

Szívelégtelenség komplex vizsgálata és non-farmakológiás kezelése

Doktori értekezés

Dr. Hartyánszky István

Semmelweis Egyetem
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezetők: Prof. Dr. Merkely Béla egyetemi tanár, MTA Doktora;
Dr. Sótornyai Péter egyetemi adjunktus, PhD

Hivatalos bírálók: Prof. Csanády Miklós egyetemi tanár, MTA Doktora,
Dr. Glasz Tibor egyetemi docens, PhD

Szigorlati bizottság elnöke: Prof. Dr. Kerényi Tibor, egyetemi tanár, MTA Doktora
Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Szerafin Tamás, tanszékvezető egyetemi docens, PhD;
Dr. Járányi Zsuzsanna, egyetemi docens, PhD

Budapest
2012

1. Tartalomjegyzék

1. Tartalomjegyzék.....	2
2. Rövidítések.....	4
3. Bevezetés.....	5
3.1 A szívelégtelenség klinikai meghatározása	6
3.1.1 Szívelégtelenség definíciója	6
3.1.2 A szívelégtelenség manifesztációja	7
3.1.3 A szívelégtelenség tünet együttese	8
3.1.4 A szívelégtelenség epidemiológiája.....	11
3.2 A szívelégtelenség etiológiája	13
3.2.1 Hipertrófiás kardiomiopátia	17
3.2.2 Dilatatív kardiomiopátia	20
3.2.2.1 Gyulladásos kardiomiopátia.....	23
3.2.2.2 Vírus eredetű gyulladásos kardiomiopátia	26
3.2.3 Restriktív kardiomiopátia.....	29
3.2.4 Aritmogén jobb kamrai kardiomiopátia	32
3.3 Szívelégtelenség terápiás lehetőségei.....	33
3.3.1 A szívelégtelenség nem gyógyszeres terápiája	33
3.3.2 A szívelégtelenség gyógyszeres terápiája.....	34
3.3.3 Sebészi lehetőségek szívelégtelenségben.....	35
3.3.3.1 Modern mitrális billentyű sebészet.....	37
3.3.3.2 Verőszives koronária sebészet.....	40
3.3.3.3 Bal kamra aneurizma újfajta sebészi megoldása	43
3.3.3.4 Műszív terápia	47
3.3.3.5 Szívátültetés	49
4. Célkitűzés.....	52
5. Módszerek.....	53
5.1 Betegek és szövetminták	53
5.2 Betegpopuláció az 1. Kísérletsorozatban	54
5.3 Betegpopuláció a 2. kísérletsorozatban.....	54
5.4 DNS izolálás	56
5.5 RNS izolálás.....	56

5.6	Vírus szekvencia meghatározási technikák.....	57
5.7	Gél-elektroforézis.....	57
5.8	Direkt szekvenálás.....	57
5.9	Hisztológiai vizsgálat.....	58
5.10	Statisztikai analízis.....	60
6.	Eredmények.....	61
7.	Megbeszélés.....	68
7.1	DCM háttérében álló vírusos infekció vizsgálata molekuláris biológiai módszerekkel	68
7.2	Újabb vírus típus miokardiális perzisztenciájának kimutatása.....	68
7.3	Fokális vírusperzisztencia igazolása a miokardiumban	69
7.4	Endomiokardiális biopszia specificitásának vizsgálata	69
7.5	Vírusperzisztencia szerepe szekunder kardiomiopátiák esetében.....	70
7.6	Lehetséges terápiás konzekvenciák igazolt vírus perzisztencia esetén	70
8.	Következtetések.....	72
9.	Összefoglalás.....	75
10.	Conclusions.....	76
11.	Irodalomjegyzék.....	77
12.	Saját publikációk jegyzéke.....	91
12.1	A szerző témával összefüggő közleményei.....	91
12.2	A szerző egyéb közleményei	92
13.	Köszönetnyilvánítás.....	95

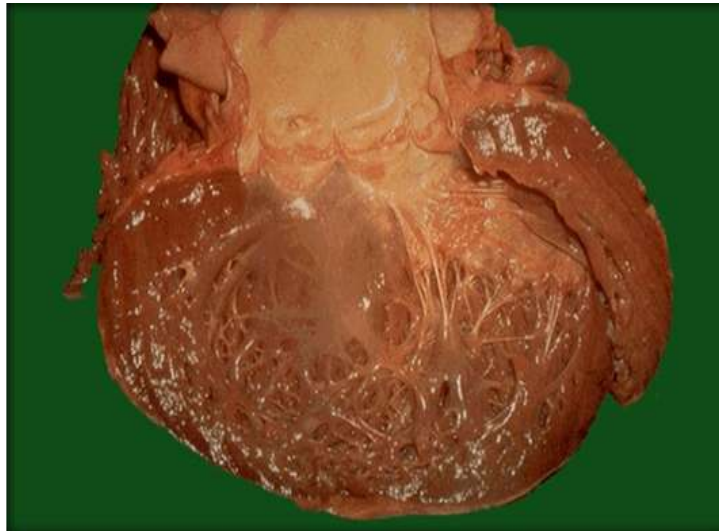
2. Rövidítések

NYHA	New York Heart Association
DCM	dilated cardiomyopathy
LAD	left anterior descending coronary
PTAH	phosphotungstic acid-haematoxylin
BNP	B-type natriuretic peptide
PCR	Polimerase Chain Reaction
NCBI	National Center for Biotechnology Information
MAPK	Mitogen activated protein kinase
CABG	coronary artery bypass grafting
PCI	percutan coronary intervention
MI	Mitral insufficiency
ICM	ischaemic cardiomyopathy
LVAD	left ventricular assist device
BiVAD	biventricular assist device
HTX	heart transplantation
MR	magnetic resonance imaging
CT	computer tomography
PCWP	pulmonal capillary wedge pressure
EMB	endomyocardial biopsy
EKG	electrocardiogram
ACEI	angiotensin-converting enzyme inhibitor
ARB	angiotensin receptor blocking
HCM	hypertrophic cardiomyopathy
STD	sexually transmitted diseases
SSS	sick sinus syndrome

3. Bevezetés

A szívelégtelenség mind az Egyesült Államokban, mind világszerte egyre növekvő és súlyosbodó egészségügyi probléma. Csak az Egyesült Államokban 5 millió beteget tartanak nyilván, és évente 550.000 újabb esetet diagnosztizálnak. Ez a betegség állhat 12-15 milliónyi orvosi vizit, és 6,5 milliónyi kórházi ápolási nap háttérében az Egyesült Államokban. (O'Connell és Bristow 1994) A szívelégtelenségben elhunytak száma állandó emelkedést mutat a terápia folyamatos fejlődése ellenére. (Koelling, Chen és mtsai 2004) Ennek oka részben köszönhető a szívelégtelen betegek számának folyamatos emelkedésének, részben a jobb kezelés során megmentett akut miokardiális infarktuson átesett betegek megjelenésének. A szívelégtelenség döntően az idős emberek betegsége, így a társadalmak elöregedése szintén hozzájárul a szívbetegek számának növekedéséhez. (Kannel és Belanger 1991) A szívelégtelenség incidenciája 65 éves életkor felett meghaladja az 1%-ot, és a szívelégtelenség miatt kórházba kerülők több mint 80%-a 65 éves kor feletti. (Masoudi, Havranek és mtsai 2002)

Az elmúlt 10 évben jelentős fejlődésen ment keresztül a szívelégtelenség farmakológiai és non-farmakológiai terápiája. A lehetséges terápiás eszköztár jelentősen kibővült, ezzel párhuzamosan ugyanakkor a klinikai döntéshozatal jelentősége megnőtt: a minél előbbi és minél pontosabb diagnózis elengedhetetlen, hogy az alábbi ábrán (1. ábra) látható súlyos strukturális és funkcionális kardiális károsodást elkerülhessük.



1. ábra

Idiopátiás dilatatív kardiomiopátia miatt szívtranszplantáción átesett férfibeteg transzplantáció során explantált szive. Jól láthatóak az extrém módon kitágult bal szívfél, és a miokardium betegség makroszkópos jelei.

3.1 A szívelégtelenség klinikai meghatározása

3.1.1 Szívelégtelenség definíciója

A szívelégtelenség egy olyan komplex klinikai tünet együttes, melynek háttérében a szív kamráinak telődési, vagy ürülési akadálya áll bármilyen funkcionális, vagy strukturális rendellenességből adódóan. Az alapvető klinikai tünetek a fáradékonyság és a nehézlégzés, melyek a teljesítő képességet csökkenthetik; illetve a folyadék retenció, mely pulmonális hipertóniához és perifériás ödémához vezethet. Mindezek alapvetően befolyásolhatják a szívelégtelenségben érintett betegek életminőségét, habár az egyes tünetek megjelenése nem feltétlenül egyszerre történik. Egyes betegeknél dominál a terhelhetőség csökkenése, ugyanakkor nem található náluk folyadék retenció. Más betegek elsősorban folyadék retencióról panaszkodnak fáradékonyság és nehézlégzés nélkül.

A szívelégtelenség szindróma eredhet a perikardium, a miokardium, az endokardium vagy a nagy erek rendellenességéből, azonban alapvetően domináló a bal kamra elégtelensége. A szívelégtelenség a bal kamra inszufficiencia széles

spektrumával társulhat, a normál bal kamra méretektől és megtartott ejekciós frakciótól egészen a súlyos bal kamra dilatációig és/vagy súlyosan csökkent bal kamra ejekciós frakcióig. A legtöbb betegnél a bal kamra szisztolés és diasztolés elégtelensége egyidejűleg áll fenn, az ejekciós frakció mértékétől függetlenül. (Yusuf, Pfeffer és mtsai 2003)

A nyugati világban a szívelégtelenség kiváltó okai között döntően a koronária betegség, a hipertónia és a dilatatív kardiomiopátia szerepelnek. A dilatatív kardiomiopátiában szenvedőknek körülbelül 30%-nál lehet genetikai okot kimutatni. Billentyű betegség szintén szignifikáns mennyiségben vezethet szívelégtelenséghez. Összességében szinte bármilyen szívbetegség vezethet szívelégtelenséghez. (Francis és Pierpont 1988)

Mindenképpen szükséges hangsúlyozni, hogy a szívelégtelenség nem azonos a kardiomiopátiával, vagy a bal kamra szisztolés és/vagy diasztolés elégtelenségével: e két utóbbi terminológia olyan strukturális vagy funkcionális károsodását írja le a szívnek, mely a szívelégtelenség lehetséges kialakulási okaként szerepelhet. Ezzel szemben a szívelégtelenség definíciója egy olyan komplex tünet együttes, melyet specifikus panaszok alkotnak a kórtörténetben (nehézlégzés, gyengeség), és tünetek fizikális vizsgálatkor (ödéma, sípoló légzés). Ennek megfelelően nincs olyan egyetlen diagnosztikus vizsgálóeljárás, mely kimutathatja a szívelégtelenséget, hiszen a klinikai diagnózisnak az alapos kórtörténeten és fizikális vizsgálaton kell alapulnia. (Bonow, Bennett és mtsai 2005)

3.1.2 A szívelégtelenség manifesztációja

„A szívelégtelenség korai felismerése a kardiovaszkuláris medicina lényege” – írta Sir Thomas Lewis a Szívbetegségek című tankönyvében, 1933-ban.

A bal kamra diszfunkciós szívelégtelen betegek alapvetően három módon jelentkezhetnek az egészségügyi rendszerben.

1. Csökkent terhelhetőség szindróma

A legtöbb szívelégtelen beteg orvosnál először csökkent terhelhetőség miatt jelentkezik, melynek háttérében nehézlégzés és/vagy gyengeség áll. Ezeket a tüneteket az egészségügyi személyzet és a betegek is gyakran az életkor, egyéb fiziológiai

eltérések (gyenge fizikai kondíció), vagy más orvosi rendellenességek (tüdőbetegség) rováására írják. Ezért az egészségügyi személyzetnek minden olyan betegnél fel kell vetnie a szívelégtelenség esetleges diagnózisát, aki csökkent terhelési toleranciára panaszkodik. Az eredeti ok kivizsgálása néha problémás lehet, mert az esetek egy részében több különböző ok is állhat egyszerre a terhelhetőség csökkenése mögött. Megfelelő differenciál diagnózis néha csak gázcsere vizsgálatával, oxigén szaturáció mérésével, vagy terhelés alatti invazív hemodinamikai mérésekkel állítható fel. (Gibbons, Balady és mtsai 2002)

2. Folyadék retenció szindróma

A betegek egy része fokozott folyadék retenciával (aszцитез, vagy lábszár ödéma) jelentkezik orvosánál. Ezeknél a betegeknél a terhelhetőség néha oly lépcsőzetesen csökken, hogy annak jelenlétére csak a beteg rendkívül részletes kikérdezése alapján lehet fényt deríteni.

3. Tünetmentes, egyéb kardiális tünetekkel, vagy egyéb nem kardiális eredetű tünetekkel jelentkező betegek.

Gyakran egyéb, nem szívelégtelenség miatt kivizsgálásra kerülő (szívzörej, EKG elváltozás, mellkas röntgen eltérés, hipertónia, hipotónia, diabétesz, akut miokardiális infarktus, aritmia, pulmonális vagy perifériás tromboembólia) betegeknél derül fény szívmeagnagyobbodásra vagy kardiális diszfunkcióra. (Gibbons, Balady és mtsai 2002; Dickstein, Cohen-Solal és mtsai 2008)

3.1.3 A szívelégtelenség tünet együttese

A szívelégtelenség stádium beosztására a világon leggyakrabban használt módszert a New York Heart Association (NYHA) vezette be. Ez a rendszer a betegeket 4 stádiumba osztja be, attól függően mennyire nehéz tüneteket szüntetni: nyugalomba is jelentkező panaszok (IV), a hétköznapinál kisebb terhelésnél jelentkező panaszok (III), hétköznapi terheléskor jelentkező panaszok (II), csak a normális terhelést meghaladó esetben jelentkező panaszok (I). Habár az egyes betegek funkcionális státusza a kórlefolyás során romlik, a szívelégtelenség panaszainak súlyosbodása nem folyamatos. Ezzel szemben a tünetek fluktuálhatnak, akár annak ellenére is, hogy a gyógyszerelésben és/vagy életmódban történik változtatás és a kamra funkcióban

ugyanakkor nincs mérhető változás. Egyes betegek mutathatnak jelentős javulást, egyidejű strukturális és funkcionális javulással. Általában az elért javulás háttérében a gyógyszeres terápia változása áll.

A miokardiális infarktus kapcsán kialakult szívelégtelenség jellemzésére további két klasszifikációs rendszert használnak, a Killip és a Forrester szerintit. Ezen beosztások figyelembe veszik a szívelégtelenség súlyosságát a miokardiális infarktus összefüggésében. Részletes leírásukat lásd az 1. és a 2. Táblázatban. (Killip és Kimball 1967; Forrester, Diamond és mtsai 1977)

1. táblázat

A miokardiális infarktus kezelése közben kialakult keringési zavar jellemzésére szolgáló Killip klasszifikáció részletes leírása

Killip klasszifikáció	
1 stádium	Nincs szívelégtelenség A kardiális dekompenzációnak nincs klinikai jele
2 stádium	Szívelégtelenség S3 gallop, pulmonális hipertenzió
3 stádium	Súlyos szívelégtelenség Tüdő ödéma
4 stádium	Kardiogén sokk RR <90Hgmm, perifériás vazokonstrikció jelei: oligúria, cianózis, veritékezés

2. táblázat

Az akut miokardiális infarktus kapcsán kialakult hemodinamikai státuszt leíró Forrester klasszifikáció részletezése

Forrester klasszifikáció	
1 stádium	Normális keringés, normál PCWP
2 stádium	Romló keringés, alacsony PCWP (hipovolémia)
3 stádium	Kielégítő keringés, magas PCWP (tüdő ödéma)
4 stádium	Romló keringés, magas PCWP (kardiogén sokk)

Egyelőre még nem tisztázott, hogy milyen mechanizmusok állhatnak a krónikus szívelégtelenséghez kapcsolódott csökkent terhelhetőség háttérében. Habár a szívelégtelenséget általánosan keringési zavarnak tartják, több kutatás is azt igazolta, hogy nincs szoros összefüggés a kardiális teljesítmény és a szívelégtelenség tünetei között. (Hunt, Abraham és mtsai 2009) Lehetnek aszimptomatikus betegek rendkívül alacsony ejekciós frakcióval, míg más betegek megtartott bal kamra funkció mellett is jelentős panaszokról számolhatnak be. Bár az összefüggés nem érthető a szívelégtelenség súlyossága és a panaszok intenzitása között, azt részben magyarázhatják az alábbi tények: kamra disztenziabilitás romlás, billentyű elégtelenségek, ritmuszavarok, vezetési zavarok és jobb szív fél elégtelenség. (Francis és Pierpont 1988) Az alábbiakhoz számos nem szív eredetű tényező is társulhat, mely a teljesítő képességet jelentősen csökkentheti. Ezek a faktorok részben összefüggésben vannak a perifériás vaszkuláris ellenállás változásával, a vázizomzat változásaival, a pulmonális vaszkulátúra dinamikájával, az autonóm idegrendszer neurohormonális és reflexív változásaival, és a vese só háztartás szabályozásával. Ezen faktorok jelenléte magyarázatot adhat arra a tényre, hogy a szívelégtelenségre beállított gyógyszeres terápia az esetek jelentős hányadában miért nem okoz azonnali klinikai változást. Habár a beállított gyógyszeres terápiának azonnali keringési hatásai lehetnek, a betegek tünetei

néha csak hetek, hónapok alatt javulnak, vagy egyáltalán nem változnak. (Teerlink és Massie 2003)

3.1.4 A szívelégtelenség epidemiológiája

Manapság sokkal többet tudunk a szívelégtelenség epidemiológiájáról. (McKee, Castelli és mtsai 1971; Mosterd és Hoes 2007) Az ESC nyilvántartása szerint 51 országban közel 15 millió ember szenved szívelégtelenségben. (Levy, Kenchaiah és mtsai 2002) A tünetmentes kamra diszfunkció prevalenciája hasonló méreteket ölt, a szívelégtelenség és a tünetmentes kamrai diszfunkció a populáció majd 4 %-át érinti. 75 éves kor alatt a szívelégtelenség a populáció 2–3 %-át érinti, azonban 70 és 80 éves kor között ez az arány 10 és 20 % között van. (Cowie, Mosterd és mtsai 1997) A fiatalabbak közt a nemek szerinti megoszlás a férfi nem nagyobb arányú megbetegedését jelzi, ebben a csoportban gyakoribb az iszkémiás szívbetegség előfordulása. Idősebb korban ez az arány kiegyenlítettebb. (Cowie, Wood és mtsai 1999)

A társadalom előregedésével a szívelégtelenség előfordulása emelkedik: javult a koronária betegség kezelésének minősége, hatékonyabbá vált a primer és szekunder prevenció. (Senni, Tribouilloy és mtsai 1999) A fejlett országokban csökkent a szívelégtelenség mortalitása a modern kezeléseknek köszönhetően (a szívelégtelen betegek átlagéletkora 75 évre emelkedett). (Murdoch, Love és mtsai 1998; Blackledge, Tomlinson és mtsai 2003) Az alacsony ejekciós frakciójú szívelégtelenség elsősorban az idősebbeket, a nőket, az elhízottakat, valamint a hipertóniában és cukorbetegségben szenvedőket érinti. (Remes, Miettinen és mtsai 1991; Wheeldon, MacDonald és mtsai 1993) Az akut kórházi felvételek 5 %-át teszik ki a szívelégtelenség miatt felvett betegek, és összességében az egészségügyi költségvetés kb. 2 %-át jelenti a szívelégtelen betegek kezelése. (Stewart, Jenkins és mtsai 2002)

A szívelégtelen betegek életkilátásai azonban ma még nem mondhatók jónak. (Stewart, Jenkins és mtsai 2002) A betegség fellépésétől számított 4 éven belül a betegek több mint 50 %-a meghal. (Cowie, Wood és mtsai 2000) A szívelégtelenség miatt kórházba felvett betegek 40 %-a egy éven belül meghal, vagy ismételt felvétellel kerül. (Bhatia, Tu és mtsai 2006; Owan, Hodge és mtsai 2006)

A bal kamra diszfunkció a miokardium sérülésével, vagy terhelésével kezdődik, és általánosságban progresszív lefutású, még akkor is, ha további szívizom károsító tényező nem detektálható. (Dosh 2004) Az alapvető manifesztációja eme progresszióknak a bal kamra geometriájának és struktúrájának megváltozása: a kamra ürege dilatálódik és/vagy hipertrofizálódik, ezáltal szferikussá válik. Ezt a folyamatot nevezzük kardiális remodellingnek. (Mann, Bogaev és mtsai) A bal kamra üreg méretének és alakjának változása nem csak a kamra falfeszülését fokozza a Laplace törvény alapján, hanem növeli a mitrális billentyűn keresztüli insuficienciát is. Ezek a hatások fenntartják, sőt tovább fokozzák a kamrai remodellizációt. A remodelling általában megelőzi a tünetek megjelenését (akár hónapokkal, vagy évekkel), majd a folyamat progrediálódik a tünetek megjelenése után is, és folyamatosan hozzájárul a tünetek romlásához, akár a megfelelően beállított terápia ellenére is. A koronária betegség, diabétesz, hipertónia, és a pitvar fibrilláció megjelenése szintén hozzájárul a szívelégtelenség progressziójához. (Fox, Cowie és mtsai 2001)

A strukturális károsodásoknak három kimenetele lehet: 1. a betegek meghalnak még a tünetek megjelenése előtt (stage A, vagy B), 2. a betegeknél kialakulnak a tünetek, melyek terápiával kontrollálhatók, vagy 3. a betegek a progresszív szívelégtelenségben meghalnak. (Bonow, Bennett és mtsai 2005) Hirtelen szívhalál bármely stádiumban jelentkezhethet.

Számtalan tényező gyorsíthatja a bal kamra remodelling folyamatát. Igazolt tény, hogy az endogén neurohormonális rendszer aktiválódása alapvető szerepet játszik a kamrai remodellingben, így a szívelégtelenség progressziójában. A szívelégtelen betegeknél emelkedett szöveti szinteket lehet találni norepinefrin, angiotenzin II, aldosteron, endotelin, vazopresszin, és citokinek vizsgálata során. Ezen anyagok önmagukban, vagy kölcsönhatásban negatívan befolyásolhatják a szíven kialakult strukturális és funkcionális változásokat. Ezek a neurohormonális faktorok nem csak a hemodinamikai terhelést fokozzák a nátrium retención és a perifériás vazokonstriktor hatásukon keresztül, hanem direkt szívizomsejt károsító hatással is rendelkeznek, így miokardiális fibrózist okozhatnak. Az így kialakuló komplex mechanizmusok összessége tovább ronthatja a szívizomzat szerkezetét, és károsíthatja a romló szívizomzat teljesítő képességét. Ezeken felül a neurohormonális aktiválódásnak

közvetlen romboló hatása lehet a miocitákra és az interstíciumra, megváltoztatva a teljesítményét és a fenotípusát is e sejteknek. (Hunt, Abraham és mtsai 2005)

A szívelégtelenséget a bevezetésben leírtak szerint 4 pontosan definiálható stádiumra lehet felosztani. E stádium beosztás alapján kijelenthető, hogy a szívelégtelenség esetén is vannak rizikó faktorok és strukturális előzmények; a szívelégtelenség kialakulása során vannak aszimptomatikus és szimptomatikus fázisok; valamint a megfelelően beállított és az egyes stádiumok alapján célzott terápia csökkentheti a szívelégtelenség mortalitását és morbiditását.

