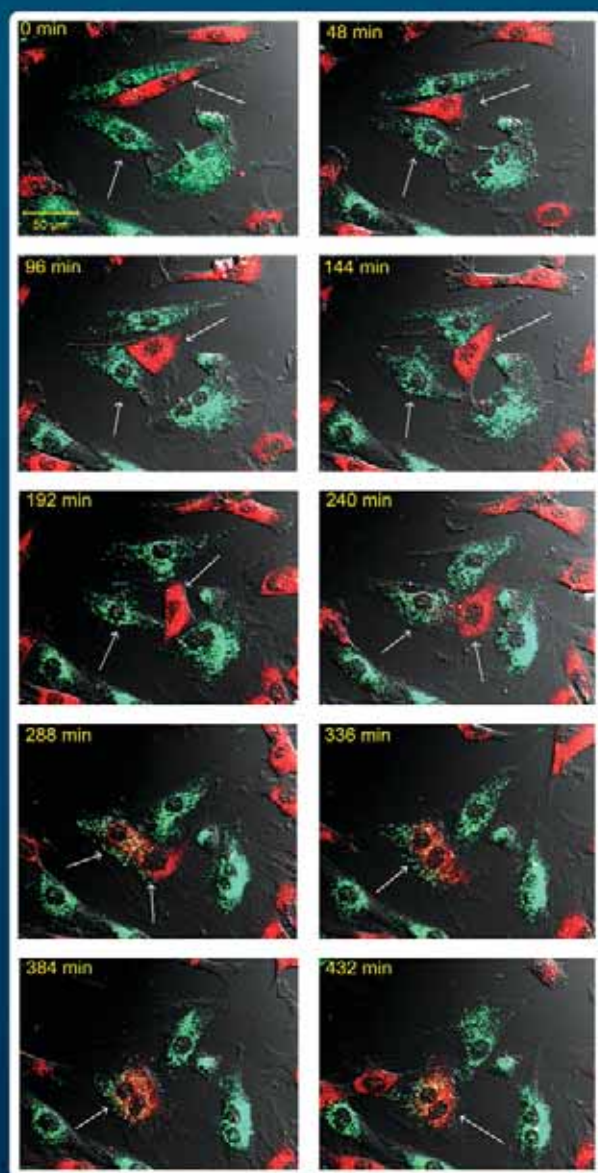


ÉR BETEGSÉGEK

orvostudományi szakfolyóirat

2011/1.



*Cselenyák Attila, Benkő Zsolt,
Szepes Mónika, Dr. Horváth Eszter Mária,
Dr. Lacza Zsombor, Dr. Kiss Levente*
**Az őssejtek szerepe
a szívinfarktus kezelésében:
in vitro kísérletes módszer
a hatásmechanizmus vizsgálatára**

Dr. Sándor Tamás
Új távlatok a trombózisprofilaxisban

*Dr. Bartos Gábor, Dr. Bihari Imre,
Dr. Markovics Gabriella*
**A magyarországi allogen és xenogen
értranszplantációs kutatások története**

Könyvismertető

Kongresszusok, rendezvények

*Tagnyilvántartást megújító adatlap
az utolsó oldalon!*



Magyar Angiológiai és Érsébeszeti Társaság
Magyar Cardiovascularis és Intervenciósi Radiológiai Társaság



Kardio-vascularis nyilvántartó, vizsgálatsegítő és leletkészítő program

Kardiológusok és angiológusok számára készült program. Alkalmas a kardio-vascularis vizsgálatok specifikus adatainak rögzítésére, pl. artériás Doppler-vizsgálat, ergometria, EKG, carotis-ultrahang, echocardiográfia, Holter.

A felvett értékek alapján a program számos automatikus számítást elvégez: echocardiográfiai értékek számítása, rizikóbecslés, testtömegindex, boka-kar index, stb.

Az anamnézis felvételt és a rizikó becslést célzott kérdések segítségével az asszisztens készítheti el.

A felvett értékek alapján a program egy gombnyomásra nyomtatható vagy tovább szerkeszthető zárójelentést készít az ingyenes OpenOffice dokumentum formátumban.

A szoftver a legmodernebb technológiával készült többfelhasználós webes kliens felületű program ami akár telepítés nélkül az interneten keresztül is használható.

Információ:

Dr. Ádám Zsófia | 06-30-339-8198 | adamzsofia@freemail.hu

Nyilasy Péter | 06-70-615-5138 | nyilaspeter@gmail.com

Budapesti Angiológiai Napok - 2011

Magyar Angiológiai
és Érsebészeti Társaság (MAÉT),
valamint a Magyar Cardiovascularis
és Intervenció Radiológiai Társaság (MACIRT)
közös kongresszusa

Időpont: 2011. október 20-22.

Helyszín: Hotel Ramada Resort Budapest

FŐTÉMÁK

- Kritikus végtag ischaemia kezelése
- Érbetegségek képalkotó diagnosztikája
- Vénás thromboemboliák korszerű kezelése
- Mikor és hogyan alkalmazzunk thrombocita gátlót
- Lehetőségek és szervezési kérdések az érbetegek egy napos ellátásában

A szekciók egy része
interaktív módon kerül lebonyolításra.

További részletek lapunk 60. oldalán

The Hungarian Journal of Vascular Diseases

Scientific Journal of the Hungarian Society
for Angiology and Vascular Surgery
and of the Cardiovascular
and Interventional Radiological Society
of Hungary

Contents
Vol. XVIII. No. 1. 2011.

Papers

Attila Cselenyák, Zsolt Benkő, Mónika Szepes,
Eszter Mária Horváth M.D., Zsombor Lacza M.D.,
Levente Kiss M.D.:

ROLE OF STEM CELLS IN THE TREATMENT
OF MYOCARDIAL INFARCT: IN VITRO
EXPERIMENTAL METHOD TO EXAMINE THE
MECHANISM OF THE ACTION.3

Tamás Sándor M.D.:

NEW PERSPECTIVES IN THROMBOSIS
PROPHYLAXIS13

Gábor Bartos M.D., Imre Bihari M.D., Gabriella
Markovics M.D.:

HISTORY OF THE RESEARCH INTO
ALLOGENIC AND XENOGENIC VASCULAR
TRANSPLANTATIONS IN HUNGARY21

ÉRBETEGSÉGEK • THE HUNGARIAN JOURNAL OF VASCULAR DISEASES

A Magyar Angiológiai és Érsebészeti Társaság, valamint a Magyar Cardiovascularis
és Intervenció Radiológiai Társaság tudományos folyóirata

Scientific Journal of the Hungarian Society for Angiology and Vascular Surgery
and of the Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Hungary

FŐSZERKESZTŐ: DR. BIHARI IMRE • ISSN 1218-36-36

Szerkesztőbizottság: dr. Acsády György, dr. Dzsinih Csaba, dr. Hüttl Kálmán,
dr. Jámbor Gyula, dr. Lázár István, dr. Mátyás Lajos, dr. Nagy Endre, dr. Entz László

Rovatvezetők: Artériák: dr. Nemes Attila • Vénák: dr. Menyhei Gábor • Endovascularis beavatkozások: dr. Kollár Lajos
Alaptudományok: dr. Monos Emil • Haemorheológia: dr. Pécsváradi Zsolt • Belgyógyászat: dr. Meskó Éva
Radiológia: dr. Battyáni István • Gyermekkori érbetegségek: dr. Tasnádi Géza

Kiadja az ANGIOLÓGIAI Kft. Felelős kiadó: az ANGIOLÓGIAI Kft. ügyvezető igazgatója.

Szerkesztőség címe: 1081 Budapest, Népszínház u. 42-44. Tel./Fax: 3345-468.

Tervezőszerkesztő: Kincses Gábor • Nyomdai munkák: Blackprint Kft.

Honlap: <http://www.erbetegsegek.com/>

ANGIO PRESS® A Mego Afektől

Az **Angio Press®** készülék alsó végtagi artériás betegek végtag keringésének fokozására, otthoni használatra került kifejlesztésre. Fontaine 2-3-as stádiumú betegek kezelésére alkalmas. Az elektromos készülékhez kapcsolt mandzsetta kerül a lábra, amelynek cellái az adott nyomású levegővel alulról felfelé fokozatosan telnek meg, majd a cellák egyszerre leeresztenek.

A mandzsetta viszonylag magas nyomást gyakorol a vádli izmaira, majd a láb artériáit 4 másodpercre blokkolja. Ezután a készülék viszonylag hosszú, 40 másodperces nyomásmentes szünetet tart, majd a ciklus újra kezdődik.

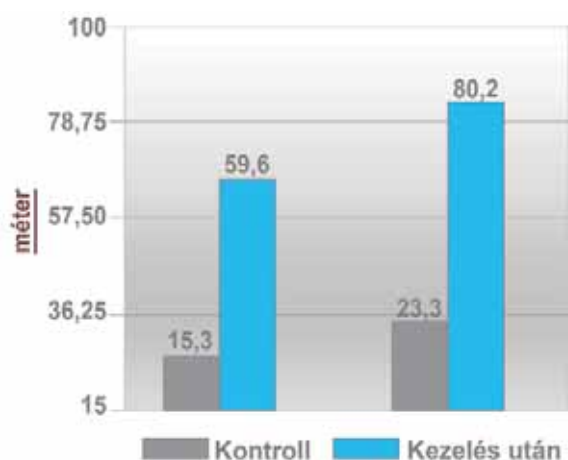
Az intermittáló, szekvenciális masszázs fájdalommentes, kellemes érzés. Az **Angio Press®** a beteg komplex kezelésének csak része, kiegészítő eljárás.

Kezelési eredmények: Több klinikán végeztek kontroll csoportos összehasonlító tanulmányt, a claudicatio távolság abszolút és relatív mérésével:



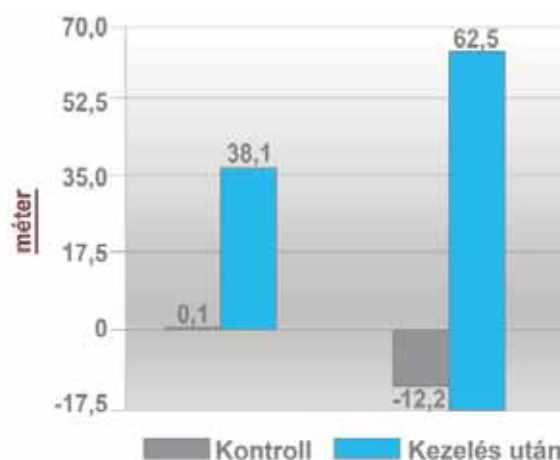
THE ANGIO PRESS® SLEEVE

Relatív claudicatio távolság (ICD)
méterben



Az ICD átlagos növekedése
3 havi **Angio Press®** kezelés után 80 m volt,
a kontrollcsoport 23 méterévszemben.

Abszolút claudicatio távolság (ACD)
méterben



Az átlagos ACD növekedés
3 havi **Angio Press®** kezelés után 62,5 m volt,
míg a kontrollcsoportnál a távolság 12 méterrel
csökkent!

A kezelés eredményeképpen nemcsak a járástávolság növekszik, de a claudicatio fájdalom és a nyugalmi fájdalom is csökken. A készülék alkalmazásának számos ellenjavallata van, amelyeket a használat előtt gondosan tanulmányozni kell. További információért, árajánlatért keresse Társaságunkat!

COMPRI-MED Kft.
1062 Budapest Aradi u. 4.
Tel/fax: 311-1883

Az őssejtek szerepe a szívinfarktus kezelésében: in vitro kísérletes módszer a hatásmechanizmus vizsgálatára

CSELENYÁK ATTILA, BENKŐ ZSOLT, SZEPES MÓNIKA, DR. HORVÁTH ESZTER MÁRIA, DR. LACZA ZSOMBOR, DR. KISS LEVENTE

ÖSSZEFOGLALÁS

Napjainkban az őssejtek terápiás alkalmazása a biológia és az orvostudomány egyik leginkább kutatott és legígéretesebb területe. Az egyik lehetséges felhasználási módot a szívinfarktust követő őssejt-beültetés jelenti. Az új eljárás jelentőségét az adja, hogy az iszkémiás szívbetegek és ennek következtében kialakuló akut vagy krónikus szívelégtelenség incidenciája és prevalenciája, az egyre fejlődő terápiás eljárások és a megfelelő prevenciók módszerei ellenére is világszerte növekszik. Az ideális alkalmazási módszerre irányulóan a nemzetközi és hazai irodalomban egyaránt számos kísérletes és klinikai megközelítési módszer van jelen, de egységes, egyértelműen eredményes terápiás protokoll még nem alakult ki. Megválaszolásra vár az a kérdés is, hogy sejtszinten milyen típusú folyamatok zajlanak le a sérült szövet és az őssejtek között, azaz mi a hozzáadott sejtek hatásának mechanizmusa. A jövőbeli sikeres terápiás alkalmazáshoz szükséges a folyamat lépéseinek feltérképezése. Célkitűzésünk az volt, hogy kardiomioblasztokból álló sejtenyészetben iszkémiához hasonló állapotot létrehozva infarktust modellezzünk, és mezenhimális őssejtek hozzáadásával részleteiben vizsgálhassuk a sejtek között kialakuló folyamatokat és azok eredményét. Kísérleteink során H9c2 kardiomioblasztokból álló tenyészethez 2,5 óra időtartamú oxigén- és glükóz megvonás után egerekből származó mezenhimális őssejteket adtunk, majd a közös tenyészetet különböző sejtjelölő festékek segítségével mikroszkóp alatt vizsgáltuk. Az alkalmazott festékekkel lehetőségünk volt elkülöníteni egymástól a kardiomioblaszt- és őssejteket, valamint az iszkémia hatására elpusztult sejteket. Eredményeink

ROLE OF STEM CELLS IN THE TREATMENT OF MYOCARDIAL INFARCT: IN VITRO EXPERIMENTAL METHOD TO EXAMINE THE MECHANISM OF THE ACTION

Attila Cselenyák, Zsolt Benkő, Mónika Szepes, Eszter Mária Horváth M.D., Zsombor Lacza M.D., Levente Kiss M.D.

Recently, the therapeutic application of stem cells has become one of the most promising areas of biology and medicine. The implantation of stem cells after myocardial infarct represents one plausible application. This new procedure is important because the incidence and prevalence of ischemic heart disease and, consequently, acute and chronic heart failure is increasing worldwide despite continuously developing therapeutic procedures and preventive methods. There are many experimental and clinical approaches for this application, but a well founded, generally accepted protocol for a clearly beneficial treatment has not yet been established. It is still unclear what processes take place at the cellular level between the damaged tissue and stem cells, thus what the exact mechanism of the action is. Understanding these processes is fundamental for successful therapeutic applications in the future. Our aim was to develop a simulated ischemia model on cardiomyoblasts, and to investigate the regeneration processes during the addition of mesenchymal stem cells after ischemia. Rat cardiomyoblasts were subjected to oxygen-glucose deprivation for 2.5 hours and after simulated ischemia mouse mesenchymal stem cells were added to the damaged cardiomyoblasts. The co-culture of cells stained with different fluorescent dyes was investigated with confocal microscopy. The rescued and dead cardiomyoblasts and the stem cells were distinguished with the use of the fluorescent dyes. We found that the addition of stem cells

alapján az őssejtek hozzáadása szignifikánsan javította a károsodott sejtek túlélését a kontrollhoz képest, és ezt a hatást az *in vitro* modellünkben a hozzáadott őssejtek közvetlen sejt-sejt kapcsolatok és intercelluláris nanotubulusok kialakításával hozzák létre.

KULCSSZAVAK:

szívinfarktus, csontvelői őssejt terápia, nanocsövek

Bevezetés

Világszerte évente 1-2 millióan halnak meg szívelégtelenség következtében, az 5 éves halálozás pedig meghaladja az 50%-ot. A szívelégtelenség hátterében a kardiomiopátiák, a szívizom gyulladással járó betegségei, a hipertónia, a ritmus- és vezetési zavarok és az esetek nagy részében az iszkémiás szívbetegség áll. A miokardiális infarktus egyre eredményesebb kezelése jelenleg nem képes a károsodott myocardium funkciójának visszaállítására, ezért a betegek jelentős részében hosszú távon szívelégtelenség alakul ki. A funkcionális regenerációt létrehozó sejtalapú terápia alkalmazása - kombinálva a konvencionális módszerekkel - jelentheti a jövőt ezen betegek kezelésében. A kutatások célja azon sejtek, főleg őssejtek és faktorok meghatározása, melyek képesek direkt vagy indirekt módon aktiválni az angiogenezist és szívizomsejtek képződését a sérülés helyén, ezáltal javítani a szív funkcionális működését [1-3].

Sejtalapú terápia

A sejtalapú terápia felosztása, csoportosítása nem egységes, hanem több szempont szerint is történhet: milyen típusú sejtekkel történik a kezelés, vagy milyen módon juttatják be az adott sejteket a sérült szervbe. A sejtalapú terápia esetében a kezelések vagy őssejtekkel, vagy érett, differenciálódott testi sejtekkel történnek.

Alapjában véve két őssejt-típust különböztethetünk meg egymástól: az embrionális őssejteket és a felnőtt szervezetből származó őssejteket. Amíg az embrionális őssejtek szinte mindenféle sejttypussá képesek differenciálódni, hosszú idő után megújulni, és ezáltal minden szövetet, szervet létrehozni, addig a felnőtt szervezetből származó őssejtek már specifikusabbak, elkötelezettek egy bizonyos fejlődési irány felé, az ekto-, endo-, vagy mezodermális differenciáció útjára léptek, de ezen irányokon belül képesek különböző sejtvonallakká differenciálódni. Egy adott szöveten belül kevés található, képesek megújulni és specializálódni. Élettani szerepük a sérült sejtek, szövetek helyreállítása. A felnőtt szervezetben található őssejtek közül a csontvelői eredetű őssejtek (BMSC) karaktere a legtöbbet kutatott és leginkább ismert, a klinikai vizsgálatok többségében ezt a sejttypust alkalmazzák [4, 5]. A csontvelő a különböző progenitor sejtek komplex választékát tartalmazza, köztük vérképző őssejtek, úgynevezett „side population” sejtek, mezenhimális

significantly increased the survival of damaged cardiomyoblasts compared to the control group, and in our *in vitro* model this effect was dependent on the formation of direct cell-to-cell contacts and intercellular nanotubes between the added stem cells and the cardiomyoblasts.

Keywords:

myocardial infarct, bone marrow-derived mesenchymal stem cell therapy, nanotubes

őssejtek és ezen belül multipotens felnőtt progenitor sejtek. A kísérleti eredmények azt mutatják, hogy a különböző csontvelői eredetű sejtek iszkémiával károsított szövetbe egyszerre beadva eltérő funkciókat látnak el a sérült szövet regenerációs folyamataiban.

Érett, differenciálódott testi sejtekkel történtek olyan klinikai vizsgálatok, amelyekben biopsziával vett vázizomsejteket növesztettek fel *in vitro* körülmények között, és ezeket a sejteket juttatták be az infarktusos területre. Előnyük ezeknek a sejteknek, hogy autológok, nem váltanak ki immunológiai reakciót. Bizonyos fokú funkcionális javulást sikerült ezekkel a sejtekkel is elérni, azonban ezek a sejtek nem voltak képesek megfelelően kapcsolódni a szívizomsejtekkel, ezért egyes esetekben aritmiát okoztak, további kutatásuk jelenleg is folyamatban van [6].

