

A Marfan-szindrómás betegekén végzett aortagyök
rekonstrukciós szívsebészeti beavatkozások összehasonlító
elemzése, valamint a Marfan-szindróma és a szívműtétek
pszichoszociális vonzatainak vizsgálata

Doktori értekezés

Dr. Pólos Miklós

Semmelweis Egyetem
Elméleti Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Szabolcs Zoltán, Ph.D., egyetemi tanár
Hivatalos bírálók: Dr. Habil. Hejmel László, Ph.D., egyetemi docens
Dr. Nagy Anikó Ilona Ph.D., egyetemi adjunktus
Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Kempler Péter DSc, egyetemi tanár
Szigorlati bizottság tagjai: Dr. István Gábor Ph.D., egyetemi docens
Dr. Nagy Adrienne, Ph.D., főorvos

Budapest

2021

Tartalom

Rövidítések jegyzéke	5
1. Bevezető	7
1.1. Bevezetés	7
1.2. Az érrendszert érintő öröklődő kötőszöveti betegségek általános áttekintése .	8
1.3. A Marfan szindróma általános áttekintése.....	11
1.3.1. Testalkati eltérések, a Ghent nozológia.....	11
1.3.2. Genetikai háttér.....	14
1.3.3. Molekuláris biológiai eltérések	16
1.3.4. A Marfan-szindrómás betegek szisztematikus követése - a Marfan Ambulancia	17
1.4. A szív- és érrendszer morfológiai eltérései Marfan-szindrómában.....	19
1.4.1. A szívbillentyű betegségek.....	19
1.4.2. Az aorta betegségei.....	20
1.4.2.1. Az egészséges aorta felépítése.....	20
1.4.2.2. Aneurizmák kialakulása Marfan-szindrómában	21
1.4.2.3. Az aortadisszekció	21
1.5. A Marfan-szindróma pszichoszociális vonatkozásai	22
1.5.1. Általános vonatkozások.....	22
1.5.1.1. A krónikus kardiovaszkuláris betegségek és a depresszió kapcsolata ...	22
1.5.1.2. A krónikus kardiovaszkuláris betegségek és a szorongás kapcsolata	23
1.5.1.3. A szorongás és a depresszió - mint pszichoszociális faktorok - hatása a szívműtétek eredményességére.....	24
1.5.1.4. A Marfan-szindróma, mint a pszichoszociális állapotot érintő krónikus betegség	25
1.5.2. A szív- és nagyérműtétek pszichoszociális hatásai Marfan-szindrómában ..	26
1.6. Szívsebészeti megfontolások Marfan-szindrómában.....	27
1.6.1. Klasszikus aortagyök rekonstrukció, a Bentall műtét	27
1.6.2. Új irányok az aortagyök rekonstrukcióban – billentyűmegtartó műtétek	28
1.6.3. Profilaktikus műtétek jelentősége	31
2. Célkitűzések.....	32
2.1 A Marfan-szindrómában végzett aortagyök műtéteink eredményességének és biztonságosságának összehasonlító vizsgálata	32
2.2 A magyar Marfan-szindrómás betegek pszichoszociális tényezőinek vizsgálata.	32

2.3. A Marfan-szindrómás betegeken végzett szívűtétek pszichoszociális hatásának vizsgálata.....	32
2.4. Az akut műtét és elektív műtétek szorongást okozó hatásának összehasonlító vizsgálata Marfan-szindrómás betegeknél	32
3. Módszerek	34
3.1. Az aortagyök műtétek vizsgálati csoportjainak összeállítása	34
3.2. Pszichoszociális helyzetet felmérő kérdőívek elemzése.....	35
3.2.1. Pszichoszociális helyzetet felmérő kérdőívek csoportjai	35
3.2.2 Az alkalmazott pszichoszociális helyzetet felmérő kérdőívek.....	35
3.3. Az akut szívűtétek pszichológiai hatásainak elemzése Marfan-szindrómában	37
3.3.1. A Marfan-szindrómában végzett akut szívűtétek pszichológiai hatásainak vizsgálati csoportjai.....	37
3.3.2 A Marfan-szindrómában végzett akut szívűtétek pszichológiai hatásainak vizsgálata.....	38
3.4. Statisztikai elemzések	38
3.4.1. Az aortagyök műtétek eredményeinek feldolgozásánál alkalmazott statisztikai módszerek	38
3.4.2. Az pszichoszociális helyzet vizsgálatában alkalmazott statisztikai módszerek	39
3.4.3. A Marfan-szindrómában végzett akut szívűtétek pszichológiai hatásainak vizsgálatánál alkalmazott statisztikai módszerek.....	39
4. Eredmények.....	40
4.1. Az aortagyök rekonstrukciós műtétek eredményei.....	40
4.1.1. Az aortagyök rekonstrukciós betegek alapadatai	40
4.1.1.1. A Bentall-műtét csoport.....	41
4.1.1.2. A David I műtéti csoport	42
4.1.1.3. A módosított Yacoub műtéti csoport.....	43
4.1.2. A csoportok összehasonlító elemzése	44
4.2. A Marfan-szindrómás betegeink pszichoszociális helyzetének vizsgálati eredményei.....	48
4.3. A szívűtétek pszichoszociális helyzetet befolyásoló hatása a Marfan-szindrómás betegeinknél.....	53
4.4. Az akut szívűtétek hatása a szorongás mértékére a Marfan-szindrómás populációban.....	58
5. Megbeszélés.....	63
5.1. Az aortagyök rekonstrukciós műtétek eredményeinek vizsgálata	63

5.2. A magyar Marfan-szindrómás betegek pszichoszociális helyzetének vizsgálata és a különféle szívműtétek hatásainak elemzése.....	66
6. Következtetések.....	70
6.1. Az aortagyök rekonstrukciós műtétekkel szerzett tapasztalataink Marfan-szindrómában	70
6.2. A Marfan-szindrómában talált pszichoszociális eltérésekből levont következtetéseink.....	70
7. Összefoglalás	72
8. Summary.....	73
9. Irodalomjegyzék	74
10. Saját publikációk jegyzéke	88
10.1. A disszertációhoz kapcsolódó publikációk.....	88
10.2. A disszertációtól független közlemények	88
11. Köszönetnyilvánítás.....	93

Rövidítések jegyzéke

ADCL - Autosomal Dominant Cutis Laxa
AIS-5 - Athens Insomnia Scale Inventory
AOS - Aneurizma-Oszteoarthritis szindróma
ARCL - Autosomal Recessive Cutis Laxa
ATS - Artériás Tortuozitás Szindróma
BDI – Beck Depression Inventory
CPB – Cardiopulmonary Bypass
CTA – Computer Tomography Angiogramm
ECM – Extracelluláris Mátix
EDS – Ehler’s-Dahnlos Szindróma
EGF - Epidermal Growth Factor
EL – Ectopia lentis
FBN1 – Fibrillin 1 gén
FBN-1 – Fibrillin 1 fehérje
GAD – Generalized Anxiety Disorder
HS - Hungarostudy
kD - kiloDalton
LAP - Latency Associated Protein
LDS – Loeys-Dietz Szindróma
LLC - Large Latent Complex
LTBP - Latent TGF- β Binding Protein
MASS - Mitral valve, myopia, Aorta, Skin and Skeletal features
MFS – Marfan-szindróma
MMSE – Mini Mental State Examination
MRI – Magnetic Resonance Imaging
MVPS – Mitral Valve Prolapsus Syndrome
NYHA – New York Heart Association
PHQ15 – Patient Health Questionnaire 15

SLC - Small Latent Complex

STAI – Spielberger-féle Állapotszorongás Kérdőív

STJ – Sinotubularis Junctio

SWLS-H - Satisfaction with Life Scale magyar adaptációja

TGF- β – Transforming Growth Factor Beta

TGFBR 1,2 – TGF- β Receptor 1,2

VASCERN – The European Reference Network On Rare Multisystemic Vascular Disease

1. Bevezető

1.1. Bevezetés

Napjaink orvostudománya számára a következő nagy kihívások egyike a genetikai betegségek molekuláris biológiai patogenezisének feltérképezése és a gyógyítás klasszikus formáinak újragondolása. A genetika tudományág fejlődése korunk informatikai robbanásával párhuzamosan számos orvosi kérdésre talált, talál választ. A szívsebészet és a genetika egyik metszéspontja az öröklődést mutató kötőszöveti betegségek szívet és a nagy ereket érintő csoportja. A szívsebészet 50-es évek óta tartó folyamatos és intenzív fejlődése kapcsán keresi az ideális gyógymódokat ezen betegségekben kialakult patológiás állapotokra. Ezen módszerek legtöbbször a már kialakult problémák (értágulatok, szívbillentyű elégtelenségek) kezelését jelentik, vagy az éppen életveszélyes állapotokban kínálnak életmentő, bár gyakran az eredeti viszonyokat sajnos helyre nem állító megoldásokat.

A Marfan-szindróma a szívsebészetet érintő leggyakoribb „ritka kötőszöveti betegség”. A betegek gyakran gyermekkorban jelentkeznek az egészségügyi ellátó rendszerben, de sok esetben csak a nagyérkatasztrófa hívja fel a klinikus figyelmét a betegség jelenlétére. A Marfan-szindróma genetikai hátterét a mai napig intenzív kutatás elemzi. A klinikus számára azonban a legfontosabb a betegség progressziójának előrelátása lenne, a genetikai eltérések alapján. Mint később látjuk a genotípus-fenotípus korreláció elemzésében van előrelépés, azonban mindennapi klinikai használatra jelenleg még nincs lehetőségünk. Továbbra is a legfontosabb célunk a betegek feltérképezése, a rizikó meghatározása, a rendszeres követés minél korábbi elindítása, hogy a betegség által előre jelzett fiatal korban bekövetkező katasztrófális állapotokat megelőzhessük.

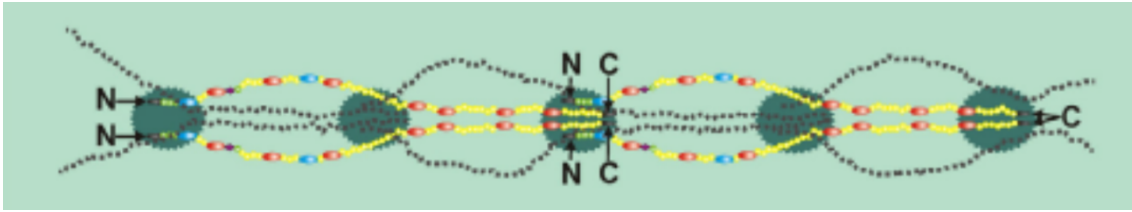
A modern szívsebészet célja, elsősorban a fiatal betegek esetében, a kórállapotok kezelése során a fiziológiás állapot helyreállítása lehetőség szerint, valamint, minél kevesebb az élettanitól eltérő környezet létrehozása (pl. mechanikus billentyű beültetés). A szívsebészetben előtérbe kerültek a billentyű betegségek területén a billentyűmegtartó műtétek, melyek előnyeit a későbbiekben részletesen tárgyalom.

Nem kevésbé fontos a betegségek és a nagy műtétek hatásainak elemzése a betegeink lelki állapotára. A modern medicina egyik fontos aspektusa, sőt egyik alapelve

a betegek életminőségének szem előtt tartása, ha lehetséges javítása. Ennek elengedhetetlen része a betegségek, és az orvosi beavatkozások pszichés hatásainak megfigyelése és elemzése. Jelentős teher a beteg számára a krónikus betegség meglétének feldolgozása, főleg, ha az egy genetikailag nagy valószínűséggel tovább örökíthető eltérés. Ezt tetézi, hogy a Marfan-szindróma esetén nagy és kiterjesztett műtéti beavatkozások szükségesek az egészséges populáció várható élettartamának megközelítésére. A nagy műtétek sok fájdalommal, hosszú kórházi kezeléssel, esetleg szövődeményekkel járhatnak, kihatva a betegek pszichoszociális létére. A pszichés állapot felmérési eredményei alapján lehetőséget teremthetünk a beteg életminőségének javítására, hogy minél kevésbé viselje meg pácienseinket betegségük, illetve a szükséges orvosi beavatkozások sora. Célunk, előtérbe helyezve a multidiszciplinaritás elvét, hogy nemcsak a testi problémákra, hanem azok lelki vonzataira is találjunk segítő megoldást a betegek ellátása során.

1.2. Az érrendszert érintő öröklődő kötőszöveti betegségek általános áttekintése

A kötő- és támasztószövetek testünk minden részén fellelhetőek, következésképpen a kötőszöveteket érintő betegségek megjelenése legtöbbször több szervrendszert érintő kórfolyamat, megjelenésükben színes tüneti képet mutatnak. A kötőszövetek különféle kötőszöveti sejtekből és az őket körülvevő nem kevésbé fontos extracelluláris mátrixból (ECM) épülnek fel. A mátrix gyakran nagyobb térfogatot jelent, mint a sejtek összesége. Kocsonyás természetű anyag, különféle rostokból (kollagén, rácstrostok, elasztikus rostok, fibrillin stb.) és amorf alapállományból felépülő térbeli rendszer, mely nemcsak az adott szövet fizikai tulajdonságait határozza meg, de aktív szerepet tölt be a sejtek élettani működésében és azok szabályozásában. A fibrillin molekulákat a 80-as években fedezték fel a különféle a szervezetünkben előforduló proteinek kutatása során. Három típusát különítették el: Fibrillin 1, 2, 3 (FBN-1,2,3) molekulákat. (1) A FBN-1 350kD nagyságú kalcium kötő fehérje (1. Ábra), mely 47 epidermal growth factor (EGF)-szerű domént tartalmaz (ebből 43 kalciumkötő domén). Nyolc darab FBN-1 molekulából épülnek fel azok a 10-12nm hosszú mikrofibrillumok, melyek az elasztikus rostok kialakításában vesznek részt.



1. Ábra

Fibrillin-1 molekula (Sengle G, Sakai LY. The fibrillin microfibril scaffold: A niche for growth factors and mechanosensation Matrix Biol. 2015;47:3-12.)

A Fibrillin-1 fehérjének két alapvető élettani funkciója van: részt vesz az ECM strukturális stabilitásának kialakításában, valamint a transforming growth factor beta (TGF- β) szabályozásán keresztül az ECM metabolizmusát is befolyásolja. A Fibrillin-2 és -3 molekulák elsősorban a magzati fejlődés során vannak jelen, míg a Fibrillin-1 molekula a felnőtt korban is szerves részét képezi a kötőszöveti rendszereknek. (2)

A kötőszövet bonyolult felépítésének köszönhetően számos ponton sérülhet. A teljesség igénye nélkül szívsebészeti szempontból fontosabb, a szív- és érrendszert érintő kórképeket részletezem. Ezen alapvetően ritka betegségek jelentős morbiditási és mortalitási kockázattal járnak. Legtöbb esetben ismert a kórképek öröklődési mintázata és rendelkezésre áll a szindrómákat okozó genetikai hiba.

A legismertebb és leggyakoribb kórkép a Marfan szindróma, melyet következő alfejezetben ismertetek.

A Loeys-Dietz szindróma (LDS) egy autoszomális domináns módon öröklődő betegség. Genetikai alapja a TGF- β receptor génjének mutációja. A receptor két típusát különböztetjük meg: TGFBR 1, TGFBR 2. A betegség jellegzetes megjelenésének elemei: hipertelorizmus (távol ülő szemek), bifid uvula és artériás tortuozitás aorta aneurizmával, mely gyakran korai disszekcióval járhat. További tünetei lehetnek: a kraniosztózis, Chiari malformáció, dongaláb. A betegségnek két alaptípusa van. Az első a LDS 1. típus, melyben a kraniofaciális tünetek dominálnak, valamint az LDS 2. típus, melyben a bőrtünetek dominálnak (bársonyos, átlátszó bőr, atrófiás hegek). Számos tünete átfed a Marfan szindrómával, így az arachnodaktília, mellkas deformitások, gerincferdülés és a dura ektázia. A kardiovaszkuláris megjelenését tekintve súlyosabb

lefolyást mutat, mint a Marfan-szindróma, az aorta disszekció és ruptura fiatalabb korban jelentkezik, kisebb aorta átmérők esetén. A betegség jellegzetes tüneteinek kialakulásáért a TGF- β szignáltranszdukciójának hibája felelős, ami következményesen az ECM metabolizmusában okoz hibákat.

Az Aneurizma-Oszteoarthritisz szindróma (AOS) jellemzően aneurizmákkal, disszekciókkal, jelentős artériás tortuozitással, kraniofaciális és szeptális jelekkel (szkoliózis, arachnodaktília, bőr striák) járó tünetegyüttes. A betegekben igen fiatal korban jelentkezik az oszteoarthritisz. Alapját a *SMAD3* gén mutációja adja, mely a TGF- β szignáltranszdukciójának kanonikus útját befolyásolja.

A vaszkuláris Ehlers-Danlos szindróma (EDS) szintén öröklődő kötőszöveti rendellenesség, melynek molekuláris alapja a 3-as típusú kollagénrost α láncának hibája. A Ehlers-Danlos szindrómának tizenhárom altípusát különböztetjük meg, a vaszkuláris típus a gyakoribbak közé sorolható. Típusos jelei a vékony átlátszó bőr, a karakterisztikus arc és a vaszkuláris fragilitás, érruptúrák (fokozott vérékenység, bélrendszeri és uterinális fragilitás, gyakori méhruptúra a harmadik trimeszterben). A betegségben gyakoriak a fatális vérzések, ezért a születéskor várható élettartam is jelentősen rövidebb. (3)

Az Artériás Tortuozitás szindróma (ATS) autoszomális recesszív módon öröklődő kötőszöveti betegség. Jellegzetes megjelenése az elongált, kifejezetten tortuózus artériás rendszer, gyakori aneurizma képződéssel. Mindemellett előfordulhatnak szűkületek is a nagy artériákon. A legtöbb beteget gyermekkorban (5 éves kor alatt) veszítjük el. A betegséget az *SLC2A10* gén hibája (funkcióvesztés) okozza, mely egy az ECM metabolizmusában is résztvevő GLUT10 transzporter fehérje szerkezetének károsodását okozza. Szövettanilag az érfal elasztikus lemezeinek fragmentációja jellemzi. (4)

A Cutis laxa betegségcsoport megjelenésére a laza, megereszkedett, rugalmatlan bőrszerkezet jellemző. Típusos jele, hogy a bőrnyújtás után jellegzetesen lassan tér vissza eredeti formájára. Két fő csoportja a domináns módon (ADCL) és a recesszív módon (ARCL) öröklődő betegségtípus. Az ADCL benignusabb forma, melyben a bőrtünetek mellé gasztrointesztinális divertikulózis, aorta aneurizmák és sérvek társulnak. Oka az elasztin rost génjében fellépő mutáció. Az ARCL, melyet fibulin 4 és 5 (elasztin rost kötő ECM fehérje az érfalban és a bőrben) hiánya okoz, fiatal korban halálhoz vezető betegség.

Megjelenését jellemzik a súlyos éranomáliák, melyekhez tüdő emfizéma, rekeszsérv és gasztrointesztinális divertikulózis társul. A betegséget alapvetően a fibulin gén mutációja okozza, mely következményesen a TGF- β szint változáshoz vezet az ECM-ban. (5)

1.3. A Marfan szindróma általános áttekintése

1.3.1. Testalkati eltérések, a Ghent nozológia

Antoine Bernard Marfan 1896-ben írta le elsőként a jellegzetes tünetegyüttest egy 5 esztendőes gyermek testi tünetei alapján. A betegség jellegzetes fenotípusos megjelenést mutat az érintett betegekben. Marfan publikációjában kiemeli, hogy a végtag deformitások szimmetrikusan jelentkeznek a végtagok disztális részein, az ujjak a pók lábaihoz hasonlítanak (arachnodaktília). A csontok hosszúságának túlzott növekedése jellemző, az ízületek hipermobilitása is megfigyelhető, a koponyán pedig dolichocephalia (hosszúfejűség) látszik. (6)

A kötőszöveti betegségek rendszerezésének igényét követve McKusick és munkacsoportja publikálta 1955-ben az első átfogó klasszifikációt. 1986-ban a Marfan-szindróma tekintetében ezt követte a Berlin nozológia a szindróma diagnosztizálásának elősegítésére. Az 1996-os Ghentben létrehozott nozológiai rendszer tovább pontosította a Marfan-szindróma diagnosztikai elemeit, elkülönítve a Marfan-szindrómától a MASS fenotípust (miópia, mitrális prolapszus, non-progresszív aortagyök tágulat, szeptális jelek és striák) és a MVPS-t (Mitrális prolapszus szindróma). (7, 8)

A Ghent nozológia elkülönít major és minor manifesztációkat. A major manifesztációk közé tartoznak: az ektópia lentis, az aortagyök dilatáció és/vagy disszekció, a dura ektáziája valamint a nyolc major szeptális eltérés közül legalább négy együttes megjelenése. A Marfan-szindróma diagnózisa legalább két szervrendszert érintő major kritérium és egy harmadik szervrendszert érintő minor kritérium (1. Táblázat) alapján állítható fel. Abban az esetben, ha genetikailag igazolt a MFS, vagy egy elsőfokú rokont Ghent nozológia alapján MFS-val diagnosztizáltak, akkor elegendő egy szervrendszert érintő major kritérium és egy másik szervrendszert érintő minor kritérium a diagnózis felállításához. (9)

1. Táblázat

1996-os Ghent kritériumok (USLS – Felső szegmens/alsó szegmens arány, ASHR – Karfesztávolság/testmagasság arány, De Paepe A et al. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. Am J Med Genet. 1996;62(4):417-26.)

Szkeletális tünetek	Major kritériumok	Minor kritériumok
Csontrendszer	<p>Több mint 4 egyidejű fennállása</p> <ul style="list-style-type: none"> pectus carinatum pectus excavatum műtéti indikációva csökkent USLS arány vagy ASHR >1,05 csukló és hüvelykujj tünet scoliosis > 20° VAGY spondylolisthesis könyök csökkent feszíthetősége malleolus medialis pes planust eredményezve protusio acetabuli (bármely fokú) 	<ul style="list-style-type: none"> pectus excavatum műtéti indikáció nélkül ízületi hipermobilitás magasan ívelt, gótikus szájpád összezsúfolt fogakkal
Szem	ectopia lentis	<ul style="list-style-type: none"> abnormálisan lapos cornea szemgolyók megnövekedett axiális átmérője iris hypoplasia vagy ciliáris izom hypoplasia következtében csökkent miosis
Szív és erek	<ul style="list-style-type: none"> aorta ascendens tágulat aorta ascendens disszekció 	<ul style="list-style-type: none"> mitrális prolapsus arteria pulmonalis tágulat mitrális annulus kalcifikáció B típusú aorta disszekció 50 éves kor alatt
Tüdő		<ul style="list-style-type: none"> spontán pneumothorax apicalis tüdő bullák
Bőr		<ul style="list-style-type: none"> striae atrophicae visszatérő vagy vágásoknál jelentkező hernia
Idegrendszer	Lumbosacralis duralis ectasia	

2010-ben Bart Loeys és Harry Dietz vezetésével felülvizsgálták a Ghent nozológia rendszerét. A Marfan-szindrómás betegek adatainak elemzésével módosítottak az addig használt diagnosztikai kritériumokon. Nagyobb hangsúlyt kapott az aortagyök dilatáció nagysága (Z-score > 2) és/vagy disszekciója és az ektópia lentis jelenléte. A diagnózis felállításához elegendő e két fenti manifesztáció együttes jelenléte. Elegendő továbbá az aortagyök dilatáció nagysága (Z-score > 2), illetve a *FBNI* gén kóroki mutációjának (lásd következő alfejezet) igazolása ektópia lentis hiányában is. Amennyiben az aortagyök

dilatáció nagysága (Z -score > 2) és/vagy disszekció mellé nem társul ektópia lentis illetve kimutatható kóroki *FBN1* mutáció, akkor a diagnózis felállításához szükséges a szisztémás manifesztációk alapján 7 pont (3. Táblázat).

2. Táblázat

A Marfan-szindróma diganosztizálása a 2010-ben módosított Ghent kritériumok alapján (Loeys BL et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. J Med Genet. 2010;47(7):476-85.) EL- ectopia lentis, FBN-1 – fibrillin-1

Nincs Marfan-szindróma a családi anamnézisben		Diagnózis
1.	Sinus Valsalva átmérő Z score ≥ 2 , vagy disszekció az aortagyökben és EL	Marfan-szindróma
2.	Sinus Valsalva átmérő Z score ≥ 2 , vagy disszekció az aortagyökben és FBN-1 mutáció	Marfan-szindróma
3.	Sinus Valsalva átmérő Z score ≥ 2 , vagy disszekció az aortagyökben és szisztémás pontok ≥ 7	Marfan-szindróma
4.	EL és FBN-1 mutáció és aorta dilatáció	Marfan-szindróma
Marfan-szindróma a családi anamnézisben		
5.	EL és Marfan-szindróma a családi anamnézisében	Marfan-szindróma
6.	Szisztémás pontok ≥ 7 és Marfan-szindróma a családi anamnézisében	Marfan-szindróma
7.	Sinus Valsalva átmérő Z score ≥ 2 20 éves kor felett vagy ≥ 3 20 éves kor alatt, vagy disszekció az aortagyökben és Marfan-szindróma a családi anamnézisében	Marfan-szindróma
	EL és FBN-1 mutáció jelenléte aorta tágulat nélkül	Ectopia lentis szindróma
	EL FBN-1 mutáció nélkül	Ectopia lentis szindróma
	Sinus Valsalva átmérő Z score < 2 és szisztémás pontok ≥ 5 minimum egy szkeletális eltéréssel, EL nélkül	MASS
	Mitrális prolapszus és Sinus Valsalva tágulat Z score < 2 és szisztémás pontok < 5 , EL nélkül	Mitrális prolapszus szindróma

Egy igazoltan Marfan-szindrómás családtag esetén akár ektópia lentis, akár aortagyök dilatáció (20 éves kor felett Z -score > 2 , 20 év alatt Z -score > 3), akár 7 szisztémás pont

alapján diagnosztizálható a Marfan-szindróma az adott egyénnél. A felülvizsgált Ghent nosológia kritériumait az 2. és 3. Táblázat tartalmazza. (10, 11)

3. Táblázat

2010-ben módosított Ghent kritériumok, pontrendszer (Loeys BL et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. J Med Genet. 2010;47(7):476-85.)