3.2 A szívelégtelenség etiológiája

A szív funkciójának csökkenéséhez a miokardium sérülése, nekrozisa, az akut vagy krónikus iszkémia, a hipertónia vagy a tahiaritmiák (mint a pitvar fibrilláció) vezethetnek. A koronária betegség jelenleg is vezető etiológiai tényező: 70 %-ban kiváltó ok, míg 10 %-ban a billentyű betegségek, valamint szintén 10 %-ban a kardiomiopátiák vezetnek szívelégtelenséghez. (Murdoch, Love és mtsai 1998) A szívelégtelenségek egyes formáit a 3. Táblázat foglalja össze. (Fox, Cowie és mtsai 2001)

3. Táblázat A miokardium betegsége következtében kialakult szívelégtelenség formái

Koronária betegség	számos előfordulási forma
Magas vérnyomás	bal kamrai hipertrófia, jó ejekciós frakcióval
Kardiomiopátiák	hipertrófiás kardiomiopátia, dilatatív kardiomiopátia, restriktív kardiomiopátia, aritmogén jobb kamrai kardiomiopátia
Gyógyszerek	béta-blokkolók, Ca antagonisták, antiaritmiás szerek, citotoxikus gyógyszerek
Toxinok	Alkohol, kokain, higany, kobalt, arzén
Endokrin betegségek	Cukorbetegség, hipo/hiperaldoszterinizmus, Cushing kór, mellékvese-elégtelenség, növekedési hormon túltermelés, feokromocitóma
Táplálkozási betegségek	Tiamin hiány, szelén hiány, elhízás, kahexia
Infiltratív betegségek	Sarcoidosis, amiloidózis, hemokromatózis, kötőszöveti betegségek
Egyéb	Chagas betegség, HIV fertőzés, peripartialis kardiomiopátia, végstádiumú veseelégtelenség

A kardiomiopátia olyan szívizom rendellenesség, melyben a miokardium mind strukturálisan, mind funkcionálisan abnormális, koronária betegség, billentyű betegség, veleszületett szívhiba, vagy magas vérnyomás jelenléte nélkül.

A European Society of Cardiology nemrég osztályozta a kardiomiopátiák különböző csoportjait, ahol már figyelembe veszik a betegség genetikai és biológiai jellemzőit is. (Elliott, Andersson és mtsai 2008) Az európai bizottság igyekezett a mindennapi klinikai alkalmazás számára megfelelő osztályozást kialakítani, melyben megtalálható a korábbi genetikus/familiáris, non-genetikus/non-familiáris besorolás morfo-funkcionális szempontja is. A világirodalomban az elsők között hívták fel a figyelmet a familiáris forma létezésére Csanády professzor és munkatársai 1976-ban. (Csanady és Szasz 1976) A dilatatív kardiomiopátia esetek 25-30 %-a familiáris

etiológia miatt alakulhat ki, és az esetek 90 %-ban autoszomális domináns öröklésmenetről van szó. A mutációk a miociták sejtvezetési fehérjéit és a kontrakcióban résztvevő fehérjék kódoló géneket érintik, illetve a béta-oxidációban szerepet játszó enzimeket kódoló gének is mutációt szenvedhetnek, melyek összefoglalása a 4. táblázatban látható. Az egyes kardiomiopátia típusokon belül megkülönböztetünk familiáris és non-familiáris alcsoportokat, aszerint, hogy egy családon belül több családtagnál is előfordul-e ugyanaz a miokardium betegség.

A kardiomiopátiákat speciális morfológiai és funkcionális fenotípusokra osztjuk; minden fenotípust tovább osztályozunk familiáris és nem-familiáris csoportokra. Ebben az értelemben a familiáris jelző az előfordulás gyakoriságára utal, tehát legalább még egy családtagban megtalálható vagy a fenotípus, vagy a betegség, melyet ugyanaz a genetikai mutáció okoz és nem szerzett szívbetegség, vagy rendszerbetegség. A klinikai fenotípust a genetikai polimorfizmus határozza meg. A legtöbb familiáris kardiomiopátia monogénes rendellenesség (egy géndefektus is elegendő egy rendellenesség megjelenéséhez). A monogénes kardiomiopátia előfordulhat sporadikusan is, ha a kiváltó genetikai rendellenesség újonnan jelenik meg, tehát a családban első alkalommal (vagy az egyik szülőben először). Ebben az osztályozási rendszerben az azonosított de novo mutációkat is a familiáris kategóriába soroljuk, minthogy a betegek ezt tovább örökíthetik utódaikba.

4. Táblázat

A genetikai eredetű kardiomiopátiák eddig azonosított génmutációi

Dr. Szelid Zsolt: *Gén alapú diagnosztika és terápia a kardiológiában, 2008*

Gén	Fehérje	Funkció
Autoszomális Domináns öröklésmenet		
ACTC	kardiális aktin	szarkomer fehérje, izom kontrakció
DES	Dezmin	disztrofin-asszociált glikoprotein komplex, izomerő átvitel
SGCD	Sarkoglikán	disztrofin-asszociált glikoprotein komplex, izomerő átvitel
MYH7	miozin nehézlánc	szarkomer fehérje, izom kontrakció
TNNT2	troponin T	szarkomer fehérje, izom kontrakció
TPM1	Tropomiozin	szarkomer fehérje, izom kontrakció
TTN	Titin	szarkomer strukturális fehérje
VCL	Metavinculin	szarkomer strukturális fehérje
MYBPC	miozin-kötő protein C	szarkomer fehérje, izom kontrakció
MLP/ CSRP3	izom LIM fehérje	szarkomer fehérje/ Z-vonal
ACTN2	aktinin-2	szarkomer strukturális fehérje, miofibrilláris aktint lehorgonyzó fehérje
ZASP/LBD3	cypher / LIM kötő domén 3	citoszkeleton fehérje, membrán fehérjék regulálása
LMNA	lamin A/C	magmembrán fehérje, magmembrán stabilizálás
PLN	Phospholamban	SERCA2 pumpa gátlása
ABCC	SUR2A	Kir6.2 szabályzó alegysége, ATP dependens K-csatorna működés szabályozása
X-hez kötött öröklésmenet		
DMD	Disztrofin	disztrofin-asszociált glikoprotein komplex, izomerő átvitel
TAZ/G4.5	Tafazzin	nem ismert (letális mutáció)
Autoszomális Recesszív öröklésmenet		
TNN13	troponin I	szarkomer fehérje, izom kontrakció

A nem-familiáris kardiomiopátiák esetében a kardiomiopátia csak egy egyedben azonosítható, a családtagjaiban nem (családfelemzésen alapuló módszer). Ezen betegeket tovább osztályozzuk idiopátiás- és szerzett kardiomiopátiákra, melyekben a kamrai diszfunkció a rendellenesség szövődménye és nem a betegség primer jelensége. Az 1995-ös WHO/ISFC klasszifikáció megjelenése óta kizárjuk ezen csoportokból a koronária betegség, a hipertónia, a billentyű betegség és a kongenitális szívbetegségek által okozott balkarma funkció csökkenést, minthogy a diagnózis felállítása és a terápia az utóbb említett esetekben jelentősen eltér a kardiomiopátiáktól. (1980)

Korábban a legtöbb kardiomiopátiát bizonyos jellegzetességek, vagy társbetegségek hiányával jellemezték. Egyre nyilvánvalóbb, hogy a megmagyarázatlan szívizombetegségben szenvedők nagy része már ismert társbetegségben szenved, mely a miokardiumot is érinti. Az új klasszifikációs rendszer szakít a korábbi kizárásos diagnózis felállítással, és kizárólag a szív morfológiára és funkcionális eltéréseire fókuszál. Az új klasszifikáció már nem alkalmazza többé a primer és szekunder kardiomiopátia fogalmát. (Elliott 2008)

3.2.1 Hipertrófiás kardiomiopátia

Korábban a hipertrófiás kardiomiopátiát (HCM) olyan miokardium növekedéssel járó kórképként definiálták, melynek kialakulását a hemodinamikai körülmények, vagy egyéb szisztémás társbetegségek (mint például az amiloidózis, vagy a glikogéntárolási betegségek) nem magyarázzák. (Richardson, McKenna és mtsai 1996; Maron, Towbin és mtsai 2006) E definíciónak az volt a célja, hogy azon miocita hipertrófiával (falvastagság és bal kamrai tömegnövekedés) járó kórképek elkülöníthetők legyenek, melyeket az intersticiális infiltráció, vagy az intracelluláris metabolizmus elemeinek lerakódása okoz. Napjaink klinikai gyakorlatában sokszor lehetetlen a non-invazív vizsgálómódszerek (echokardiográfia, MRI) segítségével elkülöníteni ezt a két entitást, ahhoz szívizom biopszia elvégzése szükséges. Azonban a betegség jellegzetesen fokális megjelenése és komplex természete gyakran csak post mortem teszi lehetővé a diagnózis pontos felállítását. Az új osztályozás szerint az intramiokardiálisan tárolt anyagok nem jelentenek kizárási kritériumot a hipertrófiás kardiomiopátia diagnózisának felállítására szempontjából. Ehelyett a HCM diagnózisának felállításához

elegendő a kamrai falvastagság növekedés, vagy a kamra tömegének növekedése, az ezt esetlegesen magyarázó hemodinamikai körülmények (hipertenzió, billentyű betegség) hiányában is. (Maron, McKenna és mtsai 2003) Ebben a megközelítésben van ellentmondás, de utalhatunk a gyermekgyógyászati gyakorlatban használt terminológiára, melynek segítségével elkerülhetőek azon viták vagy ellentmondások, melyek akkor keletkeznek, ha megpróbáljuk leszűkíteni a HCM-t egy szűk fenotípusra, vagy etiológiai csoportra (pl. szarkomer fehérje betegségek). Bizonyos klinikai körülmények fennállása esetén a „hipertrofiás” kifejezés patológiai értelemben vett pontatlanságát ellensúlyozhatja a diagnosztikus stratégiák fejlődése, melyek az anamnézis felvételből, fizikális vizsgálatból és noninvazív diagnosztikus eszközökből épülnek fel. (Elliott és McKenna 2004) A hipertrofiás kardiomiopátiát okozó betegségek összefoglalása az 5. Táblázatban látható.

5. Táblázat HCM-t okozó betegségek összefoglalása

Familiáris	
	Familiáris, ismeretlen gén eredet
	Szarkomer fehérje mutációk:
	<ul style="list-style-type: none"> • Béta miozin nehézlánc
	<ul style="list-style-type: none"> • Kardiális miozin kötő protein C
	<ul style="list-style-type: none"> • Kardiális Troponin I
	<ul style="list-style-type: none"> • Troponin T
	<ul style="list-style-type: none"> • Alfa-tropomiozin
	<ul style="list-style-type: none"> • Esszenciális miozin könnyűlánc
	<ul style="list-style-type: none"> • Regulátor miozin könnyűlánc
	<ul style="list-style-type: none"> • Kardiális aktin
	<ul style="list-style-type: none"> • Alfa miozin nehézlánc
	<ul style="list-style-type: none"> • Titin
	<ul style="list-style-type: none"> • Troponin C
	<ul style="list-style-type: none"> • Izom LIM protein
	Glikogéntárolási betegségek
	Lizoszomális tárolási betegségek
	Zsírsvav metabolizmus rendellenességek
	Karnitin hiány
	Foszforiláz B kináz hiány
	Mitokondriális citopátiák
	HCM szindrómák:
	<ul style="list-style-type: none"> • Noonan szindróma
	<ul style="list-style-type: none"> • LEOPARD szindróma
	<ul style="list-style-type: none"> • Friedreich ataxia
	<ul style="list-style-type: none"> • Backwith-Wiedermann szindróma
	<ul style="list-style-type: none"> • Swyer szindróma
	Egyéb:
	<ul style="list-style-type: none"> • Foszfolambán promoter
	<ul style="list-style-type: none"> • Familiáris amiloidózis
Nem familiáris	
	Obezitás
	Diabéteszes anyák gyermeke
	Atléta szív
	Amiloidózis (AL/Prealbumin)

3.2.2 Dilatatív kardiomiopátia

A dilatatív kardiomiopátiáról (DCM) definíció szerint akkor beszélünk, ha normális bal kamra töltődés és ép koronária rendszer mellett bal kamra dilatáció és szisztolés funkciózavar alakul ki. Jobb kamra dilatáció és funkciózavar is felléphet egyidejűleg, de jelenléte a diagnózis felállításához nem szükséges. A DCM prevalenciája a lakosságban nem ismert, de egyértelműen változik az életkorral és a geológiai elhelyezkedéssel. A „Nyugati” populáció legalább 25 %-ánál mutatható ki familiáris betegségre utaló döntően autoszomális domináns hajlam. (Burkett és Hershberger 2005) (Mestroni, Maisch és mtsai 1999) Familiáris betegségre kell gyanakodni, ha a családban korai szívhalál, ingerületvezetési zavar, vagy szkeletális miopátia fordult elő. A szerzett DCM-re példák a táplálkozási hiánybetegségek, endokrin diszfunkciók, kardiotoxikus gyógyszerek, vagy az alkohol abúzus. DCM-t okozó betegségek összefoglalását a 6. táblázat tartalmazza.

Egyes gyakran használt kemoterápiás szerek kardiotoxikus mellékhatással rendelkeznek, melyek egy bizonyos dózis felett szívelégtelenséget okozhatnak. Ilyen például a doxorubicin, epirubicin, idarubicin és daunorubicin. A kobalt, melyet régebben sörhab-stabilizálóként használtak, ugyancsak kardiotoxikus hatással rendelkezik. Toxikus hatással rendelkezhetnek még: aminofilinek, amfetaminok, antraciklinek, katekolaminok, klóramfenikol, kokain, ciklofoszfamid, 5-fluorouracil, interleukin2, fenitoin. Hiperszenzitív reakción keresztül fejthetnek ki kardiotoxikus hatást: azitromicin, benzodiazepin, klozapin, cefalosporin, lítium, kacs-diuretikumok, metil-dopa, penicillin, fenobarbitál, bárányhimlő vakcina, sztreptomycin, tetanusz toxoid, triciklikus antidepresszánsok. (Blauwet és Cooper 2010; Blauwet és Cooper 2010)

Az alkohol miokardium károsító hatásának pontos mechanizmusa nem tisztázott. Az évek során számos teória merült fel, melyek nem közvetlenül az etil-alkoholnak tulajdonították a károsító hatást, hanem az alkoholizmussal együtt járó malnutrició (tiamin deficiencia), vagy a hipertónia okozta elváltozásoknak. Ma már valószínűbbnek látszik, hogy az etil-alkohol metabolitjai váltják ki a kóros elváltozásokat. (Walsh, Larson és mtsai 2002) A metabolizmus során keletkező acetaldehid reaktív vegyületként szabadgyök mediálta miokardium károsodást, és a mitokondrium foszforilációja révén mitokondrium diszfunkciót hoz létre. A másik károsító út a Ca-miofilamentum interakció direkt gátlása. Az acetaldehid kovalens kötést létesít a kontraktilis fehérjékkel,

melyek ellen így antitestek termelődnek és miokarditisz-szerű károsodást vált ki. Csökkenti továbbá az adrenerg receptorok expresszióját és torzítja a membránstruktúrát. Ezen hatások krónikus fennállása esetén a miociták apoptózisa elkerülhetetlenül felgyorsul és végül a betegség dilatatív kardiomiopátiává transzformálódik. (Abramson, Williams és mtsai 2001)

A peripartális dilatatív kardiomiopátia a várandósság utolsó hónapjában, vagy a szülést követő öt hónapban alakulhat ki. Pontos kiváltó oka nem ismert, csak feltételezések vannak, melyek bizonyítása még várat magára. Lehetséges tényezők a peripartális dilatatív kardiomiopátia kialakulásában (Ntusi és Mayosi 2009):

- virális miokarditisz
- citokin indukálta gyulladás
- immunrendszer kóros válasza a várandósság alatt
- akcelerált apoptózis a miokardiumban
- kóros válasz a várandósság okozta hemodinamikai változásokra
- malnutríció
- kóros hormonális változások
- prolaktin túlprodukción
- növekedett adrenerg érzékenység
- miokardiális iszkémia
- genetikai hajlam.

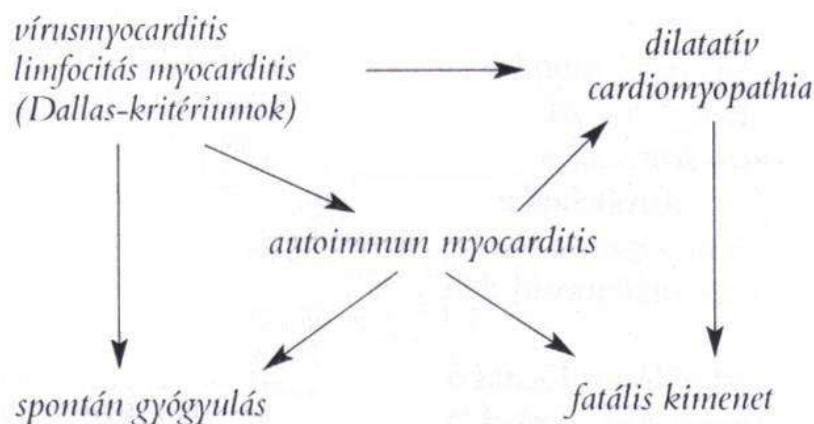
DCM alakulhat ki kardiális infekció illetve gyulladás kései stádiumában is. Az aktív, fulmináns miokarditisszel szemben (mely definíció szerint a szív akut gyulladós betegsége megtartott kamra méretekkel) a gyulladós DCM-re jellemző a krónikus gyulladós sejtek és a kamra dilatációjának (csökkent ejekciós frakció) együttes jelenléte. Ezek alapján a diagnózis felállításához elengedhetetlen a hisztológiai és/vagy immuncitokémiai vizsgálat.

6. táblázat DCM-t okozó betegségek összefoglaló táblázata

Familiáris	
	Familiáris, ismeretlen gén
	Szarkomer fehérje mutáció (1. Még HCM)
	Z-band fehérje
	<ul style="list-style-type: none"> Izom LIM protein
	<ul style="list-style-type: none"> TCAP
	Citoszkeletális gének
	<ul style="list-style-type: none"> Disztrofin
	<ul style="list-style-type: none"> Dezmin
	<ul style="list-style-type: none"> Metavinculin
	<ul style="list-style-type: none"> Szarkoglikán komplex
	<ul style="list-style-type: none"> CRYAB
	<ul style="list-style-type: none"> Epikardin
	Nukleáris membrán
	<ul style="list-style-type: none"> Lamin A/C
	<ul style="list-style-type: none"> Emerin
	„Mildly Dilated” Kardiomiopátia
	Intercalated disc fehérje mutációk
	Mitokondriális citopátia
Nem familiáris	
	Miokarditisz (infektív, toxikus, immun)
	Kawasaki betegség
	Eozinofília (Churg-Strauss sy)
	Vírusos perzisztencia
	Gyógyszerek
	Terhesség
	Endokrin eredet
	Táplálkozási hiány betegség (tiamin, karnitin, szelén hiány, hipofoszfátémia, hipokalcémia)
	Alkohol
	Tahikardiomiopátia

3.2.2.1 Gyulladásos kardiomiopátia

A dilatatív kardiomiopátiában szenvedő betegek kivizsgálása során az endomiokardiális biopszia alapján az esetek alig kb. 30 %-ban lehet valamilyen fertőző ágens kimutatni. (Figulla 2004) Ugyanakkor más eredmények szerint az idiopátiás dilatatív kardiomiopátiák akár 60 %-ért is az akut virális eredetű miokarditisz tehető felelőssé. (Heymans 2006) Ezen akut infekciók akár 20 %-ban is vezethetnek krónikus gyulladáson, és vírus perzisztáláson keresztül szívelégtelenséghez. (Kuhl, Pauschinger és mtsai 2005) A különböző eredetű gyulladásos miokarditiszek és a szívelégtelenség közötti összefüggés ma már széles körben ismert és elismert tény. (2.ábra)



2. ábra

Csanády *Cardiologia Hungarica* 2006;36:131-136

Ugyanakkor bármennyire is vizsgált és kutatott területe ez a szívelégtelenség patológiájának, a miokarditisz diagnosztikája még manapság is az egyik legnehezebb feladat a klinikai gyakorlatban. (Figulla 2004) A diagnosztika megkönnyítésére 1986-ban Aretz és munkatársai kifejlesztették a Dallas kritériumokat (Aretz 1987), melyek alapján az adott egységnyi területre jutó leukocita szám alapján különböztették meg az inflammatorikus kardiomiopátiát a miokarditistól (14 leukocitánál kevesebb/mm² miokarditisz, míg annál nagyobb érték esetén inflammatorikus kardiomiopátia). 1987-óta számos kutatói csoport kérdőjelezte meg a Dallas kritériumok hatékonyságát különböző okokra hivatkozva: Hauck és munkatársai szerint a mintavételezési hiba

kiküszöbölése nehézkes (Hauck, Kearney és mtsai 1989), míg Dennert és munkatársai szerint a legnagyobb hibája a Dallas kritériumoknak, hogy figyelmen kívül hagyja az adott eltérés patológiai kiváltó okát. (Dennert, Crijs és mtsai 2008) A Dallas kritériumok helyett ma már egyre inkább az anti-CD3, anti-CD4, anti-CD21 és anti-CD28-as felületi antigének, és anti-humán leukocita antigének sejt specifikus immunperoxidáz festésén alapul a miokarditisz diagnózisa. (Maisch, Portig és mtsai 2000)

A gyulladásos eredetű kardiomiopátiák etiológiai tényezői a 7. táblázatban láthatóak. (Blauwet és Cooper 2010)

7. táblázat Gyulladásos eredetű kardiomiopátiák etiológiai tényezői

Fertőzéses eredet	
Vírusos	
	Adenovírus
	Coxsackie B
	Hepatitis C
	Humán herpesz vírus 6
	HIV/AIDS
	Parvovírus B19
Bakteriális	
	Corynebacterium diphtheriae (diftéria)
	Mycobacterium (tuberkulózis)
	Streptococcus A (reumás láz)
	Streptococcus pneumoniae
Spirochéta	
	Borrelia burgdorferi (Lyme kór)
	Treponema pallidum (szifilisz)
Rickettsiák	
	Coxsiella Burnetii (Q láz)
	Rickettsia prowazekii (tifusz)
Protozoa	
	Tripanosoma cruzii (Chagas kór)
	Toxoplasma gondii (toxoplazmózis)
Féreg	
	Ascaris
	Toxocara canis
Toxikus	
Gyógyszer	
	Anthracyclinek
	Kokain
	Cyclophosphamid
Környezeti tényező	
	Arzén
	Szén monoxid
Hiperszenzitív reakció	
	Bárányhimlőoltás
	Tetanus toxoid
Autoimmun betegség	
	Szisztémás Lupus erythematosus
	Takayashu arteritis
	Wegener granulomatosis
Szisztémás betegségek	
	Hipereosinofília
	Sarcoidosis
	Kawasaki betegség
Egyéb	Poszttranszplant kardiális rejekció

3.2.2.2 Vírus eredetű gyulladáso kardiomiopátia

A gyulladáso kardiomiopátia háttérében különböző vírusok etiológiai szerepe egyértelműen igazolódott. Az úgynevezett kardiotoxikus vírusok közül mára többről is bebizonyosodott, hogy szerepet játszanak gyulladáso kardiomiopátia kialakulásában. Ezek közül kiemelkedik gyakoriságban az enterovírus Coxsackie vírus, az adenovírusok, a humán herpeszvírus, és a Parvovírus B19. Ezen vírusok általában felső légúti infekciót okoznak, és a normál populáció döntő többsége átesik ezeken a fertőzéseken.

