.
58. Parati G, Di Rienzo M, Bertinieri G, Pomidossi G, Casadei R, Groppelli A, Pedotti A, Zanchetti A, Mancia G. (1988) Evaluation of the baroreceptor-heart rate reflex by 24-hour intra-arterial blood pressure monitoring in humans. *Hypertension.* 12(2): 214-22.
59. Persson P, Ehmke H, Kirchheim H, Saller H. (1988) Effect of sino-aortic denervation in comparison to cardiopulmonary deafferentiation on long-term blood pressure in conscious dogs. *Pflugers Arch.* 411(2): 160-6.
60. Mulder LJM. Assessment of cardiovascular reactivity by means of spectral analysis. Universiteitsdrukkerij R.U.G., Haren, 1988: 83-147.

61. Gerritsen J, TenVoorde BJ, Dekker JM, Kostense PJ, Bouter LM, Heethaar RM. (2000) Baroreflex sensitivity in the elderly: influence of age, breathing and spectral methods. *Clin Sci (Lond)*. 99(5): 371-81.
62. Berger RD, Saul JP, Cohen RJ. (1989) Assessment of autonomic response by broad-band respiration. *IEEE Trans Biomed Eng*. 36(11): 1061-5.
63. Lipman RD, Salisbury JK, Taylor JA. (2003) Spontaneous indices are inconsistent with arterial baroreflex gain. *Hypertension*. 42(4): 481-7.
64. Maestri R, Pinna GD, Mortara A, La Rovere MT, Tavazzi L. (1998) Assessing baroreflex sensitivity in post-myocardial infarction patients: comparison of spectral and phenylephrine techniques. *J Am Coll Cardiol*. 31(2): 344-51.
65. Pitzalis MV, Mastropasqua F, Passantino A, Massari F, Ligurgo L, Forleo C, Balducci C, Lombardi F, Rizzon P. (1998) Comparison between noninvasive indices of baroreceptor sensitivity and the phenylephrine method in post-myocardial infarction patients. *Circulation*. 97(14): 1362-7.
66. Davies LC, Francis D, Jurak P, Kara T, Piepoli M, Coats AJ. (1999) Reproducibility of methods for assessing baroreflex sensitivity in normal controls and in patients with chronic heart failure. *Clin Sci (Lond)*. 97(4): 515-22.
67. Colombo R, Mazzuero G, Spinatonda G, Lanfranchi P, Giannuzzi P, Ponikowski P, Coats AJ, Minuco G. (1999) Comparison between spectral analysis and the phenylephrine method for the assessment of baroreflex sensitivity in chronic heart failure. *Clin Sci (Lond)*. 97(4): 503-13.
68. Mortara A, La Rovere MT, Pinna GD, Prpa A, Maestri R, Febo O, Pozzoli M, Opasich C, Tavazzi L. (1997) Arterial baroreflex modulation of heart rate in chronic heart failure: clinical and hemodynamic correlates and prognostic implications. *Circulation*. 96(10): 3450-8.
69. Monahan KD, Tanaka H, Dinunno FA, Seals DR. (2001) Central arterial compliance is associated with age- and habitual exercise-related differences in cardiovagal baroreflex sensitivity. *Circulation*. 104(14): 1627-32.
70. Bristow JD, Honour AJ, Pickering GW, Sleight P, Smyth HS. (1969) Diminished baroreflex sensitivity in high blood pressure. *Circulation*. 39(1): 48-54.

