

P. I. Aaronson, J. P. T. Ward:
Ch. M. Wiener, S. P. Schulman, J. S. Gill közreműködésével

Rövid kardiológia



Gyógyító munkájához ajánlja Önnek
az EGIS Gyógyszergyár Rt.

Rövid kardiológia

P. I. Aaronson PhD

Senior Lecturer in Pharmacology
Guy's King's and St. Thomas's School of Medicine, Dentistry
and Biomedical Sciences King's College, London

J. P. T. Ward PhD

Reader in Respiratory Cell Physiology
Guy's King's and St. Thomas's School of Medicine, Dentistry
and Biomedical Sciences King's College, London

Ch. M. Wiener MD

Associate Professor of Medicine and Physiology
Johns Hopkins School of Medicine
Baltimore, MD, USA

S. P. Schulman MD

Associate Professor of Medicine
Johns Hopkins School of Medicine
Baltimore, MD, USA

J. S. Gill MA MD FRCP

Consultant Cardiologist
Cardiothoracic Centre
St. Thomas's Hospital, London



Szerkesztők

P. I. Aaronson PhD

Senior Lecturer in Pharmacology, Guy's King's and St. Thomas's School of Medicine, Dentistry and Biomedical Sciences King's College, London

J. P. T. Ward PhD

Reader in Respiratory Cell Physiology, Guy's King's and St. Thomas's School of Medicine, Dentistry and Biomedical Sciences King's College, London

Ch. M. Wiener MD

Associate Professor of Medicine and Physiology, Johns Hopkins School of Medicine, Baltimore, MD, USA

S. P. Schulman MD

Associate Professor of Medicine, Johns Hopkins School of Medicine, Baltimore, MD, USA

J. S. Gill MA MD FRCP

Consultant Cardiologist, Cardiothoracic Centre, St. Thomas's Hospital, London

© *P. I. Aaronson, J. P. T. Ward, Ch. M. Wiener, S. P. Schulman, J. S. Gill, 2000*

© *Blackwell Science Limited, Osney Mead, Oxford OX2 OEL*

„This edition is published by arrangement with Blackwell Science Limited Oxford”

Fordította: dr. Noll Judit

© *Dr. Noll Judit, 2000*

Szakmai szempontból lektorálta

Dr. Kempler Pál egyetemi adjunktus

ISBN 963 7746 42 0

Röviden–A–medicináról (RAM) sorozat

ISSN 1586-0922

Minden jog fenntartva. A könyv egészének, vagy bármely részletének másolása, reprodukálása, nyomtatott vagy elektronikus formában való közzététele csak a kiadó engedélyével lehetséges.

© B+V (medical&technical)

Lap- és Könyvkiadó Kft., 2000

E-mail: b+v@lira.hu

Honlap: <http://www.lira.hu>

Felelős kiadó: A B+V Kiadó ügyvezető igazgatója

Főszerkesztő: Dr. Székely Gábor

Szerkesztő: Dr. Laboda Edit

Műszaki vezető és tipográfia: Császár Andrásné

A borítót tervezte: Streicher András (Art-is Kft.)

DTP, nyomdai előkészítés: Art-is Kft., Szentendre

Készült a Gyomai Kner Nyomda Rt.-ben,

az alapítás 118. esztendőjében

Felelős vezető: Papp Lajos vezérigazgató

Előszó 4
Illusztrációk forrásai 5

Bevezetés

1. A cardiovascularis rendszer áttekintése 6

Anatómia és hisztológia

2. A szív makroszkópos anatómiája és szövettana 8
3. Vascularis anatómia 10
4. Vascularis hisztológia és a vascularis simaizomsejt ultrastruktúrája 12

Vér és testfolyadékok

5. A vér alkotórészei 14
6. Az erythropoiesis, a haemoglobin és az anaemia 16
7. Haemostasis és thrombosis 18
8. Vércsoportok és transzfúziók 20

Biokémia és sejtelettan

9. Membránpotenciál, ioncsatornák és ionpumpák 22
10. A szívizom elektrofiziológiája és a szívverés mechanizmusa 24
11. Excitáció-kontrakció kapcsolása a szívizomsejtekben 26
12. A vascularis simaizom excitáció-kontrakció kapcsolása 28

Forma és funkció

13. A szív ciklus 30
14. A perctérfogat szabályozása és a szív Starling törvénye 32
15. A szív elektromos vezetőrendszere 34
16. Az elektrokardiogram 36
17. Hemodinamika 38
18. Vérnyomás és véráramlás az artériákban és az arteriolákban 40
19. A mikrocirkuláció és a nyirokrendszer 42
20. Folyadékfiltráció a mikrocirkulációban 44
21. A vénás rendszer 46
22. A véráramlás helyi szabályozása 48
23. Az érrendszert szabályozó endothelium 50
24. A coronariák, a vázizomzat, a bőr és az agy keringése 52
25. A tüdő és a magzat keringése 54

Integráció és reguláció

26. Cardiovascularis reflexek 56
27. A cardiovascularis rendszer autonóm szabályozása 58
28. A vértérfogat szabályozása 60
29. A fizikai munka cardiovascularis hatásai 62
30. Shock és vérzés 64

Patológia és terápia

31. Cardiovascularis betegségek rizikófaktorai 66
32. A cardialis és vascularis funkció klinikai mérése 68
33. Hyperlipidaemiák 70
34. Atherosclerosis 72
35. A hypertonia diagnosztikája és terápiaja 74
36. Az esszenciális hypertonia mechanizmusai 76
37. A stabil és a variáns angina 78
38. Az instabil angina és a revascularizáció 80
39. Az angina gyógyszeres kezelése 82
40. Az akut myocardialis infarctus kóréletana 84
41. Az akut myocardialis infarctus klinikuma 86
42. A koszorúérbetegség kezelésének modern szemlélete 88
43. A krónikus szívelégtelenség 90
44. A krónikus szívelégtelenség kezelése 93
45. Az arrhythmiák mechanizmusai 96
46. A különböző arrhythmiák 98
47. Antiarrhythmiás gyógyszerek 100
48. Az aortabillentyű betegségei 102
49. A mitralis billentyű betegségei 104
50. A veleszületett szívbetegségek 106
51. A szívtranszplantáció 108

Esetismertetések: diagnózis, kezelés, eredmény

52. Esetismertetés: szívelégtelenség 110
53. Esetismertetés: szívbillentyű-betegség 112
54. Esetismertetés: ischaemiás szívbetegség 114
55. Esetismertetés: arrhythmiák 116

Tárgymutató 123

E könyv célja, hogy a cardiovascularis rendszer átfogó, ugyanakkor tömör leírását adja, amely egyesíti a normális felépítést, működést és szabályozást a kórélettannal, gyógyszer-tannal és a terápiával. A könyv főleg a rendszer-alapú képzésben részesülő, a klinikum előtt álló orvostanhallgatóknak készült. Hasonlóan jó szolgálatot tehet azonban más orvosbiológus hallgatóknak valamint klinikusoknak, diplomás ápolóknak és egyéb egészségügyi szakdolgozóknak szóló „felfrissítő kurzus”-ként.

A könyv 55 fejezetre oszlik, melyek közül az utolsó négy esetismertetés. Valamennyi fejezet egy vagy két ábrán vagy táb-

lázaton alapul, s úgy méreteztük azokat, hogy körülbelül annyi információt tartalmazzanak, amennyi egy egyórás előadás keretében ismertethető. Azonkívül, hogy felöleli egy teljes rendszer-alapú preklinikai cardiovascularis orvosi előadássorozat legfőbb tárgyköreit, olyan témákat is csatoltunk, amelyekkel egy klinikum előtt álló hallgató ritkábban találkozhat. Ezek magukban foglalják az elsődleges hypertonia etiológiájáról, a cardiovascularis rizikófaktorokról, a szívtranszplantációról, a vesezületett szívbetegségekről, valamint a mitralis és aortabillentyű betegségeiről szóló fejezeteket.

Köszönetnyilvánítások

Hálásak vagyunk a hallgatóknak és az egyetemi tanár kollégáknak, akik a fejezetek közül sokat elolvastak, s mind kritikával, mind buzdítással illettek bennünket. Felbecsülhetetlen tanácsokat kaptunk Dr. Jane Wardtól, Dr. Fred Imms-től, Dr. Richard Leach-től, Lucilla Poston professzortól, Nick Maycocktól,

Aman Bhandaritól, Vaneeta Soodtól és különösen Zoë Wardley-től. Szintén köszönettel tartozunk Dr. Michael Stein és Charlie Hamlyn szerkesztőinknek, akik kedvesen elintézték az örökösen lekéselt határidőket és a módosításokat.

Ajánlott irodalom

E. Braunwald, szerk. *Heart Disease, A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 5. kiadás WB Saunders, Philadelphia, 1997.
D. Jordan & J. Marshall, szerk. *Cardiovascular Regulation*. Portland Press, London, 1995.

J. R. Levick. *An Introduction to Cardiovascular Physiology*, 2. kiadás Butterworth-Heinemann, Oxford, 1995.
L. S. Lilly, szerk. *Pathophysiology of Heart Disease*. Lea & Febiger, Philadelphia, 1993.

Illusztrációk forrásai

- 2.1 ábra (d)** Lemásolva: *The Journal of Cell Biology*, 1969, **42**, 1-45 The Rockefeller University Press szerzői jogi engedélyével.
- 3.1 ábra (fent)** Engedéllyel lemásolva: Gosling JA et al. *Human Anatomy – color atlas and text*, 3. kiadás, Mosby Wolfe, London, 1996.
- 4.1 ábra (a)** Engedéllyel lemásolva: Berne RM *Handbook of Physiology*. Oxford University Press, New York, 1980.
- 17.2 ábra** Engedéllyel lemásolva: Berne RM & Levy MN. *Cardiovascular Physiology*, 2. kiadás, Mosby, St Louis, 1972
- 18.1 ábra (beillesztés)** Engedéllyel lemásolva: McDonald DA. *Blood Flow in Arteries*, 2. kiadás, Edward Arnold, London, 1974
- 29.1 ábra (a)** Engedéllyel lemásolva: Berne RM. Levy MN. *Cardiovascular Physiology*, 5. kiadás Mosby, St Louis, 1986
- 29.1 ábra** Engedéllyel lemásolva: Mitchell JH, Blomqvist G. Maximal oxygen uptake. *New Engl J Med* 1971; 284:1018. © Massachusetts Medical Society. Minden jog fenntartva.
- 38.1 ábra (alul jobbra)** Engedéllyel lemásolva: Chiodo CP, Carlson W & Lilly LS. Ischaemic Heart Disease. Lilly LS, szerk. *Pathophysiology of Heart Disease*. Lea & Febiger, Philadelphia, 1993.
- 39.1 ábra** Engedéllyel részben lemásolva: Opie LH, szerk. *Drugs for the Heart*, 3. kiadás, WB Saunders, Philadelphia, 1991.

