

A copeptin és a fikolin-3 prognosztikai szerepének elemzése szívelégtelenségben: öt éves prospektív kohorsz vizsgálat.

Doktori értekezés

Dr. Pozsonyi Zoltán Imre

Semmelweis Egyetem

Elméleti orvostudományok Doktori Iskola



Konzulens: Dr. Prohászka Zoltán, MTA doktora, egyetemi tanár

Hivatalos bírálók:

Dr. Farsang Csaba, MTA doktora, főorvos

Dr. Sármán Beatrix, Ph.D, egyetemi adjunktus

Szigorlati bizottság elnöke:

Dr. Pénzes István, MTA doktora, egyetemi tanár

Szigorlati bizottság tagjai:

Dr. László Zoltán Ph.D, főorvos,

Dr. Kiss Orsolya, Ph.D, egyetemi adjunktus

Dr. Tislér András, Ph.D, egyetemi docens

Budapest, 2015

Tartalomjegyzék

Tartalomjegyzék.....	1
1.Rövidítések jegyzéke.....	4
2. Bevezetés.....	6
2.1. A szívelégtelenség definíciója, prevalenciája.....	6
2.2. A szívelégtelenség patofiziológiája.....	7
2.3. A szívelégtelenség prognózisa, prognosztikai markerek.....	10
2.4. A szívelégtelenség kórlettanának inflammációs és néhány hormonális vonatkozása.....	12
2.4.1. Szívelégtelenség és a RAAS aktiváció.....	12
2.4.2. Natriuretikus peptidek.....	12
2.4.3. Vazopresszin.....	13
2.4.3.1. Vazopresszin és képződése.....	13
2.4.3.2. A vazopresszin elválasztás szabályozása.....	14
2.4.3.3. A vazopresszin fiziológiás hatásai.....	16
2.4.3.4. A vazopresszin és copeptin kóros állapotokban.....	16
2.4.3.5. A vazopresszin szívelégtelenségben.....	17
2.4.3.5.1. A vazopresszin, illetve copeptin klinikai, prognosztikai jelentősége szívelégtelenségben.....	17
2.4.3.5.2. A vazopresszin antagonisták terápiás felhasználásának lehetőségei szívelégtelenségben.....	18
2.5. A szívelégtelenség inflammációs megközelítése.....	19
2.5.1. Endotoxin hipotézis.....	20
2.5.2. Inflammáció és neurohormonális aktiváció.....	20

2.5.3. Miokardium károsodás okozta immunaktiváció és a természetes immunválasz.....	21
2.5.3.1. Szívbetegség és a TLR rendsze.....	21
2.5.3.2. A komplementrendszer és szerepe szívelégtelenségben.....	22
2.6. Szívelégtelenség és vesefunkció.....	26
2.6.1. Szívelégtelenség és a karbamid nitrogén.....	27
3. Célkitűzések.....	29
4. Módszerek.....	31
4.1. Betegek.....	31
4.2. Laboratóriumi módszerek.....	32
4.2.1. Copeptin mérése.....	32
4.2.2. NT-proBNP mérése.....	33
4.2.3. TNF- α és IL-6 citokinek mérése.....	34
4.2.4. Egyéb laboratóriumi mérések.....	34
4.2.5. Komplementrendszer laboratóriumi vizsgálata.....	34
4.3. Statisztikai analízis.....	35
5. Eredmények.....	37
5.1. A copeptinre vonatkozó eredmények.....	37
5.1.1. A copeptin szint és a mortalitás összefüggésének elemzése szívelégtelenségben.....	38
5.1.2. Copeptin szint összefüggése a klinikai, laboratóriumi és echokardiográfiás paraméterekkel.....	44
5.2. A komplementrendszer lektin út komponensek szerepének vizsgálata a szívelégtelenség pathomechanizmusában.....	45
5.2.1. A csökkent fikolin-3 szinttel kapcsolatot mutató változók azonosítása szívelégtelenségben.....	47
5.2.2. A fikolin-3 szint és az 5 éves mortalitás közötti kapcsolat vizsgálata szívelégtelenségben.....	51

6. Megbeszélés.....	54
6.1. A copeptin prognosztikai szerepe.....	54
6.2. Copeptin szinttel összefüggésben álló paraméterek.....	56
6.2.1. Copeptin és a karbamid nitrogén.....	57
6.2.2. A copeptin szérum szintjét befolyásoló non-ozmotikus stimulusok.....	58
6.2.3. Copeptin és IL-6.....	59
6.3. A komplementrendszer lektin útja és a krónikus szívelégtelenség.....	60
7. Következtetések.....	65
8. Összefoglalás.....	67
9. Summary.....	68
10. Irodalomjegyzék.....	70
11. Publikációk jegyzéke.....	84
11.1. A disszertációhoz kapcsolódó közlemények.....	84
11.2. A disszertációtól független közlemények.....	84
12. Köszönetnyilvánítás.....	87

1. Rövidítések jegyzéke

ACE: angiotenzin konvertáló enzim

ACTH: adrenokortikotróp hormon

ANP: Atriális natriuretikus peptid

AVP: Arginin-vazopresszin

BNP: B-típusú natriuretikus peptid

BKEF: bal kamrai ejekciós frakció

C3: Complement component 3, a komplementrendszer 3-as komponense

C4: Complement component 4, a komplementrendszer 4-es komponense

CN: karbamid nitrogén

CNP: C-típusú natriuretikus peptid

CRP: C-reaktív protein

CRT: cardiac resynchronization therapy, reszinkronizációs kezelés

DAMP: Damage-associated molecular pattern molecules, sérülés asszociált molekuláris mintázat

DT: decelerációs idő

EF: Ejekciós frakció

E hullám: mitrális beáramlási görbe koradisztolés hulláma

GFR: Glomeruláris filtrációs ráta

GOT: Glutamát-oxálacetát transzamináz

GPT: Glutamát-piruvát transzamináz

HFPEF: Heart failure with preserved ejection fraction, szívelégtelenség megtartott ejekciós frakcióval

HFREF: Heart failure with reduced ejection fraction, szívelégtelenség csökkent ejekciós frakcióval

ICD: implantable cardioverter-defibrillator, implantálható kardioverter defibrillátor

IL-1 β : Interleukin1- β

IL-6: Interleukin-6

IVC: inferior vena cava

ISZB: iszkémiás szívbetegség

MAC: membrane attack complex

MBL: Mannóz binding lektin, mannóz kötő lektin

MCV: mean corpuscular volume, átlagos vörösvértest térfogat

NSTEMI: Nem ST elevációs miokardiális infarktus

NYHA: New York Heart Assotiation

NT-proBNP: B-típusú natriuretikus peptid N terminálisa

OVLT: Organum vasculosum laminae terminalis

RDW: Red blood cell distribution width, vörösvértest térfogat megoszlási szélesség

SFO: Subfornical organ, szubfornikális szerv

STEMI: ST elevációs miokardiális infarktus

TCC: Terminális komplement komplex

TNF- α : Tumor nekrosis faktor α

V1, 2,3: Vazopresszin 1, 2, illetve 3 receptora

2. Bevezetés

2.1. A szívelégtelenség definíciója, prevalenciája

A krónikus szívelégtelenség gyakori betegség, mely az életminőséget jelentősen rontja, a halálozást növeli, valamint óriási terhet tesz a társadalom vállára (1). A fejlett országokban a szívelégtelenség előfordulása a teljes lakosság körében 1-2%, míg 70 éves kor felett eléri a 10 százalékot (2). Definíció szerint a szívelégtelenség olyan állapot, melyben a szív, annak strukturális, vagy funkcionális károsodása miatt nem, vagy csak emelkedett töltőnyomás árán tudja a szervezet számára szükséges oxigént továbbítani (1). A klinikum oldaláról közelítve azonban a szívelégtelenséget leírhatjuk olyan betegségként, mely típusos panaszok (terheléses nehézlégzés, orthopnoe, gyengeség, lábdagadás) és tünetek (tág juguláris vénák, pulmonális pangás fizikális és röntgen jelei, alsó végtagi ödéma, balra helyezett szívcsúcslökés) formájában jelentkezik, háttérében pedig a szív károsodott működését tudjuk kimutatni(1). Nehézséget jelent azonban, hogy ezek a tünetek ugyan típusosak, de nem specifikusak, valamint hogy egy részük -például a vízretenció- a kezelés hatására gyorsan szűnnek (3). Ezért mind a klinikai perspektívából, mind a patofiziológiai okok és folyamatok megértése szempontjából kiemelkedően fontos a háttérben álló szívbetegség kimutatása. Ennek alapja az echokardiográfiás vizsgálat (4). A szívelégtelen betegek felének a bal kamrája tág, a bal kamra ejekciós frakció pedig csökkent. Ezt a klinikai entitást régebben szisztolés szívelégtelenségnek, mai terminológia szerint pedig csökkent ejekciós frakcióval járó szívelégtelenségnek, angol nomenklatúrával "heart failure with reduced ejection fraction"-ként (HFREF) nevezzük meg. Háttérben leggyakrabban iszkémiás szívbetegség, dilatatív kardiomiopátia, alkoholfogyasztás, lezajlott vírusinfekció, kemoterápiás gyógyszerek alkalmazása, genetikai ok áll, de gyakran idiopátiás (5). A megtartott bal kamrai ejekciós frakcióval járó szívelégtelenség (HFPEF), a különböző billentyűbetegségek, tachy-, és bradycardiával járó ritmuszavarok szintén szívelégtelenséghez vezetnek .

Klinikai szempontból heveny és krónikus szívelégtelenségről beszélhetünk. Amennyiben a betegnek volt már korábban szívelégtelenségre jellemző panasz tünete, de aktuálisan panaszmentes, vagy panaszai nem romlanak, azaz "stabil", krónikus

szívelégtelenségről beszélünk. Azokat a betegeket, akik a szívelégtelenségre jellemző panaszokat, tüneteket nem mutatták, de kimutatható, hogy a bal kamrai ejekciós frakció csökkent, a szívelégtelenség diagnózisáról és kezeléséről szóló, jelenleg érvényben lévő európai ajánlás úgy definiálja, mint tünetmentes, bal kamrai diszfunkcióval élő betegeket. Ha azonban ezeket a betegeket funkcionális státuszuknak megfelelően próbáljuk meg definiálni, a szívelégtelenség elfogadott kritérium rendszere alapján, NYHA (New York Heart Association) I stádiumúnak vesszük. Az akutan, például heveny szívizominfarktus, vagy vírusos miokarditisz következtében kialakuló szívelégtelenséget akut szívelégtelenségnek nevezzük. Amennyiben a krónikus szívelégtelen betegek állapotában rosszabbodás történik, a krónikus szívelégtelenség dekompenzációjáról beszélünk (1).

A már fent említett módon oszthatjuk fel krónikus szívelégtelen betegeinket funkcionális kapacitásuk alapján. NYHA I stádiumban nincsenek a szívbetegséggel összefüggésbe hozható panaszok, míg a II, III, IV stádiumban enyhe, közepes, illetve súlyos, nyugalomban is jelentkező tünetekről beszélünk. A funkcionális stádiumnak krónikus szívelégtelenségben igen nagy jelentősége van a prognózist illetően: minél súlyosabb a szívelégtelenség, annál nagyobb a mortalitás (6, 7).

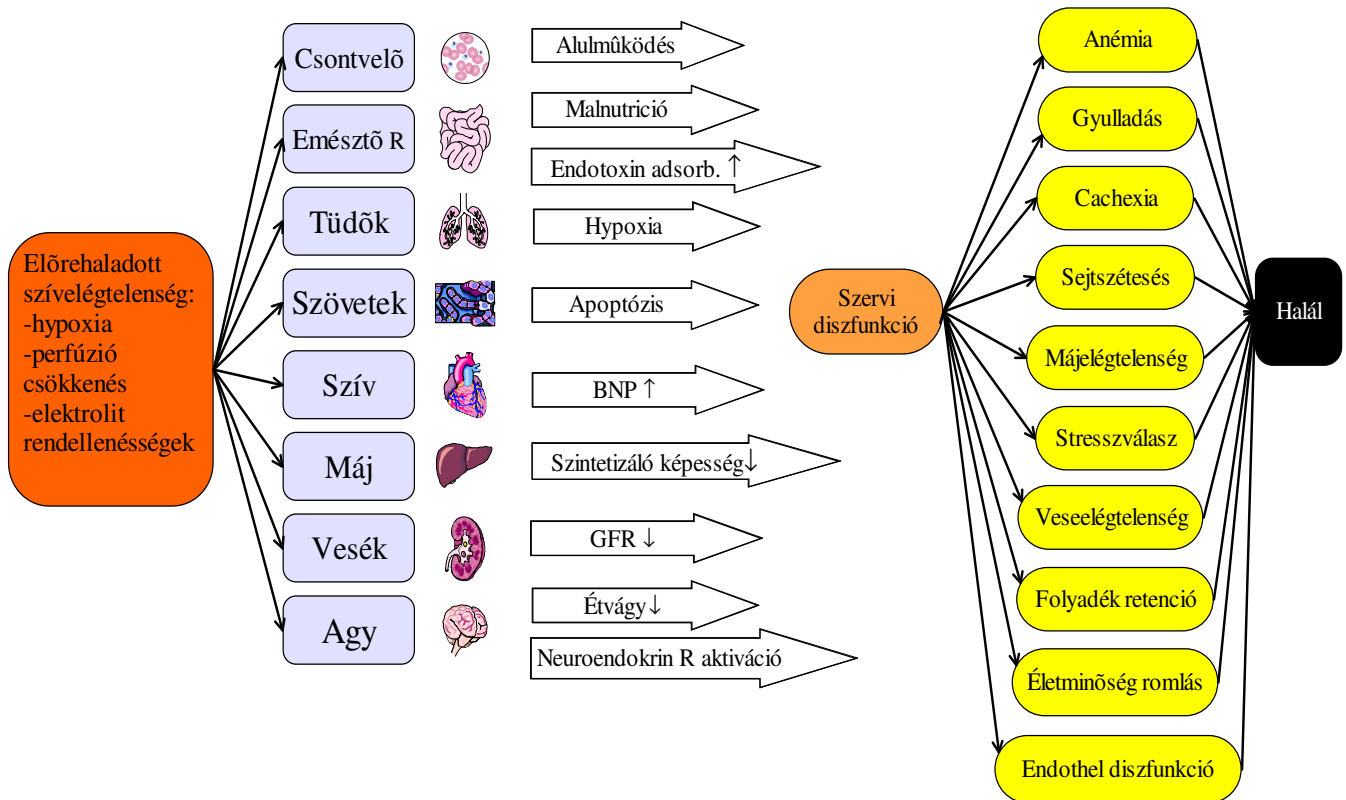
A szívelégtelenséget számos aspektusból közelíthetjük meg, amennyiben a betegség kialakulásának a megértése, a háttérben zajló kóros folyamatok, félresikló homeosztázis felől tekintjük. Ez a megközelítés azonban elengedhetetlen akkor, ha a terápiás lehetőségeket ezeknek a félresiklott folyamatoknak a rendezéseként képzeljük el. Az irodalomban megjelenő hatalmas mennyiségű információ alapján az lehet az érzésünk, a szívelégtelenség hasonlít arra a hindu mesében szereplő királyi elefántra melyet az öt tapogató vak emberek aszerint írnak le, melyik testrészéhez férnek hozzá, és így oszlopként (láb), csőként (orr), szőnyegként (fűl) tapasztalják meg (8). Reményeink szerint azonban a sokasodó információk alapján megalkotható lesz a szívelégtelenség "egyesítő elmélete", mely a továbbiakban még hatékonyabb terápiák kidolgozásához vezet.

2.2. A szívelégtelenség patofiziológiája

Mivel dolgozatomban a csökkent ejekciós frakcióval járó szívelégtelenséggel foglalkozom, az alábbiakban ennek a formának a fontos kórélettani elemeit emelem ki. Az szívelégtelenség elsődleges oka a szívizomsejtek diszfunkciója, sérülése, pusztulása, a kamrai remodelling kialakulása, illetve ezen folyamatok kombinációja (9). A kezdeti kóros változások számos rövid, illetve hosszú távú adaptív mechanizmust váltanak ki. A szívelégtelenségben észlelt klinikai tünetekért részben a kezdeti ok, a szív teljesítményének csökkenése, részben az adaptív mechanizmusok aktiválódása felelős (9).

A szívelégtelenség mechanisztikus megközelítése több évtizeddel ezelőtt az uralkodó megközelítés volt, melyet jól tükröz az is, hogy akkoriban a kezelés alapja a pozitív inotróp tulajdonságú gyógyszer, a digoxin volt. Ez az elképzelés a bal kamra pumpafunkciójának csökkenését helyezi az előtérbe. A bal kamra pumpafunkcióját leíró ejekciós frakciónak igen fontos szerepe van a szívelégtelenség vizsgálatában. Ez nem csak azért van, mert az ejekciós frakció igen jól korrelál a prognózissal, hanem azért is, mert a legtöbb és legnagyobb szívelégtelenséget kutató követéses vizsgálat beválogatási alapja az ejekciós frakció, illetve a csökkent bal kamrai ejekciós frakció volt. A szívet érintő legfontosabb adaptív mechanizmus az, amit a Frank-Starling görbe eltolódásával írunk le: a bal kamra a nagyobb feszülés hatására nagyobb teljesítményt ad le. Később excentrikus hipertrófia alakul ki, mely a szívizom oxigén igényét növeli. Az adaptív mechanizmusok egy része sejtszinten zajlik, ultrastrukturális átalakulás mellett a kalcium anyagcsere is megváltozik. Az adaptív mechanizmusok része a vérnyomás fenntartására, és a perfúzió megtartására ható perifériás vazokonstrikció, tachycardia, vízvisszaszívás. Ezeknek a változásoknak a fő közvetítői a hormonális, neurohormonális rendszerek. Aktiválódik a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer, és a szimpatikus idegrendszer. A vazopresszin elválasztás nő, a víz visszaszívása fokozódik. Az endothelin rendszer is aktiválódik. Mindezen adaptív mechanizmusok azonban hosszú távon már káros következményekkel járnak, és tovább rontják a tüneteket, klinikailag ödémához, fokozott aritmia hajlamhoz vezetnek. Maga a szívelégtelenség és az adaptív mechanizmusok jellegzetes tünetekkel és laboratóriumi leletekkel jellemezhető kiterjedt extrakardiális változásokat okoznak, gyakran tovább rontják a

többi szerv funkcióját (9). A szívelégtelenségben észlelhető extrakardiális változásokat az 1. ábrán foglalom össze.



1. ábra. A krónikus szívelégtelenségben kialakuló extrakardiális érintettség és elégtelenség patomechanizmusainak sematikus ábrázolása. Forrás: Gombos T. (10).

Jól jellemzi a szívelégtelenség patofiziológiájáról alkotott szemlélet elmúlt évtizedekben történő átalakulását a gyógyszeres terápiában bekövetkező változás. A pozitív inotróp szer a digoxin használata háttérbe szorult, míg a rövid távon hasznos, de hosszú távon káros adaptív mechanizmusokat, ezek "túlzott" aktivációját gátló gyógyszerek használata első vonalbeli kezeléssé vált. Így a renin-angiotenzin-aldoszteron tengely, vagy a szimpatikus aktiváció gátlói képezik ma a kezelés alapját (1), miközben a vazopresszin rendszer (11), vagy az aktiválódó gyulladásos mechanizmusok (12) blokkolásával is történnek terápiás próbálkozások. A szívelégtelenség gyulladásos folyamatokkal való kapcsolatáról, illetve egyes hormonális

vonatkozásait a következő, prognosztikai vonatkozásokat tárgyaló fejezet után mutatom be.

2.3. A szívelégtelenség prognózisa, prognosztikai markerek

A betegségek prognózisának megismerése alapvető fontosságú. Így lehet a várható lefolyásra felkészülni, és a rendelkezésre álló terápiás lehetőségek között választani. Nemcsak egy adott kohorsz prognózisának a meghatározása fontos, hanem az adott beteg egyéni, várható betegséglefolyásának ismerete is alapvető jelentőségű. Ez szívelégtelenségben is így van. Számos esetben a nagyobb kockázatú beavatkozások, kezelések alkalmazása csak akkor jön szóba, ha rossz prognózis esetén a várható kedvező hatások felülmúlják a lehetséges szövődményeket. Ez igaz a szívátültetésre, a reszinkronizációs -, vagy beültethető kardioverter defibrillátor kezelésre, de keringéstámogató rendszerek, valamint több gyógyszer használatára is (1). A szívelégtelenség prognózisa jelenleg igen rossz, a legtöbb daganatos betegségnél rosszabb (13). Bár az elmúlt évtizedekben javult a krónikus szívelégtelenség várható prognózisa, az öt éves mortalitása a jelenleg elérhető kezelési lehetőségek mellett is igen nagy, eléri az 50%-t több vizsgálatban a 65%-t is (14) (15, 1). A legsúlyosabb betegek éves mortalitása az 50%-t is eléri (1).

Számos olyan klinikai paramétert ismerünk, mely összefügg a betegség prognózisával. A leginkább ismert klinikai prognosztikai jellemzők a beteg életkora, a betegség súlyossága, a terhelhetőség foka, társbetegségek jelenléte (1). Azonban ezen kívül számos más klinikai, laboratóriumi, echokardiográfiás, egyéb képalkotó vizsgálatok származtatott paramétereiről igazolták, hogy a prognózis független markerei (16). A leginkább ismert echokardiográfiás paraméter a bal kamrai ejekciós frakció, míg a laboratóriumi paraméterek közül a vesefunkció, hyponatraemia emelhető ki. A betegség specifikus laboratóriumi paraméterek is ismertek. Mára már széleskörűen elterjedt, a napi klinikai rutin részévé vált a B-típusú natriuretikus peptid (BNP) meghatározása (1). A falfeszülés hatására elsősorban a bal kamrai izomzatban termelődő hormonnak nemcsak a prognózis meghatározásában van kiemelt szerepe, hanem a szívelégtelenség diagnosztikájában is elfogadott paraméterré vált (17).

Egy-egy prognosztikai paraméter használata azonban főleg populációs szinten segít a várható kimenetel meghatározásában, egy adott beteg várható kórlefolyásáról kevesebb információt ad. Ilyenkor sokkal több információhoz juthatunk, ha több prognosztikai faktort veszünk figyelembe. Szívelégtelenségben számos patofiziológiai folyamat aktiválódik, és alakul ki a szívelégtelenségre jellemző számos mérhető eltérés. Ezen eltérések a betegség más-más aspektusát jellemzik. Logikusnak tűnhet tehát, hogy a kórállapotot különböző oldalairól jellemző paramétereket együtt alkalmazzuk a betegség prognózisának meghatározásához. Ez az úgynevezett "multimarker stratégia". Használata mára elterjedt, több prognosztikai modell létezik, melyek a napi gyakorlat számára is elérhetőek, és egy adott beteg kezelésében adhatnak segítséget. Az egyik első ilyen modellt Anker és munkatársai hozták létre a szívtranszplantációra kerülő betegek jobb kiválasztása érdekében. A metabolikus, hemodinamikai és funkcionális (MHF) osztályozás a metabolikus állapot jelzőjeként a húgysavszintet, a hemodinamikai állapot jelzőjeként a bal kamrai ejekciós frakciót, a funkcionális állapot paramétereként pedig a maximális oxigén felhasználást vette figyelembe (18). Az 1997-ben leírt Heart Failure Survival Score (HFSS) a funkcionális kapacitás mellett hemodinamikai paramétereket, a neurohormonális aktivációt és a miokardiális fibrózist jellemző paramétereket, valamint a szívelégtelenség etiológiáját vette figyelembe (19). 2006-ban írtak le egy több mint 1000 fős kohorszban megalkotott, és később egy ~10000 fős kohorszban validált modellt, a Seattle Heart Failure Modellt (20). Ez magában foglalja a klinikai adatokat (nem, életkor, testsúly, ejekciós frakció, NYHA stádium, szisztolés vérnyomás, iszkémiás etiológia), a gyógyszeres terápiát, a QRS szélességet, a beültetett pacemakert, laboratóriumi paramétereket (hemoglobint, lymphocita szám, húgysav, koleszterin, szérumszén-dioxid). A terápiás változtatások túlélést befolyásoló hatása is számítható. Egy évvel később a modellbe a BNP-t is beépítették (21). Az egyesült államokbeli University of Washington honlapjáról (<https://depts.washington.edu/shfm/index.php>) ez utóbbi kalkulátor letölthető, segítségével a napi gyakorlat részévé válhat prognózis számítása. A szívelégtelen betegeknek ugyan csak egy kis hányada szenved szisztémás, könnyű lánc amyloidosisban és kardiomiopátiában, azonban az ő ellátásukat alapvetően befolyásolja a számukra kötelezően meghatározandó, 800 beteg követése alapján felállított prognosztikai pontrendszer, mely a multimarker stratégia jegyében magában foglalja a troponint, a BNP és szérumszén-dioxid szintet (22). Ezen modellek mindegyike jól tükrözi a multimarker stratégia előnyeit, a napi gyakorlatban való használatukkal pedig egy-egy adott beteg ellátásán javíthatunk.

2.4. A szívelégtelenség kórélettanának inflammációs és néhány hormonális vonatkozása

Munkacsoportunk eddigi kutatásaihoz illeszkedve a dolgozatban ismertetett munka célja az volt, hogy a szívelégtelenségben észlelt gyulladásos és hormonális elváltozásokkal kapcsolatos tudásunkat bővítsük. Az alábbiakban röviden összefoglalom a szívelégtelenség kórélettanának ezen aspektusait, megközelítési lehetőségét.

2.4.1. Szívelégtelenség és a RAAS aktiváció

A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszernek (RAAS) kitüntetett szerepe van szívelégtelenségben. A komplex rendszer aktivitása szívelégtelenségben megnő. Bár rövidtávon ennek lehetnek előnyei, hosszabb távon negatív következményei érvényesülnek. Hatásai közül kiemelendő: a szisztémás vaszkuláris vazokonstriktó, növekvő nátrium viaszazívás, vaszkuláris sima izom sejt hipertrófia, gyulladásos citokin aktiváció (23). A szívelégtelenségben szintén jelentősen aktiválódó szimpatikus idegrendszer a RAAS rendszerrel szinergista módon hat. A RAAS rendszerhez hasonló szisztémás ér és renális hatásai mellett direkt kardiotoxikus a szívizomra, növeli az aritmia kockázatot, a szív veszít működésének hatékonyságából (24). A klinikum számára a két rendszer jelentősége azért óriási, mert a krónikus szívelégtelenség kezelésének leghatékonyabb gyógyszerei, az ACE gátlók, bétablokkolók és antialdoszteron készítmények pont ezt a két hormonális rendszert blokkolják (1). Az endothelin rendszer aktivációja hosszú távon szintén negatív következményekkel jár, kardiális remodellinghez, a kontraktilitás csökkenéséhez, aritmia hajlamhoz, vaszkuláris rezisztencia növekedéséhez, a szívelégtelenség tüneteinek rosszabbodásához vezet. Antagonistáival szintén kiterjedt terápiás kísérletek történtek, de alkalmazásuk jelenleg nem része a klinikai gyakorlatnak (25).

