

Szívelégtelenség komplex vizsgálata és non-farmakológias kezelése

Doktori tézisek

Dr. Hartványoski István

Semmelweis Egyetem

Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető:

Prof. Dr. Merkely Béla Ph.D., D.Sc.
Dr. Sótó Péter Ph.D.

Hivatalos bírálók

Prof. Csanád Miklós, Ph.D., D.Sc.
Dr. Glasz Tibor Ph.D.

Szigorlati bizottság elnöke:

Prof. Dr. Kerényi Tibor Ph.D., D.Sc.

Szigorlati bizottság tagjai:

Dr. Járányi Zsuzsanna Ph.D.
Dr. Szerafin Tamás Ph.D.

Budapest
2012

BEVEZETÉS

A szívelégtelenség mind az Egyesült Államokban, mind világszerte egyre növekvő és súlyosbodó egészségügyi probléma. Csak az Egyesült Államokban 5 millió beteget tartanak nyilván, és évente 550.000 újabb esetet diagnosztizálnak. Ez a betegség állhat 12-15 milliányi orvosi vizit, és 6,5 milliányi kórházi ápolási nap háttérében az Egyesült Államokban. A szívelégtelenségben elhunytak száma állandó emelkedést mutat a terápia folyamatos fejlődése ellenére. Ennek oka részben köszönhető a szívelégtelen betegek számának folyamatos emelkedésének, részben a jobb kezelés során megmentett akut miokardiális infarktuson átesett betegek megjelenésének. A szívelégtelenség döntően az idős emberek betegsége, így a társadalmak elöregedése szintén hozzájárul a szívbetegek számának növekedéséhez. A szívelégtelenség incidenciája 65 éves életkor felett meghaladja az 1%-ot, és a szívelégtelenség miatt kórházba kerülők több mint 80%-a 65 éves kor feletti.

CÉLKITŰZÉSEK

Saját vizsgálatunkkal az volt a célunk, hogy Pauschinger sejtését alapul véve - mely szerint a vírus genomok fokálisan helyezkednek el a miokardiumban - ki tudjuk mutatni, hogy a korábban idiopátiásnak tartott dilatatív kardiomiopátiák háttérében igazából –korábbi kivizsgálással nem igazolt - vírusos fertőzés állt. Azt már előbb igazolták, hogy ha idiopátiás kardiomiopátiás betegek miokardiumában vírusgenom mutatható ki, akkor a kialakult bal szívfél elégtelenség háttérében egy korábban lezajlott virális fertőzés áll. Ha ez igaz, és emellett a vírusok fokálisan helyezkednek el a miokardiumban, akkor az eddigi diagnosztikus protokollok nem megfelelőek: az endomiokardiális biopszia, mivel általában ugyanabból a régióból történik, nem alkalmas mostani formájában a virális eredet kimutatására. Ebből az következhet, hogy sokkal több virális eredetű szívelégtelenség fordulhat elő, és ezek jelentős része nem kerül diagnosztizálásra. A nem diagnosztizált esetekben a vírus perzisztencia bizonyítottan a bal szívfél elégtelenség prognózisát lényegesen rontja. A felismert vírus perzisztencia kezelése ez által a betegek életkilátását javíthatja, így akár a végstádiumú szívelégtelenség, végső soron akár a transzplantáció is elkerülhető lehetne. További lehetőségként merült fel

vizsgálataink során, hogy a szekunder eredetű (iszkémiás, valvuláris, stb.) kardiomiopátiák progresszióját a párhuzamosan jelen lévő vírus genom perzisztálás esetleg gyorsíthatja.

Összefoglalva célunk volt:

1. **Dilatatív kardiomiopátiák háttérében álló vírusos fertőzés diagnosztikájának vizsgálata molekuláris biológiai módszerekkel.**
2. **Újabb vírus típus miokardiális perzisztenciájának igazolása.**
3. **A miokardiumban fokális vírus perzisztencia igazolása.**
4. **A diagnosztikában használt endomiokardiális biopszia specificitásának vizsgálata.**
5. **Az esetleges vírus perzisztencia szerepének vizsgálata szekunder kardiomiopátiák esetében.**