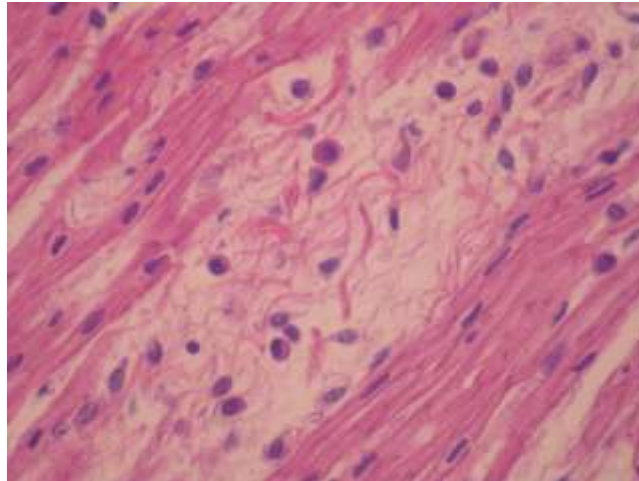
A vírusos eredetű miokarditiszek átmenete krónikus gyulladásba, és vagy dilatatív kardiomiopátia ma már általánosan elfogadott, és egyre inkább vizsgált tény. (Blauwet és Cooper 2010) Ugyanakkor a virális eredetű miokardium károsodások diagnosztizálása ugyancsak problematikus lehet. A vírus izolálása általában sikertelen, még klinikailag egyértelmű helyzetekben is. (Chow, Radio és mtsai 1989) Pauschingernek és munkatársainak sikerült adenovírusokat kimutatni már kialakult bal szívfél elégtelenségben, ezzel igazolni a dilatatív kardiomiopátia kialakulásának virális eredetét. Calabrese Pauschinger és Tracy kutatásai alapján a leggyakoribb dilatatív kardiomiopátia kialakulásáért felelős vírusok az adeno- és herpesz vírusok a DNS vírusok közül, míg az RNS vírusok közül az enterovírusok. (Tracy, Chapman és mtsai 1990; Pauschinger, Bowles és mtsai 1999; Pauschinger, Doerner és mtsai 1999)

A vírus kimutatás technikája jelentősen megváltozott a polymerase chain reaction (PCR) technikával. Ma már egyértelműen a PCR vagy a nested-PCR technika a választandó vírus genom kimutatására. (Pauschinger, Chandrasekharan és mtsai 2004) A vírusok kimutatása a diagnózison kívül a prognózis befolyásolásában is jelentőséggel bír. Korábban Why és munkatársai azt mutatták ki western-blot technikával, hogy a vírus pozitív betegek transzplantáció-mentes túlélése rosszabb, mint a vírus negatív eseteké. (Why, Meany és mtsai 1994) Ugyanakkor Figulla ennek ellenkezőjét találta PCR módszerrel. Figulla metodikai eltérésekre hivatkozott, és azt állította, hogy a korábbi western-blot technika nem volt megfelelő. Később azonban Pauschinger és Fujioka is Why eredményeit támasztotta alá. Ezzel párhuzamosan Tracy igazolta a perzisztáló enterovírus szerepét dilatatív kardiomiopátia kialakulásában. (Tracy, Chapman és mtsai 1990) A legnagyobb számú vizsgálatot Kühl végezte, és igazolta, hogy az adeno-, parvo-, entero-, és humán herpesz vírusok miokardiális jelenléte, és a

bal kamra funkció romlása között egyenes összefüggés van: a vírus perzisztáló esetek kimenetele szignifikánsan rosszabb. (Kuhl, Pauschinger és mtsai 2005)

A vírusos eredetű akut miokarditisz három kliniko-patológiailag jól elkülöníthető fázisra osztható. Az első fázis során a vírusok miokardium sejtekbe jutásakor a védelem első hullámát az úgynevezett „natural killer” T sejtek jelentik, melyek képesek a vírusok szaporodását korlátozni. A vírus invázió hatására a szívizom sejtek károsodnak, és a szív dilatációja következhet be. (Kearney, Cotton és mtsai 2001)

A második fázis a szívizom sejt károsodás következtében kialakuló humorális és celluláris immunválaszként jön létre. Erre az időszakra jellemző a T limfociták megjelenése (3. ábra), melyek legnagyobb koncentrációjukat az infekciót követő 1.-2. héten érik el. (Dennert, Crijs és mtsai 2008) Az így kialakult immunválasz okozta miokardium károsodás jellemző a második szakaszra. Ebben az időszakban fordulhat elő az úgynevezett molekuláris mimikri effektusa, melynek lényege, hogy a vírus és a kardiális eredetű endogén antigének jelentős hasonlóságot mutatnak. A molekuláris mimikri miatt keresztreakció alakulhat ki a vírusok ellen termelődött ellenanyagok és a miokardiumon lévő autoantigének között, így ezen betegekben autoantigénnel keresztreakáló antitesteket lehet kimutatni. (Lawson 2000). Hasonló módon a vírus által megtámadott miokardium sejtek szétesése során is felszabadulhatnak olyan intracelluláris fehérjék, melyekre a szervezet autoimmun választ generálhat. A miokarditisz harmadik fázisára a miokardiális sejtek pusztulását kísérő fibrotikus átalakulás, majd a bal kamra dilatációja, következményesen a szívelégtelenség klinikai képének kialakulása jellemzi. (Sivasubramanian, Coker és mtsai 2001; Heymans 2006).



3. ábra

Extracelluláris leukociták a miokardiumban hematoxin-eozin festéssel

Egyes vírusok okozta infekció után előfordulhat, hogy a kardiotrop vírus nem eliminálódik, és a szívizomsejtekben perzisztál. A perzisztálás úgy tűnik, hogy csak defektív vírusok esetén fordul elő, vagyis olyan vírusoknál, ahol egy akut miocitolitikus gyulladás után a vírus bejut a szívizomsejtekbe, de ott nem képes citolitikus hatást kiváltani és nem képes a szervezet immunrendszerét aktiválni, így nem is eliminálódik. A perzisztáló vírusok enzimei és fehérjéi mindeközben folyamatosan szintetizálódnak. A szintetizált elemek károsítják a sejtalkotókat, mint például a Cocksackie vírus proteáza a disztrofin fehérjét hasítja, mely végül hosszútávon a sejt pusztulásához vezet. Emellett a vírus aktivált állapotban tarja a mitogén aktivált protein kinázt, mely a folyamatos vírus replikációhoz szükséges. A tartós mitogén aktivált protein kináz aktiváció az intracelluláris Ca^{2+} -mobilizációt segíti elő, mely az apoptózis indukálását váltja ki. (Calabrese és Thiene 2003)

Az antitestek két lehetséges útvonalon játszhatnak szerepet a szívizomsejtek pusztulásában:

- Az antitestek opszonizálják a miocitákat és az antitesteken lévő Fc-részt a neutrofil granulociták és makrofágok Fc-receptoraikkal felismerik és a sejtek fagocitálják.
- Az antitestek aktiválják a komplementrendszer „klasszikus útvonalát” és a komplementaktiváció során képződő termékek ugyancsak aktiválják a neutrofil granulocitákat és a makrofágokat. (4. ábra)



4. ábra

Vírusinfekció lehetséges patomechanizmusai az autoimmun szívbetegség kialakulásában AT: antitest, AG: antigén, neoAG: neo-antigén

Molekuláris mimikri: A humorális válasz során termelt antitestek, melyek eredetileg a vírus antigének ellen termelődtek, kereszt reagálhatnak endogén epitópokkal.

Szekvesztrálódott kardiális antigén megjelenése (Epitop spreading): A miokarditisz okozta szövetkárosodás hatására a sejtekből fehérjék szabadulnak ki, melyek a T-sejtek érésekor nem kerültek bemutatásra, ezért ezek a fehérjék rejtett epitópokként viselkednek.

3.2.3 Restriktív kardiomiopátia

A restriktív kardiomiopátiára jellemző, hogy a bal kamra izomzatának megnövekedett rigiditása miatt a bal kamrai töltőnyomás jelentős emelkedésével nem jár együtt a volumen emelkedése. Diagnosztizálása mindig is nehéz volt, mert a bal kamra restriktív elfajulásának háttérében számos kiváltó ok szerepelhet. (Kushwaha, Fallon és mtsai 1997) Pontosabban megfogalmazva a definíciót: restriktív kardiomiopátiáról akkor beszélhetünk, ha a bal kamra restriktív patofiziológiája normál vagy csökkent diasztolés térfogatnál (egyik vagy mindkét kamra), normál vagy

csökkent szisztolés térfogatnál, és normális kamrafal vastagságnál detektálható. A pontos prevalenciája nem ismert, de valószínűleg a legritkább kardiomiopátia. Etiológiája lehet idiopátiás, familiáris, okozhatja számos szisztémás betegség, elsősorban amiloidózis, szarkoidózis, karcinoid, szkleroderma vagy anthraciklin toxicitás. (8. táblázat)

8. táblázat

Restriktív kardiomiopátia etiológiai tényezői

Familiáris	
	Familiáris ismeretlen eredetű gén
	Szarkomer fehérje mutáció
	<ul style="list-style-type: none"> • Troponin I
	<ul style="list-style-type: none"> • Esszenciális miozin könnyű lánc
	Familiáris amiloidózis
	<ul style="list-style-type: none"> • Transthyretin
	<ul style="list-style-type: none"> • Apolipoprotein
	Dezminopátia
	Pseudoxanthoma elasztikum
	Hemokromatózis
	Anderson-Fabry betegség
	Glikogéntárolási betegségek
Nem familiáris	
	Amiloidózis (AL/prealbumin)
	Szklroderma
	Endomiokardiális fibrózis
	<ul style="list-style-type: none"> • Hipereozinofil szindróma
	<ul style="list-style-type: none"> • Idiopátiás
	<ul style="list-style-type: none"> • Kromoszomális ok
	<ul style="list-style-type: none"> • Gyógyszerek (szerotonin, ergotamin)
	Karcinoid szívbetegség
	Metasztatikus tumorok
	Irradiáció
	Gyógyszerek (anthraciklin)

3.2.4 Aritmogén jobb kamrai kardiomiopátia

Szemben a hipertrófiás, a dilatatív és a restriktív kardiomiopátiával az aritmogén jobb kamrai kardiomiopátia diagnózisa szövettani mintavételen alapul: jobb kamra miokardium progresszív zsír és kötőszövetes átépülése jellemzi, mely átépülés a jobb kamrai be- és kiáramlási pályát, valamint a jobb kamra csúcsát komprimálhatja. Amellett, hogy ezen rendellenességek a jobb kamra működését zavarhatják, a bal kamrában is megjelenhetnek, ezzel a dilatatív kardiomiopátia fenotípusát utánozhatják. Mindezek alapján a pontos definíció szerint akkor beszélünk aritmogén jobb kamrai kardiomiopátiáról, ha globális vagy regionális jobb kamra diszfunkció mellett szövettani és/vagy echokardiográfiás bizonyíték igazolja a diagnózist a bal kamra funkció zavarásával, vagy nélküle. Bár ritka kórképről van szó, gyakran tehető felelőssé fiatal felnőtteknél hirtelen szívhalál kórokaként. (McKenna, Thiene és mtsai 1994) Etiológiai tényezői a 9. táblázatban láthatóak.

9. táblázat

Aritmogén jobb kamrai kardiomiopátia etiológiai tényezői

Familiáris	
	Familiáris ismeretlen gén
	Intercalated disc fehérje mutációk
	Plakoglobin
	Desmoplakin
	Plakofilin 2
	Desmoglein 2
	Desmocollin 2
	Kardiális ryanodine receptor (RyR2)
	Transforming growth faktor-B3 (TGF-B3)
Nem familiáris	
	Gyulladás?

3.3 Szívelégtelenség terápiás lehetőségei

3.3.1 A szívelégtelenség nem gyógyszeres terápiája

A krónikus szívelégtelen betegek hosszú távú kezelésében alapvető fontosságú a betegek megfelelő tájékoztatása, pszichés vezetése. A betegek kezeléshez való pozitív hozzáállása szignifikánsan javítja a túlélést, csökkenti az esetleges hospitalizációk számát, és pozitívan befolyásolja a betegek közérzetét. (Granger, Fehnel és mtsai 2006) Nemzetközi adatok szerint csak a szívelégtelen betegek 20-60%-a tartja be gyógyszeres vagy nem gyógyszeres terápiás javaslatait. (Evangelista és Dracup 2000) Az European Heart Failure Survey adatai szerint a betegek jelentős része vagy félre érti, vagy nem emlékszik a kapott utasításokra, gyógyszeres terápiákra. (Lainscak, Cleland és mtsai 2007)

Rendkívül fontos a betegek megfelelő oktatása, melynek során az alábbi kulcsfontosságú pontokra kell különös hangsúlyt fektetni:

–Tünetek megfigyelése: A betegeknek képeseknek kell lenniük arra, hogy a gyakran nem egyértelmű tünetek közül felismerjék azokat a jeleket, melyek állapotuk romlását jelezhetik. (Patel, Shafazand és mtsai 2007)

–Testsúlykontroll: A testsúly növekedése gyakran az állapot romlásnak, illetve a betegség progressziójának jele. Tudniuk kell azonban a betegeknek arról is, hogy testsúlynövekedés nélkül is romolhat az állapotuk. (Ekman, Cleland és mtsai 2005)

–Diéta és táplálkozás: A só bevitel csökkentésére kell törekedniük a tünetes szívelégtelen betegeknek, habár nincs ezzel kapcsolatosan ajánlás.

–Folyadék bevitel: A beteg oktatásnak ki kell terjednie a napi folyadék bevitel monitorizálás fontosságának kiemelésére. Súlyos tünetek esetén javasolt a napi 1.5-2 liter folyadék bevitel maximalizálása. (Travers, O'Loughlin és mtsai 2007)

–Alkoholfogyasztás: Az alkohol bevitel a vérnyomás emelésén és esetleges negatív inotrop hatásán keresztül aritmogén hatással rendelkezhet. Ennek megfelelően tünetes szívelégtelen betegek napi alkohol mennyiségét javasolt 10-20 g/nap alá csökkenteni. (Nicolas, Fernandez-Sola és mtsai 2002)

–Dohányzás: Mivel a dohányzás ismert kardiovaszkuláris rizikótényező - bár prospektív vizsgálatok nem igazolták a dohányzás elhagyásának hatásait szívelégteleneknél -

megfigyelésen alapuló ajánlások alapján javasolt a dohányzás elhagyása. (Evangelista, Doering és mtsai 2000)

–Immunizáció: Pneumococcus és influenza vakcináció javasolt tünetes szívelégtelen betegeknél. (Nichol, Nordin és mtsai 2003)

–Testmozgás: Fizikai inaktivitás igen gyakori szívelégteleneknél, mely a betegség progresszióját gyorsítja. Javasolt a rendszeres, megfelelően kontrollált testmozgás végzése. (Smart és Marwick 2004)

–Alvászavarok: A testsúly csökkentésén, a dohányzás elhagyásán, és az alkohol mennyiségének csökkentésén keresztül javítható a kardiális rizikó tényezőt jelentő alvás zavarok javítása. (Corra, Pistono és mtsai 2006)

–Depresszió és az érzelmi élet zavarai: Szívelégtelen betegeknél a depresszió prevalenciája 20% körüli. A depresszió jelenléte önmagában emelheti a morbiditást és a mortalitást, ezért adekvát terápiaja javasolt. (Rutledge, Reis és mtsai 2006)

3.3.2 A szívelégtelenség gyógyszeres terápiaja

A szívelégtelen betegek alapterápiája hármass kombinációból áll: diuretikumok, angiotenzin konvertáló enzim gátló vagy angiotenzin receptor blokkolók és béta-blokkolók. Ezen gyógyszerek hatékonyságát számtalan széleskörű, multidiszciplináris klinikai kutatás igazolta. (Hunt, Abraham és mtsai 2009) A folyadék retencióban szenvedő betegeknél szükséges diuretikus terápia beállítása, hogy euvolemiás állapotba kerüljenek. A diuretikus terápia fenntartása is szükséges a további volumen retenció elkerülésére. Ha a betegek megfelelően reagálnak a diuretikus terápiára, akkor is szükséges gyógyszeres kiegészítésük angiotenzin konvertáló enzim gátlóval és béta-blokkolóval, mert nemzetközi adatok igazolták ezen szerek hosszú távú túlélést elősegítő hatását. E hármass terápia kiegészítése digitálissal bármikor lehetséges, hogy a betegek tüneteit csökkentjük, hospitalizációjukat elkerüljük, ritmusukat stabilizáljuk, és terhelhetőségüket javítsuk. (Massie, Armstrong és mtsai 2001)

A fenti terápiás protokoll mellett szívelégtelen betegek gyógyszeres terápiajának része lehet digoxin, egyéb diuretikumok, trombocita aggregáció gátlók, HMG CoA inhibitorok is. A digoxin klasszikus gyógyszernek számít szívelégtelenségben: használata javasolt tünetes szívelégtelenség és pitvarfibrilláció esetén, 40 % alatti

ejekciós frakciónál, ritmus kontrollra béta blokkolóval együttesen. Ha a bal kamra ejekciós frakció 40 % feletti, akkor a pitvarfibrilláció ritmus kontrollra verapamil vagy diltiazem javasolt monoterápiában, vagy digoxinnal kombinációban. Kontraindikált digoxin használata vezetékes zavarokban (másod-, harmadfokú blokk), preexitációs szindrómákban, korábbi digoxin intolerancia esetén. Használata esetén különös figyelmet kell fordítani ritmus zavarok jelentkezésére, különösen hipokalémia esetén, valamint digoxin intoxikáció kialakulására. (1997; Hood, Dans és mtsai 2004)

Amennyiben a szívelégtelenség tünetei mellett pangás is jelentkezik, indokolt a gyógyszeres terápia kiegészítése diuretikumokkal, melyek segítségével a betegek megszabadulhatnak a perifériás és/vagy pulmonális pangás tüneteitől. (Faris, Flather és mtsai 2002) A diuretikumok a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszert aktiválják, ezért enyhe tünetek esetén használatuk ACEI vagy ARB szerekkel kombinációban javasolt. Közepes vagy súlyos szívelégtelenség esetén kacs diuretikumok javasoltak, amennyiben reziduális ödéma van, akkor tiazid diuretikumok kombinálása javasolt. A diuretikus terápia során szükséges a kálium, nátrium és kreatinin szintek rendszeres ellenőrzése.

Antikoaguláns terápia javasolt azon szívelégtelen betegeknél, akiknél permanens, perzisztens vagy paroxizmális pitvarfibrilláció fordul elő, vagy képzőképző eljárással intrakardiális trombus mutatható ki. (Fuster, Ryden és mtsai 2006) Trombocita aggregációt gátló szerek nem bizonyultak hasonlóan effektívnek szívelégtelenségben a tromboemboliás szövődmények megelőzésében: szignifikánsan magasabb volt a hospitalizáció aránya azon szívelégtelen betegek csoportjában, ahol antikoagulálás helyett trombocita aggregációt alkalmaztak. (Cleland, Ghosh és mtsai 2004)

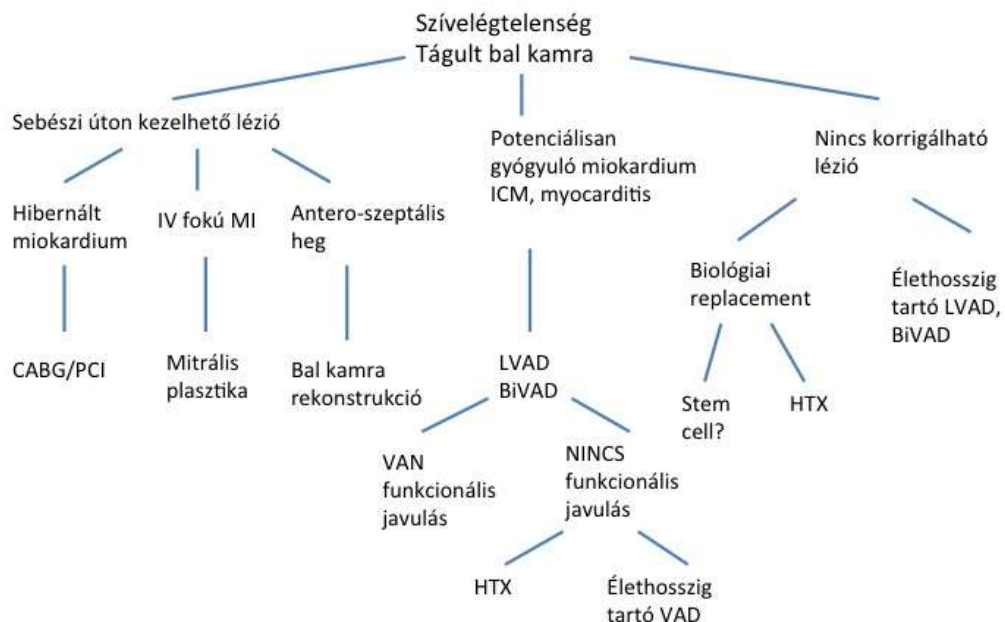
A nem iszkémiás eredetű szívelégtelenségben szenvedők esetén a sztatin terápianak nincs bizonyítottan pozitív hatása. Csak a CORONA vizsgálat igazolta, hogy tünetes szívelégtelenség esetén, iszkémiás eredetnél, és csökkent ejekciós frakciónál a beállított sztatin terápia lényegesen csökkentette a hospitalizáció előfordulását. (Kjekshus, Apetrei és mtsai 2007)

3.3.3 Sebészi lehetőségek szívelégtelenségben

A szívelégtelenség sebészi terápias tárháza egy évtizeddel ezelőtt még igen szegényes volt, döntően csak a szívatültetésre korlátozódott, annak minden korlátjával

és kontraindikációjával. A szívelégtelen betegek kezelése az előző fejezetben bemutatott gyógyszeres terápiából állt. Mára a modern mitrális billentyű sebészet kialakulásával, a verőszíves koronária sebészet elterjedésével, a bal kamra rekonstrukció továbbfejlesztésével, valamint a modern műszívek megalkotásával számos olyan technika is a sebészek kezébe került, melyeket akár bridge terápiaként szívatültetésig, akár destination terápiaként szívatültetés helyett a betegek életének meghosszabbítására tudunk alkalmazni. (Birks 2010; Slaughter 2010)

A szívelégtelenség esetén alkalmazható lehetséges sebészi terápiák algoritmusát az 5. ábrán látható.