2.4.2. Natriuretikus peptidek

A natriuretikus peptid család három fehérjéből áll. Az atriális natriuretikus peptid (ANP) a pitvarokban termelődik falfeszülés hatására, és valószínűleg fiziológias körülmények közt van elsődleges szabályozó szerepe. A C-típusú natriuretikus peptid az érfalban termelődik elsősorban proinflammatorikus citokinek hatására. A B-típusú natriuretikus peptidet (BNP) falfeszülés hatására a kamrai izomsejtek termelik (26). Legnagyobb klinikai jelentőséggel a BNP bír, mivel mára a napi klinikai gyakorlat része lett szintjének mérése (1). A natriuretikus peptidek hatásukat specifikus receptorokon keresztül fejtik ki. Fokozzák a nátrium és szabad víz ürítését, vazodilatációt okoznak, a RAAS és szimpatikus idegrendszer gátlásában vesznek részt, fokozzák a renális véráramlást és a GFR-t, valamint anti-inflammatorikus és antifibrotikus hatásuk is van (27). A BNP szérumszintje nemcsak a betegség súlyosságával, hanem a várható mortalitással is arányos. Csökkenése javuló prognózist jelez (28). A közelmúltban érzékeny tömegspektroszkópiás mérési módszereket használva merült fel a lehetősége, hogy a magas hormonszint jelentős részéért biológiailag inaktív, degradációs és prekursor termékek felelősek, a napi rutinban alkalmazott mérési technikák azonban nem tesznek köztük különbséget (29, 30). Ez egyben magyarázatul szolgálna arra, hogy a magas hormonális szint ellenére a várt hatások nem érvényesülnek. (30, 31). Ettől függetlenül azonban a BNP és NT-proBNP a klinikum számára mára nélkülözhetetlenné vált. Szerepe akut kórházi körülmények között, ambulánsan, akár a családorvosi gyakorlatban a szívelégtelenség diagnózisában, illetve kizárásában egyaránt jelentős (32, 33). A BNP és lassabb bomlása miatt a diagnosztikában elterjedt NT-proBNP (a proBNP inaktív N terminálisa) kiemelkedő prognosztikai szerepét nagy kohorsz vizsgálatokban igazolták (34, 35).

2.4.3. Vazopresszin

2.4.3.1. Vazopresszin és képződése

A vazopresszin (AVP) antidiuretikus és vazokonstriktor hatású, 9 aminosavból álló hormon, mely a hipotalamusz supraoptikus és paraventriculáris magvaiban termelődik (36, 37). A neurohipofízisből kiválasztással kerül a keringésbe. A

vazopresszin hasítással kerül a keringésbe, az elő anyagból hasonló moláris mennyiségben képződik a vazopresszin, mint a neurophysin II és a copeptin. A neurophysin II többszörös belső diszulfid kötéssel bíró komplex molekula, melynek az AVP transzportjában lehet elsődleges szerepe. A copeptin az AVP elő anyagának, a proAVP-nek a C-terminális vége (CT-proAVP) (37), 39 aminosavból álló glycopeptin (38) (2. ábra). Jelenlegi funkciója ismeretlen. A vazopresszin kiválasztását normál körülmények között két tényező serkenti: az egyik az emelkedő szérum ozmolaritás, a másik a csökkenő vértérfogat. A hormon a vesében a szabad víz visszaszívására, az ozmolaritásra, a vér térfogatra, az ér tónusra, és sejt proliferációra hat különböző receptorokon keresztül (36, 37, 39)

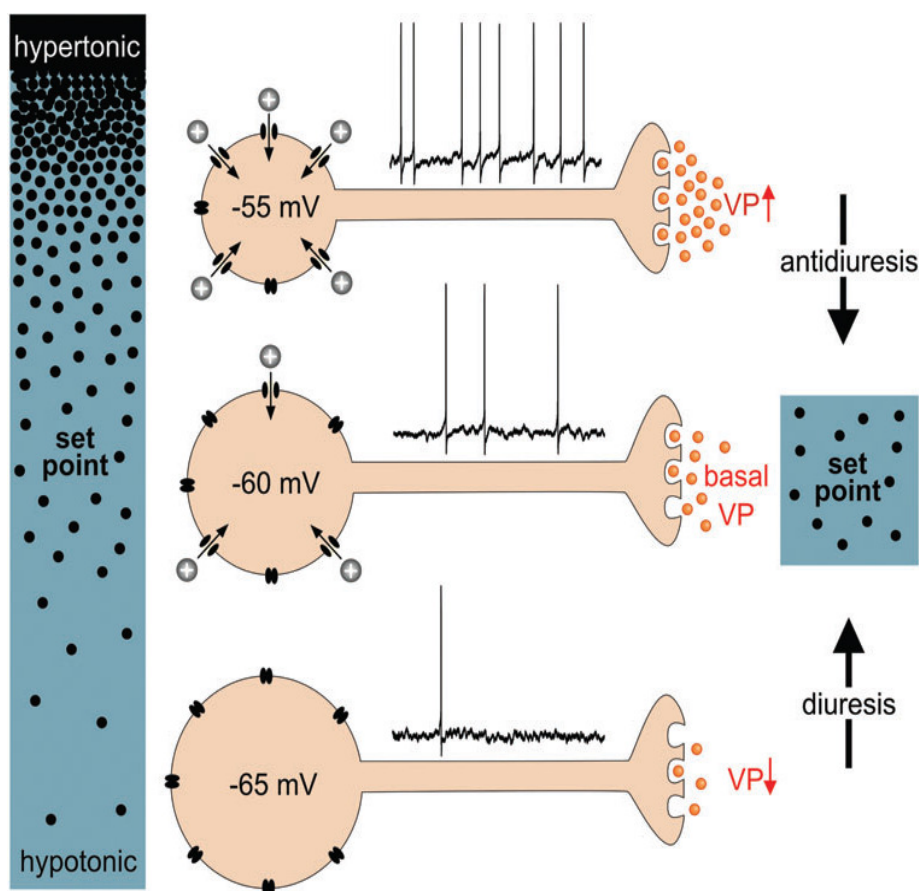


2. ábra. A vazopresszin és copeptin sematikus szerkezete Forrás: Morgenthaler közleménye (40).

A vazopresszin instabil, gyorsan bomló és a trombociták felszínéhez kötődő fehérje (41). Azonban nemcsak ezért nehéz a mérése, kis méretéből adódóan sem alkalmas arra, hogy szendvics immunoassay technikával mérjük szérum szintjét. Fontos szerepe azonban számos fiziológiai és patofiziológiai folyamatban ismert, illetve megismerni kívánt, így szérum szintjének mérése is régi igény. Ez vezette Morgenthalert és kutatócsoportját, hogy az AVP-vel ekvimoláris mennyiségben termelődő copeptin szérum szintjének mérésére metodikát dolgozzanak ki. Szendvics immuno-luminometriás módszerüket 2006-ban írták le (41). Meghatározták az egészségesekre jellemző értékeket, valamint leírták, hogy szérum szintje normálisan is relatíve tág határok között mozog.

2.4.3.2. A vazopresszin elválasztás szabályozása

Az ozmoláris szabályozás annyira érzékeny rendszer, hogy a jelentősen változó vízbevitel ellenére az ozmolaritás 1%-os küszöbön belül, 280-290 mosm/kg között változik csupán (42). A vazopresszin elválasztás szabályozásának legfontosabb tényezőit már évtizedekkel ezelőtt leírták. Ez akkor a vazopresszin radioimmunoassay-vel történő mérésvel vált lehetővé (43). Az ozmoreceptorokon keresztül észlelt plazma hyperozmolaritás az AVP szekréció legfontosabb stimulusa. A vazopresszin neuronok az ozmolaritást közvetlenül érzékelik, a vazopresszin elválasztás az ozmolaritás függvénye (3. ábra). Fiziológias körülmények között a baroreceptorokon keresztül, a sinus carotisból is érkezik az elválasztást stimuláló inger, azonban ehhez nagy változásra, hipotóniára, jelentős hypovolémiára van szükség (44). A pitvarokban és nagy vénákban lévő cardiovascularis baroreceptorokban a nyomás esése a vazopresszin elválasztás fokozódásához vezet (44). Az angiotenzin II szintén fokozza a vazopresszin elválasztást, a hatás a supraoptikus magok sejtjein lévő specifikus receptorokon keresztül valósul meg (45).



3. ábra. A vazopresszin neuronok autonóm ozmorecepciója és a vazopresszin elválasztása. Az ozmolaritás változása a sejt volumen inverz változását okozza. A zsugorodás a nem szelektív kation csatornákat aktiválja, majd a fokozódó depolarizáció halmozódó akciós potenciált vált ki, az a vazopresszin elválasztást fokozza. Antidiuretikus hatásának következtében a kiindulási helyzet helyreáll. Forrás: Bichet közleménye (46).

2.4.3.3. A vazopresszin fiziológiai hatásai

Az AVP hatásait specifikus receptorokon keresztül fejti ki, ezek a V1 (korábban V1a), V2 és V3 (korábban V1b) receptorok. A V1 receptor stimuláció a simaizomsejteken vazokonstrikcióhoz, a trombocitákon trombózis készséghez vezet. V1 receptor az agyban, májban, herében, vesében is van, ezek pontos jelentősége nem ismert. A V3 receptor az agyban van, stimulációjakor az adrenokortikotróp hormon (ACTH) elválasztása fokozódik. A leginkább ismert V2 receptor az antidiuretikus hatásért

felelős. Az aquaporin-2 csatornák aktiválásán keresztül fokozza a vese gyűjtő tubulusaiban a víz visszaszívását (47).

2.4.3.4. A vazopresszin és copeptin kóros állapotokban

Nyilvánvalóan kiemelt szerepe lehet a copeptinnek a diabetes insipidus diagnózisában. Jelentőségét 2007-ban leírták. Mivel a hipoglikémia is ismert stimulusa az AVP szekréciónak, inzulin adásával indukált vércukoreséssel egészségesekben jelentős copeptin emelkedést lehet észlelni, míg diabetes mellitusban ez elmarad. A teszt pontossága 100 %-nak bizonyult (48). A copeptin egyfajta stressz hormonnak is leírható, hiszen az ACTH elválasztást fokozza, stressz állapotokban szintje megemelkedik, és ilyenkor szérumszintje a kortizoléval együtt mozog (49, 50). Az emelkedést kiváltó tényezők azonban nem tisztázottak. Szintje számos nagy stresszel járó kórállapotban megemelkedik, és a rövid távú túlélés jó markerének bizonyult preeklampsziában (51), szepszisben (40), septicus shock-ban (52), tüdőgyulladásban (53), akut stroke-ban (54), szívinfarktusból (55), vérzéses stroke-ban (56).

2.4.3.5. A vazopresszin szívelégtelenségben

Ismert, hogy szívelégtelenségben a vazopresszin szint, illetve az AVP aktivitását tükröző copeptin szint megemelkedik (57, 58). Ez a fiziológiai szabályozás jelentős változására utal szívelégtelenségben, hisz ilyenkor gyakran hyponatraemia, hyposmolaritás van jelen. Az ozmoláris szabályozás azonban szívelégtelenségben is megtartott (59). Az AVP emelkedést így az úgynevezett non-ozmotikus stimulusok szerepével, például a baroreceptor szabályozás jelentősen megnövekedett súlyával lehet magyarázni. A széles körben elfogadott nézet szerint így szívelégtelenségben a hipotónia válik az AVP elválasztás fő stimulusává (59). Lehet, hogy szívelégtelenségben az AVP hatása rövid távon hasznos, hosszabb távon azonban a szisztémás vazokonstrikció, a csökkenő verővolumen, a fokozott vízvisszaszívással járó ödéma és szekunder hiponatrémia biztosan káros következményekkel jár. A szívelégtelenség kezelésében alkalmazott gyógyszerek éppen ezeket a hatásokat próbálják ellensúlyozni (1). Azt azonban jelenleg sem tudjuk pontosan, hogy a leírt

káros folyamatok kialakulásában az AVP mellett a többi, szintén káros mértékben aktiválódó hormonális rendszer milyen súllyal vesz részt.

2.4.3.5.1. A vazopresszin, illetve copeptin klinikai, prognosztikai jelentősége szívelégtelenségben

Az AVP és copeptin prognosztikai szerepe nemcsak azért vonzhat kiemelt figyelmet, mert szérumszintje összefügg a betegség aktivitásával, hanem mert a fent részletezett módon a betegség patofiziológiájában is kiemelt szerepe lehet. A korábban ismert neurohormonális aktivitást jelző markerekkel szemben így másik aspektusból közelíthetünk a betegség felé. A vazopresszin prognosztikai jelentőségét szívelégtelenségben vizsgáló tanulmányokban csak az előrehaladottabb, NYHA III-IV stádiumú betegek körében írtak le érdemi AVP emelkedést (60). A SAVE vizsgálat alvizsgálatában ugyan kimutatták posztinfarktusos szívelégtelen betegek körében az AVP rövid távú prognosztikai szerepét, az ANP azonban a halálozás jobb prediktorának bizonyult. Más, 415 beteget bevonó vizsgálatban az AVP-nek nem volt prognosztikai szerepe szívelégtelenségben (61). Felmerül a lehetősége, hogy ezeket az eredményeket a metodikai módszerek, azaz az AVP gyors lebomlása, instabil volta jelentősen befolyásolta.

A copeptin prognosztikai szerepét többen vizsgálták szívelégtelenségben, elsőként 2006-ban írták le súlyos betegek körében (58). Később több kohorszban igazolódott prognosztikai szerepe. Ezek a vizsgálatok döntően néhány hónapos (62, 58), illetve egy-két éves után követéssel történtek (63, 64). Érdekes kérdés, hogy vajon a copeptinnek van-e a klinikai rutinban jelenleg bevett prognosztikai faktorokhoz (klinikai adatok, rutin laboratóriumi leletek, BNP) képest additív prognosztikai szerepe. Erre a kérdésre a válaszok nem egyértelműek. A BNP-n felüli additív értéket a vizsgálatok egy része elveti (62, 58, 65), és van amelyik kimutatja (66). Mivel a copeptin egy egészen más kórélettani és neurohormonális kisiklást jelez mint a BNP, logikus volna, hogy ezek egymástól függetlenül és egymás értékéhez képest additív módon bírnának prognosztikai jelentőséggel.

2.4.3.5.2. A vazopresszin antagonisták terápiás felhasználásának lehetőségei szívelégtelenségben

A gondolat már régi, hogy a hosszú távon káros hatásokkal bíró, szívelégtelenségben jelentős emelkedést mutató AVP hatását gátolva kedvező klinikai választ lehet elérni. Mostanáig három, az AVP hatását gátló hatóanyagot próbáltak ki klinikai vizsgálatokban (67). Ezek a szelektív V2 receptor blokkoló lixivaptan (68, 69), a V1 és V2 receptor blokkoló conivaptan (70, 71) és a szelektív V2 receptor blokkoló tolvaptan (70, 11). A legtöbb esetben előrehaladott krónikus szívelégtelenségben, akut szívelégtelenségben, illetve krónikus szívelégtelenség akut dekompenzációjában adták, de több esetben egyéb okból fennálló eu- vagy hipervolémiás hiponatrémiában is. A vizsgálatok többségében a hiponatrémia javulásáról, kedvező klinikai, laboratóriumi eredményekről számoltak be. Az egyetlen vizsgálat mely végpontként a halálozást jelölte meg, az EVERST vizsgálat volt (11). Ez vizsgálta messze a legtöbb beteget. A halálozás szempontjából negatív eredményt hozott, a tolvaptan az alkalmazott dózisban a túlélést nem javította, de nem is rontotta. Bizonyos laboratóriumi leletekben és tünetekben (diszpnoe, diurézis) azonban szignifikáns javulást tapasztaltak.

2.5. A szívelégtelenség inflammációs megközelítése

Napi klinikai tapasztalatunk, hogy gyulladás és szívelégtelenség összefügg. Krónikus szívelégtelenség miatt gondozott betegeink akut dekompenzációs epizódjai az esetek jelentős részében valamiféle infekcióhoz köthetőek, legyen az légúti, húgyúti vagy egyéb eredetű. Az elmúlt évtizedekben a tudományos vizsgálatok nagyon összetett, komplex kapcsolatrendszert tártak fel. Saját kutatócsoportunk több vizsgálatának (72-75), valamint jelen értekezésnek is részben ez a témája.

Az egyik első megfigyelés, mely szerint bizonyos inflammációs markerek krónikus, stabil szívelégtelen betegekben emelkedést mutatnak 25 évvel ez előttről való. Ekkor írták le a tumor nekrosis faktor alfa (TNF- α) emelkedett szintjét ebben a betegpopulációban (76). Később egyéb gyulladásos markerekről, citokinekről is leírták, hogy szintjük összefügg a betegség súlyosságával: elsők között az interleukin-6-ról (IL-6) (77), majd IL-18-ról (78), szolubilis TNF receptorokról, szolubilis IL-6 receptorról (79). Követéssel vizsgálatokban igazolni lehetett prognosztikai jelentőségüket is (80,

81). A C-reaktív proteinről (CRP) is leírták, hogy korrelál a krónikus szívelégtelenség fokával, valamint prognosztikai szereppel is bír (82). Kutatócsoportunk szintén számos, az inflammációs folyamatokban résztvevő molekuláról, többek között az extracelluláris hő shock protein 70-ről (HSP70) (73), a komplement anaphylatoxin C3a-ról (72), az E szelektinről (75) igazolta hogy összefüggenek a betegséggel, illetve prognosztikai jelentőségük van.

A gyulladásos folyamatok és szívelégtelenség közötti kapcsolatok módjáról, lehetséges formáiról több elképzelés létezik, azonban ezek nem feltételeznek kizárólagosságot. Inkább arról van szó, hogy a komplex összefüggés más-más aspektusát ragadják meg. A leginkább elfogadott elméleteket az alábbiakban mutatom be.

2.5.1. Endotoxin hipotézis

A bal kamrai betegségek okozta szívelégtelenségben a pangás, és nyomásemelkedés áttevéődik a jobb szívfélre és a szisztémás vénás keringésre. Ez olyan fokú pangást okoz a belekben, mely azok morfológiai változásán, megvastagodásán és permeabilitás növekedésén keresztül a bakteriális endotoxinok, lipopoliszaharidok fokozott felszívódásához, keringésbe jutásához vezet (83). A vérben az emelkedett lipopoliszaharid szint aztán az immunrendszer aktiválásához vezet (83). Ezt az elméletet számos megfigyelés támasztja alá. Így például igazolták, hogy szívelégtelenségben magasabb a vér lipopoliszaharid szintje (83), koncentrációja pedig magasabb a máj vénában mint a bal kamrában (84). Funkcionális tesztekkel igazolták, hogy a bélfal permeabilitása valóban növekszik szívelégtelenségben (85).

2.5.2. Inflammáció és neurohormonális aktiváció

A gyulladásos folyamatoknak és a szívelégtelenségben tapasztalt neurohormonális aktivációnak számos kapcsolódási pontja van. A RAAS rendszer aktivációja a gyulladásos markerek emelkedéséhez vezet. A hatás legalább részben az angiotenzin II-n keresztül valósul meg, mely aktiválja a leuko- és limfocitákat,

monocitákat és endothelialis sejteket (86). Patkányokban az aldoszteron infúziója a monocytákat, lymphocytákat aktiválja, adhézións molekulát és chemokinek expressziójához vezet (87). A szívelégtelenségben szintén aktiválódó adrenerg rendszer leukocitákban és monocitákban különféle citokinek, főleg az IL-6 termelését fokozza ezek specifikus adrenerg receptorain keresztül hatva (88). Bétablokkolóval és ACE gátlókkal végzett állatkísérletek szintén megerősítik szívelégtelenségben az adrenerg és RAAS rendszer immunaktiváló hatását (89, 90).

A másik oldalról viszont számos jele van annak, hogy az aktiválódott immunmechanizmusok tovább ronthatják a szívelégtelenséget. Így például ismert, hogy a TNF- α -nak és IL-1 β -nak direkt negatív inotróp hatása van. A TNF- α megzavarja a szívizomsejtek kalcium homeosztázisát, csökkenti az adrenerg stimulusokra az érzékenységet (91). Patkányban TNF- α infúzióval dilatatív kardiomiopátiát lehet okozni (92).

A vazopresszin és inflammáció között szintén közvetlen kapcsolat van, amennyiben többszörös állat- és humán kísérletek igazolják, hogy az IL-6 fokozza a vazopresszin elválasztást (93, 94). Az IL-6 antitestek adásával a hatás kivédhető, miközben úgy tűnik, a vénásan adott lipopoliszaharid az IL-6 közvetítésével fokozza a vazopresszin elválasztás növekedést (94).

A fent részletezett mechanizmusok azonban inkább csak szemléltetik, mint összefoglalják a két rendszer között eddig feltárt szoros összefüggéseket.

2.5.3. Miokardium károsodás okozta immunaktiváció és a természetes immunválasz

A felépítésében és működésében igen komplex immunrendszer felosztható az egymással szoros kapcsolatban álló természetes immunitást biztosító, illetve az adaptív immunrendszerre. Előbbi első vonalbeli, azonnali humorális, celluláris, és mechanikai védelmet jelent, elsősorban a patogénekkel szemben. A természetes immunrendszer két fő eleme az évtizedek óta ismert és részleteiben vizsgált komplementrendszer, és a filogenetikailag szintén ősi, az elmúlt években feltérképezett Toll-szerű receptor (toll-like receptor, TLR) rendszer.

2.5.3.1. Szívbetegség és a TLR rendszer

A szívizom károsodást követő immunválasz a normális szívizom működés helyreállításának irányába hat. A károsodást követő citokin elválasztást a folyamat későbbi, effektor hatású részeként értelmezhetjük, míg a kezdeti, a károsodást azonnal követő kezdő lépésekre a természetes immunválasz részeként tekinthetünk (95). A természetes immunitásért felelős rendszerek egyike a Toll-like receptor (TLR) rendszer. A TLR rendszer szerepe a kórokozók ősi molekuláinak (pathogen associated molecular pattern; PAMP), mint például a lipopoliszaharidnak valamint a saját sejtek szétesését követően a degradációs molekulák (damage associated molecular pattern, DAMP) felismerése (96, 97). Ezek a receptorok sejtfelszíni, vagy intracelluláris kompartmentben helyezkednek el (95). A sérült saját sejtek, az extracelluláris mátrix fragmentumai, vagy kórokozók fragmentumai által aktiválódott TLR-k az NF- κ B dependens gének aktiválásán keresztül sejtfelszíni adhéziós molekulák, chemokinek expresszióját okozzák, ami neutrofilek és makrofágok vonzásához, a myocardium sérülésének reparációjához vezet (98). Leírták, hogy előrehaladott szívelégtelenségben a szívben nő a TLR4 expressziója (99). 59, a természetes immunválaszban résztvevő gén vizsgálata más és más génexpressziós mintát mutatott az egészséges, az iszkémiás, DCM-es, illetve vírus miokarditiszes szívben (95). A TLR aktivációjának számos kontroll mechanizmusát leírták, azonban úgy tűnik, a szívizomsérülés esetén jótékony TLR aktiváció hosszú távú aktivitása kifejezetten káros, maladaptív változást jelez. Részben ennek felismerése vezetett oda, hogy bizonyos kórállapotokban (szepszis, reperfúziós károsodás) a TLR antagonisták gyógyszerként való kipróbálása elinduljon (95).

2.5.3.2. A komplementrendszer és szerepe szívelégtelenségben

A természetes immunválasz másik, a TLR-hez hasonlóan működő, hasonlóan ősi rendszere a komplementrendszer. Bár a komplementrendszert jóval régebben leírták, és összességében részletesebben vizsgálták, azonban pont a szívvel, szívbetegségekkel kapcsolatos összefüggéseiről keveset tudunk.

A komplementrendszer több mint 40 plazma- és rugulátor fehérjéből, sejtfelszíni komplement receptorból áll (100, 101) (4. ábra). Többségük inaktív fehérje, melyek szorosan szabályozott rendszerben, kaszkád szerűen, proteolízis útján aktivizálódnak és fejtik ki hatásukat, azaz: fagocitózis serkentése, sejtek és patogének lízise, opszonizáció, gyulladásos folyamatok és az adaptív immunrendszer irányítása, B sejt stimuláció (102, 103). A rendszerben jelentkező pontos szabályozási mechanizmusok felborulása kártékony hatással lehet a saját szervezetre.

A komplementrendszer aktiválása alapvetően a patogének felszínén, sérült vagy fertőzött saját sejteken, idegen felszínen történhet. Három különböző útja van, végül azonban mindhárom út a C3, C5 aktiválásához vezet (104). Az úgynevezett klasszikus utat IgG vagy IgM antitestek indíthatják be, Fc részükhöz kötődik a C1q (105). Az alternatív út aktiválásához nincs szükség immunkomplexre, az közvetlenül felszínhez kötve (fertőzött, transzformálódott sejtek, LPS, endotoxin, gomba, műanyag felszínek) elindulhat (105). A lektin út indulásához szintén nincs szükség immunkomplexekre. A patogének felszínén, valamint a sérült, apoptotikus sejteken kialakult specifikus aminoglikozid, illetve acetilált fehérje és egyéb acetilált mintázatok (pathogen associated molecular patterns (PAMP), illetve damage associated molecular patterns (DAMP) jelenléte aktiválja a lektin utat. A lektin út fehérjéi, a mannose binding lektin (MBL), a collektin (CL-K1) és fikolinok kötődnek a DAMP és PAMP molekuláihoz, ezzel aktiválva a komplementrendszert (106, 107). Mindhárom aktivációs út a C3 és C5 aktiválásához, a biológiailag igen aktív anaphylatoxin C5a, majd a terminális C5b-9 komplement komplex (TCC) termelődéséhez vezet. Ez utóbbi lehet szolubilis állapotban (sC5b-9), illetve sejtmembránhoz (membrane attack complex, MAC) kötött. Sejtmembránhoz kötve a sejt vagy baktérium líziséhez vezet, míg alacsony koncentrációban a sejt gyulladásos mediátor termelődését fokozza. A komplementrendszerre tekinthetünk úgy is, mint egy felügyelő, gyors reagálású, a steril, illetve infektív vészjelekre aktiválódó, a homeosztázist fenntartó, illetve szövetsérülést gyógyító rendszerre (103). Ugyanakkor számos bizonyítékkal rendelkezünk arra nézve, hogy a komplementrendszer kontrollálatlan, kóros aktiválódása számos betegségben, így például szepszisben, autoimmun betegségekben kóroki szereppel bír (108).

aktiváció helyén kötődik (opszonizáció). Mindez a fagocitózist aktiválja, felerősíti a kaskád folyamatot és mediálja az adaptív immunválaszt. További C3b termelődés a C3 konvertázzal (C3bBb) együtt a C5 konvertázát alakítja ki (C3bBbC3b az alternatív út számára és C4bC2aC3b a klasszikus és lektin út számára). A C5 hasítása C5a és C5b létrejöttéhez vezet, ez pedig a membrán-attack komplex (MAC) létrejöttét aktiválja. A C5a anaphylatoxinként működik, míg a C5b a C6 és C7-tel komplexet alkotva a sejtmembránba épül. Ezt követően ehhez a komplexhez a C8 és C9 kötődik, mely a teljes értékű MAC (C5b-9) képződéshez vezet. A komplementrendszer három útja ehhez a közös terminális lépéshez vezet, mely a sejt lízisét, pusztulását okozza. Forrás: Beltrame közleménye (109).

