

## ÖSSZEFOGLALÁS

A balkamrai kifolyótraktus obstrukcióját okozó aortabillentyű-szűkület (AVS: aortic valve stenosis) a fejlett világban a harmadik leggyakrabban előforduló cardiovascularis megbetegedés az ischaemias szívbetegség és hypertonia után. Az AVS kialakulásának hátterében, leggyakoribb formaként a normális tricuspidalis billentyűn a kor előrehaladtával jelentkező kalcifikáció áll, melynek hátterében az atherosclerosis-hoz hasonló, de azzal teljességgel nem egyező gyulladásos mechanizmusokat feltételezhetünk, ugyanakkor a pontos pathophysiologia egyes részletei továbbra sem ismertek.

A microparticulumok (MPk), sejtekből aktiváció kapcsán képződő vesiculumok a vascularis gyulladás és károsodás indikátoraiként, ill. a cardiovascularis megbetegedések pathophysiológiájának új szereplőiként az elmúlt évtizedben kerültek a tudományos kutatás figyelmének központjába. A disszertációt alkotó első vizsgálatnak a célja AVS-ben a keringő microparticulumok számának meghatározása, illetve a MPk-nak a betegség progressziójában potenciálisan betöltött szerepének vizsgálata volt. Flow cytometria használatával 22 súlyos AVS-ben szenvedő betegben valamint 18 kontroll egyénben határoztuk meg a keringő thrombocytá eredetű (PMPk: CD31+/CD61+ vagy CD62P+), leukocytá eredetű (LMPk: CD11b+) és endothel sejt eredetű microparticulumok (EMPk: CD62+) számát. Az AVS-betegcsoportban az aortabillentyű-szűkület súlyosságát jól jellemezte a transthoracalis echokardiográfia során meghatározott  $0.65 \pm 0.16 \text{ cm}^2$  billentyűfelszín. Ettől eltekintve a két betegcsoport között korban, nemben, cardiovascularis rizikófaktorok tekintetében szignifikáns különbség nem volt. A keringő PMPk száma az AVS-betegcsoportban szignifikánsan magasabb volt, mint a kontroll-betegcsoportban. Szignifikáns korrelációt tudtunk továbbá kimutatni az AVS-ben fellépő "shear stress" mértéke és a keringő PMPk száma között. A "shear stress" szerepét a PMP képződésben in vitro kísérletekben is bizonyítottuk. A fennálló szisztémás gyulladásos reakció jeleként szignifikánsan emelkedett aktivált monocytá szintet, LMP szintet és PMP-monocytá konjugátum szintet találtunk. Ezen paraméterek szenzitívebbnek bizonyultak a gyulladásos reakció kimutatására az elterjedtebben használt szolúbilis IL-6 és P-selectin szint meghatározásnál. A szisztémás gyulladásos reakciót, valamint endothelaktivációt / endotheldiszfunkciót jellemző keringő EMP szint is szignifikánsan magasabbnak bizonyult az AVS betegcsoportban, továbbá szignifikáns korrelációt is mutatott az aktivált monocytá szinttel. Eredményeink és mások hisztológiai megfigyelése alapján egy új hipotézist formáltunk, amely szerint a súlyos aortabillentyű

szűkületben fellépő “shear stress” thrombocyta microparticulum és következményes leukocyta microparticulum képződéshez, valamint monocyta aktivációhoz vezet, amely végezetül endothel sejtek így az aortabillentyű endothel sejtjeinek aktivációján keresztül circulus vitiosus alkotva a betegség progresszióját okozza.

A katéteres laboratóriumban a myocardialis perfúzió direkt megítélésére jelenleg alkalmazott angiográfiás metodikák a myocardialis blush osztályzat (MBG) és a TIMI myocardialis blush osztályzat (TMPG) a kontrasztanyag myocardiumba történő penetrációs, illetve abból történő kiürülési kinetika jellemzésén alapulnak. Kellően hosszú angiográfiás felvételeken ugyanis látható, ahogy a kontrasztanyag a microvasculaturát feltölti, amit „blush (tejüveg)” jelenségnek hívunk. A közelmúltban myocardialis infarctusban a “blush” jelenség objektív kvantifikációjára több számítógép-asszisztált denzitometriás módszert dolgoztak ki. Másokhoz hasonlóan az általunk kifejlesztett számítógép-asszisztált, myocardiumszelektív videodenzitometriás módszer a myocardialis perfúziót az idő-denzitás görbékből nyert  $G_{max}/T_{max}$  értékkel jellemzi, ahol a  $G_{max}$  a maximális denzitást, míg a  $T_{max}$  a maximális denzitás eléréséhez szükséges időt jelenti. Érmaszkolással kiegészítve a módszer alkalmasnak bizonyult myocardialis infarctuson átesett betegekben a myocardium károsodás mértékének illetve a reperfúzió sikerességének becslésére. A nemzetközi irodalom azonban az acut coronaria szindrómával ellentétben meglehetősen szegényes a módszer stabil betegcsoportokban a microvasculatura funkcionális állapotának megítélésére történő alkalmazhatóságának terén. A disszertáció második tanulmányának célja a módszer non-acut coronaria szindrómában, így például AVS-ben szenvedő betegcsoportokban történő alkalmazhatóságának alátámasztása volt. Ezen célból a korábban arany standard metodikaként számon tartott TFC (thrombolysis in myocardial infarction frame count/ thrombolysis a myocardialis infarctusban képkocka szám) és a  $G_{max}/T_{max}$  értékek összefüggéseit vizsgálatuk szignifikáns epicardialis szűkülettől mentes betegcsoportban. A vizsgálatba bevont 43 beteg 124 koszorúerén határoztuk meg a TFC valamint a myocardialis perfúziót jellemző  $G_{max}/T_{max}$  értéket. A két paraméter között szignifikáns korrelációkat találtunk, amely módszer alkalmazhatóságára enged következtetni. Ellentétben a direktnek mondható videodenzitometriás metódusokkal a TFC metodika a myocardialis perfúzióra a coronariaáramlás sebességének jellemzésén keresztül indirekt módon következtet, amely magyarázhatja, hogy a szignifikancia szintet ugyan elérő korreláció miért nem bizonyult erősebbnek. A biztató eredmények mellett további vizsgálatokat tartunk szükségesnek a