MÓDSZEREK

Betegek és szövetminták

Öt célkitűzésünk igazolására két kísérletsorozatot végeztünk, melyek során transzplantációra kerülő, krónikusan szívelégtelen betegekből - akiknél tehát nem az esetleges akut fertőzés okozza a bal szívfél elégtelenséget - a szívtünetek során explantált szívből próbáltunk vírus genomot izolálni. Az explantált szív 5 különböző régiójából vettünk egyidejűleg mintát, melyekből DNS illetve RNS izolálás után nestedPCR technikával kerestünk típusos vírusszekvenciákat. Első kísérletsorozatunkban 28 betegből vettünk mintát adenovírus3 vizsgálatra, míg második kísérletsorozatunkban 35 beteg mintáit vizsgáltuk vírus lokális perzisztencia szempontból. Az irodalomban korábban igazolt leggyakrabban előforduló RNS vírus: az enterovírus, és a két leggyakrabban előforduló DNS vírus: adeno- és a herpesz- vírus genomjait kerestünk. A mintavételi, vírus kimutatási módszerek a két kísérletsorozatban hasonló módon történtek, ezért ezeket a későbbiekben együttesen írjuk le. Ezzel egyidejűleg perifériás vérmintavétel is történt a szisztémás virális fertőzés

kizárása céljából. A miokardium mintavétel közvetlenül a szív kivétele után történt, műtői steril körülmények között. Ezzel egy időben vérmintát is vettünk a betegek közül. Mintavétel után a szívizom darabokat a felhasználásig $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on tároltuk. A DNS és RNS kinyerés után a vírus genomot nested-PCR technikával amplifikáltuk, majd a pozitív mintákat direkt szekvenáltuk, és az általunk nyert szekvenciákat a National Center for Biotechnology Information (NCBI) Genbank adatbázisban megtalálható vírusszekvenciákhoz hasonlítottuk.

Betegpopuláció az 1. Kísérletsorozatban

24 betegből történt mintavétel (14 dilatatív kardiomiopátia, 2 gyulladós kardiomiopátia, 12 iszkémiás kardiomiopátia). A nemek megoszlása 23 férfi és 5 nőbeteg volt. A betegek átlagéletkora 45.71 ± 13.15 év volt.

Betegpopuláció a 2. kísérletsorozatban

Összesen 35 betegből vettünk mintát, ezek közül 17-nek idiopátiás eredetű dilatatív kardiomiopátiája (DCM-es csoport), míg 18-nek iszkémiás/szekunder eredetű kardiomiopátiája (ISZB-s csoport) volt. A nemek megoszlása 13 férfi és 4 nő volt az idiopátiás csoportban, míg 14 férfi és 4 nő volt az iszkémiás csoportban. Az átlagéletkorok 41,73 és 52,17 év volt az idiopátiás és az iszkémiás csoportban. Kontrollként mindkét kísérletsorozat során az Igazságügyi Intézetben boncolt 20 egészséges, balesetben elhunyt beteg szívizom mintáit használtuk fel. A kutatási tervet a Semmelweis Egyetem Regionális, Intézményi Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága engedélyezte a 68/2005 szám alatt.

Vírus szekvencia meghatározási technikák

A fagyasztott szívizomból történt DNS, illetve RNS kinyerést követően polimeráz láncreakció (PCR) alkalmazásával végeztük az Adenovírus 3 hexon, a Humán Herpesz Vírus 6 alkalin-exonukleáz, továbbá Enterovírus 5' nem-kódoló régiójának sokszorosítását. A reakció érzékenységének és specifitásának érdekében újabb polimeráz láncreakciós lépést iktattunk be az első körben sokszorosított szekvencián belülre tervezett primerpárral (Invitrogen). A PCR

termékeket 1,75 %-os agaróz gélen elektroforézissel ellenőriztük, etídium-bromiddal vizualizáltuk. A kapott fragmens méreteket molekulásúly markerrel hasonlítottuk össze (100 bp létra, BioRad).

Hisztológiai vizsgálat

Az explantált szívizom darabkák hisztológia vizsgálatra történt feldolgozása során a mintákat formaldehidben fixáltuk, majd paraffinba ágyazva 3um vastag szeleteket vágunk. A mintákat haematoxylin-eosin, van Gieson, Azan és Phosphotungstic acid-haematoxylin (PTAH) módszerrel festettük, és Nikon Eclipse E400 fénymikroszkóppal vizsgáltuk. Az explantált szívizom darabok makroszkopikus és mikroszkopikus vizsgálata különböző súlyosságú hipertrófiát igazolt a szívizomban és a miocitákban. Ezzel egyidejűleg a bal kamra falának fokális elvékonyodása volt kimutatható, az infarktuszok területén extenzív intersticiális fibrózissal, és diffúz epikardiális koronária betegséggel. Az iszkémiás csoportba tartozó betegeknél nem lehetett gyulladós infiltrációt kimutatni a miokardiumban.

Statisztikai analízis

Az idiopátiás DCM, az iszkémiás és a kontroll mintákban mért vírus perzisztencia gyakoriságok közötti szignifikáns különbségek meghatározásához Fisher-féle egzakt tesztet alkalmaztunk. A szignifikancia szintet 5 %-nak választottuk.