A krónikus szívelégtelenségben észlelt progresszív szívizom elhalás hátterében álló mechanizmusok csak részlegesen ismertek. Bár bizonyos szívbetegségekben, így például reumás szívbetegségben (109), vagy posztinfarktusos remodellációban (110) jobban ismerjük a komplementrendszer szerepét, krónikus szívelégtelenségben kevesebb vizsgálat történt. A krónikus szívelégtelenség és a komplementrendszer kapcsolatáról szóló első közlemények 2001-ből valók, ezekben a vizsgálatokban 30-40 beteg vett részt. A komplementrendszer terminális komplement komplexének magasabb szérumszintjét találták csökkent ejekciós frakcióval járó szívelégtelenségben. A TCC koncentrációja összefüggést mutatott a betegség súlyosságával, valamint előre jelezte az adverz eseményeket. (111). Egy másik munkacsoport a TCC mellett a klasszikus út aktivációját jelző C1rs-C1inhibitor komplexnek a szintjét, az alternatív út aktivációját jelző C3bBbP-nek a szintjét, valamint a közös út aktivációját mutató C3bc szintjét is emelkedettnek találta a krónikus szívelégtelenségben. Az észlelt emelkedésben a szív oki szerepére utalt, ezeknek a fehérjéknek a koncentrációja magasabb volt a sinus coronariusban mint a tüdővénában, míg a TCC koncentrációja a sinus coronariusban alacsonyabb volt. (112). Egy másik, post mortem szövettani vizsgálatban dilatatív kardiomiopátia esetén a MAC, azaz a membránhoz kötött TCC felgyülemlett a szívizomban. Az akkumuláció mértéke összefüggött az immunglobulinok lerakódásával, illetve a TNF- α miokardiális expressziójával (113). A komplementrendszer szívelégtelenségben betöltött prognosztikai, és a betegség súlyosságát jelző szerepét erősítette meg munkacsoprtunk is, amikor elsőként mutattuk ki, hogy a komplementrendszerben központi szerepet játszó C3 aktiváltságát jelző C3a

szintje összefügg a szívelégtelenség súlyosságával és prognózisával(72). A komplementrendszer lektin útjának szerepét, aktivitását azonban krónikus szívelégtelenségben eddig nem vizsgálták.

2.6. Szívelégtelenség és vesefunkció

Számos módon kapcsolódik egymással a szív és a veseműködés, ez régóta ismert. A szív és a vese működésének kapcsolatát a patológias folyamatokban már korábban is névvel illeték, így született meg a kardiorenális szindróma fogalma, melyet azonban sokan, sokféleképpen értelmeztek. 2010-ben publikálták azt az európai konszenzus dokumentumot, mely egységes megközelítést és definíciókat javasol (114), és amely úgy tűnik elérte tervezett célját, azóta a témában született publikációk hivatkozásának alapja lett. Ebben a dokumentumban a kardiorenális szindróma alábbi típusait különböztetik meg: 1. típus a heveny szívelégtelenség okán akután hanyatló vesefunkciót, a 2. típus a krónikus szívelégtelenséghez csatlakozó vesebetegséget jelöli. A 3. típus az akut veseelégtelenség következtében fellépő heveny szívelégtelenséget jelöli, a 4. típus a krónikus veseelégtelenség talaján kialakuló szívbetegségeket jelöli. 5. típusként azt a kórállapotokat jelölték meg, amikor szisztémás betegségek egyaránt okoznak szív és vesefunkciós eltérést, például szepszisben, vagy autoimmun betegségeken. A dokumentum hangsúlyozza, hogy ez a fajta megközelítés egységesíti a nomenklatúrát, de önmagában nem tárja fel és nem jellemzi a háttérben álló kórélettani folyamatokat, azok egy része nyilvánvalóan ma is ismeretlen.

A vizsgálatunk tárgyát adó krónikus szívelégtelenséghez társuló veseműködésben észlelt eltérések tehát a legtöbb esetben 2. típusú kardiorenális szindrómával írhatók le, bár nyilvánvalóan egyéb típusok is szóba jöhetnek, amikor például cukorbetegség talaján alakul ki az iszkémiás szívbetegség és veseelégtelenség is. Az összefüggések feltárásának fontosságát az adja, hogy a szívelégtelenségben igen gyakran észlelt veseelégtelenség a prognózist jelentősen rontja, több vizsgálatban a veseelégtelenség a krónikus szívelégtelen betegek mortalitásának független prediktorának bizonyult (115, 116).

A krónikus szívelégtelenségben fellépő vesefunkció romlást egyrészt a csökkenő glomeruláris funkció, azaz a növekvő kreatinin szinttel jellemzett csökkenő

GFR, másrészt a csökkenő tubuláris funkció, harmadrészt a vese megváltozó endokrin funkciója jellemzi (117). Szívelégtelenségben a GFR csökkenés háttérben álló lehetséges mechanizmusok közül kiemelendők: a csökkenő renális perfúzió, a szimpatikus aktivitás növekedése miatt fellépő, és így csökkenő filtrációs areához vezető mezangialis kontrakció; a hipovolémia, hipotónia és RAAS gátlók okozta csökkenő hidrosztatikai nyomás a glomeruláris kapillárisokban; a posztkapillárisan illetve a Bowman tokban az emelkedő centrális vénás nyomás következtében emelkedő hidrosztatikai nyomás; az emelkedő hasúri nyomás; a már eleve meglévő, a GFR csökkenéséhez vezető krónikus vesebetegségek. A tubuláris funkció hanyatlásának szerepe szívelégtelenségben kevésbé kifejezett, míg a megváltozó endokrin funkciók háttérében egyrészt a RAAS gátlók kiterjedt használata mellett a vízhajtók által indukált intravaszkuláris volumendep léció kiváltotta renin elválasztás, másrészt a kacsdiuretikumok okozta, a macula densa sejteken létrejövő klorid dep léció okozta direkt renin elválasztás áll (118).

2.6.1. Szívelégtelenség és a karbamid nitrogén

A karbamid nitrogén (CN) és kreatinin szintet hagyományosan egyaránt a vesefunkciót jellemző paramétereknek gondoljuk. Azonban az utóbbi években számos olyan közlemény jelent meg, amely ezt az elképzelést megváltoztatja (119). Több vizsgálatban igazolódott, hogy a karbamid nitrogén igen jó prognosztikai marker szívelégtelenségben (120, 115). Akár önmagában, akár a karbamid nitrogén/kreatinin hányados formájában jobb prognosztikai markernek bizonyult, mint kreatinin szint, illetve a GFR (121-125). Ennek a megfigyelésnek a háttérében a CN és a kreatinin vesén át történő ürítésének mechanizmusában, szabályozásában lévő különbség állhat. A kreatinin a glomerulusban filtrálódik, és a azt követően a nefronban disztálisan nem szívódik vissza, ezért is tudjuk szérum szintjéből a GFR-t számítani (119). A CN a glomeruláris filtrációt követően azonban részlegesen visszaszívódik. A reabszorpció részben a proximális tubulusokban történik ahol a CN körülbelül 40%-a koncentráció függő módon visszaszívásra kerül. Ha nő a vízvisszaszívás, változó koncentrációja miatt szekunder módon növekszik a CN reabszorpciója is. A disztális nefronban, a belső medulláris gyűjtő tubulusokban más módon történik a CN reabszorpciója, azt az antidiuretikus hatások, nevezetesen a vazopresszin jelentősen és aktívan befolyásolja

(126). A terminális medulláris gyűjtő tubulus a CN számára átjárható, és ez a permeabilitás vazopresszin hatására jelentősen megnő. A reabszorpció transzport mediálta folyamat, egy membrán transzporter fehérje, az urea transzporter felelős érte (127). A fehérjét két gén, az urea transzporter (UT) -A és UT-B kódolja. Vesében történő expresszióját vazopresszin és kortikoszteroidok szabályozzák. A CN visszaszívása a disztális nefronban egyben áramlás függő is, csökkenő folyadék mennyiség csökkenő áramláshoz, és így fokozott visszaszíváshoz vezet (128).

A RAAS aktivációja szintén befolyásolja a CN visszaszívását. Ennek mechanizmusa kettős. Egyrészt az angiotenzin II növeli a nátrium és víz visszaszívását a proximális tubulusokban, mely itt a CN emelkedő koncentrációjához, így a koncentráció függő passzív reabszorpció fokozódásához vezet. Másrészt a fokozott vízvisszaszívás csökkenő áramláshoz vezet a gyűjtő csatornában, mely az áramlásfüggő CN visszaszívás növekedéséhez vezet (119). A szívelégtelenségben fokozott aktivitású, az aktivitás fokával a mortalitást is előre jelző szimpatikus idegrendszer a vesét is beidegzi, szívelégtelenségben ily' módon is aktiválja a RAAS rendszert, és így áttételesen szintén a fokozott CN reabszorpciójához vezet.

Fenti mechanizmusok együttese elméleti magyarázatot szolgálhat a karbamid nitrogén halálozást előrejelző szerepére szívelégtelenségben. A vazopresszin CN visszaszívásban betöltött szerepe, és így a CN szintjével való összefüggése alapján már több szerző felvetette a lehetőségét, hogy a CN, illetve CN/kreatinin hányadost a vazopresszin rendszer aktivitását tükröző marker volna (119, 129), azonban ennek az összefüggésnek a bizonyítása szívelégtelenségben nem történt meg.

3. Célkitűzések

Egy majdnem 200 fős, csökkent bal kamrai ejekciós frakcióval járó szívelégtelenségben szenvedő kohorsz öt éves követéses vizsgálatával az alábbi kérdésekre kerestük a választ, illetve alábbi hipotéziseket állítottuk fel:

1, Az antidiuretikus és vasoconstriktor hatásokkal rendelkező vazopresszin hormon előanyagának jól mérhető C-terminális fragmense a copeptin, amely a vazopresszinnel ekvimoláris mennyiségben termelődik a hypophysisben. Szérumszintje jól tükrözi a vazopresszin rendszer aktivitását, a krónikus szívelégtelenség súlyosságával és rövid távú kimenetelével jól korrelál, így a copeptin a hosszú távú kimenetelnek is prognosztikai markere lehet. Mivel a copeptin a krónikus szívelégtelenség más pathofiziológiai folyamatait tükrözi, mint a prognosztikai markerként általánosan használt NT-proBNP, feltételeztük, hogy az NT-proBNP mellett additív prognosztikai szerepe lehet. **Vizsgálni kívántuk tehát a copeptin hosszú távú prognosztikai szerepét csökkent bal kamrai ejekciós frakcióval járó szívelégtelenségben. Feltételeztük, hogy az ismert klinikai prediktorok és a BNP mellett additív értéke van a prognózis meghatározásában.**

2, Ismert, hogy a vazopresszin aktivitás, és az azt jelző copeptin szérumszintje megnő szívelégtelenségben. Azonban míg fiziológiásan a szérumszint változása, az ozmolaritás emelkedése az AVP elválasztás fő stimulusa, szívelégtelenségben más mechanizmusoknak (úgynevezett non-ozmotikus stimulusoknak) kell érvényesülni, hiszen az ozmolaritás ilyenkor a normálisnál is alacsonyabb, míg a copeptin szérumszint magas. Több adat is arra utal, hogy a csökkenő szisztémás vérnyomás a legfőbb non-ozmotikus stimulus, azonban az inflammációs folyamatokban megemelkedő citokinek közül az IL-6-nak fiziológiásan jól ismert szerepe van az AVP elválasztás serkentésében. Ezek alapján azt feltételeztük, hogy a gyulladásos citokinek, elsősorban az IL-6 hozzájárulhat a magas copeptin szint kialakulásához szívelégtelenségben. A karbamid nitrogén és a vazopresszin szint közötti kapcsolat is ismert fiziológiás körülmények között, ezért vizsgálatunkat a vesefunkció és a karbamid szint elemzésére is kiterjesztettük. **Azt a kérdést kívántuk vizsgálni, hogy szívelégtelenségben a vazopresszin hormon aktivitása összefüggést**

mutat-e az inflammációs paraméterekkel, az IL-6 szinttel, a vesefunkciót jellemző kreatinin szinttel, a GFR-rel és az ismert élettani mechanizmuson keresztül a karbamid nitrogénnel. Ezért többváltozós analízissel kívántuk vizsgálni, hogy a fenti változók között kimutatható-e független kapcsolat, és hogy az adott változóknak milyen a relatív hozzájárulása a copeptin szint változásának kialakításához.

3, A krónikus szívelégtelenségben aktiválódó komplementrendszer a gyulladásos folyamatoknak és az immunitásnak fontos szereplője. A komplementrendszer három fő aktivációs útvonala a klasszikus-, az alternatív-, illetve a lektin út. Mindegyik a C3, C5, illetve MAC aktivációjához vezet. Ismert, hogy a komplementrendszerben központi szerepet játszó C3a összefügg a betegség súlyosságával, valamint előre jelzi a nem kívánatos eseményeket. Mivel a lektin útvonalnak kiemelt szerepe lehet abban, ahogy a komplementrendszer krónikus szívelégtelenségben aktiválódik a fokozott mértékben megjelenő és perzisztáló károsodott saját struktúrák miatt, vizsgálni kívántuk az MBL- és fikolin- lektin út három, a szérumban legnagyobb koncentrációban jelen levő felismerő komplexének kapcsolatát a szívelégtelenséggel valamint prognosztikai szerepét. **Feltételeztük, hogy a fikolinok és a MBL szintje krónikus szívelégtelenségben konzumpciós alapon csökken, és ez összefüggést mutat a betegség súlyosságával, a neurohormonális és a haemodinamikai aktivitással, valamint a betegség kimenetelével.**

4. Módszerek

4.1. Betegek

A Semmelweis Egyetem III. Sz. Belgyógyászati Klinikáján konszekutív módon vontunk be betegeket a prospektív vizsgálatba. A betegek bevonására mind a kórházi osztályról, mind a járóbeteg rendelésről sor került. Beválogatási feltétel a 45% alatti bal kamrai ejekciós frakció, krónikus szívelégtelenség fennállása mellett a részletes tájékoztatást követően aláírt beleegyező nyilatkozat volt. A vizsgálatot az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottságának etikai engedélyének birtokában végeztük. Kizárási kritérium volt az aktuális daganatos betegség, lázas állapot, aktuális infekció klinikai jeleinek fennállása, valamint, ha a kezelőorvos a beteget annak rossz általános, vagy mentális állapota miatt a vizsgálatra alkalmatlannak ítélte meg. 2005 februárja és 2007 márciusa között összesen 196 beteg került bevonásra, mind a kaukázusi rasszhoz tartoztak. A copeptin szint mérése 195 betegnél, míg a komplementrendszer vizsgálata 190 betegnél történt meg, így őket tudtuk bevonni ezekbe a post-hoc vizsgálatokba.

A bevonáskor az aktuális NYHA stádiumot és a vizsgált klinikai jeleket tapasztalt szakorvos értékelte. A beteg dokumentáció és a betegek kikérdezése alapján az anamnézisüket részletesen rögzítettük, különös tekintettel a kardiovaszkuláris-, légúti-, renális betegségekre, a kardiovaszkuláris rizikótényezőkre, a szívelégtelenség diagnózisának dátumára, a szívelégtelenség igazolt vagy vélt okára, a megelőző két év szívelégtelenség miatti kórházi kezeléseinek számára, a családi anamnézisre, az aktuális gyógyszeres és eszközös kezelésre (PM, ICD, CRT), a szociális helyzetre. A betegek fizikális státuszát rögzítettük. A követés során az első vizitet egy évre terveztük, melynek megvalósult medián időpontja 14,8 hónap lett. Az öt éves követés lehetőség szerint személyesen valósult meg, de minden betegünkről legalább a túlélés, vagy a halálozás tényéről és annak időpontjáról információt szereztünk a kórházi információs rendszer, vagy telefonos vizit alapján. Az öt éves követés cenzorálási ideje minden betegnél napra pontosan a bevonást követő öt év letelte volt.

A komplementrendszer vizsgálatokor a kontroll csoport 100 tagját kötelező munkaegészségügyi szűrés kapcsán válogattuk be. Az 54 nő és 46 férfi mind egészséges

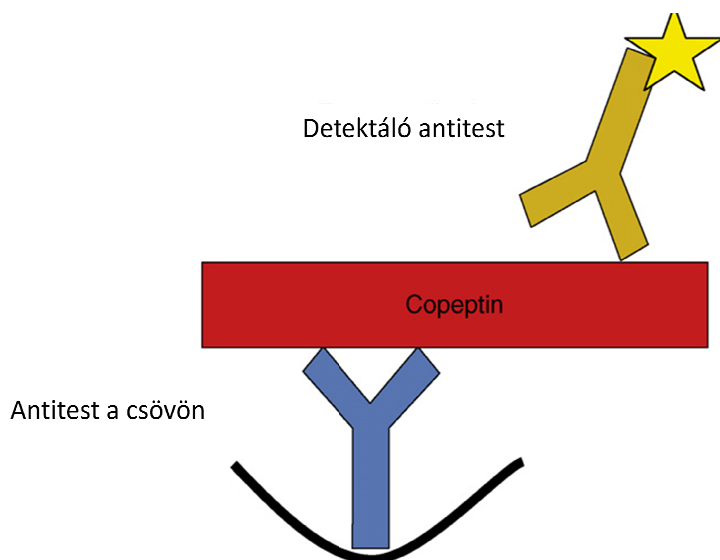
volt, a beleegyező nyilatkozatot megfelelő tájékoztatás után írták alá. Átlagéletkoruk $36 \pm 8,9$ év volt.

4.2. Laboratóriumi módszerek

A vérvételre legalább 6 órás éhezést követően lehetőség szerint reggel, de minden esetben délelőtt került sor. Rutin laboratóriumi vizsgálatokra natív, EDTA-t, illetve citrátot tartalmazó vérvételi csövekbe (Greiner Bio-One GmbH, Kremsünster, Ausztria) vettünk vért. Szintén egy-egy natív, EDTA-s és citráttal alvadásgátolt vérvételi csőből szérum és plazma aliquotokat készítettünk, melyeket a további feldolgozásig $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ tároltunk.

4.2.1. Copeptin mérése

A copeptin mérése a BRAHMS Kft. (Hennigsdorf, Németország) által kidolgozott, szendvics immun-luminometrián alapuló eljárással megbízható módon kivitelezhető (41) (5. ábra). A copeptin mérése Németországban a mérési rendszert kifejlesztő cégnél történt. A módszer során két poliklonális antitestet használnak, melyek a copeptin C-terminális végéhez (az aminosav szekvencia 132-164-es részéhez) kapcsolódnak. Az egyik antitestet egy polisztiirén csőhöz kötik, míg a másik antitestet acridium-észterrel jelölik, a kemilumineszcencia méréséhez. A méréshez $50\text{ }\mu\text{l}$ szérumra vagy plazmára van szükség, nem szükségesek előzetes tisztítási eljárások és a mérés körülbelül 3 óra alatt kivitelezhető. A kimutathatósági küszöb $1,7\text{pM}$ és az intra-assay variációs koefficiens a kalibrációs görbe tartományában (egészen 405pM -ig) kevesebb, mint 20 százalék.



5. **ábra.** A copeptin szendvics immunoassay-vel történő mérésének sematikus ábrázolása. A poliklonális antitest (kék) a 132-147 aminosavakhoz kötődik, míg a második poliklonális antitest (sárga) a 149-164 aminosavakhoz kötődik. Forrás: Morgenthaler közleménye (130).

4.2.2. NT-proBNP mérése

A szérumban NT-proBNP szintjét szendvics immunoassay (ELISA) technikával, gyári kit (Biomedica Gruppe, Cat.No.: BI-20852) segítségével határoztuk meg. A mérés során pontosan a gyártó útmutatása szerint jártunk el. A pontos metodikai módszert kutatócsoportunk korábbi publikációjában közlésre került (10). Röviden: a poliklonális anti-NT-proBNP-vel gyárilag fedett 96 lyukú ELISA lemezt 200 µl, nyolcszorosra hígított vizsgálati szérumban mintával és 50 µl konjugátummal (szintetikus NT-proBNP-HRPO (torma peroxidáz)) 24 órán keresztül, sötétben, 4 °C-on inkubáltuk. Többszörös mosást követően a lemezeket lyukanként 200 µl szubsztrát hozzáadásával hívtuk elő, 20 perc sötétben történő inkubálás és kénsavas leállítást követően az optikai denzitást 450 nm-en határoztuk meg (referencia 620 nm). Az NT-proBNP szinteket az ismert koncentrációjú standardok értékeiből készült kalibrációs görbe alapján adtuk meg. A gyár adatai szerint a detekciós küszöb 5 fmol/ml, az intra/inter-assay variabilitás értéke a kérdéses tartományban 5%-nál kisebbnek mutatkozott.

4.2.3. TNF- α és IL-6 citokinek mérése

A TNF- α és az IL-6 szérumszintjét ELISA technikán alapuló Quantikine High Sensitivity Kittel határoztuk meg (R&D Systems Minneapolis, Minnesota, USA, Cat. No.: TNF- α – HSTA00C, IL-6 – HS600B). A mérés során a gyártó utasításait követtük. A pontos metodikai módszer korábban leírásra került (10). A gyárilag monoklonális anti-TNF- α -val és anti-IL-6-tal fedett 96 lyukú ELISA lemezt 200 μ l hígítatlan vizsgálati szérummintával 3 órán keresztül szobahőmérsékleten inkubáltuk. Többszörös mosást követően lyukanként 200 μ l alkalikus foszfáttal konjugált poliklonális anti-TNF- α -t illetve anti-IL-6-t adtunk a rendszerhez, melyet további 2 órás inkubáció követett. Újabb mosási ciklus után 50 μ l stabilizált NADPH-t tartalmazó szubsztrát hozzáadása, majd egyórás inkubációt követően egy amplifikációs lépés következett, mely során 50 μ l amplifikáló oldatot mérünk a lyukakba. Kénsavas leállítást követően az optikai denzitást 490nm-en olvastuk le, 650nm-es referencia mellett. A gyártó adatai szerint a mérés detekciós küszöbe a TNF- α esetében 0,12pg/ml, míg az IL-6 meghatározásnál 0,039 pg/ml, az intra/inter-assay variabilitás az IL-6 esetében 10% alatti, a TNF- α mérésnél 6 és 12% volt.

4.2.4. Egyéb laboratóriumi mérések

A rutin laboratóriumi paramétereket (klinikai kémia, albumin, CRP, vérkép) vagy a Roch Integra 800, vagy a Cell-Dyn 3500 hematológiai analizátorral mértük. A glomeruláris filtrációs rátát (GFR) az Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) vizsgálat képletével számoltuk.

4.2.5. Komplementrendszer laboratóriumi vizsgálata

A MBL (131), fikolin-2 (132) és fikolin-3 (133) koncentrációjának meghatározása szendvics immunassay technikával történt. A teszt során bikarbonát pufferban (pH 9,5) oldott „capture” monoklonális anti-MBL (HYB-131-01), monoklonális anti-fikolin2 (FCN216) és monoklonális anti-fikolin3 (FCN334)

antitestekkel fedtük (egy éjszakán át, 4 fokon) a 96 lyukú ELISA lemezeket. A mintákat az MBL esetében 1:25 és 1:400, a fikolin2 esetében 1:50, míg a fikolin3 mérésnél 1:640 arányban hígítottuk a mintapufferben (PBS-T 1 százaléknyi egér és szarvasmarha szérummal), majd a mosott lemezekre töltve 2 órán át, 37 fokon inkubáltuk. Újabb mosási ciklust követően biotinnal jelzett monoklonális antitestekkel (anti-MBL HYP-131-01, anit-fikolin2 FCN219 és anti-fikolin3 FCN334) egy éjszakán keresztül 4 fokon inkubáltunk. Ezt követően a mosott lemezeket 1 órán keresztül, 37 fokon, torna peroxidázzal konjugált sztreptavidin komplexszel inkubáltuk, majd az előhívás során o-phenylene-diamine (OPD) szubsztrát oldatot használtunk, a reakciót 1M-os H_2SO_4 hozzáadásával állítottuk le 15 perc elteltével. Az optikai denzitást 490 nm-en mértük. Standardként poolozott szérumban hígított ismert koncentrációjú rekombináns MBL, fikolin2 és fikolin3 hígítási sorát használtuk. A detekciós küszöb az MBL esetében 20ng/ml, a fikolin2 esetében 5ng/ml, míg a fikolin3 mérésénél 1ng/ml volt. Az intra/inter-assay variabilitás értéke $<8/ <5\%$ -nak mutatkozott. A mérések Peter Garred munkacsoportjában Koppenhágában történtek.

4.3. Statisztikai analízis

Mivel a legtöbb változó nem-normál eloszlást mutatott, a változókat azok mediánjával, az interquartilis tartománnyal, illetve százalékos értékkel jellemeztük. Csoportok közötti változók összehasonlítására nem-paraméteres teszteket használtunk. Folytonos változók és két csoport esetén Mann-Whitney U tesztet, míg több csoport esetén ANOVA (Kruskall-Wallis) tesztet használtunk. A szemléletesség kedvéért a különböző szempontok szerint csoportosított betegeink nem normál eloszlást mutató változóit több esetben grafikusán ábrázoltam. Ilyenkor a "box and whisker" ábrákon a változók mediánját, az interquartilis tartományt, valamint a kiugró értékek ábrázolására a "non-outlier" tartományt jelenítettem meg. Kategorikus változók esetén Pearson féle χ^2 tesztet használtunk. A korrelációs analízishez Pearson féle tesztet alkalmaztunk, melyhez logaritmikusan transzformáltuk a változókat. Többváltozós regressziós modellt építettünk folytonos változók összefüggéseinek vizsgálatához, az automatikus előrehaladó modellépítési stratégiát alkalmaztuk. Kaplan-Meier túlélési analízist használtunk a különböző csoportok halálozási adatainak elemzéséhez, log-rank tesztet végeztünk az egyes csoportok közötti különbségek vizsgálatához. A túlélési idő a

vizsgálatba való belépéstől a bármely okból bekövetkező halál idejéig, vagy a cenzorálásig eltelt időt jelentette. A cenzorálást a vizsgálatba való belépést követő hatvanadik naptári hónapban (jellemzően az 1825. napon) végeztük el. A különféle változók standardizált (SD) értékét egy- és többváltozós Cox-proporcionális hazard modellbe illesztettük, hogy megállapítsuk a halálozással vagy eseménymentes túléléssel mutatott kapcsolatukat. Az életkort idő-függő kovariánsként vizsgáltuk. Egyes változók értékének csoportba sorolásakor ROC analízist végeztünk az optimális vágópont megállapítására.

A statisztikai analízist az alábbi két szoftver segítségével végeztük: STATISTICA 7.0 (StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA), SPSS 13.01 (Apache Software Foundation, USA), a $p < 0.050$ értéket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak a vizsgálat során.

5. Eredmények

5.1. A copeptinre vonatkozó eredmények

Prospektív kohorsz vizsgálatunkban a bevont 196 beteg közül 195-nél volt lehetséges a copeptin szintet meghatározása, az 1. táblázat mutatja az eredményeket.