5. ábra

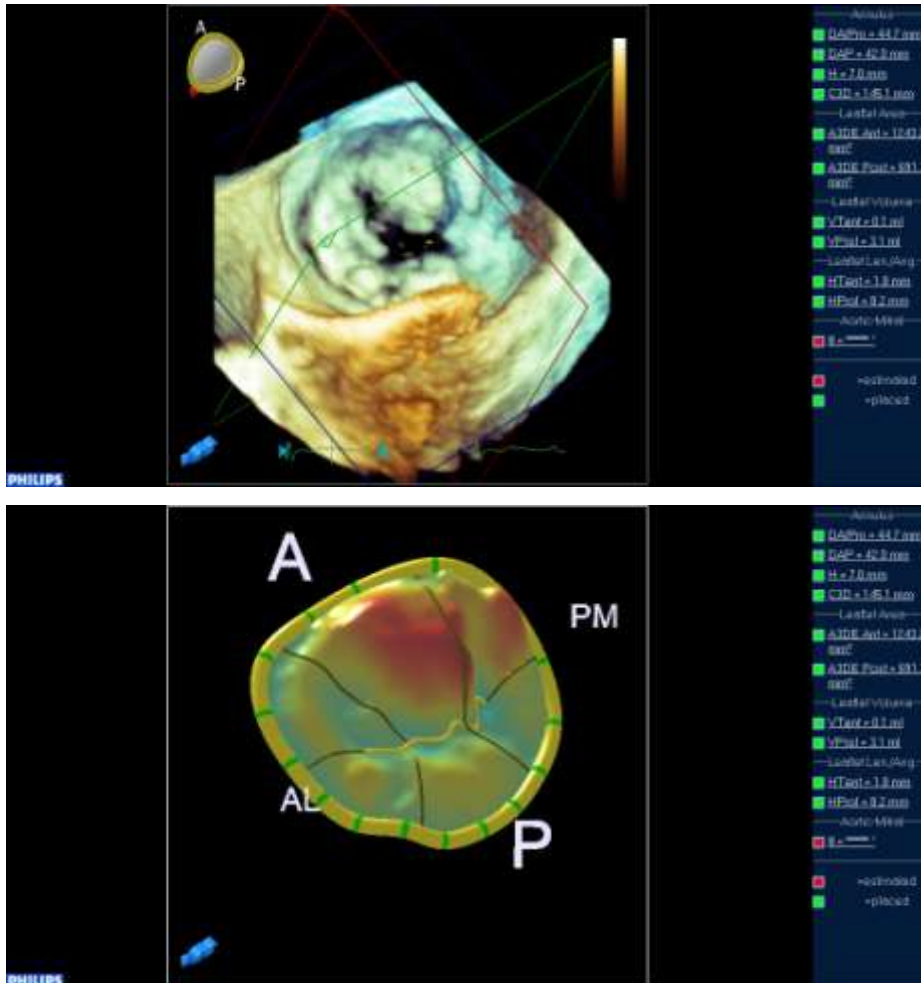
Szívelégtelenség szívsebészeti és eszközös terápiás lehetőségeinek összefoglalása az aktuális guideline-ok alapján

CABG: coronary artery bypass grafting, PCI: percutan coronary intervention, MI: mitral valve insufficiency, ICM: ischaemic cardiomyopathy, LVAD: left ventricular assist device, BiVAD: biventricular assist device, HTX: heart transplantation

(Birks 2010; Daneshmand, Rajagopal és mtsai 2010; Lahpor, Khaghani és mtsai 2010)

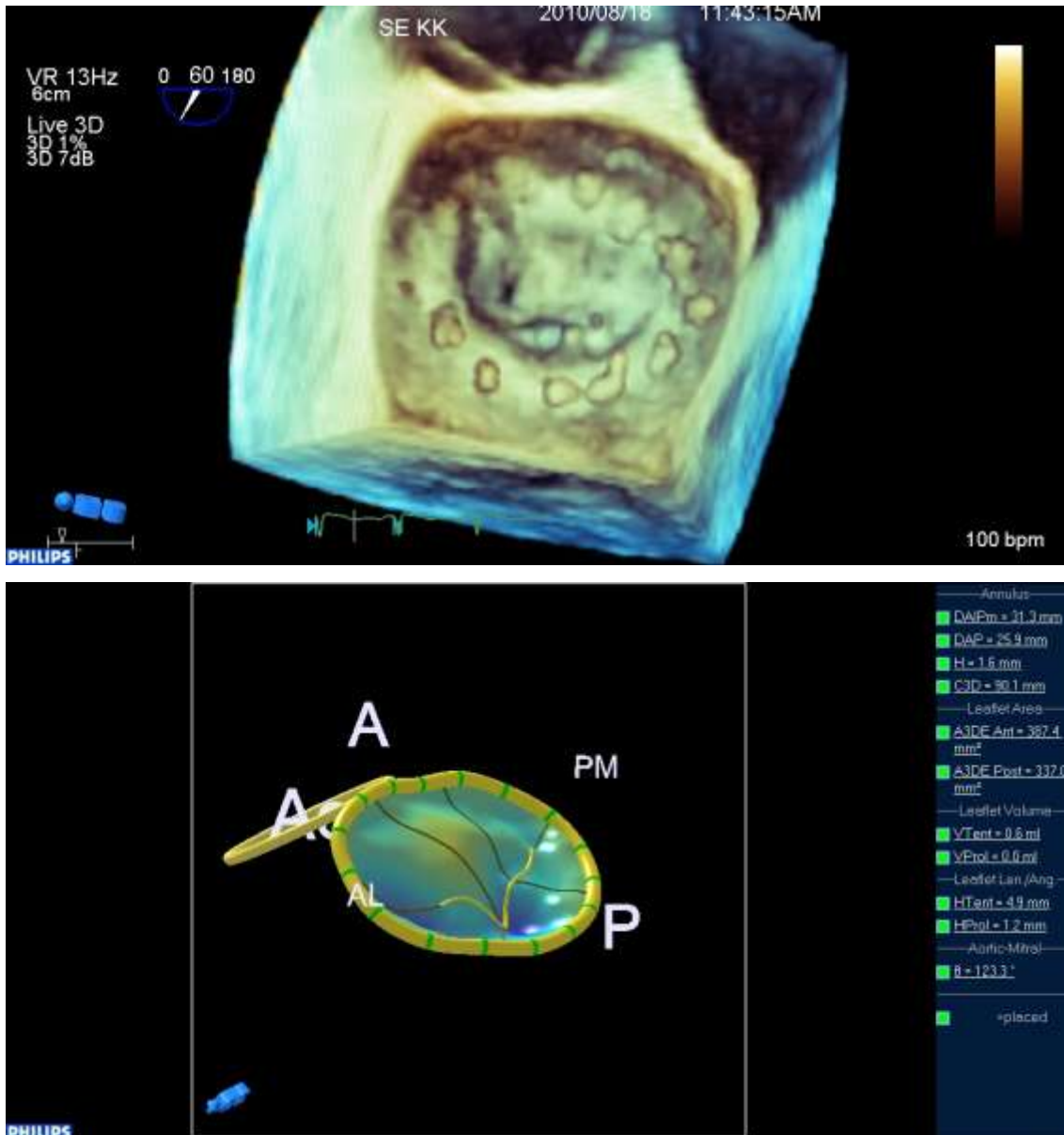
3.3.3.1 Modern mitrális billentyű sebészet

A jelenlegi nemzetközi ajánlás alapján, válogatott szívelégtelen beteganyagnál, amikor a súlyos szisztolés bal kamra diszfunkcióval egyidejűleg súlyos mitrális elégtelenség áll fenn, az elvégzett mitrális billentyű rekonstrukció a panaszok javulásával járhat (IIb típusú ajánlás, C szintű evidencia). A randomizált vizsgálatokkal nem, csak megfigyeléssel igazolt kutatásokkal igazolt eredmények alapján egyértelműen előnyösebb a mitrális rekonstrukciók közül a mitrális plasztika használata. A szívelégtelen betegeken végzett koszorúér műtétekhez hasonlóan, a magas kockázat és a technikai kihívás miatt ebben a betegcsoportban is csak a mitrális plasztikában jártas sebészeknek javasolt a műtéti beavatkozás elvégzése. (Hunt, Abraham és Mtsai 2009) A 6. és a 7. ábrán saját beteganyagunkból mutatunk be részletesen egy esetet.



6. ábra

45 éves férfi beteg, 35 % ejekciós frakció, szívelégtelenség mellett IV fokú mitrális insuficiencia. 3D Echo lelet (Dr. Apor Astrid): Natív floppy mitrális billentyű. Anulusz diaméter: 40x32 mm, magassága: 7 mm, kerülete: 145 mm. Az anterior vitorla igen redundáns, mozgása excesszív, flail nem látható. Az anterior vitorla felszíne: 1253 mm², a poszterior vitorla felszíne: 682 mm². Az anterior vitorla A2, A3 scallopja prolabál, a prolapszus magassága: 8 mm, volumene: 3.1 ml. A P2 scallopon igen enyhe prolapszus. A súlyos mitrális regurgitáció a teljes koaptációs vonal mentén látható, legintenzívebb az A2 scallopnál és a PMC-nél. A PISA szabálytalan alakú.



7. ábra

A fenti beteg posztoperatív 3D Echo képe. Műtét során anterior leaflet A2 trianguláris rezekció, poszterior leaflet P2 quadranguláris rezekció, anterior és poszterior leaflet 1-1 neo-inhúr beültetés (Gore-Tex® fonal), valamint mitrális ring implantáció történt. A beteget a posztoperatív 8. napon zavartalan posztoperatív szak után rehabilitációra emittáltuk. (Szerző saját anyaga)

3.3.3.2 Verőszives koronária sebészet

Szívelégtelenség esetén alapvető elvként minden sebészileg korrigálható kardiális eltérést meg kell próbálni korrigálni. (Eagle, Guyton és mtsai 2004) Ide tartozik a szívelégtelenséggel együtt diagnosztizált koszorúér betegség is, mely lehet akár a szívelégtelenség kiváltó oka (iszkémias kardiomiopátia), de lehet akár a szívelégtelenséggel párhuzamosan meglévő társbetegség is. Akármelyik eset áll is fenn, a szívizom működésének optimalizálása céljából meg kell próbálni a koszorúér keringést helyreállítani. Szívsebészeti szempontból ez magas kockázatú betegcsoportot jelent, éppen ezért a műtéti előkészítés és a műtéti technika megválasztása során is nagy gondossággal kell eljárni. Ezen betegcsoportnál mindig javasolt műtét előtti viabilitás vizsgálat elvégzése, melynek „golden standard” vizsgáló eljárása ma már a szív mágneses rezonancia vizsgálata. Ezzel a módszerrel nem csak a műtéti indikációt befolyásoló adatokhoz juthatunk, hanem a műtéti tervet is pontosíthatjuk: csak a viabilis területek revaszkularizációját végezzük, ezzel felesleges revaszkularizációt nem végzünk, így a műtét kiterjedtségét optimalizálhatjuk. Mivel e betegcsoport az alapbetegség súlyossága miatt számtalan egyéb társbetegségben is szenvedhet, az extrakorporális perfúzió kerülése javasolt, vagyis verőszives műtét elvégzésére kell törekedni. (8. ábra) Tekintettel e beteg csoport magas műtéti kockázatára, ilyen műtétet csak verőszives műtéti gyakorlattal rendelkező sebésznek ajánlott elvégezni. (Khan, De Souza és mtsai 2004; Taggart 2005)

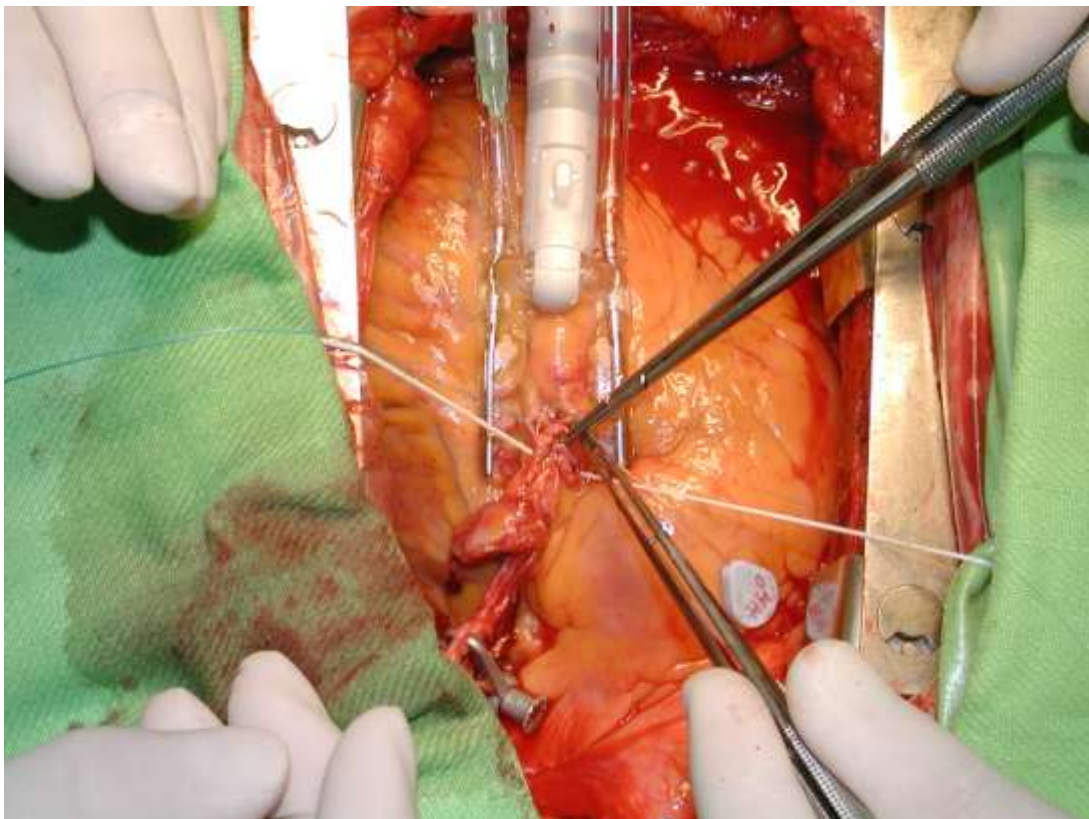
A koronária betegség a szívelégtelenség és rossz bal kamra funkció esetek akár kétharmadáért is felelőssé tehető, valamint a szívelégtelenség progressziójában is szerepe lehet az endotél funkció rontásán, iszkémián és infarktuson keresztül. Sorozat esettanulmányok azt sugallják, hogy ritkábban fordul elő koszorúér betegség klinikai manifesztációja megtartott bal kamra funkcióval járó szívelégtelenségben, bár maga a koronária szklerózis gyakran található angiográfiás vagy boncolási leleteken. (Masoudi, Havranek és mtsai 2003; Smith, Masoudi és mtsai 2003)

A koszorúér betegség megítélését szívelégtelenség esetén alapvetően befolyásolja a klinikum: van-e a betegeknek anginájuk vagy nincs. Az anginázó szívelégtelen betegeknél korábban már egyértelműen igazolódott, hogy az elvégzett koronária intervenció (akár katéteres beavatkozás, akár bypass műtét) mind a tüneteken, mind a túlélésen jelentősen javított a közepesen csökkent bal kamra funkciójú

betegeknél. A kutatások nem terjedtek ki a súlyosan csökkent bal kamra funkciójú betegekre, bár ez igen csak jelentős következményekkel járhatna a klinikai gyakorlatban. (Alderman, Fisher és mtsai 1983) Mindezek alapján a jelenlegi ajánlások szerint egyértelműen javasolt szívelégtelen betegek kivizsgálása során koronarográfia elvégzése anginás panaszok esetén. (Eagle, Guyton és mtsai 2004)

Kontrollált vizsgálatok egyelőre nem kerestek választ arra, hogy koronária revaszkularizáció javíthatja-e a klinikai kimenetelt angina mentes szívelégtelen betegeknél. Ennek ellenére a 2004-es ACC/AHA guideline javasolja ezen betegeknél is a revaszkularizációt bal főtörzs sztenózis esetén, vagy ha nagy miokardium terület hipoperfúziója igazolható non-invazív vizsgáló módszerrel. (Klocke, Baird és mtsai 2003)

A nem iszkémiás eredetű szívelégtelen betegek egyharmada panaszkodik mellkasi fájdalomra, mely utánozhat anginát, vagy lehet teljesen atípusos fájdalom is. Tekintettel arra, hogy az esetleges revaszkularizáció jelentős szerepet játszhat e betegek klinikumában, a koronária státusz és a mellkasi fájdalom eredetének kivizsgálása e beteg csoportban is javasolt. Azon szívelégtelen betegeknél, akiknél korábbi vizsgálatok kizárták a koszorúér betegséget, ismételt invazív, vagy non-invazív kivizsgálás koronária betegség irányában általában nem szükséges, kivéve akkor, ha a klinikai állapotban történt jelentős változás ezt nem indokolja. (Hunt, Abraham és mtsai 2005)



8. ábra

Rossz bal kamra funkciójú betegen (EF 30%) végzett verőszíves koszorúér áthidalás műtét intrakoronáriás shunt használatával.

Szerző saját anyaga.

A csökkent bal kamra funkció igen jelentős műtéti kockázatot jelent, ha a hagyományos szívmotoros műtéti technikát alkalmazzuk: a szív leállításakor hiába alkalmazunk miokardium protektív módszereket, a maradék rossz bal kamra tovább károsodása miatt nagy valószínűséggel alakulhat ki low cardiac output szindróma. A képen látható verőszíves módszer esetén a betegek sokkal jobban tűrik a műtéti megterhelést: nem állítjuk le a szívet, végig a szív tartja fenn a keringést, és biztosítja a szív saját keringését is. A képen az látható, amikor a bal elülső leszálló (LAD) koronáriára az artéria mammae internával áthidalást készítünk, miközben a koronáriába helyezett shunttel fenntartjuk a koronária keringését, és speciális vákumos stabilizátorral a műtéti területet stabilizáljuk.

3.5.3.3 Bal kamra aneurizma újfajta sebészi megoldása

Az infarktuson átesett betegek 10-20%-ban alakul ki aneurizma, melynek döntő többsége bal kamrai antero-szeptális-apikális lokalizációjú. (Dor 1990) A torzult kamrafelépítés mechanikai következménye a csökkent izomrövidülés, a megnyúlt diasztolés relaxációs idő. Fiziológiásan szisztolé alatt a bázis rotációs mozgást végez az apexhez képest, diasztolében pedig derotációt. Ez az izomnyalábok lefutásából származó speciális mozgás aneurizmás kamrákban megszűnik, jelentősen csökkentve ezzel a szív teljesítményét. (Buckberg, Coghlan és mtsai 2001; DiDonato, Toso és mtsai 2004)

A Laplace törvény értelmében, a kamrafalban kialakuló feszülés egyenesen arányos a kamra átmérőjével, a kamrában uralkodó hidrosztatikus nyomással, a miokardiumra jellemző elaszticitás-függő viszonyzámmal, és fordítottan arányos a falvastagsággal. A növekvő kamrai aneurizma fokozza a maradék kamrafal feszülését is, így emeli a miokardium oxigén igényét. A hipoxiát súlyosbítja a kamra volumetrikus terhelése: az ép kamrarész szisztolé alatt két irányba pumpál, a fiziológiás bal kamra kiáramlási pálya, és a kóros tágulat nem-kontraktilis tere felé. A kamra teljesítményét tovább rontja a patológiás morfológia okozta rendezett izom fibrilláris felépítés meg bomlása is. (Di Donato, Menicanti és mtsai 2009)

A perctérfogat progresszíve csökken, mely végső soron kardiális dekompenzációhoz vezethet. Amennyiben a papilláris izmok érintettek, úgy mitrális inszufficiencia jelentkezhet. Az a- illetve diszkinetikus kamrafal területek prediszponálnak trombus kialakulására. Az aneurizma körüli területek aritmogén gócként szerepelhetnek súlyos, gyakran farmakológiailag refrakter rekurráló ventrikuláris tahikardiákat okozva. A maradék kamrafal feszülése, az így megemelkedett miokardium oxigén igénye anginás panaszokhoz vezethet. (Artrip, Oz és mtsai 2001)

A sebészileg nem kezelt bal kamra aneurizmás betegek műtéti korrekció nélküli mortalitási rátája több szerző adatait egybevetve 75-90 % közötti. Minél torzultabb kamra alakul ki az infarktust követően, a betegek mortalitási rátája –sebészi beavatkozás nélkül- annál rosszabb. (Cox 1997) A műtét indikált, ha anginás, dekompenzációs panaszok jelentkeznek. Indokolt a műtét aneurizma indukálta malignus aritmia esetén,

valamint szisztémás embolizáció kialakultakkor. Az aneurizma rupturája természetesen vitális indikációt jelent. (Hunt, Abraham és mtsai 2009)

A bal kamra aneurizma sebészi betegség. Végleges gyógyulást csak sebészeti beavatkozással lehet elérni. Az alkalmazott sebészi technika szerint a műtét típusokat feloszthatjuk lineáris rezekciós varratvonalat (plikáció, rezekció) valamint cirkuláris rezekciós varratvonalat adó technikákra (geometriai bal kamra remodeling-módosított Jatene, vagy Dor műtét). (Cox 1997)

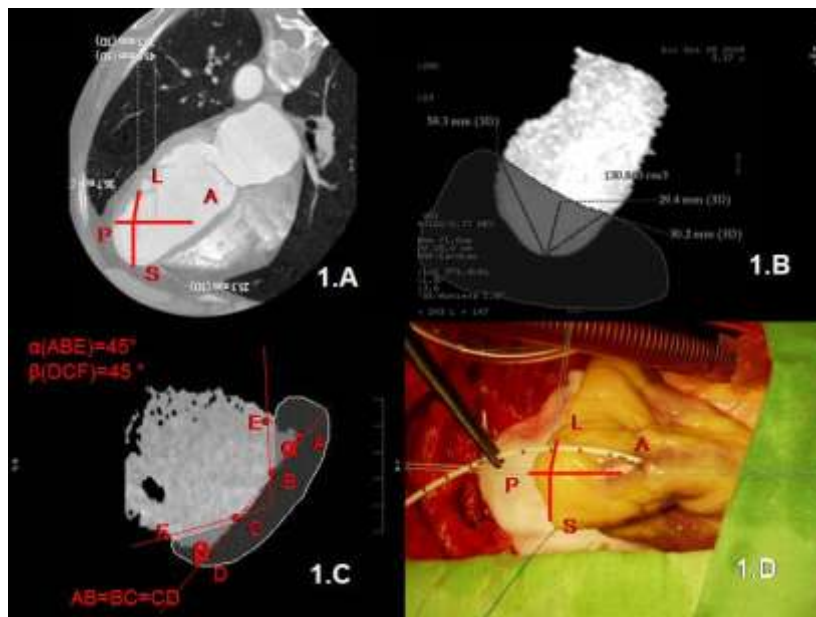
A lineáris technikákhoz tartozó plikációnál a bal kamra üreget nem nyitjuk meg, hanem két teflon csík között külső öltésekkel az aneurizma zsákot kirekesztjük a bal kamra üregből. Ezt a technikát kisebb méretű aneurizmáknál lehet alkalmazni, ha nem szükséges a bal kamra megnyitása. Nagyobb aneurizmáknál, vagy ha trombus található az aneurizmában, megnyitjuk a bal kamra üregét, kivágjuk az aneurizmát, és ismét csak két teflon csík között zárjuk a bal kamrát, ezt a technikát rezekciónak hívjuk. (Elefteriades, Solomon és mtsai 1993)

A cirkuláris technika során a korábban már közölt, általunk módosított Jatene operációt végezhetjük. (Hartyánszky, Szabolcs és mtsai 2003) Ebben az esetben megnyitjuk az aneurizma zsákot, magát az aneurizmát részben rezekáljuk, majd egy úgynevezett cirkuláris redukciós öltéssorral az aneurizma szájadékát körkörösén összehúzzuk. Ez az öltéssor biztosítja a fizioiogiáshoz leginkább közelítő bal kamra geometriájának elérését. A következő lépésben érprotézisből, vagy Gore-Tex-ből képzett folttal zárjuk a bal kamra üregét, majd a meghagyott maradék aneurizma zsákot hosszanti varratsorral zárjuk a folt felett. Ennél a megoldásnál nincs szükség külső teflonos támasztékra. Ezzel a módosított technikával, az ennél a műtéti típusnál jelentős vérzéses szövődeményeket minimalizálni tudtuk. (Hartyánszky, Szabolcs és mtsai 2003)

E magas rizikójú betegcsoport rövid és hosszú távú túlélése is szorosan összefügg a bal kamra geometriájával. Klinikai kutatócsoportunk modern képalkotó eljárások (CT, MRI), illetve számítógép segítségével háromdimenziós modellt alkotott, melyen preoperatív szisztolés állapotban tudjuk a bal kamra rezekciós vonalát, így a beültetendő folt nagyságát és alakját megtervezni. (9. ábra)

E módszer segítségével lehetőségünk van a bal kamra maradék térfogatának pontos megtervezésére, így az e műtéti technikánál könnyen előforduló és magas letalitású alacsony perctérfogat szindróma elkerülhető lehet. További előnye az újfajta

műtéti megoldásnak, hogy a korábbi technika alapján csak intraoperatív körülmények között, diasztolében megállított szíven tudtuk meghatározni a rezekciós vonalat, melyet az is gyakran nehezített, hogy éretlen aneurizmáknál az ép miokardium és az elhalt heg közötti határvonalat nem lehetett egyértelműen elkülöníteni.