Hatásmechanizmus

A beültetett őssejtek feltételezett hatásmechanizmusa meglehetősen összetett, bonyolult folyamat. Három fő mechanizmust különböztetnek meg: a transz-differenciációt, a parakrin hatásokat és a sejt-fúziót. Emellett a legújabb kutatások beszámolnak még a közvetlen sejt-sejt kontaktus során bekövetkező citoplazma és organellum cseréről. Ezen folyamatok nem egymástól elszigetelten jelennek meg, hanem egymás hatását elősegítve zajlanak le, megoszlásuk valószínűleg az alkalmazott sejttypustól és a sérült rész mikrokörnyezeti tényezőitől függ. Differenciálódáson azt a jelenséget értjük, amikor egy őssejt vagy egy szöveti prekursor sejt elkötelezi magát egy bizonyos sejtvonallal. A transz-differenciáció pedig azt jelenti, hogy egy nem őssejt egy másik sejttypussá transzformálódik, vagy egy már előzőleg differenciálódott őssejt az elkötelezettségével nem egyező sejteket hoz létre. A legfontosabbnak tartott mechanizmus jelenleg a parakrin faktorok hatása, vagyis a bejuttatott őssejtek szekretálhatnak olyan anyagokat, amelyek egyrészt „odavonzzák” a vérben keringő őssejteket és más sejteket, másrészt helyileg fokozzák az angiogenezist, anti-apoptotikus hatást fejtenek ki, és csökkentik a gyulladás mértékét, fokozzák a sejtek proliferációját, ezzel segítve elő a regenerációt [7]. Sejt-fúzióknak nevezzük, ha két különálló sejt összeolvad, létrehozva ezzel egy több magvú, nagyobb citoplazmával rendelkező sejtet. A sejt-fúzió jelensége fiziológiai körülmények között is megfigyelhető akkor, amikor a szatellita prekursor sejtek többmagvú izomsejteket hoznak létre. Az őssejt-beültetés

során is kimutattak olyan sejteket, amely egy testi sejt és egy beültetett őssejt fúziójával jöttek létre [8]. A legújabb kutatások során megfigyelték, hogy immunsejtek, epiteliális progenitor sejtek és más sejtek között is ún. nanocsövek, nanotubulusok alakulnak ki. Ezek a csövek néhány 10 nm átmérőjűek, hosszuk több μm is lehet, bennük mitokondriumok és egyéb sejtorganellumok áramlását figyelték meg [9]. Abban az esetben, amikor az egyik sejt mitokondriumait elpusztították, és így a sejt anaerob respirációra kényszerült, a megmentő sejtekből mitokondriumok jutottak a sérült sejtekbe [10].

Sejtalapú terápiák alkalmazása a klinikai gyakorlatban

A miokardiális infarktus kezelésére az elmúlt évtizedben sok klinikai vizsgálat zajlott a legkülönbözőbb típusú őssejtekkel, ezen vizsgálatokat összesítve azt találták, hogy a bal kamrai ejekciós frakcióban a legjobb esetben néhány százalékos javulás volt kimutatható a kontroll csoporthoz képest, és a többi funkcióban sem találtak jobb eredményeket. Azonban az bebizonyosodott, hogy a csontvelői mezenhimális őssejt alapú terápiák biztonságosan használhatók, nem rejtenek veszélyeket [11]. Ezen eredmények tudatában számos kutató és orvos úgy gondolja, hogy először inkább a sejtek hatásmechanizmusát kell megfejteni, és csak azután folytatni a klinikai vizsgálatokat. Más szakembereknek azonban az a véleménye, hogy mivel nincsenek káros mellékhatásaik, ezért lehet folytatni a klinikai vizsgálatokat, és tovább keresni az optimális megoldásokat.

A jövőben még számos kérdésre kell választ találni, hogy a sejtalapú terápiák biztonságosan használhatók legyenek. Meg kell határozni, hogy mennyi legyen az optimális sejtszám beültetéskor, fontos a sérült szerv vaszkularizációjának mértéke, és új metodikákat kell kidolgozni a beadott sejtek jelölésére, hogy nyomon lehessen követni őket implantáció után.

Célkitűzések

Fukahara és mtsai, illetve más kutatók is kimutatták in vitro kísérletekben, hogy csontvelői eredetű őssejtek szívizomsejtekké differenciálódnak, ha a két sejtípust együtt növesztik. A differenciáció abban az esetben következett be, ha a két sejtípus közvetlen sejt-sejt kapcsolatokat tudott egymással kialakítani. Ezek a kutatócsoportok normál, nem iszkémiás körülmények között vizsgálták a ko-kultúrákat [12-14]. Kajstura és mtsai in vivo iszkémiás kísérletekben bebizonyították, hogy csontvelői eredetű progenitor sejtek sejt-fúzió nélkül szívizomsejtekké differenciálódnak, és ez funkcionális javulást eredményez 10 nappal a transzplantáció után. Orlic és mtsai szintén in vivo kimutatták, hogy a beültetett őssejtek 9 nap után szívizomsejtekké alakultak [4, 15]. Ezekben a kísérletekben több mint egy héttel a transzplantáció után vizsgálták az őssejtek regenerációs képességeit.

Ezekre a már korábban kivitelezett módszerekre támaszkodva célunk egy in vitro körülmények között működő iszkémia modell beállítása volt, amivel megérthető az iszkémiás sejtkárosodás sejt szintű mechanizmusai. E modellel azt kívántuk vizsgálni, hogy a sérült kardiomioblastokhoz in vitro iszkémia után adott mezenhimális őssejtek milyen sejt szintű mechanizmusokkal vesznek részt a regeneráció folyamatában 24 órán belül, ameddig transz-differenciáció még nem történik.

Vizsgálatainkban elemeztük a parakrin faktorok hatását, a közvetlen sejt-sejt kapcsolatok jelentőségét iszkémiás körülmények között.

Módszerek

Felhasznált sejtípusok

Kísérleteinkhez patkányból származó H9c2 kardiomioblast sejt vonalat (ATCC, Wesel, Németország), és C57Bl/6 egérből izolált mezenhimális őssejteket használtunk. A kardiomioblastokat 4,5 g/l glükóztartalmú DMEM-ben tenyésztettük, amely tartalmazott még 10% FCS-t, 2 mM L-glutamint, 100 U/ml penicillint és 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ streptomycint. A H9c2 kardiomioblast sejt vonal embrionális patkány szívből származik, szívizomra és vázizomra is jellemző elektrofiziológiai és biokémiai tulajdonságokat mutat, ezért mind szívizom, mind vázizom in vitro modelljeként használatos [16, 17]. Szérummegvonás hatására a mononukleáris mioblastok miotubulusokká alakulnak. A differenciáció során a sejtek megtartják a szívizomsejtekre jellemző elektromos és hormonális szignalizációs útvonal néhány elemét, ezért lehet az iszkémiás szív vizsgálatára alkalmazott in vitro modell része.

A mezenhimális őssejtek izolálása C57Bl/6 egerek femurjából történt Tropel módszerrel [18], azaz az egereket pentobarbitállal (ip, 50 mg/kg, Nembutal, Ovation, Deerfield, IL, USA) túlaltattuk, majd kiproparáltuk a femurt. A csont mindkét végéről eltávolítottuk a csontvégeket, majd a csontvelőt egy injekciós tű segítségével sejttenyésztő médiumba (1g/l glükóztartalmú DMEM, 10% FCS, 2 mM L-glutamin, 100 U/ml penicillin és 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ streptomycin) gyűjtöttük, 1200 RPM-en lecentrifugáltuk, majd T75-ös sejttenyésztő flaskába helyeztük. Négy-öt nap után a csontvelőben lévő mezenhimális őssejtek kitapadnak a sejttenyésztő edény aljára, a le nem tapadt sejteket fiziológiás sóoldatos mosással eltávolítottuk. A sejtek korábbi vizsgálata kimutatta, hogy a kitapadt sejtek pozitívak voltak a jellegzetes MSC markerre (Sca-1), és negatívak a vérképző sejtfejlődési sorok tipikus markereire (CD34, CD3e, CD45R/B220, CD11b, 6G, és TER-119), illetve differenciálhatóak voltak adipogén és oszteogén irányba [19].

A kísérletekben használt fluoreszcens festékek

Kísérleteinkben a konfokális mikroszkópiához és az áramlási citometriához a kardiomioblasztokat és az őssejteket különböző hullámhosszúságú fényvel gerjeszthető fluoreszcens festékekkel jelöltük meg azonosításuk céljából. A sejteket a lipidoldékony Vybrant fluoreszcens festéksaláddal festettük meg, amelynek tagjai a sejtek plazmamembránjába épülnek be az inkubálás során. A kardiomioblasztokat Vybrant DiO-val jelöltük. A mezenhimális őssejteket Vybrant DiD-del festettük meg. A sejtenyészítő médiumhoz 1:200 arányú koncentrációban hozzáadott festékeket 37°C-on 30 perces inkubáció után mostuk ki.

Az élő sejtek jelölésére calcein AM-et használtunk (koncentráció: 1:2000, 37°C, 30 perc), amely a négy negatív töltése miatt a sejtmembránon átdiffundálva a sejtek citoplazmájába kerül. Itt észterázok lehasítják az amino-metilészter csoportot, így szabaddá válik az erős fluoreszcens jelet kibocsátó calcein festék, amely már nem képes a plazmamembránon átjutni. Mivel észteráz aktivitása csak az élő sejteknek van, ezért a calcein alkalmazható az élő sejtek jelölésére és detektálására. Az iszkémia során elpusztult sejtek jelölésére ethidium-homodimert használtunk (koncentráció: 1:500, 37°C, 30 perc), amely a sérült sejtmembránon átdiffundálva a sejtmaghoz kapcsolódik. Mivel a molekula erős pozitív töltéssel rendelkezik, az ép sejtmembránon nem képes átjutni, így az egészséges sejtek nem festődnek.

Iszkémia modell

Az in vitro iszkémia modell során a H9c2 sejteket egyidejű oxigén- és glükóz megvonásnak (OGD) tettük ki. Az oxigénmegvonást a konfokális mikroszkóp sejtinkubációs rendszerével értük el, amellyel 0,3-0,4% O₂ koncentrációt lehet beállítani. A glükóz megvonást glükózmentes tenyésztő médium használatával végeztük. A kísérletek során a kardiomioblaszt sejteket Vybrant DiO fluoreszcens festékkel jelöltük, és 2,5 óráig 0,5% O₂ és 99,5% N₂ atmoszférában tartottuk glükózmentes médiumban.

Kísérleti protokoll

A kardiomioblasztok és az őssejek vizsgálata a következő kísérleti protokoll szerint történt: vizsgáltuk a

kardiomioblasztok túlélését azután, hogy mesterséges iszkémiának tettük ki őket 2,5 óráig, majd mezenhimális őssejteket adtunk a tenyészethez. A kísérleteket 12 lyukú tenyészőlemezen végeztük, lyukanként 3x10⁴ H9c2 sejtrel, amihez 2x10⁴ mezenhimális őssejtet adtunk. A kardiomioblasztokat minden esetben Vybrant DiO-val (zöld) jelöltük meg, a hozzáadott mezenhimális őssejteket pedig Vybrant DiD-del (piros) festettük. Ebben az esetben is három vizsgálati csoportot hoztunk létre (1. ábra):

kardiomioblasztok, amelyek iszkémia után nem kaptak őssejtet (kontroll)

kardiomioblasztok, amelyek iszkémia után mezenhimális őssejtet kaptak

kardiomioblasztok, amelyek iszkémia után mezenhimális őssejtet kaptak inzerben (az inzeretek 0,4 µm nagyságú membránpórusokkal rendelkeznek, amelyek nem teszik lehetővé a direkt sejt-sejt kapcsolatokat, de a sejtek által szekretált anyagok eljuthatnak a másik sejtig)

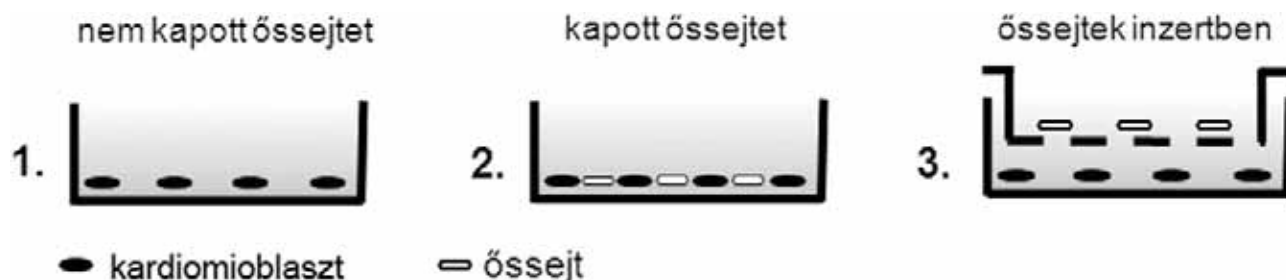
Iszkémia után 24 órával ethidium-homodimerrel festettük meg a ko-kultúrákat, és konfokális mikroszkóppal képeket készítettünk, illetve áramlási citometriával vizsgáltuk a különböző sejtpopulációkat.

Sejtfúzió vizsgálata OGD során, valamint nanocsövek megfigyelése

42 mm átmérőjű tárgylemezre 1x10⁵ H9c2 sejtet növesztettünk, egy nap múlva megfestettük Vybrant DiO-val, és a jelölt sejteket oxigén- és glükóz megvonásnak tettük ki. OGD után 1x10⁵ Vybrant DiD-del jelölt mezenhimális őssejteket adtunk, majd a sejtenyészetet a konfokális mikroszkópon található sejtinkubációs rendszerbe helyeztük. 24 óráig felvételeket készítettünk a sejtenyészetről 15 perces gyakorisággal. Ezekben a feltételeken vizsgáltuk a sejtfúzió jelenségét és nanocsövek kialakulásának folyamatát. Abban az esetben, amikor a sejtek mitokondriumait vizsgáltuk OGD után, a tenyészeteket MitoTracker Reddel festettük meg 1:2000-es hígításban 10 percig 37°C-on.

A konfokális képek kiértékelése, alkalmazott statisztikai módszerek

Az iszkémiát szenvedett sejtekről készült konfokális képek kiértékelése az ImageJ szoftverrel történt. A morfológia és a festődés alapján elkülönített élő



1. ábra Három vizsgálati csoport iszkémiás körülmények között.

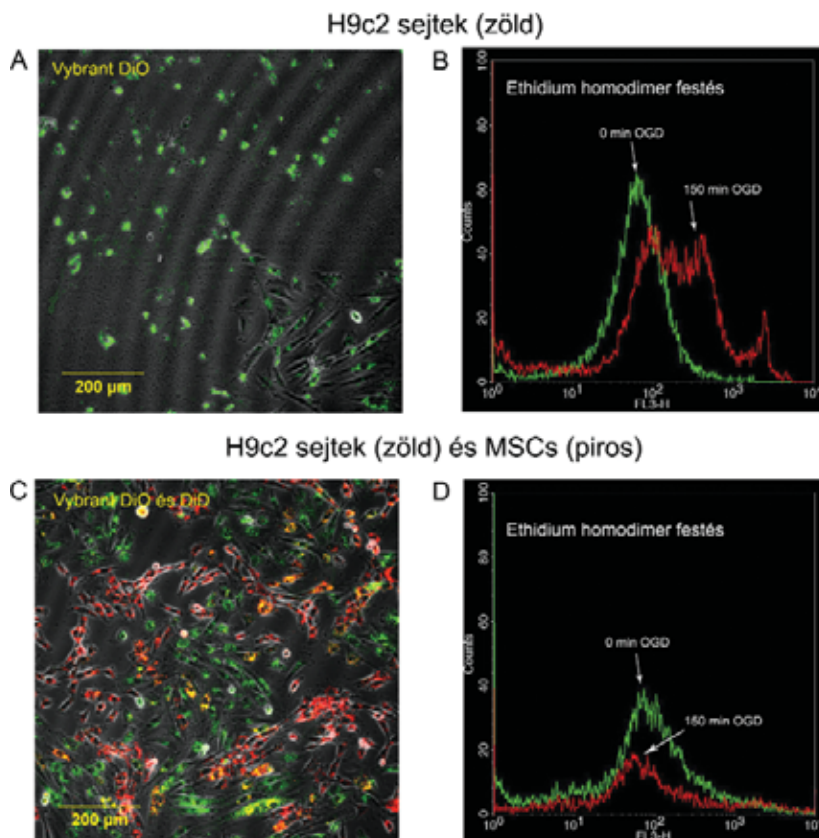
Fig. 1. Three experimental layouts after in vitro ischemia.

és elpusztult kardiomioblasztokat, valamint az összejteket a program segítségével számoltuk meg. A kardiomioblasztokat (zöld Vybrant DiO festés), amelyek ép morfológiával rendelkeztek, és nem volt detektálható ethidium homodimer festés, vagyis amelyek túléltek az OGD-t, piros ponttal jelöltük. A halott kardiomioblasztokat, amelyek felkerekedtek, és ethidium-homodimert találtunk bennük, fekete ponttal jelöltük. A kapott adatokat ANOVA-val, Neumann-Keuls poszt hoc teszttel értékeltük ki.

Eredmények

Iszkémiát szenvedett H9c2 kardiomioblasztok és mezenhimális összejtek együtt tenyésztése

A 2,5 órás in vitro iszkémia után azt vizsgáltuk, hogy megfigyelhető-e javulás a 2,5 óra hosszú iszkémiát követően összejtekkel kezelt, károsodott kardiomioblasztok túlélésében. A 24 óráig tartó ko-kultivációt követően az ethidium-homodimerrel jelölt tenyészetéről a konfokális mikroszkóppal készített képeket értékeltük ki, illetve áramlási citometriás vizsgálatokat végeztünk. Konfokális mikroszkóppal kimutattuk, hogy a kardiomioblasztok OGD után 24 órával egyedül növesztve ugyanazt a felkerekedett, „kihólyagosodott membránú” morfológiát mutatták, mint a kardiomioblasztok rögtön OGD után. Az áramlási citometriás vizsgálatokkal bebizonyítottuk, hogy az OGD után szignifikáns mértékben emelkedett a halott sejteket jelző festék, az ethidium-homodimer jel intenzitása (medián fluoreszcencia intenzitás 19-ről 65-re emelkedett). Az ábra azt is bemutatja, hogy sejtek egy része 150 perc után festetlen maradt az ethidium homodimer jelölés után a modell variabilitása következtében. Abban az esetben,

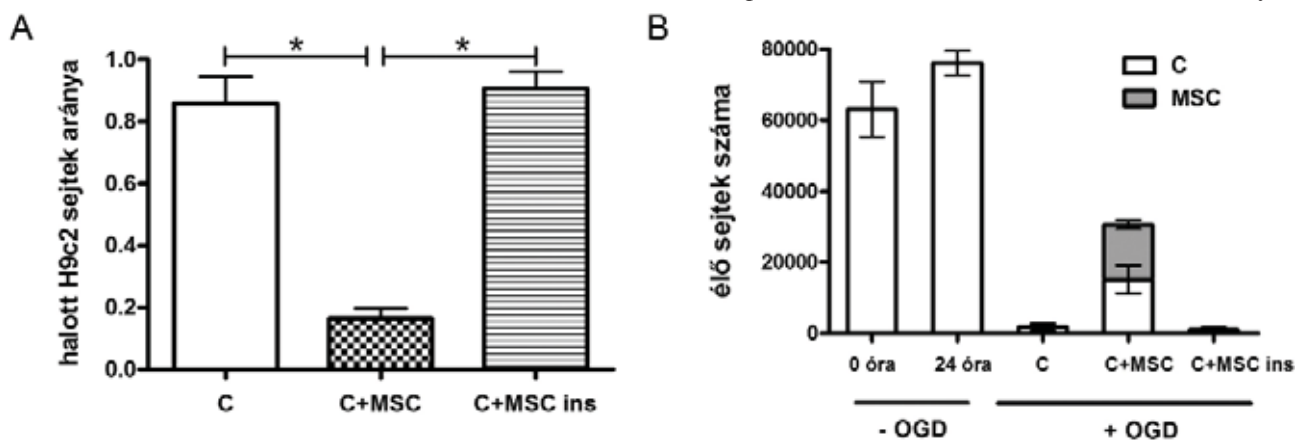


2. ábra H9c2 sejtek morfológiája és életképessége 24 órával az OGD után.