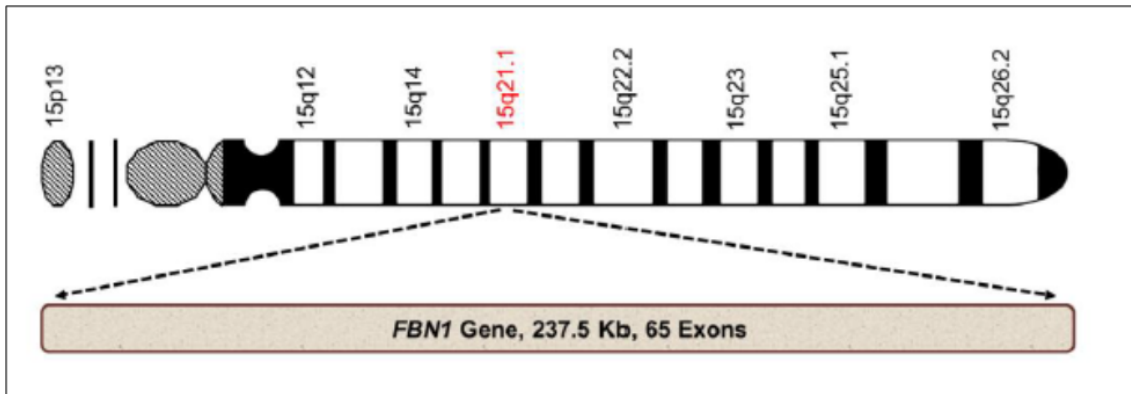
Szisztémás pontok		
> Csukló és hüvelykujj tünet		3p
> Csukló vagy hüvelykujj tünet		1p
> Pectus carinatum		2p
> Pectus excavatum vagy mellkasi asszimetria		1p
> A sarok valgus-állása		2p
> Pes planus (lúdtalp)		1p
> Spontán pneumothorax		2p
> Duralis ectasia		2p
> Protrusio acetabuli		2p
Csökkent felső szegmens - alsó szegmens arány (upper segment/lower segment ratio, USLS) ÉS fokozott karfeszítávolság – testmagasság arány (arm span/height ratio, ASHR) ÉS súlyos scoliosis hiánya		1p
> Scoliosis vagy thoracolumbalis kyphosis		1p
> A könyék csökkent feszíthetősége		1p
A szindróma megnyilvánulásai az arcon – amennyiben 3 teljesül az alábbi 5 közül:	<i>dolichocephalia</i> – hosszúfejűség <i>enophthalmus</i> – a szemgolyó besüllyedése a szemüregbe <i>lefelé lejtő fissura palpebralis</i> <i>malaris hypoplasia</i> – a középarc fejletlensége <i>retrognathia</i> – hátrább álló állkapocs	1p
> Striák a bőrön		1p
> 3 dioptriát meghaladó myopia		1p
> A mitralis billentyű prolapsusa		1p

1.3.2. Genetikai háttér

A Marfan-szindróma genetikai alapja a fibrillin gén mutációja. A gént 1991-ben találta meg Maslen és munkacsoportja, melyet később a 15ös kromoszómán lokalizáltak (15q21.1, 2. Ábra). (12) A gén 237 kilobázis nagyságú, 65 exonból épül fel. (13)

Napjainkig több, mint 3000 patogén mutációt azonosítottak a fibrillin génen. A betegség autoszómális domináns módon öröklődik, a diagnosztizált esetek 27%-ban

azonban de novo mutáció okozza a betegséget. (14) A genetikai eltérést okozó mutációk közül legnagyobb számban a misszenz mutációkat (a mutációk 2/3a) mutatták ki. (1) A mutációk speciális csoportja a neonatális Marfan-szindrómát okozó eltérések, melyek a *FBNI* gén 24-32 exonok közti részén jelentkeznek. (15, 16)



2. Ábra

FBNI gén helyzete a 15. kromoszómán (Pratiek N. Matkar et al.: Overview of Marfan Syndrome: Knowns and Unknowns, Review Article Journal of Controversies in Biomedical Research 2015; 1(1):51-66)

Klinikai szempontból a legnagyobb jelentősége a genotípus-fenotípus összefüggések elemzésének eredményeként egy pontosabb rizikóbecslés lenne, hogy mely betegeknél (mely mutációk mellett) számíthatunk a súlyos, akár életet veszélyeztető szövődmények korai megjelenésére. Több kutatócsoport publikált részeredményeket ebben a tekintetben. (17, 18) A patogén mutációkat jelenleg két nagy csoportba sorolják: domináns negatív és haploinsufficiens csoportokba a mutáció helye és az okozott aminosav változások alapján. A haploinsufficiencia a normál fibrillin mennyiségének csökkenéséhez vezet, mert az adott génről a mutáció következtében nem keletkezik fehérje. A domináns negatív mutációk viszont kóros fibrillin fehérje képződését okozzák. A haploinsufficiens csoportba azon mutációk tartoznak, amik (1) egy korai terminációs kodont tartalmaznak, vagy (2) amelyek feltételezhetően a gén átíródását akadályozzák meg: (a) nonszensz variánsok, (b) out-of-frame inzerciók és deléciók, (c) out-of-frame exon-skipping variánsok, (d) iniciációs kodon variánsok. A domináns negatív csoportba az alábbi mutációk tartoznak: (e) misszenz variánsok, (f) in-frame inzerciók vagy deléciók variánsok, (g) in-frame exon-skipping variánsok. A jelenlegi eredmények alapján úgy

tűnik, a haploinsufficiens csoportban előforduló mutációk károsabbak a betegek aorta patológiáját tekintve. (15, 19) Franken és mtsai egy 570 Marfan-szindrómás beteget követő regiszter feldolgozása során 2,5-szeres rizikót mutatott ki a haploinsufficiens csoportban a kardiovaszkuláris halálozást tekintve a domináns negatív csoporthoz képest. (20, 21) Takeda és mtsai azonban a domináns negatív csoport egy alcsoportjában is talált egy rosszabb indulatú mutáció csoportot, mely több, mint hatszoros rizikót jelent a többi domináns negatív mutációhoz képest az aorta dilatáció és disszekció tekintetében. (22) További intenzív kutatás szükséges azonban az összefüggések pontos megismerésére és releváns klinikai markerek kifejlesztésére.

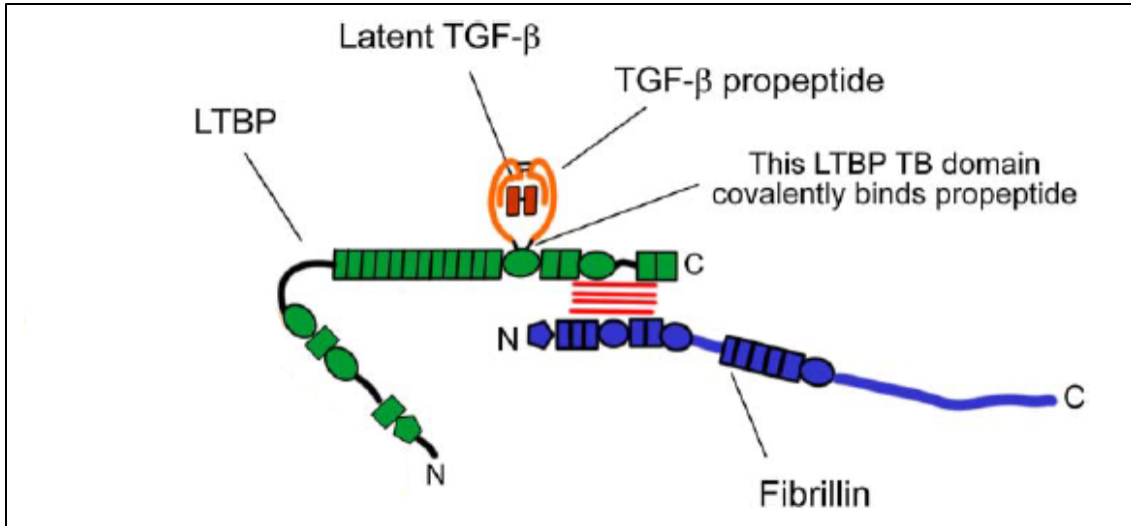
1.3.3. Molekuláris biológiai eltérések

A mutáció által okozott molekuláris eltérés a fibrillin szerkezetében jelentkezik. A fibrillin kvalitatív, illetve kvantitatív eltérései több szinten vezetnek változásokhoz az extracelluláris mátrix szerkezetében és metabolizmusában. A FBN-1 képezi az elasztikus rostokat képző mikrofibrillumok gerincét. A mutáció következtében kialakuló strukturális károsodás a mikrofibrillumok polimerizációjának károsodásához, következményesen az ECM fizikai tulajdonságainak romlásához vezetnek. (23-25)

A változás legfőbb eleme azonban a TGF- β szint emelkedése az extracelluláris térben, mely megváltoztatja az intercelluláris kommunikációt az ECM sejtszintjén. A TGF- β egy parakrin szabályozó molekula, mely számos folyamat irányításában részt vesz, mint például az embrionális fejlődés, a sejtek növekedése, valamint az apoptotikus folyamatok. (26)

A TGF- β sejtekben termelődik, majd a sejten belül egy LAP (Latency Associated Protein) molekulához kötődik, melyből így egy SLC (Small Latent Complex) képződik. Ez a sejtközötti térbe szekretálódik, ott egy LTBP (Latent TGF- β Binding Protein) molekulához kötődve jön létre a LLC (Large Latent Complex). Ez a végső termék kötődik az ECM FBN-1 molekuláihoz. Ezt ábrázolja a 3. Ábra (27-29) A MFS-ban a *FBN1* gén mutációja következtében kialakuló molekuláris szerkezetváltozás nem teszi lehetővé a LLC kötődését a mikrofibrillumokhoz. Ennek következtében megemelkedik a TGF- β szint a ECM-ban, mely alapjaiban befolyásolhatja az ECM remodelációját. (2, 28) A TGF- β szabályozó szerepének cél molekulái közül a mátrix-metalloproteináz (MMP) molekulák és az elasztáz enzim emelendők ki a kötőszöveti betegségek tekintetében,

melyek a mátrix átépülésében szerepet játszó proteolitikus enzimek. A TGF- β hatására emelkedik ezen enzimek expressziója, mely fokozott aktivitásukhoz vezet, átalakítva a kötőszövetek struktúráját. (30)



3. Ábra

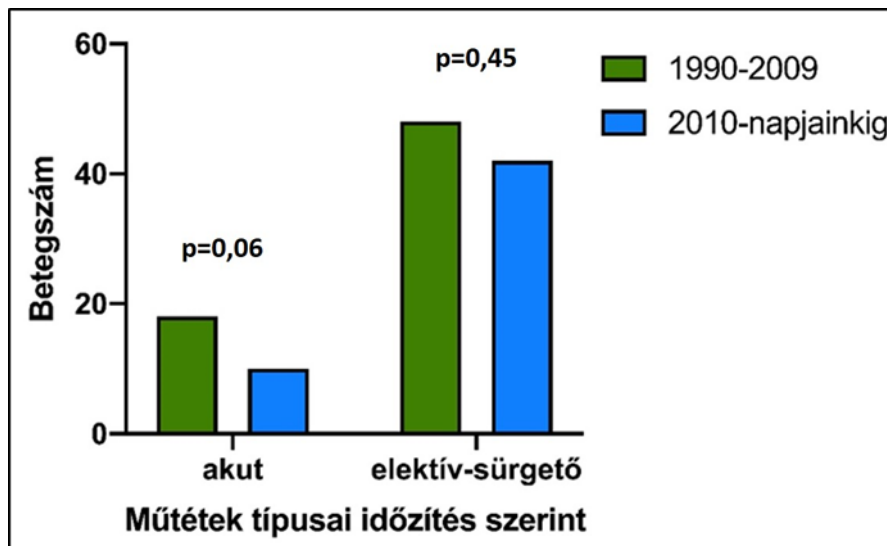
A FBN-1 és LTBP kötődése TGF- β molekulához (Barrett PM, Topol EJ. The fibrillin-1 gene: unlocking new therapeutic pathways in cardiovascular disease. Heart. 2013;99(2):83-90. A kiadó engedélyével)

A TGF- β részt vesz az ECM átépülésének szabályozásában (mechanoszenzor funkció) az elaszticitás mértékének behangolásán keresztül is. (31) Mindezen folyamatok összesége változik a mutáció következtében, mely végül a Marfan-szindróma jellegzetes fenotípusának kialakulásához vezet.

1.3.4. A Marfan-szindrómás betegek szisztematikus követése - a Marfan Ambulancia

A betegség prevalenciája (1:5000) alapján Marfan-szindróma Magyarországon megközelítőleg 2000 embert érinthet. A páciensek hosszútávú túlélése szempontjából kiemelkedő fontosságú a betegség minél fiatalabb korban történő felismerése és követése. A Semmelweis Egyetemen évek óta működtetjük a Marfan Ambulanciát. Adatbázisunkban megközelítőleg 600 beteget tartunk nyilván a betegek hozzájárulása alapján. A Marfan Ambulancia keretein belül a Marfan Alapítvány honlapján (www.marfan.hu) keresztül bejelentkező betegeknél történik állapot felmérés, családi anamnézis felvétel és fizikális vizsgálat a Marfan betegség megállapítására, illetve

kizárására, ezenfelül rendszeresen követjük azon betegeink, akiknél már diagnosztizálták a Marfan-szindrómát, kiváltképp is figyelemmel követjük a már operált betegeink csoportját. Panaszmentesség esetében évente 1 alkalommal vizsgáljuk a pácienseket, a kivizsgálás során szívultrahang és fizikális vizsgálat történik, szükség esetén további képalkotó vizsgálatok bevonásával (mágneses rezonancia képalkotás [MRI], komputer tomográfia angiográfia [CTA]). A betegek felvilágosítása és hozzájárulása alapján genetikai vizsgálatot végzünk a betegség genetikai hátterének feltérképezésére igény szerinti genetikai tanácsadással Egyetemünk Ritka Betegségek Tanszékével együttműködésben. (32, 33) Szükség esetén további szakorvosi vizsgálatokat szervezünk az érintett szervrendszerek kóros eltérései alapján. Az Érsebészeti profillal együtt dolgozva közös koncepciót dolgozunk ki a betegeink vaszkuláris problémáinak ellátására, az érkatasztrófák megelőzésére. Szoros multidiszciplináris követéssel megfelelő beteg együttműködése mellett a Marfan-szindrómás populáció a normál populációhoz hasonló életkilátásokkal bír. (34, 35) A 4. ábrán látható az akut műtétek számának csökkenése ($p=0,06$, nem szignifikáns), feltehetően annak köszönhetően, hogy minél nagyobb marfanos populációt követünk.



4. Ábra

A Marfan-szindrómában végzett elektív és akut aortagyök rekonstrukciós műtétek számának változása a Semmelweis Egyetemen. ($p=0,06$ az akut műtétek tekintetében tendenciózus csökkenés (Fisher egzakt teszt))

A rendszeres szűrés következtében a legtöbb betegünknel időben elvégezhetjük a szükséges aortagyök rekonstrukciót. A Magyar Marfan Alapítvány nagyban hozzájárult az elmúlt években a lakosság tájékoztatásához a betegséggel kapcsolatban és betegedukáció révén a betegek saját állapotukról részletes és átfogó ismeretekkel rendelkezhetnek.

Egyetemünk – Közép-Európában egyedülálló módon – 2016 óta tagja az Európai Unión belül működő VASCERN (The European Reference Network On Rare Multisystemic Vascular Diseases) együttműködésnek. Ez a hálózat a résztvevő tagállamok szakértőiből létrehozott munkacsoport, mely intenzív kutatást és párbeszédet folytat az érrendszert érintő ritka betegségek, így többek között a Marfan-szindróma területén is. Ez az együttműködés nemzetközi szinten is elősegíti betegeink korszerű kezelésének lehetőségét.

1.4. A szív- és érrendszer morfológiai eltérései Marfan-szindrómában

1.4.1. A szívbillentyű betegségek

A Marfan-szindróma egyik tünete a szívbillentyűk strukturális károsodása. A Ghent kritériumok egyik fő eleme a mitrális billentyű prolapszusa. A billentyű biomechanikai tulajdonságait elsősorban a billentyű állományának mikrostruktúrája határozza meg, mely főleg kollagénből és elasztinból áll. (36) A szindrómában a billentyű vitorláiból egy vagy mindkettő megnyúlt, a vitorlák állománya myxomatózusan fellazult, melyben a kollagén III-nak valamint a glükózaminoglikánoknak van elsődleges szerepe. Sheratt és mtsai szerint a mikrofibrillumok - elsősorban amelyek FBN-1-ből állnak - adnak tartást az elasztin rostoknak, limitálva annak nyújthatóságát a hemodinamikai stresszel szemben. Ezen mikrofibrillumok károsodása felelős lehet a billentyűk állományának megnyúlásáért. (37) Ng és mtsai állatkísérletekben igazolták, hogy az egerekben a létrehozott *FBNI* mutáció által a mitrális billentyű struktúrája károsodik. A károsodás okai: a fokozott sejtproliferáció, a sejtek csökkent apoptotikus hajlama és a megnövekedett TGF- β szint és aktiváció, az elasztikus rostok fokozott degradációja mellett. (38)

Következő nagy csoport az aortabillentyű eltérései MFS-ban. Leggyakrabban aortabillentyű elégtelenség jelentkezik a tágult anulus és a tágult szinotubuláris junkció miatt az aneurizma képződés következtében. Ehhez gyakran társul cuspid prolapszus a

megnyúlt billentyű állomány miatt, valamint fenesztrációk a billentyűk komisszúrális felszínén. A bikuszipidális aortabillentyű is jóval gyakrabban fordul elő a Marfan szindrómás populációban, bár ennek pontos hátterét még kutatják (4,5-4,7% vs. 0,5-1,5% a normál populációban, gyermekkori MFS-ban akár 6,8-8,5%). (39)

Az első Ghent nozológiában szerepelt a pulmonális artéria tágulata is, ezt azonban a későbbi verzióból a specificitás hiánya miatt eltávolították. A felnőtt MFS-ban a pulmonális artéria tágulata 37-74%-ban fordul elő, ezt az esetek 6%-ban kíséri pulmonális billentyű prolapszus és következményes elégtelenség is. (40)

A trikuszipidális billentyű prolapszus és elégtelenség a marfanos populáció közel 22%-ban fordul elő. A kor előrehaladtával növekszik prevalenciája, a betegek 4. dekádjában 32%-ban fordul elő. A degeneratív elváltozás általában mindhárom vitorlát érinti. A folyamat hasonlóan a mitrális billentyűhöz a vitorlák megvastagodásával, az ínhúrok megnyúlásával jár. Kórszövettanilag típusos myxomatózus degeneráció jellemzi a betegséget. (41)

1.4.2. Az aorta betegségei

1.4.2.1. Az egészséges aorta felépítése

A Marfan-szindróma legjellegzetesebb kardiovaszkuláris elváltozása az aorta tágulata a sinus Valsalva magasságában. Ez a betegek 60-80%-ban fordul elő. (42)

Az egészséges aorta az elasztikus típusú artériák közé sorolandó. Élettani funkciói közül kiemelendő, hogy kinetikus energiát tárol a szívciklus során, biztosítva a konstans középnyomást a szisztoló-diasztolés ciklus alatt. Normál mérete $<2,1 \text{ cm/m}^2$ a felszálló aorta szintjében és $<1,6 \text{ cm/m}^2$ a leszálló aorta szintjében. (43)

Szövettanilag az aortafal három rétegből épül fel. Az intima – legbelső réteg – endotél sejtekből és egy réteg elasztin-gazdag kollagénből épül fel. A média réteg az elasztikus rostokból felépülő lemezekből áll, melyek közt elszórva simaizom sejtek és extracelluláris mátrix állomány található. Az elasztikus lemezek felelősek az ér elaszticitásáért. Az elasztikus rostokhoz kapcsolódó mikrofibrillumok funkciója az ér tágulékonyosságának szabályozása. A harmadik – külső – réteg az adventícia, mely alapvetően hosszanti irányban rendezett kollagén rostok szoros hálózatából épül fel, külső tartást adva az érfalnak. (44)

1.4.2.2. Aneurizmák kialakulása Marfan-szindrómában

Az aneurizmák kialakulásának pontos patogenezeise jelenleg is intenzív kutatás tárgyát képezi. A *FBNI* gén mutációjának kóros szerepe már bizonyított. A Fibrillin-1 fehérje az elasztikus rostok mikrofibrillumainak felépítésében vesz részt, valamint a simaizomsejtek lehorgonyzásában az elasztikus rostokhoz. A fenotípus kialakulásához a fibrillin mennyiségének és minőségének megváltozása hozza létre.

A mikrofibrilláris rendszer felépülésének hibái (pl.: inkomplett elasztikus rost érés) okozzák az aortafal gyengült ellenállását az élettani hemodinamikai stresszel szemben. Az aortafal minden rétegét érinti a mikrofibrilláris rendszer hibája. Az érfalban a szakító szilárdság jelentősen csökken, mert a mikrofibrillumok szükségesek a kollagéntartalmú rétegek (adventícia) megfelelő szintéziséhez is. Ezt tovább rontja a vérnyomás hatására kialakuló töredezettség az elasztikus lemezekben a média rétegében. Nem utolsó sorban az intima rétegben az endotél sejtek lehorgonyzása is sérül a belső elasztikus lemezhez. (45)

További molekuláris változásokat figyeltek meg az érfal extracelluláris mátrixában, melyet kóros remodelálódás jellemez a mátrix metalloproteináz enzimek fokozott működése kapcsán. Ennek oka részben a stressz hatására az érfalban fellépő gyulladás, részben a kóros mikrofibrilláris rendszer TGF- β aktiváló hatása. (46)

A fenti hatások következménye az aneurizma képződés; annak ellenére, hogy az aortafal egészében gyengébb, a típusos marfanos kép a sinus Valsalva tágulata. A tágulás során az aortafal elvékonyodik, a média réteg az elasztikus lemez pusztulása során tovább gyengül, csökken az elaszticitás, merevebbé válik az érfal, csökken a tágulékonyság. Ez a folyamat végül ruptúrához, illetve disszekcióhoz vezethet. (46)

1.4.2.3. Az aortadisszekció

Az aorta disszekció a Marfan-szindróma magas halálozással járó szövődménye. A disszekció során a gyengült média réteg szakad szét az intima megrepedésével együtt. Első lépésként intramurális vérzés alakul ki, mely a repedéstől proximális és disztális irányban terjedhet. A disszekció fő veszélye a ruptúra, de emellett okozhat perikardiális tamponádot, akut aortabillentyű elégtelenséget akut szívelégtelenséggel, miokardiális iszkémiát, agyi iszkémiát, mezenterialis iszkémiát, illetve végtagi iszkémiát. Tekintettel az igen diverz tüneti megjelenésre, igen fontos a diagnosztikai lépések során egyéb ritka

akut kórképek kizárása is, példának okáért az akut aorta aszcendens trombózis, melyek az akut aorta disszekció tüneteit utánozhatják. (47) Esetismertetésünkben egy fiatal nőbeteg kapcsán mutattuk be, hogy az akut disszekció tüneteit (akutan végtagok között fellépő vérnyomás különbség, kardiogén sokk, akut miokardiális infarktus, CTA kép alapján az aorta aszcendens lumenében lévő képlet) nagy mértékben utánzó kórkép mennyire félrevezetheti a diagnózis felállítását. Az intraoperatív kép alapján ép aortafalat találtunk, egy friss, a jobb koronáira orificiumból eredő trombus mellett, mely a jobb koronária szájadékot elzárta, valamint végtagi embolizációt okozott. A későbbi vizsgálatok az akut aorta aszcendens trombózis háttérében Antifoszfolipid-szindrómát igazoltak.

Két klasszifikáció született meg a disszekciók csoportosítására. A Stanford klasszifikáció alapján az „A” típusú disszekció, melynél a primér repedés a felszálló aortán helyezkedik el. A „B” disszekció az a csoport, melynél a bal artéria szubklávia eredése utáni szakaszon helyezkedik el a primér repedés (48). A másik csoportosítás a DeBakey klasszifikáció. 1-es típus, amelynél a primér repedés a felszálló aortán van és az ívnél disztálisabban terjed, a 2-es típus szintén a felszálló aortán indul, de az ív szintjében megáll a disszekció. A 3-as típusnál a primér szakadás az aorta deszcendensen helyezkedik el. (49)

1.5. A Marfan-szindróma pszichoszociális vonatkozásai

1.5.1. Általános vonatkozások

1.5.1.1. A krónikus kardiovaszkuláris betegségek és a depresszió kapcsolata

A krónikus betegségek a betegek mindennapi tevékenységét és egyben az életminőségüket befolyásolják. (50) A krónikus szív- és érrendszeri betegségben szenvedő emberek körében a depresszió prevalenciája magas. Minden ötödik koronária, illetve krónikus szívelégtelenségben szenvedő beteg küzd a depresszió tüneteivel. Ebben a betegcsoportban a depresszió prevalenciája háromszor magasabb, mint az átlag populációnál. (51) A szívelégtelen betegek esetében a depresszió jelenléte sokkal rosszabb életminőséget okoz és az egyén fizikai teljesítő képességét is jelentősen rontja. Patel, Chakraborty (52) Abban a csoportban, ahol a szív- érrendszeri betegség együtt van jelen nagyobb valószínűséggel fordul elő ismételt kardiovaszkuláris esemény és a mortalitás is magasabb. (53-55) 2014-ben az American Heart Association hivatalos

ajánlása alapján a depresszió rizikófaktor státuszba került az akut koronária szindrómát elszenvedett betegeknél. Viselkedéstani szempontból a depresszió rontja az egészséges életmódra való törekvés szándékát (kevesebb fizikai aktivitás, több dohányzás, a kardiovaszkuláris gyógyszerek rendszertelen szedése). Biológiai szempontból komoly irodalma van a depresszió és a gyulladásos folyamatok közötti összefüggések elemzésének, valamint az autonóm idegrendszer diszfunkciója és a depresszió között leírt kapcsolatoknak. Mindezek közösen vezethetnek a depresszió és a kardiovaszkuláris állapot fokozott egymást negatívan befolyásoló folyamatához. (56-58)

1.5.1.2. A krónikus kardiovaszkuláris betegségek és a szorongás kapcsolata

A szorongást első sorban az átmeneti félelmek, a bizonytalanság érzés és a jövővel kapcsolatos félelmek jellemzik. Egyénektől függően széles skálán mozog a szorongás intenzitásának és frekvenciájának szubjektív megélése. A szorongás gyakran hasonló tüneteket okozhat az autonóm idegrendszer aktiválása révén, mint a kardiorespiratórikus betegségek. Ilyen tünetek a palpitáció, a magasabb szívfrekvencia, mellkasi fájdalom, nehézlégzés. A nem diagnosztizált szorongás jelentős terhet ró a szívgyógyászokra az ismételt hospitalizációk kapcsán a részletes kardiológiai vizsgálatok révén, mely során leggyakrabban az organikus eltérések hiányát találják.

A gyakori és intenzív szorongást, szorongásos betegségként diagnosztizálják, melyet több kategóriába sorolnak, melyek legjellemzőbb csoportjai: generalizált szorongás (GAD – generalized anxiety disorder), pánik betegség, különféle fóbiák. (58) Roest és munkacsoportja egy metaanalízis során kapcsolatot talált az intenzív szorongás és a kardiovaszkuláris betegségek, illetve azok mortalitása között. Ez független volt a demográfiai változóktól, illetve a biológiai rizikófaktoroktól. (59) A szorongás a depresszióhoz hasonlóan, negatívan befolyásolhatja a kardiovaszkuláris betegségek kórlefolását. A kardiovaszkuláris betegségben szenvedőknél a szorongás prognosztikus rizikófaktor a későbbi koronária események tekintetében. (60)

A szorongás kardiovaszkuláris rendszerre gyakorolt hatását két szempontból is vizsgálták. Viselkedéstani szempontból rosszabb magatartás formákat erősít, így a dohányzást, a kevesebb testmozgást, valamint nagyobb mértékű alkoholfogyasztáshoz vezet. (61) A biológiai modell alapján a szorongás az autonóm idegrendszer befolyásolása révén vezet hemodinamikai változásokhoz. A szorongás a hipotalamusz-hipofízis-

mellékvese tengely aktiválása révén a szimpatikus idegrendszert aktiválja, valamint catecholamin kiáramláshoz vezet. Ez a hatás többek közt az endotél károsodásán keresztül súlyosbítja az atheroszklerózis kórlefordulását. (58)

1.5.1.3. A szorongás és a depresszió - mint pszichoszociális faktorok - hatása a szívűtétek eredményességére

Napjainkban komoly figyelmet fordítunk az egészségügyi beavatkozásokból történő felgyógyulás minőségének és a pszichoszociális faktorok kapcsolatának vizsgálatára. A sebészeti beavatkozásokból történő felépülést és a hosszútávú túlélést nemcsak a fizikai adottságok, illetve a medicinális kezelés határozza meg, hanem a szociális és pszichológiai faktorok is. (62)

Székely Andrea és munkatársai tanulmányaik során részletesen vizsgálták a szorongás hatásait a szívűtétek posztoperatív eredményességére. Kimutatták, hogy a krónikus szorongás emeli a szívűtétek mortalitását, valamint a posztoperatív kardiovaszkuláris morbiditást is (ismételt kórházi felvétel aritmia, szívelégtelenség, valamint miokardiális infarktus miatt). Ezenfelül a műtét után 6 hónappal mért erősebb szorongás hatékonyabban prediktálta a kardiovaszkuláris események előfordulását, mint a műtétet megelőző alacsonyabb mértékű szorongás. (63) Cserép és mtsai vizsgálatukban betegek 7,5 éves utánkövetésének eredményeként igazolták, hogy a krónikus szorongás és az alacsonyabb iskolázottsági szint jelentősen rosszabb mortalitást okoz a szívűtétre kerülők körében. (64) Ugyanezen munkacsoport igazolta továbbá, hogy olyan pszichoszociális faktorok, mint a szorongás, a depresszió, az alvászavarok, valamint a betegség az egyén létét befolyásoló hatása szignifikánsan emeli a posztoperatív kardiovaszkuláris morbiditást (anginás fájdalmak, szívelégtelenség, infarktus, stroke). (65, 66) Tully és mtsai egy tanulmányukban rámutattak arra a tényre, hogy a műtét előtt szorongásos tünetekkel küzdő betegek esetében a műtétet követően 1,8-szoros mortalitás növekedés mutatható ki. Továbbá a posztoperatív aritmiák aránya is emelkedik ebben a betegcsoportban. (67)

A depresszió, a kiemelten fontos pszichoszociális tényező, melyet szélesebb körben vizsgáltak szívűtétre kerülő betegeknél. A koronária bypass műtétre (CABG) kerülő betegek 15-20%-ban lehet kimutatni valamilyen depresszióra jellemző elváltozást, melynek gyakorisága megegyezik a szívűtegek körében jellemző depresszió arányával.