9. ábra

Komputer asszisztált bal kamra redukció (CAVE method: Computer Assisted Ventricular Engineering)

1A képrészlet. A háromdimenziós modellen a rezekciós pontokat (az ép és elhalt miokardium határát) a szív csúcsához viszonyítva adjuk meg, a szisztolé alatt mutató falvastagság változás alapján, vagy az MR képek életképességi jelei alapján. A kimért rezekciós pontok az antero-poszterior felvételen a következők: A= anterior rezekciós pont, P= poszterior rezekciós pont, S=szeptális rezekciós pont, L=laterális rezekciós pont.

1B képrészlet. Virtuális aneurizmektomia elvégzése számítógépes program segítségével a preoperatív háromdimenziós modellen.

1C képrészlet. A számítógépes modell segítségével elvégzett cirkuláris redukció modellezése a korábban kiszámított rezekciós pontokkal. A beültetendő folt méretének preoperatív meghatározása (BC pontok távolsága). Ebben a lépésben kiszámítjuk a megmaradó bal kamra térfogatot, melyet a normál értékekhez viszonyítva eldönthető, hogy a számított paraméterekkel a műtét elvégezhető-e.

1D képrészlet. Intraoperatív kép, melyen a számítógépen meghatározott rezekciós pontokat intraoperatív alkalmazzuk. 4-0 TiCrone® öltésekkel jelöljük ki a rezekciós pontokat: A= anterior rezekciós pont, P= poszterior rezekciós pont, S=szeptális rezekciós pont, L=laterális rezekciós pont. (Hartyánszky, Szabolcs és mtsai 2003)

3.5.3.4 Műszív terápia

Az úgynevezett kamrai mechanikus keringéstámogató eszközöknek (ventricular assist devices-VAD) illetve a műszíveknek (artificial heart) a jelen indikáció alapján az alapvető szerepük hármas: 1. végstádiumú szívbetegek szívtranszplantációig való támogatásuk – bridge terápia -, 2. akut miokarditiszek talaján kialakuló súlyos, de reverzibilis szívelégtelenség esetén gyógyulásig tartó támogatás - bridge to recovery -, 3. egyes válogatott esetekben élethosszig tartó támogatás – destination terápia. (Lietz 2010)

A mechanikus keringéstámogató eszközöket különböző szempontok alapján osztályozhatjuk. Csoportosíthatjuk őket az asszisztált kamra alapján, így megkülönböztethetünk bal kamrai assist device-t (left ventricular assist device - LVAD), jobb kamrai assist device-t (right ventricular assist device - RVAD), vagy jobb és bal kamrai assist device-t (biventricular assist device - BiVAD). Feloszthatjuk a készülékeket az általuk biztosított flow alapján: vannak pulzatilis flow-t adó készülékek, és vannak folyamatos áramlást biztosító úgynevezett axiális flow berendezések. Csoportosíthatjuk őket az asszisztálás időtartama alapján, így beszélhetünk rövid (napok esetleg pár hét) és hosszú-távú (pár hét-hónapok) keringés támogató eszközökről. Az implantálhatóság alapján is csoportosíthatjuk a készülékeket: vannak a testbe teljesen implantálható készülékek, és vannak testen kívüli külső keringés támogató eszközök. Döntően az átmeneti – rövid távú - asszisztálásra tervezett készülékek pulzatilis flow-t adnak, nem teljesen implantálhatóak a testbe, és alkalmasak akár jobb, akár bal, akár mindkét kamra egyidejű támogatására. A tartós asszisztálásra tervezett készülékek (úgynevezett Total arteficial Heart - TAH) jellemzően axiális flow-t adnak, az energia ellátást biztosító telepen kívül teljesen implantálhatóak a testbe, és jelenleg még csak bal kamra támogatásra alkalmasak. (Boilson, Raichlin és mtsai 2010; Lahpor, Khaghani és mtsai 2010)

Magyarországon jelenleg csak a gyermekszív-transzplantációs programban alkalmazzák rutinszerűen az átmeneti asszisztálásra tervezett műszíveket (LVAD, BiVAD), melyek felépítése látható a 10. és a 11. ábrán.



10. ábra

**Szívtranszplantációra váró szívelégtelen gyermek sikeres BiVAD beültetés után.
(Prof. Hartyánszky István engedélyével - Gyermekszív Centrum, Budapest.)**



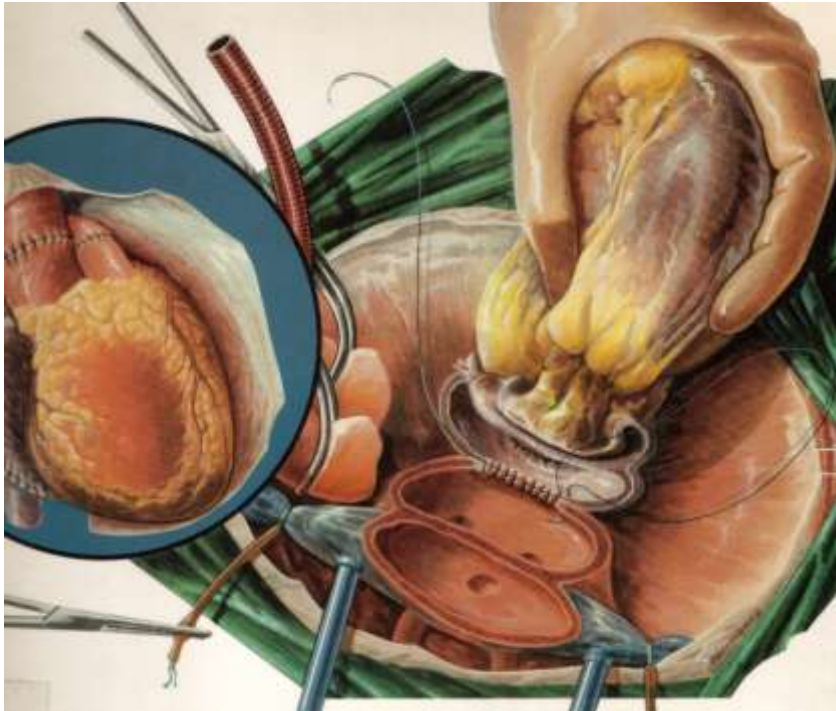
11. ábra

Külső keringés támogató eszköz (VAD), átmeneti keringéstámogatásra. Ennél a típusnál csak a kanülök kerülnek beültetésre, a pulzatis flow-t biztosító műszív kamrák (bal oldali állványon) a testen kívül helyezkednek el. A kép jobb oldalán a programozó konzol és a pneumatikus pumpa látható. Ezzel a típusú készülékkel jellemzően pár héttől pár hónapig lehet a betegek keringését támogatni, amíg a szívtranszplantációra várnak. A készülék segítségével nem csak a betegek keringése stabilizálható, hanem javuló keringési állapotuk miatt az egyes szervrendszerek általános állapota is javul, így a transzplantáció sikeressége emelkedhet.

3.5.3.5 Szívátültetés

A szívátültetés a végstádiumú szívelégtelenség jelenleg legáltalánosabban elfogadott terápiája. Bár kontrollált multicentrikus vizsgálatok nem állnak rendelkezésre, általánosan elfogadott, hogy javítja a túlélést, a fizikai terhelhetőséget, a munkába visszatérés esélyét, és az életminőséget a konzervatív terápiával szemben. A nemzetközi ajánlás alapján végstádiumú szívelégtelenségben I osztályú ajánlással, C szintű evidenciával javasolt szívátültetés. (Hunt, Abraham és mtsai 2005)

A szívatültetés sebésztechnikai háttere nem sokat változott az első szívatültetés óta. Jelenleg is alapvetően két típusú műtéti technika áll rendelkezésre: a korábban leírt Shumway-szerinti (12. ábra), illetve a későbbben kialakult úgynevezett „bicavalis” implantációs technika.



12. ábra

Szívatültetés Shumway-szerinti technikája.

A Shumway által leírt implantációs technika során a recipiens szív explantációjakor a jobb pitvar kerül kivágásra, így implantáció során egy jobb pitvari, egy bal pitvari, egy aorta és egy artéria pulmonális varratsor készül. Ezzel szemben az úgynevezett bikavális technikánál a két véna kávánál kerül kivágásra a jobb pitvar. Ennek megfelelően implantáció során egy véna káva superior, egy véna káva inferior, egy bal pitvar, egy aorta és egy artéria pulmonális varratsor készül. Ez utóbbi technika hátránya, hogy egy varratsorral többre van szükség, ugyanakkor a jobb pitvar feszülése a kettős káva varratsornak köszönhetően ritkábban fordul elő.

A szívatültetés egyik legjelentősebb hátránya, hogy jelentős számú kontraindikációval rendelkezik, így a transzplantációra alkalmas betegek száma korlátozott (10. táblázat). (Hunt, Abraham és mtsai 2005)

10. táblázat**Szívátültetés kontraindikációi a jelenlegi ajánlások alapján. (Hunt, Abraham és mtsai 2005)**

Szívátültetés kontraindikációi
• Alkohol és/vagy drog abúzus
• Kooperáció hiánya
• Súlyos mentális betegség, melyet nem lehet megfelelően kontrollálni
• Kezelt tumoros betegség 5 évnél nem régebbi remisszióval
• Szisztémás betegség többszervi érintettséggel
• Nem kontrollált infekció
• Súlyos vese elégtelenség (Creatinin clearance <50mL/min, vagy Creatinin > 250 umol/L)
• Fixált pulmonális hipertónia
• Friss tromboemboliás komplikáció
• Nem gyógyult peptikus fekély
• Igazolt szignifikáns máj elégtelenség
• Egyéb rossz prognózisú betegség

4. Célkitűzés

Saját vizsgálatunkkal az volt a célunk, hogy Pauschinger sejtését alapul véve - mely szerint a vírus genomok fokálisan helyezkednek el a miokardiumban - ki tudjuk mutatni, hogy a korábban idiopátiásnak tartott dilatatív kardiomiopátiák háttérében igazából –korábbi kivizsgálással nem igazolt - vírusos fertőzés állt. Azt már előbb igazolták, hogy ha idiopátiás kardiomiopátiás betegek miokardiumában vírusgenom mutatható ki, akkor a kialakult bal szívfél elégtelenség háttérében egy korábban lezajlott virális infekció áll. (Pauschinger, Bowles és mtsai 1999; Pauschinger, Chandrasekharan és mtsai 2004) Ha ez igaz, és emellett a vírusok fokálisan helyezkednek el a miokardiumban, akkor az eddigi diagnosztikus protokollok nem megfelelőek: az endomiokardiális biopszia, mivel általában ugyanabból a régióból történik, nem alkalmas mostani formájában a virális eredet kimutatására. Ebből az következhet, hogy sokkal több virális eredetű szívelégtelenség fordulhat elő, és ezek jelentős része nem kerül diagnosztizálásra. A nem diagnosztizált esetekben a vírus perzisztencia bizonyítottan a bal szívfél elégtelenség prognózisát lényegesen rontja. A felismert vírus perzisztencia kezelése ez által a betegek életkilátását javíthatja, így akár a végstádiumú szívelégtelenség, végső soron akár a transzplantáció is elkerülhető lehetne. További lehetőségként merült fel vizsgálataink során, hogy a szekunder eredetű (iszkémiás, valvuláris, stb.) kardiomiopátiák progresszióját a párhuzamosan jelen lévő vírus genom perzisztálás esetleg gyorsíthatja.

Összefoglalva célunk volt:

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

5. Módszerek

5.1 *Betegek és szövetminták*

Öt célkitűzésünk igazolására két kísérletsorozatot végeztünk, melyek során transzplantációra kerülő, krónikusan szívelégtelen betegekből - akiknél tehát nem az esetleges akut infektív gyulladás okozza a bal szívfél elégtelenséget - a szívatültetés során explantált szívből próbáltunk vírus genomot izolálni. Az explantált szív 5 különböző régiójából vettünk egyidejűleg mintát, melyekből DNS illetve RNS izolálás után nestedPCR technikával kerestünk típusos vírusszekvenciákat.

Első kísérletsorozatunkban 28 betegből vettünk mintát adenovírus3 vizsgálatra, míg második kísérletsorozatunkban 35 beteg mintáit vizsgáltuk vírus lokális perzisztencia szempontból. Az irodalomban korábban igazolt leggyakrabban előforduló RNS vírus: az enterovírus, és a két leggyakrabban előforduló DNS vírus: adeno- és a herpesz- vírus genomjait kerestünk.

A mintavételi, vírus kimutatási módszerek a két kísérletsorozatban hasonló metodikával történtek, ezért ezeket a későbbiekben együttesen írjuk le.

A mintavételek területi elhelyezkedése a 13. ábrán látható. Ezzel egyidejűleg perifériás vérmintavétel is történt a szisztémás virális infekció kizárása céljából. A miokardium mintavétel közvetlenül a szív kivétele után történt, műtői steril körülmények között. Ezzel egy időben vérmintát is vettünk a betegekből. Mintavétel után a szívizom darabokat a felhasználásig $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on tároltuk. A DNS és RNS kinyerés után a vírus genomot nested-PCR technikával amplifikáltuk, majd a pozitív mintákat direkt szekvenáltuk, és az általunk nyert szekvenciákat a National Center for Biotechnology Information (NCBI) Genebank adatbázisban megtalálható vírusszekvenciákhoz hasonlítottuk.

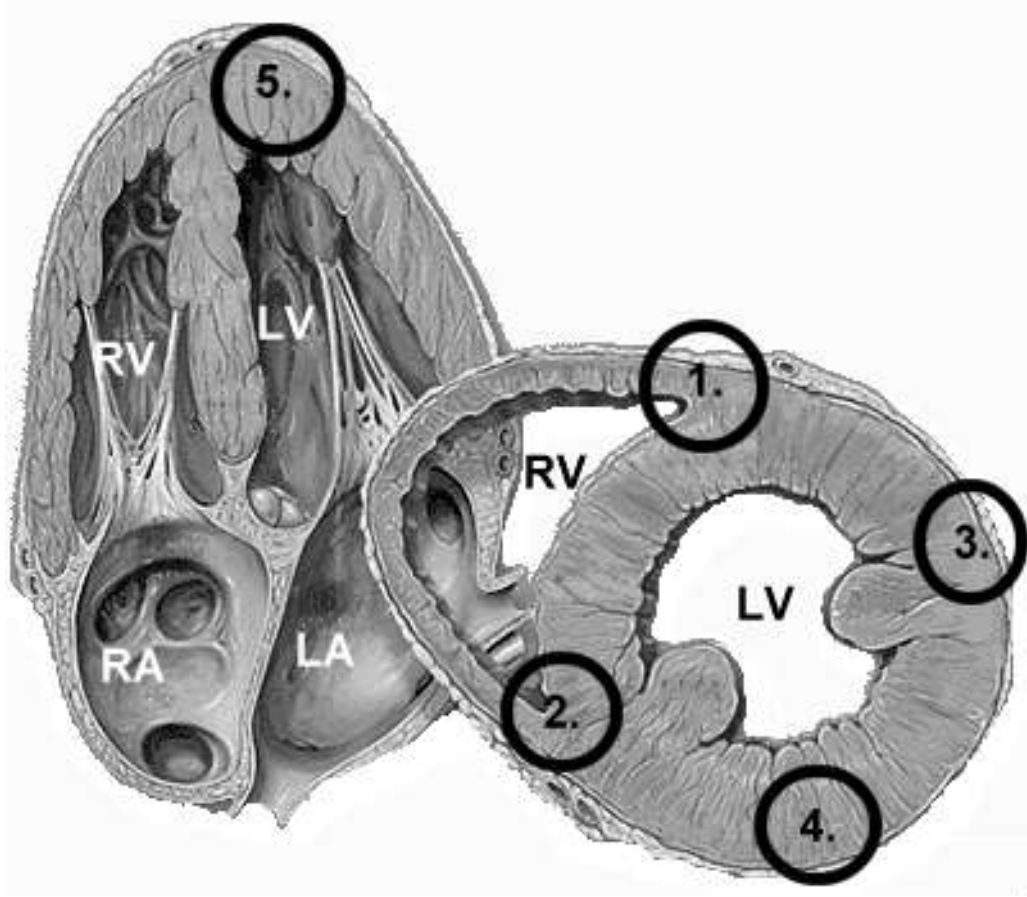
5.2 Betegpopuláció az 1. Kísérletsorozatban

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

5.3 Betegpopuláció a 2. kísérletsorozatban

Összesen 35 betegből vettünk mintát, ezek közül 17-nek idiopátiás eredetű dilatatív kardiomiopátiája (DCM-es csoport), míg 18-nek iszkémiás/szekunder eredetű kardiomiopátiája (ISZB-s csoport) volt. A nemek megoszlása 13 férfi és 4 nő volt az idiopátiás csoportban, míg 14 férfi és 4 nő volt az iszkémiás csoportban. Az átlagéletkorok 41,73 és 52,17 év volt az idiopátiás és az iszkémiás csoportban.

Kontrollként mindkét kísérletsorozat során az Igazságügyi Intézetben boncolt 20 egészséges, balesetben elhunyt beteg szívizom mintáit használtuk fel. A kutatási tervet a Semmelweis Egyetem Regionális, Intézményi Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága engedélyezte a 68/2005 szám alatt.



13. ábra

Mintavételi helyek a szívtranszplantáció során explantált szívekből.

RA: jobb pitvar

LA: bal pitvar

LV: bal kamra

RV: jobb kamra

Fekete karikával jelöltük a miokardium biopsziára használt területeket: 1. antero-szeptális jobb kamra, 2. posztero-szeptális jobb kamra, 3. anterior bal kamra, 4. poszterior bal kamra, 5. bal kamra csúcs.

5.4 DNS izolálás

A szívizomminták teljes DNS extrakcióját DNeasy Tissue Kittel (Qiagen) végeztük: 1,5 ml steril csőbe helyeztük a kb. 20 mg szívizomdarabokat. 180 µl ATL puffert és 20 µl Proteináz K-t adtunk hozzá, majd 55°C-on inkubáltuk egy éjszakán át a szövetminta teljes mértékű emésztődéséig. A további lépéseket a gyártó által megadott protokoll szerint végeztük.

A vérminták DNS extrakciója szintén DNeasy Tissue Kittel (Qiagen) szettel történt az alábbi protokoll szerint: 1,5 ml steril csőbe 20 µl Proteináz K-t tettünk, majd hozzápipettáztuk a 100 µl EDTA-s vérmintát, majd 220 µl végtérfogat eléréséhez hozzáadtunk még foszfát-pufferolt sóoldatot (PBS). Ezt követően 200 µl AL puffert adtunk hozzá, majd vortexeltük és 56°C-on inkubáltuk 10 percen át. A további lépéseket a gyár által mellékelt protokoll szerint végeztük.

5.5 RNS izolálás

A teljes RNS kinyeréshez a szívizommintákat folyékony nitrogénben dörzsözősárban porítottuk, majd 1 ml Trizol reagenst (Invitrogen) adtunk hozzájuk és homogenizáltuk, majd 5-10 percig szobahőmérsékleten inkubáltuk. Ezt követően 200 µl kloroformot adtunk hozzá, és 3 percig inkubáltuk, majd 15 percen keresztül 13.000-es fordulatszámmal centrifugáltuk. A felső vizes fázist lepipettáztuk, 70 µl 3 M Na-acetátot, és 700 µl izopropanolt mértünk hozzá, majd 10 percen át szobahőmérsékleten inkubáltuk, utána 10 percig 13.000 g-vel centrifugáltuk. A vizes fázist lepipettáztuk, és a csapadékot abszolút alkoholban mostuk, és 5 percig 7500 g-vel centrifugáltuk. A vizes fázist újra lepipettázva, a csapadékot 75 %-os alkoholos mosás után ismét 5 percig 7.500 g-vel centrifugáltuk. A folyadékot lepipettázva, speed vac-ban 10 percen át centrifugáltuk a csapadék kiszáradásáig, majd vízben oldottuk fel.

5.6 Vírus szekvencia meghatározási technikák

A fagyasztott szívizomból történt DNS, illetve RNS kinyerést követően polimeráz láncreakció (PCR) alkalmazásával végeztük az Adenovírus 3 hexon, a Humán Herpesz Vírus 6 alkalin-exonukleáz, továbbá Enterovírus 5' nem-kódoló régiójának sokszorosítását. A reakció érzékenységének és specificitásának érdekében újabb polimeráz láncreakciós lépést iktattunk be az első körben sokszorosított szekvencián belülre tervezett primerpárral (Invitrogen). A sokszorosítás 25 µl-es térfogatban történt. Minden egyes minta esetében 20 µl master mix-et és 5 µl templát DNS-t adtunk a rendszerhez. A sokszorosítás körülményei a következők voltak: 1) kezdő denaturáció 96 °C-on 1 perc; 2) 35 ciklus: denaturáció 94 °C-on 1 perc, annealáció 58 °C-on 1 perc, és szintézis 72 °C-on 1 perc; 3) végső extenzió 72 °C-on 10 perc.