Angol rövidítések jegyzéke

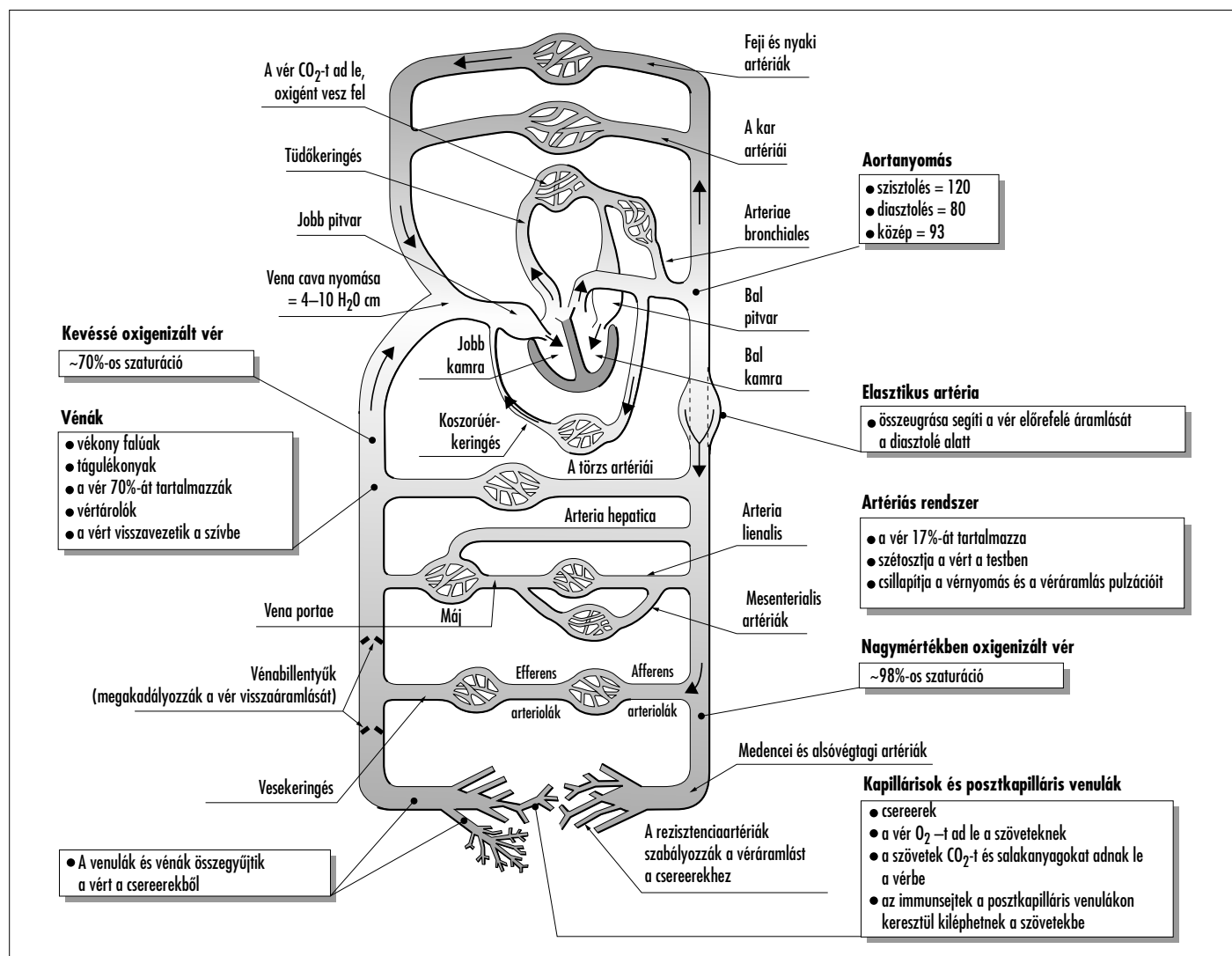
Ac-CoA	Acetyl-CoenzimA, acetil-koenzim A	EAD	Early Afterdepolarization, korai utódepolarizáció
ACE	Angiotensin Convertase Enzyme, angiotenzin konvertáz enzim	ECF	Extracellular Fluid, extracellularis folyadék
ACEI	Angiotensin Convertase Enzyme Inhibitor, angiotenzin konvertáz enzim inhibitor	EDHF	Endothelium Derived Hyperpolarizing Factor, endothelium eredetű hiperpolarizáló faktor
ADH	Antidiuretic Hormone, antidiuretikus hormon	EDP	End Diastolic Pressure, végdiasztolés nyomás
ADP	Adenosine Diphosphate, adenzin-difoszfát	EDV	End Diastolic Volume, végdiasztolés térfogat
AMI	Acute Myocardial Infarct, akut myocardialis infarctus	EF	Ejection Fraction, ejekciós frakció
AMP	Adenosine Monophosphate, adenzin-monofoszfát	ERP	Effective Refracter Period, effektív refrakter periódus
ANF	Atrial Natriuretic Factor, pitvari natriuretikus faktor	ESP	End Systolic Pressure, végszisztolés nyomás
ANS	Autonom Nervous System, autonóm idegrendszer	ESV	End Systolic Volume, végszisztolés térfogat
AP	Action Potential, akciós potenciál	FFA	Free Fatty Acid, szabad zsírsav
APD	Action Potential Duration, akciós potenciál időtartam	HDL	High Density Lipoprotein, nagy sűrűségű lipoprotein
APSAC	Anistreplase, anisztrepláz	HIV	Human Immunodeficiency Virus, humán immundeficiencia vírus
AR	Aortic Regurgitation, aortaregurgitáció/insufficiencia	HMG-CoA	Hydroxy-Methyl-Glutaryl-Coenzyme A, hidroximetil-glutaril-CoA
AS	Aortic Stenosis, aortastenosis	HR	Heart Rate, szívfrekvencia
ASD	Atrial Septum Defect, pitvari septumdefektus	HT	Hypertension, hypertonia
ATP	Adenosine Triphosphate, adenzin-trifoszfát	IDDM	Insulin-Dependent Diabetes Mellitus, inzulindependens diabetes mellitus
AV	Atrioventricular, atrioventricularis	IDL	Intermediary Density Lipoprotein, közepes sűrűségű lipoprotein
AVA	Arterio-Venous Anastomosis, arterio-venosus anastomosis	IML	Intermediolateral, intermediolateralis
AVN	Atrioventricular Node, Atrioventricularis/AV-csomó	IP3	Inositol-Trisphosphate, inozitol-triszfoszfát
AVNRT	Atrioventricular Node Re-entry Tachycardia, AV-csomó reentry-tachycardia	JVP	Jugular Venous Pressure, vena jugularis nyomás
BBB	Blood Brain Barrier, vér-agy gát	LAD	Left Anterior Descendent (Artery), arteria descendens anterior sinistra
BP	Blood Pressure, vérnyomás	LDL	Low Density Lipoprotein, alacsony sűrűségű lipoprotein
CABG	Coronary Artery Bypass Grafting, arteria coronaria bypass graft	LDH	Lactate-Dehydrogenase, laktát-dehidrogenáz
CAD	Coronary Artery Disease, koszorúérbetegség	LIMA	Left Internal Mammalian Artery, arteria mamma interna sinistra
cAMP	cyclic Adenosine Monophosphate, ciklikus adenzin-monofoszfát	LMWH	Low Molecular Weight Heparin, alacsony molekulatömegű heparin
CE	Cholinesterase, kolineszteráz	LPL	Lipoprotein Lipase, lipoprotein-lipáz
cGMP	cyclic Guanosine Monophosphate, ciklikus guanozin-monofoszfát	LVEDP	Left Ventricular End Diastolic Pressure, bal kamrai végdiasztolés nyomás
CHD	Congenital Heart Disease, veleszületett szívbetegség	LVH	Left Ventricular Hypertrophy, bal kamra hypertrophia
CHD	Coronary Heart Disease, koszorúérbetegség	MABP	Mean Arterial Blood Pressure, artériás közepnyomás
CHF	Chronic Heart Failure, krónikus szívelégtelenség	MAC	Macrophage, macrophag
CHOL	Cholesterol, koleszterin	MCH	Mean Corpuscular Haemoglobin, közepes vörösvérsejt-hemoglobin
CKMB	Creatinase-MB, kreatináz-MB	MCHC	Mean Corpuscular Haemoglobin Concentration, közepes vörösvérsejt hemoglobinkoncentráció
CNS	Central Nervous System, központi idegrendszer	MCV	Mean Corpuscular Volume, közepes vörösvérsejt-térfogat
CO	Cardiac Output, perctérfogat	MI	Myocardial infarct, myocardialis infarctus
CVD	Cardiovascular Disease, cardiovascularis betegség	MLC	Myosin Light Chain, miozin könnyűlánc
CVP	Central Venous Pressure, centrális vénás nyomás		
DAD	Delayed Afterdepolarization, késői utódepolarizáció		
DAG	Diacyl-Glycerol, diacil-glicerol		
DCC	Direct Current Cardioversion, egyenáramú cardioversio		

MR	Mitral Regurgitation, mitralis regurgitáció/insufficiencia	RVEDP	Right Ventricular End Diastolic Pressure, jobb kamrai végdiasztolés nyomás
MS	Mitral Stenosis, mitralis stenosis	SA	Sinoatrial, sinoatrialis
NIDDM	Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus, nem inzulindependens diabetes mellitus	SAN	Sinoatrial Node, sinoatrialis csomó
NOS	Nitric-Oxyd Synthase, nitrogén-oxid-szintetáz	SERCA	Smooth Endoplasmatic Reticulum, simafelszínű endoplasmaticus reticulum
OXLDL	Oxydased LDL, oxidált LDL	SMC	Smooth Muscle Cell, simaizomsejt
PAI-1	Plasminogen Activator Inhibitor-1, plazminogén aktivátor inhibitor-1	SR	Sinus Rhythm, sinusritmus
PCV	Packed Cell Volume, Haematokrit	SV	Supraventricular, supraventricularis
PDGF	Platelet Derived Growth Factor, thrombocyta eredetű növekedési faktor	SVR	Systemic Vascular Pressure, szisztémás vascularis nyomás
PIP2	Phosphatidil-Inositol Bisphosphate, foszfatidil-inozitol-biszfoszfát	SVT	Supraventricular Tachycardia, supraventricularis tachycardia
PKA	Protenkinase A, protein-kináz A	TG	Triglyceride, triglicerid
PKG	cGMP Dependent Proteinkinase, cGMP-dependens protein-kináz	t-PA	Tissue Plasminogen Activator, szöveti plazminogén aktivátor
PTCA	Percutan Transcoronary Angioplasty, percutan transcoronariás angioplasztika	TPR	Total Peripheral Resistance, teljes perifériás ellenállás
PVR	Pulmonary Vascular Resistance, pulmonalis vascularis rezisztencia	u-PA	Urokinase, urokináz
RAA	Renin-Angiotensin-Aldosterone, renin-angiotenzin-aldoszteron	VF	Ventricular Fibrillation, kamrafiibrilláció
RCA	Right Circumflex Artery, arteria circumflexa dextra	VGC	Voltage-Gated Channel, feszültségfüggő csatornák
RCC	Red Cell Count, vörösvérsejtszám	VLDL	Very Low Density Lipoprotein, nagyon alacsony sűrűségű lipoprotein
RGC	Receptor Gated Channel, receptorfüggő csatornák	VSD	Ventricular Septum Defect, kamrai septumdefektus
		VSM	Vascular Smooth Muscle, vascularis simaizom
		VT	Ventricular Tachycardia, kamrai tachycardia
		WPW	Wolff–Parkinson–White

Magyar rövidítések jegyzéke

BK	bal kamra
BP	bal pitvar
ISZB	ischaemiás szívbetegség
JK	jobb kamra
JP	jobb pitvar
RR	vérnyomás (Riva-Rocci)

1. A cardiovascularis rendszer áttekintése



1.1

A cardiovascularis rendszer a szívből, a véredényekből és a vérből áll. Leegyszerűsítve, funkciói a következők:

1. Az O₂ és a tápanyagok (pl. glükóz, aminosavak) szétosztása a test valamennyi szövetéhez.
2. A CO₂ és a metabolikus salakanyagok (pl. urea) szállítása a szövetekből a tüdőbe és a kiválasztó szervekbe.
3. A víz, az elektrolitok és a hormonok szétosztása a testben.
4. Közreműködés az immunrendszer infrastruktúrájában.
5. Hőszabályozás.

