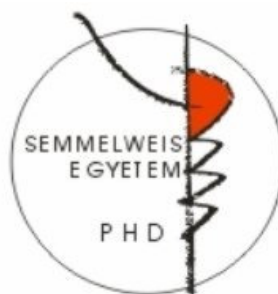


Környezeti és genetikai tényezők szerepe a kardiovaszkuláris megbetegedésekben és halálozásban

Doktori tézisek

Dr. Marcsa Boglárka

Semmelweis Egyetem
Klinikai orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Törő Klára, Ph.D., egyetemi docens

Hivatalos bírálók: Dr. Tőkés Anna-Mária, Ph.D., tudományos főmunkatárs
Dr. Ungváry György, az MTA doktora, egyetemi tanár

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Hosszúfalusi Nóra, Ph.D., egyetemi docens
Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Iványi Zsolt, Ph.D., egyetemi docens
Dr. Jäckel Márta, Ph.D., osztályvezető főorvos

Budapest

2016

Bevezetés

Az időjárási tényezők az ember pszichés és fizikai állapotát alapvetően meghatározzák. Az éghajlatváltozás következményei nemcsak társadalmi-gazdasági szinten válnak korunk meghatározó tényezőjévé, hanem az emberi életre, egészségre, betegségek kialakulására is igen nagy hatással vannak.

A szív és érrendszeri megbetegedések Európában is vezető haláloknak tekinthetők, ahol évente közel 4 millió kardiovaszkuláris okú haláleset történik. Az összhalálozás csaknem fele (47%; 1.9 millió) kardiovaszkuláris eredetű (52% nők, 42% férfiak), a leggyakrabban megjelenő kórképek a koszorúér betegség és a sztrók. A koronária betegség önmagában a leggyakoribb haláloknak számít Európában, évi 1,8 millió halálessel. Mindkét nemből minden ötödik ember koszorúér betegség következtében hal meg. A nők közötti halálozás több mint 50%-áért a kardiovaszkuláris megbetegedések felelősek, különösen igaz ez a közép-kelet európai országokra. A 65 év alatti korosztályban Európa szerte vezető halálokok a kardiovaszkuláris megbetegedések, földrajzi-, gazdasági különbségek azonban megfigyelhetők. A nyugat európai országokban a koszorúér betegség halálozási rátái csökkentek az elmúlt 30 év alatt.

A környezetmeteorológiai tényezők hatásai és a kardiovaszkuláris halálozás összefüggéseinek vizsgálata különböző módszerekkel történhet, úgymint epidemiológiai vizsgálatokkal, vagy a patomorfológiai változások elemzésével. Az időjárási tényezők és a kardiovaszkuláris mortalitás közötti kapcsolat mára már általánosan elfogadott, és a kardiovaszkuláris betegségek genetikai háttere egyre jobban feltérképezetté válik. Ugyanakkor még nincsenek arra vonatkozó bizonyító értékű vizsgálatok, hogy összefüggés lenne az időjárási tényezők változására adott szervezeti válaszreakciók és a kardiovaszkuláris betegségek genetikai háttere között. Tekintettel az éghajlatváltozás hatásainak jelentőségére, a jövő orvosmeteorológiai kutatásának fontos célkitűzése lehet a klímaadaptáció és a genetikai tényezők közötti összefüggés igazolása.

Környezet-meteorológiai faktorokkal kapcsolatos halálesetek megoszlása Európában - Környezeti balesetek

A környezeti katasztrófák gyakorisága, intenzitása és időtartama 1920 óta folyamatos növekedést mutat. Az utóbbi időben a klíma katasztrófák, valamint a szélsőséges időjárási események, mint a földrengések, cunamik, hóhullámok, fertőző betegségek, víz- és élelmiszer-eredetű megbetegedések és a légszennyezés fontos tényezőivé váltak éghajlatváltozás okozta halálozásnak.

Célkitűzések

A kutatás célja volt, hogy bemutassa a környezet-meteorológiai faktorokkal összefüggésbe hozható halálesetek megoszlását európai országokban, megvizsgálja a hideg és meleg klímájú területek közötti különbségeket és rávilágítson a környezet befolyásoló szerepére a baleseti halálozásban.

Anyag és módszerek

Halálozási adatokat gyűjtöttünk a World Health Organization (WHO) Európai Részletes Halálozási Adatbázisából 32 európai országból (ahol az adatok elérhetőek voltak), melyek a 2000 és 2011 közötti periódusból származtak. A Betegségek Nemzetközi Osztályozásának (BNO) tizedik változatát használtuk a halál okának meghatározásánál. Az begyűjtött adatok összesítve tartalmazzák mindkét nem és minden korcsoport adatait évekre és országokra lebontva. A vizsgálati anyagot két csoportra osztottuk fel: 1. természetes halál csoport, 2. rendkívüli halál csoport (baleset, öngyilkosság, gyilkosság). A vizsgálat során bevezettük a “környezeti baleset” fogalmát, azokra az esetekre, melyekben különböző környezet-meteorológiai faktorok miatt következett be a halál.

A környezeti balesetek előfordulási arányát összehasonlítottuk az összes haláleset előfordulási arányával (teljes halálozás), a természetes eredetű halálesetek előfordulási arányával és a rendkívüli halálesetek előfordulási arányával. A baleset csoport nem környezeti eredetű haláleseteit (közlekedési balesetek, véletlen esés / ütődés / állat harapás, nem szándékos mérgezés, stb.) is külön összegyűjtöttük és szintén összevetettük a környezeti balesetek csoport adataival. Megvizsgáltuk a leggyakoribb környezeti baleseti halálokokat összesítve az

országokban és megvizsgáltuk a hideg és a meleg éghajlatú régiók között fennálló különbségeket.