5.7 Gél-elektroforézis

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

5.8 Direkt szekvenálás

Pozitív minták esetében direkt szekvenálással ellenőriztük, hogy ténylegesen a kívánt vírusszekvenciát sikerült-e sokszorosítanunk. Ennek során a PCR terméket a nem kötődött primerektől, és dNTP-től megtisztítottuk High Pure PCR purification kittel (High Pure, Roche) a gyártó utasításai szerint. A tisztító lépést követően 3 µl amplifikációs terméket használtunk fel a 20 µl végtérfogatú szekvenáló PCR-hez, továbbá 5 µl forward primert, 4 µl BigDye Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kitet (Applied Biosystems), 2 µl 5X sequencing puffert és 6 µl ddH₂O-t. A szekvenáló PCR kondíciói a következők szerint kerültek beállításra: 96 °C-on 1 perc, majd 30 ciklusból álló sokszorosítás: denaturáció 94 °C-on 40 másodperc, annealáció 58 °C-on 40 másodperc, és szintézis 72 °C-on 40 másodperc; és végül az extenzió 72 °C-on 10 perc.

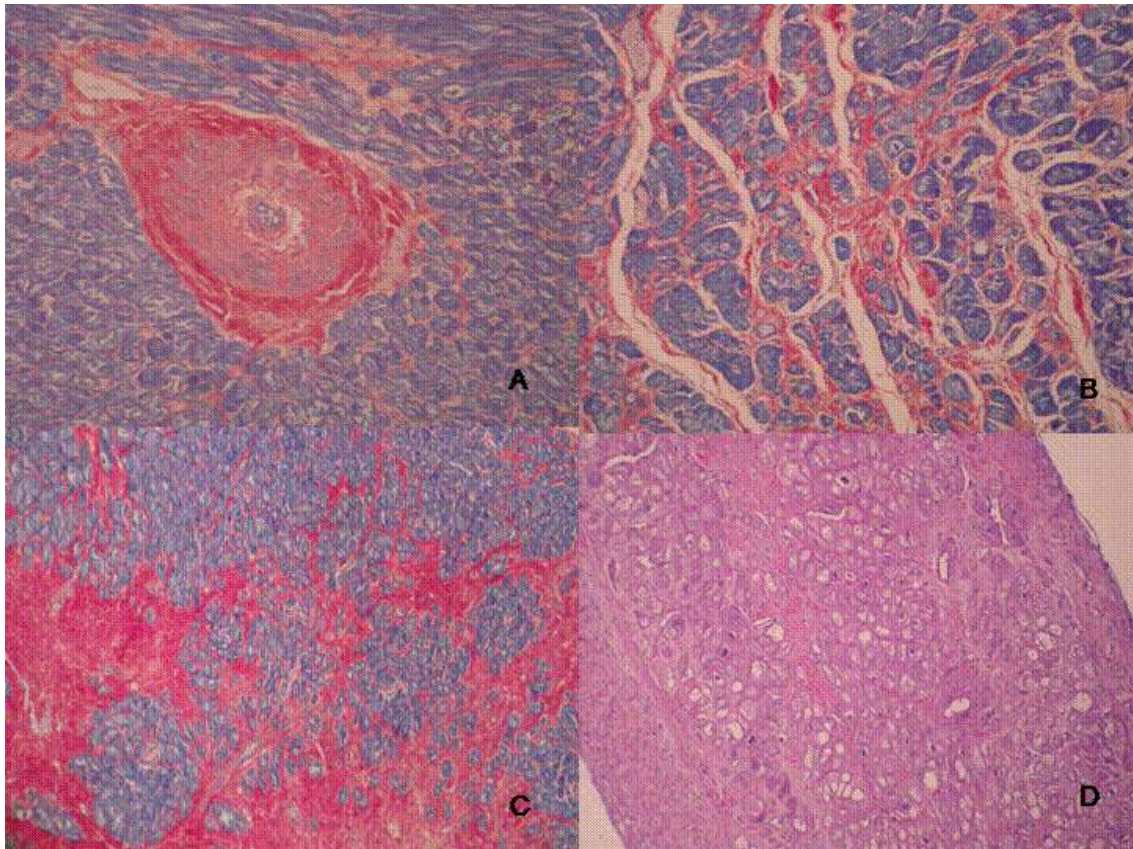
A sokszorosítási reakciót követően ismételt tisztítást végeztünk a nem kötődött dNTP-k és primerek kivonására, mely a DyeEx 2.0 Spin Kit (Qiagen) alkalmazásával történt. Ezt követően a megtisztított templáthoz 1:1 térfogatarányban Hi-Di Formamidot adtunk hozzá (Applied Biosystems). A minták analízise ABI PRISM 310 Genetic Analyzeren történt.

A kapott adatok kiértékelésére a Sequencing Analysis 3.7 rendszert alkalmaztuk, és az általunk nyert szekvenciákat a National Center for Biotechnology Information (NCBI) Genebank adatbázisban megtalálható vírusszekvenciákhoz hasonlítottuk.

5.9 Hisztológiai vizsgálat

Az explantált szívizom darabkák hisztológia vizsgálatra történt feldolgozása során a mintákat formaldehidben fixáltuk, majd paraffinba ágyazva 3µm vastag szeleteket vágunk. A mintákat haematoxylin-eosin, van Gieson, Azan és Phosphotungstic acid-haematoxylin (PTAH) módszerrel festettük, és Nikon Eclipse E400 fénymikroszkóppal vizsgáltuk.

Az explantált szívizom darabok makroszkopikus és mikroszkopikus vizsgálata különböző súlyosságú hipertrófiát igazolt a szívizomban és a miocitákban. Ezzel egyidejűleg a bal kamra falának fokális elvékonyodása volt kimutatható, az infarktusok területén extenzív intersticiális fibrózissal, és diffúz epikardiális koronária betegséggel. Az iszkémiás csoportba tartozó betegeknél nem lehetett gyulladással infiltrációt kimutatni a miokardiumban. Négy jellemző hisztológiai képet a 14. ábrán mutatunk be.



14. ábra

Szövetteni vizsgálat szívtranszplantáció során recipiensekből vett szívizommintákon. A minta iszkémiás, B,C,D minták idiopátiás csoportba tartozó betegekből.

A intramiokardiális kis-ér betegség képe phosphotungstic acid-haematoxylin festéssel

B enyhe extracelluláris fibrózis phosphotungstic acid-haematoxylin festéssel

C Közepes fokú intersticiális fibrózis phosphotungstic acid-haematoxylin festéssel

D miocitolízis képe haematoxylin-eosin festéssel.

5.10 Statisztikai analízis

Az idiopátiás DCM, az iszkémiás és a kontroll mintákban mért vírus perzisztencia gyakoriságok közötti szignifikáns különbségek meghatározásához Fisher-féle egzakt tesztet alkalmaztunk.

A szignifikancia szintet 5 %-nak választottuk.

6. Eredmények

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

Második kísérletsorozatunk alkalmával 35 szívtültetésre kerülő krónikus szívelégtelenségben szenvedő betegből explantált szív miokardiumából történt mintavétel: eddig egyedülálló módon a jobb és bal kamra összesen 5 különböző régiójából (jobb kamra antero-szeptális, jobb kamra posztero-szeptális, bal kamra anterior, bal kamra poszterior és a bal kamra csúcsi területeiből). A levett vérmintákból a laborvizsgálatok nem mutattak akut fertőzésre utaló értékeket, ezért kizártuk, hogy a kapott eredmények között álpozitív eredmény lenne. A betegek klinikai adatai a 11. és a 12. táblázatban láthatóak összefoglalva.

11. táblázat

Betegek klinikai adatai

	Nem	Életkor	Betegség eredete	Preop EF%
1	Férfi	57	idiopátiás DCM	30%
2	Férfi	51	idiopátiás DCM	<20%
3	Nő	33	Iszkémiás	13%
4	Férfi	37	idiopátiás DCM	20%
5	Férfi	51	idiopátiás DCM	36%
6	Nő	53	idiopátiás DCM	25%
7	Férfi	35	idiopátiás DCM	30-35%
8	Férfi	17	idiopátiás DCM	33%
9	Nő	53	Iszkémiás	<35%
10	Férfi	40	Iszkémiás	<35%
11	Férfi	49	Iszkémiás	<35%
12	Férfi	41	Iszkémiás	<35%
13	Férfi	59	idiopátiás DCM	<35%
14	Nő	25	idiopátiás DCM	10%
15	Férfi	54	Iszkémiás	25%
16	Férfi	28	idiopátiás DCM	29%
17	Férfi	56	idiopátiás DCM	29%
18	Férfi	56	idiopátiás DCM	n.a.
19	Férfi	49	idiopátiás DCM	10%
20	Férfi	51	Iszkémiás	<35%
21	Férfi	47	idiopátiás DCM	16%
22	Férfi	62	Iszkémiás	18%
23	Férfi	62	Iszkémiás	35%
24	Férfi	38	idiopátiás DCM	22%
25	Nő	19	idiopátiás DCM	n.a.
26	Férfi	53	Iszkémiás	55%
27	Férfi	65	Iszkémiás	n.a.
28	Férfi	54	Iszkémiás	24%
29	Férfi	56	Iszkémiás	n.a.
30	Férfi	42	Iszkémiás	n.a.
31	Nő	52	Iszkémiás	n.a.
32	Férfi	55	Iszkémiás	n.a.
33	Nő	35	idiopátiás DCM	n.a.
34	Férfi	55	Iszkémiás	n.a.
35	Nő	55	Iszkémiás	n.a.

12. táblázat

A kutatásban résztvevő betegcsoportok adatai. Az egyes csoportok között az ejekciós frakcióban és az átlagéletkorban nincs szignifikáns különbség.

Preop.EF(%): Műtét előtti ejekciós frakció

SD: standard deviation (átlagos eltérés)

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

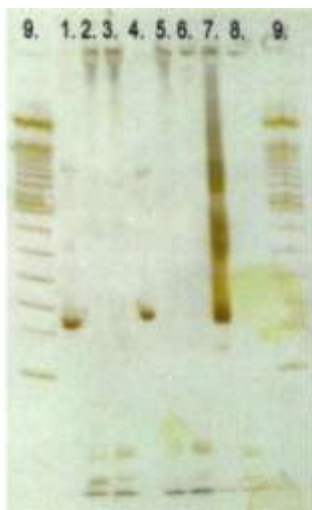
Összesen 175 miokardium mintát vizsgáltunk 17 DCM-es és 18 iszkémiás szívelégtelen betegől, 100 mintát 20 kontroll betegől, valamint 35 vérmintát. Összesen 10 pozitív régiót találtunk adenovírus DNS-re, és egy pozitív régiót herpeszvírus DNS-re 7 betegnél. A 7 beteg közül 5 tartozott az idiopátiás DCM csoportba, és 2 az iszkémiás csoportba. Nem találtunk egyetlen pozitív enterovírus régiót egyetlen betegcsoportban sem. Az összes elvégzett vérminta vizsgálat negatív eredménnyel zárult, és nem találtunk egyetlen pozitív mintát a kontroll csoportban sem. Eredményeinket a 13. táblázatban foglaltuk össze, betegekre és mintavételi régiókra lebontva.

A 15.A és B ábrán egy negatív, és egy idiopátiás csoportba tartozó beteg pozitív adenovírus eredményét láthatjuk gél elektroforézisen vizualizálva. Direkt szekvenálást követően az adenovírus 3 elektroferogramja a 16. ábrán látható, míg a humán herpeszvírusé a 17. ábrán.

13. táblázat.**Pozitív vírus genom eredmények**

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

Betegek azonosítója	Jobb Kamra Antero-Szeptális	Jobb Kamra Posztero-Szeptális	Bal Kamra Anterior fal	Bal Kamra Poszterior fal	Bal Kamra Apex
Idiopátiás DCM diagnózisú betegek (n=17)					
Adenovírus minták					
5.	pozitív				
13.	pozitív			pozitív	
16.	pozitív	pozitív	pozitív		
17.		pozitív			
18.	pozitív				
Herpesvírus minták					
13.					pozitív
Enterovírus minták					
Nincs pozitív minta					
Iszkémiás DCM diagnózisú betegek (n=18)					
Adenovírus minták					
11.			pozitív		
28.					pozitív
Herpesvírus minták					
Nincs pozitív minta					
Enterovírus minták					
Nincs pozitív minta					
Kontroll csoport (n=20)					
Adenovírus minták					
Nincs pozitív minta					
Herpesvírus minták					
Nincs pozitív minta					
Enterovírus minták					
Nincs pozitív minta					

**15. A ábra**

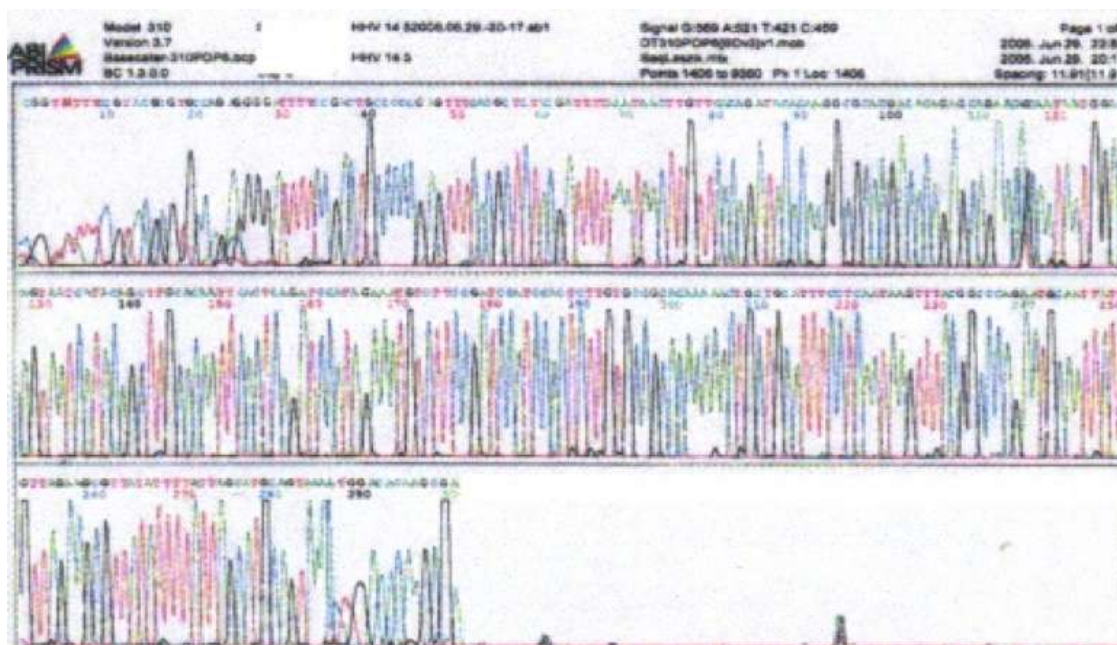
1. oszlop: Jobb kamra anterior fal
2. oszlop: Jobb kamra poszterior fal
3. oszlop: Bal kamra anterior fal
4. oszlop: Bal kamra poszterior fal
5. oszlop: Bal kamra csúcs
6. oszlop: Vérminta
7. oszlop: Vírus genom pozitív kontrollja
8. oszlop: Vírus genom negatív kontrollja
9. oszlop: 100 bázispár DNS létra

15. B ábra

A. Negatív vírus PCR termékének gél elektroforézis képe.

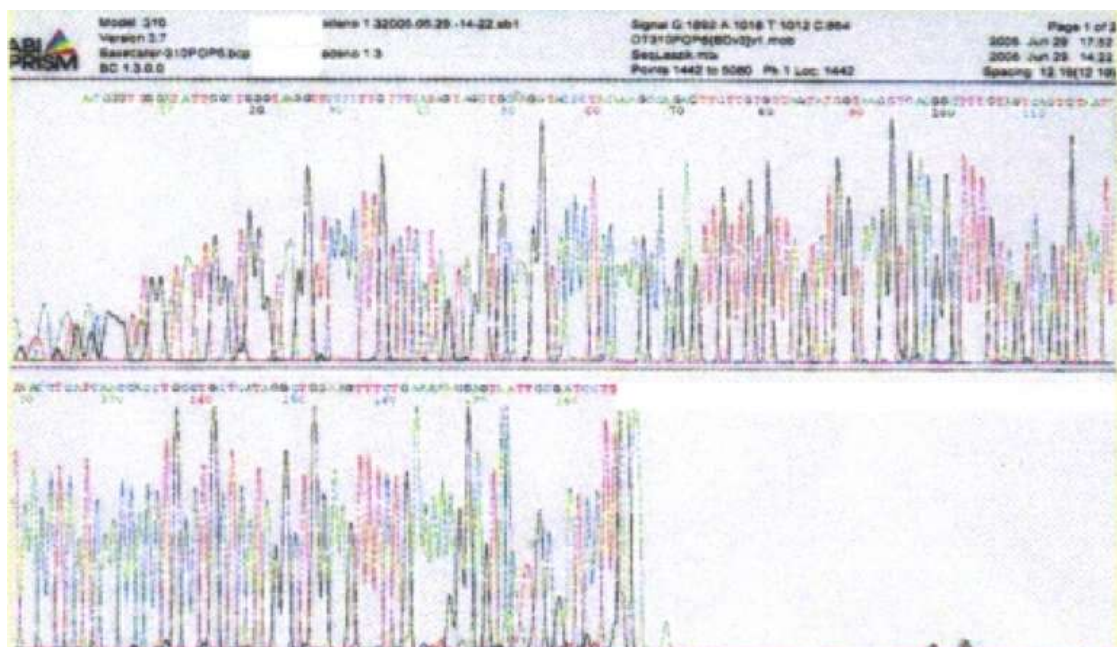
B. Adenovírus 3 hexon PCR termékének gél elektroforézis képe.

Az 1. és a 4. oszlopban látható pozitív folt vírus genom jelenlétet igazol a jobb kamra anterior falában, és a bal kamra poszterior falában.



16. ábra

Az adenovírus 3 hexon elektroferogramja.



17. ábra

A human herpesvírus 6 alkalin exonukleáz elektroferogramja

Az idiopátiás DCM-es csoport és a kontroll csoport összehasonlításakor szignifikánsan nagyobb valószínűséggel fordult elő pozitív minta az idiopátiás DCM-es csoportban, mint a kontroll csoportban. Az iszkémiás és a kontroll csoport összehasonlításakor ugyanakkor nem találtunk szignifikáns különbséget a pozitív minták előfordulásának gyakoriságában. Eredményeinket a 14. és 15. táblázatban mutatjuk be.

14. táblázat

Szignifikáns különbség van az adenovírus perzisztencia gyakorisága között az idiopátiás DCM-es csoport és a kontroll csoport között Adenovírus esetén.

	Pozitív minta	Negatív minta	Összeg
Idiopátiás DCM csoport	5	12	17
Kontroll csoport	0	20	20
	5	32	37
p=0,014 (p < α)			

15. táblázat

Nincs szignifikáns különbség az adenovírus perzisztencia gyakorisága között az iszkémiás és a kontroll csoport között.

	Pozitív minta	Negatív minta	Összeg
Iszkémiás csoport	2	16	18
Kontroll csoport	0	20	20
	2	36	38
p=0,21 (p > α)			

7. Megbeszélés

7.1 DCM háttérében álló vírusos infekció vizsgálata molekuláris biológiai módszerekkel

Alapvető célunk a kísérletsorozataink megtervezésénél az volt, hogy a nemzetközi irodalomban mára már általánosan elfogadott molekuláris biológiai módszereket használva kutassunk transzplantációra kerülő betegek szívelégtelenségének esetleg nem kimutatott virális eredete után. A PCR és nested-PCR technikák a jelenlegi legpontosabb vírus genom kimutatást teszik lehetővé. Az első kísérletsorozatunkkal kapcsolatban az első és legszembetűnőbb eredményünk az volt, hogy az irodalomban leggyakoribb enterovírusból nem találtunk egyetlen pozitív mintát sem. (Kuhl, Pauschinger és mtsai 2005; Magnani és Dec 2006) Erre magyarázatot adhat az adeno- és enterovírusok eltérő patomechanizmusa. Enterovírus eredetű szívelégtelenségénél a kardiomiopátia kialakulásához vírus perzisztencia kell, ugyanakkor adenovírus esetében elég a vírus okozta indukció, a vírus további jelenléte nem szükséges. (Kuhl, Pauschinger és mtsai 2005) Ebből az következik, hogy enterovírusok esetén biopsziával könnyen kimutatható a virális eredet, így ezen betegek megfelelő terápiával nem jutnak el transzplantációig.

7.2 Újabb vírus típus miokardiális perzisztenciájának kimutatása

Korábbi vizsgálatok már igazolták az adenovírus 2-es és az adenovírus 5-ös típusának etiológiai szerepét miokarditiszekben, és dilatatív kardiomiopátiában. (Bowles, Ni és mtsai 2003) Első kísérletsorozatunkkal az adenovírus 3-as típusának hasonló szerepét kutattuk. Ez a vírus alcsoport gyakran okoz felső légúti infekciót gyermekekben és fiatal felnőttekben. A vizsgált 28 betegünk negyedében (7 esetben) találtunk adenovírus 3 pozitív miokardium mintát: 4 esetben dilatatív kardiomiopátiás, egy esetben gyulladós, és két esetben iszkémiás eredetű szívelégtelen betegnél. Ezzel igazoltuk e vírus perzisztálását a miokardiumban, vagyis igazoltuk ennek a vírus alcsoportnak lehetséges etiológiai szerepét szívelégtelenségben.

7.3 Fokális vírusperzisztencia igazolása a miokardiumban

Második kísérletsorozatunkban összesen 175 transzplantáltakból vett minta és 100 kontroll minta elemzését végeztük. A 175-ből 11 (6.3 %) volt pozitív eredményű: 10 adeno- és 1 herpesz-vírus pozitivitással. A kontroll mintákban nem találtunk vírus genom előfordulást.

Alapvető célunk az volt, hogy az esetleges vírus genomok fokális előfordulását igazoljuk. Adenovírusnál a 7 vírus pozitív betegnél egyetlen esetben sem volt mind az 5 vizsgált régió egyszerre pozitív. Egyetlen betegnél volt az 5-ből 3, és egy másik betegnél az 5-ből 2 régió egyidejűleg pozitív. Részletes eredmények a 16. Táblázatban láthatóak. Adenovírusnál tehát kijelenthetjük, hogy mind az idiopátiás, mind az iszkémiás csoportban a vírus genom előfordulása fokális jelleget mutat. Herpesz-vírusnál csak egyetlen pozitív mintát találtunk a 13. számú idiopátiás betegnél egyidejű adenovírus pozitivitással. Ebből az egy esetből csak sejthetjük, hogy itt is fokális előfordulás lehet, ezt azonban biztonsággal nem mondhatjuk ki. Tekintettel arra, hogy enterovírus genomot nem találtunk, ezért ennek a vírusnak a miokardiumon belüli eloszlására nem következtethetünk eredményeink alapján.