EREDMÉNYEK

2005 novembere óta végeztünk folyamatos mintagyűjtést. Első kísérletsorozatunkban 28 betegből levett minta feldolgozását végeztük, melynek során adenovírus 3 szekvencia kimutatást végeztünk. A 28 betegnél 14 esetben dilatatív kardiomiopátia, 2 esetben gyulladós etiológia, 12 esetben iszkémiás eredet szerepelt a szívelégtelenség kóroki tényezőjeként. 7 betegnél találtunk pozitív adenovírus 3 mintát a miokardiumban. A 7 beteg közül egynél volt gyulladós, kettőnél iszkémiás eredet, míg a maradék 4 betegnél dilatatív kardiomiopátia.

Második kísérletsorozatunk alkalmával 35 szívátültetésre kerülő krónikus szívelégtelenségben szenvedő betegből explantált szív miokardiumából történt mintavétel: eddig egyedülálló módon a jobb és bal kamra összesen 5 különböző régiójából (jobb kamra antero-szeptális, jobb kamra posztero-szeptális, bal kamra anterior, bal kamra poszterior és a bal kamra csúcsi területeiből). A levett vérmintákból a laborvizsgálatok nem mutattak akut fertőzésre utaló értékeket, ezért kizártuk, hogy a kapott eredmények között álpozitív eredmény lenne.

Az alábbi táblázat tartalmazza a kutatásban résztvevő betegcsoportok adatait. Az egyes csoportok között az ejekciós frakcióban és az átlagéletkorban nincs szignifikáns különbség.

Preop.EF(%): Műtét előtti ejekciós frakció

SD: standard deviation (átlagos eltérés)

	DCM-es csoport	ISZB-s csoport	Kontroll csoport
Betegszám	17	18	20
Nem (F/N)	13/4	14/4	13/7
Átlagéletkor (év±SD)	41,73±11,68	52,17±6,68	45,9±10,28
Preop. EF (%)	25,57	27,18	n.a.

Összesen 175 miokardium mintát vizsgáltunk 17 DCM-es és 18 iszkémiás szívelégtelen betegtől, 100 mintát 20 kontroll betegtől, valamint 35 vérmintát. Összesen 10 pozitív régiót találtunk adenovírus DNS-re, és egy pozitív régiót herpeszvírus DNS-re 7 betegnél. A 7 beteg közül 5 tartozott az idiopátiás DCM csoportba, és 2 az iszkémiás csoportba. Nem találtunk egyetlen pozitív enterovírus régiót egyetlen betegcsoportban sem. Az összes elvégzett vérminta vizsgálat

negatív eredménnyel zárult, és nem találtunk egyetlen pozitív mintát a kontroll csoportban sem.

Pozitív vírus genom eredmények

Betegek azonosítója	Jobb Kamra Antero-Szeptális	Jobb Kamra Posztero-Szeptális	Bal Kamra Anterior fal	Bal Kamra Poszterior fal	Bal Kamra Apex
Idiopátiás DCM diagnózisú betegek (n=17)					
Adenovírus minták					
5.	pozitív				
13.	pozitív			pozitív	
16.	pozitív	pozitív	pozitív		
17.		pozitív			
18.	pozitív				
Herpeszvírus minták					
13.					pozitív
Enterovírus minták					
Nincs pozitív minta					

Betegek	Jobb Kamra	Jobb Kamra	Bal	Bal	Bal
---------	------------	------------	-----	-----	-----

azonosítója	Kamra Antero- Szeptális	Posztero- Szeptális	Kamra Anterior fal	Kamra Poszterior fal	Kamra Apex
Iszkémiás DCM diagnózisú betegek (n=18)					
Adenovírus minták					
11.			pozitív		
28.					pozitív
Herpesvírus minták					
	Nincs pozitív minta				
Enterovírus minták					
	Nincs pozitív minta				
Kontroll csoport (n=20)					
Adenovírus minták					
	Nincs pozitív minta				
Herpesvírus minták					
	Nincs pozitív minta				
Enterovírus minták					
	Nincs pozitív minta				

A táblázatban az egyes betegcsoportokban talált vírus genom pozitív eredményeink láthatók adeno- herpesz- és enterovírus vizsgálataink során.

Az idiopátiás DCM-es csoport és a kontroll csoport összehasonlításakor szignifikánsan nagyobb valószínűséggel fordult elő pozitív minta az idiopátiás DCM-es csoportban, mint a kontroll csoportban ($p=0,014\%$). Az iszkémiás és a kontroll csoport összehasonlításakor ugyanakkor nem találtunk szignifikáns különbséget a pozitív minták előfordulásának gyakoriságában ($p=0,21\%$).

MEGBESZÉLÉS

1. Dilatatív kardiomiopátiák háttérben álló vírusos infekció diagnosztikájának vizsgálata molekuláris biológiai módszerekkel.