Eredmények

Összesen 51 578 325 (49 004 334 /95,01% természetes; 2 573 991 /4,99% rendkívüli) halálesetet gyűjtöttünk össze a kiválasztott 32 európai országból a 2000 és 2011 közötti periódusból. A legtöbb országban (No 21) a környezeti balesetek előfordulási aránya az összhalálozáshoz képest meghaladta a gyilkosságok előfordulási arányát, kivéve Dániában és Írországbán, ahol közel egyenlő arányban fordultak elő, illetve Belgiumban, Németországban, Olaszországban, Luxemburgban, Hollandiában, Portugáliában, Szerbiában, Spanyolországban és Macedóniában, ahol arányuk kisebb volt. A vizsgált periódus alatt a rendkívüli halálesetek közül 80 195 (3,12%) eset volt a környezeti baleset csoportba sorolható, 1 767 841 (68,68%) tartozott az egyéb balesetek közé, 664 093 (25,8%) volt öngyilkosság és 61 862 (2,4%) gyilkosság. A WHO adatbázisa alapján összesen 1 848 036 haláleset tartozott a baleseti halál kategóriába, ami az összes rendkívüli haláleset 71,80%-át teszi ki. A rendkívüli halálesetek közül a környezeti balesetek legmagasabb arányban Észtországban (10,87%), Lettországbán (11,08%) és Litvániában (12,23%) fordultak elő, legalacsonyabb arányban pedig Hollandiában (0,68%). Az egyéb balesetek aránya a rendkívüli halálesetekhez képest Cipruson (82,98%), Olaszországban (78,2%) és az Egyesült Királyságban (75,49%) volt a legmagasabb.

A környezeti balesetek és az egyéb balesetek arányának összehasonlítása során megállapítottuk, hogy a 80 195 környezeti baleset az összes baleset 4,34%-át alkotta ezalatt a 11 éves periódus alatt. Megnéztük a halálos környezeti balesetek rendkívüli halálesetekhez viszonyított arányának tendenciája, illetve a teljes halálozáshoz viszonyított arányának tendenciáját 2000 és 2010 között. Növekvő tendencia volt megfigyelhető 2000 és 2004 között, majd a számok csökkenni kezdenek a 2005-ös évtől. A legalacsonyabb arány 2008-ban és 2009-ben volt megfigyelhető, 2010-től a tendencia ismét növekedést mutatott.

A vizsgált halálokokat tekintve a kihülés volt a leggyakoribb halálhoz vezető környezeti baleset (43,02% a környezeti balesetek közül, 1,34% a rendkívüli halálesetek közül), melyet a vízbefulladás természetes vízben követett (33,97% a környezeti balesetek közül, 1,06% a rendkívüli halálesetek közül). A legkevesebb haláleset a környezeti baleseteken belül vulkán kitörés miatt (kevesebb, mint 0,01%), napsugárzás által okozta ártalom miatt (0,08%), árvíz (0,13%), illetve elemi csapás jellegű vihar (0,14%) miatt következett be.

Figyelemre méltó megállapítás, hogy a kihüléssel kapcsolatos esetek nagyobb számban fordultak elő a közép-kelet-európai országokban, például Romániában, Magyarországon, a Balti államokban, mint az északi területeken, Norvégiában, Svédországban vagy Dániában. A közép- és kelet-európai országokban a kihülés az összes haláleset 0,09-0,81%-át tette ki, az északi területeken ez az arány 0,02-0,05%, a déli területeken 0,01-0,02% volt. A kihülés, mint környezeti baleset a Balti országokban fordult elő legnagyobb arányban, ami az összhalálozáshoz viszonyítva Észtországban volt a legmagasabb, ahol a teljes mortalitás 0,81%-át tette ki. A déli területeken, mint Spanyolországban, Portugáliában, Olaszországban a kihülések előfordulási aránya közelítőleg megegyezett az északi területeken előfordulóval.

A meleg ártalmak a környezeti balesetek 4,36%-át alkották. Mint ahogy az várható, a déli fekvésű országokban jelentősen több halálesetet regisztráltak meleg ártalmakkal kapcsolatban (Spanyolország: 495 eset, Olaszország: 205 eset, Portugália: 33 eset), mint a legészakibb területeken (Svédország: 9 eset, Norvégia: 8 eset, Finnország: 5 eset).

Következtetések

Adatainkból megállapítottuk, hogy a leggyakoribb környezeti és meteorológiai jelenségekkel összefüggő halálokok, a vizsgált országok adatait összesítve a kihülés és a vízbe fulladás voltak. A kihüléssel kapcsolatos esetek legnagyobb számban a közép-kelet-európai országokban fordultak elő; a déli területeken a kihülések előfordulási aránya közelítőleg megegyezett az északi területeken előfordulóval. 32 európai ország halálozási adatait tartalmazó adatbázisunk értékelése után úgy gondoljuk, létezik egy alcsoport, melyre használhatjuk a “környezeti balesetek” kifejezést, elválasztva a többi balesettől. A globális éghajlatváltozás és a meteorológiai jelenségek szerepének vizsgálata a halálesetek bekövetkezésében egyre gyakoribb, de a környezeti tényezők miatt bekövetkező halálesetek tanulmányozása során sem hagyhatjuk figyelmen kívül a kapcsolódó társadalmi- és gazdasági befolyásoló tényezőket. A környezeti kockázati tényezők vizsgálata fontos, hogy megfelelő stratégiákat tudjunk kidolgozni a globális környezeti változások kezelésére.