Fig. 2. Morphology and viability of H9c2 cells 24 hours after OGD.

amikor mezenhimális összejteket adtuk a károsodott kardiomioblasztokhoz, a sejtek az egészséges sejtekre jellemző morfológiát mutatták. Az áramlási citometriával megállapítottuk, hogy a halott H9c2 sejtek száma a kontroll szinten maradt (medián fluoreszcencia intenzitás: 24 vs 23) (2.ábra).

A mezenhimális összejtek hatását a konfokális mikroszkópos képek felhasználásával kvantifikáltuk. A csoportokat összehasonlítva arra az eredményre

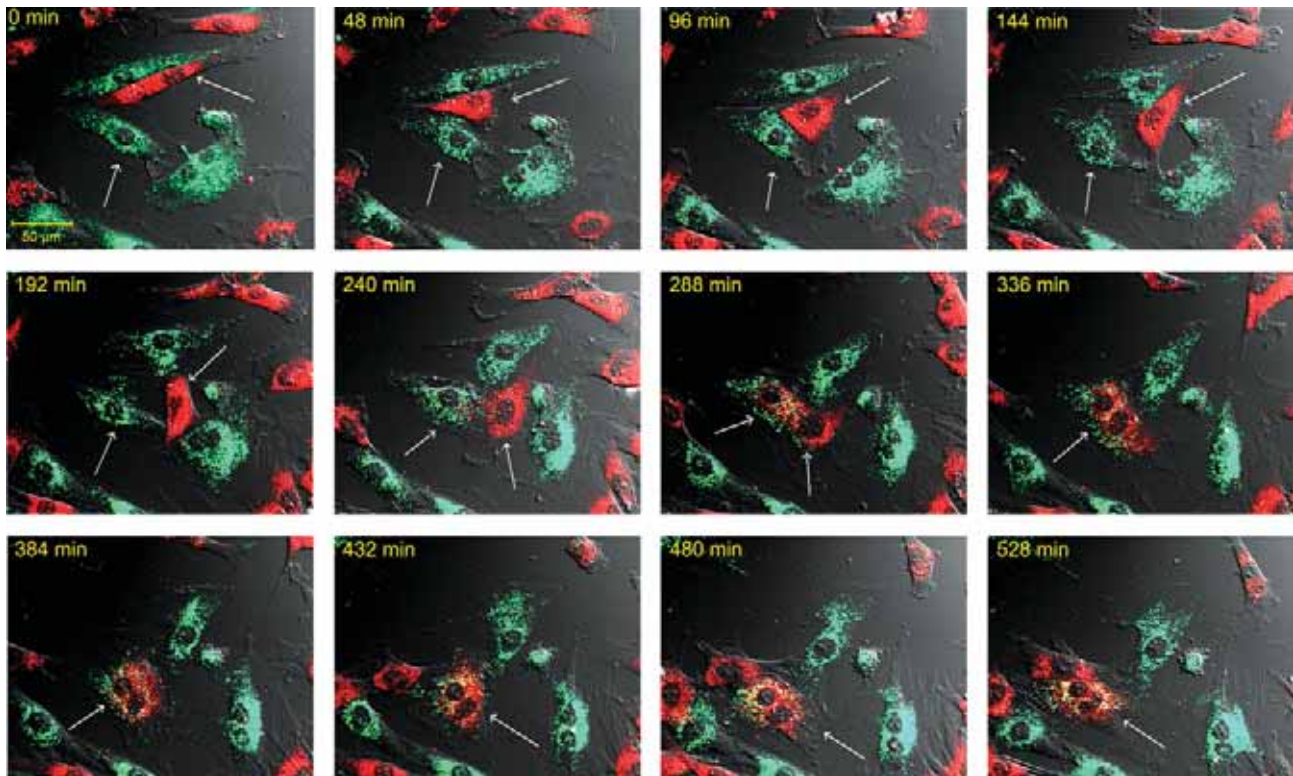


3.ábra A: A halott sejtek arányának alakulása a különböző kísérleti csoportokban.

B: Az élő H9c2 sejtek abszolút számának alakulása az OGD előtt és után.

Fig. 3. A Ratio of dead cells in the different experimental layouts.

B: Absolute number of live H9c2 cells before and after OGD.



4. ábra Sejtfúzió egy kardiomioblaszt és őssejt között. Videomikroszkópiával megfigyeltünk sejtfúziót Vybrant DiO-val jelölt H9c2 sejt (zöld szín) Vybrant DiD-del jelölt őssejt (piros szín) között.

Fig. 4. Cell fusion of a H9c2 cell and a mesenchymal stem cell. The time lapse pictures demonstrate the steps in the fusion of a H9c2 cell (green) and a mesenchymal stem cell (red).

jutottunk, hogy a kontrollhoz képest szignifikánsan kevesebb az elpusztult sejtek aránya ($0,85 \pm 0,086$ vs. $0,16 \pm 0,035$, $p < 0,05$, $n=6$), ha az OGD után őssejtet adtuk a tenyészetbe. Azonban ha az őssejtet a sejtenyésző inzert segítségével adtuk a károsodott kardiomioblasztokhoz, akkor a kontrollhoz hasonló képet kaptunk (halott sejtek aránya: $0,90 \pm 0,055$, $p < 0,05$, $n=6$). Az ábrán a következő csoportok szerepelnek, amelyek megfelelnek a 3. ábrán látható csoportoknak: C: kardiomioblasztok egyedül OGD után, C+MSCs: kardiomioblasztok és hozzáadott őssejt, C+MSCs ins: kardiomioblasztok és hozzáadott őssejt inzertben. Megvizsgáltuk azt is, hogy alakult az élő sejtek száma a különböző kezelt csoportokban a kísérlet kezdetén, és 24 órával az őssejt hozzáadása után. A kísérlet kezdetén a sejtek közel 80-90%-os konfluenciát értek el (63120 ± 7694 sejt), így 24 óra elteltével abban a csoportban, ahol nem történt oxigén- és glükóz megvonás, a sejtszám csak kismértékben emelkedett (76116 ± 3396 sejt). 24 órával OGD után, amennyiben a kardiomioblasztokhoz nem adtunk megmentő mezenhimális őssejtet vagy ezeket a sejteket inzertben adtuk, a túlélő sejtszám alacsony maradt (1757 ± 1081 és 990 ± 608 sejt), azonban ha az őssejtet közvetlenül adtuk, akkor a túlélő sejtszám szignifikánsan emelkedett (15174 ± 3975 sejt) (3. ábra).

Az intercelluláris kapcsolatok kialakulása mellett a kettősen festődött, kétmagvú sejtek jelezték, hogy a

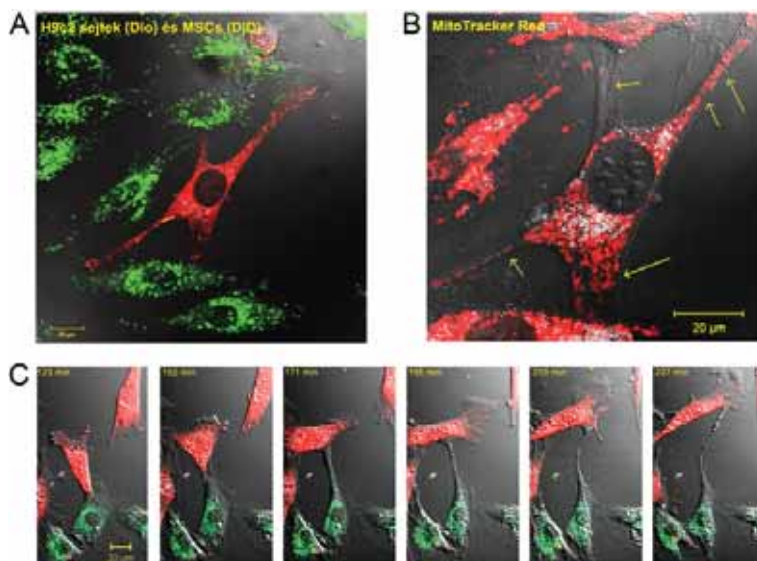
ko-kultiváció során sejtfúzió is történt. A sejtfúzió kialakulásához közel 4 órára volt szükség (4. ábra). A kardiomioblasztok és az őssejt között OGD után gyakran megfigyelhető volt intercelluláris kapcsolatok, úgynevezett nanocsövek kialakulása. Ezek a nanocsövek több 10 μm hosszúságúak voltak, átmérőjük 200-500 nm között volt. MitoTracker Red festéssel kimutattuk, hogy a kardiomioblasztok és őssejt közötti nanocsövekben funkcionálisan aktív mitokondriumok vannak. A videomikroszkópos felvételeken nem volt megállapítható az intercelluláris kapcsolatokban a mitokondriumok áramlásának iránya, az azonban megállapítható volt, hogy egy nanocső kialakulásához közel 2 órára volt szükség (5. ábra).

Megbeszélés

Az egészséges mezenhimális őssejt képesek megmenteni az iszkémiát szenvedett kardiomioblasztokat egy olyan mechanizmuson keresztül, amit eddig nem említettek az őssejt hatásai között iszkémiás állapotokban. Az őssejtes terápia hatásossága nem csak a neovaszkularizációban és az elpusztult sejtek pótlásában nyilvánulhat meg, hanem abban, hogy az őssejt megmentik a sérült sejteket. A hatás legvalószínűbb magyarázata az lehet, hogy az őssejt javítja a károsodott kardiomioblasztok esélyét a

túlélésre, meggátolják a sejthalál kialakulását. Az alkalmazott *in vitro* iszkémia modellel bemutattuk, hogy az összejtek ko-kultivációjának jótékony hatása függ a direkt sejt-sejt kapcsolatokról és az intercelluláris nanocsövektől. Nanocső kialakulást endoteliális progenitor sejtek, szívizomsejtek [9, 13], immunsejtek és más sejtípusok között is megfigyeltek [20, 21]. A nanocsövek jellemzése feltárta, hogy aktin filamentumokat tartalmaznak, néhány esetben mikroszómákat vagy mitokondriumokat találtak bennük. Azt találtuk, hogy ez a jelenség gyakran megy végbe kardiomioblasztok és mezenhimális összejtek között. Ha az intercelluláris kapcsolatok kialakulását a sejtek között egy fizikai akadállyal korlátoztuk, akkor az összejtek nem tudták a posztisztkémiás kardiomioblasztokat megmenteni. Ezek a megfigyelések arra utalnak, hogy az intercelluláris kapcsolatoknak szerepük lehet a sejtek túlélésében iszkémia során és iszkémia után, azonban a mögöttes mechanizmusok kis mértékben eltérhetnek. A megmentő hatás egyik lehetséges mechanizmusa az lehet, hogy a transzplantált sejtek parakrin faktorok szekréciójával fokozzák a regenerációt [22-26]. Sejtüzerttel folytatott kísérleteink eredményei azonban azt mutatják, hogy a sejtek által szekretált parakrin faktorok szintje túl alacsony volt ahhoz, hogy megmentő hatást fejtsen ki a károsodott kardiomioblasztokra. Elképzelhető azonban, hogy *in vivo*, egy-egy kis térfogatú mikrokörnyezetben, niche-ben a bejutott sejtek által leadott parakrin faktorok helyileg olyan magas koncentrációt érjenek el, amely mellett már fontos szerepet játszhatnak a regeneráció folyamatában.

A kísérleti protokoll időkerete szintén fontos. Kísérleteinkben a sejteket korai időpontban adtuk a károsodott kardiomioblasztokhoz, és a kísérleteket még azelőtt befejeztük, mielőtt differenciáció történhetett volna. A kísérletek késői szakaszában a parakrin faktorok hatása valószínűleg nagyobb jelentőséggel bír, főleg a differenciációs folyamatokban [27, 28]. A másik, *in vivo* kísérletekben is gyakran megfigyelt jelenség ko-kultivációs vizsgálatok során a sejtfúzió [29-31]. Számos vizsgálat bemutatta, hogy a sejtfúzió eredményeként transzdifferentiáció történik, amelyik egy alternatív mechanizmus lehet az infarcerált miokardium regenerálásában összejt-transzplantáció által. A videomikroszkópos felvételeken mi is találtunk néhány kettős festődésű, kétmagvú sejtet, ami azt jelzi, hogy sejtfúzió történt. Azonban, a sejtfúzió jelensége nagy variációt mutat a különböző tenyésztési és detektálási technikákkal, ezért nem zárható ki az sem, hogy részben *in vitro* artefakt jelenségről van szó [8, 22, 32]. Kísérleteink során csak



5. ábra Intercelluláris kapcsolatok kialakulása OGD után

- A: Nanocsöves hálózat kialakulása DiO-val jelölt H9c2 és DiD-del jelölt mezenhimális összejt között OGD után 24 órával.
- B: A sejtek között az intercelluláris kapcsolatokban MitoTracker Reddel jelölt (piros szín) aktív mitokondriumokat mutattunk ki (sárga nyilak).
- C: Nanocső kialakulás videomikroszkópos megfigyelése a DiO-val jelölt H9c2 és DiD-del jelölt mezenhimális összejt között.

Fig. 5. Formation of intercellular connections after OGD.

- A: Nanotubular network formation was observed among DiO-labeled cardiomyoblasts (green) and DiD-labeled MSCs (red) after 24 hours of co-culture.
- B: MitoTracker staining (red) revealed active mitochondria in the nanotubular network (yellow arrows).
- C: Time lapse pictures of the formation of a nanotube between a DiO-labeled cardiomyoblast (green) and DiD-labeled stem cell (red).

néhány, megkérdőjelezhetetlen sejtfúziót figyeltünk meg, amely nem elégséges a nagyszámú károsodott kardiomioblaszt megmentéséhez [33]. Szintén találtunk kettős festődésű, azonban egymagvú sejteket a kardiomioblasztok és az összejtek együtt tenyésztése során. Ez a kettős jelölődés a direkt sejt-sejt kapcsolatok kialakulásának eredménye lehet. Ezen kapcsolatok kialakulása során a sejtek membránrésztöket cserélnek ki egymással, ezáltal a Vybrant festék az egyik sejtől a másik sejtbe kerülhet át. Driesen és mtsai [34] kimutatták, hogy az alacsony molekulásúlyú sejtjelző anyagok, mint például a calcein-AM réskapcsolatokon át tudnak jutni egyik sejtől a másikba, nagy molekulásúlyú anyagok pedig parciális sejtfúzió által, vagyis levonhatjuk a következtetést, hogy 24 óra után kísérleteinkben a sejtjelző festékek egyik sejtről másikra jutása valószínűleg a direkt sejt-sejt kapcsolatok következménye. Ebben a kísérleti felállásban a legtöbb sejt-sejt kölcsönhatás rövid idejű intercelluláris kapcsolat volt, amely egy állandóan változó hálózatot alakított ki a két vizsgált sejtípus között. A modell akut hatások vizsgálatára alkalmas nagy térbeli és

időbeli felbontással, ami kizárja a differenciáció lehetőségét, de nem lehetséges a 3D szövetstruktúra modellezése, ahol a sejt-sejt kölcsönhatások más jellegűek. Ezek a körülmények limitálják a levonható következtetéseket. Másfelől a modell fontos és szükséges volt abból a szempontból, hogy rövid ideig tartó intercelluláris kapcsolatokat vizsgáljunk. Eredményeink alapján azt a következtetést vontuk le, hogy in vitro iszkémiás modellben a hozzáadott őssejtek közvetlen sejt-sejt kapcsolatok és intercelluláris nanotubulusok kialakításával javítják a károsodott sejtek túlélését, és ez a jelenség feltehetően fontos, új mechanizmust jelenthet in vivo körülmények között is.

Köszönetnyilvánítás

Jelen munka az OTKA 47095, 49488, 45933, 049621, 83803, ÖAD 66öu5, TÁMOP 4.2.2-08/1/KMR-2008-0004, Öveges és Bolyai ösztöndíjak támogatásával valósulhatott meg.

Irodalom

1. Dimmeler, S., J. Burchfield, and A.M. Zeiher, Cell-Based Therapy of Myocardial Infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007.
2. Antonio Giordano, U.G.I.R.M., From the laboratory bench to the patient's bedside: An update on clinical trials with mesenchymal stem cells. *Journal of Cellular Physiology*, 2007. 211(1): p. 27-35.
3. Jawad, H., et al., Myocardial tissue engineering. *Br Med Bull*, 2008. 87(1): p. 31-47.
4. Orlic, D., et al., Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature*, 2001. 410(6829): p. 701.
5. Dittmar, T., et al., Carcinogenesis driven by bone marrow-derived stem cells. *Contrib Microbiol*, 2006. 13: p. 156-69.
6. Horackova, M., et al., Cell transplantation for treatment of acute myocardial infarction: unique capacity for repair by skeletal muscle satellite cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2004. 287(4): p. H1599-1608.
7. Gneocchi, M., et al., Paracrine action accounts for marked protection of ischemic heart by Akt-modified mesenchymal stem cells. *Nat Med*, 2005. 11(4): p. 367-8.
8. Garbade, J., et al., Fusion of bone marrow-derived stem cells with cardiomyocytes in a heterologous in vitro model. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 2005. 28(5): p. 685.
9. Koyanagi, M., et al., Cell-to-Cell Connection of Endothelial Progenitor Cells With Cardiac Myocytes by Nanotubes: A Novel Mechanism for Cell Fate Changes? *Circ Res*, 2005. 96(10): p. 1039-1041.
10. Spees, J.L., et al., Mitochondrial transfer between cells can rescue aerobic respiration. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006. 103(5): p. 1283-8.
11. Abdel-Latif, A., et al., Adult bone marrow-derived cells for cardiac repair: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*, 2007. 167(10): p. 989-97.
12. Fukuhara, S., et al., Direct cell-cell interaction of cardiomyocytes is key for bone marrow stromal cells to go into cardiac lineage in vitro. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2003. 125(6): p. 1470.
13. Plotnikov, E.Y., et al., Cell-to-cell cross-talk between mesenchymal stem cells and cardiomyocytes in co-culture. *J Cell Mol Med*, 2008. 12(5A): p. 1622-31.
14. Xu, M., et al., Differentiation of bone marrow stromal cells into the cardiac phenotype requires intercellular communication with myocytes. *Circulation*, 2004. 110(17): p. 2658-65.
15. Kajstura, J., et al., Bone marrow cells differentiate in cardiac cell lineages after infarction independently of cell fusion. *Circ Res*, 2005. 96(1): p. 127-37.
16. Kimes, B.W. and B.L. Brandt, Properties of a clonal muscle cell line from rat heart. *Experimental Cell Research*, 1976. 98(2): p. 367-381.
17. Sardao, V.A., et al., Vital imaging of H9c2 myoblasts exposed to tert-butylhydroperoxide—characterization of morphological features of cell death. *BMC Cell Biol*, 2007. 8: p. 11.
18. Tropel, P., et al., Isolation and characterisation of mesenchymal stem cells from adult mouse bone marrow. *Exp Cell Res*, 2004. 295(2): p. 395-406.
19. Urbán, V.S., et al., Mesenchymal Stem Cells Cooperate with Bone Marrow Cells in Therapy of Diabetes. *Stem Cells*, 2008. 26(1): p. 244-253.
20. Onfelt, B., et al., Cutting edge: Membrane nanotubes connect immune cells. *J Immunol*, 2004. 173(3): p. 1511-3.
21. Onfelt, B., et al., Long-distance calls between cells connected by tunneling nanotubules. *Sci STKE*, 2005. 2005(313): p. pe55.
22. Menasche, P., You Can't Judge a Book by Its Cover. *Circulation*, 2006. 113(10): p. 1275-1277.
23. Gneocchi, M., et al., Paracrine Mechanisms in Adult Stem Cell Signaling and Therapy. *Circ Res*, 2008. 103(11): p. 1204-1219.
24. Paul, W.M.F., Paracrine Effects of Cell Transplantation: Modifying Ventricular Remodeling in the Failing Heart. *Seminars in thoracic and cardiovascular surgery*, 2008. 20(2): p. 87.
25. Takahashi, M., et al., Cytokines produced by bone marrow cells can contribute to functional improvement of the infarcted heart by protecting cardiomyocytes from ischemic injury. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2006. 291(2): p. H886-93.
26. Uemura, R., et al., Bone marrow stem cells prevent left ventricular remodeling of ischemic heart through paracrine signaling. *Circ Res*, 2006. 98(11): p. 1414-21.
27. Dai, W., et al., Allogeneic Mesenchymal Stem Cell Transplantation in Postinfarcted Rat Myocardium: Short- and Long-Term Effects. *Circulation*, 2005. 112(2): p. 214-223.
28. Kinnaird, T., et al., Marrow-derived stromal cells express genes encoding a broad spectrum of arterio-

- genic cytokines and promote in vitro and in vivo arteriogenesis through paracrine mechanisms. *Circ Res*, 2004. 94(5): p. 678-85.
29. *Ishikawa, F., et al.*, Purified human hematopoietic stem cells contribute to the generation of cardiomyocytes through cell fusion. *Faseb J*, 2006. 20(7): p. 950-2.
30. *Lacza, Z., E. Horvath, and D.W. Busija*, Neural stem cell transplantation in cold lesion: a novel approach for the investigation of brain trauma and repair. *Brain Research Protocols*, 2003. 11(3): p. 145.
31. *Nygren, J.M., et al.*, Bone marrow-derived hematopoietic cells generate cardiomyocytes at a low frequency through cell fusion, but not transdifferentiation. *Nat Med*, 2004. 10(5): p. 494-501.
32. *Kajstura, J., et al.*, Bone Marrow Cells Differentiate in Cardiac Cell Lineages After Infarction Independently of Cell Fusion. *Circ Res*, 2005. 96(1): p. 127-137.
33. *Rose, R.A., et al.*, Bone marrow-derived mesenchymal stromal cells express cardiac-specific markers, retain the stromal phenotype, and do not become functional cardiomyocytes in vitro. *Stem Cells*, 2008. 26(11): p. 2884-92.
34. *Driesen, R.B., et al.*, Partial cell fusion: a newly recognized type of communication between dedifferentiating cardiomyocytes and fibroblasts. *Cardiovasc Res*, 2005. 68(1): p. 37-46.