Alapvető célunk a kísérletsorozataink megtervezésénél az volt, hogy a nemzetközi irodalomban mára már általánosan elfogadott molekuláris biológiai módszereket használva kutassunk transzplantációra kerülő betegek szívelégtelenségének esetleg nem kimutatott virális eredete után. A PCR és nested-PCR technikák a jelenlegi legpontosabb vírus genom kimutatást teszik lehetővé. Az első kísérletsorozatunkkal kapcsolatban az első és legszembetűnőbb eredményünk az volt, hogy az irodalomban leggyakoribb enterovírusból nem találtunk egyetlen pozitív mintát sem. Erre magyarázatot adhat az adeno- és enterovírusok eltérő patomechanizmusa. Enterovírus eredetű szívelégtelenségnél a kardiomiopátia kialakulásához vírus perzisztencia kell, ugyanakkor adenovírus esetében elég a vírus okozta indukció, a vírus további jelenléte nem szükséges. Ebből az következik, hogy enterovírusok esetén biopsziával könnyen kimutatható a virális eredet, így ezen betegek megfelelő terápiával nem jutnak el transzplantációig.

2. Újabb vírus típus miokardiális perzisztenciájának igazolása.

Korábbi vizsgálatok már igazolták az adenovírus 2-es és az adenovírus 5-ös típusának etiológiai szerepét miokarditisekben, és dilatatív kardiomiopátiában. Első kísérletsorozatunkkal az adenovírus 3-as típusának hasonló szerepét kutattuk. Ez a vírus alcsoport gyakran okoz felső légúti infekciót gyermekekben és fiatal felnőttekben. A vizsgált 28 betegünk negyedében (7 esetben) találtunk adenovírus 3 pozitív miokardium mintát: 4 esetben dilatatív kardiomiopátiás, egy esetben

gyulladásos, és két esetben iszkémiás eredetű szívelgtelen betegnél. Ezzel igazoltuk e vírus perzisztálását a miokardiumban, vagyis igazoltuk ennek a vírus alcsoportnak lehetséges etiológiai szerepét szívelgtelenségben.

3. A miokardiumban fokális vírus perzisztencia igazolása.

Második kísérletsorozatunkban összesen 175 transzplantáltakból vett minta és 100 kontroll minta elemzését végeztük. A 175-ből 11 (6.3 %) volt pozitív eredményű: 10 adeno- és 1 herpesz-vírus pozitivitással. A kontroll mintákban nem találtunk vírus genom előfordulást. Alapvető célunk az volt, hogy az esetleges vírus genomok fokális előfordulását igazoljuk. Adenovírusnál a 7 vírus pozitív betegnél egyetlen esetben sem volt mind az 5 vizsgált régió egyszerre pozitív. Egyetlen betegnél volt az 5-ből 3, és egy másik betegnél az 5-ből 2 régió egyidejűleg pozitív. Adenovírusnál tehát kijelenthetjük, hogy mind az idiopátiás, mind az iszkémiás csoportban a vírus genom előfordulása fokális jelleget mutat. Herpesz-vírusnál csak egyetlen pozitív mintát találtunk a 13. számú idiopátiás betegnél egyidejű adenovírus pozitivitással. Ebből az egy esetből csak sejthetjük, hogy itt is fokális előfordulás lehet, ezt azonban biztonsággal nem mondhatjuk ki. Tekintettel arra, hogy enterovírus genomot nem találtunk, ezért ennek a vírusnak a miokardiumon belüli eloszlására nem következtethetünk eredményeink alapján.

4. A diagnosztikában használt endomiokardiális biopszia specificitásának vizsgálata.

Szintén figyelemre méltó az a tény, mely szerint az idiopátiás esetek több mint 30%-ban volt adenovírus kimutatható, miközben e betegeknél korábban virális etiológia az elvégzett endomiokardiális biopszia után sem jött szóba. Ismert, hogy az endomiokardiális biopszia mintavételi helye rutinszerűen a jobb pitvar szeptuma. Az endomiokardiális biopszia specificitását úgy próbáltuk meg vizsgálni, hogy a jobb kamra szeptum területét anterior és poszterior részre osztottuk, és mindkét régióból vettünk mintát. A eredményekből látszik, hogy az 5 idiopátiás csoportba tartozó pozitív esetben csak 1 betegnél volt a szeptum mindkét régiója pozitív. Vagyis az endomiokardiális biopszia során vett egyetlen minta csak az esetek negyedében adhat 100% biztonsággal pontos pozitív

eredményt. Az a tény ugyanakkor, hogy ezen idiopátiás esetekben minden pozitív betegnél volt valamilyen jobb kamra szeptum pozitivitás arra enged következtetni, hogy nagy valószínűséggel az összes pozitív esetet ki lehet szűrni megfelelő jobb kamrai mintavétel sorozattal. A fentiekből az következik, hogy nem elég csak egyetlen mintavételre hagyatkozni endomiokardiális biopszia során, meg kell azt próbálni célzottan több régióból venni. Ugyanakkor felmerül a molekuláris biológiai vizsgáló módszerek rutinszerűvé tételének szükségessége is.