71. Mortara A, La Rovere MT, Pinna GD, Parziale P, Maestri R, Capomolla S, Opasich C, Cobelli F, Tavazzi L. (1997) Depressed arterial baroreflex sensitivity and not reduced heart rate variability identifies patients with chronic heart failure and nonsustained ventricular tachycardia: the effect of high ventricular filling pressure. *Am Heart J.* 134(5 Pt 1): 879-88.
72. La Rovere MT, Bigger JT, Jr., Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ. (1998) Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet.* 351(9101): 478-84.
73. La Rovere MT, Pinna GD, Hohnloser SH, Marcus FI, Mortara A, Nohara R, Bigger JT, Jr., Camm AJ, Schwartz PJ. (2001) Baroreflex sensitivity and heart rate variability in the identification of patients at risk for life-threatening arrhythmias: implications for clinical trials. *Circulation.* 103(16): 2072-7.
74. Klein H, Auricchio A, Reek S, Geller C. (1999) New primary prevention trials of sudden cardiac death in patients with left ventricular dysfunction: SCD-HEFT and MADIT-II. *Am J Cardiol.* 83(5B): 91D-97D.
75. Juul-Moller S, Lilja B, Johansson BW. (1988) Ventricular arrhythmias and left ventricular function: one-year follow-up after myocardial infarction. *Eur Heart J.* 9(11): 1181-7.
76. Bigger JT, Jr., Fleiss JL, Rolnitzky LM. (1986) Prevalence, characteristics and significance of ventricular tachycardia detected by 24-hour continuous electrocardiographic recordings in the late hospital phase of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 58(13): 1151-60.
77. Robinson TG, Dawson SL, Eames PJ, Panerai RB, Potter JF. (2003) Cardiac baroreceptor sensitivity predicts long-term outcome after acute ischemic stroke. *Stroke.* 34(3): 705-12.
78. Johansson M, Gao SA, Friberg P, Annerstedt M, Carlstrom J, Ivarsson T, Jensen G, Ljungman S, Mathillas O, Nielsen FD, Strombom U. (2007) Baroreflex effectiveness index and baroreflex sensitivity predict all-cause mortality and sudden death in hypertensive patients with chronic renal failure. *J Hypertens.* 25(1): 163-8.

79. Ohuchi H, Negishi J, Miyake A, Sakaguchi H, Miyazaki A, Yamada O. (2011) Long-term prognostic value of cardiac autonomic nervous activity in postoperative patients with congenital heart disease. *Int J Cardiol.* 151(3): 296-302.
80. Randall OS, Esler MD, Bulloch EG, Maisel AS, Ellis CN, Zweifler AJ, Julius S. (1976) Relationship of age and blood pressure to baroreflex sensitivity and arterial compliance in man. *Clin Sci Mol Med Suppl.* 3: 357s-360s.
81. O'Connell MK, Murthy S, Phan S, Xu C, Buchanan J, Spilker R, Dalman RL, Zarins CK, Denk W, Taylor CA. (2008) The three-dimensional micro- and nanostructure of the aortic medial lamellar unit measured using 3D confocal and electron microscopy imaging. *Matrix Biol.* 27(3): 171-81.
82. Matsuoka O, Otsuka K, Murakami S, Hotta N, Yamanaka G, Kubo Y, Yamanaka T, Shinagawa M, Nunoda S, Nishimura Y, Shibata K, Saitoh H, Nishinaga M, Ishine M, Wada T, Okumiya K, Matsubayashi K, Yano S, Ichihara K, Cornelissen G, Halberg F, Ozawa T. (2005) Arterial stiffness independently predicts cardiovascular events in an elderly community -- Longitudinal Investigation for the Longevity and Aging in Hokkaido County (LILAC) study. *Biomed Pharmacother.* 59 Suppl 1: S40-4.
83. Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A, van Popele NM, Bos ML, Schalekamp MA, Asmar R, Reneman RS, Hoeks AP, Breteler MM, Witteman JC. (2006) Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation.* 113(5): 657-63.
84. Kaushal P, Taylor JA. (2002) Inter-relations among declines in arterial distensibility, baroreflex function and respiratory sinus arrhythmia. *J Am Coll Cardiol.* 39(9): 1524-30.
85. Eveson DJ, Robinson TG, Shah NS, Panerai RB, Paul SK, Potter JF. (2005) Abnormalities in cardiac baroreceptor sensitivity in acute ischaemic stroke patients are related to aortic stiffness. *Clin Sci (Lond).* 108(5): 441-7.
86. Kingwell BA, Cameron JD, Gillies KJ, Jennings GL, Dart AM. (1995) Arterial compliance may influence baroreflex function in athletes and hypertensives. *Am J Physiol.* 268(1 Pt 2): H411-8.