7.4 Endomiokardiális biopszia specificitásának vizsgálata

Szintén figyelemre méltó az a tény, mely szerint az idiopátiás esetek több mint 30%-ban volt adenovírus kimutatható, miközben e betegeknek korábban virális etiológia az elvégzett endomiokardiális biopszia után sem jött szóba. Ismert, hogy az endomiokardiális biopszia mintavételi helye rutinszerűen a jobb pitvar szeptuma. Az endomiokardiális biopszia specificitását úgy próbáltuk meg vizsgálni, hogy a jobb kamra szeptum területét anterior és poszterior részre osztottuk, és mindkét régióból vettünk mintát. A 16. táblázat eredményeiből látszik, hogy az 5 idiopátiás csoportba tartozó pozitív esetben csak 1 betegnél volt a szeptum mindkét régiója pozitív. Vagyis az endomiokardiális biopszia során vett egyetlen minta csak az esetek negyedében adhat 100% biztonsággal pontos pozitív eredményt. Az a tény ugyanakkor, hogy ezen idiopátiás esetekben minden pozitív betegnél volt valamilyen jobb kamra szeptum pozitivitás arra enged következtetni, hogy nagy valószínűséggel az összes pozitív esetet ki lehet szűrni megfelelő jobb kamrai mintavétel sorozattal. A fentiekből az következik,

hogy nem elég csak egyetlen mintavételre hagyatkozni endomiokardiális biopszia során, meg kell azt próbálni célzottan több régióból venni. Ugyanakkor felmerül a molekuláris biológiai vizsgáló módszerek rutinszerűvé tételének szükségessége is.

7.5 Vírusperzisztencia szerepe szekunder kardiomiopátiák esetében

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

7.6 Lehetséges terápiás konzekvenciák igazolt vírus perzisztencia esetén

Jelenleg az idiopátiás eredetnél a fel nem ismert vírus pozitív esetek nem csak diagnosztikai jelentőséggel bírhatnak. Pauschinger saját, valamint Why, Fujioka és Kühl eredményei alapján leszögezi, hogy béta-interferon terápia előnyös lehet dilatatív kardiomiopátiában, igazolt entero- vagy adenovírus etiológiánál, a vírus genom miokardiumból történő eradikációján keresztül. (Pauschinger, Chandrasekharan és mtsai 2004) Igazolták, hogy adenovírus esetében a vírus perzisztáló esetek prognosztikája rosszabb, mint a vírus negatívoké. Ezek alapján pontosabb diagnosztikával, és molekuláris biológiai módszerekkel a szívatültetésre kerülő idiopátiás betegek 30 %-ban szóba jöhetne interferon kezelés. Ez a mi teljes beteg populációnkban a betegek közel 20 %-át érintené, vagyis minden ötödik transzplantációra kerülő betegnél lehetne még egy esély a jobb prognózisra, esetleg a transzplantáció elkerülésére, melynek óriási

jelentősége lehet mind a betegek életminőségére, mind a szükséges terápiás beavatkozások anyagi vonzatára.

8. Következtetések

A klinikai vizsgálatunk alapvető újítása a mintavétel módja volt, melynek segítségével végstádiumú szívbetegek transzplantáció során explantált szívének öt különböző topológiájú helyéről vettünk szívizommintákat. Olyan kardiotopikus vírusokat akartuk kimutatni, melyek felelőssé tehetőek a dilatatív kardiomiopátia kialakulásáért. Nekünk is sikerült kimutatnunk, hogy az adenovírusok képesek perzisztálni szívtranszplantációra kerülő betegek miokardiumában, sőt egy újabb vírus alcsoport, az adenovírus 3 miokardiális perzisztálásáról is először számoltunk be. (Pauschinger, Bowles és mtsai 1999)

Igazoltuk továbbá, hogy az adenovírus genom fokális perzisztencia mintázatot mutat. Egyetlen adenovírus pozitív beteg esetében sem volt az összes szívizom minta pozitív. Az egy időben levett vérminták egyik esetben sem voltak pozitívak, kizárva így az egyidejűleg meglévő akut vírus infekció okozta álpozitív eredmény lehetőségét a miokardiumban. Ezek alapján az eredményeink azt igazolták, hogy az adenovírus fokális perzisztenciát mutat transzplantációs betegcsoportunkban, alátámasztva Pauschinger fokális perzisztencia elméletét. (Pauschinger, Bowles és mtsai 1999) Herpesz-vírusra is fokális jellegű perzisztenciát találtunk, de egyetlen pozitív eredmény alapján nem vonhatunk még le alapvető következtetéseket.

Annak ellenére, hogy az irodalomban az enterovírus szerepel az egyik leggyakoribb etiológiai tényezőként vírus indukálta kardiomiopátiában, betegcsoportunkban egyetlen pozitív enterovírus mintát sem találtunk. Úgy véljük, ennek hátterében az állhat, hogy az enterovírusok esetében a miokardium károsodás kialakulásához folyamatos vírus jelenlét szükséges, a szív összes szegmensében. (Bowles, Ni és mtsai 2003) Ebben az esetben korábbi endomiokardiális biopsziákkal a vírusos eredet kimutatható volt, ezért ezek a betegek nem kerültek be a mi betegcsoportunkba.

Kindermann és munkatársai igazolták, hogy akut miokarditisz esetében az adenovírus jelenléte, illetve kimutathatósága nem függ össze a klinikai kimenetellel (Kindermann, Kindermann és mtsai 2008), vagyis nincs szükség vírus genom kimutatás vizsgálatra szívizomból akut miokarditisz esetén. Ezek a tények azt igazolják, hogy

miokardium károsodás szempontjából nem az adenovírus jelenléte számít az akut fázisban, hanem a vírus hosszú-távu perzisztenciája a kulcstényező. (Kuhl, Pauschinger és mtsai 2005) Bármilyen antivirális vagy immunszuppresszív kezelés beállítása előtt (Mason, O'Connell és mtsai 1995; Kuhl, Pauschinger és mtsai 2003; Magnani és Dec 2006) alapvető fontosságú annak eldöntése, hogy akut virális infekcióval állunk szemben celluláris infiltrációval, vagy ártalmatlan látens virális perzisztenciával celluláris infiltráció nélkül. (Baughman 2006) Mindezek alapján ismételt vírus kimutatásra, illetve kontroll endomiokardium biopsziából történt immunhisztológiára lehet szükség akár több hónappal az akut miokarditisz lezajlása után is.

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

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

Az adenovírus pozitív betegek nem csak diagnosztikai, hanem terápiás jelentőséggel is bírhatnak. Kuhl és munkatársai igazolták, hogy a vírus perzisztencia ronthatja a kimenetelt idiopátiás bal kamra elégtelenségben. (Kuhl, Pauschinger és mtsai 2005) Újabb vizsgálatok azt mutatták, hogy interferonnal végzett vírus eradikáció esetleg gyengítheti az entero- illetve adenovírus eredetű kardiomiopátia klinikai konzekvenciáit. (Tracy, Chapman és mtsai 1990; Why, Meany és mtsai 1994; Pauschinger, Doerner és mtsai 1999) Az akut miokarditiszben végzett interferon terápia hatásossága továbbra is kétséges. (Coletta, Clark és mtsai 2009)

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

9. Összefoglalás

A WHO statisztikája szerint az évente diagnosztizált szívelégtelen betegek 25 %-a dilatatív kardiomiopátiában szenved, amely 60 000 új beteget jelent Európában. Endomiokardiális biopsziával csak az esetek kevesebb, mint 30 %-ban sikerült virális eredetet kimutatni, míg egyes kutatások szerint ez az arány elérheti a 60 %-t is.

Korábbi kutatások már igazolták egyes virális infekciók és a dilatatív kardiomiopátia közötti összefüggéseket. A vírus genomok jelenléte felgyorsíthatja a szívelégtelenség kialakulását, így a pontos és mielőbbi vírus perzisztencia diagnosztizálása megelőzheti a végstádiumú szívelégtelenség kialakulását. A virális etiológia igazolására a jobb kamrából végzett endomiokardiális biopszia vizsgálatokat használnak. Irodalmi adatok szerint bizonyos vírusinfekciókat követően a víruspartikulumok fokálisan perzisztálhatnak a miokardiumban, ezért a hagyományosan egy helyről történt endomiokardiális biopszia során nem kerülnek bele a vizsgált mintába, ennek következtében számos esetben álnegatív eredményt kaphatunk.

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

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

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

10. Conclusions

According to the World Health Organization/ International Society and Federation of Cardiology 25 % of all heart failure patients suffered from DCM (dilated cardiomyopathy) in 1995, leading to 60000 new patients every year in Europe. EMB (endomyocardial biopsies) were able to detect infectious aetiology in less than 30 % of DCM patients. Recent studies, however predict virus-mediated myocardial damage in 60 % of idiopathic DCM patients.

The pathway from viral myocarditis to end-stage heart failure is commonly accepted, but diagnosis of virus-mediated myocardial injury is still challenging. Virus persistency in the myocardium may accelerate ventricular failure, thus precise diagnosis of virus persistency may prevent the development of end-stage heart failure. The aetiology of viral infection is routinely diagnosed by endomyocardial biopsies taken from the right ventricle. There are hypothesises in the literature, that after certain infections viral particles could persist in the myocardium focally, thus endomyocardial biopsies taken only from one part of the heart could give false negative results.

We performed a systematic investigation on the sampling error of viral diagnostics in heart transplant recipients: trans mural samples from five regions of explanted hearts from recipients during heart transplantation have been amplified using entero-, adeno-, and herpesvirus sequences and histological examination was performed.

In total 175 myocardium samples have been examined from dilated cardiomyopathy and 100 myocardium samples from 20 forensic medicine patients as a control group. Seven patients were positive for the examined viruses: 10 positive regions for adenovirus, and 1 positive region for herpes virus DNA. No positive region for enterovirus was found. No positive samples were found among the forensic medicine patients. For adenovirus a focal myocardial pattern was detected.

Our results with the patchy myocardial virus persistence may explain possible false negative results in virus-mediated aetiology in end-stage dilated cardiomyopathy patients. Therefore, repeated endomyocardial biopsies, and multiple cardiac samples are suggested to be taken to prove aetiology in heart failure patients, thus prevent end-stage heart failure and decrease the number of heart transplant recipients.

11. Irodalomjegyzék

- (1980). "Report of the WHO/ISFC task force on the definition and classification of cardiomyopathies." Br Heart J **44**(6): 672-673.
- (1997). "The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. The Digitalis Investigation Group." N Engl J Med **336**(8): 525-533.
- Abramson, J. L., S. A. Williams, H. M. Krumholz és V. Vaccarino (2001). "Moderate alcohol consumption and risk of heart failure among older persons." JAMA **285**(15): 1971-1977.
- Alderman, E. L., L. D. Fisher, P. Litwin, G. C. Kaiser, W. O. Myers, C. Maynard, F. Levine és M. Schloss (1983). "Results of coronary artery surgery in patients with poor left ventricular function (CASS)." Circulation **68**(4): 785-795.
- Aretz, H. T. (1987). "Myocarditis: the Dallas criteria." Hum Pathol **18**(6): 619-624.
- Artrip, J. H., M. C. Oz és D. Burkhoff (2001). "Left ventricular volume reduction surgery for heart failure: a physiologic perspective." J Thorac Cardiovasc Surg **122**(4): 775-782.
- Baughman, K. L. (2006). "Diagnosis of myocarditis: death of Dallas criteria." Circulation **113**(4): 593-595.
- Bhatia, R. S., J. V. Tu, D. S. Lee, P. C. Austin, J. Fang, A. Haouzi, Y. Gong és P. P. Liu (2006). "Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study." N Engl J Med **355**(3): 260-269.
- Birks, E. J. (2010). "Left ventricular assist devices." Heart **96**(1): 63-71.
- Blackledge, H. M., J. Tomlinson és I. B. Squire (2003). "Prognosis for patients newly admitted to hospital with heart failure: survival trends in 12 220 index admissions in Leicestershire 1993-2001." Heart **89**(6): 615-620.
- Blauwet, L. A. és L. T. Cooper (2010). "Antimicrobial agents for myocarditis: target the pathway, not the pathogen." Heart **96**(7): 494-495.
- Blauwet, L. A. és L. T. Cooper (2010). "Myocarditis." Prog Cardiovasc Dis **52**(4): 274-288.
- Boilson, B. A., E. Raichlin, S. J. Park és S. S. Kushwaha (2010). "Device therapy and cardiac transplantation for end-stage heart failure." Curr Probl Cardiol **35**(1): 8-64.

- Bonow, R. O., S. Bennett, D. E. Casey, Jr., T. G. Ganiats, M. A. Hlatky, M. A. Konstam, C. T. Lambrew, S. L. Normand, I. L. Pina, M. J. Radford, A. L. Smith, L. W. Stevenson, G. Burke, K. A. Eagle, H. M. Krumholz, J. Linderbaum, F. A. Masoudi, J. L. Ritchie, J. S. Rumsfeld és J. A. Spertus (2005). "ACC/AHA Clinical Performance Measures for Adults with Chronic Heart Failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures (Writing Committee to Develop Heart Failure Clinical Performance Measures): endorsed by the Heart Failure Society of America." Circulation **112**(12): 1853-1887.
- Bowles, N. E., J. Ni, D. L. Kearney, M. Pauschinger, H. P. Schultheiss, R. McCarthy, J. Hare, J. T. Bricker, K. R. Bowles és J. A. Towbin (2003). "Detection of viruses in myocardial tissues by polymerase chain reaction. evidence of adenovirus as a common cause of myocarditis in children and adults." J Am Coll Cardiol **42**(3): 466-472.
- Buckberg, G. D., H. C. Coghlan és F. Torrent-Guasp (2001). "The structure and function of the helical heart and its buttress wrapping. VI. Geometric concepts of heart failure and use for structural correction." Semin Thorac Cardiovasc Surg **13**(4): 386-401.
- Burkett, E. L. és R. E. Hershberger (2005). "Clinical and genetic issues in familial dilated cardiomyopathy." J Am Coll Cardiol **45**(7): 969-981.
- Calabrese, F. és G. Thiene (2003). "Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: microbiological and molecular biological aspects." Cardiovasc Res **60**(1): 11-25.
- Chow, L. H., S. J. Radio, T. D. Sears és B. M. McManus (1989). "Insensitivity of right ventricular endomyocardial biopsy in the diagnosis of myocarditis." J Am Coll Cardiol **14**(4): 915-920.
- Cleland, J. G., J. Ghosh, N. Freemantle, G. C. Kaye, M. Nasir, A. L. Clark és A. P. Coletta (2004). "Clinical trials update and cumulative meta-analyses from the American College of Cardiology: WATCH, SCD-HeFT, DINAMIT, CASINO, INSPIRE, STRATUS-US, RIO-Lipids and cardiac resynchronisation therapy in heart failure." Eur J Heart Fail **6**(4): 501-508.
- Coletta, A. P., A. L. Clark és J. G. Cleland (2009). "Clinical trials update from the Heart Failure Society of America and the American Heart Association meetings in

- 2008: SADHART-CHF, COMPARE, MOMENTUM, thyroid hormone analogue study, HF-ACTION, I-PRESERVE, beta-interferon study, BACH, and ATHENA." Eur J Heart Fail **11**(2): 214-219.
- Corra, U., M. Pistono, A. Mezzani, A. Brighioli, A. Giordano, P. Lanfranchi, E. Bosimini, M. Gnemmi és P. Giannuzzi (2006). "Sleep and exertional periodic breathing in chronic heart failure: prognostic importance and interdependence." Circulation **113**(1): 44-50.
- Cowie, M. R., A. Mosterd, D. A. Wood, J. W. Deckers, P. A. Poole-Wilson, G. C. Sutton és D. E. Grobbee (1997). "The epidemiology of heart failure." Eur Heart J **18**(2): 208-225.
- Cowie, M. R., D. A. Wood, A. J. Coats, S. G. Thompson, P. A. Poole-Wilson, V. Suresh és G. C. Sutton (1999). "Incidence and aetiology of heart failure; a population-based study." Eur Heart J **20**(6): 421-428.
- Cowie, M. R., D. A. Wood, A. J. Coats, S. G. Thompson, V. Suresh, P. A. Poole-Wilson és G. C. Sutton (2000). "Survival of patients with a new diagnosis of heart failure: a population based study." Heart **83**(5): 505-510.
- Cox, J. L. (1997). "Left ventricular aneurysms: pathophysiologic observations and standard resection." Semin Thorac Cardiovasc Surg **9**(2): 113-122.
- Cox, J. L. (1997). "Surgical management of left ventricular aneurysms: a clarification of the similarities and differences between the Jatene and Dor techniques." Semin Thorac Cardiovasc Surg **9**(2): 131-138.
- Csanady, M. és K. Szasz (1976). "Familial cardiomyopathy." Cardiology **61**(2): 122-130.
- Daneshmand, M. A., K. Rajagopal, B. Lima, N. Khorram, L. J. Blue, A. J. Lodge, A. F. Hernandez, J. G. Rogers és C. A. Milano (2010). "Left ventricular assist device destination therapy versus extended criteria cardiac transplant." Ann Thorac Surg **89**(4): 1205-1209; discussion 1210.
- Dennert, R., H. J. Crijns és S. Heymans (2008). "Acute viral myocarditis." Eur Heart J **29**(17): 2073-2082.
- Di Donato, M., L. Menicanti, M. Ranucci, S. Castelvechio, C. de Vincentiis, J. Salvia és T. Yussuf (2009). "Effects of surgical ventricular reconstruction on diastolic function at midterm follow-up." J Thorac Cardiovasc Surg.

- Dickstein, K., A. Cohen-Solal, G. Filippatos, J. J. McMurray, P. Ponikowski, P. A. Poole-Wilson, A. Stromberg, D. J. van Veldhuisen, D. Atar, A. W. Hoes, A. Keren, A. Mebazaa, M. Nieminen, S. G. Priori és K. Swedberg (2008). "ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM)." Eur J Heart Fail **10**(10): 933-989.
- DiDonato, M., A. Toso, V. Dor, M. Sabatier, L. Menicanti, F. Fantini és G. Buckberg (2004). "Mechanical synchrony: role of surgical ventricular restoration in correcting LV dyssynchrony during chamber rebuilding." Heart Fail Rev **9**(4): 307-315.
- Dor, V. (1990). "Surgery for left ventricular aneurysm." Curr Opin Cardiol **5**(6): 773-780.
- Dosh, S. A. (2004). "Diagnosis of heart failure in adults." Am Fam Physician **70**(11): 2145-2152.
- Eagle, K. A., R. A. Guyton, R. Davidoff, F. H. Edwards, G. A. Ewy, T. J. Gardner, J. C. Hart, H. C. Herrmann, L. D. Hillis, A. M. Hutter, Jr., B. W. Lytle, R. A. Marlow, W. C. Nugent és T. A. Orszulak (2004). "ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery)." Circulation **110**(14): e340-437.
- Eagle, K. A., R. A. Guyton, R. Davidoff, F. H. Edwards, G. A. Ewy, T. J. Gardner, J. C. Hart, H. C. Herrmann, L. D. Hillis, A. M. Hutter, Jr., B. W. Lytle, R. A. Marlow, W. C. Nugent, T. A. Orszulak, E. M. Antman, S. C. Smith, Jr., J. S. Alpert, J. L. Anderson, D. P. Faxon, V. Fuster, R. J. Gibbons, G. Gregoratos, J. L. Halperin, L. F. Hiratzka, S. A. Hunt, A. K. Jacobs és J. P. Ornato (2004). "ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association

- Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery)." Circulation **110**(9): 1168-1176.
- Ekman, I., J. G. Cleland, K. Swedberg, A. Charlesworth, M. Metra és P. A. Poole-Wilson (2005). "Symptoms in patients with heart failure are prognostic predictors: insights from COMET." J Card Fail **11**(4): 288-292.
- Eleftheriades, J. A., L. W. Solomon, A. M. Salazar, W. P. Batsford, J. C. Baldwin és G. S. Kopf (1993). "Linear left ventricular aneurysmectomy: modern imaging studies reveal improved morphology and function." Ann Thorac Surg **56**(2): 242-250; discussion 251-242.
- Elliott, P. (2008). "The 2006 American Heart Association classification of cardiomyopathies is not the gold standard." Circ Heart Fail **1**(1): 77-79; discussion 80.
- Elliott, P., B. Andersson, E. Arbustini, Z. Bilinska, F. Cecchi, P. Charron, O. Dubourg, U. Kuhl, B. Maisch, W. J. McKenna, L. Monserrat, S. Pankuweit, C. Rapezzi, P. Seferovic, L. Tavazzi és A. Keren (2008). "Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases." Eur Heart J **29**(2): 270-276.
- Elliott, P. és W. J. McKenna (2004). "Hypertrophic cardiomyopathy." Lancet **363**(9424): 1881-1891.
- Evangelista, L. S., L. V. Doering és K. Dracup (2000). "Usefulness of a history of tobacco and alcohol use in predicting multiple heart failure readmissions among veterans." Am J Cardiol **86**(12): 1339-1342.
- Evangelista, L. S. és K. Dracup (2000). "A closer look at compliance research in heart failure patients in the last decade." Prog Cardiovasc Nurs **15**(3): 97-103.
- Faris, R., M. Flather, H. Purcell, M. Henein, P. Poole-Wilson és A. Coats (2002). "Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomised controlled trials." Int J Cardiol **82**(2): 149-158.
- Figulla, H. R. (2004). "Transformation of myocarditis and inflammatory cardiomyopathy to idiopathic dilated cardiomyopathy: facts and fiction." Med Microbiol Immunol **193**(2-3): 61-64.

- Forrester, J. S., G. A. Diamond és H. J. Swan (1977). "Correlative classification of clinical and hemodynamic function after acute myocardial infarction." Am J Cardiol **39**(2): 137-145.
- Fox, K. F., M. R. Cowie, D. A. Wood, A. J. Coats, J. S. Gibbs, S. R. Underwood, R. M. Turner, P. A. Poole-Wilson, S. W. Davies és G. C. Sutton (2001). "Coronary artery disease as the cause of incident heart failure in the population." Eur Heart J **22**(3): 228-236.
- Francis, G. S. és G. L. Pierpont (1988). "Pathophysiology of congestive heart failure secondary to congestive and ischemic cardiomyopathy." Cardiovasc Clin **19**(1): 57-74.
- Fuster, V., L. E. Ryden, D. S. Cannom, H. J. Crijns, A. B. Curtis, K. A. Ellenbogen, J. L. Halperin, J. Y. Le Heuzey, G. N. Kay, J. E. Lowe, S. B. Olsson, E. N. Prystowsky, J. L. Tamargo, S. Wann, S. C. Smith, Jr., A. K. Jacobs, C. D. Adams, J. L. Anderson, E. M. Antman, S. A. Hunt, R. Nishimura, J. P. Ornato, R. L. Page, B. Riegel, S. G. Priori, J. J. Blanc, A. Budaj, A. J. Camm, V. Dean, J. W. Deckers, C. Despres, K. Dickstein, J. Lekakis, K. McGregor, M. Metra, J. Morais, A. Osterspey és J. L. Zamorano (2006). "ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society." Circulation **114**(7): e257-354.
- Gibbons, R. J., G. J. Balady, J. T. Bricker, B. R. Chaitman, G. F. Fletcher, V. F. Froelicher, D. B. Mark, B. D. McCallister, A. N. Mooss, M. G. O'Reilly, W. L. Winters, Jr., E. M. Antman, J. S. Alpert, D. P. Faxon, V. Fuster, G. Gregoratos, L. F. Hiratzka, A. K. Jacobs, R. O. Russell és S. C. Smith, Jr. (2002). "ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines)." Circulation **106**(14): 1883-1892.