5. Az esetleges vírus perzisztencia szerepének vizsgálata szekunder kardiomiopátiák esetében.

Külön ki kell emelnünk a két adenovírus pozitív esetet az iszkémiás csoportban. Az adenovírus ebben a betegcsoportban is fokálisan helyezkedett el. Érdekes megemlíteni, miszerint itt csak a bal kamrai régiókban volt pozitívitas. Tekintettel a tisztázott iszkémiás etiológiára, ezen betegeknél fel sem merült, hogy vírusra vizsgálják a szívizomzatot. Ugyanakkor e két eset igazolja, hogy ebben a betegcsoportban is előfordulhat adenovírus infekció. Felmerül a kérdés, vajon a vírus infekció felgyorsítja-e, az egyéb etiológiájú szívelgtelenség progresszióját. Ennek kimondására azonban jelenleg nem áll elég adat rendelkezésünkre, további kutatásokat tesz szükségessé. Ha sikerül igazolni, akkor ebben a betegcsoportban is felmerülhet a vírus genom szűrése, és pozitív esetben a vírus eradikáció szükségessége.

KÖVETKEZTETÉSEK

A klinikai vizsgálatunk alapvető újítása a mintavétel módja volt, melynek segítségével végstádiumú szívbeteg transzplantáció során explantált szívének öt különböző topológiájú helyéről vettünk szívizommintákat. Olyan kardiopikus vírusokat akartuk kimutatni, melyek felelőssé tehetőek a dilatatív kardiomiopátia kialakulásáért. Nekünk is sikerült kimutatnunk, hogy az adenovírusok képesek perzisztálni szívtranszplantációra kerülő betegek miokardiumában, sőt egy újabb vírus alcsoport, az adenovírus 3 miokardiális perzisztálásáról is először számoltunk be.

Igazoltuk továbbá, hogy az adenovírus genom fokális perzisztencia mintázatot mutat. Egyetlen adenovírus pozitív beteg esetében sem volt az összes szívizom minta pozitív. Az egy időben levett vérminták egyik esetben sem voltak pozitívak, kizárva így az egyidejűleg meglévő akut vírusinfekció okozta álpozitív eredmény lehetőségét a miokardiumban. Ezek alapján az eredményeink azt igazolták, hogy az adenovírus fokális perzisztenciát mutat transzplantációs betegcsoportunkban, alátámasztva Pauschinger fokális perzisztencia elméletét. Herpesz-vírusra is fokális jellegű perzisztenciát találtunk, de egyetlen pozitív eredmény alapján nem vonhatunk még le alapvető következtetéseket.

Annak ellenére, hogy az irodalomban az enterovírus szerepel az egyik leggyakoribb etiológiai tényezőként vírus indukálta kardiomiopátiában, betegcsoportunkban egyetlen pozitív enterovírus mintát sem találtunk. Úgy véljük, ennek hátterében az állhat, hogy az enterovírusok esetében a miokardium károsodás kialakulásához folyamatos vírus jelenlét szükséges, a szív összes szegmensében. Ebben az esetben korábbi endomiokardiális biopsziákkal a vírusos eredet kimutatható volt, ezért ezek a betegek nem kerültek be a mi betegcsoportunkba.

Kindermann és munkatársai igazolták, hogy akut miokarditisz esetében az adenovírus jelenléte, illetve kimutathatósága nem függ össze a klinikai kimenetellel, vagyis nincs szükség vírus genom kimutatás vizsgálatra szívizomból akut miokarditisz esetén. Ezek a tények azt igazolják, hogy miokardium károsodás szempontjából nem az adenovírus jelenléte számít az akut fázisban, hanem a vírus

hosszú-távú perzisztenciája a kulcstényező. Bármilyen antivirális vagy immunszuppresszív kezelés beállítása előtt alapvető fontosságú annak eldöntése, hogy akut virális infekcióval állunk szemben celluláris infiltrációval, vagy ártalmatlan látens virális perzisztenciával celluláris infiltráció nélkül. Mindezek alapján ismételt vírus kimutatásra, illetve kontroll endomiokardium biopsziából történt immunhisztológiára lehet szükség akár több hónappal az akut miokarditisz lezajlása után is.