87. Bonyhay I, Jokkel G, Kollai M. (1996) Relation between baroreflex sensitivity and carotid artery elasticity in healthy humans. *Am J Physiol.* 271(3 Pt 2): H1139-44.
88. Hunt BE, Fahy L, Farquhar WB, Taylor JA. (2001) Quantification of mechanical and neural components of vagal baroreflex in humans. *Hypertension.* 37(6): 1362-8.
89. Kollai M, Lénárd, Zs., Studinger, P., Kocsis, L. . (2003) Simple, non-invasive assessment of the mechanical baroreflex gain (Abstract). FASEB Meeting. San Diego, USA.
90. Studinger P, Lenard Z, Reneman R, Kollai M. (2000) Measurement of aortic arch distension wave with the echo-track technique. *Ultrasound Med Biol.* 26(8): 1285-91.
91. Lenard Z, Studinger P, Mersich B, Kocsis L, Kollai M. (2004) Maturation of cardiovagal autonomic function from childhood to young adult age. *Circulation.* 110(16): 2307-12.
92. Hunt BE, Farquhar WB, Taylor JA. (2001) Does reduced vascular stiffening fully explain preserved cardiovagal baroreflex function in older, physically active men? *Circulation.* 103(20): 2424-7.
93. Tomiyama H, Nishikawa E, Abe M, Nakagawa K, Fujiwara M, Yamamoto A, Yoshida H, Doba N. (2000) Carotid arterial distensibility is an important determinant of improvement in autonomic balance after successful coronary angioplasty. *J Hypertens.* 18(11): 1621-8.
94. Ruiz J, Monbaron D, Parati G, Perret S, Haesler E, Danzeisen C, Hayoz D. (2005) Diabetic neuropathy is a more important determinant of baroreflex sensitivity than carotid elasticity in type 2 diabetes. *Hypertension.* 46(1): 162-7.
95. Szili-Torok T, Kalman J, Paprika D, Dibo G, Rozsa Z, Rudas L. (2001) Depressed baroreflex sensitivity in patients with Alzheimer's and Parkinson's disease. *Neurobiol Aging.* 22(3): 435-8.
96. Tan JL, Davlouros PA, McCarthy KP, Gatzoulis MA, Ho SY. (2005) Intrinsic histological abnormalities of aortic root and ascending aorta in tetralogy of Fallot: evidence of causative mechanism for aortic dilatation and aortopathy. *Circulation.* 112(7): 961-8.

97. Chong WY, Wong WH, Chiu CS, Cheung YF. (2006) Aortic root dilation and aortic elastic properties in children after repair of tetralogy of Fallot. *Am J Cardiol.* 97(6): 905-9.
98. Niwa K, Perloff JK, Bhuta SM, Laks H, Drinkwater DC, Child JS, Miner PD. (2001) Structural abnormalities of great arterial walls in congenital heart disease: light and electron microscopic analyses. *Circulation.* 103(3): 393-400.
99. Schwartz ML, Gauvreau K, del Nido P, Mayer JE, Colan SD. (2004) Long-term predictors of aortic root dilation and aortic regurgitation after arterial switch operation. *Circulation.* 110(11 Suppl 1): II128-32.
100. Mersich B, Studinger P, Lenard Z, Kadar K, Kollai M. (2006) Transposition of great arteries is associated with increased carotid artery stiffness. *Hypertension.* 47(6): 1197-202.
101. Ladouceur M, Kachenoura N, Lefort M, Redheuil A, Bonnet D, Celermajer DS, Iserin L, Mousseaux E. (2013) Structure and function of the ascending aorta in palliated transposition of the great arteries. *Int J Cardiol.* 165(3): 458-62.
102. Keyte A, Hutson MR. (2012) The neural crest in cardiac congenital anomalies. *Differentiation.* 84(1): 25-40.
103. Zorn EA, Wilson MB, Angel JJ, Zanella J, Alpert BS. (1997) Validation of an automated arterial tonometry monitor using Association for the Advancement of Medical Instrumentation standards. *Blood Press Monit.* 2(4): 185-188.
104. Kelly R, Fitchett D. (1992) Noninvasive determination of aortic input impedance and external left ventricular power output: a validation and repeatability study of a new technique. *J Am Coll Cardiol.* 20(4): 952-63.
105. Hoeks AP, Brands PJ, Smeets FA, Reneman RS. (1990) Assessment of the distensibility of superficial arteries. *Ultrasound Med Biol.* 16(2): 121-8.
106. Hoeks AP, Willekes C, Boutouyrie P, Brands PJ, Willigers JM, Reneman RS. (1997) Automated detection of local artery wall thickness based on M-line signal processing. *Ultrasound Med Biol.* 23(7): 1017-23.
107. Van Bortel LM, Duprez D, Starmans-Kool MJ, Safar ME, Giannattasio C, Cockcroft J, Kaiser DR, Thuillez C. (2002) Clinical applications of arterial stiffness, Task Force III: recommendations for user procedures. *Am J Hypertens.* 15(5): 445-52.