(68) A depresszió prevalenciája az átlag populációban nők körében 5-9%, férfiak körében 2-3%, mely adat azt mutatja, hogy a szívűtetre kerülő betegek körében a depresszió magasabb arányú, mint az átlag populációban. A minor depresszió és a disztímia további 13-18%-át érinti a CABG műtetre kerülő betegeknek. Ez azt jelenti, hogy a depresszió, valamint a minor depresszió és a disztímia a műtetre kerülő betegek majd 30-40%-át érinti. (69)

A műtétek eredményességét szintén befolyásolja a depresszív tünetek jelenléte. Több szerző eredményei is azt mutatják, hogy a műtétek után bekövetkező kardiális események 2,5-szer többször jelentkeznek depresszív tünetek mutató betegek esetében, valamint a depresszió jelentősen emeli a hosszútávú mortalitást ebben a betegcsoportban. Nemcsak a fatális események arányát emelik a depresszív tünetek, de gyakoribb a posztoperatív időszakban a mellkasi panaszok jelentléte és az aritmiák aránya is. (70)

Így kiváltképp fontos a nagyér műtéten átesett betegek affektív temperamentumjegyeinek, illetve a manifeszt pszichiátriai kórkép diagnózisának meghatározása, melynek segítségével a posztoperatív kimenetel tovább javítható. (71)

1.5.1.4. A Marfan-szindróma, mint a pszichoszociális állapotot érintő krónikus betegség

A MFS, mint a szív és érrendszert érintő genetikai betegség, már gyermekkortól meghatározza a betegek mindennapjait, műtétek sorozatát szükségessé téve az életük folyamán. A csontrendszerben okozott eltérések krónikus fájdalommal járhatnak, a súlyos deformitások nemcsak funkcionális, de a testképben megjelenő torzulásokat is okozhatnak (súlyos szkoliózis, súlyos mellkas deformitások). (72) A kardiovaszkuláris rendszer érintettsége és ezáltal hajlam az erek disszekciójára és ruptúrájára, fokozott szorongáshoz, depresszióhoz vezethet. (73) Érdekes eredményt tükrözött de Bie és mtsai felmérése, mely alapján a MFS betegek sokkal kisebb százaléka (26%) értékelte saját állapotát súlyosabbnak, mint ahogy a klinikusok értékelték ugyanebben a populációban (56%). A különbség elsősorban abból adódott, hogy a betegek főként a fizikai fogyatékoságok alapján határozták meg a betegségük súlyosságát, míg a klinikusok a kardiovaszkuláris eltérések alapján ítélték meg a betegség súlyosságát.(73)

A betegség által okozott érfal gyengeség az iskolai tevékenységek (pl.: torna, kontakt sportok, komolyabb fizikai terhelés) alóli felmentésen keresztül a szocializálódás

nehézségeit is okozhatja. Gyakran csúfolás és stigmatizálás áldozatai lesznek gyermekkorban az iskolában, később a munkahelyükön. Ezen keresztül a betegség depresszióhoz és szorongáshoz vezethet, az életminőséget is negatívan befolyásolhatja. (74) A stigma sajnálatos módon egy erőteljes szociális és pszichológiai faktor, mely az adott személy valamilyen az átlagostól eltérő tulajdonságának kiemelését jelenti és ez a személy számára a társadalom szemében negatív megítélést von maga után. Ez a betegséggel való megküzdési képességet (coping) jelentősen befolyásolhatja. (74)

Annak ellenére, hogy prevalenciája alapján ritka betegségnek tekinthető, az okozott súlyos eltérések miatt annál fontosabb a betegek pszichoszociális állapotának felmérése és követése is a szomatikus eltérések mellett. A MFS-nak jelentős hatása van a pácienseink életére, de a betegek nagy része megfelelően küzd meg a betegségek által okozott hatásokkal. A szakemberek (orvosok, pszichológusok, segítő csoportok) feladata a megfelelő megküzdési stratégiák kialakulásának elősegítése, az állapotukkal szembeni attitűd pozitív befolyásolása. (72, 73)

1.5.2. A szív- és nagyérműtétek pszichoszociális hatásai Marfan-szindrómában

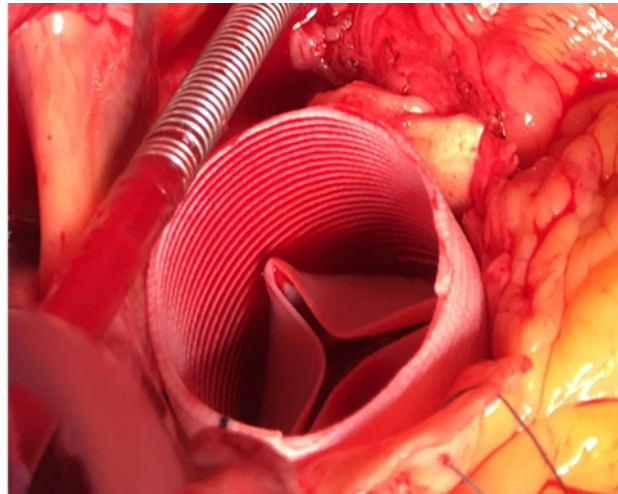
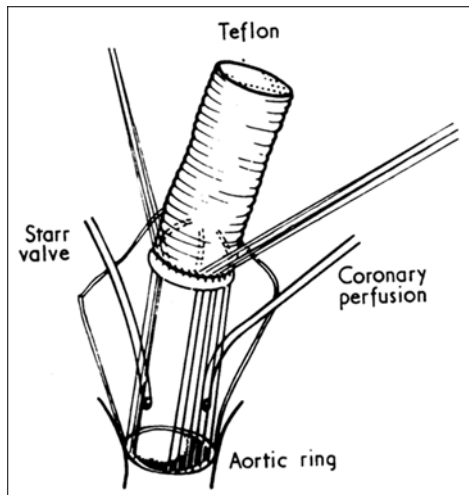
Marfan-szindrómában jelenleg is az aorta disszekció és aneurizmák a morbiditás és mortalitás vezető okai. Az elektív műtétekkel jelentősen csökkent az érkatasztrófák száma a gondozott marfanos populációban, a betegek életkilátásai sokat javultak. (75) Ezt szemlélteti a 4. ábra. A profilaktikus műtétek tervezett időpontban végzett beavatkozások, a betegek minden szempontból felkészülnek a műtetre, jó általános állapotban történik a beavatkozás. Az akut aortadisszekció kialakulása azonban több szív- és érműtét elvégzését teszi szükségessé a beteg élete folyamán.

Bavaria és mtsai felmérésében rosszabb életminőséget mértek az akut műtéten (disszekción) átesett MFS betegek esetében a műtétet követően, mint a profilaktikus műtétek esetében. (76) Coselli és mtsai az elektíven végzett torakoabdominális aorta aneurizma rezekción átesett MFS betegek esetében az életminőségre vonatkozó vizsgálatuk eredményeként hasonló értékeket mértek, mint a normál populációban. Fizikai aktivitásban a marfanos betegek alul maradtak, azonban a pszichés és szociális értékeikben az egészséges populációnál jobb értékeket produkáltak, annak ellenére, hogy a MFS miatt krónikus betegségben szenvednek. (77)

1.6. Szívsebészeti megfontolások Marfan-szindrómában

1.6.1. Klasszikus aortagyök rekonstrukció, a Bentall műtét

A Marfan-szindróma jellegzetes aortát érintő elváltozása az aortagyök és az aortoventrikuláris átmenet tágulata. 1968-ban Hugh Bentall és Antony de Bono publikálta a manapság „gold standardnak” számító aortagyök rekonstrukciós műteti eljárás részletes ismertetését. (78) A betegség elemeit (aortabillentyű elégtelenség, valamint az anulus és az aortagyök tágulat) egyszerre kezelő műtét egy úgynevezett conduit – a billentyűt tartalmazó csőprotézis - beültetését jelenti az aortagyökről leválasztott koronária szájadékok visszaültetésével. (5. Ábra) Ezen műteti típus a nyitott szívű műtétek közé tartozik. A műtét segítségével elkerülhető a fiatal korban jelentkező aorta ruptúra és disszekció a táguló aortagyökkel rendelkező marfanos betegeknél.



5. Ábra

Az ábra bal oldali részén a Bentall műtét lényegének vázlatos rajza látható. A rajzos ábrán a műbillentyűt tartalmazó conduit látható, amint az öltések az aortabillentyű anulusára rögzítik (Bentall H, De Bono A. A technique for complete replacement of the ascending aorta. Thorax. 1968;23(4):338-9. A kiadó engedélyével) Az ábra jobb oldali részén a szerző egyik műtétjének képe látható, a billentyűt tartalmazó érprotézis már az anulus fibrosusra van rögzítve.

Az időben elvégzett profilaktikus műtét eredményeképpen megfelelő orvosi ellenőrzéssel (krónikus antikoaguláció) a betegek az átlagosnak megfelelő életkilátásokat érhetnek el. A műtét mind mechanikus, mind biológiai billentyűvel kivitelezhető. Flynn és mtsai 2017-ben ismertették metaanalízisük eredményeit, mely szerint az 1624 Marfan-

szindrómás betegen végzett Bentall műtétek eredményessége hosszútávon is kiváló (késői szövődmények közül: vérzéses szövődmények 1,3% /év, trombembóliás szövődmények 0,7% /év). (79) Ezt saját munkacsoportunk eredményei is alátámasztják. (80, 81)

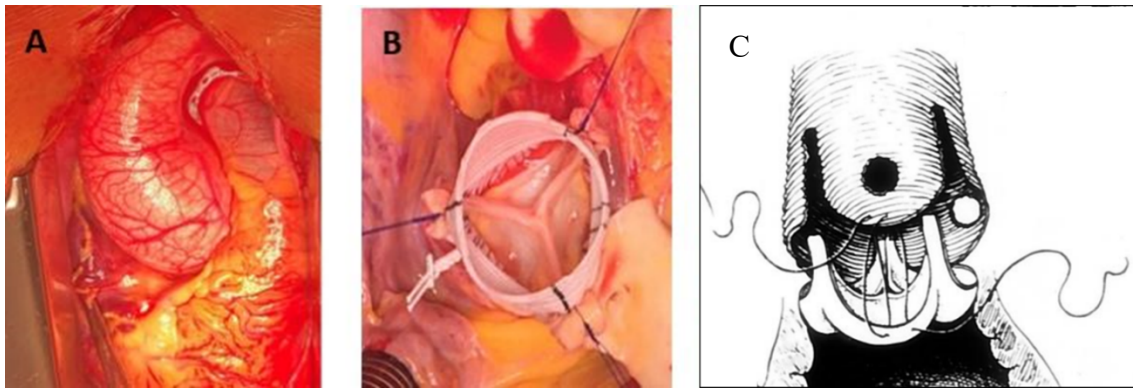
1.6.2. Új irányok az aortagyök rekonstrukcióban – billentyűmegtartó műtétek

Az aortabillentyű megtartó műtétek napjainkban komoly teret hódítottak a szívsebészeti műtéti eljárások közt. Ezen műtéti típusok abban az esetben alkalmazhatóak, ha az aortabillentyű szerkezete megtartott, mert ebben az esetben várható a műtéttől hosszútávú eredményesség a billentyű működése szempontjából. Korrigálható az anulus mérete, illetve a szinotubuláris junkció mérete is. Kisebb billentyű eltérések, mint például a cuspisok stressz fenesztráció, sikerrel korrigálhatók. Az aortabillentyű megtartó műtétek alkalmazhatók bi- illetve tricuspídális aortabillentyűkön, valamint bizonyos esetekben unicuspidális aortabillentyűn is. (82, 83) Amennyiben azonban a billentyű szerkezete súlyosan károsodott (nagy méretű fenesztrációk alakultak ki rajta az aneurizma képződés kapcsán fellépő feszítő erők hatására, illetve korábbi gyulladásos folyamatok kapcsán restriktívvé válik a cuspis, abban az esetben nem javasolt a billentyű megtartása. Ezen esetekben is a Bentall műtétet alkalmazzuk.

Az 1990-es évek során két különböző munkacsoport is publikált egymással párhuzamosan (84, 85) eredményeket az aortabillentyűt megtartó aortagyök rekonstrukciós műtéti típusokról.

Magdi Yacoub és munkacsoportja 1979 óta fejlesztette az úgynevezett aortagyök remodeling műtétet. A műtét során a sinus Valsalva tágulat következtében tönkrement sinus fal rezekcióra kerül, az aortabillentyű a cuspisok eredése mentén az érprotézisbe (legtöbbször Dacron protézis) kerül visszaültetésre (lásd 6. ábra). A protézis végét a cuspisok eredésének formájára képzik ki (trikuspidális billentyűnél 3 „nyelv” formára) létrehozva ezzel a neosinusokat és tovafutó varratokkal rögzítik a graftot a cuspisok eredéséhez. Ezt követően kerülnek visszaültetésre a koronária szájadékok. Ez a technika nagymértékben utánozza anatómiailag az anulus és a sinusok formáját, megőrizve ezzel az aortagyök disztenzibilitását (a cuspisok közötti háromszögeknek megfelelően) és a cuspisok mozgásának élettani mintáját (6. Ábra). (85) Ezen felül a STJ stabilizálása is megtörténik a csőprotézis méretére. A hosszú távú eredményesség tekintetében a

probléma ezzel a technikával az anulus stabilizálásának hiányában látszik. Több technikai módosítást közöltek eddig, amelyek az anulus (aortoventrikuláris átmenet) stabilizását célozták meg. Lansac és mtsai több közleményben számoltak be az anulus stabilizálásáról egy speciális ring segítségével. (86) Schäfers és munkacsoportja pedig egy speciális vastag öltés segítségével stabilizálja az anulust a remodeling műtét során. (87) A fent említett technikák eredményességéről számos publikációban beszámoltak, köztük saját munkacsoportunk is, ezen felül az európai vezérfonal is ajánlja a remodeling műtétet anulus stabilizálással (1C ajánlás). (88, 89) A hivatkozott cikkben munkacsoportunk egy gigantikus méretű aneurizma korrekcióját mutatja be, mely jó példa arra, hogy nemcsak szimmetrikus, de aszimmetrikus tágulatot mutató aneurizmák korrekciójára is alkalmas ez a műtéti típus, akár extrém mértékben megnövekedett sinus Valsalva esetén is.

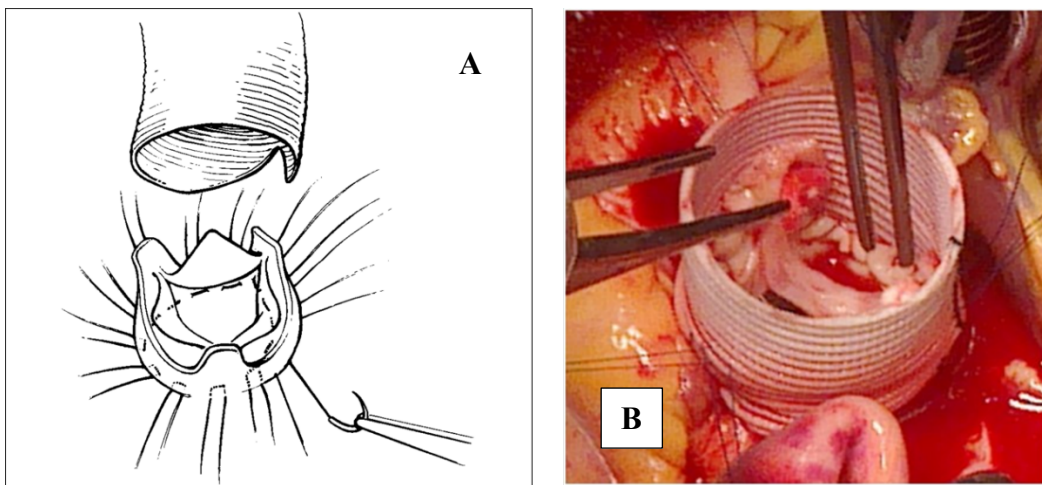


6. Ábra

A: A szerző intraoperatív képe egy Marfan-szindrómás beteg tágult aortagyökéről. **B:** Saját műtéti kép Yacoub szerint remodelált aortagyök az aortabillentyű megtartásával, látható a kép bal alsó részén a HJ Schäfers által kidolgozott az anulust stabilizáló fehér színű sebészi fonal. **C:** A Yacoub műtét lényegének vázlatos rajza, melynél a protézist egy tova futó varratsor rögzíti az aortabillentyű anulusára, láthatóak a protézisen elkészített lukak a koronária szájadékok számára előkészítve (Yacoub MH és mtsai: Late results of a valve-preserving operation in patients with aneurysms of the ascending aorta and root. J Thorac Cardiovasc Surg. 1998;115(5):1080-90. A kiadó engedélyével)

A billentyű megtartó műtétek másik nagy csoportja a reimplantációs technika. Tirone David és munkacsoportja által bevezetett technika - szemben a remodeling technikával - a csőprotézist teljes kerületében ülteti az aortabillentyű anulusára (aortoventrikuláris átmenet), csökkentve az aortoventrikuláris átmenet tágasságát, valamint elérve annak hosszútávú stabilizálását. A cuspisok ezt követően, a

csőprotézisbe, belülről kerülnek beültetésre, geometriájuknak megfelelően. Végül ebben az esetben is visszaültetésre kerülnek a csőprotézisbe a koronária szájadékok. (84) A műtét vázlatos rajzát és intraoperatív felvételét a 7. ábra mutatja. A David műtét első verziójának több különböző változata is megszületett, az afiziológiás jelenségek (nem táguló sinusok, a nem-élettani cuspis mozgások) kiküszöbölésére. Ezen módosításokkal igen jó hosszútávú eredményességet értek el a reimplantációs műtétek tekintetében. A reimplantációs műtétet mind az amerikai, mind az európai szívsebészeti ajánlás javasolja a fiatal, ép struktúrájú billentyűvel rendelkező betegek esetében az aortagyóktágulatok esetében (1C ajánlás). (88, 90, 91)



7. Ábra

A: A Tirone David által kifejlesztett David I aortabillentyű megtartó aortagyök rekonstrukciós műtét (reimplantációs műtét) vázlatos rajza, láthatóak az aortabillentyű anulusába öltött fonalak, melyek a csőprotézis alját hivatottak rögzíteni (David TE, Feindel CM. An aortic valve-sparing operation for patients with aortic incompetence and aneurysm of the ascending aorta. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1992;103(4):617-21 A kiadó engedélyével) **B:** A szerző munkacsoportja által végzett reimplantációs műtét intraoperatív képe, az érprotézis az anulus fibrosusra van rögzítve a protézisbe visszaültetett billentyűvel

Az aortabillentyűt megtartó aortagyök rekonstrukciós műtéteknél kiemelten fontos elem a rekonstrukció során a billentyűk koaptációs felületének megfelelő kialakítása. A műtét során, legyen az remodeling, vagy reimplantáció, átalakításra kerül a kóros struktúra, egy az épnek megfelelő geometria létrehozásával. Ennek megfelelően a műtét kapcsán létrejöhet billentyű prolapszus, mely szintén korrigálást igényel a

hosszútávú eredményesség miatt. A korrekció történhet trianguláris cuspis rezekcióval, illetve a billentyű felső szabad szélének plikációjával is. Schäfers és mtsai által javasolt módszer (effective high concept - effektív magasság kalibráció) igen könnyen kivitelezhető és reprodukálható. (92)

A fenti metódusok segítségével jó hosszútávú eredménnyel végezhető el a billentyű megtartó aortagyök rekonstrukciós műtét. Számos szerző publikált már Marfan-szindrómában is jó, a Bentall műtét eredményességét megközelítő hosszútávú eredményeket. (93-95)

1.6.3. Profilaktikus műtétek jelentősége

A profilaktikus műtét a Marfan-szindrómás betegek esetében az aorta disszekció kialakulásának megelőzését jelenti az aortagyök rekonstrukcióján keresztül. Amennyiben a műtétet az aorta disszekciója előtt végezzük, választott időpontban, úgy a beteg szempontjából a műtéti rizikó töredéke az akut disszekció műtéti rizikójának. Továbbá a betegség prognózisa is sokkal kedvezőbb a disszekció elkerülése esetén. A profilaktikus műtét a Marfan-szindrómás betegeknél minden esetben az aortagyök rekonstrukciója a fent említett műtéti technikákkal.

Az aktuális vezérfonalak alapján profilaktikus aortagyök rekonstrukciós műtét szükséges Marfan-szindrómában, amennyiben az aortagyök (sinus Valsalva átmérő) illetve az aorta aszcendens átmérője meghaladja az 50mm-t (I C ajánlás). (96) Az aortagyök rekonstrukciós műtét megfontolandó (IIa C ajánlás) 45mm átmérő felett, amennyiben egyéb rizikófaktorok is fennállnak, úgymint: korábbi B típusú aorta disszekció vagy aorta disszekció a családban, súlyos aorta vagy mitrális billentyű elégtelenség, tervezett terhesség előtt vagy amennyiben az aorta átmérőjének növekedése meghaladja a 3mm/évet. Kivételt képez a Loeys-Dietz szindróma, mely esetben az aorta átmérő küszöbe 40mm. Az amerikai vezérfonal alapján a tervezett terhesség előtt ajánlott a profilaktikus műtét 40mm átmérő felett. (IIa C) (97)

Saját adatbázisunk (Magyar Marfan Alapítvány) adatai alapján azon esetekben, mikor a Marfan-szindrómás beteg családjában előfordult akut disszekció, illetve striák jelen vannak, ez a betegség lefolyásában rosszabb prognózist vetít előre, ezért bizonyos esetekben már 40mm átmérőjű sinus Valsalva tágulatnál megfontoljuk az aortagyök rekonstrukcióját. (98)

2. Célkitűzések

2.1 A Marfan-szindrómában végzett aortagyök műtéteink eredményességének és biztonságosságának összehasonlító vizsgálata

Vizsgálatunk egyik célja a 1993 és 2020 között végzett aortagyök rekonstrukciós műtéteink feldolgozása volt a műtétek eredményességének és biztonságosságának szempontjából. Munkánk ezen részében Marfan-szindrómás betegeken végzett elektív és sürgős aortagyök rekonstrukciós műtétek eredményeit elemeztük. Ezen műtétekből összesen 89-et végeztünk ebben az időszakban, ebből 62 Bentall-DeBono-, 13 David I- és 14 módosított Yacoub műtétet hajtottunk végre. Végpontokként a primer műtét elégtelensége következtében szükségessé váló reoperációt, valamint a halálozást, a korai, valamint a késői szövődményeket vizsgáltuk.

2.2 A magyar Marfan-szindrómás betegek pszichoszociális tényezőinek vizsgálata

Vizsgálatunk során 2016 és 2018 között készített felmérésben elemeztük a Marfan-szindróma, mint öröklődő, krónikus betegség hatását a páciensek pszichoszociális helyzetére. A vizsgálatot során 66 Marfan-szindrómás betegnél végeztük el kérdőíves módszerrel. Célunk volt elemezni a magyar átlag populációhoz képest fellépő eltéréseket, melyet a Hungarostudy eredményeinek segítségével végeztünk.

2.3. A Marfan-szindrómás betegeken végzett szívűműtétek pszichoszociális hatásának vizsgálata

Ezen vizsgálatunk során a szívűműtétek Marfan-szindrómás betegeink pszichoszociális helyzetére gyakorolt hatását kívántuk elemezni a 2016 és 2018 között végzett kérdőíves felmérés kapcsán. A vizsgálatban 24 operált beteg adatait hasonlítottuk össze 42 nem operált beteg adataival.

2.4. Az akut műtét és elektív műtétek szorongást okozó hatásának összehasonlító vizsgálata Marfan-szindrómás betegeknél

Ebben a vizsgálati részben célul tűztük ki az életmentő akut műtétek szorongást okozó hatásának elemzését a Marfan-szindrómás betegeknél az elektív műtéten átesett

betegek, illetve a nem operált marfanos betegek adataihoz képest. A vizsgálatot szintén kérdőíves módszerrel végeztük, tervezetten 45 Marfan-szindrómás betegen.

3. Módszerek

3.1. Az aortagyök műtétek vizsgálati csoportjainak összeállítása

Retrospektív vizsgálatunk során elemeztük a Klinikánkon 1993 és 2020 között MFS-ás betegeken végrehajtott aortagyök rekonstrukciós műtéteket. Az elvégzett műtéti típusok Bentall-DeBono-, David I (reimplantáció) és módosított Yacoub (remodeling) műtétek voltak. A Marfan-szindróma diagnózisának alapját 2010 előtt az érvényben lévő Berlin- és Ghent nozológia, az azt követő időszakban az átdolgozott Ghent nozológia képezte (10).

Az elektív és sürgős jellegű aortagyök rekonstrukciókat elemeztük, amelyekből összesen 89-et végeztünk el a vizsgálat időszakban. Szám szerint 62 Bentall-DeBono-, 13 David I és 14 módosított Yacoub műtétet (Schäfers szerinti anulus stabilizálással) (99) hajtottunk végre Marfan-szindrómás betegeinknél (ebből a szerző 2 Bentall és 14 Yacoub műtétet végzett el). A billentyűmegtartó műtétek esetében minden alkalommal végeztünk cuspis plasztikát (plikáció), amennyiben a cuspis effektív magassága nem érte el a 9mm-t. Minden billentyűmegtartó műtét esetében történt intraoperatív echokardiográfiás vizsgálat, a plasztika eredményességének ellenőrzésére. A beavatkozások idején a betegek átlagos életkora a Bentall csoportban 29,69 [21,98-41,25] év; a David I csoportban 29,15 ± 11,99 év és a módosított Yacoub műtét csoportban 35,29 ± 14,14 év volt. Vizsgálatunk során ezeket a csoportokat hasonlítottuk össze egymással.

Végpontokként a primer műtét elégtelensége következtében szükségessé váló reoperációt, a halálozást, a korai, valamint a késői szövődményeket (arritmiák, vérzéses szövődmények, perikardiális tamponád) vizsgáltuk.

Az adatok forrása az anamnesztikus, klinikai és echokardiográfiás jellemzőket is tartalmazó Aortagyök Rekonstrukciós Regiszter, valamint a Magyar Marfan Regiszter (32). Az utánkövetés végének a Magyar Marfan Regiszterben az adott beteg esetén elvégzett utolsó módosítás dátumát vagy a halálozás időpontját tekintettük. Az utánkövetési idő 132 ± 81,04 hónap volt a Bentall-DeBono-, 76 ± 27,77 hónap a David I, valamint 4,5 [0,75-11,75] hónap a módosított Yacoub műtéten átesettek esetén. Az utóbbi műtéti típus esetében azért rövidebb az utánkövetési periódus, mert ez a műtét egy

általunk Magyarországon újonnan bevezetett műtéti technika Marfan-szindrómában, melyet több külföldi aortacentrumban sikeresen végeznek, nagy számban. (100)

3.2. Pszichoszociális helyzetet felmérő kérdőívek elemzése

3.2.1. Pszichoszociális helyzetet felmérő kérdőívek csoportjai

A Marfan Ambulancia keretében 66 beteget vontunk be ebbe a vizsgáltunkba 2016 április és 2018 november között. Minden beteg önként vállalta a kérdőívek kitöltését, részletes tájékoztatást és beleegyezést követően (SE-TUKEB 7/2016). A demográfiai jellemzőket (életkor, nem, legmagasabb iskolai végzettség, lakhely), valamint a műtéti adatokat a Marfan Regiszterben (32) gyűjtöttük össze. Az adatokat a Hungarostudy (HS) populáció adataival vetettük össze. A HS egy szabadon hozzáférhető, a magyar populációt reprezentáló, személyes találkozón alapuló felmérés volt, melyet 2013-ban végeztek Magyarországon (2000 fő felmérésén alapul). Az identikus kérdésekben adott válaszok eredményeit hasonlítottuk össze saját felmérésünk adataival, ún. propensity score matching alapján a két csoportból megfelelő tagpárok kiválasztásával.