A beteganyagunkban előforduló magas arányú (>30 %) - a korábbi negatív minták ellenére - pozitív adenovírus előfordulás felhívhatja a klinikusok figyelmét a csak egy alkalommal végzett endomiokardiális biopszia alacsony szenzitivitására. A rutin gyakorlat szerint az endomiokardiális biopsziákat a jobb kamra szeptumból vesszük, ezért vizsgálatunk során a jobb kamra szeptumát is két – anterior, poszterior - félre osztottuk mintavételi régiók szempontjából, hogy a szeptumon belül esetlegesen előforduló szubregionális vírus genom eloszlást is kimutathassuk, mely vizsgálatainkban igazolódott is. Megállapíthatjuk tehát, hogy az egyszeres endomiokardiális mintavétel nem elégséges a vírus perzisztencia kizárására. Ugyanakkor a talált adenovírus pozitív mintázat alapján –minden pozitív betegnél volt jobb kamrai pozitív minta is - azt is kijelenthetjük, hogy a jobb kamrai mintavételi hely megfelelő, csak a mintavétel számát kell emelni.

Külön ki kell emelni az iszkémiás betegcsoportban előforduló két adenovírus pozitív beteget. Tekintettel az ismert iszkémiás etiológiára, ezeknél a betegeknél nem volt vírus perzisztencia vizsgálat transzplantációt megelőzően. Ezen pozitív esetek felvetik azt az elméletet, hogy az esetleges vírusinfekció szerepet játszhat az iszkémiás eredetű szívelégtelenség progressziójában, a betegek állapotának romlásában. További vizsgálatok szükségesek annak eldöntéséhez, hogy vírusinfekciók szerepet játszhatnak-e szekunder eredetű kardiomiopátiák végstádiumú szívelégtelenségbe való átalakulásában. Tisztázandó kérdés továbbá, hogy az ebben a betegcsoportban az esetleges vírus perzisztencia esetén elvégzett vírus eradikáció hatásosan tudja-e megelőzni a végstádiumú szívelégtelenség kialakulását.

Az adenovírus pozitív betegek nem csak diagnosztikai, hanem terápiás jelentőséggel is bírhatnak. Kühl és munkatársai igazolták, hogy a vírus

perzisztencia ronthatja a kimenetelt idiopátiás bal kamra elégtelenségben. Újabb vizsgálatok azt mutatták, hogy interferonnal végzett vírus eradikáció esetleg gyengítheti az entero- illetve adenovírus eredetű kardiomiopátia klinikai konzekvenciáit. Az akut miokarditiszben végzett interferon terápia hatásossága továbbra is kétséges.

Összességében az adenovírusok esetében erős evidenciákkal rendelkezünk a vírus fokális perzisztenciájára vonatkozóan. Ismételt és többszörös mintavételek javasoltak a jobb kamra szeptumából a korábban lezajlott vírusos miokarditisz után a vírus perzisztencia kimutatására, valamint az álnegatív eredmények kiküszöbölésére.

ÖSSZEFOGLALÁS

A WHO statisztikája szerint az évente diagnosztizált szívelégtelen betegek 25 %-a dilatatív kardiomiopátiában szenved, amely 60 000 új beteget jelent Európában. Endomiokardiális biopsziával csak az esetek kevesebb, mint 30 %-ban sikerült virális eredetet kimutatni, míg egyes kutatások szerint ez az arány elérheti a 60 %-t is. Korábbi kutatások már igazolták egyes virális infekciók és a dilatatív kardiomiopátia közötti összefüggéseket. A vírus genomok jelenléte felgyorsíthatja a szívelégtelenség kialakulását, így a pontos és mielőbbi vírus perzisztencia diagnosztizálása megelőzheti a végstádiumú szívelégtelenség kialakulását. A virális etiológia igazolására a jobb kamrából végzett endomiokardiális biopszia vizsgálatokat használnak. Irodalmi adatok szerint bizonyos vírusinfekciókat követően a víruspartikulumok fokálisan perzisztálhatnak a miokardiumban, ezért a hagyományosan egy helyről történt endomiokardiális biopszia során nem kerülnek bele a vizsgált mintába, ennek következtében számos esetben álnegatív eredményt kaphatunk.

A mintavételi hibák kivizsgálására szisztematikus prospektív vizsgálatot végeztünk szívtranszplantáción átesett betegeknél, melynek során transzmurális miokardium mintákat vettünk szívtranszplantációs recipiensek explantált szívéből. A miokardiumban entero-, adeno-, és herpeszvírus genomokat próbáltunk kimutatni, valamint szövettani vizsgálatot végeztünk.