A törvényszéki orvostani esetek között előforduló szív- és érrendszeri halálozás jellemzői Budapesten, Vilniusban és Tallinnban

Európában a szív- és érrendszeri halálozás a középkorú lakosság körében az egyik vezető halálok. Számos tanulmány igazolta, hogy a szív- és érrendszeri halálozás jellegzetes szezonális eloszlást mutat, valamint, hogy az iszkémiás szívbetegek halálozása és a napi átlaghőmérséklet között fordított összefüggés van.

Célkitűzések

A kutatás célja volt a szív és érrendszeri eredetű hirtelen és váratlan halálesetek vizsgálata és annak tanulmányozása, hogy három különböző földrajzi és klimatikus tulajdonságokkal jellemezhető fővárosban (Budapest, Vilnius, Tallinn) hogyan változik a hirtelen, illetve váratlan kardiovaszkuláris halálesetek előfordulási gyakorisága a hőmérséklet függvényében.

Anyag és módszerek

Hirtelen, illetve váratlan szív és érrendszeri eredetű haláleseteket vizsgáltunk, melyek három, eltérő klimatológiai tényezőkkel rendelkező főváros igazságügyi orvostani intézetében kerültek vizsgálatra a 2005 és 2009 közötti periódusban. Az eseteket az intézetek adatbázisában szereplő halálhirdetések alapján választottuk ki. A beválasztott halálok BNO kódjai a Betegségek Nemzetközi Osztályozásának tizedik verziója szerint a következők voltak: I21-I24 – heveny szívmeghaltás, I25 - idült iszkémiás szívbetegség, I05-I09 - idült reumás szívbetegségek, I517 – szívmegnagyobbodás, I42 – szívmegnagyobbodás, I50 - szívelégtelenség, I70 – verőér elmeszesedés, I71 - aorta aneurizma és disszekció, I82 és I26 – visszérrögösödés és embólia, I95-I99 - a keringési rendszer egyéb, nem meghatározott betegségei. A hirtelen halál WHO definíciója szerint olyan haláleset, mely a tünetek megjelenését követő első 24 órában bekövetkezik, minden ismert betegség, látható külső kiváltó ok, illetve erőszakos hatás nélkül. Abban az esetben, mikor volt ismert alapbetegség, de az illető állapota alapján halál bekövetkezése nem volt várható, váratlan halálesetről beszélünk.

A következő paramétereket vizsgáltuk: kor, nem, a halál oka, a halál ideje (hónap, nap), véralkohol szint, a halál helye (otthon, intézmény, közút, munkahely, kórház, mentő, egyéb).

A véralkohol szinteket a következő értékek szerint osztottuk fel: 0,8 és 1,5‰ enyhe alkoholos befolyásoltság, 1,5 és 2,5‰ közepes befolyásoltság, 2,5 és 3,5‰ súlyos befolyásoltság, 3,5‰ fölött igen súlyos befolyásoltság. A kivett szövettani minták 4%-os formaldehid oldatban kerültek, majd paraffinba ágyazás után 3-4µm-es metszetek készültek belőlük. A hematoxilín-eozin festett metszeteket vizsgálata fénymikroszkóp alatt történt. A szív és más szövetminták hisztológiai vizsgálata a Vilniusból és Tallinnból származó minden esetben megtörtént, a budapesti minták közül csak azokban, ahol a pontos diagnózis felállítása máshogy nem volt lehetséges. A statisztikai elemzésekhez a STATA 10 statisztikai csomagot használtuk; Pearson Chi-négyzet próbát dichotóm változókra és Spearman rank korrelációt alkalmaztunk. A p-értéket $\leq 0,05$ értéknél tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

Eredmények

A három igazságügyi orvostani intézet anyagában Budapesten 36,50% (4 765 eset), Vilniusban 18,3% (2 716 eset), Tallinnban pedig 19,20% (1 001 eset) volt a szív és érrendszeri eredetű haláleset ebben az öt éves periódusban. Anyagunkban 8 482 (5 753 férfi és 2 729 nő) esetet vizsgáltunk, melyek 2005 és 2009 között történtek Budapest, Vilnius és Tallinn közigazgatási területén. A csoport átlagéletkora $64,07 \pm 14,33$ év volt. A férfiak magasabb előfordulási aránya volt megfigyelhető mind a három főváros esetében, valamint elmondható, hogy az összes eset 59,83%-át (5 075) a 60 év fölötti férfiak tették ki.

A szív és érrendszeri halálokok megoszlási arányáról a különböző korcsoportokban elmondható, hogy a legmagasabb esetszámok a 71-81 éves (35,17%) és az 51-60 éves (24,45%) korcsoportokban fordultak elő. Az adataink azt mutatják, a 40 évesnél fiatalabbak között csak ritka esetben fordul elő kardiovaszkuláris eredetű haláleset, míg 50 éves kor fölött egy drasztikus emelkedés figyelhető meg a halálesetek számában. Mindhárom országban a legmagasabb számban előforduló halálokok a krónikus iszkémiás szívbetegség volt, Budapest: 40,23%, Vilnius: 77,10%, Tallinn: 37,36%. Az összesített csoportban, legalacsonyabb számban a krónikus reumatikus billentyű betegségek szerepeltek (No. 71), ezeket megelőzve, közel azonos arányban a tüdőembólia (No. 223), az aneurizmák (No. 230) és a krónikus szívelégtelenség (No. 241) fordult elő.