A **vér** a **plazmából** – egy elektrolitokat, fehérjéket és egyéb molekulákat tartalmazó vizes oldatból – áll, melyben sejtek lebegnek. A sejtek alkotják a vértérfogat 40-45%-át, melyek főleg **vörösvérsejtek**, de **fehérvérsejtek** és **vérlemezkék** is. A vértérfogat egy „átlagos” 70 kg-os ember esetében kb. 5,5 liter.

Az ábra a cardiovascularis rendszer „csőhálózatát” szemlélteti.

A vért a cardiovascularis rendszeren keresztül a szív hajtja át, amely egy bal és jobb félre osztott izompumpa. Mindegyik szívfél két üreget tartalmaz, egy **pitvart** és egy **kamrát**, melyeknek a fala főleg szívizomsejtekből áll. A vékonyfalú pitvarok a vastagfalú kamrák telődését, illetve „feltöltését” szolgálják. A kamrák miután megteltek vérrel erőteljesen összehúzódnak és olyan nyomást hoznak létre amely kihajtja a vért a testbe. A vér olyan különálló egyirányú billentyűkön keresztül lép be az üregekbe és hagyja el azokat, amelyek reciprok módon nyílnak és záródnak (azaz az egyik bezáródik, mielőtt a másik kinyílna), így biztosítván az egyirányú áramlást.

Tekintsük át a véráramlást annak a bal kamrából való kilépésénél kezdve.

Amikor a kamrák összehúzódnak, a bal kamrai nyomás 8 Hgmm-ről 120 Hgmm-re emelkedik. Mialatt a nyomás emelkedik, megnyílik az aortabillentyű és a vér az **aortába**, a **szisztémás keringés** első és legnagyobb artériájába kerül. A kamrai összehúzódás ezen szakaszát **szisztolénak** nevezik. A szisztolé alatti legmagasabb nyomást **szisztolés nyomásnak** hívják, s mind az aortán keresztüli véráramlást, mind az elasztikus falú aorta kitérítését szolgálja. Az aortabillentyű azután bezáródik, és bal kamra elernyed, így az a bal pitvar felől a mitralis billentyűn keresztül vérrel telődhet. A relaxáció időszakát **diasztolénak** nevezik. A diasztolé alatt az aorta véráramlása és nyomása csökken, de nem esik le nullára, mivel az aorta *elasztikus összehúzó* fenntartja a vér **diasztolés nyomását**, mely fokozatosan a minimális 80 Hgmm-es nyomásra csökken. A szisztolés és a diasztolés nyomás közötti különbséget **pulzusnyomásnak** nevezik. Az **artériás középnyomás** a teljes szív ciklus során átlagolt nyomás. Mivel a szív a szív ciklus hozzávetőlegesen 60%-át diasztolében tölti, az artériás középnyomás körülbelül egyenlő a diasztolés nyomással + a pulzusnyomás egyharmadával, inkább mint a szisztolés és a diasztolés nyomás számtani átlagával.

A vér az aortából a **nagy artériákba** áramlik, melyek mindegyike egy szervet vagy testrészt lát el vérrel. Ezen artériák kisebb **izmos artériákra** oszlanak, melyekből végül az **arteriolák** erednek – olyan artériák, melyek átmérője kisebb 100 µm-nél. A vér az arteriolákba körülbelül 60-70 Hgmm-es nyomással ér el.

Az artériáknak és arterioláknak körkörös elrendeződő simaizomsejt rétegekből álló fala van. Az egész érrendszert az **endothelsejtek** bélelik egy rétegben. Ezek a sejtek vasoaktív anyagokat választanak ki és határvonalként is szolgálnak, korlátozván és ellenőrizvén a folyadékok, molekulák és sejtek ki- és belépését az érpályába.

Az arteriolák a legkisebb erekig, a **kapillárisokig** vezetnek, melyek a test minden szövetében sűrű hálózatot alkotnak. A kapillárisfal egymást részben fedő endothelsejtek rétege, simaizomsejtek nélkül. A kapillárisok nyomása az artériás oldalon 25 Hgmm a vénás oldalon 15 Hgmm körüli. A kapillárisok kis **venulákban** szedődnek össze, melyeknek szintén főleg endothel sejtekből álló vékony faluk van. A venulák nagyobb venulákká olvadnak össze, melyek kiöblösödve egyre több simaizomsejtet tartalmaznak. Ezek azután vénákká folynak össze, melyek fokozatosan a **vena cava superiorhoz** és **inferiorhoz** csatlakoznak, melyeken át a vér a jobb szívfélbe kerül. A vénák az artériáknál nagyobb átmérőjűek, ezáltal viszonylag kisebb áramlási ellenállást jelentenek. Következésképpen a venulák és a vena cava közötti kis nyomásgradiens elégséges ahhoz, hogy a vér visszajusson a szívbe.

A vena cavából a vér a jobb pitvarba jut, majd a **tricuspidális billentyűn** át a **jobb kamrába**. A jobb kamra – bal kamrával egyidejű – összehúzódása a vért a pulmonalis billentyűn át a truncus pulmonalisba juttatja, amely fokozatosan tovább oszlik létrehozván a **pulmonalis keringés** artériáit, arterioláit és kapillárisait. A pulmonalis keringés a szisztémásnál rövidebb és jóval alacsonyabb nyomású, 25 Hgmm-es szisztolés és 10 Hgmm-es diasztolés nyomással. A tüdőn belül a pulmonalis kapillárisok körülveszik a tüdő alveolusait, lehetővé téve a CO₂ kicserélődését O₂-re. Az oxigenizált vér a tüdő venuláiba és vénába jut, majd a **bal pitvarba**, onnan a bal kamrába, hogy kezdetét vehesse a következő szisztémás ciklus.

A jobb kamra perctérfogata némileg kisebb, mint a bal kamráé. Ennek oka, hogy a szisztémás véráram 1-2%-a sohasem éri el a jobb pitvart, mivel a bronchialis keringés révén visszajut a bal szívfélbe, emellett a coronariák véráramának kis része a *vv.minimae cordis*ba ürül.

Az erek funkciói

Valamennyi értípusnak fontos funkciói vannak a vér továbbításán kívül.

Az elasztikus és izmos artériák elágazódó rendszere fokozatosan csökkenti a szakaszos kamrai összehúzódások által rájuk tevődő vérnyomás és véráramlás ingadozásokat.

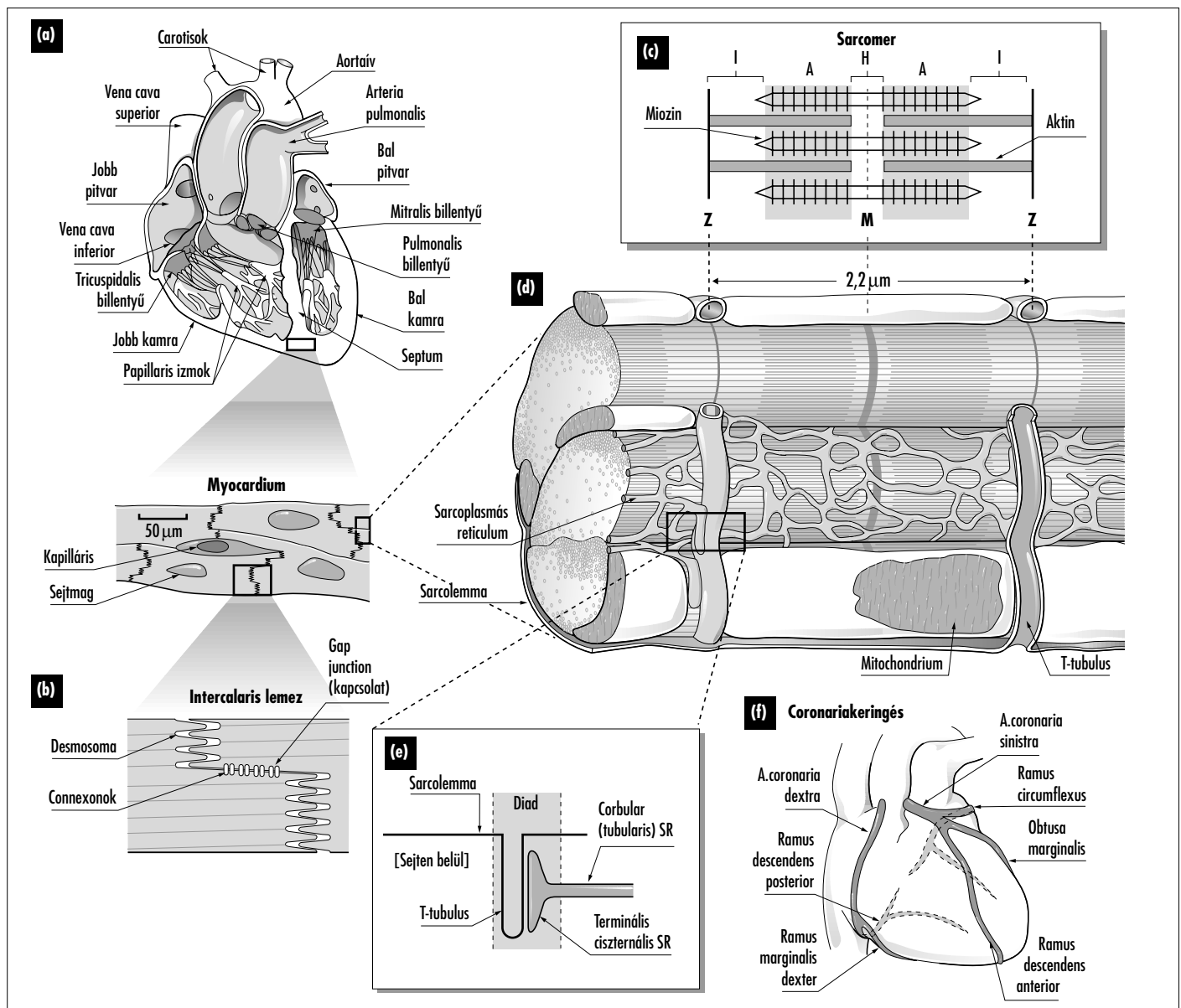
A legkisebb artériák és arteriolák elernyedésük és összehúzódásuk révén kulcsszerepet játszanak a szövetekhez eljutó vér mennyiségének szabályozásában. Ezt a működést a szimpatikus idegrendszer valamint a szövetekben létrejövő helyi faktorok szabályozzák. Ezeket az ereket **rezisztenciaartériáknak** nevezik, mert összehúzódásukkal ellenállnak a vér áramlásának.

A kapillárisok és a kis venulák a **csereerek**. Falukon át gázok, folyadékok és molekulák szállítódnak a vér és a szövetek között. A fehérvérsejtek szintén képesek átjutni a venulák falán, hogy a szövetekben küzdjenek a fertőzés ellen.