3.2.2 Az alkalmazott pszichoszociális helyzetet felmérő kérdőívek

A páciensek mentális funkcionálisát a Mini-Mentál teszttel (MMSE) mértük fel. A MMSE egy jól bevált, széles körben validált kognitív teszt, melyet a mindennapi klinikai módszerek közt tartanak számon. Egyszerű kérdéseket tartalmaz, és különböző egyszerű problémákat kell az alanynak megoldani (pl.: a teszt írás helye, ideje, szavakat kell adott sorrendben megismételni, számtani feladatok, valamint nyelvhasználat és szövegértés, alap motoros és vizuális funkciós feladatok). A kérdőív válaszait 0 és 30 között pontozzuk, a kategória határok 23, 18 és 9, melyek jelentése enyhén csökkent, moderáltan csökkent, illetve súlyosan csökkent kognitív funkció. (101, 102)

A szorongási státusz mérésére az ún. STAI (State Trait Anxiety Inventory) tesztet alkalmaztuk. A vizsgálat két tengelyből áll, melyek a STAI-S és a STAI-T. Az első 20 kérdés a STAI-S (stresszes szituáció által kiváltott tranzicionális emocionális státusz megítélése, mint pl. kórházi felvétel, vagy sebészeti beavatkozás) felmérése szolgál. A STAI-T pontok a krónikus szorongás egyének közt megjelenő különbségeinek felmérésére szolgálnak. A válaszokat egy 4 szintű Likert skálán regisztráljuk, minden

válaszadót 20 és 80 között pontozunk. A magyar átlagnépességnek jól dokumentált és validált STAI felmérésének pontszámai elérhetőek (Cronbach $\alpha=0,753$). (63)

Az affektív zavarok kiszűrésére a Beck-féle Depresszió Kérdőívet (BDI) használtuk vizsgálatunkban. A BDI egy 21 részes kérdőív, melyet korábban szívbetegek felmérésében alkalmaztak. (103) Ezt a kérdőívet a depresszió minőségének elemzésére hozták létre, melyben minden rész a depresszió tüneteinek megítélését szolgálja, mint a rossz kedv, pesszimista életszemlélet, bűnösség érzés vagy az étvágy hiány. Minden rész négy mondatból áll, mely az adott tünet súlyosságát méri fel. A válaszokat egy szintes Likert skálán regisztráljuk, a teljes kérdőíven 0-60 pont érhető el. A tesztet a magyar populáción validáltan elvégezték, az eredmények nyilvánosan elérhetőek. (Cronbach $\alpha=0,880$) (104)

A testi tünetek súlyosságának felmérésére a PHQ15 (Patient Health Questionnaire, PHQ15) tesztet alkalmaztuk. A kérdőív 13 különböző szubjektív fizikális tünetet értékel, mint például a gyomor-bélrendszeri diszfunkció, szédülés, mellkasi fájdalom vagy a nehézlégzés. A végső pontszámot a kérdésekre adott válaszokból kalkuláljuk, a kérdésekre pedig 0-2 pontig lehet választ adni (0- egyáltalán nincs panasz, 1- kismértékű panasz, 2- súlyos panasz). Tartalmaz a hangulatra vonatkozó kérdéseket is (fáradtság és alvászavar), amit szintén 0-2 pontig pontozunk (0- egyáltalán nem, 1- több napon át, 2- majd mindennap). A fájdalmat értékelő kérdések közül menstruációra vagy a diszmenorrhéára vonatkozó kérdéseket jelen vizsgálatban elhagytuk, így a kérdőív válaszainak értéke 0-28 pont között volt. A különböző határértékek 5, 10 és 15 pontnál azt mutatták, hogy a szomatikus tünetek enyhe, közepes, illetve súlyos fokúak-e. (Cronbach $\alpha=0,864$) (105)

Az ún. Devins Illness Intrusiveness Rating Scale a betegségek hatásait mutatja szociális lét különböző szintjein. A kérdőív 13 kérdésből áll, melyek mutatják, hogy a betegség mennyit változtatott a beteg életmódján, aktivitásán, és értékeli mennyire befolyásolja a krónikus betegség az egyén pszichoszociális jóllétét, illetve emocionális életét. Ez az elméleti modell vizsgálja a betegség a beteg létét befolyásoló tényezőinek elemeit és azok természetét, valamint hatásukat a beteg pszichoszociális életére, továbbá a lehetséges ok-okozati összefüggéseket ezen elemek között. A válaszokat egy 7 szintű

Likert-skálán adják meg a megkérdezettek, a kérdőív összértékelése 13-91 pont között változhat. (Cronbach $\alpha=0,929$) (106)

A betegek társadalmi viszonyainak további elemzéséhez a Caldwell-féle szociális támogatást értékelő kérdőívet alkalmaztuk (Caldwell Social Support Dimension Scale). A kérdőívben lévő kérdések a páciens különféle személyes kapcsolatainak intenzitását és támogató hatását elemzik, mint például a közvetlen rokonokkal, szomszédokkal, munkatársakkal és barátokkal való kapcsolatok esetében. Először összesítjük a válaszok pontértékeit, majd a különböző családi (szülők, házastárs, nagyszülők, gyermekek és más rokonok) és nem családi (szomszédok, iskolatársak, kollégák, más társadalmi és egyházi közösségek) kapcsolatok támogató erejét pontozzuk. A válaszokat egy négy szintű Likert- skálán osztályozzuk. (Cronbach $\alpha=0,670$). (107)

Az alvászavarok felmérésére az Athens Insomnia Scale Inventory (AIS-5) rövidített változatát alkalmaztuk. Ez 5 kérdésből áll és az enyhe, illetve súlyos inszomnia felmérésére alkalmas. A határérték: AIS-5 ≥ 4 , amennyiben ez fennáll, úgy az inszomnia igen valószínű a beteg esetében. (Cronbach $\alpha=0,738$). (108-110)

3.3. Az akut szívműtétek pszichológiai hatásainak elemzése Marfan-szindrómában

3.3.1. A Marfan-szindrómában végzett akut szívműtétek pszichológiai hatásainak vizsgálati csoportjai

A felmérésben részt vevő 45 egyén (26 nő és 19 férfi) Marfan szindrómás érintettségét a módosított Ghent kritériumok szerint állapítottuk meg. (10) Minden vizsgálatban résztvevő páciens szerepel a Nemzeti Marfan Regiszterben (ez utóbbit a Magyar Marfan alapítvány hozta létre és gondozza). A betegeket a sebészeti beavatkozás minősége szerint az ESC/EACTS vezérfonalának megfelelően osztottuk csoportokra: aorta disszekciós csoport, aorto-anulektázia csoport, profilaktikus műtéten átesett csoport és a műtét nélküli csoport. A páciensek a kérdőíveket a Semmelweis Egyetem Városmajori Szív és Érgyógyászati Klinikáján töltötték ki a Marfan Ambulancia keretén belül 2011 és 2012 közötti időszakban. A vizsgálatunk etikai engedély száma 13699–1/2011-EKU volt. Minden beteg önkéntesen és részletes tájékoztatást és írásos beleegyezést követően vett részt a vizsgálatunkban.

3.3.2 A Marfan-szindrómában végzett akut szívműtétek pszichológiai hatásainak vizsgálata

Vizsgálatunk során 4 kérdőív kitöltésére kértük meg a fent említett csoportokat. Az első kérdőív Spielberger-féle szorongást elemző teszt, a második a Beck-féle Depresszió Kérdőív, melyeket már az előző vizsgálat során részleteztem. A harmadik teszt a berni szubjektív egészségi állapottal való megelégedettséget mérő kérdőív volt, a negyedik teszt az egyén életével való megelégedettséget mérő kérdőív magyar adaptációja (SWLS-H). (111-113)

A berni kérdőív az egyén jóllétének számos aspektusát vizsgálja: a személyes problémákat, a szomatikus tüneteket, az életkedvet, a depresszív hangulatot, a pozitív önmegítélést és a pozitív életszemlélet jelenlétét. (114)

Az SWLS-H 5 részből álló kérdőív átfogóan vizsgálja az egyén elégedettségét életével, olyan faktorokat figyelmen kívül hagyva, mint a magány, illetve a pozitív affektivitás. A válaszokat egy 7 szintű Likert skálán adják meg a páciensek, az eredményeket a magyar átlag populációból származó adatokkal vetettük össze. (111)

3.4. Statisztikai elemzések

3.4.1. Az aortagyök műtétek eredményeinek feldolgozásánál alkalmazott statisztikai módszerek

A normalitás vizsgálatára Shapiro-Wilk normalitás tesztet alkalmaztunk. A normalitásuktól függően a folytonos változókat normál eloszlás esetén átlag és standard deviáció, míg nem normál eloszlás során medián és interkvartilis formátumban tüntettük fel.

A műtéti csoportok összehasonlítására folytonos változók esetén normál eloszláskor egyutas ANOVA analízist használtunk Tukey-féle post-hoc teszttel, míg nem normál eloszlás esetén Kruskal-Wallis-ANOVA-t alkalmaztunk Dunn-féle post-hoc teszttel, míg kategorikus változók esetén Fisher-egzakt tesztet használtunk. A 3 csoport túlélését és reoperációtól való mentességét Kaplan-Meier görbéken ábrázoltuk, a csoportok összehasonlításához log-rank tesztet végeztünk.

Az eredményeket Bonferroni korrekciót alkalmazva $p < 0,017$ értéknél tekintettük szignifikánsnak.

3.4.2. Az pszichoszociális helyzet vizsgálatában alkalmazott statisztikai módszerek

A Marfan-szindrómás betegek csoportját két részre osztottuk a kezelés alapján: műtétes csoport (OP, $n=24$) valamint a konzervatíván kezelt nem-műtétes csoport (NOP, $n=42$). Deskriptív adatokat hoztunk létre minden változóból a kitöltött kérdőív válaszok értékei alapján (medián, interkvartilis tartomány, átlag és standard deviáció). Ezt követően összehasonlítottuk ezt a két csoportot szocioökonómiai és demográfiai paraméterek alapján. Mann-Whitney U tesztet végeztünk a folyamatos változók elemzésére, khi négyzet próbát a diszkrét változók elemzéséhez. Összehasonlítottuk Marfan szindrómában kapott értékeket a magyar átlagpopuláció értékeivel (Hungarostudy - HS), hasonló módon a fenti próbákat alkalmaztuk. Az összehasonlítás értékének további erősítéséhez propensity score matching módszert alkalmaztunk, ehhez a propensity értéket többváltozós logisztikus regresszió modellt alkalmazva számoltuk ki, a Marfan-szindróma jelenlétét binomiális függő változóként használva. Magyarázó független változó volt a kor, a nem és a lakhely. A modell megbízhatóságát Hosmer-Lemeshow tesztel ellenőriztük. [Hosmer-Lemeshow $C = 9,31$; $P = 0,316$ (df: 8)] A Marfan betegeket a magyar populációt reprezentáló, hasonló demográfiai tulajdonságokkal rendelkező csoporttal vetettük össze. 1:1 arányban (1kezelt/beteghez 1 kontroll) párok kerültek kiválasztásra úgy, hogy a kalkulált propensity score értékének standard deviációja 0,1 vagy az alatt volt. Az eredmények és a kovariánsok összehasonlítására a csoportok között párosított t-tesztet alkalmaztunk, a folyamatos változókra Wilcoxon Signed Ranks tesztet, az ordinális vagy nominális változókra McNemar tesztet használtunk. Az adatok elemzését a SPSS 20.0 szoftver segítségével dolgoztuk fel (SPSS Inc., Chicago, Illinois). A kérdőívek megbízhatóságát Cronbach's alpha számítással ellenőriztük. $P < 0,05$ értéket tekintettük a szignifikancia határértékének.

3.4.3. A Marfan-szindrómában végzett akut szívműtétek pszichológiai hatásainak vizsgálatánál alkalmazott statisztikai módszerek

A MANOVA és a Student-féle t teszt során számolt átlag értékek, a standard deviáció és a szignifikancia (p érték) meghatározásához az IBM SPSS Statistics for Windows (Version 22.0. Armonk, NY) szoftvert alkalmaztuk.

4. Eredmények

4.1. Az aortagyök rekonstrukciós műtétek eredményei

4.1.1. Az aortagyök rekonstrukciós betegek alapadatai

A bevezetőben említett, valamint a módszerek fejezetben részletezett műtéti típusok alapján 3 betegcsoportot különítettünk el. Az első nagy csoport a műbillentyű beültetéssel járó Bentall-műtét csoport (62 beteg), a második és harmadik csoport a billentyű megtartással járó gyök rekonstrukciós műtétek, nevezetesen a David I műtét (13 beteg) és a módosított Yacoub műtét (14 beteg). A betegek alapadatait az 4. Táblázat mutatja.

4. Táblázat

Az aortagyök rekonstrukciós műtéten átesett Marfan-szindrómás betegeink alap és műtéti adatainak összefoglalása (¹ ANOVA Tukey-féle post-hoc teszttel, ² Kruskal–Wallis-próba Dunn-féle post-hoc teszttel, ³ Fisher-egzakt teszt, BMI - body mass index, NYHA – New York Heart Association, CPB – cardiopulmonary bypass, Pólos M és mtsai: Stratégiai szemléletváltás a Marfan-szindrómás betegeken végzett aortagyök-rekonstrukciókban Orv Hetil. 2021; 162(18): 696–704.)

	1. Bentall-DeBono	2. David I műtét	3. Módosított Yacoub műtét	p		
				1 vs 2	1 vs 3	2 vs 3
Betegszám	62	13	14			
Klinikai paraméterek						
Életkor²	32,29 ± 13,14	29,15 ± 11,99	35,29 ± 14,14	>0,99	>0,99	0,63
Nem (férfi)³	41 (66%)	8 (61%)	10 (71%)	0,76	>0,99	0,69
BMI¹	22,6±3,8	21,57 ± 4,75	23,64 ± 3,39	0,69	0,66	0,39
Magasvérnyomás³	22 (35%)	1 (7,7%)	2 (14,3%)	0,05	0,20	>0,99
Koszorúér betegség³	2 (3%)	0 (0%)	0 (0%)	>0,99	>0,99	>0,99
Mitrális billentyű műtét³	9 (15%)	0 (0%)	0 (0%)	0,34	0,19	>0,99
Aorta diaméter (mm)²	56 [50-65]	49,85 ± 7,02	49,21 ± 4,61	0,01	0,01	>0,99

Aorta regurgitáció foka ²	3 [1,75-4]	2 [0-2]	0 [0-1]	0,02	<0,01	0,65
NYHA stádium > 1 ³	11 (18%)	2 (15%)	4 (29%)	>0,99	0,46	0,65
EuroSCORE II (%) ²	2 [1-6]	1,69 ± 0,53	2,36 ± 0,82	0,86	>0,99	0,75
CPB idő ²	146,5 [130-195,5]	167,3 ± 53,11	157 [145,5-205]	<0,01	0,75	0,19
Műtési idő > 5h ³	16 (26%)	7 (54%)	5 (36%)	0,09	0,51	0,45
Mély hipotermiás kirekesztés alkalmazása ³	14 (23%)	1 (7,7%)	4 (28,6%)	0,45	0,73	0,32
Aorta lefogás ideje ²	112,5 [100-146,3]	153,6 ± 23,28	132,8 ± 24,49	<0,01	0,42	0,57
Korai szövődmény ³	5 (8%)	7 (54%)	6 (43%)	<0,01	<0,01	0,71
Késői szövődmény ³	2 (3%)	0	0	>0,99	>0,99	>0,99
Profilaktikus műtét ³	24 (39%)	10 (77%)	11 (79%)	0,01	<0,01	>0,99

4.1.1.1. A Bentall-műtét csoport

Áttekintve a betegek demográfiai adatait a Bentall-DeBono műtéten átesett betegeink között 41 (66%) férfi és 21 (34%) nő volt. Marfan-szindrómára jellemző testalkatuk mellett BMI értékük 22,6±3,8-nak adódott. Kísérőbetegségként leggyakrabban hipertónia (35%-ban) fordult elő, a koszorúérbetegség előfordulása a fiatal életkornak megfelelően igen ritka (3%) volt. A felszálló aorta átmérője 56mm-nek [50mm - 65mm] adódott, míg az aorta regurgitáció fokának medián értéke 3 [1,75 - 4] volt. A műtét előtti echokardiográfiával mért ejekciós frakció 60% [58% - 64,75%], a műtét után mért ejekciós frakció pedig gyakorlatilag változatlanul 60% [51,5% - 65%] volt.

Profilaktikus aortagyök rekonstrukció 24 (39%) esetben történt, a többi esetben a normál populációra vonatkoztatott műtési indikáció határát meghaladó méretű aortoanulektázia és sinus Valsalva tágulat képezte a műtét indikációját.

Ötvenhat (90%) mechanikus és 6 (10%) biológiai conduit-billentyű került beültetésre, ezek medián átmérője 27mm (25mm - 27mm) volt.

Az aortagyök rekonstrukció mellett további beavatkozásként 9 esetben mitrális billentyű műtétet, 2 esetben koronária-bypass műtétet, 5 esetben teljes- és 1 esetben parciális aortaív cserét hajtottunk végre. 1 esetben állandó pacemaker implantációt végeztünk.

A műtéti idő 250 percnél [210perc - 300perc], míg az aortalefogás medián ideje 112percnél [100perc - 146perc] bizonyult. Tizennégy (23%) esetben történt mély hipotermiás keringés megállítást (DHCA) a társuló aortaív betegség kezelésére.

Intraoperatív szövődmény 9 esetben (15%, vérzéses szövődmény, illetve intraoperatív pacemaker igény), korai posztoperatív szövődmény - első 30 nap, (tamponád illetve posztoperatív pitvarfibrilláció) - 5 esetben (8%), míg késői posztoperatív szövődmény - 1 éven belüli (ritmuszavar, trombembóliás esemény) - 2 esetben (3%) fordult elő.

1 éven túl kettő esetben volt szükség reoperációra a primer műtét elégtelensége kapcsán (3%), míg 15 (24%) operált beteg hunyt el az utánkövetési idő alatt. A Bentall műtétek esetében a primer műtét elégtelenségének oka a két esetből egyikben egy koronária osztiumnál kialakult aneurizma volt, a másik esetben a reoperáció oka álaneurizma képződés volt a disztális anasztomózisnál. A 15 beteg halálának okai: későbbi aortaív (1 eset) vagy aorta deszcendens ruptura (2 eset), akut B disszekció (1 eset), későbbi mitrális billentyű műtét közben (1 eset), aorta deszcendens műtét kapcsán intraoperatív halál (1 eset), szívelégtelenség (2 eset), hirtelen szívhalál (3 eset), infektív endokarditisz miatt szekunder műtét közben intraoperatív halál (1 eset), sztrók (1 eset), autoimmun hepatitisz (1 eset), tüdőgyulladás (1 eset).

4.1.1.2. A David I műtéti csoport

A David I csoportban 13 betegünk volt. Társbetegségeként 1 esetben (7,7%) hipertónia, további 1 esetben (7,7%) pedig hiperlipidémia volt jelen, koszorúérbetegség ebben a csoportban nem fordult elő. A felszálló aorta átmérője $49,85 \pm 7,02$ mm, az aortabillentyű elégtelenség fokának medián értéke pedig 2 [0 - 2] volt. Az echokardiográfiával mért műtét előtti EF átlagosan 62%, [60% - 65%]-nak bizonyult, míg a műtét utáni ejekciós frakció 60%-ra [55% - 60%] módosult.

Profilaktikus beavatkozás 10 (77%) alkalommal történt. A műtéti idő $312,2 \pm 55,26$ perc volt, míg az aortalefogás ideje $153,6 \pm 23,28$ percnél adódott. 1 esetben (7,7%) alkalmaztunk mély hipotermiás keringés megállítást (DHCA).

Intraoperatív szövődmenyként 1 esetben (7,7%) vérzés, 3 esetben (23%) szívritmuszavar (posztoperatív pitvarfibrilláció) következett be. Korai posztoperatív komplikáció 7 betegnél (54%) lépett fel, ezek közül 2 esetben vérzést, 1 betegnél perikardiális tamponádot és 4 esetben szívritmuszavart (posztoperatív pitvarfibrilláció) regisztráltunk. Késői posztoperatív szövődmeny nem alakult ki.

Az utánkövetési időszakban 4 beteg (31%) szorult reoperációra (52, 25, 18, 12 hónappal a műtét után), mindegyik esetben a billentyű-megőrző műtétet követően kialakuló 4-es fokú aorta regurgitáció (3 esetben billentyű prolapszus, 1 esetben késői aortabillentyű endokarditisz miatti cuspis destrukció) volt az indikáció. A követés során haláleset nem fordult elő ebben a betegcsoportban.

4.1.1.3. A módosított Yacoub műtéti csoport

A módosított Yacoub műtétek csoportjában 14 beteg volt. Hipertónia 2 (14%), hiperlipidémia pedig 1 (7%) betegnél fordult elő, koszorúér-betegség ebben a csoportban nem fordult elő. A felszálló aorta átmérője $49,21 \pm 4,61$ mm-nek bizonyult, az aorta regurgitáció fokának medián értéke 0 [0 - 1] volt. A műtét előtti EF $59,5 \pm 4,07\%$, a műtét utáni ejekciós frakció $57,6 \pm 6,17\%$ volt.

A beavatkozások közül 11 műtétet (79%) végeztünk profilaktikus indikációval. Kísérő beavatkozásként 2 betegnél (14,3%) teljes aortaív cserét végeztünk. A műtéti idő medián értéke 250 perc [238perc - 342perc], az aorta lefogási idő átlagosan 132 ± 24 perc volt. Négy alkalommal (28,6%) volt szükség mély hipotermiás keringés megállításra a kiegészítő aortaív műtét szükségessége miatt.

Intraoperatív komplikációként 2 esetben aritmia fordult elő ezen műtéti típus esetén. Korai posztoperatív szövődmenyként 1 betegnél vérzés, 4 (28,6%) betegnél szívritmuszavar (posztoperatív pitvarfibrilláció), míg 1 esetben perikardiális tamponád alakult ki. Késői posztoperatív szövődmeny nem lépett fel.

A teljes utánkövetési idő alatt ezen módszerrel operált betegeink esetén nem volt szükség reoperációra és nem fordult elő halálozás.

4.1.2. A csoportok összehasonlító elemzése

Táblázatban foglaltuk össze az aortagyök rekonstrukciós műtéten átesett Marfan-szindrómás betegek klinikai adatait és a műtétekkel kapcsolatos információkat (4. Táblázat).

A csoportok nemi megoszlása, műtétkori átlagéletkora, BMI értéke és a komorbiditások tekintetében nem volt különbség a csoportok között.

Az aorta aszcendens átmérője szignifikánsan nagyobb volt a Bentall csoportban, mint a David I- és módosított Yacoub műtéten átesettek között ($p=0,01$ és $p<0,01$). A David I és módosított Yacoub műtétes csoportok összehasonlításakor ebben a tekintetben nem volt eltérés ($p>0,99$).

Az műtét előtti aortabillentyű-elégtelenség foka szignifikánsan nagyobb volt a Bentall műtétes csoportban, mint a módosított Yacoub, és tendenciózusan nagyobb, mint a David I csoportban ($p<0,01$ és $p=0,02$), míg az utóbbi 2 csoport összevetésekor nem mutatkozott különbség ($p=0,65$).

A műtéti jellemzőkben is adódtak különbségek a csoportok között. A kardiopulmonális bypass (CPB) használatának ideje szignifikánsan hosszabb volt David I beavatkozás során, mint Bentall-műtétnél ($p<0,01$). Hasonlóan az aortalefogás ideje is szignifikánsan hosszabb volt David I műtét esetén, mint Bentall operáció kapcsán ($p<0,01$). A mély hipotermiás keringés megállítás alkalmazásának gyakorisága tekintetében nem volt különbség a csoportok között.

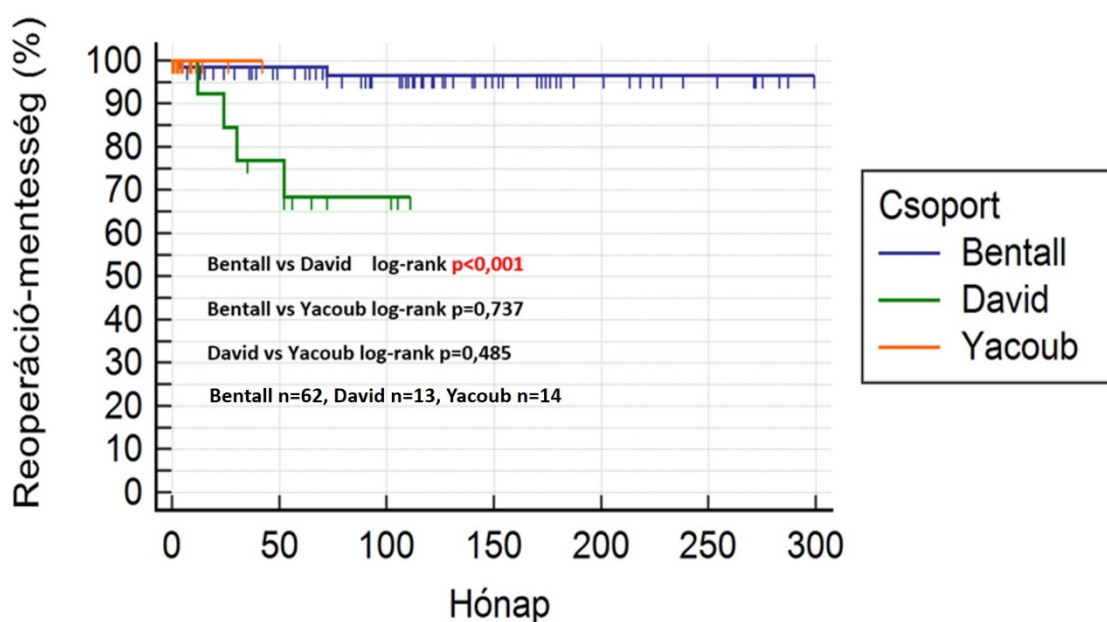
David I- és módosított Yacoub műtétek kapcsán szignifikánsan gyakrabban alakult ki korai posztoperatív szövődmény, mint Bentall beavatkozások esetén ($p<0,01$ mindkét csoport esetében). A késői szövődmények tekintetében nem volt különbség a különböző műtéti csoportok között (5. Táblázat).

Bentall műtétek esetében szignifikánsan kisebb gyakorisággal fordult elő profilaktikus beavatkozás, mint David I és a módosított Yacoub műtétek esetében ($p=0,01$ és $p<0,01$).

5. Táblázat

Az aortagyök rekonstrukciós műtétek intraoperatív és posztoperatív szövődményeinek összefoglalása (Pólos M és mtsai: Stratégiai szemléletváltás a Marfan-szindrómás betegeken végzett aortagyök-rekonstrukciókban Orv Hetil. 2021; 162(18): 696–704.)

	Bentall-DeBono (n=62)	David I (n=13)	Módosított Yacoub (n=14)
Intraoperatív szövődmény (%)			
Vérzés	6	8	0
Aritmia	8	23	14
Korai posztoperatív szövődmény (%)			
Vérzés	5	15	7
Aritmia	3	31	29
Perikardiális tamponád	0	8	7
Késői posztoperatív szövődmény (%)			
Vérzés	2	0	0
Aritmia	2	0	0



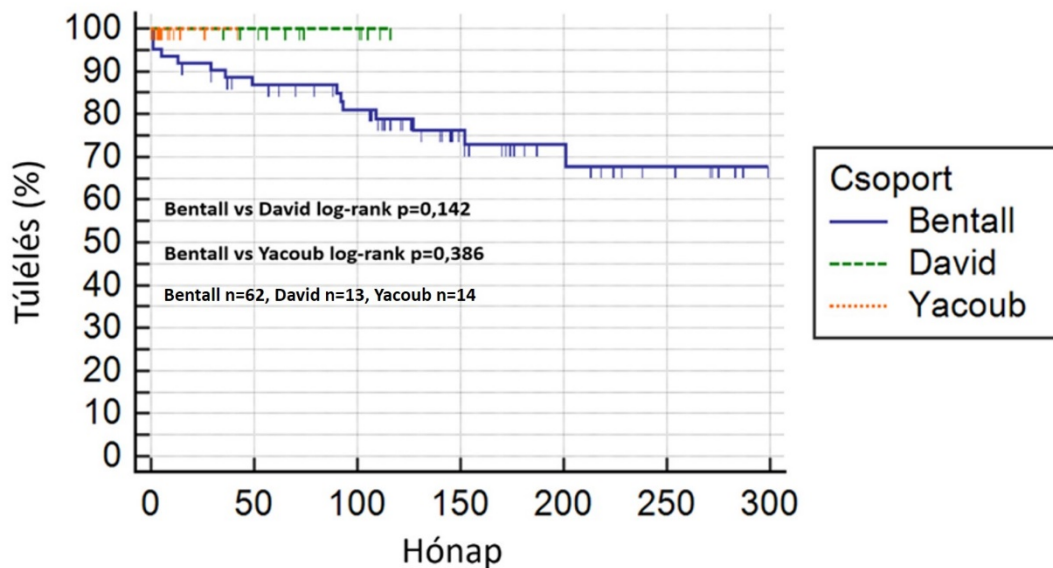
8. Ábra

Az aortagyök rekonstrukciós műtétek reoperáció-mentességének ábrázolása Kaplan-Meier görbén az utánkövetési időszak alatt (a lefelé mutató vonalkák a „cenzorált változók”, jelentésük az utánkövetés végét (nem halálozás) jelzik, Pólos M és mtsai: Stratégiai szemléletváltás a Marfan-szindrómás betegeken végzett aortagyök-rekonstrukciókban Orv Hetil. 2021; 162(18): 696–704.)

A log-rank teszt alapján a reoperáció-mentesség szignifikánsan gyakoribb volt Bentall műtét esetén, mint David I beavatkozást követően ($p < 0,01$). Bentall és módosított Yacoub, illetve David I és módosított Yacoub csoportokat összehasonlítva, közöttük nem találtunk különbséget ($p = 0,71$ és $p = 0,48$) (8. Ábra).

A műtési típusok reoperáció-mentességének összehasonlításakor a teljes utánkövetési időszakot vettük figyelembe, ami Bentall műtét esetén 299 hónap, David I operációkor 111 hónap, míg a módosított Yacoub beavatkozás esetén 42 hónap volt.