módszer validálására, lehetőség szerint modern, non-angiográfiás, myocardialis perfúzió mérésére alkalmas képalkotó eljárásokkal történő összehasonlítás során.

A disszertációt alkotó harmadik vizsgálatban az elérhető klinikai adatok bővítése céljából szignifikáns szűkület nélküli AVS-betegcsoportban vizsgáltuk a számítógép-asszisztált, myocardium-szelektív videodenzitometriával meghatározott myocardialis perfúzió mértékét. Irodalmi adatok alapján feltételezhetjük, hogy súlyos AVS-ben a balkamra hypertrophia következtében kialakuló relatív arterioladenzitás csökkenése, valamint a fokozott diasztolés arteriola-kompresszió mellett a társuló generalizált endotheldiszfunkció is hozzájárulhat a microvascularis rezisztencia emelkedéséhez. Ezek alapján hipotézisünk szerint a koronarográfia során beadott kontrasztanyag lassabban penetrál a microvascularis érrendszerbe, amely a lassabban kialakuló és kevésbé intenzív „blush” jelenséghez vezet. A myocardiumszelektív videodenzitometriás mérések során ennek kvantifikációja történik, amennyiben az idő-denzitás görbén elhúzódó telődést, csökkent  $G_{\max}/T_{\max}$  értéket kapunk. Hipotézisünk igazolására 30 AVS és 20 kontroll betegben végeztünk számítógép-asszisztált myocardiumszelektív videodenzitometriás analízist. A két betegcsoport között klinikai és demográfiai adatok tekintetében csak a korban találtunk szignifikáns különbséget, amennyiben az AVS betegcsoport tagjai idősebbek voltak. Az AVS-betegcsoportban az aortabillentyű-szűkület súlyosságát jól jellemezte a transthoracalis echokardiográfia során meghatározott  $47.4 \pm 15.2$  Hgmm billentyű feletti átlag grádiens. Hipotézisünk igazolásaként a három ér átlag  $G_{\max}/T_{\max}$  tekintetében szignifikáns csökkenést észleltünk a kontrollcsoporthoz képest. A fenti eredmények mellett azonban a mindkét csoportban észlelt relatív nagymértékű szórás, az egyes erek tekintetében csak tendenciózusnak bizonyuló, nem szignifikáns eltérések felhívják figyelmünket a nyugalmi denzitometriás eljárások korlátaira. A nyugalmi coronariaáramlást, a microvascularis rezisztenciát és az ezekből következő myocardialis perfúziót ugyanis alapvetően az aktuális hemodinamikai paraméterek vezette autóreguláció, a kor, a nem és más tárbetegségek is döntően befolyásolhatják, amelyek a kapott eredmények értelmezését megnehezítik. Célszerűnek tűnik a jövőben más eljárásokhoz hasonlóan adénózín adásával elért maximális hyperaemián keresztül az autóregulációs mechanizmusok kikapcsolása. A maximális hyperaemia állapotában mért  $G_{\max}/T_{\max}$  érték akár önállóan, akár a coronariaáramlási rezerv (CFR)-hez hasonlatos módon számítva feltehetőleg szenzitívebb, de egyben specifikusabb is lehet a microvascularis diszfunkció megítélésére [ $G_{\max}/T_{\max}$  (maximális hyperaemia esetén)/  $G_{\max}/T_{\max}$  (nyugalomban)].

A tézis új tudományos megállapításai a következők:

- ❖ A súlyos aortabillentyű-szűkület együtt jár a keringő microparticulumok számának emelkedésével és a keringő monocyták aktivációjával.
- ❖ A “shear stress” in vitro és a súlyos aortabillentyű-szűkületben in vivo microparticulum képződéshez vezet.
- ❖ Eredményeink és mások hisztológiai megfigyelése alapján egy új hipotézist formálhatunk, amely szerint a súlyos aortabillentyű-szűkületben fellépő “shear stress” thrombocyta microparticulum és következményes leukocyta microparticulum képződéshez, valamint monocyta aktivációhoz vezet, amely végezetül endothel sejtek aktivációján keresztül circulus vitiosus alkotva a betegség progresszióját okozza.
- ❖ Szignifikáns korreláció áll fenn a számítógép-asszisztált, myocardiumszelektív videodenzitometria során meghatározott myocardialis perfúzióra jellemző paraméterek és az angiográfia során meghatározott TFC között szignifikáns koszorúér szűkület nélküli betegekben, amely a módszer non-acute coronaria szindrómában történő alkalmazhatóságát támasztja alá.
- ❖ A súlyos aortabillentyű-szűkület együtt jár a koronarográfiás felvételen számítógép-asszisztált, myocardiumszelektív videodenzitometria során meghatározott myocardialis perfúzió csökkenésével.