Cselenyák Attila

Klinikai Kísérleti Kutató- és Humán Élettani Intézet,

Semmelweis Egyetem,

Tűzoltó utca 37-47.

Budapest, H-1094

E-mail: attila.cselenyak@eok.sote.hu

Budapesti Angiológiai Napok – 2011

**Magyar Angiológiai és Érsebészeti Társaság (MAÉT),
valamint a
Magyar Cardiovascularis
és Intervenciós Radiológiai Társaság (MACIRT)
közös kongresszusa**

Időpont: 2011. október 20-22.

Helyszín: Hotel Ramada Resort Budapest
1044 Budapest, Íves u. 16.
www.ramadaresortbudapest.hu

FŐTÉMÁK

- Kritikus végtag ischaemia kezelése
- Érbetegségek képalkotó diagnosztikája
- Vénás thromboemboliák korszerű kezelése
- Mikor és hogyan alkalmazunk thrombocita gátlót
- Lehetőségek és szervezési kérdések az érbetegek egy napos ellátásában

A szekciók egy része interaktív módon kerül lebonyolításra.

FONTOS DÁTUMOK

- Második értesítő postázása: 2011. március 31.
- Absztrakt beküldési határidő: 2011. június 15.
- Előadások elfogadásának visszaigazolása: 2011. augusztus 1.
 - Kedvezményes regisztráció: 2011. szeptember 1.
 - Kedvezményes szállásfoglalás: 2011. szeptember 10.

TUDOMÁNYOS INFORMÁCIÓ

Mogán István dr. , Farkas Katalin dr. , Bánsághi Zoltán dr.
Fővárosi Önkormányzat Szent Imre Kórház, 1115 Budapest, Tétényi út 12-16.
Tel: (061) 464-8600

TECHNIKAI INFORMÁCIÓ

Miklósi Ferenc (*fmiklosi@convention.hu*)
Convention Budapest Kft. 1461 Budapest, Pf.: 11.
Tel: (061) 299-0184, (061) 299-0185, (061) 299-0186 Fax: (061) 299-0187

Új távlatok a trombózisprofilaxisban

DR. SÁNDOR TAMÁS

ÖSSZEFOGLALÁS

Az elmúlt néhány évtizedben gyorsanható parenterális gyógyszereket, kis dózisu, nem frakcionált heparint (UFH), vagy kis molekulású heparinokat (LMWH) használtak a vénás thromboemboliák (VTE) megelőzésére. A vénás és artériás trombózisok hosszantartó kezelését K-vitamin-antagonistákkal (VKA) végezték. Ezek hatásos gyógyszerek, alkalmazásuk mégis számos kellemetlenséggel jár. A heparinok csak injekcióban adhatók és thrombocytopeniát (HIT) okozhatnak. Ha VKA-t alkalmazunk, a véralvadást gyakran kell monitorozni. Nemrégiben olyan új gyógyszereket fejlesztettek ki, amelyek direkt gátolják az aktivált X-es faktort (fXa), vagy a thrombint. A rivaroxaban és a dabigatran etexilat per oralisan adható, rendkívül hatékony a nagy ortopéd műtéteket követő VTE-k megelőzésében, minimális vérzéses szövődménnyel. Ezeket a gyógyszereket nem kell rutinszerűen monitorozni, nincs szükség thrombocytaszám meghatározásra, vagy dózis-kiigazításra. Ételekkel nincs, gyógyszerekkel alig van interakciójuk. A tanulmányban azokat a jelenleg rendelkezésünkre álló bizonyítékokat foglaljuk össze, amelyek az új antikoagulánsok alkalmazását alátámasztják. Nem kétséges, hogy a rivaroxaban és a dabigatran alkalmazásával a vénás és artériás trombózisok megelőzésében és kezelésében alapvető változások lesznek, új távlatok nyílnak.

KULCSSZAVAK

trombózisprofilaxis, direkt fXa – inhibitorok, direkt thrombin-gátlók, rivaroxaban, dabigatran etexilat, oralis alkalmazás

NEW PERSPECTIVES IN THROMBOSIS PROPHYLAXIS

Tamás Sándor M.D.

During the past few decades, rapidly-acting parenteral drugs, unfractionated low dose heparin and low molecular-weight heparins (LMWHs) have been used to prevent venous thromboembolism. Vitamin K antagonists (VKAs) are currently the anticoagulants of choice for longer term treatment of venous and arterial thromboembolism. Though effective, these agents are associated with a number of drawbacks, such as heparin-induced thrombocytopenia in connection with LMWHs, the need for frequent coagulation monitoring in the case of VKAs, as well as the parenteral mode of administration in the case of heparins. Recently, new agents have been developed that directly block activated factor X (fXa) or thrombin. Rivaroxaban and dabigatran etexilate can be administered orally. They are highly effective for thromboprophylaxis following major orthopedic surgery with minimal bleeding events. These agents do not require routine monitoring, platelet count or dose adjustment and have little interaction with food or other drugs. In the present review, we summarise the currently available evidence supporting the use of the new anticoagulants. There will undoubtedly be fundamental changes in the prevention and treatment of venous and arterial thromboses by using rivaroxaban and dabigatran etexilate. These new agents open new perspectives.

KEYWORDS

thrombosis prophylaxis, direct fXa inhibitors, direct thrombin inhibitors, rivaroxaban, dabigatran etexilate, oral administration

Epidemiológia

A vénás tromboembólia (VTE) gyakori, alattomos, súlyos következményekkel járó betegség. A kezelés költségkihatása az egészségügyre, gazdaságra jelentős. Bizonyított tény, hogy a megelőzés olcsóbb, mint a kezelés.

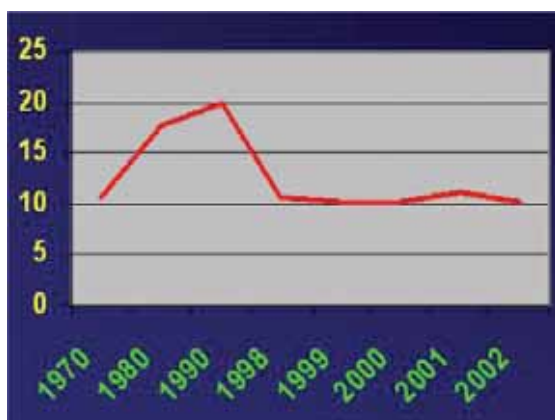
Az Egyesült Államokban több mint 900 000 VTE fordul elő évente, közel 300 000-en pedig tüdőembóliában (PE) halnak meg (1). Az Európai Unióban az évi halálozás 500 000, kétszer többen halnak meg ebben a betegségben, mint emlőrákban, prosztatarákban, HIV-ben és közlekedési balesetben együttvéve (2).

Magyarországon az ezredforduló tájékán a VTE-k okozta halálozás három periódusát lehetett megkülönböztetni. Ez a mortalitás 1970-1990 között feltűnően növekedett, 1991-1998 között fokozatosan csökkent, míg 1999-2000 között lényegesen nem változott (1. ábra). Hazánkban ma is minden évben legalább 1000 beteg hal meg PE-ban, vagy MTV-ben (3). Különösen kedvezőtlenek a magyar mortalitási arányok, ha a magyar adatokat a nyugat-európai adatokkal hasonlítjuk össze (2. ábra).

A tromboziszprofilaxis hatása ma már evidencia. Nálunk mégis a kórházban fekvő sebészeti betegek 15,6%-a, a belgyógyászati betegek 59,6%-a ma sem részesül kellő védelemben (4).

Érthető, hogy a VTE-k elleni küzdelemben a múlt század közepétől egyre hatásosabb módszereket kerestek (1. táblázat). Az intenzív kutatások során vizsgált sok gyógyszer között sok ígéretes gyógyszer szerepelt, kevés jutott el a klinikai vizsgálatokig. Néhány új antikoaguláns azonban bizonyítottan jelentős hatással rendelkezik, a klinikumba is bekerült.

A tanulmány ezekről nyújt áttekintést.



1. ábra. A VTE halálozási arányai Magyarországon 100 000 lakosra számítva.

Fig. 1. Mortality rates of VTE in Hungary per 100 000 inhabitants.

A gyógyszeres tromboprofilaxis filozófiája. Osztályozás

A véralvadást két úton lehet gátolni:

1. A koagulációs faktorok koncentrációjának csökkentésével

Ez a K-vitamin ellenes anyagok alkalmazásával lehetséges. A K-vitamin felelős ugyanis egyes faktorok (II, VII, IX, X, XI, PC, PS) bioszintéziséért. Az ebbe a csoportba tartozó gyógyszerek közül legfontosabbak a kumarinok (Syncumar®, Warfarin®). Az anti-K-vitaminokat (VKA) a már kialakult VTE hosszú távú kezelésére, a rekurrens VTE és a postthrombotikus szindróma megelőzésére alkalmazzuk. Csak orálisan adhatók. Hatásuk elnyújtott. Túldozírozásuk vézést okoz. Gyakori laboratóriumi ellenőrzést és dózismódosítást igényelnek. Számos gyógyszerrel, étellel interakcióba kerülhetnek.

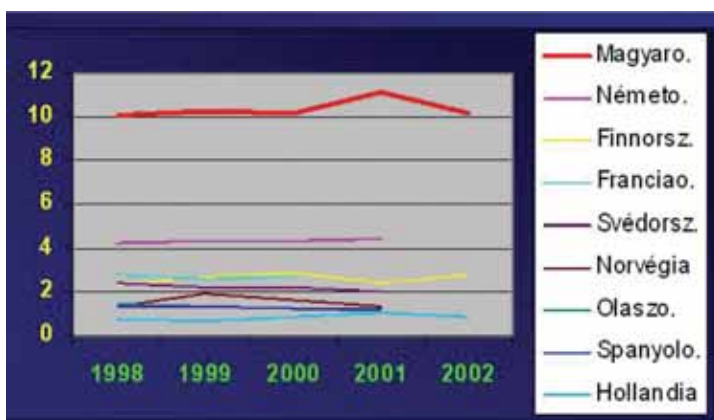
2. Az alvadási faktorok gátlásával

Az ide sorolható szerek 3 szempont szerint osztályozhatók.

a./ Osztályozhatjuk az antikoagulánsokat aszerint, hogy az alvadási kaskád megindulását, terjedését, vagy a kaskád végpontját gátolják. A szöveti faktor/fVIIA-ra ható szerek a véralvadás megindulást, a FIX- vagy a fXa-inhibitorok az alvadás propagációját, végül a trombinra ható antikoagulánsok a fibrinháló kialakulását akadályozzák.

b./ Az antikoagulánsokat direkt, vagy indirekt inhibitor csoportba is sorolhatjuk. A direkt gátlók közvetlenül kötődnek a gátolandó enzimhez. Az indirekt inhibitorok ezzel szemben először egy, a plazmában jelenlévő kofaktorhoz – antitrombinhoz, vagy heparin- kofaktor II-höz – kötődnek, ezen keresztül hatnak magára az alvadási enzimre.

c./ Végül megkülönböztethetünk peroralis és parenteralis alvadásgátlókat.



2. ábra. A VTE halálozási arányai a nyugat-európai országokban 100 000 lakosra számítva.

Fig. 2. Mortality rates of VTE in Western European countries per 100 000 inhabitants.

A trombózis profilaxisra használt legfontosabb alvadásgátlók a *heparin csoport* gyógyszerei: a nem frakcionált, standard heparin (UFH), a kis molekulású heparinok (LMWH-k) és a fondaparinux. A heparinok a véralvadás terjedését gátolják, *indirekt* inhibitorok és *injekcióban* adhatók. Jelenleg a világon mindenütt elsősorban LMWH-t használnak a VTE-k megelőzésére.

A közelmúlt antikoagulánsai. Sikerek és kudarcok

Fondaparinux (Arixtra® Glaxo Smith Kline) a heparin család harmadik generációjához tartozik. A heparin lánc legrövidebb szegmentje, egy pentaszaharid, ami kizárólag antitrombinhoz kötődik. Az így létrejött konformációs változás miatt háromszázszorosa nő az alvadásban kulcsszerepet játszó fXa gátlása (5). Kevesebb vérzést okoz, mint az LMWH, nem allergizál (szintetikus, gyári készítmény) a trombocytákat gyakorlatilag nem befolyásolja. Naponta csak egyszer, sc. kell adni. Az USA-ban nagy kockázatú ortopéd műtétek tromboprofilaxisára regisztrálták. Egyes országokban általános sebészeti és belgyógyászati betegek tromboprofilaxisára, VTE-k kezdeti kezelésére, nem ST szegment elevációval járó myocardialis infarktus (NSTEMI) antikoaguláns kezelésére is törzskönyvezték.

Idraparinux. Indirekt fXa gátló, a fondaparinux hipermetilált formája. Nagyon hosszú plazma felezési ideje (80 óra) miatt elég *hetente egyszer* alkalmazni sc. A VAN GOGH vizsgálatok során mélyvénás trombózis (MVT) kezelésére az idraparinux ugyanolyan hatású volt, mint a standard kezelés (LMWH sc., vagy UFH iv., majd warfarin p.os) , PE kezelésére azonban a standard kezelést találták hatá-

sosabbnak (6). Az AMADEUS vizsgálatban pitvar fibrillációban, stroke megelőzésében vizsgálták, de a tanulmányt abbahagyták, mert súlyos vérzéseket okozott, különösen idős, vagy vesekárosodott betegeken és nem volt antidotuma (7). A gyógyszer fejlesztését abbahagyták.

Idrabiotaparinux. Az idraparinux nemrégiben kifejlesztett biotinilált változata. Hatása ugyanolyan elhúzódó, mint az idraparinuxé. Egyetlen különbség, hogy az antidotumát megtalálták. Iv. adott *avidinnel* antikoaguláns hatását gyorsan fel lehet függeszteni. A klinikai vizsgálatok folyamatban vannak (8).

Ximelagatran (Exanta® Astra Zeneca). Néhány évvel ezelőtt, mint ígéretes perorális direkt trombin inhibitor engedélyezték Európában, nagy ortopéd műtéteket követő VTE-k megelőzésére. Később kivonták a világpiacon, mert májkárosodást okozott. A májfunkciós próbák a betegek 8%-ánál kóros értékeket mutattak és három halálos eset is előfordult (1 hepato-renális szindróma, 2 májkóma) (9).

Napjaink új antikoaguláns gyógyszerei

Mind orális gyógyszerek: tabletták, vagy kapszulák. Támadáspontjuk alapján két csoportba oszthatók.

1. *Direkt Xa faktor inhibitorok*: „xabánok”. Olyan antitrombotikumok, amelyek közvetlenül hatnak a véralvadásban kulcsszerepet játszó Xa faktorra, anélkül, hogy mint mediátort antitrombint használnának. A véralvadás gátlása a X-es faktoron keresztül rendkívül hatásos: 1 fXa molekula inaktiválásával 1000 molekula trombin képződése akadályozható meg. Ide tartozik: rivaroxaban, apixaban, edoxaban.

2. *Direkt trombin inhibitorok*. Közvetlenül –heparin kofaktor II felhasználása nélkül – kapcsolódnak a trombinhoz, ezzel a fibrinogén fibrinné történő átalakulását akadályozzák. Injekcióban adható direkt

1940	korai mobilizáció
1940	heparin iv
1950	VKA
1960	dextran
1970	UFH sc.
1975	GCS, IPC
1980	heparin-dihidroergotamin
1985	LMWH sc
2000	Fondaparinux sc.

1.táblázat. A thromboprofilaktikus módszerek történeti áttekintése.

Table 1. *Thromboprophylactic methods in historical setting.*

* kerekített évszámok, (rounded years),

VKA= vitamin K antagonist, UFH=unfractionated heparin, GCS= graduated compression stockings, IPC= intermittent pneumatic compression, LMWH= low molecular-weight heparin

	THR	TKR
adagolás	1x1tb (10mg)	1 tb
adagolás kezdete	műtét után 6-10 órával	műtét után 6-10 órával
a profilaxis időtartama	5 hét	2 hét
monitorozás	nem kell	nem kell
dózis-módosítás (testsúly, 75 év felett, vagy kp.súlyos vesekárosodás függvényében)	nem kell	nem kell

2.táblázat. A rivaroxaban alkalmazása.

Table 2. *Administration of rivaroxaban.*

*THR= total hip replacement TKR=total knee replacement

trombingátlókat - lepidurint, bivaluridint, argatrobant - eddig is alkalmaztak a klinikumban, heparin indukált thrombocytopenia (HIT) kezelésére. Kapszulában adható új direkt trombingátló a dabigatran etexilát.

Rivaroxaban (Xarelto® Bayer Schering and Johnson&Johnson) Direkt, specifikus szelektív fXa gátló tabletta. Mind a szabad, mint a trombusban kötött fXa-t gátolja. Ugyanakkor a primer véralvadáshoz elegendő mennyiségű trombin marad. Fix dózisban adható, nincs szükség monitorozásra, dózis-módosításra. A tabletta bevételét követően már 3 óra múlva hatni kezd és a hatás 8-12 órán keresztül tart. Biohasznosulása 80-100%. Ismételt adagjai sem kumulálódnak. Extrém testsúly mellett is hatásos. Ételek nem befolyásolják hatását, gyógyszerekkel minimális interakciója van (naproxen, ASA, clopidogrel). A vesén keresztül 1/3 része változatlan formában ürül. A metabolizálódó 2/3 rész egyik fele a vizelettel, másik fele a széklettel távozik.