A venulák összehúzódásra képesek, mely a véráramlás számára ellenállást jelent. Az arteriolák és venulák ellenállásának aránya fontos hatást gyakorol a kapillárisok és szövetek közötti folyadékmozgásra, ezáltal befolyásolva a vértérfogatot.

A vénák vékony falúak és nagyon *tágulékonyak*, ennek következtében a keringési rendszer vérmennyiségének kb. 70%-át tartalmazzák. Az artériákban a teljes vérmennyiség csupán 17%-a található. A vénák és venulák így térfogati tárolóként szolgálnak, melyek összehúzódva képesek a vért átirányítani a perifériás keringésből a szívbe és az artériákba. Ezáltal növelni tudják a **perctérfogatot** (a szív által egy perc alatt kipumpált vérmennyiség), valamint **vérzés** (vérvesztés) esetén képesek fenntartani a vérnyomást és a szöveti átáramlást a létfontosságú szervekben.

2. A szív makroszkópos anatómiája és szövettana



2.1

A szív makroszkópos anatómiája (2.1a ábra)

A szív négy üregből áll. A vér a jobb pitvarba a vena cava superioron és inferioron át áramlik. A jobb és bal pitvar a kamrákhoz a mitralis (két vitorlájú) és tricuspidalis (három vitorlájú) atrio-ventricularis (AV) billentyűkkel kapcsolódik, külön-külön. Az AV billentyűk passzívak, becsukódnak, ha a kamrai nyomás meghaladja a pitvarit. A szisztolé során a pitvarokba boltosulásukat finom fonalak (**chordae tendineae**) akadályozzák meg, amelyek a vitorlák szabad szélei és a szisztolé során összehúzódó papillaris izmok között feszülnek ki. A kiáramlás a jobb kamrából a pulmonalis semilunaris billentyűn át a truncus pulmonalisba, a bal kamrából az aorta semilunaris billentyűjén át az aor-

tába történik. Ezek a billentyűk a szisztolé végén passzívan záródnak, amikor a kamrai nyomás az artériás nyomás alá esik. Mindkét semilunaris billentyűnek három tasakja van.

A szívbillentyűk csúcsait vagy vitorláit fibrosus kötőszövet alkotja, melyeket egy vékony sejtréteg borít, amely azonos és folytatódó az **endocardiummal** (AV billentyűk és a semilunaris billentyűk kamrai felszíne) és az **endotheliummal** (a semilunaris billentyűk vascularis felszíne). Amikor bezáródnak, a vitorlák egymáshoz illeszkedve egy szoros tömítést képeznek a **comissuráknál** (vonal, melynél a vitorlák éle találkozik).

A pitvarokat és a kamrákat egy fibrosus kötőszövetből álló, **anulus fibrosusnak** nevezett gyűrű választja el, amely mint egy

vázskövet gondoskodik az izom tapadásáról és a billentyűk rögzítéséről. Ezenkívül megakadályozza az elektromos vezetést a pitvarok és a kamrák között az **atrioventricularis csomó** (AV csomó) kivételével. A pitvarközi sővény és a sinus coronarius szájadékához közel elhelyezkedő atrioventricularis csomó fontos alkotóeleme a szív ingervezető rendszerének.

A kamrák a diasztolé alatt feltelődnek; a kamrák összehúzó-dását a pitvarok összehúzó-dása előzi meg és így teljessé válik a kamratelődés. Amint a kamrák összehúzódnak, a nyomás gyorsan emelkedik, bezárva az AV billentyűket. Amikor a jobb, ill. bal kamrai nyomás meghaladja a truncus pulmonalis, ill. az aorta nyomását, kinyílnak a semilunaris billentyűk és bekövetkezik a kiáramlás (lásd 13. fejezet). Amint a szisztolé befejeződik és a kamrai nyomás esik, a semilunaris billentyűk bezáródnak a vér arteriákból történő visszaáramlása révén.

Az összehúzó-dáshoz szükséges erőt a szívizom, a **myocardium** állítja elő. A pitvarok falai vékonyak. A bal kamra a jobb kamránál nagyobb nyomást hoz létre, ezt a bal kamra vastagabb fala is jelzi. A szív belfelszínét az **endocardiumnak** nevezett vékony sejtréteg borítja, mely azonos a vérerek endotheliumával. A myocardium külső felszínét egy mesothelialis sejtréteg, az **epicardium** borítja. Az egész szívet körülzárja a **pericardium**, egy vékony fibrosus burok vagy zsák, amely megakadályozza a hirtelen, túlzott megnagyobbodást. A **pericardialis** rés kenőanyagként interstitialis folyadékot tartalmaz.

A myocardium szerkezete

A myocardium **szívizomsejtekből** áll, amelyek harántcsíkolt subcellularis szerkezetet mutatnak, bár a vázizomnál kevésbé szervezettek. A sejtek viszonylag kicsik ($100 \times 20 \mu\text{m}$), elágazódóak, egyetlen sejtmagjuk van és mitochondriumban gazdagok. Egymással hálózatként az **intercalaris lemezekkel** (2.1b ábra) kapcsolódnak, amelyekben a sejtmembránok szorosan egymás mellett fekszenek. Az intercalaris lemezek egyrészt biztosítanak egy szerkezeti kapcsolatot, a sejtek egymáshoz „ragasztását” a **desmosomáknál**, másrészt egy elektromos összeköttetést a **gap junctionokon** – **connexonoknak** nevezett fehérjékből álló pórusokon – keresztül. Ennek eredményeként a myocardium **funkcionális syncytiumként**, más szóval egyedülálló funkcionális egységként működik, bár az egyes sejtek mégis különállóak. A gap junctionok létfontosságú szerepet játszanak a myocardiumon áthaladó elektromos impulzus továbbításában.

A szívizomsejtek **aktin** és **miozin** filamentumokból állnak, melyek a kontraktilis apparátust alkotják, és a klasszikus M- és Z-vonalakat, valamint az A-, H- és I-sávokat mutatják (2.1c áb-

ra). Az intercalaris lemezek mindig egybeesnek egy Z vonallal, mivel az aktin filamentumok itt horgonyzódnak le a sejtvázhoz. A Z-vonalaknál a **sarcolemma** (sejtmembrán) a sejtekbe tubularis betüremkedést alkot, melyet **transversalis (T) tubularis rendszerként** ismerünk. A **sarcoplasmás reticulum (SR)** kevésbé kiterjedt, mint a vázizomban és általában párhuzamosan fut a sejt hosszával (2.1d ábra). A T-tubulusok közelében a SR **terminális ciszternákat** alkot, mely a T-tubulussal **diadokat**, az excitáció-kontrakció kapcsolat fontos elemeit képezik (2.1e ábra). A vázizomban látható típusos triad ritkábban van jelen. A T-tubulusok és a SR fizikailag sosem kapcsolódnak, hanem egy keskeny rés választja el őket. A szívizom kiterjedt kapilláris hálózattal rendelkezik.

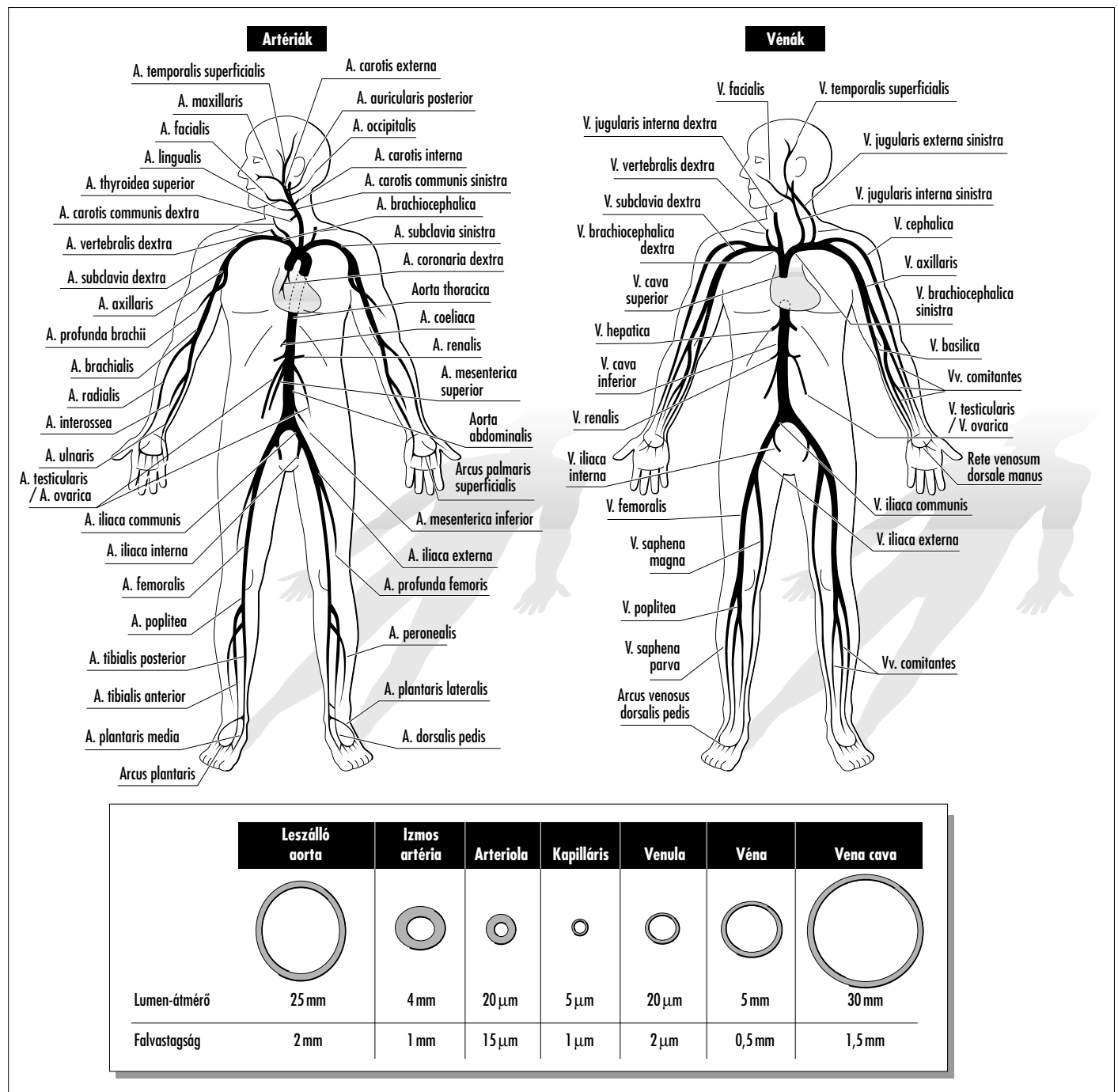
Coronariakeringés (2.1f ábra)

A szív gazdag vérellátással rendelkezik, mely a **bal és a jobb arteria coronariából** származik. Ezek az aortagyöknél külön-külön erednek a sinus aortaéból, az aortabillentyű tasakjai mögött. A szájadékokat a szisztolé alatt sem zárják le a billentyűk az örvénylő áramlások miatt, és azok a teljes szív ciklus alatt nyitva maradnak. A **arteria coronaria dextra** előre fut a truncus pulmonalis és a jobb pitvar között a sulcus atrioventricularishoz. Amint leszáll a szív alsó széléhez a **ramus descendens posteriorra** és a **marginalis dextrára** oszlik. Az **arteria coronaria sinistra** a truncus pulmonalis mögött halad, majd előrefelé jön és rövid lefutás után két (ritkábban 3) ágra oszlik a **ramus circumflexusra** és a **ramus descendens anteriorra**. A jobb és bal oldali marginalis ágak, valamint az elülső és hátsó leszálló artériák egymással anasztomizálnak, bár ezek nem elégségesek az átáramlás fenntartásához az egyik oldali coronariakeringés elzáródásakor.