A vizsgált összes halálesetet tekintve a legtöbb januárban (805 eset; 9,49%) és decemberben (770 eset; 9,07%) következett be. A Tallinnban vizsgált halálesetek előfordulási gyakorisága mutatta a legerősebb összefüggést a téli hónapokkal, a Vilniusban és Budapesten előforduló esetek, bár nem mutattak szignifikáns összefüggést, többségükben a téli, illetve a tavaszi

hónapokból származtak. Vilniusban tavasszal történt a legtöbb eset, Budapesten a téli hónapokban, de az évszakok közötti esetszámok nem mutattak jelentős különbségeket e két főváros esetében. A téli periódus és az 56 éves életkor feletti esetek között korrelációt figyeltünk meg. A téli hónapokban történt halálesetek életkora Budapesten 66 év, Vilniusban 63,5 év, Tallinnban pedig 61 év volt.

A többi vizsgált paraméterrel (nem, véralkohol szint, halál helye) nem találtunk összefüggést. Megállapítottuk, hogy a halálesetek döntő többségükben a hétfői napon történtek (1 373 eset; 16,19%) mindhárom városban. A legtöbb alkalommal az illető otthonában következett be a halál (összesen: 4 464; Budapest: 45,50%, Vilnius: 74,8%, Tallinn: 45,60%), a második leggyakoribb helyszín a közterület volt (összesen: 1 121; Budapest: 14,20%, Vilnius: 8,65 Tallinn: 21,00%), a harmadik pedig a kórház (összesen: 1 116; Budapest: 20,80%, Vilnius: 3,17%, Tallinn: 3,80%). Post mortem véralkohol vizsgálat a vilniusi és tallinni esetek döntő többségében történt (Vilnius: 99,56%, Tallinn: 37,36%), a budapesti mintáknak csak a 10,77%-ában. A vizsgált esetek nagyobb részében (2 954 eset; 70,47%) az eredmény negatív volt. Az esetekben, ahol pozitív eredményt kaptunk a krónikus iszkémiás szívbetegség volt a leggyakoribb halálok.

Következtetések

Eredményeink alapján elmondható, hogy a számos faktornak lehet befolyásoló szerepe a szív és érrendszeri halálozás előfordulásában. Megerősítettük azoknak a vizsgálatoknak az eredményét, melyek szerint a hirtelen, illetve váratlan felnőttkori halálesetek döntő többségében krónikus iszkémiás szívbetegség áll. A meteorológiai és klimatikai tényezők hatással vannak az egész szervezetre és több útvonalon keresztül vezethetnek a homeosztázis felborulásához, majd halálhoz, különösen idős korban. A kardiovaszkuláris halálozás gyakoribb téli előfordulása már régóta ismert, mégsem mutatható ki minden országban. A mi vizsgálatunk is rámutat arra, hogy részletesebben kellene foglalkozni a hideg indukálta halálozás előfordulásával, több, különböző éghajlatú terület összehasonlításával, illetve más kapcsolódó, befolyásoló faktorok feltárásával a háttérben álló folyamatok alaposabb megismerése érdekében.

Halálos kimenetelű tüdőembóliás esetek epidemiológiai és patológiai sajátosságainak vizsgálata és kapcsolata meteorológiai rizikótényezőkkel

A tüdőembólia világszerte jelentős népegészségügyi problémának számít, elég magas halálozási aránnyal, mivel a betegek mintegy 25%-ánál fatális kimenetelű, valamint gyakran hirtelen halál a betegség első megnyilvánulási formája.

Célkitűzések

Tanulmányunkban boncolások során vizsgált, tüdőembólia következtében elhunyt eseteket dolgoztuk fel. Célunk volt az áttekintett esetek epidemiológiai és patológiai sajátosságainak összefoglalása, valamint lehetséges meteorológiai kockázati tényezők feltárása, a tüdőembólia mortalitásának becslése a meteorológiai paraméterek függvényében, valamint hogy elkészítsük a vizsgált halálos kimenetelű tüdőembóliák leíró időbeli elemzését.

Anyag és módszerek

A vizsgálati csoportba Budapest közigazgatási területéről származó tüdőembóliában elhunyt esetek kerültek. A Semmelweis Egyetem Igazságügyi és Biztosítás-orvostani Intézetének adatbázisa alapján 2001. január 1. és 2010. december 31 között 23 892 eset került boncolásra az intézetben. Ezen esetek közül 467 (1,95%) alkalommal állapítottak meg halálokként tüdőembóliát. Az összegyűjtött esetekben hirtelen, vagy váratlan halál következett be, akár kórházi körülmények között is, ami a boncolást indokoltá tette.

A tüdőembólia diagnózisa a patomorfológiai vizsgálat során találtak alapján került megállapításra. Ilyen elváltozások voltak a fő pulmonális artériákba, vagy kisebb ágakba belógó, azokat elzáró trombus, illetve főleg az alsó végtagok mélyvénás rendszerében, vagy a kismedencei plexusban keletkezett vérrögök. Az embolizálódott területek szövettani vizsgálata is megtörtént. Minden olyan esetben, mikor hosszú csontok törését, vagy lágyrészek nagy erejű tompa erőbehatására utaló nyomokat találtak a boncolásnál, a szövettani értékelés során a zsírembólia előfordulásának vizsgálata is megtörtént (Sudan III). Azok az esetek, melyekben zsírembólia került megállapításra a vizsgálatból kizárásra kerültek. A makroszkópos és a szövettani eredmények alapján a post mortem elváltozások jól elkülöníthetőek, így kizárhatóak voltak.

Az adatbázisból kiválasztott tüdőembóliás eseteknek átnéztük a boncolási jegyzőkönyvét, melyből kigyűjtöttük az életkort, a nemet, a halál módját, a halál okát, a halál helyszínét, a klinikai anamnézis és korábbi betegségek adatait, azokban az esetekben, ahol ez elérhető volt, a baleseti sérüléseket, túlélési időt, immobilizációt, műtéteket, valamint az embólia forrását és az embolizáció súlyosságát. Ahol lehetett, kigyűjtöttük a következő post mortem adatokat is: helyszíni szemle adatai, makroszkópos és szövettani leletek, post mortem véralkohol tesztek és toxikológiai eredmények. A halál módja szerint négy csoportot különböztetünk meg, amik a természetes halál, a baleset, az öngyilkosság, és a gyilkosság.