- Granger, A. L., S. E. Fehnel, S. L. Hogue, L. Bennett és H. M. Edin (2006). "An assessment of patient preference and adherence to treatment with Wellbutrin SR: a web-based survey." *J Affect Disord* **90**(2-3): 217-221.
- Hartyánszky, I., Jr., Z. Szabolcs, E. Bartha, E. Moravcsik, T. Gyongy, T. Huttl, E. Kovacs, B. Pocze és E. Bodor (2003). "[Modified Jatene operation for the repair of left ventricle aneurysm]." *Magy Seb* **56**(6): 234-238.
- Hauck, A. J., D. L. Kearney és W. D. Edwards (1989). "Evaluation of postmortem endomyocardial biopsy specimens from 38 patients with lymphocytic myocarditis: implications for role of sampling error." *Mayo Clin Proc* **64**(10): 1235-1245.
- Heymans, S. (2006). "Inflammation and cardiac remodeling during viral myocarditis." *Ernst Schering Res Found Workshop*(55): 197-218.
- Hood, W. B., Jr., A. L. Dans, G. H. Guyatt, R. Jaeschke és J. J. McMurray (2004). "Digitalis for treatment of congestive heart failure in patients in sinus rhythm: a systematic review and meta-analysis." *J Card Fail* **10**(2): 155-164.
- Hunt, S. A., W. T. Abraham, M. H. Chin, A. M. Feldman, G. S. Francis, T. G. Ganiats, M. Jessup, M. A. Konstam, D. M. Mancini, K. Michl, J. A. Oates, P. S. Rahko, M. A. Silver, L. W. Stevenson és C. W. Yancy (2009). "2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation." *J Am Coll Cardiol* **53**(15): e1-e90.
- Hunt, S. A., W. T. Abraham, M. H. Chin, A. M. Feldman, G. S. Francis, T. G. Ganiats, M. Jessup, M. A. Konstam, D. M. Mancini, K. Michl, J. A. Oates, P. S. Rahko, M. A. Silver, L. W. Stevenson, C. W. Yancy, E. M. Antman, S. C. Smith, Jr., C. D. Adams, J. L. Anderson, D. P. Faxon, V. Fuster, J. L. Halperin, L. F. Hiratzka, A. K. Jacobs, R. Nishimura, J. P. Ornato, R. L. Page és B. Riegel (2005). "ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and

- Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society." Circulation **112**(12): e154-235.
- Kannel, W. B. és A. J. Belanger (1991). "Epidemiology of heart failure." Am Heart J **121**(3 Pt 1): 951-957.
- Kearney, M. T., J. M. Cotton, P. J. Richardson és A. M. Shah (2001). "Viral myocarditis and dilated cardiomyopathy: mechanisms, manifestations, and management." Postgrad Med J **77**(903): 4-10.
- Khan, N. E., A. De Souza, R. Mister, M. Flather, J. Clague, S. Davies, P. Collins, D. Wang, U. Sigwart és J. Pepper (2004). "A randomized comparison of off-pump and on-pump multivessel coronary-artery bypass surgery." N Engl J Med **350**(1): 21-28.
- Killip, T., 3rd és J. T. Kimball (1967). "Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients." Am J Cardiol **20**(4): 457-464.
- Kindermann, I., M. Kindermann, R. Kandolf, K. Klingel, B. Bultmann, T. Muller, A. Lindinger és M. Bohm (2008). "Predictors of outcome in patients with suspected myocarditis." Circulation **118**(6): 639-648.
- Kjekshus, J., E. Apetrei, V. Barrios, M. Bohm, J. G. Cleland, J. H. Cornel, P. Dunselman, C. Fonseca, A. Goudev, P. Grande, L. Gullestad, A. Hjalmarson, J. Hradec, A. Janosi, G. Kamensky, M. Komajda, J. Korewicki, T. Kuusi, F. Mach, V. Mareev, J. J. McMurray, N. Ranjith, M. Schaufelberger, J. Vanhaecke, D. J. van Veldhuisen, F. Waagstein, H. Wedel és J. Wikstrand (2007). "Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure." N Engl J Med **357**(22): 2248-2261.
- Klocke, F. J., M. G. Baird, B. H. Lorell, T. M. Bateman, J. V. Messer, D. S. Berman, P. T. O'Gara, B. A. Carabello, R. O. Russell, Jr., M. D. Cerqueira, M. G. St John Sutton, A. N. DeMaria, J. E. Udelson, J. W. Kennedy, M. S. Verani, K. A. Williams, E. M. Antman, S. C. Smith, Jr., J. S. Alpert, G. Gregoratos, J. L. Anderson, L. F. Hiratzka, D. P. Faxon, S. A. Hunt, V. Fuster, A. K. Jacobs, R. J. Gibbons és R. O. Russell (2003). "ACC/AHA/ASNC guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging--executive summary: a report of the

- American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASNC Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Clinical Use of Cardiac Radionuclide Imaging)." Circulation **108**(11): 1404-1418.
- Koelling, T. M., R. S. Chen, R. N. Lubwama, G. J. L'Italien és K. A. Eagle (2004). "The expanding national burden of heart failure in the United States: the influence of heart failure in women." Am Heart J **147**(1): 74-78.
- Kuhl, U., M. Pauschinger, M. Noutsias, B. Seeberg, T. Bock, D. Lassner, W. Poller, R. Kandolf és H. P. Schultheiss (2005). "High prevalence of viral genomes and multiple viral infections in the myocardium of adults with "idiopathic" left ventricular dysfunction." Circulation **111**(7): 887-893.
- Kuhl, U., M. Pauschinger, P. L. Schwimmbeck, B. Seeberg, C. Lober, M. Noutsias, W. Poller és H. P. Schultheiss (2003). "Interferon-beta treatment eliminates cardiotropic viruses and improves left ventricular function in patients with myocardial persistence of viral genomes and left ventricular dysfunction." Circulation **107**(22): 2793-2798.
- Kuhl, U., M. Pauschinger, B. Seeberg, D. Lassner, M. Noutsias, W. Poller és H. P. Schultheiss (2005). "Viral persistence in the myocardium is associated with progressive cardiac dysfunction." Circulation **112**(13): 1965-1970.
- Kushwaha, S. S., J. T. Fallon és V. Fuster (1997). "Restrictive cardiomyopathy." N Engl J Med **336**(4): 267-276.
- Lahpor, J., A. Khaghani, R. Hetzer, A. Pavie, I. Friedrich, K. Sander és M. Struber (2010). "European results with a continuous-flow ventricular assist device for advanced heart-failure patients." Eur J Cardiothorac Surg **37**(2): 357-361.
- Lainscak, M., J. G. Cleland, M. J. Lenzen, S. Nabb, I. Keber, F. Follath, M. Komajda és K. Swedberg (2007). "Recall of lifestyle advice in patients recently hospitalised with heart failure: a EuroHeart Failure Survey analysis." Eur J Heart Fail **9**(11): 1095-1103.
- Lawson, C. M. (2000). "Evidence for mimicry by viral antigens in animal models of autoimmune disease including myocarditis." Cell Mol Life Sci **57**(4): 552-560.

- Levy, D., S. Kenchaiah, M. G. Larson, E. J. Benjamin, M. J. Kupka, K. K. Ho, J. M. Murabito és R. S. Vasan (2002). "Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure." N Engl J Med **347**(18): 1397-1402.
- Lietz, K. (2010). "Destination therapy: patient selection and current outcomes." J Card Surg **25**(4): 462-471.
- Magnani, J. W. és G. W. Dec (2006). "Myocarditis: current trends in diagnosis and treatment." Circulation **113**(6): 876-890.
- Maisch, B., I. Portig, A. Ristic, G. Hufnagel és S. Pankuweit (2000). "Definition of inflammatory cardiomyopathy (myocarditis): on the way to consensus. A status report." Herz **25**(3): 200-209.
- Mann, D. L., R. Bogaev és G. D. Buckberg "Cardiac remodelling and myocardial recovery: lost in translation?" Eur J Heart Fail **12**(8): 789-796.
- Maron, B. J., W. J. McKenna, G. K. Danielson, L. J. Kappenberger, H. J. Kuhn, C. E. Seidman, P. M. Shah, W. H. Spencer, 3rd, P. Spirito, F. J. Ten Cate és E. D. Wigle (2003). "American College of Cardiology/European Society of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Hypertrophic Cardiomyopathy. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines." Eur Heart J **24**(21): 1965-1991.
- Maron, B. J., J. A. Towbin, G. Thiene, C. Antzelevitch, D. Corrado, D. Arnett, A. J. Moss, C. E. Seidman és J. B. Young (2006). "Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention." Circulation **113**(14): 1807-1816.
- Mason, J. W., J. B. O'Connell, A. Herskowitz, N. R. Rose, B. M. McManus, M. E. Billingham és T. E. Moon (1995). "A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. The Myocarditis Treatment Trial Investigators." N Engl J Med **333**(5): 269-275.

- Masoudi, F. A., E. P. Havranek és H. M. Krumholz (2002). "The burden of chronic congestive heart failure in older persons: magnitude and implications for policy and research." Heart Fail Rev **7**(1): 9-16.
- Masoudi, F. A., E. P. Havranek, G. Smith, R. H. Fish, J. F. Steiner, D. L. Ordin és H. M. Krumholz (2003). "Gender, age, and heart failure with preserved left ventricular systolic function." J Am Coll Cardiol **41**(2): 217-223.
- Massie, B. M., P. W. Armstrong, J. G. Cleland, J. D. Horowitz, M. Packer, P. A. Poole-Wilson és L. Ryden (2001). "Toleration of high doses of angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with chronic heart failure: results from the ATLAS trial. The Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival." Arch Intern Med **161**(2): 165-171.
- McKee, P. A., W. P. Castelli, P. M. McNamara és W. B. Kannel (1971). "The natural history of congestive heart failure: the Framingham study." N Engl J Med **285**(26): 1441-1446.
- McKenna, W. J., G. Thiene, A. Nava, F. Fontaliran, C. Blomstrom-Lundqvist, G. Fontaine és F. Camerini (1994). "Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. Task Force of the Working Group Myocardial and Pericardial Disease of the European Society of Cardiology and of the Scientific Council on Cardiomyopathies of the International Society and Federation of Cardiology." Br Heart J **71**(3): 215-218.
- Mestroni, L., B. Maisch, W. J. McKenna, K. Schwartz, P. Charron, C. Rocco, F. Tesson, A. Richter, A. Wilke és M. Komajda (1999). "Guidelines for the study of familial dilated cardiomyopathies. Collaborative Research Group of the European Human and Capital Mobility Project on Familial Dilated Cardiomyopathy." Eur Heart J **20**(2): 93-102.
- Mosterd, A. és A. W. Hoes (2007). "Clinical epidemiology of heart failure." Heart **93**(9): 1137-1146.
- Murdoch, D. R., M. P. Love, S. D. Robb, T. A. McDonagh, A. P. Davie, I. Ford, S. Capewell, C. E. Morrison és J. J. McMurray (1998). "Importance of heart failure as a cause of death. Changing contribution to overall mortality and coronary heart disease mortality in Scotland 1979-1992." Eur Heart J **19**(12): 1829-1835.

- Nichol, K. L., J. Nordin, J. Mullooly, R. Lask, K. Fillbrandt és M. Iwane (2003). "Influenza vaccination and reduction in hospitalizations for cardiac disease and stroke among the elderly." N Engl J Med **348**(14): 1322-1332.
- Nicolas, J. M., J. Fernandez-Sola, R. Estruch, J. C. Pare, E. Sacanella, A. Urbano-Marquez és E. Rubin (2002). "The effect of controlled drinking in alcoholic cardiomyopathy." Ann Intern Med **136**(3): 192-200.
- Ntusi, N. B. és B. M. Mayosi (2009). "Aetiology and risk factors of peripartum cardiomyopathy: a systematic review." Int J Cardiol **131**(2): 168-179.
- O'Connell, J. B. és M. R. Bristow (1994). "Economic impact of heart failure in the United States: time for a different approach." J Heart Lung Transplant **13**(4): S107-112.
- Owan, T. E., D. O. Hodge, R. M. Herges, S. J. Jacobsen, V. L. Roger és M. M. Redfield (2006). "Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction." N Engl J Med **355**(3): 251-259.
- Patel, H., M. Shafazand, M. Schaufelberger és I. Ekman (2007). "Reasons for seeking acute care in chronic heart failure." Eur J Heart Fail **9**(6-7): 702-708.
- Pauschinger, M., N. E. Bowles, F. J. Fuentes-Garcia, V. Pham, U. Kuhl, P. L. Schwimmbeck, H. P. Schultheiss és J. A. Towbin (1999). "Detection of adenoviral genome in the myocardium of adult patients with idiopathic left ventricular dysfunction." Circulation **99**(10): 1348-1354.
- Pauschinger, M., K. Chandrasekharan, M. Noutsias, U. Kuhl, L. P. Schwimmbeck és H. P. Schultheiss (2004). "Viral heart disease: molecular diagnosis, clinical prognosis, and treatment strategies." Med Microbiol Immunol **193**(2-3): 65-69.
- Pauschinger, M., A. Doerner, U. Kuehl, P. L. Schwimmbeck, W. Poller, R. Kandolf és H. P. Schultheiss (1999). "Enteroviral RNA replication in the myocardium of patients with left ventricular dysfunction and clinically suspected myocarditis." Circulation **99**(7): 889-895.
- Remes, J., H. Miettinen, A. Reunanen és K. Pyorala (1991). "Validity of clinical diagnosis of heart failure in primary health care." Eur Heart J **12**(3): 315-321.
- Richardson, P., W. McKenna, M. Bristow, B. Maisch, B. Mautner, J. O'Connell, E. Olsen, G. Thiene, J. Goodwin, I. Gyarfás, I. Martin és P. Nordet (1996). "Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of

- Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies." Circulation **93**(5): 841-842.
- Rutledge, T., V. A. Reis, S. E. Linke, B. H. Greenberg és P. J. Mills (2006). "Depression in heart failure a meta-analytic review of prevalence, intervention effects, and associations with clinical outcomes." J Am Coll Cardiol **48**(8): 1527-1537.
- Senni, M., C. M. Tribouillo, R. J. Rodeheffer, S. J. Jacobsen, J. M. Evans, K. R. Bailey és M. M. Redfield (1999). "Congestive heart failure in the community: trends in incidence and survival in a 10-year period." Arch Intern Med **159**(1): 29-34.
- Sivasubramanian, N., M. L. Coker, K. M. Kurrelmeyer, W. R. MacLellan, F. J. DeMayo, F. G. Spinale és D. L. Mann (2001). "Left ventricular remodeling in transgenic mice with cardiac restricted overexpression of tumor necrosis factor." Circulation **104**(7): 826-831.
- Slaughter, M. S. (2010). "Long-term continuous flow left ventricular assist device support and end-organ function: prospects for destination therapy." J Card Surg **25**(4): 490-494.
- Smart, N. és T. H. Marwick (2004). "Exercise training for patients with heart failure: a systematic review of factors that improve mortality and morbidity." Am J Med **116**(10): 693-706.
- Smith, G. L., F. A. Masoudi, V. Vaccarino, M. J. Radford és H. M. Krumholz (2003). "Outcomes in heart failure patients with preserved ejection fraction: mortality, readmission, and functional decline." J Am Coll Cardiol **41**(9): 1510-1518.
- Stewart, S., A. Jenkins, S. Buchan, A. McGuire, S. Capewell és J. J. McMurray (2002). "The current cost of heart failure to the National Health Service in the UK." Eur J Heart Fail **4**(3): 361-371.
- Taggart, D. P. (2005). "Surgery is the best intervention for severe coronary artery disease." BMJ **330**(7494): 785-786.
- Teerlink, J. R. és B. M. Massie (2003). "Late breaking heart failure trials from the 2003 ACC meeting: EPHEBUS and COMPANION." J Card Fail **9**(3): 158-163.
- Tracy, S., N. M. Chapman, B. M. McManus, M. A. Pallansch, M. A. Beck és J. Carstens (1990). "A molecular and serologic evaluation of enteroviral involvement in human myocarditis." J Mol Cell Cardiol **22**(4): 403-414.

- Travers, B., C. O'Loughlin, N. F. Murphy, M. Ryder, C. Conlon, M. Ledwidge és K. McDonald (2007). "Fluid restriction in the management of decompensated heart failure: no impact on time to clinical stability." J Card Fail **13**(2): 128-132.
- Walsh, C. R., M. G. Larson, J. C. Evans, L. Djousse, R. C. Ellison, R. S. Vasan és D. Levy (2002). "Alcohol consumption and risk for congestive heart failure in the Framingham Heart Study." Ann Intern Med **136**(3): 181-191.
- Wheeldon, N. M., T. M. MacDonald, C. J. Flucker, A. D. McKendrick, D. G. McDevitt és A. D. Struthers (1993). "Echocardiography in chronic heart failure in the community." Q J Med **86**(1): 17-23.
- Why, H. J., B. T. Meany, P. J. Richardson, E. G. Olsen, N. E. Bowles, L. Cunningham, C. A. Freeke és L. C. Archard (1994). "Clinical and prognostic significance of detection of enteroviral RNA in the myocardium of patients with myocarditis or dilated cardiomyopathy." Circulation **89**(6): 2582-2589.
- Yusuf, S., M. A. Pfeffer, K. Swedberg, C. B. Granger, P. Held, J. J. McMurray, E. L. Michelson, B. Olofsson és J. Ostergren (2003). "Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial." Lancet **362**(9386): 777-781.

12. Saját publikációk jegyzéke

12.1 A szerző témával összefüggő közleményei

Hartyánszky I Jr, Tatrai E, Laszik A, Hubay M, Szelid Z, Acsady G, Szabolcs Z, Merkely B, Horkay F, Sotonyi P

Patchy myocardial pattern of virus sequence persistence in heart transplant recipients-possible role of sampling error in the etiology.

TRANSPLANTATION PROCEEDINGS 43:(4) pp. 1285-1289. (2011)

IF: 1.005*

Enikő Tatrai, István Hartyánszky Jr, András Lászik, György Acsády, Péter Sotonyi, Márta Hubay

The Role of Viral Infections in the Development of Dilated Cardiomyopathy.

PATHOLOGY & ONCOLOGY RESEARCH 17: pp. 229-235. (2011)

IF: 1.483*

Tatrai E, ifj Hartyánszky I, Lászik A, Hubay M, Acsády Gy, Sotonyi P

Víruskimutatás molekuláris biológiai vizsgálattal cardiomyopathiás betegek szívizommintáiból.

ORVOSI HETILAP 48: pp. 2275-2278. (2007)

12.2 A szerző egyéb közleményei

Krepuska M, Sotonyi P, Csobay-Novak C, Szeberin Z, Hartyanszky I, Zima E, Szilagyi N, Horkay F, Merkely B, Acsady G, Tekes K

Plasma nociceptin/orphanin FQ levels are lower in patients with chronic ischemic cardiovascular diseases-A pilot study.

REGULATORY PEPTIDES 163:(1-3) pp. 1-5. (2011)

IF: 2.473*

Eniko Tatrai, Katalin Bedi, Ilona Kovalszky, Istvan Hartyanszky, Andras Laszik, Gyorgy Acsady, Peter Sotonyi, Marta Hubay

No mutation but high mRNA expression of Cocksackie-Adenovirus Receptor was observed in both dilated and ischemic cardiomyopathy.

FORENSIC SCIENCE INTERNATIONAL 212; pp. 47-50. Paper
10.1016/j.forsciint.2011.05.010. (2011)

IF: 1.821*

Hartyánszky I, Tóth A, Veres G, Berta B, Zima E, Szabolcs Z, Acsády Gy, Merkely B, Horkay F

Succesful surgical restoration of a giant immature left ventricular aneurysm with computer assisted ventricle engineering.

INTERVENTIONAL MEDICINE & APPLIED SCIENCE 2:(2) pp. 66-69. (2010)

Szabolcs Z, Huttli T, Szudi L, Bartha E, Veres G, Balazs G, Hartyanszky I

Aortic root reconstruction in a nine-year-old child: a case report.

JOURNAL OF HEART VALVE DISEASE 18:(2) pp. 220-222. (2009)

IF: 1.033

Szabolcs Z, Huttli K, Laczko A, Daroczi L, Huttli T, Paulovich E, Hartyanszky I

Acute type A aortic dissection complicated by aortic stent graft collapse.

ANNALS OF THORACIC SURGERY 87:(4) pp. 1279-1281. (2009)

IF: 3.644

Hartyánszky I, Veres G, Huttl T, Moravcsik E, Kayser S, Daroczi L, Vida K, Galffy I, Szudi L, Szabolcs Z

[Osteosynthesis with plates for full sternal dehiscence (Titanium Sternal Fixation System Synthes) -- first use in Hungary].

MAGYAR SEBÉSZET 62:(2) pp. 67-70. (2009)

Friedrich O, Moravcsik E, Gyongy T, Huttl T, Hartyánszky I, Petrohai A, Bodor E

[Early complications and their treatment after heart transplantation in Hungary-- experience of the first 16 years].

ORVOSI HETILAP 150:(1) pp. 5-10. (2009)

Hartyánszky I, Ablonczy L, Bodor E, Hartyánszky I Jr, Bodor G, Mihályi S, Sági E, Héthársi B, Szatmári A

[Role of heart transplantation in pediatric heart surgery. The first successful pediatric heart transplantation in Hungary].

ORVOSI HETILAP 149:(22) pp. 1035-1037. (2008)

Szabolcs Z, Moravcsik E, Huttl T, Hartyánszky I, Apor A, Bartha E, Kertai M, Bodor E

[To the margin of the one hundredth Hungarian heart transplantation: an analyzing review].

MAGYAR SEBÉSZET 60:(1) pp. 475-480. (2007)

Huttl T, Kassai I, Hartyánszky I, Daroczi L, Friedrich O, Szephelyi K, Szabolcs Z

[Successful cardiac surgical removal of migrated Kirschner wires used for fixation of the surgical neck of the humerus].

MAGYAR SEBÉSZET 60:(5) pp. 267-269. (2007)

Hartyánszky I Jr, Szabolcs Z, Bartha E, Moravcsik E, Gyongy T, Huttl T, Kovacs E, Pocze B, Bodor E

[Modified Jatene operation for the repair of left ventricle aneurysm].

MAGYAR SEBÉSZET 56:(6) pp. 234-238. (2003)

Soos P, Juhasz-Nagy A, Ruskoaho H, Hartyánszky I, Merkely B, Toth M, Horkay F
Locally different role of atrial natriuretic peptide (ANP) in the pericardialfluid.

LIFE SCIENCES 71:(21) pp. 2563-2573. (2002)

IF: 1.824

Szabolcs Z, Bartha E, Gellér L, Hartyánszky I jr, Minorics Cs, Moravcsik E, Hüttl T,
Szabó T, Bodor E

Műbillentyű-endocarditis sebészi kezelésével szerzett tapasztalataink.

ORVOSI HETILAP 142:(35) pp. 1907-1914. (2001)

Kovacs E, Szabolcs Z, Gyöngy T, Hartyánszky I, Hüttl T, Matko I, Moravcsik E, Bodor
E

[Coronary artery bypass grafting without extracorporeal circulation].

MAGYAR SEBÉSZET 54 Suppl: pp. 41-46. (2001)

Horkay F, Hartyánszky I, Moravcsik E, Gyöngy T, Szabolcs Z, Hüttl T, Kovács E,
Bodor E

[Teljes myocardium revascularisatio coronaria endarterectomia segítségével,
tapasztalataink 1991-1998 között].

CARDIOLOGIA HUNGARICA 30:(1) pp. 3-7. (2001)

13. Köszönetnyilvánítás

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

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

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

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

Hálásan köszönöm Szabó Zoltán Professor Úrnak mindig támogató atyai irányítását.

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

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

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

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