A legtöbb vér a **sinus coronariuson** és a **venae cardiaceae anterioreseken** át tér vissza a jobb pitvarba. A **nagy** és **kis** coronaria vénák külön-külön párhuzamosan futnak a jobb és bal coronaria artériákkal, és a sinusba ürülnek. Számos egyéb kis ér ürül egyenesen a szív üregeibe, beleértve a **venae minimae cordis** és az **arteriosinusoidalis ereket**.

A coronariakeringés ischaemiás szívbetegségben jó kollaterális rendszer kifejlesztésére képes akkor, ha egy ágat vagy ágakat atheromás plakk zárja el. A bal kamra legnagyobb részét a bal arteria coronaria látja el, így annak elzáródása nagyon veszélyes lehet. Az AV csomót és a **sinuscsomót** a legtöbb emberben a jobb arteria coronaria táplálja; ezen artéria betegségei lassú szívritmust és AV blokkot okozhatnak (lásd 10., 15. fejezetek).

3. Vascularis anatómia



3.1

A cardiovascularis rendszer véredényeit a következőképpen osztályozzuk: **artériák** (elasztikus és izmos), **rezisztenciaerek** (kis artériák és arteriolák), **kapillárisok**, **venulák** és **vénák**. A különböző értípusok jellemző méreteit lásd az ábrán.

A szisztémás keringés

Artériák

A **szisztémás keringés (vagy nagyvérkör)** azzal kezdődik, hogy a bal kamra a legnagyobb artériába az **aortába** pumpálja ki a vért. Az aorta a szív tetejéről száll felfelé, az **aortaívvel** lefelé

kanyarodik és közvetlenül a gerincoszlop előtti fut felé. Az aorta a bal és a jobb **arteria iliaca communisra** oszlik, amelyek a medencét és a lábakat látják el. A fejet, a karokat és a szívet ellátó nagy artériák az aortaívból erednek, a zsigeri szerveket ellátó nagy artériák az aorta descendensből ágaznak le. Következésképpen valamennyi jelentősebb szervet, a máj kivételével (lásd alább), az aortából eredő artériák látják el vérrel. A szisztémás érrendszer alapvetően *párhuzamos* szerveződésének számos előnye van a másik lehetőséggel, a *soros* elrendezéssel szemben, amely esetében a vér folyamatosan áramlana át az egyik szerv után a másikon. Az érrendszer párhuzamos elrendezése biztosítja valamennyi szerv vérellátásának viszonylagos függetlenségét, a jelentős nyomásgradienst, valamint azt, hogy minden szerv nagymértékben oxigenizált vérhez jut.

Az aortát és annak nagyobb ágait (**a.brachiocephalica**, **aa.carotis communis**, **aa.subclavia** és **aa.iliaca communis**) **elasztikus artériáknak** nevezzük. Azonkívül, hogy ezek az artériák elvezetik a vért a szívből, a szisztolé során kifeszülnek, a diasztolé során pedig összeugranak, csillapítván a pulzushullámot és egyenletessé téve a szív időszakos összehúzódása miatti szakaszos véráramlást.

Az elasztikus artériák elágazódásaiból erednek a **izmos artériák**, melyek viszonylag vastagabb fallal rendelkeznek; ez megelőzi összeesésüket az ízületek behajlítása során. Az izmos artériákból erednek a **rezisztenciaerek**, melyeket azért neveznek így, mert a véráramlással szemben a legnagyobb ellenállást képviselik. Ezeket néha tovább osztályozzák *kis artériákra*, melyeknek falában többszörös simaizomsejt-réteg van, valamint **arteriolákra**, amelyek falában csak egy vagy két réteg simaizomsejt található. Az érrendszerben a rezisztenciaereknek van a legnagyobb fal/lumen arányuk. Ezen erek összehúzódásának foka vagy **tónusa** szabályozza valamennyi kis szövetrészhöz eljutó vér mennyiségét. Valamennyi, de főleg a legkisebb rezisztenciaerek igen erős, **szimpatikus idegrendszer** általi beidegzéssel bírnak (különösen a *zsigerek*, a *vesék* és a *bőr* érrendszerei), melynek aktivitása rendszerint az erek összehúzódását okozza (lásd 27. fejezet)

Artériás anastomosisok

Azonkívül, hogy elágazódnán kisebb erek erednek belőlük, az artériák és arteriolák össze is olvadhatnak **anastomosisokat** alkotván. Ezek sok helyen előfordulnak (pl. agy, mesenterium, uterus, ízületek körül) és egy artéria elzáródása esetén alternatív vérellátást biztosítanak. Ha ez bekövetkezik, az anasztomizáló artéria fokozatosan megnagyobbodva biztosítja a **kollaterális keringést**.

A legkisebb arteriolákból, kapillárisokból és posztkapilláris venulákból áll a **mikrocirkuláció**; ennek felépítését és működését a 19. és a 20. fejezetben írjuk le.

Vénák

A vénás rendszer az egy vagy két réteg simaizomsejtet tartalmazó **venulákra**, és a **venákra** osztható. A vétagok, különösen a

lábak vénái páros semilunaris billentyűkkel bírnak, melyek biztosítják, hogy a vér ne folyjék visszafelé. Ezek úgy irányulnak, hogy a véna falához nyomódnak, ha a vér előrefelé áramlik, de a lument elzárják, ha a véráramlás visszafordul.

A fej, a nyak és a karok vénái a **vena cava superiort** alkotva gyűlnek össze, a test alsó részéből származóak pedig a **vena cava inferiorba** ömlenek. Ezek a vért a jobb pitvarba juttatják, amely onnan a jobb kamrába jut.

Egy testrészt drenáló egy vagy két véna típusosan ugyanazt a területet ellátó artéria mentén fut. Ez elősegíti a hőmegőrzést, mert alacsony hőmérsékleten a melegebb artériás vér inkább a hidegebb vénás vérnek és nem a külső környezetnek adja át a hőt. Az artéria szívverés által keltett pulzációi szintén segítik a vénás véráramlást.

A pulmonalis keringés

A **pulmonalis keringés (vagy kisvérkör)** akkor kezdődik, amikor a jobb kamra kipumpálja a vért a **truncus pulmonalisba**, mely azonnal a tüdőket ellátó **arteria pulmonalis dextrára és sinistrára** oszlik. Ez a „vénás” vér a pulmonalis kapillárisokon történő áthaladása során oxigenizálódik. Majd a vér a **venae pulmonaleson** keresztül visszatér a bal pitvarba, onnan pedig a bal kamrába. A tüdők anyagcsere igényeit nem a pulmonalis keringés elégíti ki, hanem a **bronchialis keringés**, mely az aortából eredő **arteriae intercostalesekből** származik. A bronchialis keringés vénáinak többsége a jobb pitvarban végződik, de néhány a pulmonalis vénákba ömlik (lásd 25. fejezet).

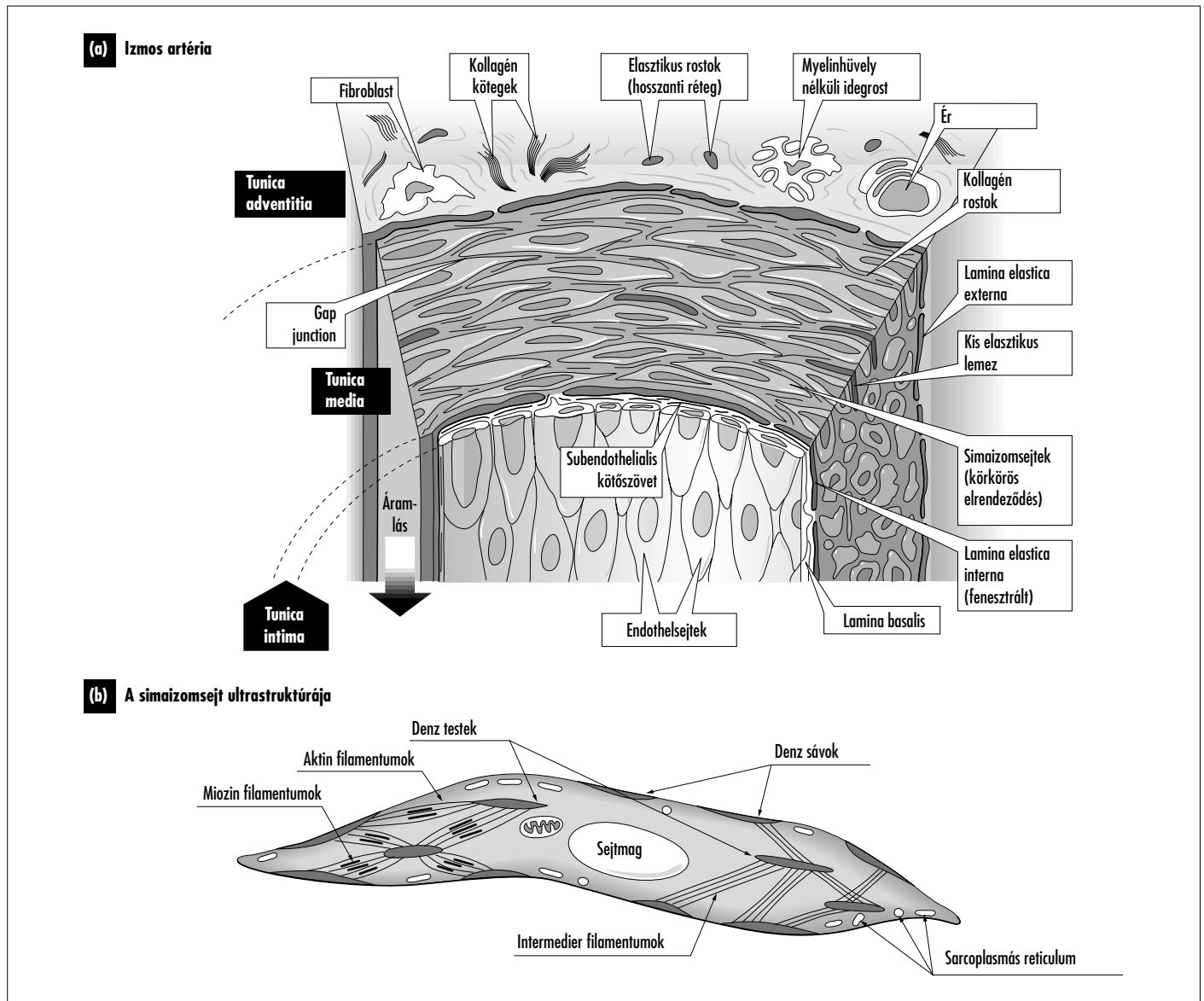
A splanchnicus keringés

A **splanchnicus keringés** elrendeződése (máj és emésztőszervek) részben kivételt képez a szisztémás keringés párhuzamos szerveződése alól (lásd 1.1 ábra). Bár a máj vérellátásának egy részét az arteria hepatica biztosítja, a máj a vérének többségét (~70%) a **vena portae**n keresztül kapja. Ez az ér a gyomor, a lép, a pancreas és a belek kapillárisain áthaladt vénás vért szállítja. A máj keringésének nagyobb része következőképpen az emésztőszervekkel *sorosan* kapcsolt. Ez az elrendeződés elősegíti a tápanyagok májba történő felvételét és az emésztés során felszívódott idegen anyagok méregtelenítését. Két kapilláris hálózat egymás utáni perfúziójának ezt a típusát **portalis keringésnek** nevezzük. A portalis keringésnek ettől eltérő típusa megtalálható a vesékben is.