1. *táblázat.* A copeptin vizsgálatába bevont összes beteg, illetve az öt éves követés után meghalt, illetve élő betegek klinikai, laboratóriumi, echokardiográfiás paraméterei. A p értékek a Mann-Whitney, illetve Pearson teszt eredményét jelölik.

Változók	Összes beteg	Öt év után élők (n=85)	Öt év után meghaltak (n=110)	P-érték
	Median vagy esetszám (interkvartilis tartomány vagy %)	Medián, esetszám (interkvartilis tartomány vagy%)	Medián vagy esetszám (interkvartilis tartomány vagy%)	
Klinikai változók				
Kor (év)	69.5 (59.3-77.3)	67 (58.7-75.8)	71.5 (61,2-78,5)	0,0253
Nem (férfi)	145 (74%)	61(71%)	84 (76%)	0,4658
Szisztolés vérnyomás (mmHg)	120(110-140)	125 (120-140)	120 (110-133)	0,0749
Diasztolés vérnyomás (mmhg)	80 (70-80)	80 (70-80)	70 (65-80)	0,0147
Pulzus (1/min)	80 (70-90)	80 (68-93)	78 (70-88)	0,7136
Test tömeg index (kg/m ²)	27.7 (24.3-31.0)	28.3 (25.1-31.4)	25.7 (23,8-30,4)	0,0112
NYHA I-II-III-IV	38/64/69/23	31/31/21/2	7/33/48/21	<0,0001
Perifériás oedema	73 (37%)	23 (27%)	51 (46%)	0,0002
Pulmonális pangás	81 (42%)	20 (23%)	61 (55%)	<0.0001
ACE gátló	133 (68%)	62 (73%)	71 (65%)	0,2454
Béta blokkoló	131 (67%)	53 (62%)	78 (71%)	0,1742
Kacs diuretikum	146 (75%)	55 (65%)	91 (83%)	0,0026
Aszpirin	75 (38.7%)	35 (41%)	40 (36%)	0,5250
CRT	22 (11.3)	12 (14%)	10 (9%)	0,2712
ICD	10 (5%)	5 (5%)	5 (5%)	0,6966
ISZB a háttérben	113 (57.9%)	43 (50.6%)	70 (63.6%)	0,0685
Korábbi szívinfarktus	80 (41%)	29 (34%)	51 (46%)	0,0752
Korábbi stroke	21 (11%)	8 (9%)	13 (12%)	0,5759
Hipertónia	134 (69%)	53 (62%)	81 (74%)	0,0583
Diabetes mellitus	73 (38%)	24 (28%)	49 (45%)	0,0170
Korábbi koronária bypass műtét	30 (15%)	12 (14%)	18 (16%)	0,6469
Korábbi percutan koronária intervenció	29 (15%)	8 (9%)	21 (19%)	0,0561
Pitvarfibrilláció	105 (41%)	41 (48%)	64 (58%)	0,1460
Laboratóriumi változók				
Nátrium (mmol/L)	140 (137-142)	141.0 (139-143)	139.5 (136-142)	0,0057
CN (mmol/L)	8.6 (6.3-12.3)	7,25.34-9.7	9.77.2-15.9	<0,0001

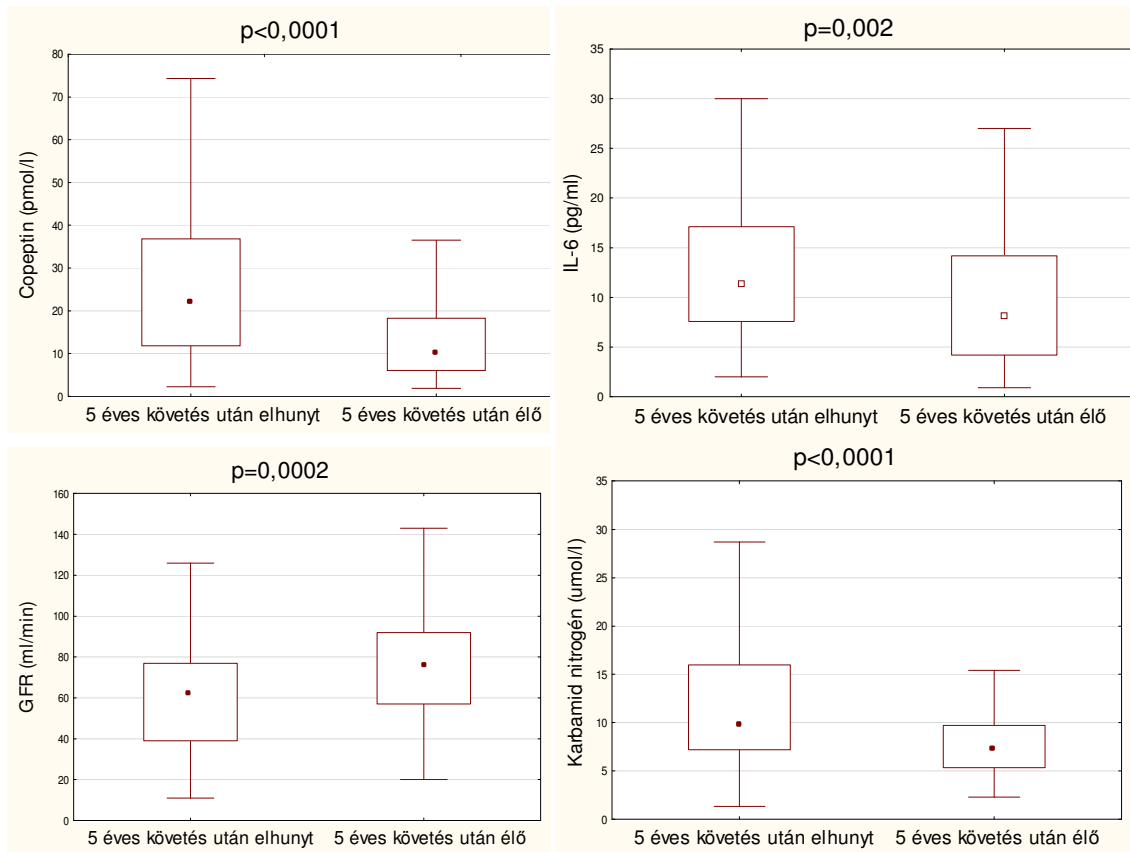
1. táblázat, folytatás.

	Összes beteg	Öt év után élők (n=85)	Öt év után meghaltak (n=110)	P-érték
Változók	Median vagy esetszám (interquartile tartomány vagy %)	Medián, esetszám (interquartilis tartomány vagy%)	Medián vagy esetszám (interquartilis tartomány vagy%)	
Kreatinin (μmol/L)	96 (78-136)	90 (75-106)	107 (87-156)	0,0002
GFR (ml/min)	67 (45-84)	76 (57-92)	61.5 (39-77)	0,0002
Albumin (g/L)	41 (38-44)	41.0 (40-44)	40(37-43)	0,0034
Fehérje (g/L)	72 (67-77)	73.0 (67-76)	71 (66-77)	0,4993
Koleszterin (mmol/L)	4.12 (3.46-4.96)	4.31 (3.6-5.27)	4.06 (3.37-4.72)	0,0479
C-reaktív fehérje (mg/L)	6.35 (2.98-13.71)	5.2 (2.16-10.0)	7.89 (3.39-15.4)	0,0225
Il-6 (pg/ml)	10.13 (6.13-16.43)	8.16 (4.19-14.1)	11.39 (7.59-17,1)	0,0020
TNFα (pg/ml)	2.38 (1.4-3.74)	2.00 (1.19-14.1)	2.80 (1,65-4.02)	0,0179
Fehérvérsejt (G/L)	7.28 (6.18-8.48)	6.73 (5.81-8.21)	7.46 (6.58-8.76)	0,0164
Hemoglobin (g/L)	141 (129-154)	142.5 (132-154)	140 (126-152)	0,3049
RDW	14.5 (13.7-15.8)	13.9 (13.4-14.8)	15.0 (14.0-16.6)	<0,0001
MCV (fl)	92.8 (88.0-96.0)	91.0 (88.0-96.0)	94.0 (89.0-96.0)	0,1901
Trombocita (G/L)	195 (161-231)	200 (167-231)	187 (156-230)	0,1846
Copeptin (pmol/L)	16.1 (8.0-26.9)	9.78 (6.06-18.3)	21.75 (11.8-36.8)	<0,0001
NT-proBNP (pg/ml)	1633 (890-3745)	1014 (884-2085)	2713 (1370-5165)	<0,0001
Echocardiográfiás változók				
Bal kamrai ejekciós frakció (%)	34 (27-40%)	37 (30-41)	32 (24-40)	0,0032
Vena cava inferior (mm)	17 (15-20)	16 (14-18)	18 (15-22)	0,0002

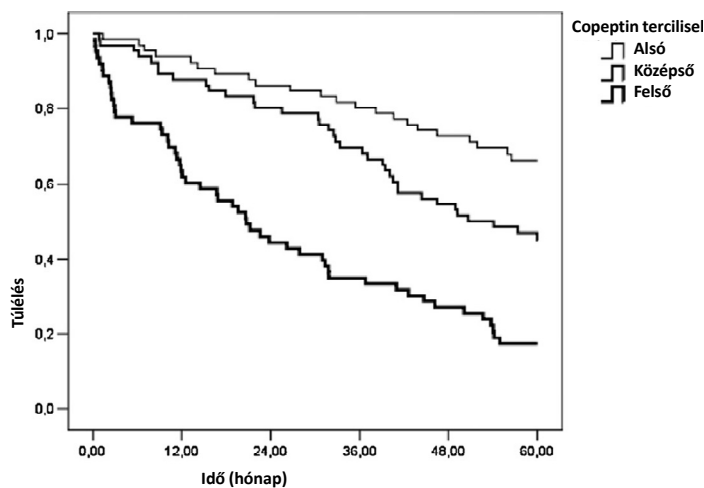
A rövidítések feloldását lásd a 3. oldalon

5.1.1. A copeptin szint és a mortalitás összefüggésének elemzése szívelégtelenségben

Ebbe a post hoc analízisbe bevont 195 beteg közül a követés alatt 110 beteg halt meg a követési időszak végéig (5. táblázat), ez 56%-os halálozást jelent. A betegek klinikai, laboratóriumi és fő echocardiográfiás változóit az 5. táblázatban szerepelnek. Ezeket a változókat a halálozás lehetséges prediktoraiként értékeltük. Az öt éves követés végére meghalt, illetve élő betegek copeptin, GFR és karbamid nitrogén értékét a szemléletesség céljából a 6. ábra külön mutatja. Ezek az ábrák az 1. táblázatban megtalálható paraméterek grafikus ábrázolásával készültek. A copeptin szint alapján tercilesekbe sorolt betegek egyváltozós Kaplan-Meier túlélési görbét a 7. ábra mutatja.



6. ábra. Az öt éves követés során meghalt, illetve túlélő betegek copeptin, IL-6, GFR, illetve karbamid nitrogén értékei. A pont a változók mediánját, a téglalap a 25-75%-os percentilist, míg az antennák a "non outlier" tartományt jelölik. A p értékek a Mann-Whitney teszt eredményét jelölik.



7. ábra. Kaplan-Meier túlélési görbék a copeptin szint tercilisei alapján képzett csoportokban. Log rank teszt $p < 0,001$. Copeptin tercilis határok: 33%: 10,2, 66%: 22,6 pmol/L.

Alacsony copeptin szint esetén ($<10,2$ pmol/l) az öt éves túlélés aránya 0,828, közepes copeptin szint esetén 0,531, míg a felső tercilisbe eső copeptin szint ($>22,6$ pmol/l) esetén 0,328 volt ($p<0,001$, log rank teszt).

A mortalitást jelző egyváltozós modellben a copeptin (HR 2.168; 95% CI 1.740-2.700) mellett számos klinikai paraméter összefüggést mutatott a mortalitással (1. táblázat), ezért többváltozós túlélési modelleket is készítettünk. Az 1. táblázatban bemutatott változók mindegyikét egyváltozós Cox modellben vizsgáltuk (2. táblázat). Ezt egy több változós Cox modell elkészítése követte az automatikus előrehaladó modellépítési stratégia alkalmazásával. A 2. táblázatban szereplő valamennyi paraméter bekerülhetett a végső többváltozós Cox modellbe (3. táblázat).

2. Táblázat. A halálozás egyváltozós Cox regressziós modellje a copeptin vizsgálatba bevont 195 beteg esetében.

Változók	HR	95%-os konfidencia intervallum alsó és felső értéke		P
Klinikai				
Kor	1.020	1.003	1.038	0.021
Nem (férfi)	1.206	0.777	1.873	0.404
Szisztolés vérnyomás	0.826	0.678	1.007	0.059
Diasztolés vérnyomás	0.746	0.615	0.906	0.003
Pulzus	0.915	0.759	1.102	0.350
Test tömeg index	0.770	0.626	0.947	0.013
NYHA I (referencia)	1.000			
NYHA II	3.521	1.556	7.966	0.003
NYHA III	5.888	2.660	13.033	<0.001
NYHA IV	13.188	5.557	31.301	<0.001
Perifériás ödéma	2.211	1.515	3.226	<0.001
Pulmoális pangás	2.631	1.799	3.849	<0.001
ACE gátló	0.788	0.531	1.168	0.236
Bétablokkoló	1.255	0.828	1.903	0.285
Aszpirin	0.841	0.569	1.241	0.383
Kacs diuretikum	2.111	1.273	3.503	0.004
CRT	0.694	0.362	1.329	0.270
ICD	0.721	0.397	2.393	0.322
ISZB a háttérben	1.463	0.988	2.166	0.057
Szívelégtelenség miatti kórházi kezelés a megelőző két évben	1.888	1.297	2.751	0.001
Korábbi szívinfarktus	1.535	1.053	2.237	0.026
Korábbi koronária bypass műtét	1.161	0.700	1.925	0.563
Korábbi koronária perkután intervenció	1.748	1.084	2.819	0.022
Korábbi pitvarfibrilláció	1.385	0.945	2.028	0.095
Hypertónia	1.521	0.983	2.353	0.059
Diabetes mellitus	1.650	1.130	2.409	0.009
Korábbi stroke	1.044	0.585	1.864	0.883
Laboratóriumi				
Nátrium	0.686	0.561	0.838	<0.0001
Karbamid nitrogén	1.582	1.372	1.824	<0.0001
Kreatinin	1.488	1.282	1.726	<0.0001
GFR (1-Sd Decrease)	1.432	1.104	1.859	0.007
Koleszterin	0.813	0.655	1.010	0.061
Össz. fehérje	0.890	0.725	1.094	0.268
Albumin	0.656	0.538	0.799	<0.001
C-reaktív protein	1.088	0.922	1.283	0.318
Fehérvérsejt	1.114	0.953	1.302	0.175
Hemoglobin	0.861	0.711	1.044	0.128
Átlagos vörösvértest térfogat	1.082	0.893	1.310	0.420
RDW	1.612	1.377	1.887	<0.001
Vérlemezke	0.935	0.756	1.155	0.532
NT-proBNP	1.683	1.464	1.934	<0.001
Copeptin	2.168	1.740	2.700	<0.001
TNF- α	1.129	0.970	1.314	0.117
Interleukin-6	1.388	1.155	1.669	<0.001
Echokardiográfiás				
Bal kamrai ejekciós frakció	0.703	0.579	0.854	<0.0001

A rövidítések feloldását lásd a 3. oldalon.

3. táblázat. A halálozás többváltozós Cox modellje

Változók	HR	95%-os konfidencia intervallum alsó és felső értéke		P
NYHA I (referencia)	1.000			
NYHA II	2.506	1.097	5.727	0.029
NYHA III	3.312	1.454	7.546	0.004
NYHA IV	3.295	1.221	8.892	0.019
Korábbi szívinfarktus	1.495	1.013	2.205	0.043
Karbamid nitrogén	1.268	1.013	1.589	0.038
GFR (1-SD csökkenéssel)	1.421	1.151	1.752	0.001
RDW (1-SD növekedéssel)	1.381	1.148	1.661	0.001
NT-proBNP (1-SD növekedéssel)	1.368	1.157	1.618	<0.001
Copeptin (1-SD növekedéssel)	1.597	1.189	2.146	0.002
Szívelégtelenség miatti kórházi kezelés a megelőző két évben	1.545	1.047	2.279	0.028

A rövidítések feloldását lásd a 3. oldalon.

A végső, többváltozós Cox modell a halálozás számos független prediktorát igazolta. Ezek a súlyosabb NYHA osztály, a korábbi szívinfarktus, a bevásztást megelőző két évben szívelégtelenség miatti kórházi kezelés, magasabb karbamid nitrogén, emelkedett RDW, magasabb NT-proBNP és copeptin, csökkent GFR értékek voltak (3. táblázat).

Annak igazolására, hogy a 3. táblázatban bemutatott, automatikus előrehaladó szelekciós stratégiával felépített, végső predikciós modell egyes lépései között szignifikáns predikciós növekedés figyelhető-e meg, lépésenkénti modellépítést és Wald chi-négyzet tesztet alkalmaztunk. Ha a klinikai paraméterek (NYHA osztály, korábbi AMI, szívelégtelenség miatti kórházi kezelés a megelőző két évben, GFR, RDW, CN) mellé az NT-proBNP-t illesztettük be, a modell prediktív értékét szignifikánsan javította ($\chi^2=12,639$, $p<0,0001$). Ehhez a modellhez képest további szignifikáns javulást eredményezett a copeptin modellbe illesztése ($\chi^2=7,027$, $p<0,008$), és az NT-proBNP valamint a copeptin egymástól független, szignifikáns halálozási prediktornak bizonyultak. Ezek az eredmények arra utalnak, hogy a copeptin és az NT-proBNP egymástól független, szignifikáns prediktorai a hosszú távú mortalitásnak szívelégtelenségben, és a copeptinnek további hozzáadott értéke lehet ebben a klinikai kérdésben.

5.1.2. Copeptin szint összefüggése a klinikai, laboratóriumi és echokardiográfiás paraméterekkel

A copeptin szint alapján terciliseket képeztünk, melyek határai a 10,2 illetve 22,6 pmol/l értékek voltak. A klinikai, szívultrahangos és laboratóriumi paramétereket azok mediánjával, és az inekvartilis tartománnyal jellemeztük, az eredményeket Kruskal-Wallis tesztel értékeltek. Az eredményeket a 4. táblázatban mutatom be. Magasabb copeptin értékekhez magasabb életkor, NT-proBNP érték, kreatinin és karbamid, magasabb IL-6, TNF- α és CRP érték, valamint tágabb IVC tartozott, míg alacsonyabb volt a hemoglobin, albumin, koleszterin és GFR.

Annak vizsgálatára, hogy a copeptin szintet milyen mértékben magyarázzák a fenti változók, többváltozós lineáris regressziós vizsgálatot végeztem. A modellbe a 4. táblázat összes paramétere bekerült, mely a copeptin szinttel összefüggést mutatott (életkor, NT-proBNP, GFR, karbamid, hemoglobin, albumin, koleszterin, IVC, IL-6, TNF-alfa, CRP). Automatikus előrehaladó modellépítési stratégiát alkalmaztam. Az eredmény a 5. táblázatban látható. E szerint a fenti paraméterek közül a karbamid és az IL-6 az a két paraméter, mely a copeptin szintjével leginkább összefügg.

4. táblázat. A copeptin szerint tercilisekre osztott betegek klinikai, echokardiográfiás és laboratóriumi jellemzői.

	Copeptin ≤10.2		Copeptin 10.2-22.6		Copeptin >22.6		P érték*
	Medián	Interquartilis tartomány	Medián	Interquartilis tartomány	Medián	Interquartilis tartomány	
Kor (év)	64.66	54.89-72.13	67.84	61.29-77.18	75.0	67.73-79.77	0.0001
BMI (kg/m ²)	27,17	24,3-31,1	26,87	24,67-32,32	25,8	24,01-30,64	0,4232
Diasztolés vérnyomás (mmHg)	80	70-80	72	70-80	75.5	61-80	0.2886
Szisztolés vérnyomás (mmHg)	130	120-140	120	11-140	120	110-135	0.2095
Nátrium (mmol/l)	141	139-142	140	137-143	139	135.5-142.5	0.2013
NT-proBNP (fmol/l)	494.3	24.30-31.10	794,7	414.9-1550	1401	457.3-2914	<0.0001
GFR (ml/min)	78.50	65.00-96.50	71.00	53.00-92.00	43.00	29.00-62.00	<0.0001
CN (μmol/l)	6,3	4,835-8,55	8,3	6,635-10,71	12,8	8,95-21,95	<0.0001
Hemoglobin (g/l)	143	136-152	145	129-158	134	120-148	0.0011
Albumin (g/l)	42.00	40.00-44.00	41.00	39.00-44.00	40.00	35.00-43.00	0.0038
Össz. protein (g/l)	73.00	67.00-76.50	71.00	68.00-78.00	70.00	63.00-76.00	0.2293
Koleszterin (mmol/l)	4,375	3.615-5.310	4.050	3.550-4.930	4.020	3.060-4.600	0.0482
IVC (mm)	16	14-18	18	15-20	18	16-22	0.0090
BKEF (%)	35	30-41	32	24-40	35	27-40	0,3739
E hullám (cm/s)	81	64-96	83,5	70-104,5	86,5	70-100	0,4197
DT (ms)	170	140-222	160	120-200	150	130-190	0,4556
IL-6 (pg/ml)	6.817	3.952-12.34	9.976	6.828-15.25	13.26	9.535-25.90	<0.0001
TNF-α (pg/ml)	1.585	1.108-3.414	2.374	1.741-3.342	3.011	2.101-5.059	0.0004
CRP (mg/l)	4.330	1.735-10.98	7.020	3.480-12.36	8.181	3.800-21.70	0.0090

p: Kruskal-Wallis teszt. A rövidítések feloldását lásd a 3. oldalon. IVC: Inferior vena cava, , DT: decelerációs idő, BKEF: bal kamrai ejekciós frakció.

5. táblázat. Többváltozós lineáris regresszió a copeptin és egyéb klinikai, laboratóriumi paraméterek vizsgálatára. A 8. táblázatban a copeptin szinttel szignifikáns összefüggést mutató paramétereket tettük be a modellbe, automatikus előrehaladó modellépítési stratégiával.

Változó	b	Standard hiba	t	p érték
	0,216729	0,464524	0,46656	0,641613
karbamid	0,748603	0,139620	5,36172	<0,000001
IL-6	0,213317	0,082924	2,57243	0,011249
GFR	-0,298423	0,156360	-1,90856	0,058575
CRP	0,082080	0,052273	1,57022	0,118852
IVC	0,266996	0,255518	1,04492	0,298044
NT-proBNP	0,054652	0,052812	1,03484	0,302710

5.2. A komplementrendszer lektin út komponensek szerepének vizsgálata a szívelégtelenség pathomechanizmusában

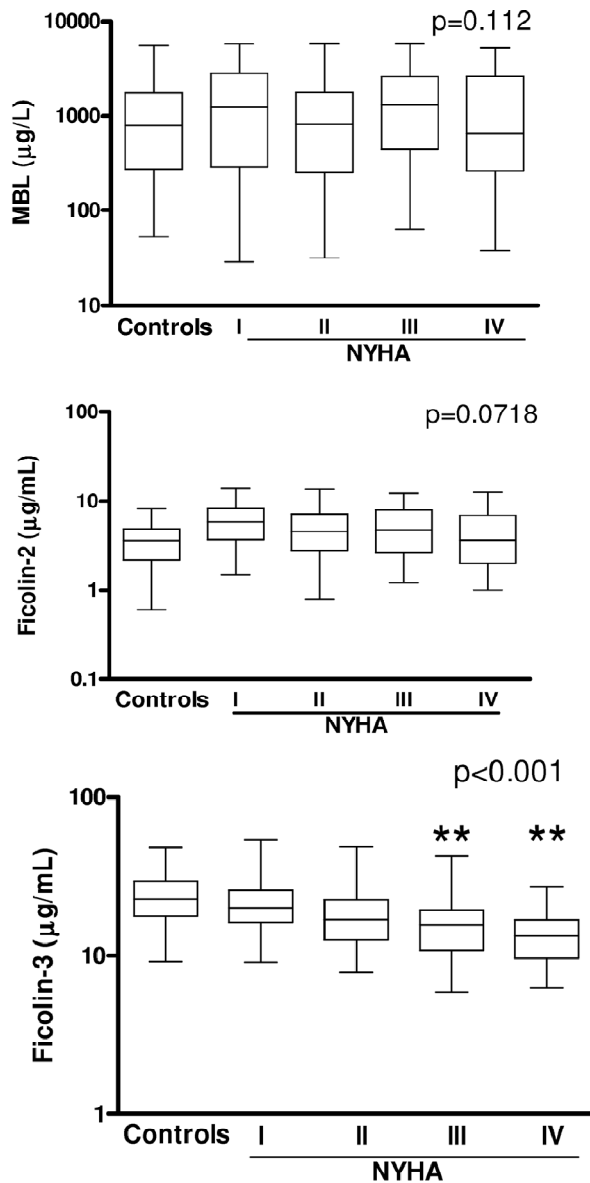
A 196 fős kohorsz vizsgálatunk 190 tagjánál tudtuk a komplementrendszer lektin útjának komponenseit mérni. Ennek a 190 betegnek a klinika adatait az 6. táblázat mutatja. A krónikus szívelégtelenség etiológiáját az anamnesztikus klinikai és vizsgálati adatok (koronarográfia, szívizominfarktus, echokardiográfia) alapján határoztuk meg.

6. táblázat. Azon betegek fő klinikai adatai, akikben a komplementrendszer lektin útját vizsgáltuk.

Változó	N=190
Életkor (év)	69 (59-77)
Férfi (%)	141 (74%)
Iszkémiás etiológia	108 (57%)
NYHA I/II/III/IV	38/62/67/23 (20/33/35/12%)
Hipertónia	131 (69%)
Diabetes mellitus	72 (38%)
Korábbi szívizominfarktus	77 (41%)
Bal kamrai ejekciós frakció (%)	34 (27-40)
ACE gátló vagy ARB szedése	130 (68%)
Béta blokkoló szedése	128 (67%)
Kacs diuretikum használata	141 (74%)
Statin szedése	75 (39%)
Kumarin	76 (40%)
Aszpirin szedése	72 (38%)
Kreatinin ($\mu\text{M/L}$)	96 (78-136)
CRP (mg/dl)	6,2 (2,9-13,7)
NT-pro BNP (pM/L)	680 (373-1561)

NYHA: New York Heart Association, ACE: Angiotenzin konvertáló enzim, ARB: Angiotenzin receptor blokkoló, CRP: C-reaktív protein, NT-proBNP: a B-típusú natriuretikus peptid pro hormonának N-terminális vége.

A MBL, illetve fikolin-2 szintekben nem találtunk különbséget a kontroll csoport és a NYHA státusz szerint csoportosított betegek között (8. ábra). Azonban a fikolin-3 szintje jelentősen csökkent volt szívelégtelenek között az egészségesekhez viszonyítva (8. ábra). A fikolin-3 szintje a szívelégtelenség súlyosságával fordított arányban állt (8. ábra). A legalacsonyabb koncentrációt NYHA IV stádiumú szívelégtelenekben mértük. A Dunnett féle post hoc analízis alapján NYHA III, illetve IV stádiumban a fikolin-3 szintje szignifikánsan alacsonyabb, mint NYHA I stádiumú szívelégtelenségben.