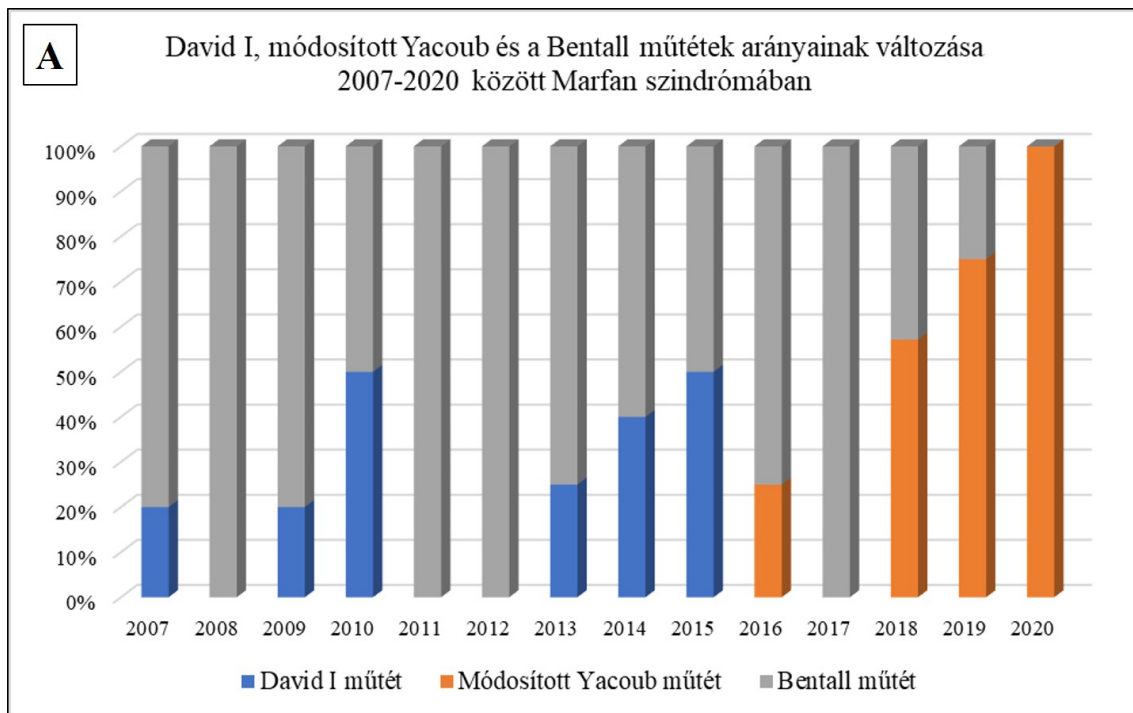
A túlélés tekintetében a log-rank teszt alapján nem volt különbség a csoportok között (Bentall vs. David I $p = 0,14$ és Bentall vs. módosított Yacoub $p = 0,38$) (9. Ábra). A túlélést szintén a teljes utánkövetési időszakra vonatkoztatva vizsgáltuk, ami Bentall műtét esetén 299 hónap, David I operációkor 116 hónap, míg a módosított Yacoub beavatkozás esetén 42 hónap volt.



9. Ábra

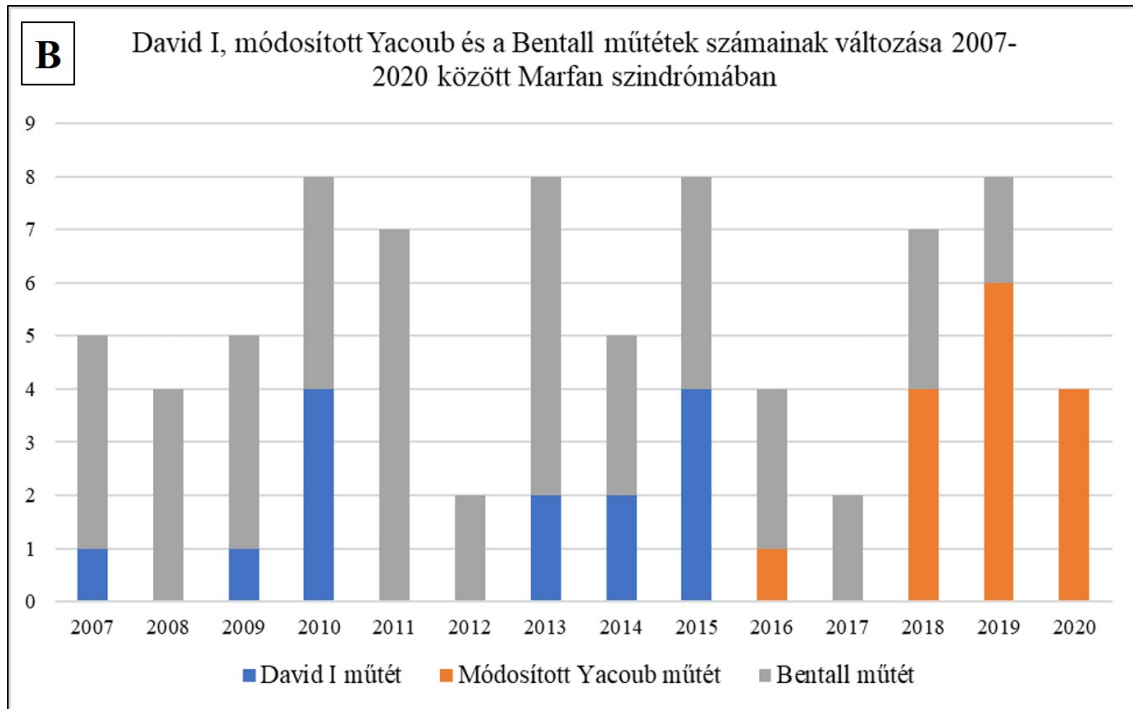
Az aortagyök rekonstrukciós műtétek túlélésének ábrázolása Kaplan-Meier görbén az utánkövetési időszak alatt (a lefelé mutató vonalkák a „cenzorált változó”, jelentésük az utánkövetés végét (nem halálozás) jelzik, Pólos M és mtsai: Stratégiai szemléletváltás a Marfan-szindrómás betegeken végzett aortagyök-rekonstrukciókban Orv Hetil. 2021; 162(18): 696–704.)

Klinikánkon jelentős koncepció váltáson ment keresztül az aortagyök rekonstrukció az elektív-sürgető esetekben. Amennyiben az elektív és sürgős esetekben kivitelezhető volt az aortabillentyű megtartása az aortagyök rekonstrukció során, úgy billentyűmegtartó műtétet választottunk. Az 10. Ábrán mutatjuk be, hogyan változott az aortagyök rekonstrukciós műtétünk típusa Marfan-szindrómában az elmúlt évtized során Intézetünkben.



10. Ábra

A: David I, módosított Yacoub és a Bentall műtétek arányainak változása 2007-2020 között Marfan-szindrómában a Semmelweis Egyetemen



10. Ábra

B: David I, módosított Yacoub és a Bentall műtétek számainak változása 2007-2020 között Marfan-szindrómában a Semmelweis Egyetemen

4.2. A Marfan-szindrómás betegeink pszichoszociális helyzetének vizsgálati eredményei

Ebben a vizsgálatunkban 66 Marfan szindrómás beteg vett részt, akik a Magyar Marfan Alapítvány adatbázisában is szerepelnek. A marfanos betegek demográfiai adatainak elemzését a Marfan Adatbázis adatai alapján végeztük. A betegeinket az átlag magyar populációt reprezentáló Hungarostudy adataival (2000 fő) vetettük össze. Eredményeink a 6. Táblázatban láthatók.

A Marfan-szindrómás csoport nem szerinti megoszlása az alábbiak szerint alakult: 32 férfi (48%) és 34 nő (52%). Ugyanez a HS-ban 47% férfi és 53% nő. A marfanos csoportban a vizsgált betegpopuláció életkorának medián értéke a vizsgálat idején 35 év volt, a HS vizsgálatban pedig 47 év.

A marfanos csoport testi adottságaiból származóan a testmagasság magasabb volt ($p < 0,01$) és alacsonyabb BMI értékkel rendelkezett ($p < 0,01$), mint a HS csoportbeliek. Egy 10 pontos skálán a MFS betegek elégedettebbek voltak az életükkel ($p < 0,01$), és

szubjektíven boldogabbnak érezték magukat az átlag populációnál ($p < 0,01$). A vizsgálatot megelőző évben a betegállományban ($p < 0,01$) és a kórházban töltött napok ($p < 0,01$) száma azonban magasabb volt, mint a HS csoportban.

Az aktuális testi fájdalmak tekintetében hasonló értéket jelölt meg a két csoport, de ez a hétköznapi tevékenységet jobban befolyásolta a HS csoportban ($p < 0,01$). A PHQ15 pontszám magasabb volt a MFS csoportban ($p < 0,01$), jelezve, hogy bizonyos fájdalom tünetek a kérdőív kitöltését megelőző 4 hétben erősebbek voltak. A Devins Illness Intrusiveness Rating Scale alapján adott pontokban a krónikus betegségek, illetve a Marfan szindróma, továbbá ezek orvosi kezelése hasonló mértékben érintette a csoportokat mindennapi életükben.

Az általános életmódban is számos különbséget mutatott a Marfan és a HS csoport. A HS csoportban az aktuálisan dohányzók száma és a pack-year egység is magasabb volt ($p < 0,01$ és $p < 0,01$). Az életmódbeli megkötések miatt a Marfan szindrómás betegek sokkal kevesebb sportot és fizikai aktivitást végeztek ($p < 0,01$). Az alkoholfogyasztás mértéke hasonlóan mutatkozott a két csoportban.

A MFS csoportban gyakrabban fordult elő alvászavar (Athens Insomnia Scale $p < 0,01$).

A marfanos csoportban alacsonyabb volt a házastársi kapcsolatban élők száma, illetve gyakoribb volt a párkapcsolat hiánya ($p < 0,01$).

A pénzügyi kérdéseknél az alany saját anyagi helyzetének szubjektív megítélése alapján a MFS csoport a HS csoporthoz képest jobbnak ítélte saját helyzetét ($p < 0,01$), valamint a kritikusan alacsony jövedelem is kisebb számban jelentkezett ebben a csoportban ($p < 0,01$).

A legmagasabb iskolai végzettségre vonatkozóan is magasabb szintet értek el a marfanos betegek, az átlag magyar populációhoz képest ($p < 0,01$).

6. Táblázat

A magyar átlag populáció felmért értékeinek (Hungarostudy) és a munkacsoportunk által felmért Marfan szindrómában szenvedő betegek felmérési eredményeinek összehasonlító táblázata (^a 1-nagyon rossz 5-kiváló, ^b 1-gyenge befolyás 3-erős befolyás, ^c 1-egyáltalán nem 10-abszolút igen, ^d 1-soha 5-gyakran, ^e 1-nem vallásos 5-nagyon vallásos, ^f 1-nem fontos 4-nagyon fontos, ^g 1-általános iskolánál kevesebb 6 – egyetem, ^h 1-nagyon rossz 10-kiváló; BMI – body mass index, PHQ15 - Patient Health Questionnaire 15; Pólos M és mtsai: Psychological factors affecting Marfan syndrome patients with or without cardiac surgery. Ann Palliat Med. 2020;9(5):3007-17.)

		Hungarostudy (n=2000)		Marfan csoport (n=66)		p value*
		Median/n/mod e	IQR/%	Median/n/mod e	IQR/%	
Életkor		47	(33-61)	35	(23-43)	<0,001
Nem (férfi)		47,10%		48,50%		0,46
Magasság (cm)		170,0	(164-176)	182,0	(176-195)	<0,001
Testtömeg (kg)		75,0	(64-85)	65,5	(57,5-82,5)	0,005
BMI		25,39	(22,76-29,00)	20,36	(17,13-24,18)	<0,001
Foglalkozás	alkalmazott	973	49,77%	35	55,6%	0,38
	munkanélküli	164	8,4%	1	1,5%	
	nyugdíjas	602	30,79%	8	10,6%	
	tanuló	130	6,5%	17	25,8%	
	egyéb	86	4,4%	2	3,0%	
Az egészségi állapot szubjektív megítélése ^a		4,0	(3-4)	4,0	(3-4)	0,55
Aktuális testi fájdalmak		726	36,40%	20	30,30%	0,19
Aktuális testi fájdalmak súlyossága ^b		2,0	(2-2)	1,0	(1-2)	<0,001
PHQ15		18,0	(14-24)	20,0	(17-26)	0,002
Az elmúlt évben nem volt orvosnál		1095	54,75%	21	31,82%	0,06
Devins Illness Intrusiveness Rating Scale		26,0	(23-38)	19,0	(13-32)	0,20
Elégedettség a saját életével ^c		7,0	(5-8)	8,0	(7-9)	<0,001
Boldogság szubjektív megítélése ^c		7,0	(5-8)	8,5	(7-10)	<0,001

Betegállományban töltött napok száma - múlt év		266	17,9%	26	46,4%	<0,001
Kórházban töltött napok száma - múlt év		213	11,3%	17	27,9%	<0,001
Alternatív medicinális kezelés - elmúlt 3 év		0,0	(0-0)	1,0	(1-1)	<0,001
Caldwell Support Scale - összes		23,0	(19-27)	24,0	(21-28)	0,13
Caldwell Support Scale - család		12,0	(10-15)	12,0	(11-14)	0,59
Caldwell Support Scale - társadalmi		11,0	(9-14)	12,0	(10-14)	0,67
Dohányzás	sosem dohányzott	1034	51,80%	40	60,6%	
	abbahagyta a dohányzást	347	17,40%	18	27,3%	0,003
	dohányzik	617	30,90%	8	12,1%	
Pack-year egység		12,75	(5,5-23,75)	6,0	(0,5-19,0)	0,04
Fizikai aktivitás (alkalom/hét)		5,0	(3-7)	2,0	(1-4)	<0,001
Egyéb aktivitás (alkalom/hét)		3,0	(2-4)	1,0	(0-3)	<0,001
Alkoholfogyasztásd		2,0	(1-3)	2,0	(1-3)	0,65
Athens Insomnia Scale (AIS5)		2,0	(1-4)	7,0	(6-8)	<0,001
Vallás ^e		2,0	(1-3)	2,0	(1-3)	0,28
A vallás fontossága a beteg életében ^f		2,0	(1-2)	1,0	(1-2)	0,50
Képzettség ^g		3,0		4,0		0,01
Családi állapot	nem házas, nincs partner	413	20,73%	26	41,27%	<0,001
	nem házas, társaskapcsolat	185	9,29%	12	19,05%	
	házas	891	44,73%	19	30,16%	
	elvált	260	13,05%	6	9,52%	
	özvegy	233	11,70%	0	0%	
Egy háztartásban élők száma		2,0	(2-4)	2,5	(2-4)	0,89

Pénzügyi helyzetének szubjektív értékelése ^h	5,0	(3-6)	5,5	(5-7)	<0,001
Kritikusan alacsony jövedelem	367	19,20%	4	6,90%	0,01

Végeztünk egy nemre és életkorra korrigált összehasonlítást is ebben a csoportban. Itt mindkét csoportba 59 főt választottunk, mindkét csoportban 30 férfittal. Nem találtunk szignifikáns különbséget a szubjektív boldogság, illetve a saját élettel való elégedettség mértékében, azonban a különbség tendenciózusan magasabb értéket mutatott a MFS csoportban (P=0,07). További különbség volt, hogy a magyar átlagpopulációban az egy háztartásban élők száma magasabb volt (P<0,01). A további mutatók áttekintésekor nem találtunk különbséget az előző összehasonlításhoz képest (66fő MFS vs. 2000fő HS). Ezen vizsgálat eredményeit a 7. Táblázatban foglaltuk össze.

7. Táblázat

A magyar átlag populáció felmért értékeinek (Hungarostudy) és a munkacsoportunk által felmért Marfan-szindrómában szenvedő betegek nemre és életkorra korrigált felmérési eredményeinek összehasonlító táblázata (^a 1-nagyon rossz 5-kiváló, ^b 1-gyenge befolyás 3-erős befolyás, ^c 1-egyáltalán nem 10-abszolút igen, ^d 1-soha 5-gyakran, ^e 1-általános iskolánál kevesebb 6 – egyetem, ^h 1-nagyon rossz 10-kiváló; *Páros t-próba, ** Wilcoxon Signed Ranks teszt: folytonos változók; McNemar teszt: nominális változók; PHQ15 - Patient Health Questionnaire 15; Pólos M és mtsai: Psychological factors affecting Marfan syndrome patients with or without cardiac surgery. Ann Palliat Med. 2020;9(5):3007-17.)

		Párosított alcsoport Hungarostudy (n=59)		Párosított alcsoport Marfan-szindróma (n=59)		p érték*	p érték**
		Median/n	IQR/%	Median/n	IQR/%		
Nem (férfi)		30	50,80%	30	50,80%	1,000	
Magasság (cm)		170,0	(165-176)	183,5	(176-197,5)	<0,001	<0,001
Testtömeg (kg)		72,5	(60-83,25)	68,0	(59,75-83,5)	0,454	0,255
Foglalkozás	alkalmazott	28	47,46%	35	59,32%	0,462	0,424
	munkanélküli	13	22,03%	1	1,69%		
	nyugdíjas	3	5,08%	8	13,56%		
	tanuló	7	11,86%	10	16,95%		
	egyéb	7	11,86%	5	8,47%		

Az egészségi állapot szubjektív megítélése ^a	4,0	(3-4)	4,0	(3-4)	0,257	0,225	
Aktuális testi fájdalmak ^b	15	25,40%	19	32,40%	0,541		
PHQ15	17,0	(14-22,25)	22,0	(19-27)	0,002	0,002	
Elégedettség a saját életével ^c	7,0	(5-8)	9,0	(7,25-9)	0,074	0,088	
Boldogság szubjektív megítélése ^c	8,0	(5-9)	9,0	(7-10)	0,127	0,149	
Betegállományban töltött napok száma - múlt év	7,0	11,9%	24,0	40,7%		<0,001	
Kórházban töltött napok száma - múlt év	4,0	6,8%	15,0	25,4%		0,006	
Alternatív medicinális kezelés - elmúlt 3 év	2	3,40%	12	20,30%	0,013		
Caldwell Support Scale - összes	26,0	(19,5-28)	25,0	(22-30)	0,843	0,856	
Caldwell Support Scale - család	12,0	(11-15,75)	13,0	(11-15)	0,385	0,450	
Caldwell Support Scale - társadalmi	12,5	(10,75-13,25)	13,0	(10,25-16)	1,000	0,775	
Fizikai aktivitás (alkalom/hét)	7,0	(5-7)	2,0	(1-4)	<0,001	0,003	
Alkoholfogyasztás ^d	2,0	(1-3)	2,0	(2-3,75)	0,861	0,742	
Athens Insomnia Scale (AIS5)	2,0	(1-3)	2,0	(1-3)	0,237	0,271	
Képzettség ^e	4,0	(3-6)	5,0	(4-6)	0,057	0,040	
Családi állapot	nem házas, nincs partner	13	22,03%	22	37,29%	0,003	0,006
	nem házas, társaskapcsolat	11	18,64%	12	20,34%		
	házas	25	42,37%	19	32,20%		
	elvált	10	16,95%	6	10,17%		
Egy háztartásban élők száma	3,0	(2-4)	2,0	(2-3)	0,006	0,009	
Pénzügyi helyzetének szubjektív értékelése ^h	4,0	(3-6,75)	6,0	(5-7)	<0,001	<0,001	
Kritikusan alacsony jövedelem	19	32,20%	4	6,80%	<0,001		

4.3. A szívműtétek pszichoszociális helyzetet befolyásoló hatása a Marfan-szindrómás betegeinknél

Az alábbi eredményeket azon Marfan-szindrómás betegek adatainak összehasonlításából kaptuk, akiken nyitott szívűtétet végeztünk. Az operált betegcsoportban a betegek mindegyike aortagyök rekonstrukciós műtéten esett át (Bentall illetve billentyűmegtartó aortagyök rekonstrukciós műtétek). A nem operált csoportban (továbbiakban NOP) 42 beteg volt. Ebben a csoportban a nemi megoszlás 40% férfi, a

csoport átlag életkora 30év ± 12 évnek adódott. Az alap adatokat a 8. táblázatban mutatjuk be. Az operált csoportba (továbbiakban OP) 24 beteg került, nemi megoszlás alapján 15 férfi, a csoport átlagos életkora a vizsgálat idején 41év ± 9év volt.

8. Táblázat

A Marfan-szindrómás betegeink alapjellemezőinek és Ghenti nozológia szerinti pontértékeinek összefoglaló táblázata a szívűtétek pszichoszociális helyzetet befolyásoló hatását vizsgáló felmérésünk esetében (BMI – body mass index, Pólos M és mtsai: Psychological factors affecting Marfan syndrome patients with or without cardiac surgery. Ann Palliat Med. 2020;9(5):3007-17.)

Jellemzők	Operált csoport	Nem operált csoport	p érték
Betegszám	24	42	
Nem (férfi)	15	17	0,09
Életkor	41,5±9,5	30,8±12,9	<0,001
Antropometrikus adatok (mért)			
Magasság (cm)	187,8±11,1	181,2±10,6	0,02
Alsó szegmens (cm)	97,9±7,9	95,7±7,9	0,33
Karfeztávolság (cm)	193,8±10,9	184,4±12,1	0,03
Lábméret	44,0±3,0	42,4±2,5	0,034
Testtömeg (kg)	76,8±17,6	63,6±17,1	0,005
Antropometrikus adatok (számolt)			
Felső szegmens (cm)	88,9±7,3	84,2±16,5	0,22
BMI (kg/m ²)	21,5±3,6	19,2±4,3	0,03
Testfelszín (m ²)	1,99±0,27	1,77±0,28	0,004
Alsó szegmens/ Felső szegmens arány	0,91±0,10	0,91±0,12	0,96
Karfeztávolság / Magasság arány	1,03±0,04	1,01±0,03	0,05
Ghent nozológia (%)			
A felszálló aorta tágulata aortabillentyű elégtelenséggel vagy anélkül	100	54	<0,001
A felszálló aorta disszekciója	17	0	0,02
Mitrális billentyű prolapszus	63	76	0,26
Pectus carinatum	38	63	0,04
Pectus excavatum (sebészi beavatkozást igénylő elváltozás)	17	12	0,61
Csökkent felső szegmens / alsó szegmens arány	18	34	0,19
Emelkedett karfeztávolság / magasság arány	29	11	0,06
Csukló tünet	88	95	0,27
Hüvelykujj tünet	100	93	0,29
Szkoliózis (>20°) vagy spondylolisthesis	75	80	0,60
Súlyos szkoliózis	42	24	0,14

Csökkent könyökízület nyújthatóság	13	5	0,27
Lúdtalpat okozó malleolus medialis elcsúszás	54	56	0,88
Sarokdeformitás	21	5	0,04
Mérsékelten súlyos pectus excavatum	29	22	0,51
Aszimmetrikus mellkas	46	59	0,32
Izületi hipermobilitás	67	59	0,52
Gótikus felső szájpad, zsúfolt fogak	58	61	0,83
Arc tünetek	88	63	0,04
Ektópia lentisz	33	22	0,31
Miópia (3 dioptriát meghaladó)	69	39	0,07
Spontán légmell	13	7	0,49
Striák	58	63	0,68
Szisztémás pontszám	7,9±1,6	8,1±1,5	0,77

Az OP csoport életkora magasabb volt ($p<0,01$), testméreteik alapján magasabb alkatúak voltak ($p<0,01$), és a BMI értékük is magasabb volt ($p<0,01$), mint a nem operált csoport. A szubjektív egészségi állapot értékelésben az OP csoport szignifikánsan rosszabbnak ítélte meg saját állapotát, mint a NOP csoport ($p=0,04$).

Nem volt szignifikáns különbség a testi fájdalmak mértékében és a fáradékonyságban, kivéve a hátfájdalmakat, mert az tendenciózusan magasabb értéket kapott az OP csoportban ($p=0,07$). A PHQ15 és a Devins Illness Intrusiveness Rating Scale alapján nem találtunk különbséget a két csoport között.

A saját étellel való elégedettség kérdésben hasonlóan értékelt a két csoport a 10-es skálán adott értékek alapján.

Az alkoholfogyasztás a műtött csoportban szignifikánsan magasabbnak bizonyult ($p<0,01$).

A dohányzás mértéke, a sportok és a fizikai aktivitás tekintetében nem találtunk különbséget a két csoport között.

A NOP csoportban magasabb volt az alvászavarok aránya (magasabb pontszám az Athens Insomnia Scale alapján $p=0,03$), ezenbelül a legnagyobb eltérés az idő előtti ébredés kategóriájában volt ($p=0,03$).

A Caldwell-féle támogatási értékelés alapján a NOP csoport tagjai több támogatást kaptak a családjuktól (P=0,02), és ebben a csoportban magasabb volt az egy háztartásban élők száma is (P=0,01).

Az OP csoportban magasabb volt a legmagasabb iskolai végzettség fokozata is (P=0,04).

A szorongásra és a depresszióra utaló kérdőíveken nem találtunk szignifikáns eltérést a két csoport értékei között.

A felmért csoportoknál regisztrált számértékeket a 9. táblázatban mutatjuk be.

9. Táblázat

Az operáción átesett és a nem operált marfanos populáció pszichoszociális helyzetet felmérő értékeinek összehasonlító táblázata (^a 1-nagyon rossz 5-kiváló, ^b 1-gyenge befolyás 3-erős befolyás, ^c 1-egyáltalán nem 10-abszolút igen, ^d 1-soha 5-gyakran, ^e 1-nem vallásos 5-nagyon vallásos, ^f 1-nem fontos 4-nagyon fontos, ^g 1-általános iskolánál kevesebb 6 – egyetem, ^h 1-nagyon rossz 10-kiváló; PHQ15 - Patient Health Questionnaire 15, MMSE - Mini Mental State Examination, STAI – Spielberger-féle Állapotszorongás Kérdőív; Pólos M és mtsai: Psychological factors affecting Marfan syndrome patients with or without cardiac surgery. Ann Palliat Med. 2020;9(5):3007-17.)

		Marfan szindrómás betegek (n=66)				P érték*
		Nem operált (n=42)		Operált (n=24)		
		Medián/n	IQR/%/SD	Medián/n	IQR/%/SD	
Foglalkozás	alkalmazott	16	38,10%	19	79,17%	0,07
	munkanélküli	1	2,38%	0	0,00%	
	nyugdíjas	6	14,29%	2	8,33%	
	tanuló	16	38,10%	1	4,17%	
	egyéb	3	7,14%	2	8,33%	
Az egészségi állapot szubjektív megítélése ^a		4,0	(3-4)	4,0	(2-4)	0,04
Aktuális testi fájdalmak		0,0	(0-1)	0,0	(0-1)	0,45
Aktuális testi fájdalmak súlyossága ^b		1,0	(1-2)	1,5	(1-2)	0,28
PHQ15		19,5	(17-26)	21,0	(17-26,5)	0,98
Devins Illness Intrusiveness Rating Scale		18,5	(13-31,5)	22,0	(13-33)	0,62
Az elmúlt évben nem volt orvosnál		13	30,95%	8	33,33%	0,48

Elégedettség a saját életével ^c		8,0	(7-10)	8,0	(6,5-8,5)	0,14
Boldogság szubjektív megítélése ^c		9,0	(7-10)	8,0	(7-9)	0,45
Betegállományban töltött napok száma - múlt év		0,0	(0-15)	1,0	(0-10)	0,65
Kórházban töltött napok száma - múlt év		0,0	(0-0)	0,0	(0-4)	0,30
Alternatív medicínális kezelés - elmúlt 3 év		1,0	(1-1)	1,0	(1-1)	0,74
Caldwell Support Scale - összes		24,5	(22-28)	23,0	(20,5-27)	0,38
Caldwell Support Scale - család		13,0	(12-15)	11,0	(9,5-13,5)	0,02
Caldwell Support Scale - társadalmi		12,0	(9-13)	11,0	(10-14)	0,59
Dohányzás	sosem dohányzott	28	66,67%	12	50,00%	0,39
	abbahagyta a dohányzást	10	23,81%	8	33,33%	
	dohányzik	4	9,52%	4	16,67%	
Pack-year egység		0,0	(0-0)	0,0	(0-0)	0,93
Fizikai aktivitás (alkalom/hét)		2,0	(1-3)	2,0	(1-3)	0,38
Egyéb aktivitás (alkalom/hét)		1,0	(0-3)	1,50	(1-3,5)	0,31
Alkoholfogyasztás ^d		1,8	(±1,0)	2,8	(±1,1)	<0,01
Probléma az elalvással		1,0	(1-1)	1,0	(1-1)	0,17
Idő előtti ébredés		2,0	(1-2)	1,0	(1-2)	0,03
Funkcionális kapacitás napközben		1,0	(1-1)	1,0	(1-1)	0,40
Testi jóllét napközben		2,0	(1-2)	2,0	(1-2)	0,37
Ébredések az éjszakai alvás közben		1,0	(1-2)	1,0	(1-2)	0,36
Athens Insomnia Scale (AIS5)		7,0	(6-8)	6,0	(5-7)	0,03
Vallás ^e		2,0	(1-3)	2,0	(1-3)	0,74
A vallás fontossága a beteg életében ^f		1,0	(1-2)	2,0	(1-2)	0,34
Képzettség ^g		4,0	(2,5-5)	5,0	(3,5-6)	0,04
Családi állapot	nem házas, nincs partner	18	42,86%	8	33,33%	0,16
	nem házas, társaskapcsolat	9	21,43%	3	12,50%	
	házas	10	23,81%	9	37,50%	
	elvált	2	4,76%	4	16,67%	
Egy háztartásban élők száma		3,0	(2-4)	2,0	(1-3)	0,01
Pénzügyi helyzetének szubjektív értékelése ^h		5,5	(5-7)	5,5	(5-7)	0,82
Kritikusan alacsony jövedelem		4	9,52%	0	0,00%	0,09
MMSE pontszám		30,0	(29-30)	30,0	(29,5-30)	0,18
Beck		4,5	(2-8)	4,0	(1-11)	0,78
STAI		33,5	(30-41)	37,0	(29-40)	0,94

STAI-T	37,0	(31-44)	39,0	(31-45)	0,76
--------	------	---------	------	---------	------

4.4. Az akut szívműtétek hatása a szorongás mértékére a Marfan-szindrómás populációban

Ebben a vizsgálatunkban 45 Marfan-szindrómás betegünk adatait vizsgáltuk meg. A marfanos betegcsoportban a nemi megoszlást tekintve 26 nő és 19 férfibeteg volt. A csoport tagjainak alap adatait a 10. Táblázatban foglaltuk össze.