A nyirokrendszer

A **nyirokere**k és **nyirokcsomók** egy párhuzamos keringési rendszert képeznek (lásd 20. fejezet). A nyirokrendszer feladata annak a napi körülbelül 8 liternyi interstitialis folyadéknak a visszajuttatása a cardiovascularis rendszerbe, amely a csereereket elhagyván kilép a testszövetekbe. A nagyobb nyirokerek lymphocytákat tartalmazó nyirokcsomókon haladnak keresztül, ezek a sejtek a nyirokrendszerbe az interstitialis folyadékkal bekerült mikrobák, bakteriális toxinok és egyéb idegen anyagok elleni immunválasz kialakításában játszanak szerepet.

4. Vascularis hisztológia és a vascularis simaizomsejt ultrastruktúrája



4.1

A nagyobb erek falának háromrétegű szerkezete van. A 4.1(a) ábra ezen rétegek vagy tunicák elrendeződését mutatja egy izmos artéria esetében.

A vékony belső réteg, a **tunica intima**, egy réteg endothelsejtből áll (endothelium), melyet kötőszövet támaszt alá. Az érlument határoló endothelsejtek tight junctionokkal tapadnak egymáshoz, amely korlátozza a nagy molekulák endotheliumon keresztüli diffúzióját. Az endothelsejtek döntő szerepet játszanak az érpermeabilitás ellenőrzésében, a vasokonstriktóban, az angiogenezisben (új erek növekedése) és a véralvadás szabályo-

zásában. Az intima viszonylag vastagabb a nagyobb artériákban, míg a nagy és közepméretű artériákban és vénákban néhány simaizomsejtet is tartalmaz.

A vastag középső réteget, a **tunica mediát**, az intimától egy fenesztrált (lyuggatott) burkolat, a főleg elasztinból álló lamina elastica interna választja el. A media simaizomsejteket tartalmaz, amelyek egy kollagénból, elasztinból és proteoglikánokból álló extracelluláris mátrixba ágyazódnak. A sejtek elvékonyodó végű, megnyúlt és szabálytalan orsó vagy henger alakúak, hosszuk 15–100 µm. Az artériás rendszerben körkörös helyez-

kednek el vagy spirálba rendeződnek, így összehúzódnak az érlumen szűkíti. A különálló sejtek elég hosszúak ahhoz, hogy a kis arteriolák körül többször is körbecsavarodjanak.

A szomszédos simaizomsejtek **gap junction**okat alakítanak ki. Ezek szoros sejtkontaktusú területek, amelyekben **connexon**oknak nevezett nagy csatornák sora íveli át mindkét sejtmembránt, lehetővé téve ionok áramlását az egyik sejtől a másikba. A simaizomsejtek következképpen egy **syncytiumot** alkotnak, amelyben a depolarizáció az egyik sejtről annak a szomszédjára terjed.

A lamina elastica externa választja el a tunica mediát a **tunica adventitiától**. Ez a fibroblastokat és az idegeket alátámasztó zselatinszerű szövetet tartalmaz. A nagy artériák és vénák adventitiája **vasa vasorumot** tartalmaz: kis ereket, melyek a media külső rétegébe is behatolva oxigénnel és tápanyagokkal látják el az érfalat.

Bár az artériák és a vénák egyaránt háromrétegű felépítéssel rendelkeznek, a vénás rendszerben a rétegek kevésbé megkülönböztethetők. Összehasonlítva az artériákkal, a vénáknak vékonyabb tunica mediájuk van, amely kevesebb simaizomsejtet tartalmaz, s azok elrendeződése sokkal véletlenszerűbb.

Az **elasztin** nevű fehérje főleg az artériákban található meg. Az elasztin molekulái véletlenszerűen összetekeredő rostok hálózatába rendeződnek. Ez a molekuláris „rugó” lehetővé teszi, hogy a szisztole során az artériák kifeszüljenek és a diasztolé során összezsugorjanak, fenntartva a vér előrefelé irányuló áramlását. Ez különösen fontos az aorta és a többi elasztikus artéria esetében, amelyekben a media a simaizomsejtek többszörös körkörös rétegeit (**lamellák**) elválasztó fenesztrált elasztin lemezeket tartalmaz.

A **kollagén** nevű rostos fehérje az érfal mindhárom rétegében jelen van, s mintegy vázként horgonyozza le a simaizomsejteket. Magasabb belső nyomásnál a kollagén hálózat nagyon rigiddé válik, korlátozva ezáltal az erek tágulékenységét. Ez különösen a vénák esetében fontos, melyek kollagéntartalma az artériákénál nagyobb.

A csereerek szerkezete

A kapillárisok és posztkapilláris venulák egyrétegű, átfedő endothelsejtekből kialakuló csövek. Ezt kívülről a lamina basalis – egy 50–100 µm vastag, rostos fehérjéket, így kollagént és glikoproteineket is tartalmazó réteg – támasztja alá és veszi körbe. A pericyták – különálló sejtek, melyek az angiogenesis során simaizomsejteké alakulhatnak – a lamina basalis külső felületéhez tapadnak, különösen a posztkapilláris venulákban. Az endothelium lumen felőli felületét a glycocalyx borítja, amely egy a sejtmembránhoz tapadó tömött glikoprotein hálózat.

A kapillárisoknak három típusa ismert, ezek elhelyezkedésükben és átteresztőképességükben különböznek. Szerkezetüket a 19. fejezetben szemléltetjük.

Folyamatos kapillárisok fordulnak elő a bőrben, az izmokban, a tüdőknél és a központi idegrendszerben. Alacsony átteresztőképességűek azon molekulákkal szemben, amelyek nem tudnak könnyedén átjutni a sejtmembránra; ez a tight junctionok jelenlétének tulajdonítható, mivel ezek az átfedő membrán

szomszédos endothelsejteket szoros kapcsolatba hozzák. A tight junctionok valamennyi sejt kerületén körben futva egy tömítőgyűrűt alkotnak, amely a 10 000-nél nagyobb molekulású molekúlák paracellularis áramlását korlátozza. Ezek az összeillesztések különösen szorosak a központi idegrendszer legtöbb kapillárisában és a **vér-agy gát** nélkülözhetetlen részét képezik (lásd 19. fejezet).

A **fenesztrált kapillárisok** a folyamatos kapillárisoknál sokkal átteresztőbbek. Ezek a belső elválasztású mirigyekben, a veseglomerulusokban, a bélbolyhokban és egyéb olyan szövetekben található, ahol nagy mennyiségű folyadék vagy metabolitok lépnek be, vagy hagyják el a kapillárisokat. Azonkívül, hogy átteresztőbb sejtközi kapcsolataik vannak, ezen kapillárisok endothelsejtjei fenesztrátot, 50–100 nm átmérőjű, az elvékonyított citoplazmájú sejteket áthidaló körkörös lyukakat tartalmaznak. A veseglomerulusokat kivéve, a fenesztrátot általában egy vékony perforált diaphragma borítja.

A **nem folyamatos kapillárisok** vagy **sinusoidok** a májban, a lépben és csontvelőben található. Ezek nagy, szabálytalan formájú kapillárisok az endothelsejtek között széles résekkel, amelyek elég nagyok ahhoz, hogy lehetővé tegyék nagy fehérjék, sőt vörösvérsejtek átlépését a kapillárisfalra.