Vizsgálati anyagunkat a halál módja szerint két csoportra osztottuk. A természetes halál csoportba kerültek azok az esetek, ahol a halált semmilyen erőszakos cselekmény nem előzte meg, a rendkívüli halál kizárható volt. Az erőszakos halál csoportba soroltuk azokat az eseteket, amikor baleset, öngyilkossági vagy gyilkossági kísérlet vezetett sérüléshez, majd ezután alakult ki a halálhoz vezető tüdőembólia. Az anamnesztikus adatok alapján külön választottuk a jól ismert kockázati tényezőkkel rendelkező eseteket, melyeket szekunder tüdőembóliás eseteknek soroltunk be, az idiopátiás tüdőembóliás esetektől, melyeknél az ismert kockázati tényezők hiányoztak az anamnéziséből. A Betegségek Nemzetközi Osztályozásának tizedik változatát (BNO10) használtuk a halál okának besorolására. Mivel a vizsgálat során retrospektív post mortem adatgyűjtés történt, a tanulmányhoz külön etikai jóváhagyás nem volt szükséges.

A pontos meteorológiai adatokat az E-OBS adatbázis európai mérési pontjai alapján határoztuk meg. A Budapestre és annak közigazgatási területére vonatkozó meteorológiai adatokat dolgoztuk fel. A következő paramétereket használtuk vizsgálatainkban: napi maximum, minimum és átlag hőmérséklet, a tüdőembólia miatt bekövetkező haláleset napja és az azt megelőző nap közötti hőmérséklet különbsége, napi atmoszférikus nyomás, valamint a tüdőembólia miatt bekövetkező haláleset napja és az azt megelőző nap közötti atmoszférikus nyomás különbsége.

Az első fázisban Bayes becslés segítségével meghatároztuk annak a valószínűségét, hogy egy adott napon tüdőembóliás halálozást regisztrálnak, feltéve, az időjárási paraméterek rögzített értékeit. A vizsgálat kezdetétől fogva a regisztrált halálesetek számát Cox-folyamattal modelleztük. Az első fázisban Bayes becsléssel kiszámított valószínűségeket felhasználva kiszámoltuk a Cox-folyamat intenzitási paraméterét a meteorológiai adatok függvényében. A várható értékek 300 napra extrapolált értékét vezettük be összehasonlítás céljából. Azt

találtuk, hogy 10 évre visszamenőleg a modellünk az embóliás halálozás szezonális ingadozásait jól leírja, de a globális trendek nagyon eltérnek. Ennek vizsgálatára hatványfüggvény regressziót hajtottunk végre. A számításokat a Wolfram® Mathematica 9.0.1.0 program segítségével végeztük.

Eredmények

Összesen 467 (211 férfi, 256 nő) halálhoz vezető tüdőembóliás esetet dolgoztunk fel a vizsgálati periódusból. Habár az esetek évszakonkénti előfordulását nem vizsgáltuk statisztikai módszerekkel, a 8. Ábrán bemutatjuk a tüdőembólia előfordulásának hónaponkénti megoszlását.

A vénás tromboembólia következtében kialakuló tüdőembólia vezetett halálhoz az intézetben vizsgált természetes eredetű halálesetek 2,51%-ában (320 eset 12 749-ből), baleset után 2,18%-ban (136/6 231), 0,22%-ban öngyilkossági kísérletet követően (10/4 453) és 0,21%-ban gyilkossági kísérletet követően (1/459). Összehasonlítottuk a tüdőembóliák patomorfológiai sajátosságait és az előforduló rizikófaktorokat a természetes és az erőszakos halál csoportokban. A legtöbb esetben az embólia forrása fellelhető volt, a leggyakrabban az alsó végtagok mélyvénás rendszerében (276 eset) és a kismedencei plexusban (34 eset). 151 esetben az embólia forrását nem találták meg, ilyenkor feltételezhetően a kialakult trombus egésze leszakadt és került a tüdő ereibe. Az átlagéletkor az erőszakos halál csoportban valamivel magasabb volt (74 év), mint a természetes halál csoportban (68 év). A természetes hirtelen, illetve váratlan halálesetek legtöbb esetben otthon történtek (182 eset), a második leggyakoribb hely a mentő autó (52 eset) volt, majd ezt követte a kórház (46 eset) és a közterület (39 eset), a munkahely csak egy esetben szerepelt a halál helyeként. Az erőszakos halál csoportból mindenki kórházban halt meg, és mint az várható volt az immobilizáció, műtétek, antitrombotikus profilaxis előfordulása sokkal gyakoribb volt ebben a csoportban.

Nem találtunk jelentős eltérést a két csoport között sem az embólia helyét és súlyosságát illetően, sem az elhízás, vagy a malignus betegségek előfordulása tekintetében. Vizsgálati anyagunkban az erőszakos halál csoportban előforduló traumák következtében több hosszú, csöves csontsérülés is előfordult (81 eset a 147-ből alsó végtagi, 21 eset a 147-ből felső végtagi), ennek ellenére ezekben az esetekben a zsírembólia vizsgálata negatív eredményű volt. Ahogy korábban leírásra került, azok az esetek, melyekben zsírembolizáció történt, kizárásra kerültek. Az erőszakos halál csoportban 7 (4,76%) beteg hunyt el a traumát követő első 24 órában, 25 (17,01%) beteg túlélése egy és hét nap közé esett, 82 (55,78%) esetben a

halál a sérülést követő első hét után, de még egy hónapon belül következett be, 33 (22,45%) esetben fordult elő egy hónapnál hosszabb túlélés után a tüdőembólia. A vizsgálat során 228 idiopátiás tüdőembóliás eset fordult elő, 239 esetben a tüdőembólia másodlagosan, valamely rizikófaktor megléte mellett következett be. Az erőszakos halál csoportban az ágyhoz kötöttség és a sebészi beavatkozás együttes előfordulása miatt legtöbbször kombinált etiológiájú tüdőembólia volt megfigyelhető (131 eset).