108. Di Rienzo M, Parati G, Castiglioni P, Tordi R, Mancia G, Pedotti A. (2001) Baroreflex effectiveness index: an additional measure of baroreflex control of heart rate in daily life. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 280(3): R744-51.
109. Mateo J, Laguna P. (2000) Improved heart rate variability signal analysis from the beat occurrence times according to the IPFM model. *IEEE Trans Biomed Eng.* 47(8): 985-96.
110. Press WH, T.S., Vetterling W.T., Flannery B.P. *Numerical Recipes in C The Art of Computing.* Cambridge University Press, New York, 1997.
111. Novak V, Saul JP, Eckberg DL. (1997) Task Force report on heart rate variability. *Circulation.* 96(3): 1056-7.
112. Cain PA, Ahl R, Hedstrom E, Ugander M, Allansdotter-Johnsson A, Friberg P, Arheden H. (2009) Age and gender specific normal values of left ventricular mass, volume and function for gradient echo magnetic resonance imaging: a cross sectional study. *BMC Med Imaging.* 9: 2.
113. Lorenz CH, Walker ES, Graham TP, Jr., Powers TA. (1995) Right ventricular performance and mass by use of cine MRI late after atrial repair of transposition of the great arteries. *Circulation.* 92(9 Suppl): II233-9.
114. Davos CH, Davlouros PA, Wensel R, Francis D, Davies LC, Kilner PJ, Coats AJ, Piepoli M, Gatzoulis MA. (2002) Global impairment of cardiac autonomic nervous activity late after repair of tetralogy of Fallot. *Circulation.* 106(12 Suppl 1): I69-75.
115. Hutson MR, Kirby ML. (2003) Neural crest and cardiovascular development: a 20-year perspective. *Birth Defects Res C Embryo Today.* 69(1): 2-13.
116. Tomita H, Connuck DM, Leatherbury L, Kirby ML. (1991) Relation of early hemodynamic changes to final cardiac phenotype and survival after neural crest ablation in chick embryos. *Circulation.* 84(3): 1289-95.
117. Rosenquist TH, Beall AC, Modis L, Fishman R. (1990) Impaired elastic matrix development in the great arteries after ablation of the cardiac neural crest. *Anat Rec.* 226(3): 347-59.

118. Niwa K, Siu SC, Webb GD, Gatzoulis MA. (2002) Progressive aortic root dilatation in adults late after repair of tetralogy of Fallot. *Circulation*. 106(11): 1374-8.
119. Seki M, Kurishima C, Kawasaki H, Masutani S, Senzaki H. (2012) Aortic stiffness and aortic dilation in infants and children with tetralogy of Fallot before corrective surgery: evidence for intrinsically abnormal aortic mechanical property. *Eur J Cardiothorac Surg*. 41(2): 277-82.
120. Saiki H, Kojima T, Seki M, Masutani S, Senzaki H. (2012) Marked disparity in mechanical wall properties between ascending and descending aorta in patients with tetralogy of Fallot. *Eur J Cardiothorac Surg*. 41(3): 570-3.
121. Cheung YF, Ou X, Wong SJ. (2006) Central and peripheral arterial stiffness in patients after surgical repair of tetralogy of Fallot: implications for aortic root dilatation. *Heart*. 92(12): 1827-30.
122. Senzaki H, Iwamoto Y, Ishido H, Matsunaga T, Taketazu M, Kobayashi T, Asano H, Katogi T, Kyo S. (2008) Arterial haemodynamics in patients after repair of tetralogy of Fallot: influence on left ventricular after load and aortic dilatation. *Heart*. 94(1): 70-4.
123. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, Pannier B, Vlachopoulos C, Wilkinson I, Struijker-Boudier H. (2006) Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 27(21): 2588-605.
124. Cheng LT, Tang LJ, Cheng L, Huang HY, Wang T. (2007) Limitation of the augmentation index for evaluating arterial stiffness. *Hypertens Res*. 30(8): 713-22.
125. Rosenquist TH, Modis L. (1991) Spatial disorder of collagens in the great vessels, associated with congenital heart defects. *Anat Rec*. 229(1): 116-24.
126. Myers CW, Farquhar WB, Forman DE, Williams TD, Dierks DL, Taylor JA. (2002) Carotid distensibility characterized via the isometric exercise pressor response. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 283(6): H2592-8.
127. Gates PE, Tanaka H, Hiatt WR, Seals DR. (2004) Dietary sodium restriction rapidly improves large elastic artery compliance in older adults with systolic hypertension. *Hypertension*. 44(1): 35-41.