Négy nagyszabású, nemzetközi vizsgálatban (RECORD I-IV), 12 500 betegen bizonyították hatását, nagy VTE kockázattal járó ortopéd műtétek során. Enoxaparinnal összehasonlítva a rivaroxaban szignifikánsan csökkentette a MVT/PE-k előfordulását térdprotézis-beültetés (TKR) és csípőprotézis-beültetés (THR) után. Ugyanakkor, az enoxaparinhoz hasonlóan, csak minimális (0,5-0,6%) vérzéses szövődeményt észleltek. Antidotumként NovoSeven (humán rekombináns fVIIa) szerepelhet, de eddig még soha sem kellett adni. Májkárosodást a vizsgálatok során nem találtak (10, 11, 12).

Két, fázis III vizsgálatban (EINSTEIN) a rivaroxaban hatását (napi 1 tabl) a már kialakult MVT kezelésében

értékelték. A gyógyszert a hagyományos kezeléssel (UFH, vagy LMWH, majd VKA) hasonlították össze. PE, recurrens MVT, vagy VTE okozta haláleset a rivaroxabannal kezelték 6%-án, a hagyományos kezelésben részesült betegek 9,9%-án fordult elő (13).

Nemrégiben ismertette a Bayer gyár a ROCKET AF tanulmány eredményeit. Ebben a randomizált, kettős vak, fázis III vizsgálatban több, mint 14 000 nem-valvuláris pitvar-fibrillációban szenvedő beteg kapott napi 1x20mg mérsékelt fokú veseelégtelenségben napi 1x15mg rivaroxabant, vagy illesztett dózissal (INR:2,5) warfarint. A rivaroxaban legalább olyan hatékonyan csökkentette a stroke és a szisztémás embolizáció rizikóját, mint a warfarin.

Jelenleg tanulmányozzák a rivaroxaban hatását ST elevációval járó, vagy nem járó myocardialis infarctusban (ATLAS vizsgálat) és hospitalizált belgyógyászati fekvő betegekben (MAGELLÁN vizsgálat).

Kanadában és Európában a gyógyszert egyelőre csípő-, vagy térdprotézis beültetésre kerülő betegek thromboprofilaxisára engedélyezték. Az Egyesült Államokban az FDA még további információkat vár. Az alkalmazás előírásait mutatja a 2. táblázat.

Németországban a rivaroxaban 2010-ben „az év gyógyszere” lett. Ugyancsak a rivaroxaban kapta a 2010-es nemzetközi Galenus díjat, ami a biofarmakológiai kutatás egyik legmagasabb kitüntetése.

Apixaban (Bristol-Myers-Squibb & Pfizer). Jelentős biohasznosulással rendelkező orális, direkt fXa gátló. Felezési ideje 12 óra. Felszívódását ételek nem befolyásolják. Antikoaguláns hatása előre megjósolható. A vesén keresztül a vizelettel (25%) és a széklettel ürül ki. Tromboprofilaktikus hatását ortopédiai betegekben

mutatták ki. Az ADVANCE-2 vizsgálatban az apixabant (2x2,5 mg, kezdve a műtét után 12-24 órával) a standard enoxaparin profilaxissal (1x40mg kezdve a műtét előtt 12 órával) hasonlították össze, 1973 térdízület-implantációra kerülő betegekben. MVT, PE, VTE okozta halálozás az apixaban csoportban 15%-ban, az enoxaparin csoportban 24%-ban fordult elő (p<0,0001). Kiseb vérzés mindkét csoportban egyformán kevés esetben (4% ill.5%) alakult ki. Hepatotoxicitásra utaló jelet nem észleltek (14, 15). Jelenleg is tanulmányozzák az apixaban hatását akut coronaria szindrómában (APPRAISE-1) és stroke megelőzésében (ARISTOTELE, AVERROES)

Edoxaban (Daiichi Sankyo). Japánban kifejlesztett szelektív fXa gátló, jó orális biohasznosulással. THR-, és TKR-ra kerülő betegek fázis III vizsgálatában (STARS E-3) szignifikánsan jobb tromboprofilaktikus hatása volt, mint az enoxaparinnak. Kis vérzést - egyforma arányban - alig észleltek. Májkárosodás nem fordult elő (16). 40 ország-

	LMWH	új szerek*
forrás	állatból	szintetikus
szerkezet	heterogén	homogén
támadáspont	multiplex	egyetlen
kötődés	AT ₂ plazma fehérjék	fXa, vagy trombin
kiszerezés	inj.	tabl, kapsz.
adagolás	2 x sc	1tabl, 2caps
monitorozás	thrombocytaszám	nem kell

3.táblázat. Az LMWH és az új gyógyszerek összehasonlítása.

Table 3. Comparison of LMWH and the new agents.

*rivaroxaban, dabigatran etexilate

ban, 450 klinikán, 7500 betegen jelenleg vizsgálják az edoxaban hatását recurrens VTE kezelésére és megelőzésére (HOKUSAI VTE). Ugyancsak folyamatban van egy másik nagyszabású, 16 500 beteget felölölő, fázis III vizsgálat (ENGAGE AF-TIMI48), amelyben pitvarfibrillációs betegeken tanulmányozzák az edoxaban stroke és szisztémás embolizáció megelőzésére kifejtett hatását. Az edoxabant eddig Japán engedélyezték két betegcsoportban (THR, TKR).

Dabigatran etexilate (Európában: Pradaxa®, Kanadában, Egyesült Államokban: Pradax®, Boehringer-Ingelheim). Új orális direkt trombin gátló gyógyszer. Az indirekt trombin gátlókkal szemben nem kötődik plazma proteinekhez, antikoaguláns hatása jobban meghatározható. A thrombocyt 4-es faktorhoz (PF 4) sem kötődik, nem befolyásolja a vérlemezke gazdag trombinból kiszabaduló thrombocytákat, amelyek a normális véralvadáshoz szükségesek. Viszont a fibrinhez kötött trombin inaktíválja. Biohasznosulása 5%. A fix dózist tartalmazó kapszula gyorsan kezd hatni (30 perc-2 óra alatt), folyamatos antikoaguláns hatást nyújt. Nem kell monitorozni, nem kell dózist módosítani. Amint felszívódik, a májban aktív metabolitá, dabigatráná alakul át. A gyógyszer 80%-a a vesén át ürül ki, súlyos vesekárosodásban ezért nem szabad adni. Ugyancsak kontraindikált súlyos májkárosodásban. Ételek nem befolyásolják. Kinidint szedő betegeken ellenjavallt. Interakció más gyógyszerekkel is van, ezek: amiodaron, más alvadásgátlók, NSAID, klaritromicin, rifampicin, verapamil.

Két nagy klinikai vizsgálat (RE-NOVATE, RE-MODEL) bizonyította, hogy a dabigatran etexilat ugyanolyan jó hatású csípő-, és térd-protézis beültetéses betegek thromboembóliás szövődményeinek megelőzésében és ugyanolyan biztonsággal adható, mint az enoxaparin (17, 18). Észak-Amerikában csak nagyobb adag dabigatran etexiláttal (1x250 mg) érték el a „non inferiority” (egyenértékűséget alátámasztó) kritériumot enoxaparinnal (2x30 mg) összehasonlítva, kisebb adag (1x150 mg) dabigatránal azonban nem (19).

Egyedülálló, a világ 44 országában, 951 klinikai centrumban 18 133 pitvarfibrillációs betegen végzett RE-LY klinikai vizsgálat. Magyarországról 172 beteg került beválasztásra. A tanulmány eredményei bizonyították, hogy napi 2x150 mg dabigatran etexilate 34%-kal, szignifikánsan ($p < 0,001$) csökkenti a stroke és a szisztémás embolia kialakulásának kockázatát warfarinhoz képest, anélkül, hogy növelné a nagy vérzések kockázatát. Kisebb adag, napi 2x110 mg dabigatran etexiláttal is hasonló jó eredményeket lehetett elérni, miközben a nagy vérzések aránya a warfarinhoz képest látványosan csökkent ($p = 0,0003$) (20).

Nemrégiben ismertették a RE-COVER vizsgálat eredményeit. Ebben a vizsgálatban az akut VTE-ban szenvedő betegeken a hat hónapon át tartó hagyományos warfarin kezelés (INR:2-3) és a napi 2x150 mg dózisban adott dabigatran kezelés eredményeit hasonlították össze. A dabigatran csoport 1274 betege közül 30 (2,4%), a warfarin kezelésre randomizált 1265 beteg közül 27 (2,1%) esetben alakult ki recurrens VTE. A vérzéses szövődmények és a rendellenes májfunkciós leletek aránya a két csoportban egyforma volt (21). Jelenleg vizsgálják a dabigatrán hatását akut coronaria-szindrómában.

A dabigatrán ortopéd betegek (THR, TKR) postoperatív thromboprofilaxisára, valamint pitvarfibrillációs betegeken stroke és szisztémás embolia megelőzésére törzkönyvezték Európában és Kanadában. Legújabban az Egyesült Államokban az FDA is engedélyezte erre a célra.

Megbeszélés

Az ACCP (American College of Chest Physicians) nemzetközileg elfogadott ajánlása szerint bizonyítottan trombozisz profilaktikus hatása van a nem frakcionált heparinnak (UFH), a kismolekulasúlyú heparinnak (LMWH) és a fondaparinuxnak. Világszerte elsősorban LMWH-val végzett prevenció áll az első helyen.

Azonban, két olyan új antikoaguláns napjainkban már alkalmaznak a klinikumban, amelyek sok szempontból előnyösebbek, mint az LMWH (3. táblázat). Ezek tablettában vagy kapszulában szedhető gyógyszerek, a betegek nyilvánvalóan jobban elfogadják, mint az injekciós kezelést. Monitorozásra, dózismódosításra nincs szükség. Ételekkel nincs interakciójuk és csak néhány gyógyszerrel nem szabad őket együtt adni.

Az új gyógyszerek jellegzetességeit hasonlítja össze a 4. táblázat. Ezeket először a legnagyobb thromboembólia

	Apixaban	Rivaroxaban	Dabigatran etexilate
típus	direkt fXa inhibitor	direkt fXa inhibitor	direkt trombin inhibitor
gyártó	BMS/Pfizer	Bayer/Schering Johnson&Johnson	Boehringer-Ingelheim
felezési idő (óra)	8-15	5-13	14-17
biohasznosulás (%)	50-85	>80	5
elimináció	25% renális 75% biliaris	1/3 renális (változatlan) 1/3 renális (mint változatlan metabolit) 1/3 biliaris	80% renális 20% biliaris
adagolás	naponta 2x	naponta 1x	naponta 1x (2caps)

4.táblázat. Három új antikoaguláns összehasonlítása.
Table 4. Comparison of three novel anticoagulants.

kockázattal járó, ortopéd műtétek során próbálták ki. Megfelelő profilaxis nélkül a csípő- és térdprotézis beültetésre kerülő betegek felében alakul ki VTE. Ezeknek a betegeknek a dabigatran legalább olyan jó, a rivaroxaban pedig szignifikánsabb jobb védelmet nyújtott, mint az LMWH, - releváns vérzések kialakulása nélkül.

A vizsgálatok végső célja, hogy az új gyógyszerek felváltásuk a hagyományos, standard VKA (Syncumar, Warfarin) terápiát a VTE kezelésében, pitvarfibrillációs betegeken pedig a stroke és a szisztémás embolizáció megelőzésében.

Néhány terápiás kérdés még pontosabb tisztázásra szorul. Ilyen a két gyógyszer helye speciális betegcsoportokban: csökkent vese-, májfunkciós esetekben, várandós nőknél, gyermekeken. Inkább elméleti, mint gyakorlati hátrányt jelent, hogy nincs specifikus antidótumuk, mivel mind a rivaroxabannak, mind a dabigatrannak relative rövid felezési ideje van. Nem elhanyagolható a gyógyszerek ára, a költség - hatékonyság sem.

Nem kétséges azonban, hogy az új antithrombotikus gyógyszerek megjelenésével a vénás és artériás trombozisos megelőzésében és kezelésében alapvető változások lesznek, új távlatok nyílnak.

Irodalom

1. Heit, J.A., Cohen, A.T., Anderson, F.A. Jr. et al.: Estimated annual number of incident and recurrent, non-fatal and fatal venous thromboembolism (VTE) events in the US. *Blood*, 10:910. (2005)
2. Cohen, A.T., Tapson, V.F., Bergmann, J.F. et al.: Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *Lancet*, 371:387-394. (2008)
3. Sándor, T.: A vénás thromboembóliák epidemiológiája Magyarországon. *Magyar Orvos*, 15:43-46 (2007)
4. Losonczy, H., Tar, A., az ENDOSE-2-HUNGÁRIA vizsgálói: Az ENDOSE-2-HUNGÁRIA vizsgálat eredményei. *Orv. Hetil.*, 151:843-852 (2010)
5. Sándor, T.: Áttörés a thrombosisprofilaxisban. A pentasaccharid korszak hajnalán. *Érbetegségek*, 9:113-119. (2002)
6. Buller, H.R., Cohen, A.T., Davidson, B. et al.: Idraparinux versus standard therapy for venous thromboembolic disease. *N. Engl. J. Med.*, 357:1094-104. (2007)
7. Bousser, M.G., Bouthier, J., Buller, H.R. et al.: Comparison of idraparinux with vitamin K antagonists for prevention of thromboembolism in patients with atrial fibrillation: a randomized, open-label, non-inferiority trial. *Lancet*, 371:315-21 (2008)
8. Buller, H.R., Destors, J.M., Gallus, A.S. et al.: Idrabiotaparinux a biotinylated long-acting anticoagulant in the treatment of deep venous thrombosis (EQUINOX study): safety, efficacy and reversibility by avidin. *Blood* 112:32 (2008)
9. Lee, W.M., Larrey, D., Olsson, R. et al.: Hepatic findings in long-term clinical trials of ximelagatran. *Drug Saf.* 28: 351-370 (2005)
10. Eriksson, B.I., Borris, L.C., Friedman, L.J. et al.: Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N. Engl. J. Med.* 358:2765-75 (2008)
11. Lassen, M.R., Agno, W., Borris, L.C. et al.: Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N. Engl. J. Med.*, 358:2776-86 (2008)
12. Kakkar, A.K., Brenner, B., Dahl, O.R. et al.: Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomized, controlled trial. *Lancet*, 372:31-39 (2008)
13. Buller, H.R., EINSTEIN-DVT Study Group: Once daily treatment with a direct oral factor X inhibitor rivaroxaban (BAY 59-7939) in patients with acute symptomatic deep venous thrombosis: the EINSTEIN-DVT dose finding study. *Eur. Heart J.*, 27 (suppl):761 (2006)
14. Lassen, M.R., Raskob, G.E., Gallus, A.: Apixaban versus enoxaparin for thrombo-prophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): A randomized double blind trial. *Lancet*, 375: 807-815 (2010)
15. Fareed, J., Hull, R.: Apixaban to prevent venous thromboembolism after knee replacement. *Lancet*, 375:779-780 (2010)
16. Raskob, G., Cohen, A.T., Eriksson, B.I. et al.: Oral direct factor Xa inhibition with edoxaban for thromboprophylaxis after elective total hip replacement. *Thromb. Haemost.*, 104: 421-653 (2010)
17. Eriksson, B.I., Dahl, O.E., Rosencher, E. et al.: Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*, 370:949-56 (2007)
18. Eriksson, B.I., Dahl, O.E., Rosencher, E. et al.: Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J. Thromb. Haemost.*, 5:2178-85 (2007)
19. Ginsberg, J.S., Davidson, B.L., Comp, P.C. et al.: The oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs. the North - American enoxaparin regimen for prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty surgery. *J. Arthroplasty*, 24:1-9 (2009)
20. Connolly, S.J., Ezekowitz, M.D., Yusuf, S. et al.: Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N. Engl. J. Med.*, 361: 1139-1151 (2009)
21. Schulman, S., Kearon, C., Kakkar, A.K. et al.: Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *N. Engl. J. Med.*, 361: 2342-52 (2009)

Dr. Sándor Tamás

Semmelweis Egyetem, II. Sebészeti Klinika

H 1125 Budapest, Kútvölgyi út 4.

e-mail: dr.sandor.tamas@t-online.hu

Meghívó

a Magyar Haemorheológiai Társaság,
a Magyar Mikrocirkulációs és Vaszkuláris Biológiai Társaság és
a Magyar Szabadgyök-kutató Társaság
közös szervezésében tartandó

7. Magyar Mikrokeringés Kongresszusra

Helyszín: Dobogókő, Hotel Walden

Időpont: 2011. április 1-2. (péntek-szombat)

Információ: drbernativan@gmail.com, pongracze@gmail.com

Az egészséges lábakért!



ELASTOFIT®
KOMPRESSZIÓS GYÓGYHARISNYÁK
ÉS HARISNYANADRÁGOK

Az **ELASTOFIT** rugalmas kompressziós egészségvédő harisnyák a láb betegségeinek kialakulását megakadályozzák, illetve késleltetik.

Az **ELASTOFIT** harisnyát ajánlott viselni

- sok mozgást igénylő munkát végzőknek (fodrász, eladó, egészségügyi dolgozó, postás, stb.),
- sport és szabadidős tevékenységhez (futás, sí, tenisz, stb.)
- terhes kismamáknak különösen ajánlott, mert ezzel a visszártágulatok mintegy 70 %-ban megelőzhetők
- a vádliban jelentkező görcsök, bokadagadás, visszártágulatok esetén.

Gondoljon egészségére, viselje a magyar kompresszióharisnya-gyártó ELASTOFIT harisnyáját!

Kapható a gyógyászati segédeszköz boltokban és a gyógyszerárakban.
A kockázatokról olvassa el a használati útmutatót, vagy kérdezze meg kezelőorvosát!