A vizsgálati periódus során a havi átlaghőmérséklet $0,2^{\circ}\text{C}$ és $22,9^{\circ}\text{C}$ közé esett. Szezonális eloszlást figyeltünk meg, a tüdőembóliák alacsonyabb számban fordultak elő a nyári időszakban, mint a többi évszakban. A halálos kimenetelű tüdőembóliák feltételes valószínűségének relatív növekedéséről az átlagos napi középhőmérséklet függvényében elmondható, hogy egy 5°C -os csökkenés a napi átlaghőmérsékletben a természetes halál csoportban nagyjából 10%-kal, az erőszakos halál csoportban pedig körülbelül 20%-kal növeli a tüdőembóliás halálozás valószínűségét ($p=0,95$). Vizsgáltuk a napi átlagos középnyomást és a nyomás változását a tüdőembólia bekövetkezésének napja és az azt megelőző nap között.

Az eredmények alapján elmondható, hogy a légnyomás változásnak gyenge hatása van a tüdőembólia bekövetkezésére ($p=0,34$), habár azt találtuk, hogy a természetes halál csoportban a légnyomás növekedése emelte a tüdőembólia valószínűségét. Az eredmények azt mutatják, az alacsonyabb napi átlaghőmérséklet esetén több halálos kimenetelű tüdőembólia fordulhat elő. Ezen kívül, a természetes eredetű, halálos kimenetelű tüdőembóliák száma nagyobb, mikor egyik napról a másikra légnyomás emelkedés figyelhető meg, mint amikor légnyomás csökkenés. Az erőszakos halálhoz társult tüdőembóliák előfordulása esetén a légnyomás hatása nem olyan egyértelmű befolyásoló tényező.

Következtetések

Arra a következtetésre jutottunk, hogy az alacsonyabb átlaghőmérsékleten (azaz a téli évszakban) nagyobb a halálos tüdőembóliás esetek kialakulásának valószínűsége. Emellett a növekvő légnyomás is növeli a tüdőembóliás halálozást. Ez utóbbi hatás sokkal kevésbé kifejezett az erőszakos halál csoportban, mint a természetes haláleseteknél. A Bayes statisztikai modell segítségével kiszámoltuk a halálos kimenetelű tüdőembóliák feltételes valószínűségének relatív növekedését a vizsgált időjárási paraméterek függvényében. A feltételes valószínűség függvény úgy viselkedik, mint egy úgynevezett előrejelző függvény. A halálos kimenetelű tüdőembóliák száma hatványfüggvény viselkedést mutat az idő

függvényében. Ebből a tényből következik, hogy Budapest lakossága ki van téve egy ismeretlen trombogén hatásnak is. Sikeresen meghatároztuk a tüdőembóliás halálesetek fő meteorológiai rizikófaktorait a Bayes statisztikai modellen alapuló Cox-folyamat segítségével. Az ebben a tanulmányban kidolgozott matematikai modell lehetőséget ad, hogy más epidemiológiai vizsgálatokban is feltárjuk a szignifikáns kapcsolatokat a különböző idősorok között.

Az emberi szív nátrium csatornájának alfa alegységét kódoló gén (SCN5A) rs11720524 polimorfizmusa összefüggést mutat krónikus iszkémiás szívbeteg hirtelen szívhalál eseteivel

A poligénesen öröklődő betegségek genetikai hátterének tisztázására használt legelterjedtebb eljárás a genetikai asszociáció- vizsgálat. A genetikai vizsgálat célja annak megállapítása, hogy a feltételezett rizikóallél előfordulási gyakorisága magasabb-e a betegpopulációban a kontrollhoz képest.

Célkitűzések

Eset-kontroll vizsgálatunk célja volt, hogy találjunk egy olyan genetikai polimorfizmust, mely a hirtelen szívhalál egy független és általános markerének tekinthető. Ezért, olyan egy pontos nukleotid polimorfizmusokat választottunk kandidáns géneknek a szakirodalom alapján, melyeket már összefüggésbe hozták a hirtelen szívhalál kialakulásával. Ezt követően a kiválasztott SNP-ket genotipizáltuk egy heterogén csoportban, melynek tagjai valamilyen szív eredetű betegségben hirtelen, illetve váratlanul hunytak el.

Anyag és módszerek

Szájnyálkahártya mintavétel történt 360 (66,7% férfi, 33,3% nő; átlagéletkor: $68,02 \pm 14,45$ év) kardiovaszkuláris megbetegedésben elhunyt személytől, boncolás során, a Semmelweis Egyetem Igazságügyi és Biztosítás-orvostani Intézetében, valamint az I. sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézetében 2011 szeptembere és 2013 novembere között. A halálesetek körülményeit illetően, az anamnesztikus adatok alapján 165 esetben (45,8%) hirtelen halál volt megállapítható, mivel a halál a tünetek megjelenését követően egy órán belül bekövetkezett: 28 esetenél kórházban, 17 esetenél közintézményben, 37 esetenél mentőautóban és 83 esetenél közterületen. 195 esetben (54,2%) a halál az illető otthonában következett be, a rendkívüli halál kizárható volt; szemtanúk az elhunytat a halált megelőző 24 órán belül még élve, tünetmentes állapotban látták, ami alapján ezek az esetek a nemzetközileg is elismert, „valószínűsíthető hirtelen halál” kategóriába tartoztak.