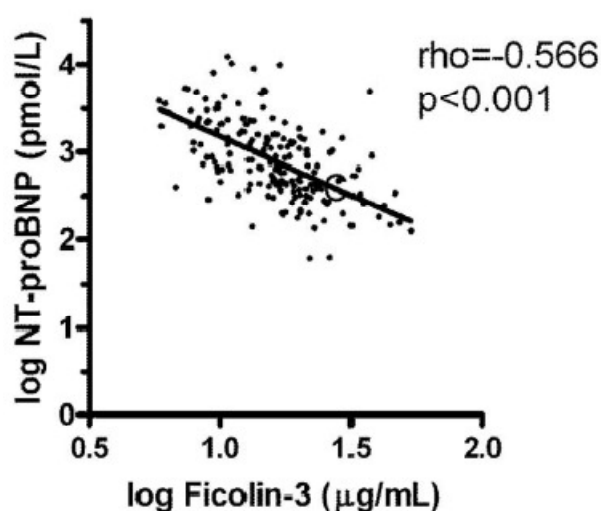


8. ábra. A MBL, ficolin-2 és ficolin-3 szint összefüggése a szívelégtelenség súlyosságával. A P értékek a nem-parametriás Kruskal-Wallis tesztet jelölik a NYHA I-IV stádiumok között, míg a csillagok a Dunnett féle post hoc tesztet (* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ a NYHA I-hez hasonlítva). A mediánt, 25 és 75-ös percentilist és a tartományt mutatja a horizontális vonal, a téglalap és az antennák.

5.2.1. A csökkent ficolin-3 szinttel kapcsolatot mutató változók azonosítása szívelégtelenségben

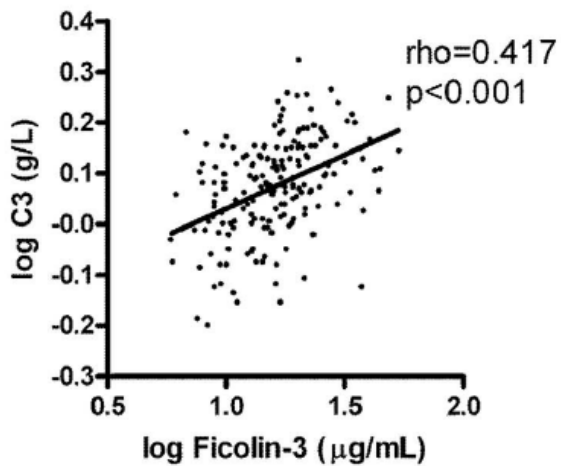
Receiver operating characteristic (ROC) analízist végeztünk a ficolin-3 szint 5 éves túlélést jelző legjobb vágópontjának meghatározásához. Az alacsony és magas értékek tekintetében a legjobb vágópontnak a 15,0 µg érték bizonyult. A további

számításoknál ezt az értéket vettük alapul. A 2. táblázatban bemutatott eredmények szerint az alacsony fikolin-3 szint összefüggött az alacsony testtömeg index- szel (body mass index; BMI) ($p < 0,001$), az alacsony koleszterin szinttel ($p < 0,001$) és a megemelkedett NT-proBNP szinttel ($p < 0,001$). Fontos, hogy a máj parenchymális enzimjei, a glutamát-oxálacetát aminotranszferáz (GOT) és a glutamát-piruvát aminotranszferáz (GPT) nem mutattak összefüggést a fikolin-3 szinttel. Az életkor és a nem, valamint a fikolin-3 szintje között nem volt összefüggés. Szignifikáns, fordított összefüggést találtunk az NT-proBNP szintje és a fikolin-3 között $r = -0,566$, $p < 0,001$. (9. ábra)



9. ábra. Egyváltozós korreláció a NT-proBNP és fikolin-3 között. A ρ és p értékek Pearson féle analízis eredményeit jelölik.

Az alacsony fikolin-3 szint együtt járt a C3 alacsony szintjével (7. táblázat). A C3 szintje szignifikáns korrelációt mutatott a fikolin-3 szintjével ($r = 0,417$, $p < 0,001$) (10. ábra).



10. ábra. Egyváltozós korreláció a C3 és fikolin-3 között. A ρ és p értékek Pearson féle analízis eredményeit jelölik.

A C3 aktivációt jelző C3a fordítottan korrelált a fikolin-3 szintjével ($r=-0,198$, $p=0,008$), a magas C3a szint alacsony fikolin-3 szinttel járt együtt (7. táblázat). A fikolin-3 valamint a C3 és az NT-proBNP közötti összefüggések többszörös regressziós analízis eredményei szerint is független, szignifikáns kapcsolatot mutattak (8. táblázat).

7. táblázat. A fikolin-3 szint alapján csoportosított betegek klinikai jellemzői.

	Fikolin-3 szint< 15,0 µg/ml, n=75	Fikolin-3 szint> 15,0 µg/ml, n=115
Változó		
Kor (év)	72 (62-78)	67 (58-76)
Férfi	51 (68%)	89 (77%)
ISZB a SZE hátterében	44 (59%)	64 (56%)
NYHA I/II/III/IV	7/23/31/14 (9/31/41/19%)*	32/38/37/8 (28/33/32/7%)
Hipertónia	45 (60%)*	85 (74%)
Diabetes mellitus	24 (32%)	48 (42%)
Korábbi szívinfarktus	31 (41%)	45 (39%)
Bal kamrai EF (%)	31 (23-35)***	38 (30-41)
ACE gátló vagy ARB	50 (67%)	79 (69%)
Béta blokkoló	50 (67%)	77 (67%)
Kacs diuretikum	58 (77%)	83 (72%)
Statin	27 (36%)	48 (42%)
Kumarin	35 (47%)	40 (35%)
ASA	24 (32%)	48 (42%)
BMI (kg/m²)	25,4 (23,7-27,9)***	28,8 (25,0-32,1)
Kreatinin (µM/L)	99 (84-145)	94 (78-118)
C-reaktív protein (mg/dl)	6,4 (2,8-15,9)	6,2 (3,1-12,4)
NT-proBNP (pM/L)	2351 (794-3081)***	730 (298-883)
Koleszterin (mmol/L)	3,7 (3,0-4,3)***	4,4 (3,9-5,2)
GOT (U/L)	27 (19-31)	22 (19-31)
GPT (U/L)	23 (16-38)	23 (17-36)
Hemoglobin (g/L)	141 (124-154)	142 (131-152)
Komplement C3 (g/L)	1,08 (0,93-1,25)***	1,29 (1,15-1,46)
Anaphylatoxin C3a	268,5 (198,7-382,1)	208,8 (120,5-339,3)

A számok mediánt, interquartilis tartományt, illetve %-t jelentenek. *:p<0,05, **:p<0,01, ***:p<0,001. ISZB: Iszkémiás szívbetegség, EF: ejekciós frakció, BMI: body mass index, GOT: glutamát-oxálacetát aminotranszferáz, GPT: glutamát-piruvát aminotranszferáz, SZE: Szívelégtelenség.

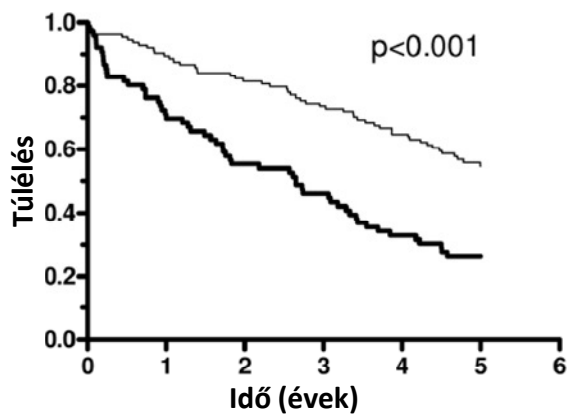
8. táblázat. Többszörös lineáris regressziós* analízis a fikolin-3 és a klinikai, laboratóriumi jellemzők között.

Változók	Regressziós koefficiens	Standard hiba	t	p
NT-proBNP	-0.186	0.025	-7.337	0.000
Koleszterin	0.215	0.099	2.174	0.031
Hipertónia	0.068	0.023	2.946	0.004
Komplement C3a	-0.119	0.037	-3.232	0.001
Komplement C3	0.326	0.141	2.309	0.022

*A 2. táblázatban bemutatott változókból mint független változókból automatikus, előrehaladó stratégiával épített modell

5.2.2. A fikolin-3 szint és az 5 éves mortalitás közötti kapcsolat vizsgálata szívelégtelenségben

Az öt éves követési időszak végére 107 beteg halt meg az analízisbe vont 190 betegből, ami 56%-os mortalitást jelent. A fikolin-3 optimális vágópontját a fent leírt ROC analízissel határoztuk meg. A 15,0 µg/ml-es vágópont alkalmazásával a fikolin-3 elfogadható szenzitivitással (0,505) és megfelelő specificitással (0,759) különítette el a túlélőket és az elhunytakat. A magas, illetve alacsony fikolin-3 szint alapján két csoportba osztott betegek halálozása az egyváltozós Kaplan-Meier túlélési analízis eredménye szerint egymástól szignifikánsan különbözött (log rank teszt, $p < 0,001$), az alacsony fikolin-3 szint magasabb mortalitást jelzett (11. ábra).



11. ábra. Kaplan-Meier túlélési görbe a kiindulási fikolin-3 alapján csoportosított betegeknél. A vastag vonal a 15,0 µg/ml alatti, a vékony a 15,0 µg/ml feletti fikolin-3 szinttel rendelkező betegek csoportját jelzi. A p érték a long-rank tesztet jelzi.

A fikolin-3 a halálozás szignifikáns prediktorának bizonyult az egyváltozós Cox regressziós analízisben is (HR 1,709 per a fikolin-3 egy SD csökkenése). Ehhez a kiindulási modellhez képest vizsgáltunk a többváltozós modellek predikciós értékének alakulását. A fikolin-3 alacsony szintje független halálozási prediktornak bizonyult a korhoz és nemhez, majd az NT-proBNP-hez való adjusztálás után is (9. táblázat). A modell további adjusztálása során a legfontosabb klinikai kovariánsok (diabetes mellitus jelenléte, a hemoglobin szint, vagy a kreatinin koncentráció) modellbe illesztése után is azonos, szignifikáns predikciós értéket figyeltünk meg a fikolin-3 esetében (9. táblázat).

9. táblázat. Többváltozós Cox regressziós analízis a fikolin-3 szint és az ötéves halálozás kapcsolatának vizsgálatára.

	HR*	95% CI	χ^2_{**}	p
Fikolin-3, egyváltozós	1,709	1,317-2,212		<0,001
Fikolin-3, nemhez és korhoz illesztett modell	1,669	1,283-2,169	17,55	<0,001
Fikolin-3, korhoz, nemhez és NT-proBNP-hez illesztett modell	1,368	1,052	6,210	0,013
Fikolin-3, korhoz, nemhez, NT-proBNP-hez és BMI-hez illesztett modell	1,346	1,033-1,751	5,438	0,020
Fikolin-3, korhoz, nemhez, NT-proBNP-hez és diabetes mellitushoz illesztett modell	1,389	1,060-1,818	6,467	0,011
Fikolin-3, korhoz, nemhez, NT-proBNP-hez és kreatininhez illesztett modell	1,486	1,124-1,953	8,938	0,003
Fikolin-3, korhoz, nemhez, NT-proBNP-hez és hemoglobinhoz illesztett modell	1,351	1,037-1,761	5,560	0,018

*: A hazard rate a fikolin-3 normalizált (1-SD) értékének egységnyi változásával kapcsolatot mutató halálozási rizikót jelzi. **: Wald χ^2 teszt.

6. Megbeszélés

6.1. A copeptin prognosztikai szerepe

Vizsgálatunkban a copeptin hosszú távú, öt éves prognosztikai szerepét tudtuk igazolni csökkent ejekciós frakcióval járó szívelégtelenségben. Több változós Cox modellben a klinikai paramétereken, valamint az NT-proBNP-n túl a halálozás független, szignifikáns prediktorának bizonyult. A copeptin rövid távú prognosztikai szerepét korábban már mások is vizsgálták. Két korai vizsgálatban azonban pont a halálozás tekintetében a copeptin nem bizonyult BNP-től független prognosztikai markernek több változós Cox modellekben (62, 58). Az előzőeknél hosszabb távú, átlagosan 55 hónapos követéses dán vizsgálatban a copeptin szintén nem bizonyult a BNP-től független prediktív tényezőnek a halálozás tekintetében, csak ha a rehospitalizációt és halálozást közös végpontként értékelték (65). Az előzőeknél több (1237) krónikus szívelégtelen beteget vizsgáló, de rövidebb követési idejű GISSI vizsgálat egy alvizsgálatában (66) a copeptin prediktív értéke szintén gyengébb volt. Itt a copeptin érték szerint tercilisekre osztották a betegeket. Sem egyváltozós, sem a klinikai paramétereket tartalmazó több változós Cox modellben nem volt különbség a halálozás tekintetében az alsó két tercilis között. Saját eredményeink és a GISSI alvizsgálatának eredménye közötti különbség egyik magyarázata az lehet, hogy saját betegeink súlyosabbak lehettek. Ezt tükrözi, hogy a copeptin szint terciliseinek határa saját vizsgálatunkban magasabb volt (10,2 vs. 9,61 illetve 22,6 vs. 19,1 pmol/L). Azt pedig a copeptin szint emelkedését szívelégtelenségben leíró első vizsgálatok óta tudjuk, hogy a copeptin szint növekedése nem arányos a szívelégtelenség súlyosbodásával: előrehaladottabb helyzetben a copeptin emelkedés nagyobb, míg kevésbé súlyos betegeknél az emelkedés csak kis mértékű. Egy 13 éves követési idejű retrospektív svéd vizsgálatban a copeptin halálozást jelző, a klinikai paraméterektől és BNP-től független prognosztikai szerepét igazolták. Ebben a vizsgálatban azonban döntően megtartott bal kamrai ejekciós frakciójú betegek voltak, hiszen 73%-uk ejekciós frakciója 50% feletti, 85%-uk ejekciós frakciója 40% feletti volt. A HFPEF és HFREF közötti jelentős kórélettani és klinikai különbségek miatt pedig, az egyik csoportban észlelt eltérések nem jelentik feltétlenül a hasonló eltérések jelenlétét a másik betegségben.

A copeptin BNP-től független prognosztikai szerepe azonban kórélettani szempontból jól magyarázható: a copeptin és a BNP a szívelégtelenség egészen különböző aspektusát jelzik. A BNP a szívizomban, a kamrák falában termelődik a falfeszülés hatására, míg a copeptin a központi idegrendszerben képződik, szívelégtelenségben elsősorban az úgynevezett "nem-ozmotikus" triggererek hatására. A copeptin egyben egyfajta stressz hormon is, jól jelzi a szervezett stressz állapotát, egyes vizsgálatok szerint a kortizolnál is jobban (49). Ennek lehetséges élettani mechanizmusaira később térek ki. Míg a natriuretikus peptidek fő hatása, a nátrium ürítés kívánatosnak tűnik szívelégtelenségben, a vazopresszin hatása kedvezőtlen, a hatását blokkoló szereket pedig intenzíven vizsgálják szívelégtelenségben. A tény azonban, hogy más-más kórélettani eltéréseket jeleznek, megmagyarázhatja egymástól független prognosztikai szerepüket. Vizsgálatunkban a copeptin és NT-pro BNP szint között megfigyelt gyenge korreláció is a ($r=0,32$, $p<0,0001$) a két hormon aktivációjának különböző hétértékét jelzi. Mindez elméletben is alátámasztja a multimarker stratégia létjogosultságát. A más biomarkerekkel együttesen meghatározott copeptin értékelésének azonban más szívbetegség is lehet értelme. Így például akut miokardiális infarktuszban a copeptint a troponin T-vel együtt értékelve az emelte a diagnózis pontosságát, valamint a kimenetel meghatározásában is additív szereppel bírt (134). A troponin T-vel együtt történő meghatározás szintén növelte a prognosztikai pontosságot csökkent ejekciós frakcióval járó szívelégtelenségben (63). Saját vizsgálataink és a fenti közlemények tehát arra utalnak, hogy a multimarker stratégia pontosíthatja betegeink várható kórlefolyását, és ezt az információt későbbikben a kezelés megválasztásánál is figyelembe vehetjük.

A copeptin szint meghatározásának másik lehetséges terápiás aspektusa a vazopresszin antagonisták klinikai alkalmazása lehet. Eddig klinikai vizsgálatokban a jelentős fokú V2 receptor szelektivitással bíró lixivaptant és tolvaptant (68, 69, 11, 135), valamint a nem szelektív vazopresszin antagonista conivaptant (70, 71) vizsgálták. Ezek a vizsgálatok a laboratóriumi, hemodinamikai, és klinikai paraméterek tekintetében ugyan jelentős javuláshoz vezettek, azonban az egyetlen vizsgálatban, mely a mortalitást is vizsgálta (11), a tolvaptan halálozást csökkentő hatását nem tudta kimutatni. Természetesen a vizsgálatot végzőkben is felmerült a lehetősége, hogy a tolvaptan hatása a vizsgált betegek között nem ugyan olyan, azt a vazopresszin hormonális aktivitása befolyásolhatja, olyan módon, hogy a magasabb vazopresszin

aktivitású betegekben a hatás nagyobb lehet. Ezeket az utólagos analíziseket elvégezték, eredményeiket a közelmúltban publikálták (136). Nem találtak összefüggést a tolvaptan mortalitásra gyakorolt hatásában a kezdeti AVP érték alapján kettéosztott betegek csoportjai között. Az eredményeket azonban óvatossággal kell értékelni, hiszen az eredeti vizsgálatban eleve nem volt hatása a tolvaptan kezelésnek a mortalitásra. A vizsgálat erejét jelentősen gyengíti az is, hogy a betegek negyedében a minták szállítása, tárolása miatt meg sem vizsgálták az AVP szintet, míg a megmért minták 59%-ában az AVP szintje a metodikai kimutathatóság alatt volt. Bár az alacsony és magas AVP szintű betegek között különbség volt a mortalitásban, a magasabb szint esetén a halálozás esély hányadosa (HR) csak 1,33 (95% CI 1,13-1,55) volt, szemben saját vizsgálatunk copeptin esetén számított 2,168 HR (95% CI 1,74-2,7) -ával szemben. Véleményem szerint ezek különbségek elsősorban abból adódnak, hogy az arginn-vazopresszin rendszer aktivitásának leírására használt direkt AVP mérés technikai, metodikai okokból lényegesen alulteljesít a copeptin méréséhez képest. Ebben a post hoc alcsoport analízisben csak azt vizsgálták, hogy a magas, illetve alacsony kiindulási AVP befolyásolja-e a halálozást, de nem vizsgálták az AVP szint klinikai és laboratóriumi változásokkal való összefüggését. A többi vazopresszin antagonistával nem készült hasonló vizsgálat. Azt gondolom tehát, hogy logikusnak tűnik, és a fentiek alapján nem is vethető el az a lehetőség, hogy szívelégtelenségben a vazopresszin antagonisták hatását a hormon aktivitása befolyásolhatja. További ilyen irányú vizsgálatok szükségesek.

6.2. Copeptin szinttel összefüggésben álló paraméterek

A 8. táblázatban mutatjuk be a copeptin összefüggéseit a különböző klinikai paraméterekkel. A legfontosabb klinikai paraméterek mellett a szívelégtelenségben jellemzően kóros eltérést mutató szervi, funkcionális, hormonális rendszerekre jellemző legfontosabb paramétereket vizsgáltuk. Mivel célunk volt a copeptin szintet esetlegesen befolyásoló hemodinamikai jellemzőket is feltérképezni, a bal kamrai ejekciós frakció mellett a szisztolés- és diasztolés vérnyomást; a jobb pitvari nyomást és a szisztémás vénás nyomást leíró vena cava inferiort-t vizsgáltuk. Mivel az echokardiográfiás vizsgálatok során a szöveti doppler technikát a beválogatás idején nem használtuk rutinszerűen, a bal pitvari töltőnyomást igen jól becsülő mitrális E hullámnak és mitrális

annulus koradisztolés kitérésének sebességét jelző hányadost, az E/Ea-t nem tudtuk vizsgálni. A mitrális E hullám és ennek decelerációs ideje (DT) azonban ezekben a betegekben összefügg a bal pitvari nyomással (137), így ezt az összefüggést ezekkel a paraméterekkel próbáltuk megközelíteni. Már az egyváltozós modellben sem sikerült kimutatni érdemi összefüggést a coceptin szint, valamint a betegek szisztolés, illetve diasztolés vérnyomása között. A többváltozós lineáris regressziós modell eredményét is értékelve azonban egyértelmű, hogy nem a betegek hemodinamikai paraméterei, nem a szisztémás vénás, illetve bal pitvari nyomást leíró paraméterek, hanem a karbamid nitrogén, és az IL-6 szintje az, ami a coceptin szinttel leginkább összefügg.

6.2.1. Copeptin és a karbamid nitrogén

Vizsgálatunkban a karbamid nitrogén az a paraméter, mely a többváltozós modellben a coceptin szinttel legjobban összefüggött. Míg a GFR a glomeruláris vesefunkciót jelöli, addig a karbamid nitrogén szintjét annak glomeruláris filtrációját követő tubulusokban történő reabszorpciója is befolyásolja (119). A reabszorpció transzporter mediálta folyamatáért az UT-A és UT-B membrán fehérjék a felelősek, aktivitásuk vazopresszin hatására nő (127, 138). Számos közlemény látott napvilágot az elmúlt időben melyek azon a feltételezésen alapultak, hogy a CN szintje a vazopresszin aktivitást tükrözi. Így például három nagy retrospektív vizsgálat analízisében a CN/kreatinin hányadost úgy értékelték, mint a vesefunkciótól független, vazopresszin aktivitást jelző paramétert, a veseelégtelenség mortalitást előrejelző hatását vizsgálták ennek tükrében (129). Azt találták, hogy csak magas CN/kreatinin érték esetén rontotta érdemben az életkilátásokat a veseelégtelenség, így azt a következtetést vonták le, hogy a veseelégtelenség ténye önmagában nem rontja a prognózist szívelégtelenségben, csak ha azt szívelégtelenség okozza, mely összefügg a magas vazopresszin aktivitással. Más vizsgálatokban a szívelégtelenségben alkalmazott vazopresszin antagonistáknak a pozitív hatásait azokban látták érvényesülni, akiknek magas CN szintje, vagy ennek valamilyen származtatott paramétere alapján feltételezték, hogy a vazopresszin aktivitás magas volt (139-141). Korábban azonban nem írták le, hogy szívelégtelenségben a CN és vazopresszin, vagy annak aktivitását jelző coceptin szintje valóban szorosan összefügg.

6.2.2. A copeptin szérum szintjét befolyásoló non-ozmotikus stimulusok

A vazopresszin termelődését fiziológiai körülmények között leginkább az ozmotikus stimulusok szabályozzák. Ez igen pontosan és nagy hatékonysággal történik. Az ozmotikus receptorok keresztül a szérum ozmolaritás növekedése a vazopresszin szint emelkedéshez, fokozódó víz visszaszíváshoz, a szérum ozmolaritás helyreállításához vezet (36, 39). Szívelégtelenségben azonban a csökkenő szérum ozmolaritás ellenére a vazopresszin, illetve copeptin szintje jelentősen megemelkedik, bár az ozmotikus változások ilyenkor is kiváltják az AVP szint változását (59). Ezt az ellentmondást, a hipozmolaritás ellenére növekvő vazopresszin szintet az úgynevezett non-ozmotikus stimulusok okozzák. Széleskörűen elfogadott vélemény alapján a legfontosabb non ozmotikus stimulus az alacsony intravaszkuláris nyomás, a hypotonia, melynek vazopresszint emelő hatása a baroreceptorokon keresztül érvényesül (142-144, 58, 59). Az intravaszkuláris nyomásnak fiziológiai körülmények között kisebb szerepe van a szabályozásban, ilyenkor az ozmolaritás a fő stimulus. A vérkeringés vénás oldalán, illetve a pitvarokban lévő, falfeszülést érzékelő receptorokból, valamint a verőerekben lévő nyomásérzékelő receptorokból az ingerület a vagus idegen keresztül jut a központi idegrendszerbe (145). A vazopresszin elválasztására való hatásukat már évtizedekkel ezelőtt is részletes, mára szinte klasszikussá vált kísérletekben vizsgálták (145). Ezek szerint nem csak a vérnyomás, hanem az intravaszkuláris volumen csökkenése is vazopresszin szint emelkedést okoz fiziológiai körülmények között. Az alacsony és a magasnyomású receptorok együttesen szabályozzák a vazopresszin elválasztást. Saját vizsgálatunk, illetve az irodalmi adatok áttekintése alapján is megkérdőjelezhető azonban, hogy az intravaszkuláris nyomás, illetve volumen esése okozná a vazopresszin, illetve a copeptin szint jelentős emelkedését szívelégtelenségben.

Vizsgálatunkban a copeptin szintje korrelált a gyulladást jelző különböző laboratóriumi paraméterekkel. Felmerül a lehetősége, hogy a két rendszernek közvetlen kapcsolata van szívelégtelenségben. A vazopresszin, valamint az inflammációs folyamatok közötti egyik lehetséges kapcsolat az IL-6 regulációs hatása az AVP elválasztásában. Ezt a kapcsolatot szívelégtelenségben eddig nem -, de fiziológiai és különböző kóros állapotokban már széleskörűen vizsgálták (146).

6.2.3. Copeptin és IL-6

Monociták és makrofágok termelik kaszkád szerű módon a különböző proinflammatorikus citokineket a gyulladásos folyamatok kezdetén. A termelés fő triggerre az endotoxinok jelenléte. A három fő citokin a TNF- α , IL- β , és IL-6. Előbbi kettő az IL-6 elválasztását tovább serkenti. Az IL-6-nak szerepe kettős, mivel anti-inflammatorikus hatása is van: gátolja a TNF- α , és IL- β elválasztását (147). Az IL-6 hatásait specifikus receptorokon keresztül fejt ki, mely intracelluláris janus kinázon és transzkripciós fehérjék aktiválásán keresztül vezet a célzott gének transzkripciójához (148).