128. Tanaka H, Dinunno FA, Monahan KD, Clevenger CM, DeSouza CA, Seals DR. (2000) Aging, habitual exercise, and dynamic arterial compliance. *Circulation*. 102(11): 1270-5.
129. Reybrouck T, Mertens L. (2005) Physical performance and physical activity in grown-up congenital heart disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 12(5): 498-502.
130. Liang YL, Shiel LM, Teede H, Kotsopoulos D, McNeil J, Cameron JD, McGrath BP. (2001) Effects of Blood Pressure, Smoking, and Their Interaction on Carotid Artery Structure and Function. *Hypertension*. 37(1): 6-11.
131. Mack WJ, Islam T, Lee Z, Selzer RH, Hodis HN. (2003) Environmental tobacco smoke and carotid arterial stiffness. *Prev Med*. 37(2): 148-54.
132. Nestel PJ, Pomeroy SE, Sasahara T, Yamashita T, Liang YL, Dart AM, Jennings GL, Abbey M, Cameron JD. (1997) Arterial compliance in obese subjects is improved with dietary plant n-3 fatty acid from flaxseed oil despite increased LDL oxidizability. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 17(6): 1163-70.
133. Parlow J, Viale JP, Annat G, Hughson R, Quintin L. (1995) Spontaneous cardiac baroreflex in humans. Comparison with drug-induced responses. *Hypertension*. 25(5): 1058-68.
134. Watkins LL, Grossman P, Sherwood A. (1996) Noninvasive assessment of baroreflex control in borderline hypertension. Comparison with the phenylephrine method. *Hypertension*. 28(2): 238-43.
135. Folino AF, Russo G, Bauce B, Mazzotti E, Daliento L. (2004) Autonomic profile and arrhythmic risk stratification after surgical repair of tetralogy of Fallot. *Am Heart J*. 148(6): 985-9.
136. Cansel M, Yagmur J, Ermis N, Acikgoz N, Tasolar H, Atas H, Muezzinoglu K, Pekdemir H, Ozdemir R. (2011) Effects of transcatheter closure of atrial septal defects on heart rate variability. *J Int Med Res*. 39(2): 654-61.
137. Janes RD, Brandys JC, Hopkins DA, Johnstone DE, Murphy DA, Armour JA. (1986) Anatomy of human extrinsic cardiac nerves and ganglia. *Am J Cardiol*. 57(4): 299-309.

138. Rydberg A, Wiklund U, Rask P, Hornsten R. (2005) Serial assessment of variability in heart rate in children with the Fontan circulation. *Cardiol Young*. 15(5): 498-503.
139. Monahan KD, Dinunno FA, Seals DR, Clevenger CM, Desouza CA, Tanaka H. (2001) Age-associated changes in cardiovagal baroreflex sensitivity are related to central arterial compliance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 281(1): H284-9.
140. Studinger P, Lenard Z, Mersich B, Reusz GS, Kollai M. (2006) Determinants of baroreflex function in juvenile end-stage renal disease. *Kidney Int*. 69(12): 2236-42.
141. Kenny D, Polson JW, Martin RP, Caputo M, Wilson DG, Cockcroft JR, Paton JF, Wolf AR. (2011) Relationship of aortic pulse wave velocity and baroreceptor reflex sensitivity to blood pressure control in patients with repaired coarctation of the aorta. *Am Heart J*. 162(2): 398-404.
142. Chao AC, Chern CM, Kuo TB, Chou CH, Chuang YM, Wong WJ, Hu HH. (2003) Noninvasive assessment of spontaneous baroreflex sensitivity and heart rate variability in patients with carotid stenosis. *Cerebrovasc Dis*. 16(2): 151-7.
143. Sakurai H, Maeda M, Miyahara K, Nakayama M, Murayama H, Hasegawa H, Matsushima M, Ohashi N, Numaguchi A, Tauchi N. (2000) [Evaluation of cardiac autonomic nerves by iodine-123 metaiodobenzylguanidine scintigraphy and ambulatory electrocardiography in patients after arterial switch operations]. *J Cardiol*. 35(5): 353-62.
144. Bernardi L, Valenti C, Wdowczyk-Szulc J, Frey AW, Rinaldi M, Spadacini G, Passino C, Martinelli L, Vigano M, Finardi G. (1998) Influence of type of surgery on the occurrence of parasympathetic reinnervation after cardiac transplantation. *Circulation*. 97(14): 1368-74.
145. Lage SG, Polak JF, O'Leary DH, Creager MA. (1993) Relationship of arterial compliance to baroreflex function in hypertensive patients. *Am J Physiol*. 265(1 Pt 2): H232-7.
146. Visontai Z, Lenard Z, Studinger P, Rigo J, Jr., Kollai M. (2002) Impaired baroreflex function during pregnancy is associated with stiffening of the carotid artery. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 20(4): 364-9.