A szorongást érintő kérdéseknél a kétmintás T próba esetén szignifikáns különbséget találtunk az akut műtéten átesett Marfanos betegek és a normál populáció között ($t(47) = 2,82$, $p < 0,01$, Cohen's $d = 0,45$).

10. Táblázat

A Marfan-szindrómás betegeink alapjellemzőinek és ghenti nozológia szerinti pontértékeinek összefoglaló táblázata az akut szívműtétek szorongást befolyásoló hatását vizsgáló felmérésünk esetében (BMI – body mass index; Benke K és mtsai. The effects of acute and elective cardiac surgery on the anxiety traits of patients with Marfan syndrome. BMC Psychiatry. 2017;17(1):253.)

A betegcsoportok alapjellemzői a felülvizsgált Ghent nozológia alapján				
Jellemzők	Aorta disszekció	Aorto-anulektázia	Profilaktikus műtét	Nem operált csoport
Betegszám	10	9	9	17
Nem (férfi)	4	6	6	3
Antropometrikus adatok (mért)				
Magasság (cm)	180,1±10,1	183,9±13,2	186,4±13,7	180,2±9,2
Alsó szegmens (cm)	95,8±8,6	100±11,8	99,1±6,8	94,3±5,9
Karfejtávolság (cm)	190,3±11,6	186±17	192,6±11,4	184,8±7,5
Lábméret	42,9±2,2	43±3,3	44,2±4,1	42,2±2,5
Testtömeg (kg)	78,3±13,4	71,9±18,6	75,1±19,3	69,6±13,4
Antropometrikus adatok (számolt)				
Felső szegmens (cm)	84,3±8,3	83,9±9,2	87,3±9,2	85,6±6,8
BMI (kg/m ²)	24,2±3,7	21±4,2	21,5±4,5	21,3±3
Testfelszín (m ²)	1,97±0,2	1,91±0,3	1,96±0,3	1,86±0,2
Alsó szegmens/ Felső szegmens arány	0,89±0,12	0,85±0,14	0,88±0,09	0,91±0,09
Karfejtávolság / Magasság arány	1,06±0,04	1,01±0,04	1,04±0,04	1,03±0,03
Ghent nozológia (%)				

Mitrális billentyű prolapszus	60	78	80	75
Pectus carinatum	40	44	80	63
Pectus excavatum (sebészi beavatkozást igénylő elváltozás)	10	11	0	0
Csökkent felső szegmens / alsó szegmens arány	40	44	20	19
Emelkedett karfesz távolság / magasság arány	70	11	10	19
Csukló tünet	90	67	80	81
Hüvelykujj tünet	80	67	100	94
Szkoliózis (>20°) vagy spondylolisthesis	80	56	90	94
Súlyos szkoliózis	60	44	50	44
Csökkent könyökizület nyújthatóság	20	0	0	13
Lúdtalpat okozó malleolus medialis elcsúszás	30	22	70	69
Sarokdeformitás	0	11	10	13
Mérsékelten súlyos pectus excavatum	20	22	40	31
Aszimmetrikus mellkas	40	22	70	44
Izületi hipermobilitás	70	33	60	63
Gótikus felső szájpád, zsúfolt fogak	60	33	70	56
Arc tünetek	50	22	60	38
Ektópia lentisz	30	11	30	31
Miópia (3 dioptriát meghaladó)	10	11	50	44
Spontán légmell	0	11	0	13
Striák	100	44	70	56

A hazai irodalomban megadott átlagos értékekhez (a magyar populációra jellemző adatok) viszonyítottuk a különböző indikációval operált marfanos betegek értékeit a Beck depressziót felmérő kérdőív-nél és a STAI teszt-nél (a 11. Táblázat mutatja a csoportok beosztását).

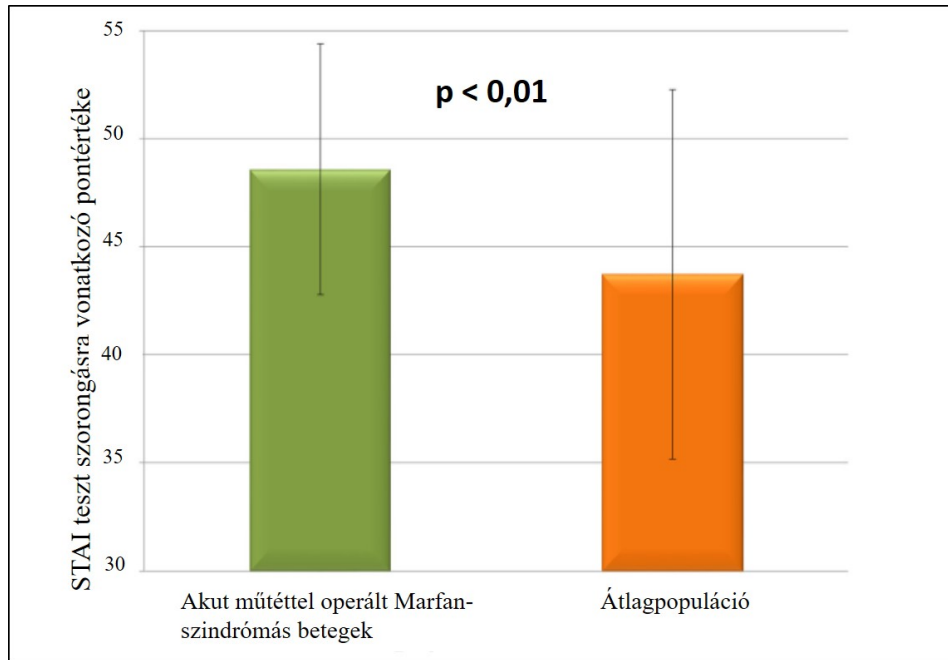
11. Táblázat

Az akut szívműtétek szorongást befolyásoló hatását vizsgáló felmérésünk esetében a betegcsoportok beosztása a műtétek időbeli besorolása és a diagnózis alapján (Benke K és mtsai: The effects of acute and elective cardiac surgery on the anxiety traits of patients with Marfan syndrome. BMC Psychiatry. 2017;17(1):253.)

A beavatkozások besorolása típus szerint			
A csoportok nevei	A kardiovaszkuláris diagnózis	Betegszám (nő/férfi)	A betegszám %-os megoszlása
Akut aorta műtétek	Aortadisszekció	10 (6/4)	22% (10/45)
	Aorto-anulektázia	9 (3/6)	20% (9/45)
Preventív profilaktikus műtét	Aorta ascendens tágulat	9 (3/6)	20% (9/45)
Nem operált csoport	Nincs aortabetegség	17 (14/3)	38% (17/45)

A STAI szorongási állapotot felmérő tesztjének pontértékei az akut szívműtéten átesett betegeknél szignifikánsan magasabbnak bizonyultak ($p < 0,01$), melyet a 11. Ábrán mutatunk be, a többi csoportban nem volt szignifikáns különbség. Az átlagos pontérték a marfanos betegek esetében 48,56 (SD=5,8) volt, a STAI kontroll csoportnál 43,72 (SD=8,53). A Beck-féle kérdőívek esetében szignifikáns különbséget nem találtunk a csoportokban a magyar populáció átlagértékeihez képest ($p > 0,1$).

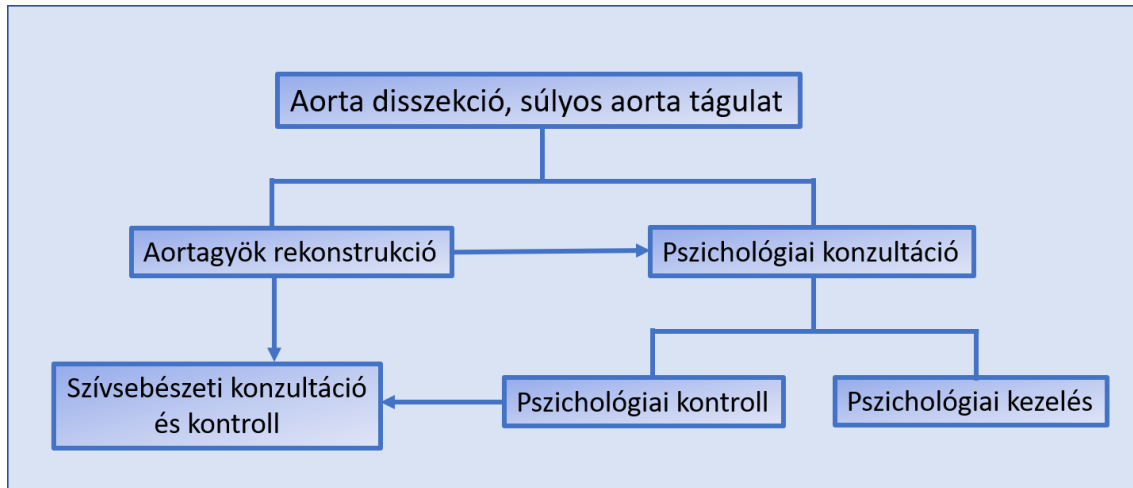
A továbbiakban megvizsgáltuk, hogy a különböző indikációval operált csoportok között volt-e bármilyen eltérés a kérdőívek eredményei között. MANOVA teszt segítségével elemeztük a kérdőíveken kapott válaszok eredményeit a csoportokra vonatkoztatva, valamint a magyar átlagpopulációhoz képest. Az analízis eredményeként szignifikáns eltérést találtunk a szubjektív aktuális élethelyzettel való elégedettséget mérő berni kérdőív életkedv részénél ($p = 0,04$), mi alapján az akut műtéten átesett betegek pozitívabban értékelték életüket, mint a műtéten át nem esett csoport. A többi csoport összehasonlításánál nem volt szignifikáns különbség a MANOVA teszt során.



11. Ábra

A Marfan-szindrómás betegeken végzett akut műtétek szorongást befolyásoló hatásának bemutatása az átlag populáció szorongásához képest (STAI – Spielberger-féle Állapotszorongás Kérdőív, Benke és mtsai The effects of acute and elective cardiac surgery on the anxiety traits of patients with Marfan syndrome. BMC Psychiatry. 2017;17(1):253.)

A fenti eredmények alapján fontosnak tartjuk az akutan operált betegeknél a szorongás posztoperatív felmérését és átfogó szakpszichológiai segítő program felépítését. A 12. ábrán mutatjuk be eredményeink alapján meghatározott stratégiánkat ebben a csoportban lévő betegeink kezelése esetén.



12. Ábra

A Marfan-szindrómás betegek számára javasolt komplex program, mely magában foglalja a szívgyógyászati és pszichológiai vizsgálatot és kezelését. Az aortagyök rekonstrukciós műtét után javasolt a szívsebészeti kezeléssel párhuzamosan a beteg pszichológiai kontrollja és szükség esetén kezelése. (Benke K és mtsai: The effects of acute and elective cardiac surgery on the anxiety traits of patients with Marfan syndrome. BMC Psychiatry. 2017;17(1):253.)

5. Megbeszélés

5.1. Az aortagyök rekonstrukciós műtétek eredményeinek vizsgálata

Marfan-szindrómában a betegség alapvető jellemzői okán az aortagyök rekonstrukciós műtétek általában a betegek fiatalabb életkorában válnak szükségessé (115, 116). Az adekvát szívsebészeti kezelési lehetőségek kialakulása előtt a MFS-ban szenvedő betegek várható élettartama jóval alulmaradt a normál populációénak. 1972-ben Murdoch és munkatársainak vizsgálatában az elhunyt MFS betegek átlagéletkora mindösszesen 32 év volt, és az ismert halálokok 70%-ának hátterében az aorta dilatációja és azok komplikációi álltak (117). Az életet veszélyeztető aorta disszekció epidemiológiájának nagyszámú beteganyagon történő vizsgálatok MFS betegeknél átlagosan 38 éves korban, míg a nem MFS populációban 63 éves átlagéletkorban alakult ki a disszekció (116). A disszekció kialakulásának valószínűsége az aorta átmérőjével egyenes arányban áll (118), mindezek kihangsúlyozzák a betegek követésének és a korai műtéti beavatkozások elvégzésének szükségességét MFS betegeknél. Vizsgálatunkban ennek megfelelően alakult a MFS-ok műtétkori átlagéletkora, ami $32,29 \pm 13,14$ év volt a Bentall-DeBono csoportban, míg David I- és módosított Yacoub operáción átesők esetén ez $29,1 \pm 11,9$ év és $35,2 \pm 14,1$ évnek adódott.

A fiatal életkorban elvégzett operáció azt is jelenti, hogy a műtetre kerülő betegek nem rendelkeznek komolyabb mellékbetegségekkel. Számottevő komorbiditásként mindössze magasvérnyomás fordult elő a Bentall műtétes csoportban (35%), de ez sem volt szignifikánsan magasabb, mint a másik két csoport esetén.

A Bentall műtetre kerülő betegeknél szignifikánsan nagyobb volt az aortabillentyű elégtelenségének súlyossága, mint a módosított Yacoub-, illetve tendenciózan nagyobb, mint David I operációk kapcsán. A regurgitáció mértéke nyilvánvalóan összefüggésben áll az aorta átmérőjének méretével. A Bentall csoportban található szignifikánsan nagyobb aortaátmérők magyarázata lehet, hogy ezen műtéteket nagy számban Klinikánkon a rendszeres szűrés beindítása előtt végeztük, a betegek későbbi stádiumban kerültek felismerésre, ennek következtében nagyobb aorta átmérőkkel és következményesen nagyobb aortabillentyű elégtelenség mellett végeztük a műtéti beavatkozásokat. A Marfan-szindrómás betegek szisztematikus követése eredményeként

a betegséget korábbi stádiumban diagnosztizáljuk, a billentyűmegtartó műtétek között emiatt fordul elő nagyobb arányban a profilaktikus aortagyök-rekonstrukciós műtét.

A gyökerekonstruációs műtétek kapcsán szövődményként leggyakrabban ritmuszavarok (posztoperatív pitvarfibrilláció) léptek fel, ezt követte a posztoperatív vérzés. A posztoperatív pitvarfibrilláció előfordulásának mértéke egyebekben megegyezett a szívműtétek után általában észlelt új keletű pitvarfibrillációk mennyiségével (David I 31%, módosított Yacoub műtét 29% vs 32,4%). (119) David I műtéten átesettek több, mint felében fordult elő komplikáció az operációt követő első 30 napon, míg a módosított Yacoub csoportban ez kevesebb beteget érintett.

A késői szövődmények tekintetében nem volt különbség a vizsgált csoportok között.

David I műtét esetén szignifikánsan hosszabbnak bizonyult a CPB és aorta lefogás ideje, következményesen hosszabb műtéti idővel kellett számolnunk, mint a Bentall típusnál. Hasonló témában írt közleményben a Bentall- és David-műtéteket összehasonlító metaanalízis David operációk kapcsán hosszabb CPB- és aortalefogási időket talált (115). Coselli és munkatársai 316 MFS-s beteg aortagyök rekonstrukcióját elemezte és hasonlította össze a teljes aortagyökcsere a billentyű-megőrző aortagyök rekonstrukciókkal. Eredményeik alapján a teljes aortagyök csere szignifikánsan rövidebb CPB- és aortalefogási idővel járt, ami megfelel a billentyű-megőrző műtétek nehezebb technikai kivitelezhetőségének (120). A mi vizsgálataink során a technikailag komplexebb módosított Yacoub műtétek CPB- és aortalefogási ideje nem különbözött a Bentall beavatkozásokétól, ami hasonló hosszúságú volt, mint a már említett metaanalízis (115) esetén, tehát az egyenlő idők nem a Bentall műtétek elnyújtottsága miatt voltak. Ezen eredményeink mutatják, hogy az összetettebb módosított Yacoub operáció elvégezhető a műtéti idő megnyúlása nélkül, ezt azonban nem mondhatjuk el a David I beavatkozásról. Ez volt az alapvető oka annak, hogy az elsőként bevezetett David I műtéti technikáról a módosított Yacoub technikára tértünk át, annak könnyebb kivitelezhetősége és reprodukálhatósága miatt. Mint eredményeink is mutatják a posztoperatív szövődmények tekintetében is kedvezőbb volt a módosított Yacoub műtét.

David I műtét esetén a primer műtét elégtelensége miatt szignifikánsan gyakrabban volt szükség reoperációra, mint Bentall operáció kapcsán (7. Ábra). MFS-

ban a betegség következtében az aortabillentyű struktúrája is károsodhat (121), ami magyarázatul szolgálhat a billentyű-megőrző beavatkozások során megfigyelt nagyobb reoperációs rátára. Benedetto és munkatársai metaanalízisükben billentyű-megőrző műtétek esetén négyszeres aorta billentyűn történő reintervenciós rátát találtak a billentyű cseréjével járó műtétekhez képest. Amikor a reimplantációs technikákat hasonlították össze a Bentall műtétekkel, előbbiek továbbra is alsóbbrendűnek bizonyultak ebben a tekintetben hosszútávon (122). Shrestha és munkatársai az intézetükben végzett David műtétek elemzésekor a Marfan-szindrómás populációnál 23%-os reoperációs arányt találtak 12 év utánkövetés távlatában (123). Nicolo és munkatársainak vizsgálata 20 év utánkövetés során szintén kisebb arányú billentyű eredetű beavatkozást regisztrált a Bentall műtétek esetében (124). A Bentall műtétek esetén azonban Vallabhajosyula és mtsai magasabb posztoperatív vérzés rátát és magasabb permanens pacemaker beültetési igényt talált a David műtétekhez képest (125). Price és mtsai (David munkacsoportja) 10 éves utánkövetés adatait elemezve kimutatta, hogy a Bentall műtétek esetén a késői trombombóliás szövödmények jóval gyakoribbak, mint a műbillentyű beültetés nélküli David műtét esetében (23% vs. 4%) (126). Flynn és mtsai egy metaanalízis adatait elemezve publikálta, hogy aortagyök rekonstrukciónál billentyű megtartás esetében szignifikánsan alacsonyabb az endokarditisz és a trombombóliás szövödmények aránya a Bentall műtétekhez képest (79).

Módosított Yacoub műtétek esetén a másik két csoporthoz képest nem találtunk különbséget a reintervenció tekintetében, azonban messzemenő következtetések levonásához hosszabb követési időre van szükség. Schäfers és mtsai 2017-ben közzölték eredményeiket a Marfan szindrómás betegeken (67 beteg) végzett módosított Yacoub műtéttel, melyben megállapították, hogy ezen műtét segítségével 10 éves utánkövetés során csak a betegek 15%-ban volt szükség ismételt beavatkozásra (100). Vizsgálatunkban a túlélés tekintetében nem mutatkozott különbség a három műtéti típus között. A teljes utánkövetési idő (299 hónap) alatt a hosszú távú túlélés $67,7\% \pm 7,9\%$ -nak bizonyult Bentall műtét esetén, míg 100% volt David I – és módosított Yacoub operációk kapcsán (8. Ábra). Utóbbiaknál azonban jelentősen rövidebb követési idők álltak rendelkezésre. A Bentall csoport hosszú távú túlélésével kapcsolatban fontos hangsúlyozni, hogy a műtétek mindössze 39%-a volt profilaktikus.

Vizsgálatunk limitációjaként megemlítendő, hogy az utánkövetési idők nem azonosak a csoportok között. Ennek ellenére értékes következtetések vonhatók le a 3 műtéti típus összehasonlításakor. David I - és módosított Yacoub műtételnél az elemszám alacsony, illetve a módosított Yacoub csoportban az utánkövetési idő nem kellően hosszú, hogy a reoperációról és a hosszú távú túlélésről megfelelő képet kapjunk.

5.2. A magyar Marfan-szindrómás betegek pszichoszociális helyzetének vizsgálata és a különféle szívűtétek hatásainak elemzése

Marfan-szindrómában az életveszélyes komplikációk és az ezek kivédésére végzett szívűtétek jelentős hatással vannak a betegek várható élethosszára és életminőségére. (98) Ez nyilvánvalóan befolyásolhatja betegek mindennapi pszichoszociális létét. Kutatásunk során egy keresztmetszeti kérdőív alapú felmérést végeztünk, hogy képet kapjunk a magyar Marfan szindrómás betegek helyzetéről. A vizsgálat több szakaszból állt, melyek kapcsán vizsgálatuk az akut műtétek hatását a betegek pszichés állapotára (45 beteg), valamint egy részletesebb vizsgálat kapcsán összehasonlítottuk a műtétmentes illetve már megoperált betegek pszichoszociális állapotát a magyar átlag populációhoz képest (66 beteg). Ezek a számok önmagukban nem tűnnek magasnak, azonban ez a Magyarországon rendszeresen követett marfanos populáció egy negyedét alkotják.

A Marfan-szindrómás betegek pszichoszociális zavarairól kevés információ áll mindezidáig rendelkezésre, a nemzetközi irodalomban találtunk a Marfan szindrómás betegek életminőségét vizsgáló tanulmányt. Velvin és mtsai 73 MFS-ban szenvedő beteget hasonlítottak össze a norvég átlagpopulációval. Ebben a tanulmányban a élethelyzettel való szubjektív megelégedettség tekintetében alacsonyabb értékeket mutatott a marfanos populáció a társadalmi átlaghoz képest. (72) Jelen vizsgálatunkban ugyanezt a jellemzőt a magyar MFS csoportban szignifikánsan magasabbra értékelték, mint a HS (a magyar átlagpopuláció értékeit mutató) csoport. Elképzelhető, hogy ez a különbség a kontroll csoportok közötti különbségekből adódott (pl. életkor, az egyének általános egészségügyi állapota). A HS csoportban a medián életkor 47évnek adódott, valószínűleg egy vagy több társbetegségben is szenvedtek, amiből következett az élethelyzettel való csökkent elégedettségük. Erre engedett következtetni a párosított összehasonlítás eredménye. A különbség itt nem volt szignifikáns, azonban

tendenciózusán elégedettebbek voltak a marfanos páciensek az életükkel, mint a magyar átlagpopuláció. Ez az elégedettség tükrözheti azt a tényt is, hogy a Marfan-szindróma feldolgozása kapcsán fejlettebb küzdési stratégiákat alakítottak ki az életük során, így könnyebben megbirkóznak az élet okozta nehézségekkel.

Vizsgálatunk következő fontos aspektusa a MFS szempontjából, amely az egyén pszichoszociális létét befolyásolja a fájdalom. Speed és mtsai egy 245 főt vizsgáló tanulmányuk során vizsgálták a testi fájdalmak gyakoriságát és hatásait MFS betegeken. Eredményeik szerint a betegek 89%-a számolt be arról, hogy vannak testi fájdalmai, ebből 28%-nál a Marfan-szindróma kezdeti tünete a fájdalom volt. A megkérdezettek teljes csoportja közepes fokúnak ítélte meg fájdalom okozta fizikális korlátozottságot, valamint enyhe fokúnak a fájdalom okozta depresszív tünetek megjelenését és az alvászavarokat. (127) Hasonló eredményt találtunk méréseink során. A magasabb PHQ15 pontszámok a komolyabb testi tünetekre utalnak, ezenbelül is konkrét fájdalmakat jeleztek betegeink, leggyakrabban a hátfájalmat. A vizsgálatok kapcsán észlelt gyakori hátfájdalom magyarázata a MFS következményként kialakuló súlyos gerinc és mellkasi deformitás (szkoliózis, pectus excavatum, pectus carinatum). Az eredmény, miszerint a HS csoportban megjelenő testi fájdalmak jobban befolyásolják a betegek mindennapi életét, mutathatja számunkra, hogy a marfanos csoport a gyermekkortól jelentkező fájdalmak okán jobban adaptálódik a felnőttkori súlyosabb tünetekhez, mint a kontroll csoport.

A MFS csoport tagjai egészségesebb életet élnek, mint a magyar átlagpopuláció, ami az egészségügyi személyzettel való jó közreműködést mutatja. Ennek megfelelő többek között, hogy a Marfan csoportban alacsonyabb a dohányzási arányt találtunk.

A párkapcsolati helyzetet tekintve eredményeink összhangban vannak a nemzetközi irodalomban talált adatokkal. A marfanos pácienseinknél sok esetben megfigyelhető alacsony önértékelés, önbizalomhiány, nagyobb arányban fordul elő köztük az introvertáltság. (128) De Bie és kollégái egyik felmérésükben azt találták, hogy a MFS betegek több, mint 90%-ánál a betegségük negatívan befolyásolta a szexuális együttléteket. (73) Ez komoly gondot jelenthet számukra a párkapcsolatok kialakításánál.

Hofman és mtsai közleménye alapján, melyben 30 iskolás korú marfanos gyermek körében végzett felmérés eredményét ismertették, a Marfanos gyermekek 51%-a szenved valamely neuropszichológiai deficitben (pl. motoros koordinációs zavar mely tanulási

problémákhoz vezethet). A magyar Marfan közösségben felmérésünk alapján az iskolai végzettség magasabb szintű, mint a HS csoportban. Ennek az alábbi összetett magyarázata lehet: tekintettel a betegség jellegére, a fizikai aktivitás restrikciója okán ezen betegek nem választanak fizikai munkát, sokkal inkább intellektuális munkából tartják fenn magukat. Ez általában magasabb iskolai képzettséget igényel. Ez lehet a magyarázata annak az eredménynek is, miért értékelték a saját anyagi helyzetüket szubjektíven jobbnak, mint a HS csoport, valamint miért volt sokkal alacsonyabb köztük a kritikusán alacsony jövedelműek aránya.

Az operált és a nem operált csoportok összehasonlításában is számos fontos tényrt találtunk.

Meglepő módon az operált csoport magasabb alkoholfogyasztást jeleztek a betegek a nem operált csoporthoz képest. Egyrészt, ezt magyarázhatja a magasabb stressz az akutan operált betegeknél (korábbi disszekció), másrészt az ok lehet az is, hogy miután már átestek a szívműtéten (ami a legsúlyosabb szövődményt elhárítja), nem annyira tartják fontosnak, hogy folyamatosan figyeljenek saját egészségi állapotukra. Az eredmény, hogy az operált csoport az egészségi állapotát súlyosabbnak tartja, nem mond ellent a fenti következtetésnek, mert a műtét szükségessége eleve súlyosabb egészségügyi problémát takar, még akkor is ha pillanatnyilag orvosi kontroll alatt áll.

A NOP csoport magasabb értékei az Athens Insomnia Scale-en a legutóbbi következtetést támasztják alá. Ez a csoport naponta azzal a tudattal küzd, hogy bármikor kialakulhat esetükben az akár halált okozó aortadisszekció. Ez a tudat növelheti a szorongást, mely alvászavarok formájában jelentkezhet. Az OP csoport a korábbi műtét okán nagyobb biztonságban érezheti magát, első sorban ez a profilaktikus műtéten átesett betegekre vonatkozik. Az alvászavarokat gyakran említik a Marfan-szindrómával foglalkozó irodalomban. Speed és mtsai beszámolnak alvászavarokról az általuk vizsgált MFS populációban; ezek a tünetek súlyosabban léptek fel azoknál, akiknél a kezdetben lokális fájdalmak kisugárzóvá váltak. (127) Számos tanulmány számol be alvási apnoe betegségről a marfanos betegek körében. Rybczynski 68 MFS betegen végeztek vizsgálatot, 33%-nál találtak alvási apnoe betegségeket, összehasonlítva az ugyanilyen korú normál populációban előforduló 12%-kal. (129) Ez az eredmény kifejezetten fontos annak tükrében, hogy lehet összefüggés az obstruktív alvási apnoe betegség és az aorta

átmérő növekedése között. (130) Sampol és mtsai beszámoltak egy lehetséges összefüggésről az obstruktív alvási apnoe betegség és az aortadisszekció között. Vizsgálatuk alapján a disszekciós betegek körében magasabb arányban találtak alvási apnoe betegséget. Az alvási apnoe szindróma és a magasvérnyomás betegség kapcsolatát már korábban bizonyították, a munkacsoport elképzelése alapján az alvás közben kialakuló apnoe szakaszokban fellépő vérnyomás ingadozásnak kóroki szerepe lehet a disszekció kialakulásában. (131) Ennek fényében kifejezetten fontos az alvászavarok további kutatása Marfan szindrómában.