A szájnyálkahártya mintavétel átlagosan a halát követő négy napon belül történt. Morfológiai beválasztási kritériumok voltak a szívbillentyű betegségek, a szívizom megnagyobbodása,

fibrózisa, zsíros elfajulása vagy sorvadása; a koszorúerekben talált előrehaladott meszesedés vagy vérrög, középsúlyos vagy súlyos érlemeszesedés más artériákban, és embólia a tüdőartériákban. A Betegségek Nemzetközi Osztályozásának tizedik változatát (BNO 10) használtuk a vizsgált halálokok besorolásához. Az erőszakos halálesetek, illetve az olyan esetek melyekben a szív- és érrendszeri elégtelenség valamely betegségek (mint például a rosszindulatú daganatok, vagy tüdőgyulladás) szövődményei voltak a vizsgálatból kizárásra kerültek. Anamnesztikus adatokkal a korábbi klinikai kezelésekről, gyógyszereszedésről, dohányzásról, illetve egyéb életmódbeli szokásokról a betegek esetében nem rendelkezünk.

A korban illesztett kontroll csoportba 300 önkéntes (39,3% férfi, 60,7 nő; átlagéletkor: $65,75 \pm 14,83$ év) került beválasztásra, akiknek ismert szív- és érrendszeri betegsége nem volt. A szájnyalkahártya mintákat a résztvevőktől az Eötvös Loránd Tudományegyetem Pszichológiai Intézetében gyűjtötték. A vizsgálatban résztvevő mind beteg, mind kontroll személyek a kaukázusi rasszhoz tartoztak, Budapest közigazgatási területéről. A hirtelen halállal összefüggésbe hozott számos polimorfizmus közül választottunk ki öt egyponos nukleotid polimorfizmust a szakirodalomból, korábbi genetikai vizsgálatok eredményei alapján

A szájnyalkahártya minták tárolását és a genomiális DNS izolálását egy korábbi tanulmányban leírt elvek szerint végzünk. Minden résztvevőtől két minta (A, B) került levételre és feldolgozásra. A genomi DNS oldatok koncentrációját AccuBlue Broad Range dsDNA Quantification kit (Biotium, Hayward, USA) segítségével mértük. A DNS törzsoldatok koncentrációi 15 és 200ng / ml között változtak. DNS oldatok tisztaságának mért értékei megfelelőek voltak (OD 260/280 arányok 1,6-2,0 között és OD 260/230 arányok 2,0-2,2 között változtak), valamint az agaróz gélelektroforézis vizsgálatok sem mutattak ki jelentős mértékű töredezettséget az izolált genomi DNS-ben. A tízszeresére hígított törzsoldatokból 1 μ L mintát használtunk fel a genotipizálásnál.

A kiválasztott egyponos nukleotid polimorfizmusok (SNP-k) genotipizálását egy 7300 Real-Time PCR System (LifeTechnologies, USA) készülék segítségével, kereskedelmi forgalomban kapható TaqMan Genotyping Assay (Genotipizálási Próbák) (Applied Biosystem, Foster City, USA) felhasználásával végeztük, a gyártó utasításai szerint.

Az SPSS 17.0 Windows kompatibilis változata segítségével Chi-négyzet próbát alkalmaztunk a Hardy-Weinberg egyensúly értékelésére. Az eset-kontroll elemzéshez genotípus-alapú logisztikus regressziós modellt használtunk az életkor és nem szerint korrigálva. Bonferroni korrekciót alkalmaztunk a többszörös tesztelés miatt. Az Alibaba 2.1 transzkripció faktor

kötőhely előrejelző szoftver és a TRANSFAC adatbázis alkalmazásával *in silico* transzkripció faktor kötési analízist végeztünk.

Eredmények

Annak érdekében, hogy találjunk egy olyan általános genetikai polimorfizmust mely, a hirtelen szívhalált előrejelző markernek tekinthető, összeválogattunk egy igen heterogén csoportot különböző szív- és érrendszeri betegségekben elhunyt egyénekből. A halál pontos okát boncolás során állapította meg patológus, vagy igazságügyi orvos szakértő. A betegek döntő többsége krónikus iszkémiás szívbetegségben, szívmegegyobbodásban illetve szívizom elfajulásban hunyt el. A nemek előfordulásában jelentős különbséget találtunk, a csoport 66,7%-át alkották férfiak. A halálokokat tekintve krónikus iszkémiás szívbetegségben több mint kétszer annyi férfi hunyt el, mint nő és a fatális kimenetelű miokardiális infarktus is a férfiak között volt gyakoribb. A többi halálok nemi megoszlásában nem volt releváns különbség.

Hogy eloszlassuk a kétségeket a post mortem nyert DNS minták minőségét illetően, a 4-es típusú dopamin receptor génjében található jól ismert hosszúság polimorfizmus PCR-alapú genotipizálását végeztünk el, melyet már korábban is vizsgáltunk. A kontroll PCR vizsgálatok minden post mortem minta esetében sikeresen működtek, bizonyítva, hogy felhasználhatók genetikai vizsgálatokra.