Összesen 175 miokardium mintát vizsgáltunk transzplantációra került betegekből, és 100 mintát kontroll csoportként 20 egészséges elhunyt betegből. Hét vizsgált betegnél találtunk pozitív vírusmintát: összesen 10 pozitív minta adenovírusra, és 1 pozitív minta herpeszvírusra. Nem találtunk a vizsgált minták között egyetlen enterovírus pozitív eredményt sem. Az adenovírus előfordulása esetén igazoltuk a fokális mintázatot.

A fokális adenovírus perzisztenciát igazoló eredményeink magyarázhatják a vírus mediált végstádiumú szívelégtelenségben tapasztalt álnegatív endomiokardiális biopszia eredményeket. Ezek alapján a szívelégtelen betegek kivizsgálásakor ismételt, és többszöri mintavételek javasoltak endomiokardiális biopszia során.

TÉMÁVAL ÖSSZEFÜGGŐ KÖZLEMÉNYEK LISTÁJA

Hartyánszky I Jr, Tatrai E, Laszik A, Hubay M, Szelid Z, Acsady G, Szabolcs Z, Merkely B, Horkay F, Sotonyi P
Patchy myocardial pattern of virus sequence persistence in heart transplant recipients-possible role of sampling error in the etiology.
TRANSPLANTATION PROCEEDINGS 43:(4) pp. 1285-1289. (2011)
IF: 1.005* [WoS link](#) / [Pubmed abstract](#) / [DOI](#) /

Enikő Tatrai, István Hartyánszky Jr, András Lászik, György Acsády, Péter Sóttonyi, Márta Hubay
The Role of Viral Infections in the Development of Dilated Cardiomyopathy.
PATHOLOGY & ONCOLOGY RESEARCH 17: pp. 229-235. (2011)
IF: 1.483* [Pubmed abstract](#) /

Tatrai E, ifj Hartyánszky I, Lászik A, Hubay M, Acsády Gy, Sóttonyi P
Víruskimutatás molekuláris biológiai vizsgálattal cardiomyopathiás betegek szívizommintáiból.
ORVOSI HETILAP 48: pp. 2275-2278. (2007)

EGYÉB KÖZLEMÉNYEK LISTÁJA

Krepuska M, Sotonyi P, Csobay-Novak C, Szeberin Z, Hartyánszky I, Zima E, Szilagyai N, Horkay F, Merkely B, Acsady G, Tekes K
Plasma nociceptin/orphanin FQ levels are lower in patients with chronic ischemic cardiovascular diseases-A pilot study.
REGULATORY PEPTIDES 163:(1-3) pp. 1-5. (2011)
IF: 2.473* [Pubmed abstract](#) /

Eniko Tatrai, Katalin Bedi, Ilona Kovalszky, Istvan Hartyánszky, Andras Laszik, Gyorgy Acsady, Peter Sotonyi, Marta Hubay
No mutation but high mRNA expression of Coxsackie-Adenovirus Receptor was observed in both dilated and ischemic cardiomyopathy.
FORENSIC SCIENCE INTERNATIONAL 212: pp. 47-50. Paper
10.1016/j.forsciint.2011.05.010. (2011)
IF: 1.821*

Hartyánszky I, Tóth A, Veres G, Berta B, Zima E, Szabolcs Z, Acsády Gy, Merkely B, Horkay F
Successful surgical restoration of a giant immature left ventricular aneurysm with computer assisted ventricle engineering.
INTERVENTIONAL MEDICINE & APPLIED SCIENCE 2:(2) pp. 66-69. (2010)

Szabolcs Z, Huttli T, Szudi L, Bartha E, Veres G, Balazs G, Hartyánszky I
Aortic root reconstruction in a nine-year-old child: a case report.
JOURNAL OF HEART VALVE DISEASE 18:(2) pp. 220-222. (2009)
IF: 1.033 [Pubmed abstract](#) /

Szabolcs Z, Huttli K, Laczko A, Daroczi L, Huttli T, Paulovich E, Hartyánszky I
Acute type A aortic dissection complicated by aortic stent graft collapse.
ANNALS OF THORACIC SURGERY 87:(4) pp. 1279-1281. (2009)
IF: 3.644 [Pubmed abstract](#) /

Hartyánszky I, Veres G, Huttli T, Moravcsik E, Kayser S, Daroczi L, Vida K, Galffy I, Szudi L, Szabolcs Z
[Osteosynthesis with plates for full sternal dehiscence (Titanium Sternal Fixation System Synthes) -- first use in Hungary].
MAGYAR SEBÉSZET 62:(2) pp. 67-70. (2009)

Friedrich O, Moravcsik E, Gyongy T, Huttli T, Hartyánszky I, Petrohai A, Bodor E
[Early complications and their treatment after heart transplantation in Hungary-- experience of the first 16 years].
ORVOSI HETILAP 150:(1) pp. 5-10. (2009)