147. Deley G, Picard G, Taylor JA. (2009) Arterial baroreflex control of cardiac vagal outflow in older individuals can be enhanced by aerobic exercise training. *Hypertension*. 53(5): 826-32.
148. Michelini LC, Stern JE. (2009) Exercise-induced neuronal plasticity in central autonomic networks: role in cardiovascular control. *Exp Physiol*. 94(9): 947-60.
149. Hovels-Gurich HH, Konrad K, Skorzewski D, Nacken C, Minkenberg R, Messmer BJ, Seghaye MC. (2006) Long-term neurodevelopmental outcome and exercise capacity after corrective surgery for tetralogy of Fallot or ventricular septal defect in infancy. *Ann Thorac Surg*. 81(3): 958-66.
150. Lin M, Liu R, Gozal D, Wead WB, Chapleau MW, Wurster R, Cheng ZJ. (2007) Chronic intermittent hypoxia impairs baroreflex control of heart rate but enhances heart rate responses to vagal efferent stimulation in anesthetized mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 293(2): H997-1006.
151. Tamisier R, Pepin JL, Remy J, Baguet JP, Taylor JA, Weiss JW, Levy P. (2011) 14 nights of intermittent hypoxia elevate daytime blood pressure and sympathetic activity in healthy humans. *Eur Respir J*. 37(1): 119-28.

10. Saját közlemények jegyzéke

Az értekezés témájában írt saját közlemények

Pinter A, Laszlo A, Mersich B, Kadar K, Kollai M. (2007) Adaptation of baroreflex function to increased carotid artery stiffening in patients with transposition of great arteries. *Clin Sci (Lond)*. 113(1): 41-6.

Laszlo A, Pinter A, Horvath T, Kadar K, Temesvari A, Kollai M, Studinger P. (2011) Impaired carotid artery elastic function in patients with tetralogy of Fallot. *Heart Vessels*. 26(5): 542-8.

Egyéb közlemények

Laszlo A, Pinter A, Horvath T, Kadar K, Kollai M, Studinger P. (2009) Az artéria carotis rugalmassága csökkent Fallot-tetralógiás gyermekekben. *Cardiologia Hungarica* 39(3): 212-216.

Horvath T, Pinter A, Kollai M. (2012) Carotid artery stiffness is not related to endothelial function in young healthy subjects. *Auton Neurosci*. 166(1-2): 85-8.

Pinter A, Horvath T, Sarkozi A, Kollai M. (2012) Relationship between heart rate variability and endothelial function in healthy subjects. *Auton Neurosci*. 169(2): 107-12.

Engelen L, Ferreira I, Stehouwer CD, Boutouyrie P, Laurent S, on behalf of the Reference Values for Arterial Measurements C. (2012) Reference intervals for common carotid intima-media thickness measured with echotracking: relation with risk factors. *Eur Heart J*. 30:2368-80.

Pinter A, Horváth T, Kádár K, Kollai M. (2012) Nagyér-transzpozícióban az arteria carotis csökkent rugalmassága nem rontja a cardiovascularis autonóm funkciót. *Orvosképzés*_1:29-34.