Az aktuális szakirodalom alapján öt, hirtelen szívhalállal összefüggésbe hozott kandidáns gén egy-egy reprezentatív egy pontos nukleotid polimorfizmusa lett kiválasztva genotipizálásra, melyet kvantitatív PCR-rel, allél-specifikus TaqMan próbák felhasználásával végeztünk. Bár genotipizálásra még számos másik alkalmas variánst kiválaszhattunk volna, igyekeztünk a hirtelen szívhalálhoz vezető többféle patomechanizmus, mint amilyenek a ritmuszavarok (SCN5A), a sejten belüli kalcium jelátvitel zavarai (RyR2 és NOS1AP), a kóros remodelling (TGFB2) és a kóros szimpatikus aktiváció (ADRB2) egy-egy különösen jelentős génjét kiválasztani. Ennek megfelelően a bemutatottak közül négy SNP (az ADRB2, RyR2, SCN5A és TGFB2 génekben) korábbi tanulmányokban már összefüggést mutatott hirtelen szívhalállal. Az rs10494366 SNP a NOS1AP génben erős összefüggést mutatott a kardiovaszkuláris halálozással és növelte a halálozás kockázati arányát dihidropiridin típusú kalciumcsatorna-blokkolót szedő betegeknél. Mi azt kívántuk kimutatni, hogy ez a variáns egy heterogén kardiovaszkuláris betegcsoportban is összefüggést mutat-e a halálozással. Kiemelendő, hogy minden genotípus frekvencia Hardy-Weinberg egyensúlyban volt mind a

kontroll, mind a beteg populációban, a detektálási ráta pedig 95% fölött volt mindegyik vizsgált SNP esetében.

A genotípus gyakoriságokat többváltozós logisztikus regressziós modell segítségével számítottuk ki, figyelembe véve az életkort és a nemek közötti különbséget a beteg és a kontroll populáció között. Eredményeink azt mutatták, hogy az rs11720524 (G / C) SNP CC genotípusa az SCN5A génben gyakrabban fordult elő a kardiovaszkuláris betegségben elhunytak között, mint a kontroll csoportban (47.90% vs. 36,99%, $p = 0,019$, OR = 1,351). A többi vizsgált polimorfizmus esetében nem találtunk szignifikáns különbséget a két csoport között.

A többszörös tesztelés miatt, a szignifikancia szintet korigáltuk, a hamis pozitív eredmények elkerülése végett. A szigorított Bonferroni korrekció alkalmazása után ($p = 0,01$ [0,05 / 5], mivel 5 SNP-t vizsgáltunk) a CC allél hatásáról kiderült, értéke kevéssel a korigált szignifikancia szint alatt van.

A vizsgált populáció heterogenitása arra ösztönzött minket, hogy elvégezzünk egy post hoc sub-analízist, annak kiderítése végett, hogy melyik alcsoport tehető felelőssé a fent leírt szignifikáns hatásért. Az elemzésből kiderült, hogy az SCN5A gén vizsgált polimorfizmusának CC genotípusa lényegesen gyakrabban fordult elő krónikus iszkémiás szívbetegségben elhunytaknál ($p = 0,012$, OR = 1,455), mint a többi alcsoportban.

Az alapján, hogy a szignifikancia jelentősen emelkedett, miután a krónikus iszkémiás szívbetegséget a többi haláloktól elkülönítve vizsgáltuk, valamint, hogy a többi halálok nem mutatott szignifikáns összefüggést az SCN5A variánsaival ($p = 0,277$), adatainkból azt a következtetést vonhatjuk le, hogy az rs11720524 CC változata csak krónikus iszkémiás szívbetegség fennállása esetében jár a hirtelen halál megnövekedett kockázatával.

Következtetések

A patomorfológiai elváltozások vizsgálata a természetes okú hirtelen halálesetekben is elengedhetetlen a pontos halálok megállapításához. Az öröklött, illetve környezeti hajlamosító tényezők vizsgálata szintén nagyban hozzájárul az okok feltárásához, valamint segíti a megelőzési stratégiák kidolgozását. A fő erőssége az itt bemutatott tanulmánynak, hogy megállapítottuk az SCN5A gén rs11720524 SNP homozigóta CC genotípusának szignifikáns kapcsolatát a hirtelen szívhalállal krónikus iszkémiás szívbetegségben szenvedő betegeknél.

A rs11720524 intronikus polimorfizmus gyakorlati jelentősége még nem tisztázott, feltételezzük, hogy más funkcionális polimorfizmusok marker SNP-je lehet.

Az értekezést megalapozó közlemények gyűjteménye

Törő K, Väli M, Lepik D, Tuusov J, Dunay G, Marcsa B, Pauliukevicius A, Raudys R, Caplinskiene M. Characteristics of cardiovascular deaths in forensic medical cases in Budapest, Vilnius and Tallinn. *J Forensic Leg Med.* 2013;20(8):968-71. IF: 0.989

Törő K, Pongrácz R, Bartholy J, Váradi-T A, Marcsa B, Szilágyi B, Lovas A, Dunay G, Sótonyi P. Evaluation of meteorological and epidemiological characteristics of fatal pulmonary embolism. *Int J Biometeorol.* 2015;10(7):e0132137 IF: 3.246 (2014)

Marcsa B, Dénes R, Vörös K, Rácz G, Sasvári-Székely M, Rónai Z, Törő K, Keszler G. A Common Polymorphism of the Human Cardiac Sodium Channel Alpha Subunit (SCN5A) Gene Is Associated with Sudden Cardiac Death in Chronic Ischemic Heart Disease. *PLoS One.* 2015;10(7):e0132137. IF: 3.234 (2014)

Marcsa B, Vörös K, Váradi-T A, Väli M, Sótonyi P, Kovács K, Törő K. (2015) Distribution of environmental-related death cases across Europe - Environmental Accidents. *Central European Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 21:(3-4) pp. 181-194.