Gyártja és forgalmazza: Pharmatextil Kft
1116 Budapest, Fonyód u. 2.
Tel / fax: (+36-1)2080 195, Fax: (+36-1)2080 197
Web: www.gyogyharisnya.hu, www.pharmatextil.hu
E-mail: info@pharmatextil.hu



Pharmatextil



Kongresszusok – rendezvények

Magyar Mikrokeringés Kongresszus,
2011. április 1-2. Dobogókő, Hotel Walden
Email: drbernativan@gmail.com

33. Nemzetközi Charing Cross Symposium.
2011. április 9-12. Imperial College, London, Egyesült Királyság
Honlap: www.cxsymposium.com
Email: info@cxsymposium.com

VII. Nemzetközi Artériás Stiffness Szimpózium és a Magyar Artériás Stiffness Társaság V. Kongresszusa
2011. április 17-19. Debrecen, Hotel Divinus
Honlap: www.isas2011.hu, www.asszisztencia.hu
Email: mast@asszisztencia.hu

4. Európai Sebész Kongresszus.
2011. április 28-30. Corinthia Hotel Royal, Budapest
Honlap: www.central-european-surgery.com

Endovascularis Terápia 9. Nemzetközi Szimpóziuma.
2011. május 4-11. Barcelona, Spanyolország.
Honlap: www.unicongress.com/site2011

Első Pan Arab Angiológiai Kongresszus.
2011. május 27-29. Dubai, Egyesült Arab Emíráts.
Honlap: www.paacollege.org

9. Román Nemzeti Angiológiai és Érsebészeti Kongresszus, Nemzetközi Részvétellel,
2011. június 2-4. Kolozsvár, Románia
Honlap: www.sracv.vascular.ro
Email: sracv@yahoo.com

3. Angiológiai Nyári Akadémia.
2011. június 2-4. Klagenfurt, Ausztria
Honlap: www.vascular-summer-academy.de

MST XXIII. Kísérletes Sebészeti Kongresszusa.
2011. június 2-4. Budapest, Ramada Aquaworld Resort
Honlap: www.convention.hu
Email: zspapp@convention.hu

Nyirokrendszer Élettana és Betegségei. Európai Lymphológiai Társaság (ESL, GEL) 37. Kongresszusa,
2011. június 3-4. Varsó, Lengyelország
Honlap: www.esl2011.info

Nemzetközi Angiológiai Unio (IUA) 21. Mediterran Kongresszusa.
2011. július 1-3. Genova, Olaszország.
Honlap: www.i.u.angiology.org

Európai Vénás Fórum 12. Kongresszusa.
2011. június 30-július 3. Ljubljana, Szlovénia
Honlap: www.europeanvenousforum.org
Email: evenousforum@aol.com

Nemzetközi Phlebológiai Unio (UIP) Európai Kongresszusa.
2011. szeptember 15-17. Prága, Csehország.
Honlap: www.phlebology.cz
Email: uipcongress2011@cbtravel.cz

Nemzetközi Angiológiai Unio (IUA) Európai Kongresszusa.
2011. október 6-8. (időpontváltozás!) Ljubljana, Slovenia
Honlap: www.i.u.angiology.org

MAÉT és MACIRT Angiológiai Napok.
2011. október 20-22. Budapest, Hotel Ramada
Honlap: www.convention.hu

Multidisciplinaris Európai Endovasculáris Terápia (MEET) Kongresszus.
2011. október 27-29. Róma, Olaszország.
Honlap: www.meetcongress.com
Email: vbergeron@meetcongress.com

Angiológia és Érsebészet Mediterrán Ligájának (MLAVS) XXI. Kongresszusa.
2011. december 1-3. Genova, Olaszország
Honlap: mlavs2011@aimgroup.eu

Multidisciplinaris Európai Endovasculáris Terápia (MEET) Kongresszusa.
2011. december 1-3. Róma, Olaszország.
Honlap: www.meetcongress.com

Nemzetközi Angiológiai Unio (IUA) XXV. Világkongresszusa.
2012. július 1-5. Prága, Csehország.
Honlap: www.i.u.angiology.org

Aorta-betegségek 3. Nemzetközi Kongresszusa.
2012. október 4-6. Liège, Belgium.
Honlap: www.divine-id.com

Európai Érsebészeti Társaság (ESVS) 27. Kongresszusa.
2013. szeptember 19-22. Budapest, Kongresszusi Központ.
Információ: gabor.menyhei@aok.pte.hu

Nemzetközi Angiológiai Unio (IUA) XXVI. Világkongresszusa.
2014. Sydney, Ausztrália
Honlap: www.i.u.angiology.org

A magyarországi allogen és xenogen értranszplantációs kutatások története

DR. BARTOS GÁBOR, DR. BIHARI IMRE, DR. MARKOVICS GABRIELLA

ÖSSZEFOGLALÁS

A munka a magyarországi allogen és xenogén ér pótlási kutatások történetét, a múlt század első éveitől a nyolcvanas évekig tekinti át.

A hazai kísérletes ér pótlás első képviselője *Fáykiss Ferenc* volt, aki az érvarrattal kapcsolatos kutatások terén vált elsősorban ismertté. Kutyák artéria carotisán végzett autolog, és homoioplasticus átültetéseket, - artéria carotisba autoplasticus véna jugularis internát transzplantált. Ezek közül a rövid idejű autolog és homolog artéria transzplantációk sikeresek voltak, az autolog véna átültetések csak kis részben.

1951-ben *Sin* és munkatársai tápoldatban tartott transzplantátumokkal kutyákon végeztek homoioplasticus érátültetési kísérleteket. A rövid idejű kísérletek sikeresek voltak, az érszegmentumok a beültetéskor életképesnek látszottak, de rövid idő alatt lebomlottak és autológ kötőszövetes csövekké épültek át.

Hasonló kísérleteiben, 1954-ben *Roth* ugyanyerre az eredményre jutott.

Hönig ugyancsak 1954-ben, kutyákon, elölt és fixált allogen graftokkal végzett vizsgálatokat. Ezek célja az volt, hogy háborús körülmények között az érsérülteknek, megfelelő graftot tudjanak biztosítani. Ezek a transzplantátumok is teljesen átépültek, de egy részük, akárcsak a fent leírt kísérletekben, elzáródott, vagy aneurysma-szerűen kitágult.

Bornemisza 1954-ben írta le adszorptív lyophilizálási eljárását, s az így konzervált homolog artériákkal végzett kutya-kísérleteit. A kioltasztott graftok életképesnek látszottak, a beültetést követően azonban rövid idő múltán eltűnt a sejtmagvak festődése. Néhány hét után viszont újból élő intimát és adventitiát láttak.

Jakab és Benyó, 1958-ban lyophilizált emberi allogen graftok készítéséről, nyolc klinikai beültetésről, és

HISTORY OF THE RESEARCH INTO ALLOGENIC AND XENOGENIC VASCULAR TRANSPLANTATIONS IN HUNGARY

Gábor Bartos M.D., Imre Bihari M.D.,
Gabriella Markovics M.D.

This paper deals with the history of the research concerning allogenetic and xenogenic vascular grafting in Hungary from the first decade of the 20th century up until the 1980s.

Fáykiss is regarded as the first representative of experimental grafting in this country, a man who also made a name for himself with his experiments on vascular sutures. He performed autologous, homologous carotid transplantations on dogs, and several autologous jugular internal vein transplantations into the carotid artery as well. The short-term autologous and homologous transplantations were successful, but the autologous venous grafts only to a certain extent.

Sin et al. made experiments in 1951 on dogs with homologous arterial segments conserved in nourishing fluid. Their short-term experiments were successful, but the vascular segments, which were viable at the time of implantation, broke down structurally shortly after, and turned into autologous connective tissue tubes.

Roth achieved the same results in similar experiments in 1954.

Hönig reported also in 1954 investigations on dogs with fixed, non-viable allogenetic grafts. Their purpose was to ensure adequate grafts for the wounded during wartime. Also, these transplants were totally transformed; but, as with the previously mentioned experiments, some of them were occluded, or dilated like an aneurysm.

Bornemisza described in 1954 his dog experiments with adsorptive lyophilisation.

The grafts, after being thawed, looked viable. However, a short time later at the histologic staining, the cell nuclei had disappeared. Some weeks later though a viable intima and adventitia

egyől három évig tartó megfigyelés eredményeiről számoltak be. Valamennyi ér pótló nyitva maradt, de kettő beszűkült. A kezdeti biztató eredmények ellenére ezzel a módszerrel végzett érátültetések késői eredményei, a beszűkülés, a kitágulás, ill. a rupturák miatt rosszak voltak.

A Dardik-féle glutaraldehydben fixált és dacron hálósóval megerősített, allogen köldökvéna graftokról Sömjen 1973-ban, majd Gyurkó 1981-ben írt. Mindkét munkacsoport kísérletes kipróbálás után klinikai ér pótló műtéteket is végzett, rövidtávon kedvező eredményekkel. A hosszabbidejű eredmények azonban rosszak voltak.

Hönig 1954-ben, ugyancsak katonaoorvosi céllal, sertés, fixált, artéria-szegmentumát kutya aortájába ültette. Exenogén átültetések után az eredmények és szövdmények hasonlóak, de kifejezettebbek voltak, mint az allogen kísérletes transzplantációknál.

Nemes a nyolcvanas években, a Solcoseryl-P nevű xenogén, bovin graft kísérletes tökéletesítésével foglalkozott. A kölni sebészeti klinikán végzett klinikai műtéteknél e graftok kitágulását észlelték. Ennek kiküszöbölésére Nemes újabb kísérleteiben sikeres műanyaghálós megerősítést végzett. A hosszú idejű megfigyelések alapján azonban a bovin graftok sem bizonyultak tartósan sikeresnek.

Valamennyi fentebb ismertetett kutatásból kiderült, hogy mind az allogen, mind a xenogén transzplantátum, az immunbiológiai incompatibilitás miatt, a gazdaszervezetben elpusztul, átépül. Tulajdonképpen csak vázként, irányító struktúráként szolgál a helyén felépülő autolog, kötőszövetes cső számára, amely azonban gyengesége miatt kitágulásra, megrepedésre, beszűkülésre hajlamos. A korábbi allogen és xenogen transzplantátumok klinikai alkalmazásra tehát nem voltak igazán alkalmasak. Az új módszerekkel konzervált allogen artériák és vénák átültetésének korai eredményei kedvezőek, de késői eredményeik még nem ismeretesek. Jelenlegi alkalmazásuk főként a súlyos grafitinfekciók, és a kiskaliberű erek pótlásánál jöhet szóba.

Az eddig leírtakat összegezve elmondható, a magyar szerzők témaválasztása és vizsgálati módszere, ezen a nem kiforrott vizsgálati területen is korszerű volt. Eredményeik az adott korban irodalmi szintűek voltak. A nyugati szerzők sem jutottak náluk messzebbre.

KULCSSZAVAK:

Orvostörténet, értranszplantáció, allogen, xenogen

A magyar sebészek között mindig voltak olyanok, akik tudományos kíváncsiságuktól hajtva a korokban már időszerű, de még meg nem oldott kérdések felé fordultak. Így volt ez az ér pótlás problémájával is. Munkánk a hazai allogen és xenogén ér pótlási kutatások történetét igyekszik összefoglalni a múlt század első évtizedétől kezdve a nyolcvanas évekig.

Az első hazai kísérletek: Az itthoni kísérletes ér pótlásokat a XX. század első éveiben Fáykiss Ferenc kezdte el. Tevékenységét a „Véredényátültetések” című,

could be seen again.

Jakab and Benyó reported in 1958 about producing human lyophilised grafts and about the results of eight clinical implantations with one to three year observations. All grafts remained patent but two of them become narrow. In spite of the encouraging results at the beginning, later results of vascular transplantations made with this method were poor on account of narrowing, dilatation and rupture.

Sömjen in 1973 and later Gyurkó in 1981 wrote about Dardick's allogenic umbilical veins, fixed in glutaraldehyde and reinforced by a Dacron mesh-tube. After experimental testing both teams made clinical replacements with favourable short-term results. But the long-term results proved unfavourable.

Hönig in 1954 experimented with pig arterial segments transplanted to the canine aorta, also intending to develop military surgery. The results of these xenogenic transplantations proved similar, but more pronounced, than those in the case of experimental allogenic transplantations.

In the 1980s Nemes dealt with improving the bovine graft named Solcoseryl-P. In the case of clinical interventions performed at the surgical clinic in Cologne, these grafts became somewhat dilated. In order to eliminate this obstacle a successful reinforcement of the grafts was made by Nemes in his subsequent experiments. But on the basis of long-term observations, bovine grafts did not prove successful either.

As can be seen from all the above-mentioned research, both allogenic and xenogenic transplants were destroyed and rebuilt in the host organism on account of immuno-biologic incompatibility.

As a matter of fact, they serve only as a guiding structure for the autologous connective tissue tubes being built in their place. Consequently, the earlier allogenic and xenogenic transplants were not really suitable for clinical use. The short-term results of transplantations made by allogenic arteries and veins conserved by recently used methods look favourable, but their long-term results are still unknown. At present, their use can be considered mainly in the case of grave graft infections, suitable only for replacing vessels of a small calibre.

To sum up, we can say that the Hungarian authors' choices of subject and research method was up-to-date even at the early stage. Their results were published in the international literature, and authors in the west could not achieve better ones.

KEYWORDS:

Medical history, vascular transplantation, allogenic, xenogenic

1911-ben megjelent munkájában (1), továbbá kongresszusi beszámolóiban foglalta össze. Így pl. az 1909 évi, Budapesten tartott, XVI. Nemzetközi Orvosi Kongresszuson, az ér-transzplantációról szóló előadásával keltett feltűnést (2). Ő egyébként az érvarratokkal kapcsolatos kísérletes munkásságával már korábban is felhívta magára a hazai és a külföldi szakkörök figyelmét. Közleményének bevezető részében gazdag irodalmi áttekintést nyújt a kérdés akkori állásáról. Felsorolja az autoplasticus, a homoioplasticus és a heteroplasticus

kísérletes érátültetéseket. Külön hangsúlyozza Carrel munkásságát. Említést tesz a nem éregetű szövetek, pl. peritoneum-, ureter ér pótlására történt kísérletes felhasználásáról. Érdekes módon azonban nem említi, az akkor már ismeretes alloplasticus ér pótlási kísérleteket. Elemzi az addigi ígéretes, de ellentmondásos eredményeket. A kérdés tisztázatlanságával indokolja saját vizsgálatait. Kísérletei során kutyák artéria carotisán húsz érátültetést végzett. Ebből tizenegy volt autoplasticus, egyik oldalról a másik oldalra történt transzplantáció, három homoioplasticus artéria-átültetés, és hat hosszú defectuspótlás saját véna jugularis interna segmentummal. A homolog graftokat rövid ideig (a graft kivételétől az ér darab szinte azonnali beültetéséig) Locke-oldatban tárolta. A háromtól negyvenhárom napig terjedő megfigyelés után a leölt, vagy elhullott állatok preparátumait makroszkóposan megvizsgálta. Az autolog artéria-beültetések többsége sikeres volt. Mind a graft, mind a varratvonalak épek, alvadék, vagy fibrin felrakódásoktól mentesek voltak. Ugyancsak valamennyi homolog artéria-átültetés is sikeres volt. A néhány hetes megfigyelési idő alatt, az átültetett



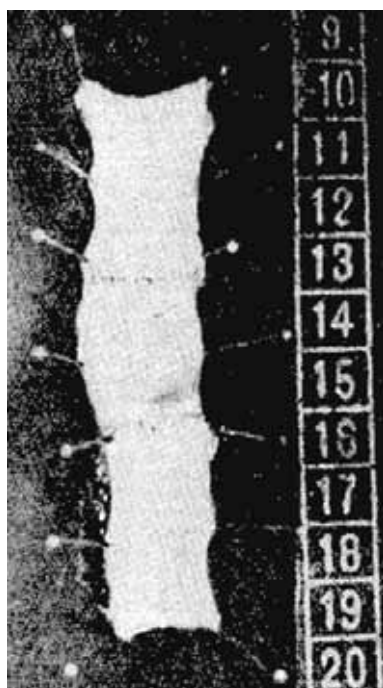
1. ábra Kísérletes hasi aortoplasztika vázlatos rajza.
Fig. 1. Sketch of an experimental abdominal aorta-plasty operation.

homoioplasticus artéria-darabokon kóros elváltozást nem talált. Az autológ véna-beültetésekből csak egy lett sikeres. Az érfal megvastagodott, más szerzők leírásához hasonlóan „arterializálódott”. Több sikertelen esetben a transzplantátum, a vénafal összezsugorodása miatt záródott el. Fáykiss szerint mind az autoplaticus, mind a homoioplasticus artériás graft ér pótlásra alkalmasnak látszik, bár gyakorlati szempontból az előbbi nem igen jöhet szóba. Mint azóta tudjuk, a kérdés a homolog graft esetében sem egészen ilyen egyértelmű. A vénák artériába történő beültetése, szerinte kevésbé jár kedvező eredménnyel.

Ezt a megállapítást az utókor nem igazolta. De szinte látnoki megérzéssel hozzáteszi, lehet, hogy ez csak a vékonyfalú kutya véna jugularis interna esetén van így. Némelyik erősebb falú emberi véna, így a véna saphaena magna lehet, hogy kedvezően viselkedne.

Az *allogen (homoioplasticus) ér pótlásokról*: Mint fentebb említettük, a saját fajú, pontosabban emberi tetemekből származó erekkel történő ér pótlás gondolata már a XX. század kezdetén felmerült. Az igazi fejlődés azonban a II. Világháború utáni években indult meg elsősorban Gross (1949) munkássága nyomán.

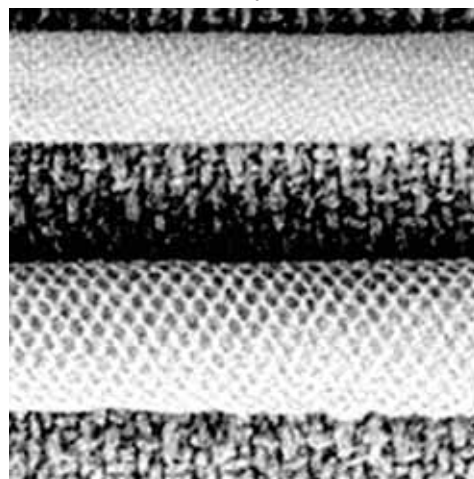
Konzerváló oldatban tárolt homoioplasticus transzplantátumokról: a korai hazai szerzők közül Sin Lajos és munkatársai



2. ábra Háromnapos fixált graft belső felszíne
Fig. 2. Inner surface of a graft preserved for three days.



3. ábra A lyophilizált konzervér tárolásának vázlatja.
Fig. 3. Sketch of lyophilised vessel in storage.



4. ábra Felül a glutaraldahiddel kezelt köldök véna. Alul a graft hálósóvel megerősítve.
Fig. 4. Above: umbilical vein treated with glutaraldehyde. Bottom: graft reinforced with mesh tube

kutyákon végzett kísérleteiket 1951-ben közölték (3). Steril, + 2-4 Celsius fokon, tápoldatban tárolt, kutya hasi aorta szegmentumokat ültettek át 23 másik állat ugyanazon artériájába, 3-128 napos megfigyelési idővel. Az eredményt femoralis pulzusvizsgálattal, aortográfiával és szövettani vizsgálattal ellenőrizték. A vizsgálat időpontjában 17 esetük volt átjárható, s öt graftthrombosis fordult elő. Néhány ér pótló mérsékelten kitágult. Hisztológiai megfigyeléseik: Azt találták, hogy az átültetett ér darab erős leucocytás sejtinfiltrációval, idegentest típusú óriássejtek megjelenésével tejesen átépül. Ez a folyamat hónapokig elhúzódik. Eltűnik az eredeti sejttálmány, csak a rugalmas rostok maradnak meg, s ezek is megnyúlnak. Az új cső rostos kötőszövetből áll, belsejében vékony, kötőszövetes intimával, amelyet endothel borít. Külsőleg kötőszövetes támasztó reakció észlelhető.

Róth Miklós 1954-ben végzett hasonló kísérleteket kutyák tápoldatban konzervált homoioplasticus hasi aortadarabjaival (4) (1. ábra), amelyek 13-19 napos tárolás után kerültek beültetésre. Megállapította, hogy az erek még 30 napos tárolás után is jó magfestődést mutattak. Az eredményt a femoralis artériák tapintásával, aortográfiával, ill. az állatok leölése után a preparátumok megtekintésével vizsgálta. Tíz esetből háromban, a 4-8. napon graftthrombosisot talált, egy ér a hatodik napon megrepedt. A hat sikeres, átjárható esetből hármat, 3-19 nap elteltével vizsgált meg. A graftok épnek látszottak, belső felszínüket helyenként vékony fibrin, ill. thrombusréteg fedte. Három állat élt a közlés időpontjában. Azt, hogy e



5. ábra A nyilak között helyezkedik el a Dardik protézis femoro-tibialis pozícióban.

Fig. 5. There is a Dardik graft in femoro-tibial position between the arrows.

kísérletek milyen hosszú idejűek voltak nem írta le, de feltételezhetően, hogy több hónaposak.