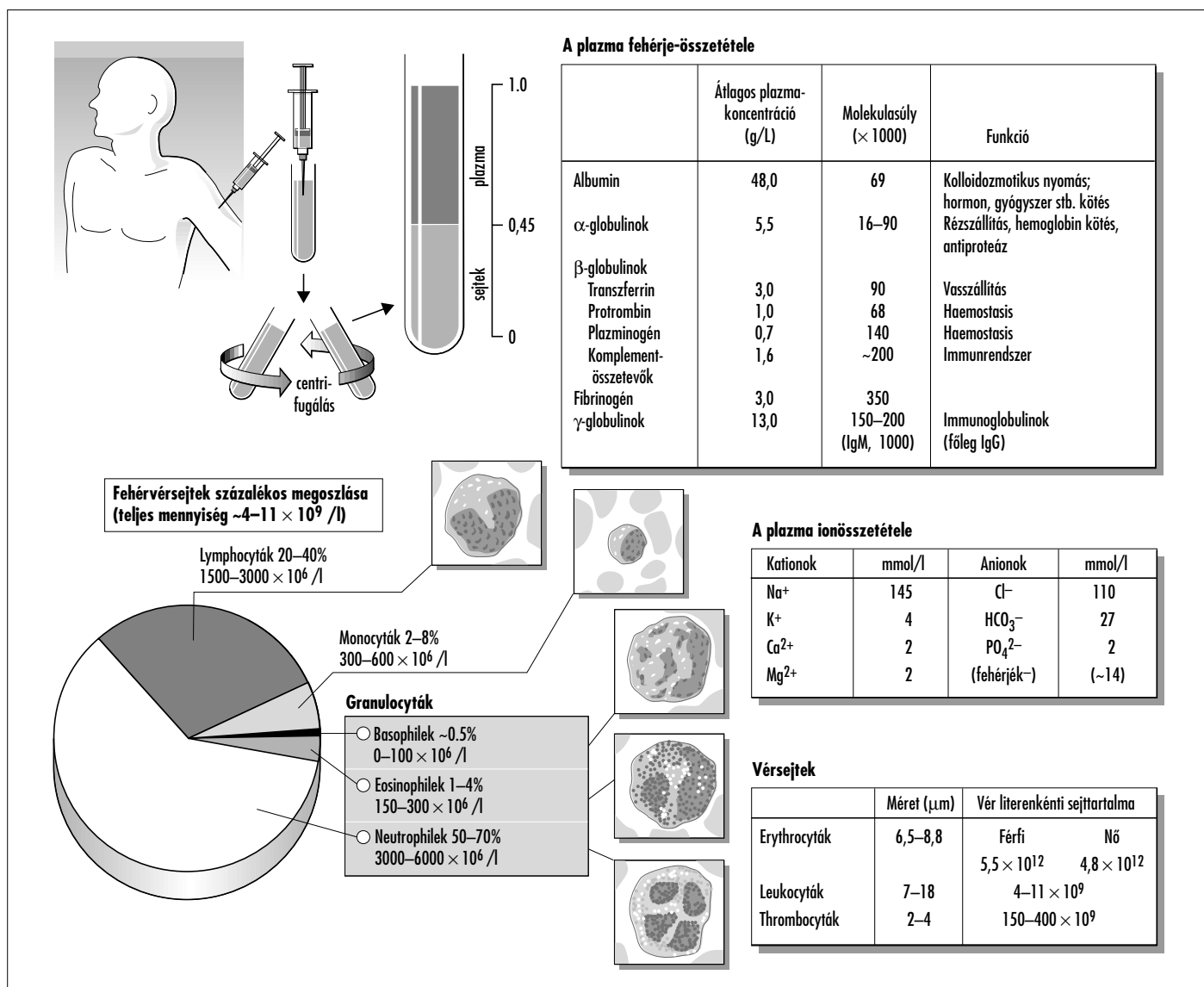
A simaizomsejtek ultrastruktúrája

Az erek simaizom sejtjeinek citoplazmája vékony **aktin** és vastag **miozin** filamentumokat tartalmaz (4.1b ábra). Ahelyett, hogy sarcomerekbe rendeződnének, mint a szívizomsejtek, az aktin filamentumok csoportjai nagyjából a sejt hosszengelyével párhuzamosan futván az egyik végükön a citoplazmában lévő megnyúlt **denz testekhez**, valamint a sejtmembrán belfelületén lévő **denz sávokhoz** horgonyozódnak le. A denz testek és denz sávok főleg **dezmin** és **vimentin** fehérjékből álló **intermediér filamentumok** kötegeivel kapcsolódnak egymáshoz, egy a sejt formáját adó belső vázat, a **citoszkeletonot** alkotván. Az aktin filamentumok szabad végei a miozin filamentumokkal fonódnak össze. A miozin kereszthidak úgy rendeződnek, hogy a miozin filamentumok bármely oldalán lévő aktin filamentumok ellenkező irányban húzódnak a kereszthíd ciklusa során (lásd 8. fejezet). Ez a denz testeket egymás felé húzza, a citoszkeleton és ezáltal a sejt rövidebbé és vastagabbá válását okozván. A denz sávok a membránt átívelő **integrin**ekkel kapcsolódnak az extracelluláris mátrixhoz, lehetővé téve az erőkifejtés eloszlását az egész érfalon keresztül.

A **sarcoplasmás reticulum (SR)**, sima endoplasmás reticulumnak is nevezik a sejt térfogatának 2-6%-át foglalja el. Ez a csövekből és lapos zsákokból álló hálózat szétterjed a sejtben és nagy koncentrációban (~50 mmól/L) tartalmaz Ca^{2+} -ot. A SR egyes elemei szorosan megközelítik a sejtmembránt. Számos különböző típusú Ca^{2+} -regulált ioncsatornát és transzportert találtak koncentráltan a plasmolemma ezen területein, melyeknek fontos szerepe lehet a sejt excitációjában.

A sejtmag a sejt központi részén helyezkedik el. Az organelumok, mint a durva endoplasmás reticulum, a Golgi-apparátus és a mitochondriumok főleg a sejtmag körül található.

5. A vér alkotórészei



5.1

A vér elsődleges funkciója az O₂ és az energiaforrások eljuttatása a szövetekhez, valamint a CO₂ és a salakanyagok eltávolítása. A védelmi és immunrendszerek fontos elemeit tartalmazza, fontos a hőszabályozásban emellett hormonokat, illetve egyéb jelző molekulákat szállít a szövetek között. Egy 70 kg-os ember vértérfogata ~ 5500 ml, vagyis a testsúly 8%-a. A vér **plazmából** és **vérszámokból** áll. 100 ml vért lecentrifugálva a sejt üledék, azaz a **sejtes térfogat** (PCV, packed cell volume, haematokrit) férfiaknál normálisan ~ 45 ml (0,45), nőknél kevesebb ($\sim 0,42$).

Plazma

A plazmatérfogat a testsúly $\sim 5\%$ -a. Oldatban lévő ionokból és számos különböző plazmafehérjéből áll. Az alvadás után egy szalmasárga **szérumnak** nevezett folyadék marad, amely csak

annyiban különbözik a plazmától, hogy belőle a fibrinogén és egyéb alvadási faktorok hiányoznak. A plazma **ozmolalitása** ~ 290 mosm/l, főleg az oldott ionoknak és kis diffundáló molekuláknak tulajdoníthatóan (glükóz és urea). Ezek a diffuzibilis molekulák fejtik ki a **krisztalloidozmotikus nyomást**. A fehérjék nem jutnak át könnyen a kapillárisfalra és a plazma **kolloid ozmotikus nyomásáért** (vagy **onkotikus nyomásáért**) felelősek. Az onkotikus nyomás döntő jelentőségű a kapillárisfalra keresztüli folyadékátvitel szempontjából, normálértéke ~ 25 Hgmm. A plazma ozmolalitásának fenntartása létfontosságú a szöveti sejtek térfogatának és a vértérfogat szabályozásában. A megnövekedett krisztalloidozmotikus nyomás a vesék folyadékviszasszívását serkenti és növeli a vértérfogatot. A csökkent kolloidozmotikus nyomás (pl. alacsony plazmaalbumin) mérsékli a folya-

dék visszaszívódását a szövetekből a vérbe, s ez **ödémához** vezet (lásd 20. fejezet).

Ionösszetétel

A Na^+ a leggyakoribb ion a plazmában, a plazma ozmolalitásának, s így a vér térfogatának fő meghatározója. A főbb ionok koncentrációja az ábrán látható, de kisebb mennyiségben más ionok is jelen vannak (pl. nyomelemek). Az ionkoncentrációk változásainak jelentős következményei vannak az excitábilis szövetekre nézve (pl. K^+ , Ca^{2+}). A Na^+ , K^+ és Cl^- a plazmában teljesen disszociáltak, míg a Ca^{2+} és Mg^{2+} részben plazmafehérjékhez kötött, így a szabad koncentrációjuk a teljesnek ~50%-a.

Fehérjék

A normális plazma összfehérje koncentrációja 65-83 g/l; mivel a fehérjék molekulatömege nagymértékben változik, a moláris koncentráció egy közelítő érték. A legtöbb plazmafehérje a γ -globulinok kivételével (lásd lejjebb) a májban szintetizálódik. A fehérjék savként vagy bázisként egyaránt viselkedhetnek az NH_2 és COOH csoportok együttes jelenléte miatt. 7,4-es pH-nál főleg anionos (savas) formában vannak. A H^+ felvételi és leadási képességük azt jelenti, hogy pufferként működnek, habár a plazma pufferkapacitásának csak ~15%-át teszik ki. A plazmafehérjéknek fontos transzport funkciójuk van. Számos hormont (pl. kortizol és tiroxin) és fémeket (pl. vas) kötnék meg, és fontosak sok gyógyszer vérben történő szállításában, amelyeket szintén megkötnék. Következésképpen megváltoztathatják ezen anyagok szabad koncentrációját és így azok biológiai aktivitását.

A plazmafehérjék típusai

A plazmafehérjéket **albumin** (~48 g/l), **globulin** (~25 g/l) és **fibrinogén** (~2-4 g/l) frakciókba soroljuk. A globulinok tovább osztályozhatók, mint α -, β -, γ -globulinok, melyek számos, különböző fehérjét tartalmazhatnak. A β -globulinok tartalmazzák a transzferrint (vasszállítás), a komplement összetevőit (immunrendszer), a protrombint és a plazminogént, amelyek a fibrinogénnel együtt a véralvadásban vesznek részt (lásd 7. fejezet). A legfontosabb γ -globulinok az immunglobulinok.

Vérsejtek

Felnőttben valamennyi vérsejt a **vörös csontvelőben** termelődik, bár magzatban, illetve felnőttben csontvelőkárosodást követően a májban és lépben is képződnek. A csontvelő kis számban tartalmaz **el nem kötelezett őssejteket**, amelyek külön-külön valamennyi sejtvonala irányában **elkötelezett őssejtek**ké differenciálódnak. A főbb sejtípusok átlagos száma az ábrán látható.

Erythrocyták

Az erythrocyták (vörösvérsejtek) a vérben messze a legnagyobb számban előforduló sejtek, koncentrációjuk férfiakban ~ $5,5 \times 10^{12}/l$ (vörösvérsejtszám, RBC). A bennük lévő hemoglobin felelős az O_2 -szállításért és fontos szerepet játszik a sav-bázis egyensúlyban. Az erythrocyták bikonkáv korongok és nem tartalmaznak sejtmagot. Formájuk és rugalmasságuk lehetővé teszi, hogy könnyen deformálódjanak és keresztüljussanak a ka-

pillárisokon. Az erythrocyta szedimentációs ráta (ESR, vörösvérsejt-süllyedés) az a szint, amelyre az alvadásgátló jelenlétében állni hagyott vérből a sejtek kiülepednek. Ez emelkedett, amikor a sejtek összeállnak (*pénztekercsképződés*), terhesség idején és gyulladásos betegségekben. Alacsony plazma fibrinogén esetén a süllyedés csökkent. Az erythrocyták normál térfogata 85 fl ($85 \times 10^{-15}l$; átlagos vörösvérsejt-térfogat, MCV) és ~30 pg a hemoglobin tartalmuk ($30 \times 10^{-12}g$; átlagos vörösvérsejt-hemoglobin, MCH). Az átlagos vörösvérsejt-hemoglobinkoncentráció (MCHC) így körülbelül 350 g/l. A vér literenként átlagosan 160 g (férfiak) és 140 g (nők) hemoglobint tartalmaz. Az erythrocyták átlagos élettartama 120 nap. Képződésüket (erythropoiesis) és az erythrocyták betegségeit a 6. fejezetben tárgyaljuk.

$$MCV = \frac{PCV}{RCC}; MCH = \frac{Hb}{RCC}; MCHC = \frac{MCH}{MCV} \text{ vagy } \frac{Hb}{PCV}$$

Leukocyták (fehérvérsejtek)

A leukocyták a szervezetet védik a fertőzésekkel. A normális teljes számuk felnőttben $4-11 \times 10^9/l$, bár jelentős eltérések is előfordulhatnak. Újszülöttnél a számuk ~ $20 \times 10^9/l$. Három fő típusuk van jelen a vérben: **granulocyták**, **lymphocyták** és **monocyták**. A granulocyták tovább osztályozhatóak semlegesen festődő granulomákat tartalmazó **neutrophilekre**, savanyúan festődő granulomákat tartalmazó **eosinophilekre** és bázikusan festődő granulomákat tartalmazó **basophilekre**. Valamennyien a gyulladásos válaszban vesznek részt és belőlük gyulladásos mediátorok szabadulnak fel.

A neutrophilek a fertőzés területére vándorolnak (**kemotaxis**) és a baktériumokat **fagocitózissal** semmisítik meg. Nagyon rövid, ~6 órányi féléletidejük van. Az eosinophilek kevésbé mozgékonyak és a nagyobb paraziták ellen hatékonyak. Számuk emelkedett allergiás betegségekben. A basophilek hisztamint és heparint tartalmaznak és a szöveti **hízósejtekre** hasonlítanak.