Hartyánszky I, Ablonczy L, Bodor E, Hartyánszky I Jr, Bodor G, Mihályi S, Sági E, Héthársi B, Szatmári A
[Role of heart transplantation in pediatric heart surgery. The first successful pediatric heart transplantation in Hungary].
ORVOSI HETILAP 149:(22) pp. 1035-1037. (2008)

Szabolcs Z, Moravcsik E, Huttli T, Hartyánszky I, Apor A, Bartha E, Kertai M, Bodor E
[To the margin of the one hundredth Hungarian heart transplantation: an analyzing review].
MAGYAR SEBÉSZET 60:(1) pp. 475-480. (2007)

Huttli T, Kassai I, Hartyánszky I, Daroczi L, Friedrich O, Szephelyi K, Szabolcs Z
[Successful cardiac surgical removal of migrated Kirschner wires used for fixation of the surgical neck of the humerus].
MAGYAR SEBÉSZET 60:(5) pp. 267-269. (2007)

Hartyánszky I Jr, Szabolcs Z, Bartha E, Moravcsik E, Gyongy T, Huttli T, Kovacs E, Pocze B, Bodor E
[Modified Jatene operation for the repair of left ventricle aneurysm].
MAGYAR SEBÉSZET 56:(6) pp. 234-238. (2003)

Soos P, Juhasz-Nagy A, Ruskoaho H, Hartyánszky I, Merkely B, Toth M, Horkay F
Locally different role of atrial natriuretic peptide (ANP) in the pericardialfluid.
LIFE SCIENCES 71:(21) pp. 2563-2573. (2002)
IF: 1.824 [Pubmed abstract](#) / [Teljes dokumentum](#) /
Folyóiratcikk/Szaccikk/Tudományos
Független idéző: 11 Fügőő idéző: 2 Összesen: 13

Szabolcs Z, Bartha E, Gellér L, Hartyánszky I jr, Minorics Cs, Moravcsik E, Hüttli T, Szabó T, Bodor E
Műbillentyű-endocarditis sebészki kezelésével szerzett tapasztalataink.
ORVOSI HETILAP 142:(35) pp. 1907-1914. (2001)
Folyóiratcikk/Szaccikk/Tudományos
Független idéző: 1 Összesen: 1

Kovacs E, Szabolcs Z, Gyongy T, Hartyánszky I, Huttli T, Matko I, Moravcsik E, Bodor E
[Coronary artery bypass grafting without extracorporeal circulation].
MAGYAR SEBÉSZET 54 Suppl: pp. 41-46. (2001)
[Pubmed abstract](#) /

Horkay F, Hartyánszky I, Moravcsik E, Gyongy T, Szabolcs Z, Hüttli T, Kovács E, Bodor E
[Teljes myocardium revascularisatio coronaria endarterectomia segítségével, tapasztalataink 1991-1998 között].
CARDIOLOGIA HUNGARICA 30:(1) pp. 3-7. (2001)

KÖSZÖNETNYÍLVÁNÍTÁS

Legelőször is hálával tartozom Bodor Elek Professzor Úrnak, aki elindított a szívsebészet rögzös útján, és aki először hívta fel figyelmemet arra, hogy a sebészet mellett a kutatásra is megfelelő hangsúlyt fektessek.

Hálával tartozom Szüleimnek, akik először hívták fel figyelmemet arra, hogy a sebészet és a kutatás mellett a családomra is megfelelő hangsúlyt fektessek.

Köszönet szakmai vezetőimnek (Prof. Acsády György Ér-, és Szívsebészeti Klinika igazgatója; Dr. Szabolcs Zoltán Városmajori Szívsebészet vezetője; Prof. Horkay Ferenc Szívsebészeti Klinika igazgatója), akik mindenkor lehetővé tették, hogy kutatásaimnak teret és időt kapjak.

Hálásan köszönöm Sótonyi Péter Professzor Úrnak támogató segítségét, mely nélkül munkám elképzelhetetlen lett volna.

Hálásan köszönöm Szabó Zoltán Professzor Úrnak mindig támogató atyai irányítását.

Külön köszönet témavezetőimnek, Merkely Béla Professzor Úrnak és Dr. Sótonyi Péter barátomnak, hogy idejüket és energiájukat nem kímélve segítettek.

Köszönöm Dr. Lászik Andrásnak, Dr. Hubay Mártának és Tátrai Enikőnek, hogy a munkánk oroslánrészét kitevő víruskimutatókat elvégezték.

Köszönöm szívsebész kollégáim, és a Szívsebészeti Klinika minden dolgozójának támogatását és technikai segítségét.

Végül és leginkább köszönet feleségemnek, aki olyan szerető és nyugodt környezetet biztosított bármilyen körülmények között is, melyek nélkül nemcsak munkám, de létezésem is elképzelhetetlen lett volna.