A gyulladás akut fázis reakciójának klasszikus vizsgálati módszere a vénásan, vagy intraperitoneálisan adott endotoxin. Ezzel a módszerrel vizsgálva már 1984-ben leírták, hogy a citokinek, köztük az IL-1 és IL-6 β a CRH elválasztás, és így a hipotalamusz-hipofízis-mellékvese tengely aktiválását okozza(149). Nem sokkal később igazolták, hogy endotoxin hatására nemcsak az anterior hipofízis, hanem a poszterior hipofízis hormonjainak (AVP, oxitocin) elválasztása is nő (150). Patkányban a cerebrospinális folyadékba adott IL-6 (94), vénásan beadott IL-1 β (151), illetve emberben a vénásan adott IL-6(93) is növelte a vazopresszin elválasztást. Patkányban az agy neutralizáló Anti IL-6 előkezelése meggátolta a lipopoliszaharid (LPS) okozta antidiuretikus hatást (152). A subfornical organ (SFO), és a lamina terminalis organum vasculosum (OVLT) magok sérülése gyengítette a LPS által okozott vazopresszin elválasztást patkányokban (153). Mindezek alapján az IL-6 vazopresszin elválasztást serkentő hatása bizonyítottan látszik. Kérdés azonban, hogy a szérumban emelkedett IL-6 átjut-e a vér-agy gáton és úgy váltja ki a hatást, vagy a LPS jut át a vér agy gáton és lokálisan emeli az IL-6 szintet. Radioaktív izotóppal jelölt IL-6 végzett állatkísérletes vizsgálatok szerint az IL-6 penetrál a vér-agy gáton. (154). A vazopresszin elválasztásban a szérumban az ozmolaritást érzékelő agyi területeken (SFO, OVLT) az IL-6 receptora szintén expresszálódik, ez is arra utal, hogy az IL-6 átjut a vér-agy gáton (146). Emellett azonban arra is van bizonyíték, hogy az agyi endothel és sima izom sejtek IL-1 β és LPS hatására IL-6-t termelnek (155). A LPS az IL-6 mRNS és fehérje szintjét is emeli a supraoptikus magokban(152), míg a paraventrikuláris magokban az IL-6 és a vazopresszin mRNS szintet egyaránt emeli.

Fenti megfigyelések alapján egyértelmű, hogy a vazopresszin elválasztás szabályozásában a részben lokálisan termelődő, részben a vér-agy gáton átjutó IL-6-nak szerepe van. Saját eredményeink arra engednek következtetni, hogy fenti megfigyelések szívelégtelenség esetén is érvényesek. Mindenki számára napi klinikai tapasztalat, hogy az egyensúlyban lévő szívelégtelen betegek dekompenzálódását gyakran infekció váltja ki, és a tüdőgyulladás, bronchitis kezelésével párhuzamosan javul a beteg kardiális állapota is. Ezt a klinikai tapasztalatot plauzibilis módon legalább részben magyarázná a megemelkedő IL-6 okozta fokozódó vazopresszin elválasztás, és következtében létrejött fokozott vízviasszaszívás, ödéma, hiponatrémia, csökkenő vizeletmennyiség. Fenti elképzelésinkkel analóg teória, a hospitalizáció során kialakuló hiponatrémia, illetve annak lehetséges háttere. A vazopresszin elválasztás fokozódásával járó jelentős fokú nozokomiális hiponatrémia szinte mindig jelentős klinikai infekció, gyulladás mellett alakul ki (156-159). Bár a hiponatrémiát, IL-6-t, vazopresszint és gyulladásos markereket egyszerre mérő vizsgálat nem történt, fenti elképzelést több klinikai, illetve fiziológiai vizsgálat alátámasztja, mely a nozokomiális hyponatraemiát a gyulladásos reakcióval, illetve az emelkedő vazopresszin aktivitással összeköti (146, 160, 156, 161, 162). Saját vizsgálatunkban krónikus szívelégtelen betegek vettek részt, a vazopresszin szintnek a gyulladásos paraméterekkel, IL-6-tal való szoros korrelációja mégis arra utal, hogy a fent részletezett mechanizmusok állhatnak a háttérben. Ezzel együtt vizsgálataink azt mutatják, hogy a vazopresszin emelkedés háttérében álló nem ozmotikus stimulusok közül a hagyományosan jelentősnek gondolt hemodinamikai okok, illetve azok általunk mért klinikai jellemzői a vazopresszin szinttel érdemi összefüggésben nem állnak.

6.3. A komplementrendszer lektin útja és a krónikus szívelégtelenség

A komplementrendszer, az inflammációs folyamatok részeként számos betegségben meghatározó szereppel bír. Szívelégtelenségben a jól működő szívizom elvesztésének pontos mechanizmusa nem ismert. Vizsgálatainkkal ennek a folyamatnak lehetséges útját próbáltuk feltérképezni, és az irodalomban elsőként találtunk arra bizonyítékot, hogy a komplementrendszer fikolin útjának fő aktivátora, a fikolin-3 szérum szintje összefügg a szívelégtelenséggel. Egyrészt kimutattuk, hogy szívelégtelenség súlyosságával arányos a fikolin-3 szintje: magasabb NYHA

stádiumban, illetve növekvő NT-proBNP mellett csökkenő értékeket találtunk. Másrészt az alacsony fikolin-3 szintek mellett magas C3a szintet és csökkenő C3 koncentrációt mértünk, ami az alacsony fikolin-3 koncentráció mellett komplement-aktivációra utal. Végül kimutattuk, hogy krónikus, csökkent ejekciós frakcióval járó szívelégtelenségben a fikolin-3 szintje összefügg az öt éves halálozással.

A jelen disszertáció alapjául szolgáló, a komplement rendszer fikolin útját szívelégtelenségben vizsgáló közlemény egy norvég kutatócsoporttal való kooperáció eredménye. A norvég kutatócsoport a saját, magyar betegeink vizsgálatához hasonló elrendezésben 183, csökkent ejekciós frakcióval rendelkező, norvég szívelégtelen beteg fikolin-3, fikolin-2 és MBL szintjét is megmérte. történő tudományos kooperáció keretében zajlott, a saját kohorszban történt mérések hasonló elrendezésben, egy 183 fős szívelégtelen betegeket tartalmazó csoportban szintén megtörténtek. Ezek, a sajátunktól független kohorszban mért eredmények saját megfigyeléseinket alátámasztják, megerősítik, és ezáltal az értékét növelik. A norvég betegek vizsgálata saját eredményeinket mind megerősítették: körükben is igazolódott, hogy a fikolin-3 szintje összefügg a betegség NYHA stádium szerint meghatározott súlyosságával (nagyobb NYHA stádiumban alacsonyabb a szintje) és a NTproBNP szinttel (magasabb NTproBNP szint alacsonyabb fikolin-3 szinttel jár együtt), valamint hogy az alacsony fikolin-3 szint együtt járt a növekvő C3a és csökkenő C3 szinttel, illetve az alacsony fikolin-3 szint összefügg az 5 éves halálozással. A fikolin-2 és MBL esetén ilyen összefüggések nem voltak. A saját és a norvég kohorsz között a klinikai paraméterekben lévő különbségek ellenére mutatkozó megegyező eredmények nem csak növelik a vizsgálatunk értékét, hanem egyéb következtetésekre is lehetőséget adnak. Az a tény, hogy a fikolin-3 szintje analitikai értelemben nagyon hasonló volt az azonos NYHA stádiumban lévő betegek közt a két kohorszban (NYHA II-IV: 16.9–15.6–13.3 mg/ml a magyar és 20.3–16.6–13.1 mg/ml norvég kohorszban), miközben a magyar betegek sokkal idősebbek voltak (69 vs 58 év), sokkal több volt köztük a cukorbeteg (38 vs 12%) és hipertóniás (69 vs 15%), arra utal, hogy a csökkent fikolin-3 szint valóban a szívelégtelenség okán alakul ki, annak szintjét nem az egyéb klinikai paraméterek befolyásolják.

A komplementrendszer lektin útjának elsődleges molekulái a MBL, fikolin-2 és fikolin-3. Ezekről korábban mind leírták, hogy az apoptotikus sejtek, sejtmarradványok fagocitózisának folyamatában fontos induktor szereppel bírnak (163-165). A lektin út

ezen tagjai az úgynevezett DAMP-hoz (damage associated molecular patterns), a megváltozott, és elérhetővé váló saját sejtstruktúrák, acetilált, de jelenleg közelebből nem ismert fehérje természetű molekulákhoz kötődnek, aktiválják a komplementrendszer és beindítják a fagocitózist. Jelenleg ennek a folyamatnak a modellezésében az acetilált albuminnal végzett kísérleteknek kiemelt szerepe van. Ilyen típusú, a komplementrendszer lektin útját vizsgáló in vitro modellben a fikolin-3 aktiválta a komplementrendszer és C4, C3 és MAC lerakódást indukált (166). Ismert, hogy szívelégtelenségben a szívizomsejtek elpusztulnak. Ennek a károsodásnak számos mechanizmusát leírták, így a háttérben apoptózis, necrózis, autofágia és iszkémiás sejthalál, oncosis is állhat (167, 168) . A szívelégtelenség és a komplementrendszer aktiválódása közötti kapcsolatra utal egy másik vizsgálat is (169). Szívelégtelen betegek szívizom biopsziás anyagában a MAC fokozott lerakódását mutatták ki. Tartós bal kamrai keringéstámogató kezelés után azonban a MAC mennyisége a szívizomban visszatért az egészségesekre jellemző értékre. A MAC, mint a komplementrendszer aktivációjának terméke fokozza az apoptózist és a sejt lízist, szintjének csökkenése pedig a hemodinamikai viszonyok javulása mellett arra utalhat, hogy szívelégtelenségben a progresszív izomvesztésben oki szerepe lehet a komplementrendszer aktiválódásának (169). Egy másik, korai posztinfarktusos szívelégtelen betegek bevonásával végzett vizsgálatban összefüggés mutatkozott a fikolin-2 valamint a bal kamra dilatáció foka között. Ebben a vizsgálatban a fikolin-3 szintje nem függött össze a bal kamrai dilatációval, míg azonban School és munkatársai közvetlenül STEMI-n (ST elevációs myocardiális infarktus) átesett betegeket vizsgált, saját vizsgálatunkban krónikus szívelégtelen betegek voltak. Ezek a megfigyelések és saját eredményeink együttesen azt sejtetik, hogy szívelégtelenségben a károsodott szívizom sejtek, megváltozott struktúrák, DAMP molekulák megkötik a fikolin-3-t ez pedig a komplementrendszer aktivációjához vezet. Ezt a feltételezést támasztja alá, hogy vizsgálatunkban a magasabb NT-proBNP-vel, NYHA stádiummal jellemzett súlyosabb szívelégtelenségben a fikolin-3 szintje alacsonyabb volt; a fikolin-3 szint csökkenés pedig a C3 aktivációjával korrelált, amit a növekvő C3a és csökkenő C3 szint mutat. Az MBL és fikolin-2 nem mutatott korrelációt a C3, illetve C3a szinttel. Ismert, hogy a komplementrendszer lektin útjának tagjai közül a fikolin-3 rendelkezik a rendszer aktivációjának legnagyobb potenciáljával (170). Mindezen ismereteink alapján valószínűsíthető, hogy a sérült szívizomban kötődő fikolin-3 a szérumban szint

konzumpciós alapú csökkenéséhez vezet, lokálisan pedig a komplementrendszer aktiválását okozza.

Mindezen összefüggések ismeretében természetesen felmerül a kérdés, vajon a komplementrendszer aktiválódása szívelégtelenségben a betegségnek mintegy jelzője, a miokardiális sejtpusztulás velejárója, a szervezet veleszületett immunrendszerének aktiválódása és sejtörmelékek eltakarításának, így a lokális miliő helyreállítására irányuló folyamatoknak a jelzője, avagy a szívelégtelenség kialakulásában, progressziójában, a miokardiális sejtkárosodás kiváltásában, további kiterjedésében oki szereppel bíró, a sejtelhalásért is felelős mechanizmus. Esetleg a két folyamat együttes fennállásáról van szó. Ennek a kérdésnek a jelentősége nem csak elméleti, hiszen nyilvánvaló terápiás következménye lehet, ha a komplementrendszer aktivációjának a szívelégtelenség progressziójában oki szerepe van: a rendszer aktiválódásának megfelelő blokkolásával a jelenleg is rossz prognózisú, leggyakrabban fokozatos romlást mutató betegség kezelésében újabb gyógyszercsoportot tudnánk használni.

Néhány vizsgálat eredménye alapján következtethetünk a fent megfogalmazott kérdésre adandó válaszra. Bár a koszorúerek szűkülete, elzáródása, azaz az iszkémiás szívbetegség a szívelégtelenségnek csak az egyik, bár igen gyakori oka, az iszkémiás szívbetegségben történt vizsgálatok ebből a szempontból is érdekesek lehetnek. Egy patkányokon végzett iszkémia-reperfúzió modellben a központi szereppel bíró C3 aktivációját, és így az egész komplementrendszer aktiválódásának gátlását okozó molekula használatával a kialakuló infarktus méretét tudták csökkenteni (171). Ugyanezzel a rekombinánsan előállított fehérje természetű molekulával végzett humán kísérletben nagy kockázatú betegek között a szív műtétek okozta iszkémiás károsodást és perioperatív halálozását tudták csökkenteni férfiakban (172, 173). Az 1996-ban rekonbináns technikával előállított, a C5 hasítását blokkoló pexelizumabbal infarktusban és szív műtétek perioperatív szakában történt számos humán, klinikai vizsgálat ellentmondásos eredményt hozott (174-179). Infarktusban döntően negatív, míg szív műtét esetén pozitív volt a hatás. Az eredmények azonban felvetik a lehetőségét annak, hogy a korán, még a komplementrendszer aktiválódása előtt alkalmazott gátlás klinikai haszonnal járhat, az aktiválódás után, infarktusban való alkalmazás már nem hoz a halálozásban, illetve iszkémiás károsodás fokában mérhető klinikai eredményt (101).

A komplementrendszer fehérjeinek többsége, így a fikolin-2, fikolin-3 és a MBL is a májban, illetve tüdőben termelődik (100). Mivel szívelégtelenségben gyakran látjuk a máj működészavarát, felmerülhet a lehetősége, hogy a súlyosabb szívelégtelenségben észlelt fikolin-3 szint csökkenés a jobb szívfél elégtelenségből, emelkedő jobb kamrai és vena cava nyomásból, a máj pangásából adódó hepatikus diszfunkció következménye lenne. Ennek a lehetőségnek a kizárására vizsgáltuk a máj parenchymális enzimeit közül a GOT-nak és GPT-nek a szintjét, valamint a lehetséges összefüggést a fikolin-3-mal. Ahogy a 2. táblázat mutatja, ilyen összefüggést nem találtunk, a magas és alacsony fikolin-3 szint esetén nem különbözött egymástól szignifikánsan a GOT, illetve GPT szintje. A tény, hogy a szintén májban termelődő fikolin-2, illetve MBL szintje nem korrelált a szívelégtelenség súlyosságával, szintén arra utal, hogy a súlyos szívelégtelenségben észlelt fikolin-3 szint csökkenést nem a csökkent hepatikus termelődés okozza.

A fikolin-3-t kódoló gén mutációi is okozhatják a fikolin-3 szint csökkenését. A mintegy 300, egészséges dán felnőtt vizsgálata (a fikolin-3 génjének szekvenálása) alapján azonban ezek a mutációk igen ritkák (133). Bár leírtak olyan mutációt is, mely homozigóta formában mérhetetlenül alacsony fikolin-3 szinthez, klinikailag pedig visszatérő infekcióhoz vezet (180), semmi nem utal arra, hogy saját betegeink között mért fikolin-3-beli különbségek ezekkel a ritka mutációkkal magyarázhatóak lennének. Szintén nem ismert, hogy szívelégtelenség gyakrabban fordulna elő ezen mutációk esetén.

A bevezetőben a szívelégtelenséget ahhoz a hindu mesebeli királyi elefánthoz hasonlítottam melyet a vak állatvalók a szerint írnak le, hogy az állat mely testrészéhez férnek hozzá, és tapintják meg. Ahogy azonban az elefántról sem lehet ilyen módon teljes, és valós képet alkotni, úgy szívelégtelenségben is csak a különböző aspektusból történt megfigyeléseket együttesen értékelve, a köztük lévő összefüggéseket feltárva, azok számos kórélettani vonatkozását kapcsolódási pontjaikkal együtt értékelve nyerhetünk valós képet. Reményem szerint a komplementrendszer eltéréseinek, a vazopresszin rendszer kisiklásának és összefüggéseinek feltárásával kutatócsoportunk és saját eddigi munkám is hozzájárult ehhez a célhoz.

7. Következtetések

Csökkent bal kamrai ejekciós frakcióval járó szívelégtelen betegekből álló kohorszunk követése során azon 195 beteg közül, akiknél a vazopresszin aktivitást jelző copeptin szintet megértük, az öt éves követéses időszak végéig 110 beteg halt meg, ez 56%-os halálozást jelent. A copeptin szint alapján tercilisekbe osztott betegek között a halálozás szignifikánsan különbözött, magasabb copeptin szint a halálozás nagyobb rizikóját jelentette. Mivel számos klinikai paraméter összefüggést mutatott a mortalitással ezért többváltozós túlélési modelleket is készítettünk. A végső, többváltozós Cox modell a halálozás számos független prediktorát igazolta: a súlyosabb NYHA osztály, a korábbi szívinfarktus, a beválasztást megelőző két évben szívelégtelenség miatti kórházi kezelés, magasabb karbamid nitrogén, emelkedett RDW, magasabb NT-proBNP és copeptin, csökkent GFR értékek. Annak igazolására, hogy a végső predikciós modell egyes lépései között szignifikáns predikciós növekedés figyelhető-e meg, lépésenkénti modellépítést és Wald chi-négyzet tesztet alkalmaztunk. Ha a klinikai paraméterek mellé az NT-proBNP-t, majd a copeptint illesztettük be, mindkét lépés a modell prediktív értékét szignifikánsan javította. **Így igazolni tudtuk a copeptin hosszú távú mortalitást előrejelző szerepét krónikus szívelégtelenségben. Vizsgálatunkban a copeptin hosszú távú halálozást előrejelző szerepe a klinikai paraméterektől, valamint az NT-proBNP-től függetlennek bizonyult.**

Egyváltozós modellben a copeptin szinttel számos inflammációs paraméter, a vesefunkciót jellemző laboratóriumi paraméterek, az NT-proBNP, az életkor, az IVC tágassága, hemoglobin, albumin és koleszterin szint szignifikáns összefüggésben állt. Annak érdekében, hogy fenti paraméterek milyen relatív hozzájárulással bírnak a copeptin szint meghatározásában, többváltozós lineáris regressziós analízist végeztünk, melyben semmilyen, vagy csak laza összefüggést találtunk szívelégtelenségben az artériás, illetve vénás oldali nyomásviszonyokat jellemző non-invazív paraméterek és a copeptin szint között. **Ennek a többváltozós modellnek a vizsgálatával azt találtuk, hogy a karbamid nitrogén és az IL-6 az a két paraméter, mely a copeptin szint meghatározásában leginkább részt vesz.** Ezeknek az összefüggéseknek ismert élettani és kórélettani háttere van, de ezeket az összefüggéseket szívelégtelenségben eddig nem írták le.

A komplement rendszer lektin útjának vizsgálatát a kohorsz 190 tagjánál végeztük el, az öt éves követés alatt 107 beteg halt meg, ez 56%-os halálozást jelent. A MBL, illetve fikolin-2 szintekben nem találtunk különbséget a kontroll csoport és a NYHA státusz szerint csoportosított betegek között, azonban a fikolin-3 szintje jelentősen csökkent volt szívelégtelenek között az egészségesekhez viszonyítva. **Elsőként igazoltuk, hogy a fikolin-3 szintje a szívelégtelenség klinikai súlyosságával, valamint az NT-proBNP-vel fordított arányban állt. Az alacsony fikolin-3 szint együtt jár a C3a szint emelkedésével és C3 koncentráció csökkenésével. Ez a megfigyelés az alacsony fikolin-3 szintet a komplement-aktivációval köti össze, és valószínűsíti a fikolin-3 szint konzumpciós eredetű csökkenését.** A magas, illetve alacsony fikolin-3 szint alapján két csoportba osztott szívelégtelen betegek halálozása az egyváltozós Kaplan-Meier túlélési analízis eredménye szerint egymástól szignifikánsan különbözött, az alacsony fikolin-3 szint magasabb mortalitást jelzett. **A fikolin-3 a halálozás szignifikáns prediktorának bizonyult az egyváltozós Cox regressziós analízisben. Többváltozós modell segítségével igazoltuk, hogy a fikolin-3 alacsony szintje független és szignifikáns hosszú távú halálozási prediktor krónikus szívelégtelenségben a korhoz és nemhez, az NT-proBNP-hez, illetve a legfontosabb klinikai kovariánsokhoz (diabetes mellitus jelenléte, a hemoglobin szint, vagy a kreatinin koncentráció) való illesztés után is.**

8. Összefoglalás

A vazopresszin hormon előanyagának C-terminálisa a stabil, jól mérhető copeptin, melynek szérumszintje jól tükrözi a vazopresszin rendszer aktivitását, a krónikus szívelégtelenség súlyosságával és rövid távú kimenetelével pedig jól korrelál. Fiziológiai körülmények között elválasztását a szérumszint szabályozza, míg szívelégtelenségben a nem-ozmotikus stimulusok veszik át a szabályozásban a fő szerepet. Elválasztásában élettani körülmények között az IL-6-nak fontos szerepe van. A krónikus szívelégtelenség patomechanizmusában jelentős szerepet játszanak a szisztémás gyulladásos folyamatok és a neurohormonális rendszer aktivációja. Ismert, hogy a komplementrendszer aktiválódik szívelégtelenségben, azonban ebben az aktivációban a komplementrendszer lektin útjának szerepe eddig ismeretlen volt.

Hipotézisünk szerint a copeptinnek hosszú távú prognosztikai szerepe van csökkent ejekciós frakcióval járó szívelégtelenségben, mely szerepe a klinikai paraméterektől és a NTproBNP-től független, hisz azok a szívelégtelenség más-más kórélettani aspektusát jellemzik. Feltételeztük továbbá, hogy a copeptin szintje összefügg a gyulladásos paraméterekkel, valamint a betegséget jellemző egyéb laboratóriumi jellemzőkkel. Feltételeztük, hogy a komplementrendszer ficolin útja szívelégtelenségben aktiválódik, és az aktiváció mértéke összefügg a betegség súlyosságával, neurohormonális és haemodinamikai jellemzőivel, valamint kimenetelével.

Mintegy 200, csökkent ejekciós frakcióval járó szívelégtelenségben szenvedő beteg 5 éves követéses vizsgálata alapján igazoltuk a copeptin hosszú távú prognosztikai szerepét szívelégtelenségben. Prognosztikai szerepe szignifikánsnak és függetlennek bizonyult a klinikai paraméterek és a BNP mellett. Azt találtuk, hogy szívelégtelenségben a copeptin szintjével szorosan összefügg a karbamid-nitrogén, illetve az IL-6 szintje, míg a haemodinamikai állapotot leíró echocardiográfiás paraméterek a copeptin szintjével csak igen gyenge összefüggésben állnak.

Kimutattuk a komplementrendszer ficolin útjának aktivációját szívelégtelenségben. Azt találtuk, hogy a ficolin-3 szintje csökken szívelégtelenségben, az fordítottan arányos a betegség súlyosságával. A csökkenés oka feltételezésünk szerint konzumpciós jellegű. A ficolin-3 szérumszintje a mortalitást jelző prognosztikai markernek bizonyult.

9. Summary

Copeptin, the C-terminal part of the antidiuretic and vasoconstrictor vasopressin is a stable protein, which mirrors the activity of the vasopressin system. It correlates with the severity of heart failure and is a good short-term prognostic marker. Its production is regulated by the serum osmolarity in a physiological setting. However in heart failure the secretion of vasopressin is regulated mainly by non-osmotic stimuli. Its secretion is also influenced by IL-6 under physiological circumstances. The systemic inflammatory processes and the activation of the neurohormonal system play an important role in the pathophysiology of chronic heart failure. The complement system is activated in chronic heart failure, however the role of the lectin pathway in this activation was unknown.

We hypothesised, that copeptin had a long term prognostic role in heart failure with reduced ejection fraction, and this prognostic role was independent of the clinical parameters and BNP. We also supposed that copeptin correlates with the inflammatory and other, pathological laboratory parameters. We hypothesised, that the lectin pathway of the complement system is activated in heart failure, and the grade of the activation correlates with the hemodynamic and laboratory parameters and with disease severity and outcome. We demonstrated the long-term independent prognostic value of copeptin in heart failure. Its prognostic role was additive when used with clinical data and BNP. We found, that urea nitrogen and IL-6 strongly correlates with levels of copeptin, and showed only weak correlation with the echocardiographic parameters describing the hemodynamic attributes of heart failure.

We verified, that the ficolin pathway of the complement system is activated in heart failure. We found, that the level of ficolin-3 was decreased in heart failure, and inversely correlated with disease severity. We assume, that this decrease is caused by consumption. We demonstrated, that ficolin-3 is a prognostic marker in heart failure.

10. Irodalomjegyzék

1. McMurray, J. J., S. Adamopoulos, S. D. Anker, A. Auricchio, M. Bohm, K. Dickstein, V. Falk, G. Filippatos, C. Fonseca, M. A. Gomez-Sanchez, T. Jaarsma, L. Kober, G. Y. Lip, A. P. Maggioni, A. Parkhomenko, B. M. Pieske, B. A. Popescu, P. K. Ronnevik, F. H. Rutten, J. Schwitter, P. Seferovic, J. Stepinska, P. T. Trindade, A. A. Voors, F. Zannad, A. Zeiher, D. Task Force for the, A. Treatment of, C. Chronic Heart Failure of the European Society of, J. J. Bax, H. Baumgartner, C. Ceconi, V. Dean, C. Deaton, R. Fagard, C. Funck-Brentano, D. Hasdai, A. Hoes, P. Kirchhof, J. Knuuti, P. Kolh, T. McDonagh, C. Moulin, B. A. Popescu, Z. Reiner, U. Sechtem, P. A. Sirnes, M. Tendera, A. Torbicki, A. Vahanian, S. Windecker, T. McDonagh, U. Sechtem, L. A. Bonet, P. Avraamides, H. A. Ben Lamin, M. Brignole, A. Coca, P. Cowburn, H. Dargie, P. Elliott, F. A. Flachskampf, G. F. Guida, S. Hardman, B. Iung, B. Merkely, C. Mueller, J. N. Nanas, O. W. Nielsen, S. Orn, J. T. Parissis, P. Ponikowski, and E. S. C. C. f. P. Guidelines. (2012) ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 14: 803-869.
2. Mosterd, A., and A. W. Hoes. (2007) Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 93: 1137-1146.
3. Kelder, J. C., M. J. Cramer, J. van Wijngaarden, R. van Tooren, A. Mosterd, K. G. Moons, J. W. Lammers, M. R. Cowie, D. E. Grobbee, and A. W. Hoes. (2011) The diagnostic value of physical examination and additional testing in primary care patients with suspected heart failure. *Circulation* 124: 2865-2873.
4. Lang, R. M., M. Bierig, R. B. Devereux, F. A. Flachskampf, E. Foster, P. A. Pellikka, M. H. Picard, M. J. Roman, J. Seward, J. S. Shanewise, S. D. Solomon, K. T. Spencer, M. S. Sutton, W. J. Stewart, G. Chamber Quantification Writing, G. American Society of Echocardiography's, C. Standards, and E. European Association of. (2005). Recommendations for chamber quantification: a report

- from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 18: 1440-1463.
5. Elliott, P., B. Andersson, E. Arbustini, Z. Bilinska, F. Cecchi, P. Charron, O. Dubourg, U. Kuhl, B. Maisch, W. J. McKenna, L. Monserrat, S. Pankuweit, C. Rapezzi, P. Seferovic, L. Tavazzi, and A. Keren. (2008) Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 29: 270-276.
 6. McMurray, J. J. (2010) Clinical practice. Systolic heart failure. *N Engl J Med* 362: 228-238.
 7. Muntwyler, J., G. Abetel, C. Gruner, and F. Follath. (2002) One-year mortality among unselected outpatients with heart failure. *Eur Heart J* 23: 1861-1866.
 8. Shah, I. (2010) *Dervistörténetek*. Filosz Kiadó, Budapest.
 9. Zipes, D. P., and E. Braunwald. (2005) *Braunwald's heart disease : a textbook of cardiovascular medicine*. W.B. Saunders, Philadelphia, Pa.
 10. Gombos, T. (2010) Új prognosztikai markerek és a gyulladásos válasz szerepe a krónikus szívelégtelenség patomechanizmusában In *III. Sz. Belgyógyászati Klinika*. Semmelweis University, Budapest.
 11. Gheorghiade, M., M. A. Konstam, J. C. Burnett, Jr., L. Grinfeld, A. P. Maggioni, K. Swedberg, J. E. Udelson, F. Zannad, T. Cook, J. Ouyang, C. Zimmer, C. Orlandi, and I. Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study With Tolvaptan. (2007) Short-term clinical effects of tolvaptan, an oral vasopressin antagonist, in patients hospitalized for heart failure: the EVEREST Clinical Status Trials. *JAMA* 297: 1332-1343.
 12. Mann, D. L., J. J. McMurray, M. Packer, K. Swedberg, J. S. Borer, W. S. Colucci, J. Djian, H. Drexler, A. Feldman, L. Kober, H. Krum, P. Liu, M. Nieminen, L. Tavazzi, D. J. van Veldhuisen, A. Waldenstrom, M. Warren, A. Westheim, F. Zannad, and T. Fleming. (2004) Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL). *Circulation* 109: 1594-1602.