Az akutan operált MFS-ás betegek esetében erősebb szorongás találtunk, mint a többi csoportban. A legtöbb ember számára az életmentő aortaműtét komoly traumát jelent, ahol a betegek átélik sebezhetőségüket, és a műtétet követően pedig végig követi életüket az életveszély megélése következtében kialakuló folytonos stressz. Ez lehet az oka annak az állandó szorongásos állapotnak, melyet az akut műtétek után figyeltünk meg, mely egyébként nincs jelen a többi Marfan szindrómás csoportban. Fusar-Poli és mtsai 36 MFS-ás beteg vizsgálata során megállapították, hogy a Marfan betegség negatív hatással van a betegek életminőségére, növeli a stresszt a betegek mindennapjaiban és magasabb kockázatot jelent bizonyos pszichiátriai betegségek kialakulására. (132) Baeza-Valesco munkacsoportja bizonyos kötőszöveti betegségek (Marfan-szindróma, Ehlers-Danlos szindróma) és pszichiátriai kórfolyamatok kapcsolatát vizsgálták, eredményeik alapján a depresszió és a szorongás nagyobb arányban fordult elő a betegek körében. (133) Az eredményeink statisztikai feldolgoása után megállapítottuk, hogy az akut disszekció következtében elvégzett életmentő műtét után a MFS-os betegek a mindennapi életük során erősebb szorongást tapasztalnak. Tekintettel arra, hogy a profilaktikus illetve elektív műtéten átesett betegeknél nem volt szignifikáns eltérés a szorongás mértékében az átlag populációhoz képest, ez valószínűleg nem a nyitott szívű műtét következménye. A vizsgálati eredmény felhívja a figyelmet az akut műtét után kialakuló szorongás kezelésének fontosságára, mivel a nem kezelt szorongás jelentősen rontja a beteg életminőségét mind a fizikális mind a mentális értelemben. (134, 135)

6. Következtetések

6.1. Az aortagyök rekonstrukciós műtétekkel szerzett tapasztalataink

Marfan-szindrómában

Eredményeink azt mutatják, hogy a gold standard műtétnak számító Bentall műtét a nemzetközi adatoknak megfelelően jó hosszú távú eredménnyel reprodukálható a magyarországi Marfan-szindrómás populációban.

Napjainkban adott betegcsoportokban a billentyűmegtartó műtétek válnak hangsúlyossá, tekintettel a ritkább késői szövődményekre és a betegek jobb életminőségére. Klinikánkon Marfan-szindrómában bevezetett billentyűmegtartó gyökerekonstruktív műtétek között a módosított Yacoub műtét kedvezőbbnek adódott, mint a David I műtét, a rövidebb CPB- és aortalefognási idők következtében. A módosított Yacoub műtétet nagy számban a marfanos betegek körében munkacsoportunk vezetett be Magyarországon.

Mind a nemzetközi, mind a saját adataink alapján a billentyűmegtartó gyökerekonstruktív műtéti típusok is sikerrel és biztonsággal végezhetők a Marfan-szindrómás betegek esetében. Azonban az eredményesség további pontosítására hosszabb távú betegkövetésre van szükség, hogy a 3 csoport reoperációs rátáját és hosszú távú túlélését még pontosabban meghatározhatjuk.

Vizsgálatunk limitációja a billentyűmegtartó műtétek esetében a kis esetszám és a rövidebb utánkövetési idő volt. Azonban figyelembe kell vennünk azt a tényt, hogy a Marfan-szindróma ritka betegségek közé tartozik, nagy elemszámú vizsgálat csak nemzetközi regiszterek létrehozásával, illetve azok adatainak elemzésével érhető el.

A Marfan-szindrómás betegek szisztematikus és rendszeres követésével és a profilaktikus beavatkozás elvégzésével jelentősen csökkenthető a betegek korai érkatasztrófák által okozott mortalitása.

6.2. A Marfan-szindrómában talált pszichoszociális eltérésekből levont következtetéseink

A jelen vizsgálatunk eredményeiből arra következtethetünk, hogy a Marfan-szindrómás betegek pszichoszociális élete számos ponton különbözik a magyar

átlagpopuláció pszichoszociális életétől. Bizonyos esetekben betegek segítséget igényelnek, hogy megfelelően megküzdhessenek a genetikai betegségük által okozott pszichológiai problémákkal. Különösen fontos, hogy pácienseinknél a multidiszciplinaritás elvét figyelembe véve, ne csak a szív- és érrendszeri problémákat lássuk és kezeljük, hanem a megismert tények alapján segítsük betegeinket a megfelelő szaksegítséghez a pszichoszociális problémák megoldására. További kutatást igényel a Marfan-szindróma háttérében kimutatott genetikai eltérések és a pszichés problémák kapcsolatának felderítése.

Ezenfelül különösen fontos az életveszélyes kórkép (aortadisszekció) miatt akut műtéten átesett marfanos betegek szorongásának posztoperatív felmérése és átfogó szakpszichológiai segítő program felépítése, melyet az akut műtéten átesett betegeinknél mért eredményeink is igazoltak. Mind a szívsebészeti, mind a pszichológiai utánkövetés elengedhetetlenül fontos a Marfan-szindrómás betegek életminőségének javítása céljából.

Ezen vizsgálataink esetében is limitációnk a kis esetszám volt. Azonban figyelembe véve a nemzetközi irodalomban közölt hasonló tematikájú vizsgálatokat, úgy vizsgálatunk a nagyobb esetszámú vizsgálatok közé tartozik.

7. Összefoglalás

A Marfan-szindróma a ritka kötőszöveti betegségek csoportjába tartozó betegség, mely genetikailag jól meghatározott, autoszomális domináns öröklődést mutat. A betegség alapja a fibrillin-1 gén hibája, mely fehérje a kötőszöveti rostok felépítésében alapvető szerepet játszik. Ebből következően a betegség számtalan szervrendszerben okoz tünetet kialakulása során. Szívsebészeti szempontból a legfontosabb eltérés az aortafal gyengesége, mely már gyermekkorban is aorta aneurizmák és aorta disszekció kialakulásához vezethet. Az utóbbi a betegség leggyakrabban halálhoz vezető szövődménye. A Marfan-szindrómás betegek szűrésével és követésével, valamint a kórfolyamatok kontrollálásával manapság ezen betegek körében az átlagpopulációhoz hasonló életkilátásokat tudunk elérni.

Munkánk során több kérdésre kerestünk válaszokat. Új műtéti típusokat vezettünk be a marfanos betegek aortagyök rekonstrukciós műtétei közé, vizsgálatuk ezen műtétek eredményességét a korábbi műtétekhez képest saját beteganyagunkban. Az új műtétek segítségével az aortagyök rekonstrukciója során megtartjuk és szükség szerint rekonstruáljuk az aortabillentyűt, elkerülve a műbillentyű beültetéssel járó szövődményeket. Eredményeink alapján igen jó eredményességgel végezhetők ezen műtéti típusok. További célunk volt megvizsgálni, hogy a magyar társadalomban élő Marfan-szindrómás betegek életét mennyire befolyásolja pszichoszociális értelemben betegségük, valamint jelent-e ugyanezen téren változást, ha a betegek szívműtéten esnek át. Mind a betegség, mind a műtét számos ponton befolyásolja a betegeink életét, mely eredmények segítségével könnyebben megérthetjük betegeink hozzáállását, segíthetjük őket a betegség meglétének feldolgozásában, a szükséges orvosi beavatkozások elfogadásában. Végül megvizsgálatuk az akut életmentő műtétek (aortadisszekció kapcsán) hatását a beteg életére. A vizsgálat jól mutatta a szorongás jelentős fokozódását, jelezve a szívsebész felé, hogy a műtét elvégzésén felül sok esetben a társszakmák (pszichológia) igénybevétele is elengedhetetlen a betegek visszaintegrálásához a társadalomba és mindennapi életükbe.

Természetesen az eddigi eredményeink pontosításához, valamint ismereteink kiterjesztéséhez további vizsgálatok szükségesek, hogy ezen ritka betegségtől szenvedő pácienseinket még jobban felkészülve tudjuk kezelni, követni életük során.

8. Summary

Marfan syndrome is a rare genetic disease that affects the connective tissues, generally inherited due to its autosomal dominant nature. The condition is caused by fibrillin-1 gene defect or mutation, a key protein component of the extracellular matrix. Thus, patients may develop various patterns of organ involvement. From a cardiac surgical standpoint, the most important manifestation is the weakened aortic wall, leading to aneurysms or dissection. The latter is the most common lethal complication of Marfan syndrome. Nowadays with the screening and strict follow-up of Marfan syndrome patients, they may reach the life expectancy of the general population.

We formed several hypotheses regarding the cardiac surgical treatment of Marfan syndrome. We have implemented novel surgical techniques, valve-sparing aortic root replacement surgeries were carried out, then they have been compared to our other priorly operated patients. Owing to the new surgical methods, complications of mechanical valves were evitable. Based on our results, these can be performed with great efficiency. We aimed to investigate the psychosociological impact of Marfan syndrome in affected patients, also whether it is altered by open-heart surgery. As the syndrome, the surgical procedures influence our patients' life. By investigating the psychological side of a genetic disease, we can help our patients cope with this syndrome and approve of the necessary medical interventions. Lastly, we investigated the influence of emergent, life-saving surgery in our patients. The study revealed the amplification of anxiety, emphasizing on the importance of multidisciplinary care (to involve psychologists, psychiatrists) in the patients' route, to ensure their reintegration into society and their everyday life.

Further research is necessary to broaden our knowledge on how to diagnose, treat and follow Marfan syndrome patients.

9. Irodalomjegyzék

1. Sakai LY, Keene DR, Engvall E. (1986) Fibrillin, a new 350-kD glycoprotein, is a component of extracellular microfibrils. *J Cell Biol*, 6 Pt 1: 2499-509.
2. Sakai LY, Keene DR, Renard M, De Backer J. (2016) FBN1: The disease-causing gene for Marfan syndrome and other genetic disorders. *Gene*, 1: 279-91.
3. Jesudas R, Chaudhury A, Laukaitis CM. (2019) An update on the new classification of Ehlers-Danlos syndrome and review of the causes of bleeding in this population. *Haemophilia*, 4: 558-66.
4. Beyens A, Albuissou J, Boel A, Al-Essa M, Al-Manea W, Bonnet D, Bostan O, Boute O, Busa T, Canham N, Cil E, Coucke PJ, Cousin MA, Dasouki M, De Backer J, De Paepe A, De Schepper S, De Silva D, Devriendt K, De Wandele I, Deyle DR, Dietz H, Dupuis-Girod S, Fontenot E, Fischer-Zirnsak B, Gezdirici A, Ghoumid J, Giuliano F, Diez NB, Haider MZ, Hardin JS, Jeunemaitre X, Klee EW, Kornak U, Landecho MF, Legrand A, Loeys B, Lyonnet S, Michael H, Mocerri P, Mohammed S, Muino-Mosquera L, Nampoothiri S, Pichler K, Prescott K, Rajeb A, Ramos-Arroyo M, Rossi M, Salih M, Seidahmed MZ, Schaefer E, Steichen-Gersdorf E, Temel S, Uysal F, Vanhomwegen M, Van Laer L, Van Maldergem L, Warner D, Willaert A, Collins TR, Taylor A, Davis EC, Zarate Y, Callewaert B. (2018) Arterial tortuosity syndrome: 40 new families and literature review. *Genet Med*, 10: 1236-45.
5. Hebson C, Coleman K, Clabby M, Sallee D, Shankar S, Loeys B, Van Laer L, Kogon B. (2014) Severe aortopathy due to fibulin-4 deficiency: molecular insights, surgical strategy, and a review of the literature. *Eur J Pediatr*, 5: 671-5.
6. Leonard JC, Morin C. (2008) [Antonin-Bernard Jean Marfan and Gabrielle]. *Arch Pediatr*, 5: 562-3.
7. McKusick VA. (1955) Heritable disorders of connective tissue. III. The Marfan syndrome. *J Chronic Dis*, 6: 609-44.
8. Beighton P, de Paepe A, Danks D, Finidori G, Gedde-Dahl T, Goodman R, Hall JG, Hollister DW, Horton W, McKusick VA, et al. (1988) International Nosology of Heritable Disorders of Connective Tissue, Berlin, 1986. *Am J Med Genet*, 3: 581-94.
9. De Paepe A, Devereux RB, Dietz HC, Hennekam RC, Pyeritz RE. (1996) Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *Am J Med Genet*, 4: 417-26.

10. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, Callewaert BL, De Backer J, Devereux RB, Hilhorst-Hofstee Y, Jondeau G, Faivre L, Milewicz DM, Pyeritz RE, Sponseller PD, Wordsworth P, De Paepe AM. (2010) The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet*, 7: 476-85.
11. Chubb H, Simpson JM. (2012) The use of Z-scores in paediatric cardiology. *Ann Pediatr Cardiol*, 2: 179-84.
12. Kainulainen K, Steinmann B, Collins F, Dietz HC, Francomano CA, Child A, Kilpatrick MW, Brock DJ, Keston M, Pyeritz RE, et al. (1991) Marfan syndrome: no evidence for heterogeneity in different populations, and more precise mapping of the gene. *Am J Hum Genet*, 3: 662-7.
13. Corson GM, Chalberg SC, Dietz HC, Charbonneau NL, Sakai LY. (1993) Fibrillin binds calcium and is coded by cDNAs that reveal a multidomain structure and alternatively spliced exons at the 5' end. *Genomics*, 2: 476-84.
14. Dean JC. (2007) Marfan syndrome: clinical diagnosis and management. *Eur J Hum Genet*, 7: 724-33.
15. Schrijver I, Liu W, Odom R, Brenn T, Oefner P, Furthmayr H, Francke U. (2002) Premature termination mutations in FBN1: distinct effects on differential allelic expression and on protein and clinical phenotypes. *Am J Hum Genet*, 2: 223-37.
16. Faivre L, Collod-Beroud G, Loeys BL, Child A, Binquet C, Gautier E, Callewaert B, Arbustini E, Mayer K, Arslan-Kirchner M, Kiotsekoglou A, Comeglio P, Marziliano N, Dietz HC, Halliday D, Beroud C, Bonithon-Kopp C, Claustres M, Muti C, Plauchu H, Robinson PN, Ades LC, Biggin A, Benetts B, Brett M, Holman KJ, De Backer J, Coucke P, Francke U, De Paepe A, Jondeau G, Boileau C. (2007) Effect of mutation type and location on clinical outcome in 1,013 probands with Marfan syndrome or related phenotypes and FBN1 mutations: an international study. *Am J Hum Genet*, 3: 454-66.
17. Landis BJ, Veldtman GR, Ware SM. (2017) Genotype-phenotype correlations in Marfan syndrome. *Heart*, 22: 1750-2.
18. Matyas G, Alonso S, Patrignani A, Marti M, Arnold E, Magyar I, Henggeler C, Carrel T, Steinmann B, Berger W. (2007) Large genomic fibrillin-1 (FBN1) gene deletions provide evidence for true haploinsufficiency in Marfan syndrome. *Hum Genet*, 1: 23-32.

19. Baudhuin LM, Kotzer KE, Lagerstedt SA. (2015) Increased frequency of FBN1 truncating and splicing variants in Marfan syndrome patients with aortic events. *Genet Med*, 3: 177-87.
20. Franken R, Groenink M, de Waard V, Feenstra HM, Scholte AJ, van den Berg MP, Pals G, Zwinderman AH, Timmermans J, Mulder BJ. (2016) Genotype impacts survival in Marfan syndrome. *Eur Heart J*, 43: 3285-90.
21. Franken R, Teixido-Tura G, Brion M, Forteza A, Rodriguez-Palomares J, Gutierrez L, Garcia Dorado D, Pals G, Mulder BJ, Evangelista A. (2017) Relationship between fibrillin-1 genotype and severity of cardiovascular involvement in Marfan syndrome. *Heart*, 22: 1795-9.
22. Takeda N, Inuzuka R, Maemura S, Morita H, Nawata K, Fujita D, Taniguchi Y, Yamauchi H, Yagi H, Kato M, Nishimura H, Hirata Y, Ikeda Y, Kumagai H, Amiya E, Hara H, Fujiwara T, Akazawa H, Suzuki JI, Imai Y, Nagai R, Takamoto S, Hirata Y, Ono M, Komuro I. (2018) Impact of Pathogenic FBN1 Variant Types on the Progression of Aortic Disease in Patients With Marfan Syndrome. *Circ Genom Precis Med*, 6: e002058.
23. Hubmacher D, Tiedemann K, Reinhardt DP. (2006) Fibrillins: from biogenesis of microfibrils to signaling functions. *Curr Top Dev Biol*: 93-123.
24. Hubmacher D, El-Hallous EI, Nelea V, Kaartinen MT, Lee ER, Reinhardt DP. (2008) Biogenesis of extracellular microfibrils: Multimerization of the fibrillin-1 C terminus into bead-like structures enables self-assembly. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 18: 6548-53.
25. Benke K, Agg B, Szilveszter B, Tarr F, Nagy ZB, Polos M, Daroczi L, Merkely B, Szabolcs Z. (2013) The role of transforming growth factor-beta in Marfan syndrome. *Cardiol J*, 3: 227-34.
26. Chaudhry SS, Cain SA, Morgan A, Dallas SL, Shuttleworth CA, Kielty CM. (2007) Fibrillin-1 regulates the bioavailability of TGFbeta1. *J Cell Biol*, 3: 355-67.
27. Huang F, Chen YG. (2012) Regulation of TGF-Bbeta receptor activity. *Cell Biosci*: 9.
28. Dietz HC. (2007) 2006 Curt Stern Award Address. Marfan syndrome: from molecules to medicines. *Am J Hum Genet*, 4: 662-7.
29. Barrett PM, Topol EJ. (2013) The fibrillin-1 gene: unlocking new therapeutic pathways in cardiovascular disease. *Heart*, 2: 83-90.

30. Booms P, Pregla R, Ney A, Barthel F, Reinhardt DP, Pletschacher A, Mundlos S, Robinson PN. (2005) RGD-containing fibrillin-1 fragments upregulate matrix metalloproteinase expression in cell culture: a potential factor in the pathogenesis of the Marfan syndrome. *Hum Genet*, 1-2: 51-61.
31. Wipff PJ, Hinz B. (2008) Integrins and the activation of latent transforming growth factor beta1 - an intimate relationship. *Eur J Cell Biol*, 8-9: 601-15.
32. Agota A, Agg B, Benke K, Joo JG, Langmar Z, Marosi K, Lelovics Z, Dee K, Nagy P, Koles B, Horvath E, Crespo Z, Szabolcs Z, Nagy ZB. (2012) [The establishment of the Marfan syndrome biobank in Hungary]. *Orv Hetil*, 8: 296-302.
33. Benke K, Agg B, Meienberg J, Kopps AM, Fattorini N, Stengl R, Daradics N, Polos M, Bors A, Radovits T, Merkely B, De Backer J, Szabolcs Z, Matyas G. (2018) Hungarian Marfan family with large FBN1 deletion calls attention to copy number variation detection in the current NGS era. *J Thorac Dis*, 4: 2456-60.
34. Salik I, Rawla P. Marfan Syndrome. StatPearlsTreasure Island (FL), 2020.
35. Silverman DI, Burton KJ, Gray J, Bosner MS, Kouchoukos NT, Roman MJ, Boxer M, Devereux RB, Tsipouras P. (1995) Life expectancy in the Marfan syndrome. *Am J Cardiol*, 2: 157-60.
36. Kunzelman KS, Cochran RP. (1992) Stress/strain characteristics of porcine mitral valve tissue: parallel versus perpendicular collagen orientation. *J Card Surg*, 1: 71-8.
37. Sherratt MJ, Baldock C, Haston JL, Holmes DF, Jones CJ, Shuttleworth CA, Wess TJ, Kielty CM. (2003) Fibrillin microfibrils are stiff reinforcing fibres in compliant tissues. *J Mol Biol*, 1: 183-93.
38. Ng CM, Cheng A, Myers LA, Martinez-Murillo F, Jie C, Bedja D, Gabrielson KL, Hausladen JM, Mecham RP, Judge DP, Dietz HC. (2004) TGF-Bbeta-dependent pathogenesis of mitral valve prolapse in a mouse model of Marfan syndrome. *J Clin Invest*, 11: 1586-92.
39. Nistri S, Porciani MC, Attanasio M, Abbate R, Gensini GF, Pepe G. (2012) Association of Marfan syndrome and bicuspid aortic valve: frequency and outcome. *Int J Cardiol*, 2: 324-5.
40. Espinola-Zavaleta N, Iqbal FM, Nanda NC, Enriquez-Rodriguez E, Amezcua-Guerra LM, Bojalil-Parra R, Reyes PA, Soto ME. (2010) Echocardiographic study of a Mestizo-Mexican population with Marfan syndrome. *Echocardiography*, 8: 923-30.

41. Rybczynski M, Mir TS, Sheikhzadeh S, Bernhardt AM, Schad C, Treede H, Veldhoen S, Groene EF, Kuhne K, Koschyk D, Robinson PN, Berger J, Reichensperner H, Meinertz T, von Kodolitsch Y. (2010) Frequency and age-related course of mitral valve dysfunction in the Marfan syndrome. *Am J Cardiol*, 7: 1048-53.
42. Ekhomu O, Naheed ZJ. (2015) Aortic Involvement in Pediatric Marfan syndrome: A Review. *Pediatr Cardiol*, 5: 887-95.
43. Erbel R, Eggebrecht H. (2006) Aortic dimensions and the risk of dissection. *Heart*, 1: 137-42.
44. Tóth B. Keringési Rendszer. In: Röchlich P (szerk.), Szövettan. Semmelweis Orvostudományi Egyetem Képzéskutató, Oktatástechnológiai és Dokumentációs Központ, Budapest, 1999: 197-9.
45. Pereira L, Andrikopoulos K, Tian J, Lee SY, Keene DR, Ono R, Reinhardt DP, Sakai LY, Biery NJ, Bunton T, Dietz HC, Ramirez F. (1997) Targetting of the gene encoding fibrillin-1 recapitulates the vascular aspect of Marfan syndrome. *Nat Genet*, 2: 218-22.
46. Keane MG, Pyeritz RE. (2008) Medical management of Marfan syndrome. *Circulation*, 21: 2802-13.
47. Polos M, Kovacs A, Nemeth E, Merkely B. (2019) Acute thrombosis of the ascending aorta causing right ventricular failure: first manifestation of antiphospholipid syndrome. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2: 371-3.
48. Daily PO, Trueblood HW, Stinson EB, Wuerflein RD, Shumway NE. (1970) Management of acute aortic dissections. *Ann Thorac Surg*, 3: 237-47.
49. Goldfinger JZ, Halperin JL, Marin ML, Stewart AS, Eagle KA, Fuster V. (2014) Thoracic aortic aneurysm and dissection. *J Am Coll Cardiol*, 16: 1725-39.
50. Kulczycka L, Sysa-Jedrzejowska A, Robak E. (2010) Quality of life and satisfaction with life in SLE patients-the importance of clinical manifestations. *Clin Rheumatol*, 9: 991-7.
51. Sbolli M, Fiuzat M, Cani D, O'Connor CM. (2020) Depression and heart failure: the lonely comorbidity. *Eur J Heart Fail*, 11: 2007-17.
52. Patel N, Chakraborty S, Bandyopadhyay D, Amgai B, Hajra A, Atti V, Das A, Ghosh RK, Deedwania PC, Aronow WS, Lavie CJ, Di Tullio MR, Vaduganathan M,

- Fonarow GC. (2020) Association between depression and readmission of heart failure: A national representative database study. *Prog Cardiovasc Dis*, 5: 585-90.
53. Ruo B, Rumsfeld JS, Hlatky MA, Liu H, Browner WS, Whooley MA. (2003) Depressive symptoms and health-related quality of life: the Heart and Soul Study. *JAMA*, 2: 215-21.
54. Rutledge T, Reis VA, Linke SE, Greenberg BH, Mills PJ. (2006) Depression in heart failure a meta-analytic review of prevalence, intervention effects, and associations with clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol*, 8: 1527-37.
55. Nicholson A, Kuper H, Hemingway H. (2006) Depression as an aetiologic and prognostic factor in coronary heart disease: a meta-analysis of 6362 events among 146 538 participants in 54 observational studies. *Eur Heart J*, 23: 2763-74.
56. Slavich GM, Irwin MR. (2014) From stress to inflammation and major depressive disorder: a social signal transduction theory of depression. *Psychol Bull*, 3: 774-815.
57. Sanchez-Gonzalez MA, May RW, Koutnik AP, Kabbaj M, Fincham FD. (2013) Sympathetic vasomotor tone is associated with depressive symptoms in young females: a potential link between depression and cardiovascular disease. *Am J Hypertens*, 12: 1389-97.
58. Cohen BE, Edmondson D, Kronish IM. (2015) State of the Art Review: Depression, Stress, Anxiety, and Cardiovascular Disease. *Am J Hypertens*, 11: 1295-302.
59. Roest AM, Martens EJ, de Jonge P, Denollet J. (2010) Anxiety and risk of incident coronary heart disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*, 1: 38-46.
60. Tully PJ. (2017) Anxiety and Incident Cardiovascular Disease: Is the Jury Still Out? *Am J Cardiol*, 3: e21.
61. Antonogeorgos G, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Papageorgiou C, Chrysohoou C, Papadimitriou GN, Stefanadis C. (2012) Understanding the role of depression and anxiety on cardiovascular disease risk, using structural equation modeling; the mediating effect of the Mediterranean diet and physical activity: the ATTICA study. *Ann Epidemiol*, 9: 630-7.
62. Blumenthal JA, Lett HS, Babyak MA, White W, Smith PK, Mark DB, Jones R, Mathew JP, Newman MF, Investigators N. (2003) Depression as a risk factor for mortality after coronary artery bypass surgery. *Lancet*, 362: 604-9.

63. Székely A, Balog P, Benkő E, Breuer T, Székely J, Kertai MD, Horkay F, Kopp MS, Thayer JF. (2007) Anxiety predicts mortality and morbidity after coronary artery and valve surgery--a 4-year follow-up study. *Psychosom Med*, 7: 625-31.
64. Cserep Z, Losoncz E, Balog P, Szili-Torok T, Husz A, Juhasz B, Kertai MD, Gal J, Szekely A. (2012) The impact of preoperative anxiety and education level on long-term mortality after cardiac surgery. *J Cardiothorac Surg*: 86.
65. Cserep Z, Losoncz E, Malik A, Szekely A, Balog P, Kopp M. (2008) [Psychosocial factors determining life expectancy of patients undergoing open heart surgery]. *Orv Hetil*, 33: 1549-54.
66. Cserep Z, Balog P, Szekely J, Treszl A, Kopp MS, Thayer JF, Szekely A. (2010) Psychosocial factors and major adverse cardiac and cerebrovascular events after cardiac surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 5: 567-72.
67. Tully PJ, Baker RA, Knight JL. (2008) Anxiety and depression as risk factors for mortality after coronary artery bypass surgery. *J Psychosom Res*, 3: 285-90.
68. Gehi A, Haas D, Pipkin S, Whooley MA. (2005) Depression and medication adherence in outpatients with coronary heart disease: findings from the Heart and Soul Study. *Arch Intern Med*, 21: 2508-13.
69. Rafanelli C, Roncuzzi R, Milaneschi Y. (2006) Minor depression as a cardiac risk factor after coronary artery bypass surgery. *Psychosomatics*, 4: 289-95.
70. Tully PJ, Baker RA. (2012) Depression, anxiety, and cardiac morbidity outcomes after coronary artery bypass surgery: a contemporary and practical review. *J Geriatr Cardiol*, 2: 197-208.
71. Gokalp AL, Takkenberg JJM. (2019) Decision-Making in Thoracic Aortic Aneurysm Surgery-Clinician and Patient View. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 4: 638-42.
72. Velvin G, Bathen T, Rand-Hendriksen S, Geirdal AO. (2016) Satisfaction with life in adults with Marfan syndrome (MFS): associations with health-related consequences of MFS, pain, fatigue, and demographic factors. *Qual Life Res*, 7: 1779-90.
73. De Bie S, De Paepe A, Delvaux I, Davies S, Hennekam RC. (2004) Marfan syndrome in Europe. *Community Genet*, 4: 216-25.