Fixált homoioplasticus transzplantátumokról: Hőnig Vilmos, munkatársaival, 1954-ben, a hidegháború legélesebb időszakában, kutyából származó, formalinban és más hasonló oldatokban fixált, hasi aorta-szegmentumok homolog átültetéséről tudósít (5). E munka Sin fentebb leírt kísérleteinek folytatása. Abból indultak ki, hogy a devitalizált érkonzervek katonáorvosi szempontból, háborús körülmények között kedvezőbbek az élő transzplantátumoknál. Azt írják: „munkánkban egyszerű, táborig feltételek között is könnyen alkalmazható fixálási módszer elérésére törekedtünk...” A 30 operált kutyából 18-an, 6-222 napos megfigyelési idővel túléltek. Ezek közül 13 maradt átjárható (2. ábra), bár két esetben aneurysma képződött. Szövettani vizsgálatnál majdnem teljes érfal necrosis volt látható. Pusztán a rugalmas rostok festődtek meg, de azoknak hullámos szerkezete megnyúlt. Az elpusztult intima helyét vékony thrombusréteg foglalta el. Mind a mediában, mind az adventitiában, több hónapig erős leucocytás, gyulladási reakciót figyeltek meg. Az 5-6 hónapos eseteknél az eredeti rugalmas rosthálózat is széttöredezett, majd eltűnt. A transzplantátum teljes egészében kollagénrostos kötőszövetből álló csővé alakult át, amelynek belső felszínén endothel figyeltek meg.

A fagyasztva szárított (lyophilizált) allogén artériákról: 1954-ben jelent meg Bornemisza munkája (6), aki munkatársaival kidolgozta a tetemekből nyert artériák konzerválásának ezt az akkor korszerűnek tartott módját, létrehozva az első hazai érkonzerveket. Ismertették a velük



6. ábra 10 napos kísérletes Dardik graft szövettani képe. **m** muscularis réteg, **a** adventitia, **g** a protézis körüli granulatio, benne nyíllal jelölt Dacron filamentummal.

Fig. 6. Histological picture of a 10 day-old Dardik graft. m: muscular layer; a: adventitia, g: granulation around the prosthesis inside a Dacron thread indicated by an arrow.

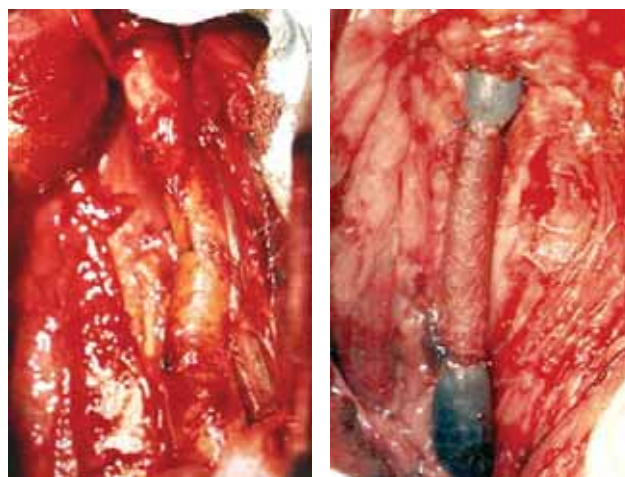
kapcsolatos kísérleteiket (6). Hús kutyánál végeztek hasi aortapótlást lyophilizált homoioplasticus, ugyancsak kutyákból származó érdarabokkal, 2-108 napos kísérleti idővel. A tervezetten leölt és az elhullott állatoknál 18 graft volt átjárható, s mindössze két esetben láttak graft-thrombosist. Szövetani megfigyelések: a kiolvasztott, még be nem ültetett érdarabok szövetani képe megegyezett a friss, nem tárolt, artériával. A transzplantáció utáni néhány napos preparátumokban azonban a sejtek megfestése eltűnt. Három hét után viszont mind az intima, mind az adventitia ismét jól festődő sejtmagokat mutatott. A rugalmas rostállomány ép maradt. Az érfalban sem komolyabb gyulladás, sem nagyobb necrosis nem volt. Kísérleteiket sikeresnek vélték a tárolható érkonzervek előállítására szempontjából. Nem foglaltak állást viszont abban, hogy az ilyen erek mennyire alkalmasak érpótlásra.

Jakab Tivadar és Benyó Imre 1958-ban írtak lyophilizált emberi érkonzervek készítéséről (7). U.n. adszorptív lyophilizálást alkalmaztak. A kivett, előkészített, gézlapba csomagolt érdarabot steril, üvegből készült golyócsőbe helyezték. A golyókban a nedvesség felvételét színváltozással jelző silcagel, Blaugel volt (3. ábra). Az üvegcsőveket szénsavhóban - 80 fokra hűtötték, majd vákumszáritásnak vetették alá. Az esetleg megmaradt nedvességet a Blaugel szívta fel. A leforrasztott csöveket szobahőmérsékleten tárolták. Felhasználás előtt az eret élettani konyhasóoldatba helyezték, amelyben visszanyerte nedvességét és rugalmasságát. A 6-24 hónapos tárolás után az érdarabok még sterilek voltak. Szövetani képük megegyezett a friss artériával. Nyolc klinikai beültetést írtak le, - három coarctatio aortae, egy Fallot-tetralógia, három combartéria lövési sérülés, s egy esetben pedig medencei tumor-eltávolítás során artéria iliaca communis pótlását. E műtétet *Kudász József, Littmann Imre és Róth Miklós* végezték. A leghosszabb követési idő egy esetben három, két esetben két év, öt esetben egy év körül volt. Valamennyi graft átjárható maradt. Két femoralis transzplantatumon beszűkülést láttak. A lyophilizált arteriák klinikai beültetése tehát szintén kedvező korai eredményekkel járt, de mint utóbb kiderült, a késői tapasztalatok kiábrándítóak voltak. 1973-ban erről maga *Bornemisza* így ír (8): „Mintegy két évtizeddel ezelőtt úgy gondoltuk, hogy az emberi tetemből nyert konzervált érdarabok átültetésének nagy jövője van. Kiderült, hogy az ilyen érkonzervek falában idővel degeneratív elváltozások jönnek létre, calcificatio, hyalinisatio keletkezik be, s ezek eredményeként a beültetett érdarabon aneurysma szerű tágulat, vagy éppen ruptura is fellépett”.

Az allogén köldökvéna protézisekről: Dardik 1973-ban írta le az antigenitás megszüntetése céljából glutaraldehyddel fixált köldökvéna transzplantátumait (9). Ez a billentyűk és oldalágak nélküli, egyenletes tágasságú véna érpótlásra igen alkalmasnak látszott. Mivel azonban fala gyenge volt (vékony media réteg), megerősítés céljából kívülről Dacron hálócsővel vették körül (4. ábra).

Hazánkban először 1979-ben, *Sömjén György* és munkatársai írtak erről az érpótlóról (10). Előbb kísérletben vizsgálták meg ezt a graftot, majd a Biograft Meadox gyártmányú köldökvéna protézissel, egy femoro-tibialis bypass műtétük rövidtávú, kedvező tapasztalatát közölték (5. ábra). Ezt a protézist *Gyurkó* és munkatársai előbb kísérletekben, majd klinikai esetekben szintén kipróbálták (11). 1981-ben közölt munkájukban kutyákon végzett 15 kísérletes hasi aortapótlás és három aorta-foltplastica négy hónapos tapasztalatairól számoltak be. Ezekből a szövetani megfigyelések emelendők ki: „A lumen szabad, vékony muscularis réteg, igen széles adventicialis zóna, amely laza kötőszövetből áll. A protézis körül idegentest-óriássejtes granulatio és gócos lymphocytas infiltráció van. A protézisfalban változást csak az adventiciális részben észleltünk, amelyet a befogadó szervezet saját kötőszövetes elemei szőnek át” (6. ábra). Hat klinikai beültetést is végeztek alsó végtagi obliteratív betegeken. Négy esetben az érpótló tartósan átjárható maradt, maximálisan 15 hónapos utánkövetéssel. Két esetben az amputáció után a graftot szövettanilag megvizsgálva, a kísérleteknél leírtakkal megegyező hisztológiai képet találtak. Ezért az akkori irodalmi nézetekkel egybehangzóan ezt a graftot szerkezeti változatlansága és csekély reaktivitása alapján „saját megfelelő véna hiányában... a legalkalmasabb póttanyagnak tartják.” A késői eredményekről *Gyurkó* viszont már így ír: „A kezdeti jó eredmények ellenére ezek később aneurysmatikusan kitágultak, nem bizonyultak időállóknak” (12).

A xenogén (heteroplasticus) érátültetéséről. Fixált xenogén transzplantátumokról: Tudomásunk szerint hazánkban először *Hönig* végzett ilyen kísérleteket. A fentebb már említett, 1954-ben megjelent közleményében (5) négy kísérletről ír, ahol formalinban fixált, 3-4 cm hosszú sertésartériát ültetett kutyák hasi aortájába. A



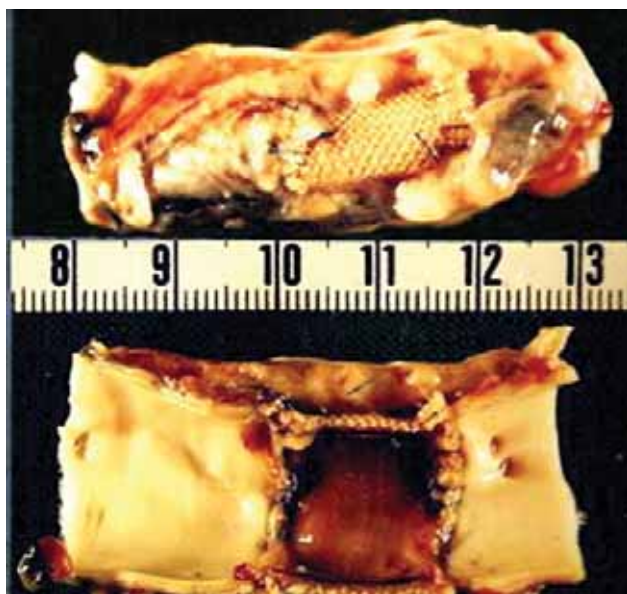
7. ábra Kísérletes, módosított bovin grafttal végzett aorta és véna cava pótlás kutyákon.

Fig. 7. Experimental aorta and vena cava replacements in dogs with modified bovine graft.

vizsgálat célja: háborús tömegsérülések esetére, katonarvosi ellátásra, állatokból, pl. kutyából származó, könnyen előállítható, hosszan tárolható érkonzerveket állítsanak elő. Ezek u. n. előkísérletek voltak. Három alkalommal a graftok 4-193 napos megfigyelési idővel átjárhatók maradtak. Szövettani leírásuk szerint a xenograftok viselkedése szinte teljesen megegyezett a hasonló, fixált, allogén átültetéseknél megfigyelttel. A beültetett artériák teljesen lebomlottak és kötőszövetesen átépültek. Ez a folyamat valamivel hosszabb volt, mint a homolog transzplantációknál.

Módosított bovin xenograftokról: Nemes Attila a nyolcvanas években a Freiburgi Egyetemi Biokémiai Intézettel együttműködve kísérletesen foglalkozott a Solcoseryl-P nevű, bovin eredetű xenografttal. (13) (7. ábra). E graftok készítéséhez a borjú artériákat proteolyticus enzyme-kkel kezelték az antigenhatást kiváltó sejtes állomány eltávolítására. A graft tulajdonképpen az ér visszamaradt, megfelelően fixált rostállományából állt. *Nemes* ezen érpótlóknak rugalmasabbá tételét tűzte ki célul, hogy azok minél inkább „hasonlítsanak” az emberi ütőerekre. A módosított graftokat a kölni egyetemi klinikán nagyobb szériában használták, ahol azt tapasztalták, hogy az esetek egy részében a beültetett ér kitágult (14). Újabb kísérleteket végeztek a jelenség kiküszöbölésére. Ezek során műanyag-hálóval erősítették meg a bovin xenograftot (15). Ilyen módon a továbbiakban sikerült megelőzni ezt a szövődmenyt (8. ábra). A xenograftokkal történő érpótlás eddig azonban szintén nem volt igazán sikeres.

A fenti kísérletekből levonható következtetések: Az eddig ismertett allogén transzplantációk során nem sikerült életben tartani sem a tápoldatban őrzött, sem a



8. ábra Műanyag-hálóval megerősített kísérletes Solcoseryl P graftok eltávolított praeparátumai.

Fig. 8. Preparations of removed experimental Solcoseryl P grafts reinforced with plastic mesh.

lyophilizált ereket, holott az átültetésig ezek életképesnek látszottak. Késői sorsuk ugyanaz lett, mint az eleve előtt, fixált ereké, vagyis autolog kötőszövetes csövekké épültek át. Ugyanez vonatkozik mind a konzervált, mind pedig a fixált xenogen transzplantátumokra is. E graftok tulajdonképpen a fogadó szervezet saját szöveteiből felépített, csökkent értékű, új érpótlócső számára csak vázként, irányító struktúraként szolgáltak. Szerepük tehát lényegében ugyanaz volt, mint a műanyag érprotéziseké, azzal a különbséggel, hogy az átépüléssel, az elhalt ér falának macrophagok által történő eltakarításával járó, lassú, hónapokig tartó gyulladáso, necrobiotikus folyamat sokkal több szövődmeny forrásai voltak, mint ami az érprotéziseknél észlelhető. További különbség, és az érprotézisekkel szembeni hátrányuk, hogy ezek a transzplantátumok az új érpótló struktúrájának nem nyújtanak kellő támaszt és szilárdságot, ezért a helyükön jelentős számban aneurysmák, rupturák, esetleg szűkületek alakulnak ki. Ezek az értranszplantátumok tehát nem voltak igazán sikeresek.

Csakis az élő érszövet képes a funkció maradéktalan, hosszú távú ellátására. Az értranszplantátum életben maradása nem táplálkozási kérdés. Az autológ artériák és vénák ugyanis életben maradnak a transzplantáció után. Példájuk azt mutatja, hogy ezek a véráramból és a környezet felől is képesek a szükséges tápanyagok felvételére, mivel vasa vasorum rendszere nagyon gyorsan, szinte napok alatt regenerálódik. A transzplantált allogén és xenogén erek elpusztulásának és átépülésének oka az immunbiológiai inkompatibilitás, amelyet ezeknél a graftoknál nem sikerült leküzdöni.

A közel száz év óta tapasztalt kudarcok, vagy igen szerény részsikerek ellenére azonban, a kutatók sem külföldön, sem Magyarországon nem mondtak le a sikeres allogén, érpótlás megvalósításáról, vagyis az átültetett szervekhez hasonlóan, a transzplantált erek életben tartásáról. Az utóbbi időben megint találkozunk ilyen közlésekkel (16, 17, 18, 19, 20, 21). A siker reményét az újabb konzerválási eljárásokra (cryopreservatio, ill. a hosszú ideig hűtve, szövetkultúra médiumban tárolás) alapozzák. A beteg kiválasztásnál törekednek a vércsoport-egyezésre, de felvetődik a szerv-transzplantációnál használatos recipiens választás és utókezelés gondolata is. Ezeknek az újabb törekvéseknek hosszú távú eredményei ma még nem ismeretesek.

Az újfajta homolog artériákkal, ill. vénákkal végzett klinikai műtétek általában ismételt graftinfekció utáni sokadik beültetések, vagy a megfelelő autolog graft hiánya miatti utolsó választási lehetőségek. Kétségtelen előnyük hogy fertőzött környezetben jobban viselkednek, mint a műanyag protézisek, beleértve még a kifejezetten inficiált milieure tervezett silver graftokat is. Ezen kívül a kis kaliberű allogén véna transzplantátumok, legalábbis rövidtávon, jobbnak tűnnek, mint a legjobb, kis átmérőjű érprotézisek. Ezért végtagmentésre, ill. életveszély elhárítására, időnyerés céljából alkalmazásuk indokolt.

lehet még akkor is, ha tartósságuk jelenleg kérdéses.

Végül elmondható, a fenti kísérletekből az is kiderült, hogy a korabeli magyar kutatók időszerű témákon és korszerű módszerekkel dolgoztak. Megfigyeléseik is helyesek voltak. Esetleges tévedéseiket megfelelően korrigálták. A nyugati kutatók sem jutottak náluk előbbre.

Irodalom

1. Fáykiss F.: Véredényátültetések. Budapesti Orvosi Ujság. 1911; 9: 219-225.
2. Szállássy Á.: A Budapesten tartott XVI. Nemzetközi Orvosi Kongresszus centenáriuma. Orv. Hetil. 2009; 150: 1791-1794.
3. Sin L., Bérczi Gy. Gál Gy., Ormos J.: Artériák konzerválása és transzplantálása. Honvédorvos. 1951; 3: 995-1003.
4. Róth M.: Konzervált aorta átültetése kutyákon. Magyar Sebész. 1953; 4: 277-280.
5. Hőnig V., Sin L., Ormos J.: Fixált artériák transzplantálása. Katonaorvosi Szemle. 1954; 6: 483-493.
6. Bormemisza Gy., Szilágyi I., Bakó G., Kiss A., Rössmann V., Tóth F.: Kísérletek lyophilizált erekkel. Magyar Sebész. 1954; 7: 418-426.
7. Jakab T., Benyó I.: A lyophilizálás jelentősége az érsebészetben. Magyar Sebész. 1958; 11: 181-185.
8. Bormemisza Gy.: Fejlődés a szövethiányok pótlása terén az elmúlt negyedszázadban. Orv. Hetil. 1973; 114: 2085-2091.
9. Dardik I., Dardik H.: Vascular heterograft: Human cord vein as a substitute in baboon. A preliminary report. J. Primates 1973; 2: 269.
10. Sömjén Gy., Lakner G., Lónyai T.: Az érprotézis lehetősége v. umbilicalis, mint ér-prothesis. Orv. Hetil. 1979; 120: 1243-1244.
11. Gyurkó Gy., Kaposi T., Kozlowszky B., Bormemisza Gy., Nemes Z., Félegyházi A.: Tapasztalatok a köldökvéna protézissel. Magyar Sebész. 1981; 34: 130-136.
12. Gyurkó Gy.: Személyes közlés. Salgótarján, 1986.
13. Nemes A., Acsády Gy., Fraefel W., Lichti H., Monos E., Oertli R., Somogyi E., Sótónyi P.: Application of vascular graft material (Solcograft-P) in experimental surgery. Biomaterials 1985; 6: 303-311.
14. Horsh S.: Solcograft-P-vel szerzett klinikai tapasztalataink. Vascularis Symposium Budapest, 1984.
15. Nemes A.: Hibák, tévedések, szövödmények az érsebészetben. Doktori értekezés. Budapest, 1987.
16. Bíró G., Szabó A., Szeberin Z., Nemes A.: Homografit beültetéssel végzett artériás rekonstrukciók. Magyar Sebész. 2001; 54: 63-67.
17. Bíró G., Szabó A., Szeberin Z., Nemes A.: Infrainguinalis műtétek homografit erek felhasználásával. Magyar Sebész. 2002; 55: 144.
18. Szeberin Z., Bíró G.: Krio-prezervált human véna femoralissal készített arterio-venosus fistula. Magyar Sebész. 2003; 56: 166.
19. Galambos B., Banga P., Kövesdi Zs., Simon É., Éles Gy., Csöngé L., Zsoldos P., Czigány T.: Rekonstruktív érműtétek hosszú ideig hűtve tárolt homografitok felhasználásával. Magyar Sebész. 2006; 59: 388-392.
20. Szeberin Z., Bíró G., Szabó Gy., Acsády Gy.: Human artéria homografittal készített obturator bypass. Magyar Sebész. 2008; 61: 190.
21. Acsády Gy.: Kiútkeresés a magyar érsebészet megmentésére. Magyar Sebész. 2008; 61: 259-262.

Dr. Bartos Gábor,
Dunaújváros
med-ister@chello.hu

Az élettan is egyre színesebb...