13. Stewart, S., K. MacIntyre, D. J. Hole, S. Capewell, and J. J. McMurray. (2001) More 'malignant' than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. *Eur J Heart Fail* 3: 315-322.
14. Askoxylakis, V., C. Thieke, S. T. Pleger, P. Most, J. Tanner, K. Lindel, H. A. Katus, J. Debus, and M. Bischof. (2010) Long-term survival of cancer patients compared to heart failure and stroke: a systematic review. *BMC Cancer* 10: 105.
15. Taylor, C. J., A. K. Roalfe, R. Iles, and F. D. Hobbs. 2012. Ten-year prognosis of heart failure in the community: follow-up data from the Echocardiographic Heart of England Screening (ECHOES) study. *Eur J Heart Fail* 14: 176-184.
16. Sridharan, L., and L. Klein. (2013) Prognostic factors in patients hospitalized for heart failure. *Curr Heart Fail Rep* 10: 380-386.
17. Maisel, A., C. Mueller, K. Adams, Jr., S. D. Anker, N. Aspromonte, J. G. Cleland, A. Cohen-Solal, U. Dahlstrom, A. DeMaria, S. Di Somma, G. S. Filippatos, G. C. Fonarow, P. Jourdain, M. Komajda, P. P. Liu, T. McDonagh, K. McDonald, A. Mebazaa, M. S. Nieminen, W. F. Peacock, M. Tubaro, R. Valle, M. Vanderhyden, C. W. Yancy, F. Zannad, and E. Braunwald. (2008) State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail* 10: 824-839.
18. Anker, S. D., W. Doehner, M. Rauchhaus, R. Sharma, D. Francis, C. Knosalla, C. H. Davos, M. Ciccoira, W. Shamim, M. Kemp, R. Segal, K. J. Osterziel, F. Leyva, R. Hetzer, P. Ponikowski, and A. J. Coats. (2003) Uric acid and survival in chronic heart failure: validation and application in metabolic, functional, and hemodynamic staging. *Circulation* 107: 1991-1997.
19. Aaronson, K. D., J. S. Schwartz, T. M. Chen, K. L. Wong, J. E. Goin, and D. M. Mancini. (1997). Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation. *Circulation* 95: 2660-2667.
20. Levy, W. C., D. Mozaffarian, D. T. Linker, S. C. Sutradhar, S. D. Anker, A. B. Cropp, I. Anand, A. Maggioni, P. Burton, M. D. Sullivan, B. Pitt, P. A. Poole-Wilson, D. L. Mann, and M. Packer. (2006) The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation* 113: 1424-1433.
21. May, H. T., B. D. Horne, W. C. Levy, A. G. Kfoury, K. D. Rasmusson, D. T. Linker, D. Mozaffarian, J. L. Anderson, and D. G. Renlund. (2007) Validation of the Seattle Heart Failure Model in a community-based heart failure

- population and enhancement by adding B-type natriuretic peptide. *Am J Cardiol* 100: 697-700.
22. Kumar, S., A. Dispenzieri, M. Q. Lacy, S. R. Hayman, F. K. Buadi, C. Colby, K. Laumann, S. R. Zeldenrust, N. Leung, D. Dingli, P. R. Greipp, J. A. Lust, S. J. Russell, R. A. Kyle, S. V. Rajkumar, and M. A. Gertz. (2012) Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. *J Clin Oncol* 30: 989-995.
 23. Nicholls, M. G., J. I. Robertson, and T. Inagami. (2001) The renin-angiotensin system in the twenty-first century. *Blood Press* 10: 327-343.
 24. Lymporopoulos, A., G. Rengo, and W. J. Koch. (2013) Adrenergic nervous system in heart failure: pathophysiology and therapy. *Circ Res* 113: 739-753.
 25. Kawanabe, Y., and S. M. Nauli. (2011) Endothelin. *Cell Mol Life Sci* 68: 195-203.
 26. Clerico, A., F. A. Recchia, C. Passino, and M. Emdin. (2006) Cardiac endocrine function is an essential component of the homeostatic regulation network: physiological and clinical implications. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 290: H17-29.
 27. Volpe, M. (2014) Natriuretic peptides and cardio-renal disease. *Int J Cardiol* 176: 630-639.
 28. Masson, S., R. Latini, I. S. Anand, T. Vago, L. Angelici, S. Barlera, E. D. Missov, A. Clerico, G. Tognoni, J. N. Cohn, and F. T. I. Val-He. (2006) Direct comparison of B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in a large population of patients with chronic and symptomatic heart failure: the Valsartan Heart Failure (Val-HeFT) data. *Clin Chem* 52: 1528-1538.
 29. Mesmin, C., M. Renvoise, F. Becher, E. Ezan, and F. Fenaille. (2012) MS-based approaches to unravel the molecular complexity of proprotein-derived biomarkers and support their quantification: the examples of B-type natriuretic peptide and apelin peptides. *Bioanalysis* 4: 2851-2863.
 30. Clerico, A., M. Franzini, S. Masotti, C. Prontera, and C. Passino. (2015) State of the art of immunoassay methods for B-type natriuretic peptides: An update. *Crit Rev Clin Lab Sci* 52: 56-69.
 31. Clerico, A., S. Vittorini, and C. Passino. (2012) Circulating forms of the b-type natriuretic peptide prohormone: pathophysiologic and clinical considerations. *Adv Clin Chem* 58: 31-44.

32. Ewald, B., D. Ewald, A. Thakkestian, and J. Attia. (2008) Meta-analysis of B type natriuretic peptide and N-terminal pro B natriuretic peptide in the diagnosis of clinical heart failure and population screening for left ventricular systolic dysfunction. *Intern Med J* 38: 101-113.
33. Nielsen, O. W., V. Rasmussen, N. J. Christensen, and J. F. Hansen. (2004) Neuroendocrine testing in community patients with heart disease: plasma N-terminal proatrial natriuretic peptide predicts morbidity and mortality stronger than catecholamines and heart rate variability. *Scand J Clin Lab Invest* 64: 619-628.
34. Pocock, S. J., D. Wang, M. A. Pfeffer, S. Yusuf, J. J. McMurray, K. B. Swedberg, J. Ostergren, E. L. Michelson, K. S. Pieper, and C. B. Granger. (2006) Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 27: 65-75.
35. Ketchum, E. S., and W. C. Levy. (2011) Establishing prognosis in heart failure: a multimarker approach. *Prog Cardiovasc Dis* 54: 86-96.
36. Gash, D. M., and G. J. Boer. (1987) *Vasopressin : principles and properties*. Plenum Press, New York.
37. Acher, R., J. Chauvet, and Y. Rouille. (2002) Dynamic processing of neuropeptides: sequential conformation shaping of neurohypophysial preprohormones during intraneuronal secretory transport. *J Mol Neurosci* 18: 223-228.
38. Holwerda, D. A. (1972) A glycopeptide from the posterior lobe of pig pituitaries. I. Isolation and characterization. *Eur J Biochem* 28: 334-339.
39. Goldsmith, S. R. (1987) Vasopressin as vasopressor. *Am J Med* 82: 1213-1219.
40. Morgenthaler, N. G., B. Muller, J. Struck, A. Bergmann, H. Redl, and M. Christ-Crain. (2007) Copeptin, a stable peptide of the arginine vasopressin precursor, is elevated in hemorrhagic and septic shock. *Shock* 28: 219-226.
41. Morgenthaler, N. G., J. Struck, C. Alonso, and A. Bergmann. (2006) Assay for the measurement of copeptin, a stable peptide derived from the precursor of vasopressin. *Clin Chem* 52: 112-119.
42. Baylis, P. H. (1987) Osmoregulation and control of vasopressin secretion in healthy humans. *Am J Physiol* 253: R671-678.

43. Schrier, R. W., and J. P. Goldberg. (1980) The physiology of vasopressin release and the pathogenesis of impaired water excretion in adrenal, thyroid, and edematous disorders. *Yale J Biol Med* 53: 525-541.
44. Bie, P., N. H. Secher, A. Astrup, and J. Warberg. (1986) Cardiovascular and endocrine responses to head-up tilt and vasopressin infusion in humans. *Am J Physiol* 251: R735-741.
45. Qadri, F., J. Culman, A. Veltmar, K. Maas, W. Rascher, and T. Unger. (1993) Angiotensin II-induced vasopressin release is mediated through alpha-1 adrenoceptors and angiotensin II AT1 receptors in the supraoptic nucleus. *J Pharmacol Exp Ther* 267: 567-574.
46. Bichet, D. G. (2014) Central vasopressin: dendritic and axonal secretion and renal actions. *Clin Kidney J* 7: 242-247.
47. Holmes, C. L., D. W. Landry, and J. T. Granton. (2003) Science review: Vasopressin and the cardiovascular system part 1--receptor physiology. *Crit Care* 7: 427-434.
48. Katan, M., N. G. Morgenthaler, K. C. Dixit, J. Rutishauser, G. E. Brabant, B. Muller, and M. Christ-Crain. (2007) Anterior and posterior pituitary function testing with simultaneous insulin tolerance test and a novel copeptin assay. *J Clin Endocrinol Metab* 92: 2640-2643.
49. Katan, M., and M. Christ-Crain. (2010) The stress hormone copeptin: a new prognostic biomarker in acute illness. *Swiss Med Wkly* 140: w13101.
50. Katan, M., N. Morgenthaler, I. Widmer, J. J. Puder, C. Konig, B. Muller, and M. Christ-Crain. (2008) Copeptin, a stable peptide derived from the vasopressin precursor, correlates with the individual stress level. *Neuro Endocrinol Lett* 29: 341-346.
51. Zulfikaroglu, E., M. Islimye, E. A. Tonguc, A. Payasli, F. Isman, T. Var, and N. Danisman. (2011) Circulating levels of copeptin, a novel biomarker in pre-eclampsia. *J Obstet Gynaecol Res* 37: 1198-1202.
52. Jochberger, S., G. Luckner, V. D. Mayr, V. Wenzel, N. G. Morgenthaler, B. E. Friesenecker, W. R. Hasibeder, and M. W. Dunser. (2006) Course of vasopressin and copeptin plasma concentrations in a patient with severe septic shock. *Anaesth Intensive Care* 34: 498-500.
53. Kruger, S., J. Papassotiriou, R. Marre, K. Richter, C. Schumann, H. von Baum, N. G. Morgenthaler, N. Suttorp, T. Welte, and C. S. Group. (2007) Pro-atrial

- natriuretic peptide and pro-vasopressin to predict severity and prognosis in community-acquired pneumonia: results from the German competence network CAPNETZ. *Intensive Care Med* 33: 2069-2078.
54. Urwyler, S. A., P. Schuetz, F. Fluri, N. G. Morgenthaler, C. Zweifel, A. Bergmann, R. Bingisser, L. Kappos, A. Steck, S. Engelter, B. Muller, M. Christ-Crain, and M. Katan. (2010) Prognostic value of copeptin: one-year outcome in patients with acute stroke. *Stroke* 41: 1564-1567.
 55. Khan, S. Q., O. S. Dhillon, R. J. O'Brien, J. Struck, P. A. Quinn, N. G. Morgenthaler, I. B. Squire, J. E. Davies, A. Bergmann, and L. L. Ng. (2007). C-terminal provasopressin (copeptin) as a novel and prognostic marker in acute myocardial infarction: Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide (LAMP) study. *Circulation* 115: 2103-2110.
 56. Zhang, A., J. Li, X. Li, L. Song, and H. Li. (2013) The prognostic value of copeptin for acute intracerebral hemorrhage patients. *Exp Ther Med* 5: 467-470.
 57. Francis, G. S., C. Benedict, D. E. Johnstone, P. C. Kirlin, J. Nicklas, C. S. Liang, S. H. Kubo, E. Rudin-Toretsky, and S. Yusuf. (1990) Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. A substudy of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Circulation* 82: 1724-1729.
 58. Stoiser, B., D. Mortl, M. Hulsmann, R. Berger, J. Struck, N. G. Morgenthaler, A. Bergmann, and R. Pacher. (2006) Copeptin, a fragment of the vasopressin precursor, as a novel predictor of outcome in heart failure. *Eur J Clin Invest* 36: 771-778.
 59. Uretsky, B. F., J. G. Verbalis, T. Generalovich, A. Valdes, and P. S. Reddy. (1985) Plasma vasopressin response to osmotic and hemodynamic stimuli in heart failure. *Am J Physiol* 248: H396-402.
 60. Nakamura, T., H. Funayama, A. Yoshimura, Y. Tsuruya, M. Saito, M. Kawakami, and S. E. Ishikawa. (2006) Possible vascular role of increased plasma arginine vasopressin in congestive heart failure. *Int J Cardiol* 106: 191-195.
 61. Richards, A. M., R. Doughty, M. G. Nicholls, S. Macmahon, H. Ikram, N. Sharpe, E. A. Espiner, C. Frampton, and T. G. Yandle. (1999) Neurohumoral prediction of benefit from carvedilol in ischemic left ventricular dysfunction. Australia-New Zealand Heart Failure Group. *Circulation* 99: 786-792.

62. Maisel, A., Y. Xue, K. Shah, C. Mueller, R. Nowak, W. F. Peacock, P. Ponikowski, M. Mockel, C. Hogan, A. H. Wu, M. Richards, P. Clopton, G. S. Filippatos, S. Di Somma, I. S. Anand, L. Ng, L. B. Daniels, S. X. Neath, R. Christenson, M. Potocki, J. McCord, G. Terracciano, D. Kremastinos, O. Hartmann, S. von Haehling, A. Bergmann, N. G. Morgenthaler, and S. D. Anker. (2011) Increased 90-day mortality in patients with acute heart failure with elevated copeptin: secondary results from the Biomarkers in Acute Heart Failure (BACH) study. *Circ Heart Fail* 4: 613-620.
63. Tentzeris, I., R. Jarai, S. Farhan, T. Perkmann, M. A. Schwarz, G. Jakl, J. Wojta, and K. Huber. (2011) Complementary role of copeptin and high-sensitivity troponin in predicting outcome in patients with stable chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 13: 726-733.
64. Neuhold, S., M. Huelsmann, G. Strunk, B. Stoiser, J. Struck, N. G. Morgenthaler, A. Bergmann, D. Moertl, R. Berger, and R. Pacher. (2008) Comparison of copeptin, B-type natriuretic peptide, and amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with chronic heart failure: prediction of death at different stages of the disease. *J Am Coll Cardiol* 52: 266-272.
65. Balling, L., C. Kistorp, M. Schou, M. Egstrup, I. Gustafsson, J. P. Goetze, P. Hildebrandt, and F. Gustafsson. (2012) Plasma copeptin levels and prediction of outcome in heart failure outpatients: relation to hyponatremia and loop diuretic doses. *J Card Fail* 18: 351-358.
66. Masson, S., R. Latini, E. Carbonieri, L. Moretti, M. G. Rossi, S. Ciricugno, V. Milani, R. Marchioli, J. Struck, A. Bergmann, A. P. Maggioni, G. Tognoni, L. Tavazzi, and G.-H. Investigators. (2010) The predictive value of stable precursor fragments of vasoactive peptides in patients with chronic heart failure: data from the GISSI-heart failure (GISSI-HF) trial. *Eur J Heart Fail* 12: 338-347.
67. Gilotra, N. A., and S. D. Russell. (2014) Arginine vasopressin as a target in the treatment of acute heart failure. *World J Cardiol* 6: 1252-1261.
68. Martin, P. Y., W. T. Abraham, X. Lieming, B. R. Olson, R. M. Oren, M. Ohara, and R. W. Schrier. (1999) Selective V2-receptor vasopressin antagonism decreases urinary aquaporin-2 excretion in patients with chronic heart failure. *J Am Soc Nephrol* 10: 2165-2170.
69. Abraham, W. T., J. M. Aranda, J. P. Boehmer, U. Elkayam, E. M. Gilbert, S. S. Gottlieb, G. Hasenfuss, M. Kukin, B. D. Lowes, J. B. O'Connell, L. Tavazzi, A.

- M. Feldman, B. Ticho, and C. Orlandi. (2010) Rationale and design of the treatment of hyponatremia based on lixivaptan in NYHA class III/IV cardiac patient evaluation (THE BALANCE) study. *Clin Transl Sci* 3: 249-253.
70. Udelson, J. E., W. B. Smith, G. H. Hendrix, C. A. Painchaud, M. Ghazzi, I. Thomas, J. K. Ghali, P. Selaru, F. Chanoine, M. L. Pressler, and M. A. Konstam. (2001) Acute hemodynamic effects of conivaptan, a dual V(1A) and V(2) vasopressin receptor antagonist, in patients with advanced heart failure. *Circulation* 104: 2417-2423.
 71. Annane, D., G. Decaux, N. Smith, and G. Conivaptan Study. (2009) Efficacy and safety of oral conivaptan, a vasopressin-receptor antagonist, evaluated in a randomized, controlled trial in patients with euvolemic or hypervolemic hyponatremia. *Am J Med Sci* 337: 28-36.
 72. Gombos, T., Z. Forhecz, Z. Pozsonyi, G. Szeplaki, J. Kunde, G. Fust, L. Janoskuti, I. Karadi, and Z. Prohaszka. (2012) Complement anaphylatoxin C3a as a novel independent prognostic marker in heart failure. *Clin Res Cardiol* 101: 607-615.
 73. Jenei, Z. M., T. Gombos, Z. Forhecz, Z. Pozsonyi, I. Karadi, L. Janoskuti, and Z. Prohaszka. (2013) Elevated extracellular HSP70 (HSPA1A) level as an independent prognostic marker of mortality in patients with heart failure. *Cell Stress Chaperones* 18: 809-813.
 74. Gombos, T., Z. Forhecz, Z. Pozsonyi, S. Wallentin, J. Papassotiriou, J. Kunde, N. G. Morgenthaler, L. Janoskuti, and Z. Prohaszka. (2009) Adrenomedullin and endothelin-1 are related to inflammation in chronic heart failure. *Inflamm Res* 58: 298-305.
 75. Czucz, J., L. Cervenak, Z. Forhecz, T. Gombos, Z. Pozsonyi, J. Kunde, I. Karadi, L. Janoskuti, and Z. Prohaszka. (2011) Serum soluble E-selectin and NT-proBNP levels additively predict mortality in diabetic patients with chronic heart failure. *Clin Res Cardiol* 100: 587-594.
 76. Levine, B., J. Kalman, L. Mayer, H. M. Fillit, and M. Packer. (1990) Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 323: 236-241.
 77. Torre-Amione, G., S. Kapadia, C. Benedict, H. Oral, J. B. Young, and D. L. Mann. (1996) Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left

- ventricular ejection fraction: a report from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *J Am Coll Cardiol* 27: 1201-1206.
78. Mallat, Z., C. Heymes, A. Corbaz, D. Logeart, S. Alouani, A. Cohen-Solal, T. Seidler, G. Hasenfuss, Y. Chvatchko, A. M. Shah, and A. Tedgui. (2004) Evidence for altered interleukin 18 (IL)-18 pathway in human heart failure. *FASEB J* 18: 1752-1754.
 79. Aukrust, P., T. Ueland, E. Lien, K. Bendtzen, F. Muller, A. K. Andreassen, I. Nordoy, H. Aass, T. Espevik, S. Simonsen, S. S. Froland, and L. Gullestad. (1999) Cytokine network in congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 83: 376-382.
 80. Deswal, A., N. J. Petersen, A. M. Feldman, J. B. Young, B. G. White, and D. L. Mann. (2001) Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: an analysis of the cytokine database from the Vesnarinone trial (VEST). *Circulation* 103: 2055-2059.
 81. Gullestad, L., T. Ueland, L. E. Vinge, A. Finsen, A. Yndestad, and P. Aukrust. (2012) Inflammatory cytokines in heart failure: mediators and markers. *Cardiology* 122: 23-35.
 82. Kaneko, K., T. Kanda, Y. Yamauchi, A. Hasegawa, T. Iwasaki, M. Arai, T. Suzuki, I. Kobayashi, and R. Nagai. (1999) C-Reactive protein in dilated cardiomyopathy. *Cardiology* 91: 215-219.
 83. Anker, S. D., K. R. Egerer, H. D. Volk, W. J. Kox, P. A. Poole-Wilson, and A. J. Coats. (1997) Elevated soluble CD14 receptors and altered cytokines in chronic heart failure. *Am J Cardiol* 79: 1426-1430.
 84. Peschel, T., M. Schonauer, H. Thiele, S. D. Anker, G. Schuler, and J. Niebauer. (2003) Invasive assessment of bacterial endotoxin and inflammatory cytokines in patients with acute heart failure. *Eur J Heart Fail* 5: 609-614.
 85. Sandek, A., J. Bauditz, A. Swidsinski, S. Buhner, J. Weber-Eibel, S. von Haehling, W. Schroedl, T. Karhausen, W. Doehner, M. Rauchhaus, P. Poole-Wilson, H. D. Volk, H. Lochs, and S. D. Anker. (2007) Altered intestinal function in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 50: 1561-1569.
 86. Brasier, A. R., A. Recinos, 3rd, and M. S. Elelrisi. (2002) Vascular inflammation and the renin-angiotensin system. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 22: 1257-1266.

87. Sun, Y., J. Zhang, L. Lu, S. S. Chen, M. T. Quinn, and K. T. Weber. (2002) Aldosterone-induced inflammation in the rat heart : role of oxidative stress. *Am J Pathol* 161: 1773-1781.
88. Muller-Werdan, U., and K. Werdan. (2000) Immune modulation by catecholamines--a potential mechanism of cytokine release in heart failure? *Herz* 25: 271-273.
89. Prabhu, S. D., B. Chandrasekar, D. R. Murray, and G. L. Freeman. (2000) beta-adrenergic blockade in developing heart failure: effects on myocardial inflammatory cytokines, nitric oxide, and remodeling. *Circulation* 101: 2103-2109.
90. Wei, G. C., M. G. Sirois, R. Qu, P. Liu, and J. L. Rouleau. (2002) Subacute and chronic effects of quinapril on cardiac cytokine expression, remodeling, and function after myocardial infarction in the rat. *J Cardiovasc Pharmacol* 39: 842-850.
91. Bozkurt, B., S. B. Kribbs, F. J. Clubb, Jr., L. H. Michael, V. V. Didenko, P. J. Hornsby, Y. Seta, H. Oral, F. G. Spinale, and D. L. Mann. (1998) Pathophysiologically relevant concentrations of tumor necrosis factor-alpha promote progressive left ventricular dysfunction and remodeling in rats. *Circulation* 97: 1382-1391.
92. Prabhu, S. D. (2004) Cytokine-induced modulation of cardiac function. *Circ Res* 95: 1140-1153.
93. Mastorakos, G., J. S. Weber, M. A. Magiakou, H. Gunn, and G. P. Chrousos. (1994) Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activation and stimulation of systemic vasopressin secretion by recombinant interleukin-6 in humans: potential implications for the syndrome of inappropriate vasopressin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 79: 934-939.
94. Palin, K., M. L. Moreau, J. Sauvante, H. Orcel, A. Nadjjar, A. Duvoid-Guillou, J. Dudit, A. Rabie, and F. Moos. (2009) Interleukin-6 activates arginine vasopressin neurons in the supraoptic nucleus during immune challenge in rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 296: E1289-1299.
95. Mann, D. L. (2011) The emerging role of innate immunity in the heart and vascular system: for whom the cell tolls. *Circ Res* 108: 1133-1145.

96. Ionita, M. G., F. Arslan, D. P. de Kleijn, and G. Pasterkamp. (2010) Endogenous inflammatory molecules engage Toll-like receptors in cardiovascular disease. *J Innate Immun* 2: 307-315.
97. Gallucci, S., and P. Matzinger. (2001) Danger signals: SOS to the immune system. *Curr Opin Immunol* 13: 114-119.
98. Hennessy, E. J., A. E. Parker, and L. A. O'Neill. (2010) Targeting Toll-like receptors: emerging therapeutics? *Nat Rev Drug Discov* 9: 293-307.
99. Frantz, S., L. Kobzik, Y. D. Kim, R. Fukazawa, R. Medzhitov, R. T. Lee, and R. A. Kelly. (1999) Toll4 (TLR4) expression in cardiac myocytes in normal and failing myocardium. *J Clin Invest* 104: 271-280.
100. Degn, S. E., and S. Thiel. (2013) Humoral pattern recognition and the complement system. *Scand J Immunol* 78: 181-193.
101. Lappegard, K. T., P. Garred, L. Jonasson, T. Espevik, P. Aukrust, A. Yndestad, T. E. Mollnes, and A. Hovland. (2014) A vital role for complement in heart disease. *Mol Immunol* 61: 126-134.
102. Walport, M. J. (2001) Complement. First of two parts. *N Engl J Med* 344: 1058-1066.
103. Ricklin, D., G. Hajishengallis, K. Yang, and J. D. Lambris. (2010) Complement: a key system for immune surveillance and homeostasis. *Nat Immunol* 11: 785-797.
104. Blom, A. M., B. O. Villoutreix, and B. Dahlback. (2004) Complement inhibitor C4b-binding protein-friend or foe in the innate immune system? *Mol Immunol* 40: 1333-1346.
105. Chen, M., M. R. Daha, and C. G. Kallenberg. (2010) The complement system in systemic autoimmune disease. *J Autoimmun* 34: J276-286.
106. Ali, Y. M., N. J. Lynch, K. S. Haleem, T. Fujita, Y. Endo, S. Hansen, U. Holmskov, K. Takahashi, G. L. Stahl, T. Dudler, U. V. Girija, R. Wallis, A. Kadioglu, C. M. Stover, P. W. Andrew, and W. J. Schwaeble. (2012) The lectin pathway of complement activation is a critical component of the innate immune response to pneumococcal infection. *PLoS Pathog* 8: e1002793.
107. Degn, S. E., J. C. Jensenius, and M. Bjerre. (2011) The lectin pathway and its implications in coagulation, infections and auto-immunity. *Curr Opin Organ Transplant* 16: 21-27.