74. Peters K, Apse K, Blackford A, McHugh B, Michalic D, Biesecker B. (2005) Living with Marfan syndrome: coping with stigma. *Clin Genet*, 1: 6-14.
75. Judge DP, Dietz HC. (2005) Marfan's syndrome. *Lancet*, 9501: 1965-76.
76. Song HK, Kindem M, Bavaria JE, Dietz HC, Milewicz DM, Devereux RB, Eagle KA, Maslen CL, Kroner BL, Pyeritz RE, Holmes KW, Weinsaft JW, Menashe V, Ravekes W, LeMaire SA, Genetically Triggered Thoracic Aortic A, Cardiovascular Conditions C. (2012) Long-term implications of emergency versus elective proximal aortic surgery in patients with Marfan syndrome in the Genetically Triggered Thoracic Aortic Aneurysms and Cardiovascular Conditions Consortium Registry. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2: 282-6.
77. Ghanta RK, Green SY, Price MD, Arredondo CC, Wainwright D, Preventza O, de la Cruz KI, Aftab M, LeMaire SA, Coselli JS. (2016) Midterm Survival and Quality of Life After Extent II Thoracoabdominal Aortic Repair in Marfan Syndrome. *Ann Thorac Surg*, 4: 1402-9; discussion 9.
78. Bentall H, De Bono A. (1968) A technique for complete replacement of the ascending aorta. *Thorax*, 4: 338-9.
79. Flynn CD, Tian DH, Wilson-Smith A, David T, Matalanis G, Misfeld M, Mastrobuoni S, El Khoury G, Yan TD. (2017) Systematic review and meta-analysis of surgical outcomes in Marfan patients undergoing aortic root surgery by composite-valve graft or valve sparing root replacement. *Ann Cardiothorac Surg*, 6: 570-81.
80. Benke K, Ágg B, Szabó L, Szilveszter B, Odler B, Pólos M, Cao C, Maurovich-Horvat P, Radovits T, Merkely B, Szabolcs Z. (2016) Bentall procedure: quarter century of clinical experiences of a single surgeon. *J Cardiothorac Surg*: 19.
81. Polos M, Stengl R, Sulea CM, Benke K, Bartha E, Ágg B, Koppanyi A, Hartyanszky I, Szekely A, Nemeth E, Kovacs A, Merkely B, Szabolcs Z. (2021) Changing strategies in aortic root reconstruction in Marfan syndrome. *Orv Hetil*, 18: 696-704.
82. Beckmann E, Martens A, Kruger H, Korte W, Kaufeld T, Stettinger A, Haverich A, Shrestha ML. (2021) Aortic valve-sparing root replacement with Tirone E. David's reimplantation technique: single-centre 25-year experience. *Eur J Cardiothorac Surg*, 60: 642-8.

83. Girdauskas E, Petersen J, Sachweh J, Kozlik-Feldmann R, Sinning C, Rickers C, von Kodolitsch Y, Reichenspurner H. (2018) Aortic valve repair in adult congenital heart disease. *Cardiovasc Diagn Ther*, 6: 789-98.
84. David TE, Feindel CM. (1992) An aortic valve-sparing operation for patients with aortic incompetence and aneurysm of the ascending aorta. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 4: 617-21; discussion 22.
85. Yacoub MH, Gehle P, Chandrasekaran V, Birks EJ, Child A, Radley-Smith R. (1998) Late results of a valve-preserving operation in patients with aneurysms of the ascending aorta and root. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 5: 1080-90.
86. Youssefi P, El-Hamamsy I, Lansac E. (2019) Rationale for aortic annuloplasty to standardise aortic valve repair. *Ann Cardiothorac Surg*, 3: 322-30.
87. Schneider U, Aicher D, Miura Y, Schafers HJ. (2016) Suture Annuloplasty in Aortic Valve Repair. *Ann Thorac Surg*, 2: 783-5.
88. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Di Bartolomeo R, Eggebrecht H, Evangelista A, Falk V, Frank H, Gaemperli O, Grabenwoger M, Haverich A, Iung B, Manolis AJ, Meijboom F, Nienaber CA, Roffi M, Rousseau H, Sechtem U, Sirnes PA, von Allmen RS, Vrints CJ, Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego do spraw rozpoznawania i leczenia chorob a. (2014) [2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases]. *Kardiol Pol*, 12: 1169-252.
89. Polos M, Sulea CM, Benke K, Agg B, Kovacs A, Hartyanszky I, Merkely B, Schafers HJ, Szabolcs Z. (2020) Giant unruptured sinus of Valsalva aneurysm successfully managed with valve-sparing procedure - a case report. *J Cardiothorac Surg*, 1: 6.
90. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, Bersin RM, Carr VF, Casey DE, Jr., Eagle KA, Hermann LK, Isselbacher EM, Kazerooni EA, Kouchoukos NT, Lytle BW, Milewicz DM, Reich DL, Sen S, Shinn JA, Svensson LG, Williams DM, American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice G, American Association for Thoracic S, American College of R, American Stroke A, Society of Cardiovascular A, Society for Cardiovascular A, Interventions, Society of Interventional R, Society of Thoracic S, Society for Vascular M. (2010) 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM guidelines for the diagnosis and management of patients with Thoracic Aortic Disease: a report of the American

College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. *Circulation*, 13: e266-369.

91. Esaki J, Leshnower BG, Binongo JN, Lasanajak Y, McPherson L, Halkos ME, Guyton RA, Chen EP. (2016) The David V Valve-Sparing Root Replacement Provides Improved Survival Compared With Mechanical Valve-conduits in the Treatment of Young Patients With Aortic Root Pathology. *Ann Thorac Surg*, 5: 1522-30.
92. Marom G, Haj-Ali R, Rosenfeld M, Schafers HJ, Raanani E. (2013) Aortic root numeric model: correlation between intraoperative effective height and diastolic coaptation. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1: 303-4.
93. Kuniyama T, Aicher D, Rodioncheva S, Asano M, Tochi M, Sata F, Schafers HJ. (2012) Outcomes after valve-preserving root surgery for patients with Marfan syndrome. *J Heart Valve Dis*, 5: 615-22.
94. Birks EJ, Webb C, Child A, Radley-Smith R, Yacoub MH. (1999) Early and long-term results of a valve-sparing operation for Marfan syndrome. *Circulation*, 19 Suppl: II29-35.
95. Miller DC. (2003) Valve-sparing aortic root replacement in patients with the Marfan syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 4: 773-8.
96. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, Iung B, Lancellotti P, Lansac E, Rodriguez Muñoz D, Rosenhek R, Sjögren J, Tornos Mas P, Vahanian A, Walther T, Wendler O, Windecker S, Zamorano JL, Group ESC. (2017) 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*, 36: 2739-91.
97. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, Bersin RM, Carr VF, Casey DE, Jr., Eagle KA, Hermann LK, Isselbacher EM, Kazerooni EA, Kouchoukos NT, Lytle BW, Milewicz DM, Reich DL, Sen S, Shinn JA, Svensson LG, Williams DM, American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. (2014) 2014 AHA/ACC/AATS/ASCA/ASEA/ASNC/ATS/STP Guidelines for the management of aortic disease: a guideline of the American College of Cardiology/American Heart Association. *Circulation*, 129: e37-102.

Interventional R, Society of Thoracic S, Society for Vascular M. (2010) 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM Guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease: Executive summary: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. *Anesth Analg*, 2: 279-315.

98. Agg B, Benke K, Szilveszter B, Polos M, Daroczi L, Odler B, Nagy ZB, Tarr F, Merkely B, Szabolcs Z. (2014) Possible extracardiac predictors of aortic dissection in Marfan syndrome. *BMC Cardiovasc Disord*, 14: 47.

99. Kunihara T, Arimura S, Sata F, Giebels C, Schneider U, Schafers HJ. (2018) Aortic annulus does not dilate over time after aortic root remodeling with or without annuloplasty. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 3: 885-94 e3.

100. Schneider U, Ehrlich T, Karliova I, Giebels C, Schafers HJ. (2017) Valve-sparing aortic root replacement in patients with Marfan syndrome-the Homburg experience. *Ann Cardiothorac Surg*, 6: 697-703.

101. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. (1975) "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*, 3: 189-98.

102. Crum RM, Anthony JC, Bassett SS, Folstein MF. (1993) Population-based norms for the Mini-Mental State Examination by age and educational level. *JAMA*, 18: 2386-91.

103. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. (1961) An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*: 561-71.

104. Kopp MS, Falger PR, Appels A, Szedmák S. (1998) Depressive symptomatology and vital exhaustion are differentially related to behavioral risk factors for coronary artery disease. *Psychosom Med*, 6: 752-8.

105. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB. (1999) Validation and utility of a self-report version of PRIME-MD: the PHQ primary care study. Primary Care Evaluation of Mental Disorders. Patient Health Questionnaire. *JAMA*, 18: 1737-44.

106. Devins GM. (1994) Illness intrusiveness and the psychosocial impact of lifestyle disruptions in chronic life-threatening disease. *Adv Ren Replace Ther*, 3: 251-63.
107. A. CR. (1987) Stress-Moderating Effects: Social Support in the Context of Gender and Locus of Control. *Personality and Social Psychology Bulletin*, 1: 5-17.
108. Enomoto K, Adachi T, Yamada K, Inoue D, Nakanishi M, Nishigami T, Shibata M. (2018) Reliability and validity of the Athens Insomnia Scale in chronic pain patients. *J Pain Res*, 11: 793-801.
109. Soldatos CR, Dikeos DG, Paparrigopoulos TJ. (2003) The diagnostic validity of the Athens Insomnia Scale. *J Psychosom Res*, 3: 263-7.
110. Soldatos CR, Dikeos DG, Paparrigopoulos TJ. (2000) Athens Insomnia Scale: validation of an instrument based on ICD-10 criteria. *J Psychosom Res*, 6: 555-60.
111. Diener E, Emmons RA, Larsen RJ, Griffin S. (1985) The Satisfaction With Life Scale. *J Pers Assess*, 1: 71-5.
112. Perrig-Chiello P, Perrig WJ, Uebelbacher A, Stahelin HB. (2006) Impact of physical and psychological resources on functional autonomy in old age. *Psychol Health Med*, 4: 470-82.
113. Perczel DF, Rozsa S, Kopp M. (2007) [An investigation of the short version of the Beck Hopelessness Scale in a national representative survey in Hungary]. *Psychiatr Hung*, 5: 375-89.
114. Grob A. (1995) Subjective well-being and significant life-events across the life span. *Swiss Journal of Psychology / Schweizerische Zeitschrift für Psychologie / Revue Suisse de Psychologie*, 1: 3-18.
115. Burgstaller JM, Held U, Mosbahi S, Stak D, Steurer J, Eckstein F, Berdajs DA. (2018) A systemic review and meta-analysis: long-term results of the Bentall versus the David procedure in patients with Marfan syndrome. *Eur J Cardiothorac Surg*, 3: 411-9.
116. de Beaufort HWL, Trimarchi S, Korach A, Di Eusanio M, Gilon D, Montgomery DG, Evangelista A, Braverman AC, Chen EP, Isselbacher EM, Gleason TG, De Vincentiis C, Sundt TM, Patel HJ, Eagle KA. (2017) Aortic dissection in patients with Marfan syndrome based on the IRAD data. *Ann Cardiothorac Surg*, 6: 633-41.
117. Murdoch JL, Walker BA, Halpern BL, Kuzma JW, McKusick VA. (1972) Life expectancy and causes of death in the Marfan syndrome. *N Engl J Med*, 15: 804-8.

118. Saeyeldin A, Zafar MA, Velasquez CA, Ip K, Gryaznov A, Brownstein AJ, Li Y, Rizzo JA, Erben Y, Ziganshin BA, Elefteriades JA. (2017) Natural history of aortic root aneurysms in Marfan syndrome. *Ann Cardiothorac Surg*, 6: 625-32.
119. Seo EJ, Hong J, Lee HJ, Son YJ. (2021) Perioperative risk factors for new-onset postoperative atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting: a systematic review. *BMC Cardiovasc Disord*, 1: 418.
120. Coselli JS, Volguina IV, LeMaire SA, Sundt TM, Connolly HM, Stephens EH, Schaff HV, Milewicz DM, Vricella LA, Dietz HC, Minard CG, Miller DC, Aortic Valve Operative Outcomes in Marfan Patients Study G. (2014) Early and 1-year outcomes of aortic root surgery in patients with Marfan syndrome: a prospective, multicenter, comparative study. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 6: 1758-66, 67 e1-4.
121. Fleischer KJ, Nousari HC, Anhalt GJ, Stone CD, Laschinger JC. (1997) Immunohistochemical abnormalities of fibrillin in cardiovascular tissues in Marfan's syndrome. *Ann Thorac Surg*, 4: 1012-7.
122. Benedetto U, Melina G, Takkenberg JJ, Roscitano A, Angeloni E, Sinatra R. (2011) Surgical management of aortic root disease in Marfan syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Heart*, 12: 955-8.
123. Shrestha M, Baraki H, Maeding I, Fitzner S, Sarikouch S, Khaladj N, Hagl C, Haverich A. (2012) Long-term results after aortic valve-sparing operation (David I). *Eur J Cardiothorac Surg*, 1: 56-61; discussion -2.
124. Nicolo F, Romeo F, Lio A, Bovio E, Scafuri A, Bassano C, Polisca P, Pellegrino A, Nardi P, Chiariello L, Ruvolo G. (2017) Long-Term Results of Aortic Root Surgery in Marfan Syndrome Patients: A Single-Center Experience. *J Heart Valve Dis*, 4: 397-404.
125. Vallabhajosyula P, Szeto WY, Habertheuer A, Komlo C, Milewski RK, McCarthy F, Desai ND, Bavaria JE. (2016) Bicuspid Aortic Insufficiency With Aortic Root Aneurysm: Root Reimplantation Versus Bentall Root Replacement. *Ann Thorac Surg*, 4: 1221-8.
126. Price J, Magruder JT, Young A, Grimm JC, Patel ND, Alejo D, Dietz HC, Vricella LA, Cameron DE. (2016) Long-term outcomes of aortic root operations for Marfan syndrome: A comparison of Bentall versus aortic valve-sparing procedures. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2: 330-6.

127. Speed TJ, Mathur VA, Hand M, Christensen B, Sponseller PD, Williams KA, Campbell CM. (2017) Characterization of pain, disability, and psychological burden in Marfan syndrome. *Am J Med Genet A*, 2: 315-23.
128. Van Tongerloo A, De Paepe A. (1998) Psychosocial adaptation in adolescents and young adults with Marfan syndrome: an exploratory study. *J Med Genet*, 5: 405-9.
129. Rybczynski M, Koschyk D, Karameier A, Gessler N, Sheikhzadeh S, Bernhardt AM, Habermann CR, Treede H, Berger J, Robinson PN, Meinertz T, von Kodolitsch Y. (2010) Frequency of sleep apnea in adults with the Marfan syndrome. *Am J Cardiol*, 12: 1836-41.
130. Kohler M, Blair E, Risby P, Nickol AH, Wordsworth P, Forfar C, Stradling JR. (2009) The prevalence of obstructive sleep apnoea and its association with aortic dilatation in Marfan's syndrome. *Thorax*, 2: 162-6.
131. Sampol G, Romero O, Salas A, Tovar JL, Lloberes P, Sagales T, Evangelista A. (2003) Obstructive sleep apnea and thoracic aorta dissection. *Am J Respir Crit Care Med*, 12: 1528-31.
132. Fusar-Poli P, Klersy C, Stramesi F, Callegari A, Arbustini E, Politi P. (2008) Determinants of quality of life in Marfan syndrome. *Psychosomatics*, 3: 243-8.
133. Baeza-Velasco C, Pailhez G, Bulbena A, Baghdadli A. (2015) Joint hypermobility and the heritable disorders of connective tissue: clinical and empirical evidence of links with psychiatry. *Gen Hosp Psychiatry*, 1: 24-30.
134. Mercuro G, Carpiniello B, Ruscazio M, Zoncu S, Montisci R, Rudas N, Cherchi A. (1997) Association between psychiatric disorders and Marfan's syndrome in a large Sardinian family with a high prevalence of cardiac abnormalities. *Clin Cardiol*, 3: 243-5.
135. Wanson L, Godfroid IO. (2002) Psychiatric symptoms and Marfan: part of the syndrome or incidental to it? *World J Biol Psychiatry*, 4: 229-30.

10. Saját publikációk jegyzéke

10.1. A disszertációhoz kapcsolódó publikációk

Pólos M, Stengl R, Şulea CM, Benke K, Bartha E, Ágg B, Koppányi Á, Hartyánszky I, Székely A, Németh E, Kovács A, Merkely B, Szabolcs Z. Stratégiai szemléletváltás a Marfan-szindrómás betegeken végzett aortagyök-rekonstrukciókban Orv Hetil. 2021; 162(18): 696–704.

Pólos M, Benke K, Ágg B, Stengl R, Szabó A, Nagy A, Ruskó B, Hedberg J, Radovits T, Susánszky E, Merkely B, Székely A, Szabolcs Z. Psychological factors affecting Marfan syndrome patients with or without cardiac surgery. Ann Palliat Med. 2020;9(5):3007-17.

Benke K, Ágg B, Pólos M, Sayour AA, Radovits T, Bartha E, Nagy P, Rákoczi B, Koller A, Szokolai V, Hedberg J, Merkely B, Nagy ZB, Szabolcs Z. The effects of acute and elective cardiac surgery on the anxiety traits of patients with Marfan syndrome. BMC Psychiatry. 2017;17(1):253.

Pólos M, Kovács A, Németh E, Merkely B. Acute thrombosis of the ascending aorta causing right ventricular failure: first manifestation of antiphospholipid syndrome. Eur J Cardiothorac Surg. 2019;55(2):371-3.

Pólos M, Sulea CM, Benke K, Ágg B, Kovács A, Hartyánszky I, Merkely B, Schäfers HJ, Szabolcs Z. Giant unruptured sinus of Valsalva aneurysm successfully managed with valve-sparing procedure - a case report. J Cardiothorac Surg. 2020;15(1):6.

10.2. A disszertációtól független közlemények

Stengl R, Ágg B, Pólos M, Mátyás G, Szabó G, Merkely B, Radovits T, Szabolcs Z, Benke K Potential predictors of severe cardiovascular involvement in Marfan syndrome: the emphasized role of genotype-phenotype correlations in improving risk stratification-a literature review Orphanet J Rare Dis. 2021 May 31;16(1):245.

Pólos M, Koppányi Á, Benke K, Daróczi L, Oláh A, Heltai K, Kiss E, Fintha A, Nagy B, Hartyánszky I, Lakatos B, Kovács A, Merkely B, Szabolcs Z. Behçet's disease: successful aortic root reconstruction in severely dilated aortoventricular junction after aortic valve

replacement with novel surgical method - case report. *J Cardiothorac Surg.* 2021 Apr 15;16(1):85

Pólos M, Domokos D, Şulea CM, Benke K, Csikós G, Nagy A, Skoda R, Szabó A, Merkel E, Hartyánszky I, Szabolcs Z, Merkely B, Becker D. Needle in the heart: a rare case of cardiac tamponade caused by a migrated foreign body and mimicking ST segment elevation myocardial infarction. *BMC Cardiovasc Disord.* 2021 Mar 17;21(1):143

Stengl R, Bors A, Ágg B, Pólos M, Mátyás G, Molnár MJ, Fekete B, Csaban D, Andrikovics H, Merkely B, Radovits T, Szabolcs Z, Benke K. Optimising the mutation screening strategy in Marfan syndrome and identifying genotypes with more severe aortic involvement. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(1):290.

Sayour AA, Oláh A, Ruppert M, Barta BA, Horváth EM, Benke K, Polos M, Hartyanszky I, Merkely B, Radovits T. Characterization of left ventricular myocardial sodium-glucose cotransporter 1 expression in patients with end-stage heart failure. *Cardiovasc Diabetol.* 2020;19(1):159.

Nagy A, Holndonner-Kirst E, Eke C, Szécsi B, Szabó A, Plamondon MJ, Fazekas L, Pólos M, Benke K, Szabolcs Z, Hartyánszky I, Merkely B, Gál J, Székely A. Perioperative Low Tetraiodothyronine Levels and Adverse Outcomes After Heart Transplantation: A Retrospective, Observational Study. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2020;34(10):2648-54.

Nagy A, Holndonner-Kirst E, Eke C, Kertai MD, Fazekas L, Benke K, Pólos M, Szabolcs Z, Hartyánszky I, Gál J, Merkely B, Székely A. Model for end-stage liver disease scores in veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation. *Int J Artif Organs.* 2020;43(10):684-91.

Ágg B, Szilveszter B, Daradics N, Benke K, Stengl R, Kolossváry M, Pólos M, Radovits T, Ferdinándy P, Merkely B, Maurovich-Horvát P, Szabolcs Z. Increased visceral arterial tortuosity in Marfan syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(1):91.

Fazekas L, Ghimessy A, Gieszer B, Radechky P, Mészáros L, Torok K, Bogyó L, Hartyánszky I, Pólos M, Daróczi L, Agócs L, Kocsis A, Bartók T, Dancs T, Tóth KK, Schonauer N, Madurka I, Elek J, Döme B, Rényi-Vámos F, Lang G, Farkas A. Lung Transplantation in Hungary From Cardiac Surgeons' Perspective. *Transplant Proc.* 2019;51(4):1263-7.

Hartyánszky I, Koppányi A, Szabolcs Z, Horkay F, Fazekas L, Hüttl T, Pólos M, Daróczi L, Kőszegi A, Benke K, Tóth R, Kovács P, Barabás JI, Németh E, Édes IF, Merkely B. [The Semmelweis University extracorporeal membrane oxygenation program - 5 years' results and perspectives]. *Orv Hetil.* 2018;159(46):1876-81.

Hartyánszky I, Horkay F, Hüttl T, Fazekas L, Pólos M, Daróczi L, Heltai K, Sax B, Becker D, Németh E, Merkely B, Szabolcs Z. [Evolution of the Hungarian adult heart transplantation program]. *Orv Hetil.* 2018;159(46):1869-75.

Benke K, Agg B, Meienberg J, Kopps AM, Fattorini N, Stengl R, Daradics N, Pólos M, Bors A, Radovits T, Merkely B, De Backer J, Szabolcs Z, Mátyás G. Hungarian Marfan family with large FBN1 deletion calls attention to copy number variation detection in the current NGS era. *J Thorac Dis.* 2018;10(4):2456-60.

Barabás JI, Pólos M, Daróczi L, Hüttl T, Benke K, Horkay F, Szabolcs Z, Hartyánszky I. [Computer-assisted decision-making in cardiac surgery: from 3D preoperative planning to computational fluid dynamics in the design of surgical procedures]. *Magy Seb.* 2018;71(3):117-25.

Czibalmos Cs, Csecs I, Polos M, Bartha E, Szűcs N, Tóth A, Maurovich-Horvát P, Becker D, Sági Z, Szabolcs Z, Merkely B, Vágó H. Uncommon presentation of a rare tumour - incidental finding in an asymptomatic patient: case report and comprehensive review of the literature on intrapericardial solitary fibrous tumours. *BMC Cancer.* 2017;17(1):612.

Benke K, Barabás JI, Daróczi L, Sayour AA, Szilveszter B, Polos M, Lux A, Székely A, Radovits T, Hartyánszky I, Merkely B, Szabolcs Z. Routine aortic valve replacement followed by a myriad of complications: role of 3D printing in a difficult cardiac surgical case. *J Thorac Dis.* 2017;9(11):E1021-E4.

Szentmihályi I, Barabás JI, Bali A, Kapus G, Tamás Cs, Sax B, Németh E, Pólos M, Daróczi L, Kőszegi A, Cao C, Benke K, Kovács PB, Fazekas L, Szabolcs Z, Merkely B, Hartyánszky I. [Heart transplantation and long-term lvad support cost-effectiveness model]. *Magy Seb.* 2016;69(4):186-93.

Benke K, Agg B, Szabó L, Szilveszter B, Odler B, Polos M, Cao C, Maurovich-Horvát P, Radovits T, Merkely B, Szabolcs Z. Bentall procedure: quarter century of clinical experiences of a single surgeon. *J Cardiothorac Surg.* 2016;11:19.

Fazekas L, Sax B, Hartyánszky I, Pólos M, Horkay F, Varga T, Rác K, Németh E, Székely A, Paulovich E, Heltai K, Zima E, Szabolcs Z, Merkely B. [Mechanical circulatory support saves lives -- three years' experience of the newly established assist device program at Semmelweis University, Budapest, Hungary]. *Orv Hetil.* 2015;156(13):521-7.

Benke K, Agg B, Mátyás G, Szokolai V, Harsányi G, Szilveszter B, Odler B, Polos M, Maurovich-Horvát P, Radovits T, Merkely B, Nagy ZB, Szabolcs Z. Gene polymorphisms as risk factors for predicting the cardiovascular manifestations in Marfan syndrome. Role of folic acid metabolism enzyme gene polymorphisms in Marfan syndrome. *Thromb Haemost.* 2015;114(4):748-56.

Pólos M, Szabolcs Z, Apor A, Édes I, Paulovich E, Merkely B. Successful surgical treatment of an acute type-A aortic dissection complicated with pericardial tamponade and ST-segment elevation . Case report. *Orv Hetil.* 2014;155(44):1763-7.

Hartyánszky I, Tóth A, Berta B, Polos M, Veres G, Merkely B, Szabolcs Z, Pepper J. Personalized surgical repair of left ventricular aneurysm with computer-assisted ventricular engineering. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2014;19(5):801-6; discussion 6.

Ágg B, Benke K, Szilveszter B, Pólos M, Daróczi L, Odler B, Nagy ZB, Tarr F, Merkely B, Szabolcs Z. Possible extracardiac predictors of aortic dissection in Marfan syndrome. *BMC Cardiovasc Disord.* 2014;14:47.

Benke K, Agg B, Szilveszter B, Tarr F, Nagy ZB, Pólos M, Daróczi L, Merkely B, Szabolcs Z. The role of transforming growth factor-beta in Marfan syndrome. *Cardiol J.* 2013;20(3):227-34.

Oláh Z, Szabolcs Z, Hüttl K, Pólos M, Rényi-Vámos F, Széphelyi K, Sóttonyi P, Acsády G. [Hybrid repair for a ruptured aortic arch and descending aortic aneurysm in a kidney-transplanted patient]. *Magy Seb.* 2012;65(4):230-3.

Nagy N, Bíró E, Takács A, Pólos M, Magyar A, Oláh I. Peripheral blood fibrocytes contribute to the formation of the avian spleen. *Dev Dyn.* 2005;232(1):55-66.

11. Köszönetnyilvánítás

Szeretnék köszönetet mondani témavezetőmnek, Prof. Dr. Szabolcs Zoltánnak, aki türelmet és energiát nem kímélve irányította szívsebészeti szakmai fejlődésemet, valamint fáradhatatlan kutatómunkájába bevonva támogatta tudományos fejlődésemet.

Köszönettel tartozom Dr. Benke Kálmánnak és a Marfan Kutatócsoportnak, Dr. Ágg Bencének, Dr. Bartha Elektrának, Dr. Stengl Rolandnak, akik Szabolcs Professzor Úr irányításával a magyarországi Marfan kutatást nemzetközi szintre emelték és mindig mindenben segítségemre voltak.

Köszönettel tartozom Székely Andrea Professzor Asszonynak és Dr. Szabó Andrásnak, a pszichológiai kutatásunkban nyújtott magas színvonalú együttműködésért, tanácsaiért, munkájáért és segítségéért.

Köszönöm Prof. Dr. Merkely Bélának, hogy anyagi és erkölcsi támogatást adott a kutatási projektjeim kivitelezéséhez és felhívta a figyelmemet, hogy a sebészet mellett a kutatásra is megfelelő hangsúlyt fektessek.

Köszönet illeti a Semmelweis Egyetem Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika Kardiológiai és Szívsebészeti Tanszékén dolgozó valamennyi Kollégámat, hogy segítettek kutatásom technikai kivitelezésében. Továbbá köszönetet mondok a Semmelweis Egyetem Doktori Iskolájának a képzésem megvalósulásáért.

Hálával tartozom a Magyar Marfan Alapítvány munkatársainak, továbbá nem utolsósorban a segítőkész Marfan-szindrómás betegeinknek, akik szorosan együttműködtek velünk és hozzájárultak kutatásunk alanyaiként annak megvalósításához.

Végül, köszönöm Feleségemnek odaadó támogatását a cikkek és disszertáció elkészítésében és köszönöm egész Családomnak, akik szerető és nyugodt környezetet biztosítottak számomra, melyben munkám mellett a tudományos aktivitásra is lehetőségem nyílt.