Monos Emil professzor könyve a vénák élettanáról

DR. BIHARI IMRE

Az orvosi és biológiai kutató munka roham-léptekkel halad előre, miközben újabb és újabb nem várt eredményeket szolgáltat. Az új ismeretek rendszerint folyóiratokban jelennek meg, de mindezek áttekintése, összegzése, értékelése és a hangsúlyok kijelölése egy-egy monográfia feladata. *Monos Emil professzor* könyve *A vénás rendszer élettana* címmel, néhány héttel ezelőtt 4. átdolgozott kiadásában látott napvilágot. A budapesti egyetem Semmelweis Kiadója jelentette meg, - érthető ennek alapján, és örvendetes, hogy azonnal angol nyelven is rendelkezésre áll. Összesen 96 oldal terjedelmű. A vénás élettan mind bonyolultabbá és elvontabbá váló egyes részletkérdéseit 37 fekete-fehér ábra teszi szemléletessé és érthetővé. Az alábbiakban erre a kitűnő munkára kívánjuk felhívni a figyelmet.

A könyv elsősorban az egyetemi hallgatókat célozza meg, de mint minden egyetemi tankönyv ez is a már végzett orvosok, szakorvosok, valamint közép-káderek részére is hasznos olvasmány. Jól áttekinthető felépítése, tartalomjegyzéke és névmutatója kézikönyv-szerű használatra is alkalmassá teszik.

A vénás keringés rejtélyein az emberiség mintegy 3000 éve töri a fejét. Mai szemmel meglepő tévhitek tárgya volt ez az érhalózat. Sokáig a vér passzív továbbítójának gondolták, azonban az utóbbi évtizedek kutatásai, a vénákat reguláló reflex mechanizmusok és a véna falon belül zajló biokémiai szintű folyamatok feltárása, új és meglepő információkkal szolgált.

A vénák a test egészét behálózzák, *minden szervet érintenek*, ebből adódik, hogy betegségük bármely szervben tünetet, panaszt, rendellenes működést okoz. Élettani funkcióik ismerete tehát szinte valamennyi gyógyító szakma részére nélkülözhetetlen. Különösen fontos lehet a belgyógyászok számára, akik a vénákon

belül uralkodó áramlás-nyomás viszonyokból egy-egy szerv kóros működésére (pl. szív, máj, stb.) következtetnek. Hasonlóan az invazív radiológusok részére is alapvető, hiszen a vénás elfolyás törvényszerűségei, azok megváltozása, anatómiai rendellenesség, thrombosis, szűkület, aneurysma, stb. jele lehet.

A vénák megbetegedése az alsó végtagon a leggyakoribb. Ennek nyilvánvaló élettani okai vannak: a vénás nyomás a függőlegesen álló ember *lábában* a legmagasabb. Ez hajlamosít a leggyakoribb vénás betegség a varicositas kialakulására, és egy sokkal súlyosabb kórkép a vénás thrombosis fellépésére. A visszértágulat minden második felnőttnél fellelhető, minden 10.-nél panaszokat, szövődményeket okoz. Minden 100 ember közül egynek vénás eredetű fekélye van a lábán. Minden 1000. kap thrombosit, és hazánkban minden 10000. a következményes pulmonalis embolia miatt hal meg. A vénás rendszer kutatása tehát, bármely vonatkozásban rendkívül fontos.

Áttekintve az *alsó végtagi vénás keringést*, a témában kevésbé jártas kollégák részére meglepő lehet, hogy a visszafolyó vér akadálytalan és dinamikus elfolyását milyen bonyolult és egymással összhangban lévő mechanizmusok együtthatalma adja. Gondoljunk a szív-működés, a légzés, a vele szinkronban lévő hasúri nyomásváltozás, a billentyűmozgás, az izom aktivitás és végül a véna fal önálló, reflektórikus működésének jelentőségére. A vénák élettani megnyilvánulásai és reakciói, bár kis léptékűek, mégis nagy jelentőséggel bírnak, hiszen az elfolyó vér levezetését, újrahajlását biztosítják. A könyv, az alsó végtagi vénás nyomásváltozások speciális helyzeteire, a szervezet alkalmazkodására, így pl. a súlytalanság állapotára is kitér.

Ha ezzel összevetjük az *artériás* áramlásban uralkodó

szív-pumpa és az ennek révén beinduló egyéb mechanizmusok aktivitását, láthatjuk, hogy a vénás drenázs megismerése mennyivel több fejtörtést okoz. Nem véletlen, hogy hasonló könyv az artériákról nem jelenik meg.

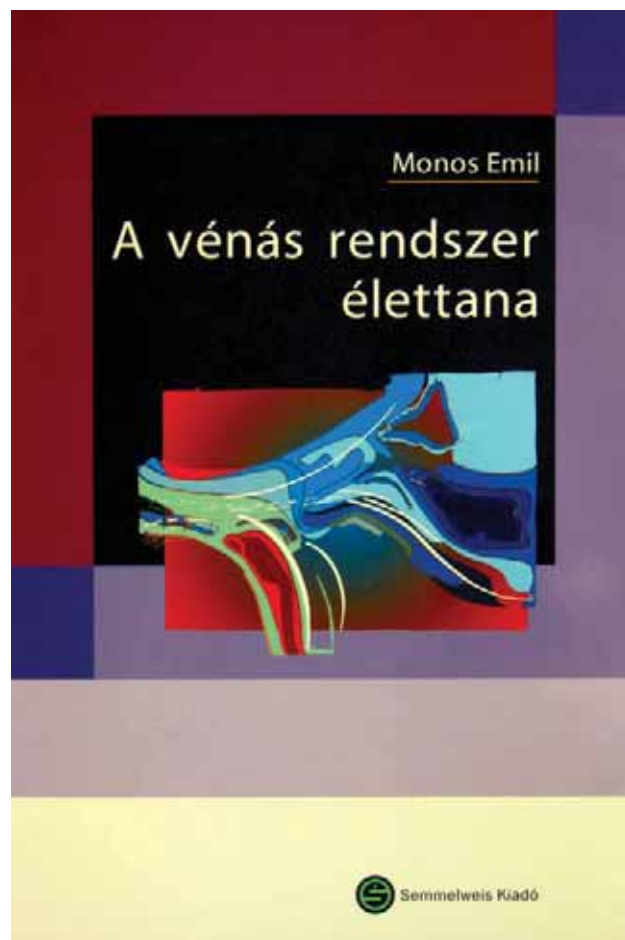
A nyomásértékek, mint említettük rendszerint *alacsony tartományban* mozognak, amely alacsony nyomást elsősorban a vénák tágulási és összehúzódási képessége, valamint a billentyűk tartják fenn. Az alsó végtagi vénák túlzottan magas vérnyomása elleni mechanizmusok fontosak a hajszáleres keringés és anyagcsere fenntartására. Ennek a védekező rendszernek, elsősorban a billentyűknek a károsodása, az alsó végtagon jellegzetes kórképhez vezet, melynek legfontosabb jellemzői az ödéma, a pigmentáció, a bőr és a bőr alatti szövetek gyulladása, hegesedése és a kifekélyesedés, amelyet *krónikus vénás elégtelenségnek* nevezünk. Az elfolyó, levezető rendszernek tehát feladatánál fogva alacsonyabb nyomás tartományt kell fenntartania, hogy a vér a megfelelő irányba folyjék és a vérkeringési rendszer fenntartható legyen. Mint a fenti példa mutatja, a szisztéma meghibásodása, az alapelv sérülése, vagyis a vénás nyomás megemelkedése súlyos bajokat okoz.

A könyv egyik fontos fejezete a *biomechanikai adaptációval* foglalkozik. Ez a rész jól mutatja azokat a biológiai reakciókat, alkalmazkodási módokat, amelyek a fent említett, vérelvezetést fenntartó nyomáskülönbséget megfelelő értéken tartják. Itt olyan biológiai reakciókról van szó, amelyek kísérleti vizsgálata, kiváltása hosszú tervezést és gondolkodást kívánt. Ezen törvényszerűségek ismerete a különböző gravitációs viszonyok közé kerülő ember számára fontos, és úgy tűnik a jövőben egyre fontosabb lesz.

Néhány meglepő, de igazolt tény található a könyvben. Az egyik ilyen érdekes téma az arc vénás drenázsának speciális regulációja. Egy másik, nem közismert tény, hogy a mikrocirkuláció venularis szakaszán is jelentős, mindkét-irányú anyag transzport zajlik.

Érdekes és fontos kérdés a *vénák és a leukocyták* viszonya. Az erek és a fehérvérsejtek kapcsolata ma már a fiziológia és a patológia külön fejezete, - sokáig ismeretlen pathofiziológiájú betegségek létrejöttének magyarázatát adja.

A vér túlnyomó többsége, csaknem 70 %-a a vénákban helyezkedik el. Fekvő helyzetből talpra álláskor speciális



reflex mechanizmus szükséges a véreloszlás-változás kompenzálásához. Az alsó végtagok ilyenkor csaknem fél litert vesznek fel, súlyos varicositás esetén ennél jóval többet. A vér testen belüli elhelyezkedésének hatását, - a keringésből kirekesztett állapotát, vagy annak visszakerülését, - a gyenge kardiális állapotú, vagy kollapszusban lévő betegeken jól megfigyelhetjük.

A könyv további értéke, az *agyi vénás drenázs* áttekintése. Ez, mint egy egzotikus földrész, tele van a szervezet más részeitől eltérő különlegességekkel.

Kívánjuk, hogy *Monos professzor úr* és munkacsoportja hasonló lendülettel folytassa kutató és oktató munkáját. Kérjük, hogy továbbra is tartsa szemét a vénás rendszer kutatásának újabb felfedezésein, és ezeket a téma iránt érdeklő kollégák számára újabb kiadványokban tegye hozzáférhetővé és érthetővé.

BELÉPÉSI NYILATKOZAT

(Aki a Belépési Nyilatkozatot kitöltve visszaküldi szerkesztőségünk címére,
mint a MAÉT tagja, díjtalanul kapja – ugyanúgy a MACIRT tagjai is – folyóiratunkat.)

Kérem felvételemet a Magyar Angiológiai és Érszbészeti Társaságba. A tagdíjat (2009-ben a 35 év felettiak részére 4000,- Ft, 35 év alattiak részére 2000,-Ft) a Társaság bankszámlájára (OTP Bank Rt., 11712004-20004178) átutalom. KÉRJÜK, CSUPA NAGY BETŰVEL TÖLTSE KI!

Név:

Cím:

Telefon- és faxszám:

Munkahely neve:

Munkahely címe, telefonszáma:

Beosztás:

Szakterület:

.....
aláírás

MEGRENDELŐLAP

(Azok számára, akik nem tagjai a MAÉT-nak vagy a MACIRT-nak,
például könyvtárak, kórházak, rendelőintézetek.)

Alulírott megrendelem az ÉRBETEGSÉGEK című, negyedévenként megjelenő folyóirat 2009. évi számait egy példányban, 4000,- Ft előfizetési díjért. KÉRJÜK, CSUPA NAGY BETŰVEL TÖLTSE KI!

Megrendelő neve:

Címe:

Utca, tér, házszám:

Irányítószám:

Az előfizetési díjat jelen megrendeléssel egyidejűleg belföldi postautalványon a szerkesztőség címére (1081 Budapest, Népszínház u. 42-44.) vagy átutalással az OTP Budapest, I. ker., Alagút u. 3. sz. alatti fiókjában vezetett 117010004-202144676 számú számlára befizetem.

.....
aláírás

Útmutató szerzőinknek cikk, referátum, beszámoló és nyílt levél megírásához

A folyóirat célja: artériákkal, vénákkal és nyirokutakkal foglalkozó közlemények publikálása – beleértve a határterületeket is. Új, önálló, klinikai vagy kísérletes munkát előnyben részesítünk. Javasoljuk az alaptudományok eredményeinek közlését éppúgy, mint műszerek, gyógyszerek és gyógyászati segédeszközök bemutatását és a velük szerzett tapasztalatok ismertetését. Összefoglaló referátumokat és történeti közleményeket is megjelentetünk. Az „Érbetegségek“ gyűjteménye kíván lenni a téma hazai irodalmának, ezért már megjelent közleményeket, aktualizálás után, ismételten közöl. Lehetőleg rövid, kb. 10-12 gépelt oldalas cikkeket várunk.

Kitekintést kívánunk adni a nemzetközi szakirodalomra, referátumok formájában. Szívesen látunk beszámolókat hazai és külföldi rendezvényekről, tanulmányutakról, amelyeknél a szakmai újdonságokra, vitás kérdésekben kialakult állásfoglalásokra helyezjük a hangsúlyt. A klinikai vagy kísérletes munka során szerzett személyes tapasztalatokat, észrevételeket, véleményeket és ellenvéleményeket nyílt levél formájában kívánjuk megjelentetni.

Kézirat: a kéziratot és a hozzá csatlakozó dokumentumokat elegendő csak emailen, word file-ban elküldeni. A szerzők teljes nevét kérjük kiírni, a doktori címmel együtt, egyéb rang, tudományos cím ne legyen feltüntetve. A szerző(k) munkahelyéről informáló fejléccet nem kívánunk megjelentetni, ezzel is segítve a minél szélesebb körű szerzőgárda kialakulását. Örömmel fogadunk számítógépes lemezt dokumentum formátumban, ebben az esetben 18-22 ezer leütést kérünk figyelembe venni. Az anyagokat mellékleteivel együtt tehát emailen is várjuk, a fotómellékleteket nem csak dokumentumba ágyazva, hanem külön jpg vagy tif kiterjesztéssel is kérjük megküldeni.

A cikkekről részletes *összefoglalást* kérünk, amely kiemeli a közlemény (1) alap gondolatát és célját, (2) a munka alanyait és módszertanát, (3) az eredményeket és (4) a következtetéseket. Az összefoglalót papíron való küldésnél öt példányban kérjük, ebből egyet lehetőleg angolul. Legföljebb hat, az Index Medicusban használt kulcsszót kérünk feltüntetni, a magyar összefoglalóban magyarul, az angol összefoglalóban angolul.

Az *írás mód* tekintetében a túlzott magyarosítást igyekszünk kerülni. A közleményben következetesen azonos fogalom megjelölésére egyformán írt szavakat elfogadjuk.

Lehetőleg csak az általánosan elfogadott *rövidítéseket* használjuk, mert az újak nehezítik az olvasást. Rövidítések az összefoglalásban, valamint a kép- és táblázat aláírásokban nem megengedhetők.

Az *ábrákat és fényképeket* ne a szövegbe ágyazottan, hanem külön JPG file-ként, szintén emailen vagy lemezen kérjük elküldeni.

Köszönetnyilvánítás a dolgozat végére kerüljön, amelyben a szerző(k) köszönetet mondanak a munkában való részvételért, vagy a munkához nyújtott anyagi vagy szellemi segítségért.

Az irodalomjegyzékben az idézés sorrendjében kérjük megszámozni a citátumokat. Folyóirat esetén a szerzők, a cím és a lap neve után kérjük az évfolyam sorszámát feltüntetni, amelyet kettőspont követ, majd a lapszám, és végül az évszám zárójelben. Például: Bihari I., Meleg M.: A végtaglymphoedema konzervatív kezelése. Orv. Hetil. 132: 1705-8. (1991.). Könyv idézésekor az idézett részlet oldalszámát is kérjük megjelölni, pl.: Tomcsányi I.: Nem szívsebész által is (sürgősséggel) elvégezhető beavatkozások. In.: Sebészeti műtét, szerk.: Littmann I., Berentey Gy. Medicina, Budapest, 1988. 238-41. Az irodalomjegyzék lehetőleg 25 tételnél többet ne tartalmazzon.

A cikk végén az *első szerző levelezési címét* kérjük megadni. Javasoljuk, hogy a szerző egy példányt őrizzen meg saját magának.

A *referátumban* kérjük feltüntetni az eredeti címet, a közlés helyét és a szerzőket. Ennek terjedelme egy-két gépelt oldal legyen (számítógépen 2-3000 leütés). Nem elégszünk meg pusztán az összefoglaló fordításával.

A kéziratokat az alábbi címre kérjük küldeni: *dr. Bihari Imre, 1081 Budapest, Népszínház u. 42-44.*

E-mail: bihari@erbetegsegek.com

Magyar Angiológiai és Érsebészeti Társaság
1122 Budapest,
Városmajor u. 68
fax.: +36 1 458 6746

Tisztelt Kolléganő, tisztelt Kolléga Úr!

Társaságunk megújítja tagnyilvántartását. Ehhez kérjük szíves közreműködését az alábbi adatlap nyomtatott nagybetűkkel történő kitöltésével és a fenti címre/faxszámra történő visszaküldésével. Segítségüket köszönjük!

A *-gal jelölt mezők kitöltése feltétlenül szüksége belső használatra.

Az adatlap első két oszlopában annak megfelelően tegyen X-et, hogy melyik adat hozzáférhetőségét engedélyezi a honlapunkon.

Adamegjelenés engedélyezése		<u>A D A T L A P</u>	
Igen	Nem		
		*Vezetéknév	
		*Keresztnév	
		*Titulus (Prof, Dr.)	
		Tudományos fokozat	<input type="checkbox"/> Ph.D. <input type="checkbox"/> D.Sc.
		Beosztás	
		*Angiologus képesítés	<input type="checkbox"/> igen <input type="checkbox"/> nem
		*Érsebészeti szakképesítés	<input type="checkbox"/> igen <input type="checkbox"/> nem
		*Radiológus szakképesítés	<input type="checkbox"/> igen <input type="checkbox"/> nem
		*Születési idő	
		*Munkahely neve	
		*Munkahely címe irányítószámmal	
		*Munkahelyi telefon	
		Munkahelyi fax	
		*E-mail cím	
		*Levelezési cím	
		Mobiltelefon	

Hozzájárulok, hogy a Magyar Angiológiai és Érsebészeti Társaság Titkársága az adatlapon megadott valamennyi személyes adatomat nyilvántartási, belső levelezési célból kezelje és az általam megjelölt adatokat a honlapon megjelentesse.

Dátum:

aláírás

olvasható orvosi pecsétszám

ELVeS™ Painless

**A tökéletes
laseres megoldás
a vénás elváltozások
kíméletes kezelésére.**

Az **ELVeS™** továbbfejlesztett módszere forradalmasítja az endoluminális laserterápiát, és egy új lehetőséget ad a páciensnek és az orvosnak

- Minimálisan fájdalommentes beavatkozás
- Gyors postoperatív gyógyulás
- Kiváló orvosi és kozmetológiai eredmény
- „Egy napos” kezelési mód
- Kiváló páciens megelégedettség



Az ELVeS™ szet

- Új 1470nm hullámhossz
- Radiálisan sugárzó optika
- Egyszerű és biztos ellenőrzés az ultrahang segítségével
- Könnyen elvégezhető kezelés a cm-es beosztású katéterrel
- Vékony külső keresztmetszet, könnyen felvezethető
- 70 cm és 100cm katéter hossz

Az **ELVeS™** módszerrel fájdalommentesen és ambulánsan kezelhetők:

- Vena saphena magna
- Vena saphena parva
- Ulcus cruris venosum
- Oldalági varicositas
- Perforáns vénák

További információk:

www.biolitec.com

Antal Miklós

miklos.antal@biolitec.com

mobil: 06 30 606 5880

Budapest 1237

Dinnyehegyi köz 21/a

Konzultáció a lézeres visszérműtétről és bemutató.
Meghívott vendég: G.M. Somjen
az Ausztrál Phlebologiai Társaság
vezetőségének tagja.

Időpont: 2011. május 6. 17:00.

Helyszín: Á+B Klinika, 1081 Bp., Népszínház u. 46.

**bio
LITEC**
biomedical technology