108. Barratt-Due, A., S. E. Pischke, O. L. Brekke, E. B. Thorgersen, E. W. Nielsen, T. Espevik, M. Huber-Lang, and T. E. Mollnes. (2012) Bride and groom in systemic inflammation--the bells ring for complement and Toll in cooperation. *Immunobiology* 217: 1047-1056.
109. Beltrame, M. H., S. J. Catarino, I. Goeldner, A. B. Boldt, and I. J. de Messias-Reason. (2014) The lectin pathway of complement and rheumatic heart disease. *Front Pediatr* 2: 148.
110. Frangogiannis, N. G. (2014) The immune system and the remodeling infarcted heart: cell biological insights and therapeutic opportunities. *J Cardiovasc Pharmacol* 63: 185-195.
111. Clark, D. J., M. W. Cleman, S. E. Pfau, S. A. Rollins, T. M. Ramahi, C. Mayer, T. Caulin-Glaser, E. Daher, M. Kosiborod, L. Bell, and J. F. Setaro. (2001) Serum complement activation in congestive heart failure. *Am Heart J* 141: 684-690.
112. Aukrust, P., L. Gullestad, K. T. Lappegard, T. Ueland, H. Aass, L. Wikeby, S. Simonsen, S. S. Froland, and T. E. Mollnes. (2001) Complement activation in patients with congestive heart failure: effect of high-dose intravenous immunoglobulin treatment. *Circulation* 104: 1494-1500.
113. Zwaka, T. P., D. Manolov, C. Ozdemir, N. Marx, Z. Kaya, M. Kochs, M. Hoher, V. Hombach, and J. Torzewski. (2002) Complement and dilated cardiomyopathy: a role of sublytic terminal complement complex-induced tumor necrosis factor-alpha synthesis in cardiac myocytes. *Am J Pathol* 161: 449-457.
114. Ronco, C. (2010) Cardiorenal syndromes: definition and classification. *Contrib Nephrol* 164: 33-38.
115. Fonarow, G. C., K. F. Adams, Jr., W. T. Abraham, C. W. Yancy, W. J. Boscardin, S. G. Adhere Scientific Advisory Committee, and Investigators. (2005) Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure: classification and regression tree analysis. *JAMA* 293: 572-580.
116. Hillege, H. L., A. R. Girbes, P. J. de Kam, F. Boomsma, D. de Zeeuw, A. Charlesworth, J. R. Hampton, and D. J. van Veldhuisen. (2000) Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation* 102: 203-210.

117. Verbrugge, F. H., L. Grieten, and W. Mullens. (2014) Management of the cardiorenal syndrome in decompensated heart failure. *Cardiorenal Med* 4: 176-188.
118. Verbrugge, F. H., M. Dupont, P. Steels, L. Grieten, Q. Swennen, W. H. Tang, and W. Mullens. (2014) The kidney in congestive heart failure: 'are natriuresis, sodium, and diuretics really the good, the bad and the ugly?'. *Eur J Heart Fail* 16: 133-142.
119. Kazory, A. (2010) Emergence of blood urea nitrogen as a biomarker of neurohormonal activation in heart failure. *Am J Cardiol* 106: 694-700.
120. Lee, D. S., P. C. Austin, J. L. Rouleau, P. P. Liu, D. Naimark, and J. V. Tu. (2003) Predicting mortality among patients hospitalized for heart failure: derivation and validation of a clinical model. *JAMA* 290: 2581-2587.
121. Felker, G. M., J. D. Leimberger, R. M. Califf, M. S. Cuffe, B. M. Massie, K. F. Adams, Jr., M. Gheorghiade, and C. M. O'Connor. (2004) Risk stratification after hospitalization for decompensated heart failure. *J Card Fail* 10: 460-466.
122. Aronson, D., M. A. Mittleman, and A. J. Burger. (2004) Elevated blood urea nitrogen level as a predictor of mortality in patients admitted for decompensated heart failure. *Am J Med* 116: 466-473.
123. Heywood, J. T., W. Elatre, R. G. Pai, S. Fabbri, and B. Huiskes. (2005) Simple clinical criteria to determine the prognosis of heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 10: 173-180.
124. Filippatos, G., J. Rossi, D. M. Lloyd-Jones, W. G. Stough, J. Ouyang, D. D. Shin, C. O'Connor, K. F. Adams, C. Orlandi, and M. Gheorghiade. (2007) Prognostic value of blood urea nitrogen in patients hospitalized with worsening heart failure: insights from the Acute and Chronic Therapeutic Impact of a Vasopressin Antagonist in Chronic Heart Failure (ACTIV in CHF) study. *J Card Fail* 13: 360-364.
125. Klein, L., B. M. Massie, J. D. Leimberger, C. M. O'Connor, I. L. Pina, K. F. Adams, Jr., R. M. Califf, M. Gheorghiade, and O.-C. Investigators. (2008) Admission or changes in renal function during hospitalization for worsening heart failure predict postdischarge survival: results from the Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure (OPTIME-CHF). *Circ Heart Fail* 1: 25-33.

126. Fenton, R. A. (2009) Essential role of vasopressin-regulated urea transport processes in the mammalian kidney. *Pflügers Arch* 458: 169-177.
127. Chou, C. L., and M. A. Knepper. (1989) Inhibition of urea transport in inner medullary collecting duct by phloretin and urea analogues. *Am J Physiol* 257: F359-365.
128. Schrier, R. W. (2008) Blood urea nitrogen and serum creatinine: not married in heart failure. *Circ Heart Fail* 1: 2-5.
129. Testani, J. M., S. G. Coca, R. P. Shannon, S. E. Kimmel, and T. P. Cappola. (2011) Influence of renal dysfunction phenotype on mortality in the setting of cardiac dysfunction: analysis of three randomized controlled trials. *Eur J Heart Fail* 13: 1224-1230.
130. Morgenthaler, N. G., J. Struck, S. Jochberger, and M. W. Dunser. (2008) Copeptin: clinical use of a new biomarker. *Trends Endocrinol Metab* 19: 43-49.
131. Garred, P., H. O. Madsen, J. A. Kurtzhals, L. U. Lamm, S. Thiel, A. S. Hey, and A. Svejgaard. (1992) Diallelic polymorphism may explain variations of the blood concentration of mannan-binding protein in Eskimos, but not in black Africans. *Eur J Immunogenet* 19: 403-412.
132. Munthe-Fog, L., T. Hummelshoj, B. E. Hansen, C. Koch, H. O. Madsen, K. Skjodt, and P. Garred. (2007) The impact of FCN2 polymorphisms and haplotypes on the Ficolin-2 serum levels. *Scand J Immunol* 65: 383-392.
133. Munthe-Fog, L., T. Hummelshoj, Y. J. Ma, B. E. Hansen, C. Koch, H. O. Madsen, K. Skjodt, and P. Garred. (2008) Characterization of a polymorphism in the coding sequence of FCN3 resulting in a Ficolin-3 (Hakata antigen) deficiency state. *Mol Immunol* 45: 2660-2666.
134. Potocki, M., T. Reichlin, S. Thalmann, C. Zellweger, R. Twerenbold, M. Reiter, S. Steuer, S. Bassetti, B. Drexler, C. Stelzig, M. Freese, K. Winkler, P. Haaf, C. Balmelli, W. Hochholzer, S. Osswald, and C. Mueller. (2012) Diagnostic and prognostic impact of copeptin and high-sensitivity cardiac troponin T in patients with pre-existing coronary artery disease and suspected acute myocardial infarction. *Heart* 98: 558-565.
135. Udelson, J. E., C. Orlandi, J. Ouyang, H. Krasa, C. A. Zimmer, G. Frivold, W. H. Haught, S. Meymandi, C. Macarie, D. Raef, P. Wedge, M. A. Konstam, and M. Gheorghiade. (2008) Acute hemodynamic effects of tolvaptan, a vasopressin V2 receptor blocker, in patients with symptomatic heart failure and systolic

- dysfunction: an international, multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 52: 1540-1545.
136. Lanfear, D. E., H. N. Sabbah, S. R. Goldsmith, S. J. Greene, A. P. Ambrosy, A. J. Fought, M. J. Kwasny, K. Swedberg, C. W. Yancy, M. A. Konstam, A. P. Maggioni, F. Zannad, M. Gheorghiade, and E. t. investigators. (2013) Association of arginine vasopressin levels with outcomes and the effect of V2 blockade in patients hospitalized for heart failure with reduced ejection fraction: insights from the EVEREST trial. *Circ Heart Fail* 6: 47-52.
 137. Nagueh, S. F., C. P. Appleton, T. C. Gillebert, P. N. Marino, J. K. Oh, O. A. Smiseth, A. D. Waggoner, F. A. Flachskampf, P. A. Pellikka, and A. Evangelisa. (2009) Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 10: 165-193.
 138. Klein, J. D. (2014) Expression of urea transporters and their regulation. *Subcell Biochem* 73: 79-107.
 139. Kajimoto, K., and T. Abe. (2014) Blood urea nitrogen as a marker of the acute response to addition of tolvaptan to standard therapy in patients hospitalized for acute heart failure syndromes. *Int J Cardiol* 177: 589-591.
 140. Okayama, D., T. Suzuki, T. Shiga, Y. Minami, S. Tsuruoka, and N. Hagiwara. (2015) Blood Urea Nitrogen/Creatinine Ratio and Response to Tolvaptan in Patients with Decompensated Heart Failure: A Retrospective Analysis. *Am J Cardiovasc Drugs*.
 141. Shimizu, K., K. Doi, T. Imamura, E. Noiri, N. Yahagi, M. Nangaku, and K. Kinugawa. (2015) Ratio of urine and blood urea nitrogen concentration predicts the response of tolvaptan in congestive heart failure. *Nephrology (Carlton)* 20: 405-412.
 142. Ishikawa, S. E. (2014) Arginine vasopressin in heart failure. *Circ J* 78: 2159-2161.
 143. Schrier, R. W., and W. T. Abraham. (1999) Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med* 341: 577-585.
 144. Imamura, T., K. Kinugawa, M. Hatano, T. Fujino, T. Inaba, H. Maki, O. Kinoshita, K. Nawata, S. Kyo, M. Ono, and I. Komuro. (2014) Low cardiac output stimulates vasopressin release in patients with stage d heart failure. *Circ J* 78: 2259-2267.

145. Bisset, G. W., and H. S. Chowdrey. (1988) Control of release of vasopressin by neuroendocrine reflexes. *Q J Exp Physiol* 73: 811-872.
146. Swart, R. M., E. J. Hoorn, M. G. Betjes, and R. Zietse. (2011). Hyponatremia and inflammation: the emerging role of interleukin-6 in osmoregulation. *Nephron Physiol* 118: 45-51.
147. Gabay, C., and I. Kushner. (1999) Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 340: 448-454.
148. Murakami, M., M. Hibi, N. Nakagawa, T. Nakagawa, K. Yasukawa, K. Yamanishi, T. Taga, and T. Kishimoto. (1993) IL-6-induced homodimerization of gp130 and associated activation of a tyrosine kinase. *Science* 260: 1808-1810.
149. Sapolsky, R., C. Rivier, G. Yamamoto, P. Plotsky, and W. Vale. (1987) Interleukin-1 stimulates the secretion of hypothalamic corticotropin-releasing factor. *Science* 238: 522-524.
150. Kasting, N. W., M. F. Mazurek, and J. B. Martin. (1985) Endotoxin increases vasopressin release independently of known physiological stimuli. *Am J Physiol* 248: E420-424.
151. Landgraf, R., I. Neumann, F. Holsboer, and Q. J. Pittman. (1995) Interleukin-1 beta stimulates both central and peripheral release of vasopressin and oxytocin in the rat. *Eur J Neurosci* 7: 592-598.
152. Palin, K., M. L. Moreau, H. Orcel, A. Duvoid-Guillou, A. Rabie, K. W. Kelley, and F. Moos. (2009) Age-impaired fluid homeostasis depends on the balance of IL-6/IGF-I in the rat supraoptic nuclei. *Neurobiol Aging* 30: 1677-1692.
153. de Carvalho Borges, B., E. C. Carnio, L. L. Elias, J. Antunes-Rodrigues, L. G. Branco, and M. J. da Rocha. (2006) Lesion of the anteroventral third ventricle (AV3V) reduces hypothalamic activation and hypophyseal hormone secretion induced by lipopolysaccharide in rats. *Brain Res* 1115: 83-91.
154. Banks, W. A., A. J. Kastin, and E. G. Gutierrez. (1994) Penetration of interleukin-6 across the murine blood-brain barrier. *Neurosci Lett* 179: 53-56.
155. Fabry, Z., K. M. Fitzsimmons, J. A. Herlein, T. O. Moninger, M. B. Dobbs, and M. N. Hart. (1993) Production of the cytokines interleukin 1 and 6 by murine brain microvessel endothelium and smooth muscle pericytes. *J Neuroimmunol* 47: 23-34.
156. Park, S. J., and J. I. Shin. (2013) Inflammation and hyponatremia: an underrecognized condition? *Korean J Pediatr* 56: 519-522.

157. Park, S. J., Y. S. Oh, M. J. Choi, J. I. Shin, and K. H. Kim. (2012) Hyponatremia may reflect severe inflammation in children with febrile urinary tract infection. *Pediatr Nephrol* 27: 2261-2267.
158. Patwari, A. K., B. S. Singh, and D. E. Manorama. (1995) Inappropriate secretion of antidiuretic hormone in acute bacterial meningitis. *Ann Trop Paediatr* 15: 179-183.
159. Beukhof, C. M., E. J. Hoorn, J. Lindemans, and R. Zietse. (2007) Novel risk factors for hospital-acquired hyponatraemia: a matched case-control study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 66: 367-372.
160. Ohta, M., and S. Ito. (1999) [Hyponatremia and inflammation]. *Rinsho Byori* 47: 408-416.
161. Kaneko, K., and K. Kaneko. (2009) Hyponatremia in children with respiratory tract infection. *Pediatr Nephrol* 24: 1595; author reply 1597-1598.
162. Hoorn, E. J., and R. Zietse. (2008) Hyponatremia revisited: translating physiology to practice. *Nephron Physiol* 108: p46-59.
163. Ogden, C. A., A. deCathelineau, P. R. Hoffmann, D. Bratton, B. Ghebrehiwet, V. A. Fadok, and P. M. Henson. (2001). C1q and mannose binding lectin engagement of cell surface calreticulin and CD91 initiates macropinocytosis and uptake of apoptotic cells. *J Exp Med* 194: 781-795.
164. Nauta, A. J., N. Raaschou-Jensen, A. Roos, M. R. Daha, H. O. Madsen, M. C. Borrias-Essers, L. P. Ryder, C. Koch, and P. Garred. (2003) Mannose-binding lectin engagement with late apoptotic and necrotic cells. *Eur J Immunol* 33: 2853-2863.
165. Jensen, M. L., C. Honore, T. Hummelshoj, B. E. Hansen, H. O. Madsen, and P. Garred. (2007) Ficolin-2 recognizes DNA and participates in the clearance of dying host cells. *Mol Immunol* 44: 856-865.
166. Hein, E., C. Honore, M. O. Skjoedt, L. Munthe-Fog, T. Hummelshoj, and P. Garred. (2010) Functional analysis of Ficolin-3 mediated complement activation. *PLoS One* 5: e15443.
167. Whelan, R. S., V. Kaplinskiy, and R. N. Kitsis. (2010) Cell death in the pathogenesis of heart disease: mechanisms and significance. *Annu Rev Physiol* 72: 19-44.

168. Kostin, S., L. Pool, A. Elsasser, S. Hein, H. C. Drexler, E. Arnon, Y. Hayakawa, R. Zimmermann, E. Bauer, W. P. Klovekorn, and J. Schaper. (2003) Myocytes die by multiple mechanisms in failing human hearts. *Circ Res* 92: 715-724.
169. Oliveira, G. H., C. N. Brann, K. Becker, V. Thohan, M. M. Koerner, M. Loebe, G. P. Noon, and G. Torre-Amione. (2006) Dynamic expression of the membrane attack complex (MAC) of the complement system in failing human myocardium. *Am J Cardiol* 97: 1626-1629.
170. Hummelshoj, T., L. M. Fog, H. O. Madsen, R. B. Sim, and P. Garred. (2008) Comparative study of the human ficolins reveals unique features of Ficolin-3 (Hakata antigen). *Mol Immunol* 45: 1623-1632.
171. Weisman, H. F., T. Bartow, M. K. Leppo, H. C. Marsh, Jr., G. R. Carson, M. F. Concino, M. P. Boyle, K. H. Roux, M. L. Weisfeldt, and D. T. Fearon. (1990) Soluble human complement receptor type 1: in vivo inhibitor of complement suppressing post-ischemic myocardial inflammation and necrosis. *Science* 249: 146-151.
172. Lazar, H. L., P. M. Bokesch, F. van Lenta, C. Fitzgerald, C. Emmett, H. C. Marsh, Jr., U. Ryan, Obe, and T. P. C. S. S. G. the. (2004) Soluble human complement receptor 1 limits ischemic damage in cardiac surgery patients at high risk requiring cardiopulmonary bypass. *Circulation* 110: II274-279.
173. Lazar, H. L., T. Keilani, C. A. Fitzgerald, O. M. Shapira, C. T. Hunter, R. J. Shemin, H. C. Marsh, Jr., U. S. Ryan, and T. P. C. S. S. Group. (2007) Beneficial effects of complement inhibition with soluble complement receptor 1 (TP10) during cardiac surgery: is there a gender difference? *Circulation* 116: I83-88.
174. Mahaffey, K. W., C. B. Granger, J. C. Nicolau, W. Ruzyllo, W. D. Weaver, P. Theroux, J. S. Hochman, T. G. Filloon, C. F. Mojcik, T. G. Todaro, P. W. Armstrong, and C. Investigators. (2003) Effect of pexelizumab, an anti-C5 complement antibody, as adjunctive therapy to fibrinolysis in acute myocardial infarction: the COMPLEMENT inhibition in myocardial infarction treated with thromboLYtics (COMPLY) trial. *Circulation* 108: 1176-1183.
175. Investigators, A. A., P. W. Armstrong, C. B. Granger, P. X. Adams, C. Hamm, D. Holmes, Jr., W. W. O'Neill, T. G. Todaro, A. Vahanian, and F. Van de Werf. (2007) Pexelizumab for acute ST-elevation myocardial infarction in patients

- undergoing primary percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 297: 43-51.
176. Granger, C. B., K. W. Mahaffey, W. D. Weaver, P. Theroux, J. S. Hochman, T. G. Filloon, S. Rollins, T. G. Todaro, J. C. Nicolau, W. Ruzyllo, P. W. Armstrong, and C. Investigators. (2003) Pexelizumab, an anti-C5 complement antibody, as adjunctive therapy to primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction: the COMplement inhibition in Myocardial infarction treated with Angioplasty (COMMA) trial. *Circulation* 108: 1184-1190.
 177. Shernan, S. K., J. C. Fitch, N. A. Nussmeier, J. C. Chen, S. A. Rollins, C. F. Mojcik, K. J. Malloy, T. G. Todaro, T. Filloon, S. W. Boyce, D. M. Gangahar, M. Goldberg, L. J. Saidman, D. T. Mangano, and I. Pexelizumab Study. (2004) Impact of pexelizumab, an anti-C5 complement antibody, on total mortality and adverse cardiovascular outcomes in cardiac surgical patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 77: 942-949; discussion 949-950.
 178. Verrier, E. D., S. K. Shernan, K. M. Taylor, F. Van de Werf, M. F. Newman, J. C. Chen, M. Carrier, A. Haverich, K. J. Malloy, P. X. Adams, T. G. Todaro, C. F. Mojcik, S. A. Rollins, J. H. Levy, and P.-C. Investigators. (2004) Terminal complement blockade with pexelizumab during coronary artery bypass graft surgery requiring cardiopulmonary bypass: a randomized trial. *JAMA* 291: 2319-2327.
 179. Smith, P. K., S. K. Shernan, J. C. Chen, M. Carrier, E. D. Verrier, P. X. Adams, T. G. Todaro, L. H. Muhlbaier, J. H. Levy, and P.-C. I. Investigators. (2011) Effects of C5 complement inhibitor pexelizumab on outcome in high-risk coronary artery bypass grafting: combined results from the PRIMO-CABG I and II trials. *J Thorac Cardiovasc Surg* 142: 89-98.
 180. Munthe-Fog, L., T. Hummelshoj, C. Honore, H. O. Madsen, H. Permin, and P. Garred. (2009) Immunodeficiency associated with FCN3 mutation and ficolin-3 deficiency. *N Engl J Med* 360: 2637-2644.

11. Publikációk jegyzéke

11.1. A disszertációhoz kapcsolódó közlemények

Pozsonyi Z, Forhecz Z, Gombos T, Karadi I, Janoskuti L, Prohaszka Z (2015): Copeptin (c-terminal pro arginine-vasopressin) is an independent long-term prognostic marker in heart failure with reduced ejection fraction. Heart Lung Circ 24:359-67

IF: 1.172

Prohaszka Zoltan, Munthe-Fog Lea, Ueland Thor, Gombos Timea, Yndestad Arne, Foerhecz Zsolt, Skjoedt Mikkell-Ole, Pozsonyi Zoltan, Gustavsen Alice, Janoskuti Livia, Karadi Istvan, Gullestad Lars, Dahl Christen P, Askevold Erik T, Fust George, Aukrust Pal, Mollnes Tom E, Garred Peter (2013): Association of ficolin-3 with severity and outcome of chronic heart failure. Plos One 8: Paper E60976. 9 P.

IF: 3.534

11.2. A disszertációtól független közlemények

Jenei Zsigmond M, Gombos Timea, Foerhecz Zsolt, Pozsonyi Zoltan, Karadi Istvan, Janoskuti Livia, Prohaszka Zoltan (2013): Elevated extracellular hsp70 (hsp α) level as an independent prognostic marker of mortality in patients with heart failure. Cell Stress Chaperones 18: 809-813.

IF: 2.537

Gombos Timea, Forhecz Zsolt, Pozsonyi Zoltan, Szeplaki Gabor, Kunde Jan, Fust George, Janoskuti Livia, Karadi Istvan, Prohaszka Zoltan (2012): Complement anaphylatoxin C3a as a novel independent prognostic marker in heart failure. Clin Res Cardiol 101: 607-615.

IF: 3.667

Czucz J, Cervenak L, Forhecz Z, Gombos T, Pozsonyi Z, Kunde J, Karadi I, Janoskuti L, Prohaszka Z (2011): Serum soluble e-selektin and nt-probnp levels additively predict mortality in diabetic patients with chronic heart failure. Clin Res Cardiol 100:587-594

IF: 2.961

Pozsonyi Z, Lengyel M (2011): Successful thrombolysis of late, non-obstructive mitral bioprosthetic valve thrombosis: case report and review of the literature. J Heart Valve Dis 20: 526-530

IF: 0.811

Pozsonyi Z, Toth A, Vago H, Adam Z, Apor A, Alotti N, Sarman P, Merkely B, Karadi I (2011): Severe mitral regurgitation and heart failure due to caseous calcification of the mitral annulus. Cardiology 118: 79-82.

IF: 1.705

Pozsonyi Z, Szelíd Zs (2010): Új képalkotó módszerek a kardiológiában - szív MR, coronaria CT. Magyar Családorvosok Lapja 4: 12-18.

Varkonyi J, Lueff S, Szucs N, Pozsonyi Z, Toth A, Karadi I, Pietrangelo A (2010): Hemochromatosis and hemojuvelin g320v homozygosity in a hungarian woman. Acta Haematol 123: 191-193.

IF: 1.316

Förhécz Z, Gombos T, Borgulya G, Pozsonyi Z, Prohászka Z, Janoskuti L (2009): Red cell distribution width in heart failure: prediction of clinical events and relationship with

markers of ineffective erythropoiesis, inflammation, renal function, and nutritional state. Am Heart J 158: 659-666.

IF: 4.357

Gombos T, Mako V, Cervenak L, Papassotiriou J, Kunde J, Harsfalvi J, Forhecz Z, Pozsonyi Z, Borgulya G, Janoskuti L, Prohászka Z (2009): Levels of von willebrand factor antigen and von willebrand factor cleaving protease (ADAMTS13) activity predict clinical events in chronic heart failure. Thromb Haemost 102: 573-580.

IF: 4.451

Gombos T, Forhecz Z, Pozsonyi Z, Wallentin S, Papassotiriou J, Kunde J, Morgenthaler Ng, Janoskuti L, Prohászka Z (2009): Adrenomedullin and endothelin-1 are related to inflammation in chronic heart failure. Inflamm Res 58: 298-305.

IF: 1.586

Gombos T, Förhécz Z, Pozsonyi Z, Jánoskúti L, Prohászka Z (2008): Interaction of serum 70-kda heat shock protein levels and hspa1b (+1267) gene polymorphism with disease severity in patients with chronic heart failure. Cell Stress Chaperones 13:199-206.

IF: 2.238

Kutyifa V, Merkely B, Pozsonyi Z, Hosszu K, Szilagyi S, Balazs G, Toth A, Sarman P, Geller L (2008): Intracardialis echokardiográfia-vezérelt cardialis tumormassza-biopszia: [Intracardiac Echocardiography-Guided Cardiac Tumor Mass Biopsy]. Orv Hetil 149: 1857-1859.

Pozsonyi Z, Förhécz Z, Keltai K, Prohászka Z, Lengyel M, Jánoskúti L (2007): Alkalmas-e az NT-proBNP a pitvarfibrilláció sikeres kardioverziója után a tartós sinusritmus fennmaradásának előrejelzésére? Magyar Belorvosi Archivum 60: 523-529.

Pozsonyi Z: (2004): Diétás lehetőségek a magas vérnyomás betegség kezelésében: A DASH diéta. Családoctorvosi Fórum 9: 53-55.

12. Köszönetnyilvánítás

Köszönetemet szeretném kifejezni témavezetőmnek, Prohászka Zoltán Professzor Úrnak, aki a kutató munkámat lehetővé tette, segítette és irányította, a kohorsz vizsgálatot szervezte, irányította.

Köszönettel tartozom Karádi István Professzor Úrnak, hogy a kutató munkához a feltételeket biztosította és azt lehetővé tette. Szintén köszönettel tartozom Jánoskúti Livia Docens Asszonynak hogy kutató, illetve klinikai munkámat támogatta, a kohorsz vizsgálatot szervezte.

Köszönettel tartozom kollégáimnak, a dolgozat alapjául szolgáló közlemények társszerzőinek, a kohorsz vizsgálatban résztvevő kollégáknak, illetve azoknak, akik a klinikai munka végzésében segítve a kutató munkát lehetővé tették. Így köszönetet mondok dr. Gombos Tímeának, dr. Förhécz Zsoltnak, valamint korábbi osztályvezetőmnek, dr. Sármán Pálnak. Szintén köszönettel tartozom a Semmelweis Egyetem III. Sz. Belgyógyászati Klinika Kutató Laboratóriumának dolgozóinak és munkatársainak, hogy munkámat segítették.

Szüleim mellett feleségemnek, Saroltának köszönöm, hogy állhatatos módon támogatta a dolgozat megszületését.