Idézhető előadáskivonatok

1. Pinter A, Horvath T, Sarkozi A, Cseh D, Kollai M. (2012) Relation of Cardiovagal Baroreflex Sensitivity to Impaired Carotid Artery Elastic Function in Patients with Tetralogy of Fallot American Physiological Society, Autonomic Conference, Omaha, Nebraska, USA.
2. Pinter A, Horvath T, Sarkozi A, Cseh D, Kollai M. (2012) Relation of Cardiovagal Baroreflex Sensitivity to Impaired Carotid Artery Elastic Function in Patients with Tetralogy of Fallot American Physiological Society, Autonomic Conference, Omaha, Nebraska, USA.
3. Pinter A, Horvath T, Kollai M. (2010) Relationship between cardiac vagal activity and endothelial function in young, healthy subjects. 21st International Symposium on the Autonomic Nervous System of the American Autonomic Society, Marco Island, FL, USA.
4. Pinter A, Horvath T, Kollai M. (2010) Lack of relation between carotid artery stiffness and endothelial function in young, healthy male subjects. Artery 10, Verona, Italy.
5. Pinter A, Horvath T, Kollai M. (2010) Association between cardiac vagal activity and endothelial function in young healthy male subjects. FASEB SRC Neural Mechanisms of Cardiovascular Regulation, USA.
6. Pinter A, Horvath T, Cseh D, Kollai M. (2009) Relationships between endothelial function, arterial elasticity and baroreflex sensitivity. Artery 9, Cambridge, UK.
7. Laszlo A, Pinter A, Studinger P Horvath T, Kadar K, Temesvari A, Kollai M. (2009) Impaired carotid artery elastic function in patients with Tetralogy of Fallot. Heart Failure Nice, France.
8. Pinter A, Laszlo A, Mersich B, Kadar K, Kollai M. (2007) Adaptation of baroreflex to carotis stiffening in transposition of the great arteries. The World Congress of the International Society for Heart Research, Bologna, Italy.
9. Mersich B, Pinter A Kadar K, Temesvari A, Szentpali Zs, Kollai M. (2006) Carotid elasticity is reduced in patients with Tetralogy of Fallot. 41st Meeting Association for European Paediatric Cardiology, Basel, May 24-27.

11. Köszönetnyilvánítás

Köszönetemet fejezem ki témavezetőmnek, Kollai Márk Professor Úrnak, hogy nyolc éven át vele dolgozhattam. Elmélyült szakmai tudásával, jótanácsaival, kristálytisza, kérlelhetetlen logikájával, éles és sokszor karikírozó kritikájával megalapozta és az évek során töretlenül építette, alakította bennem az igényes kutatói szemléletet, stílust. Emellett bármikor számíthattam őszinte támogatására és jóakarató segítségnyújtására. Hálás vagyok, hogy PhD-éveim alatt a tudományos munka mellett részt vehettem az élettan oktatásában is.

Köszönöm Horváth Tamásnak, kollégámnak, doktorandusz-társamnak és közeli barátomnak azt a sok élményt, amelyet együtt átéltünk a Klinikai Kardiovaszkuláris Laborban. Remélem, hogy a közös munkánk ezzel nem ért véget és a jövőben is egymást kiegészítve valósítjuk meg tudományos terveinket.

Köszönöm Cseh Domonkosnak, Sárközi Adriennek és Nagy Beátának, hogy velük dolgozhattam. Jelenlétükkel olyan légkört, közeget formáltak, amely mind szellemi mind szociális szempontból kimagasló és inspiráló volt.

Köszönöm Mersich Beatrixnak, hogy TDK-s éveim kezdetén példát mutatott kutatói tevékenységével és segített elindulni a tudományos pályán.

Köszönöm Kádár Krisztina főorvosasszonynak, hogy a kiemelkedően lelkiismeretes beteggondozás mellett gyümölcsöző és pótolhatatlan kutatói együttműködést sikerült fenntartanunk, amely már hosszú évek sorára tekinthet vissza.

Köszönöm Dr. Tóth Attilának és a Cardiovascularis Centrumnak az MR-felvételek elkészítését és gondos értékelését.

Ez a munka nem jöhetett volna létre, ha Benyó Zoltán Professor Úr és a Klinikai Kísérleti Kutató-és Humán Élettani Intézet nem támogatja és nem ad otthont neki.

Végül köszönöm családomnak, hozzátartozóimnak, barátaimnak és kollégáimnak, hogy mindvégig szeretettel mellettem álltak.