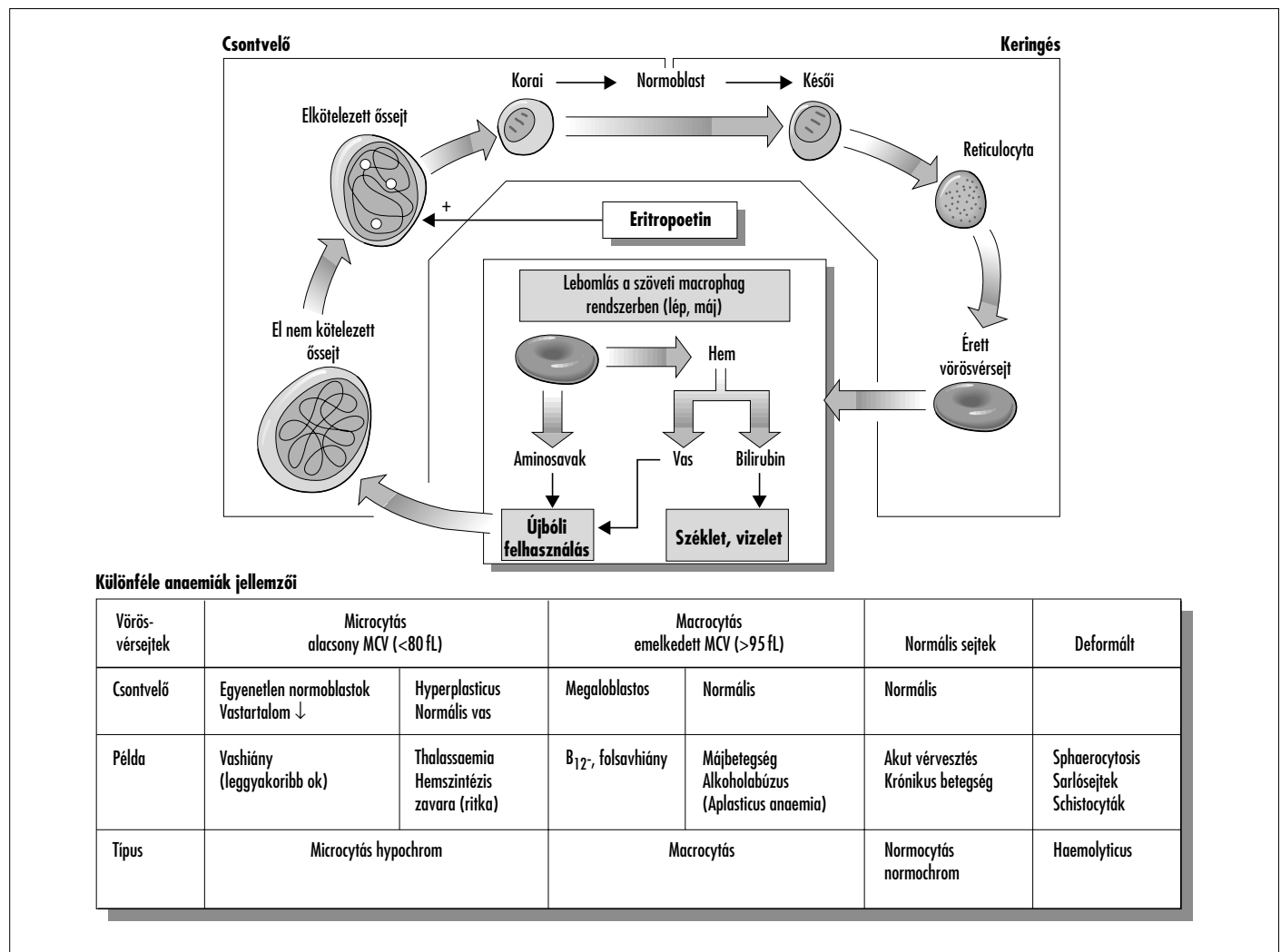
A **lymphocyták** a csontvelőből származnak, de a keringésbe való visszatérésük előtt a nyirokcsomókban, a lépben és a thymusban érnek meg. Többségük a nyirokrendszerben marad. Az **immunrendszer** kritikus alkotóelemei és immunglobulinokat (antitesteket) termelnek.

A **monocyták**nak áttetsző citoplazmájuk van és a granulocytákénál nagyobbak. Csontvelői érésük után kb. 72 órát keringenek a vérben, mielőtt kilépnek a szövetekbe és **macrophagokká** alakulnak, kialakítván a **reticuloendothelialis rendszert** a májban, a lépben és a nyirokcsomókban.

Thrombocyták

A **thrombocyták** a csontvelőben a megakaryocytaiból kialakuló kis (kb. 3 μm) hólyagszerű képletek. Dense granulomákat, microtubulusokat és lisosomákat tartalmaznak és ADP, illetve kollagén receptorokkal rendelkeznek. A granulomok szerotont (5-HT) és ADP-t tartalmaznak. Fontos szerepük van a **haemostasisban** (lásd 7. fejezet). A thrombocyták élettartama kb. 4 nap.

6. Az erythropoiesis, a hemoglobin és az anaemia



6.1

Az **erythropoiesis** új vörösvérsejtek (**erythrocyták**) képzését jelenti. Az **anaemia** bármely olyan állapot, melyben csökkent a vér hemoglobintartalma, mely a vér károsodott O₂-szállító képességét eredményezi. Néhány anaemia rendellenes hemoglobinnal társul.

Erythropoiesis

A vörösvérsejtek a felnőtt csontvelőjében és a magzat májában, lépében lévő **elkötelezett őssejt**ekből származnak. Felnőttek esetében a csontvelő károsodása a májban és a lépben is eredményezhet vörösvérsejtképzést. Az **elkötelezett őssejt**ek **erythroblasttá** (**korai normoblast**) differenciálódnak, melyek viszonylag nagyok (kb. 15 μm) és maggal rendelkeznek.

A differenciálódás során a sejtek zsugorodnak, hemoglobin képződik, a **késői normoblastokban** a mag széttöredezik és eltűnik. A fiatal vörösvérsejt megfestve hálózatos szerkezetet mutat ezért **reticulocytának** nevezik. Amint a sejt öregszik, a hálózat eltűnik és felveszi a jellegzetes biconkáv alakot. Normálisan

a keringő vörösvérsejtek 1-2%-a reticulocyták. Ez nő fokozott erythropoiesis esetén, melyet például emelkedett **eritropoetin** szint okoz. Naponta kb. 2×10^{11} vörösvérsejt képződik a csontvelőben.

Az **eritropoetin** egy glikoprotein hormon, mely felnőttekben főleg a vesében termelődik. Magzatban fő forrása a máj. Az eritropoetin emeli az **elkötelezett őssejt**ek számát, valamint elősegíti a vörösvérsejtképzést. Az eritropoetinképzés növelését eredményező kulcsinger a hypoxia. A tengerszint feletti nagyobb magasság és a krónikus légzőszervi megbetegedés a vér pO₂-t csökkenti, emiatt a vörösvérsejtszám (**polycythaemia**) és a hematokrit jelentősen emelkedik. Vesebetegségben, krónikus gyulladás és májcirrhosis esetén csökkenhet az eritropoetinszint, mely anaemiához vezet.

A vörösvérsejteket kb. 120 nap elteltével a májban és a lépben lévő **macrophagok** pusztítják el. A lép elkülöníti és eltávolítja a sérült vörösvérsejteket is. A hem csoport lehasad a hemoglobinnal és **biliverdinné**, majd **bilirubinná** alakul. A vas a

transzferrin, egy vasszállító fehérje segítségével kerül ismételt felhasználásra, vagy **ferritinként** tárolódik. A bilirubin egy sárgásbarna vegyület, mely az epével választódik ki. Fokozott hemoglobinlebomlás több bilirubint eredményez, mely a szöveteket elszínezi (**sárgaság**).

Hemoglobin

A **hemoglobin** négy alegységből áll, mindegyik egy polipeptid **globinláncot** és egy vastartalmú porfirint, **hemet** tartalmaz. A hem szukcinilsavból és glicinből képződik és egy **ferro** (Fe^{2+}) vasatomot tartalmaz. Ebből következik, hogy egy molekula hemoglobin 4 vasatommal rendelkezik és négy O_2 -molekulát köt meg. A globinláncoknak megfelelően számos különféle típusú hemoglobin létezik. A hem rész állandó. A felnőttek hemoglobinja (HbA) két α és két β -láncot tartalmaz. A magzati hemoglobinban (HbF) a két β -lánc helyén két γ -lánc található melynek nagy az affinitása az O_2 -hez. Rendellenes hemoglobinok okozzák a haemoglobinopathiák különböző formáit.

A haemoglobinopathiák közül a **sarlósejtes anaemia** a legfontosabb, amely a fekete populáció 10%-ában fordul elő. Oka, hogy a β -láncban az egyik glutaminsavat valin helyettesíti; az így képződő hemoglobin a HbS. Alacsony pO_2 -nél a HbS gélle alakul, a vörösvérsejt deformációját (*sarló alak*) okozva. A sejt kevésbé flexibilis, fragmentációra hajlamos és nagyobb arányú macrophagok okozta vörösvérsejt-pusztulás észlelhető. A HbS a mendeli szabályoknak megfelelően öröklődik. Heterozigóták, kevesebb mint 40% HbS-tartalommal általában tünetmentesek (**sarlósejtes jelleg**). A több mint 70% HbS-sel rendelkező homozigótáknál viszont kilakul a klasszikus **sarlósejtes anaemia**. Akut fájdalmas epizódok észlelhetők, amelyek érelzáródásoknak, vörösvérsejt-májban és lépben történő sequestratiójának tulajdoníthatók, és gyakran alakulnak ki lábszárfekélyek.

A **thalassaemiát** vagy az α , vagy a β -láncok szintézisének zavara okozza. Számos gén érintett. β -thalassaemiában vagy kevesebb vagy egyáltalán nincs β -lánc. Így az α -láncok a γ -(HbF), vagy δ -láncokkal (HbA²) kapcsolódnak. Thalassaemia majorban (súlyos thalassaemia) magas a (HbA₂), valamint a (HbF) szint, az anaemia súlyos. A máj és a lép megnagyobbodott, a csontok megnagyobbodása jellegzetes arcvonásokat eredményez. Rendszeres a transzfúziós igény, amely vastültetéshez vezet. A heterozigóta β -thalassaemia minor tünetet nem okoz, bár a HgA-szint emelkedett és a vörösvérsejt **microcytaerek**, **hypochromok**, azaz az **átlagos sejtterfogat** (MCV), az **átlagos hemoglobintartalom** (MCH) és az **átlagos hemoglobinkoncentráció** (MCHC) csökkent. α -thalassaemiában kevesebb vagy nincs α -lánc. Az utóbbi esetben a hemhez 4 γ -lánc kapcsolódik (Hb Barts), de nem köt O_2 -t. Az újszülötteknek hatalmas lépük és májuk van, valamint oedémásak (**hydrops foetalis**), és nem maradnak életben. Ha néhány α -lánc jelen van, a beteg megéri a felnőttkort, mivel képes lehet valamennyi HbH (négy β -lánc) képzésre; ezek kicsapódnak a vörösvérsejtben, melyek a lépben elpusztulnak, így az megnagyobbodik.

Anaemia

Néhány anaemia egyszerűen vérvesztés (vérzés, erős menstruáció), vagy krónikus megbetegedés (pl. fertőzés, daganatok, vese-

elégtelenség) eredménye. Ha a sejteknek egyébként normális az MCV és MCH értéke, ezt az állapotot **normochrom normocytar** anaemiának nevezik.

Az **aplasticus anaemiát** aplasztikus (nem működő) csontvelő eredményezi, mely **pancytopeniát** okoz (csökkent vörös-, fehérvérsejt- és vérlemezkesszám). Ez veszélyes, de ritka állapot. Okozhatják különféle vegyszerek vagy gyógyszerek (főleg daganatellenes szerek), sugárzás, fertőzések (pl. vírushepatitis, tbc) és terhesség, amikor a halálózása 90%-os. Létezik egy ritka örökletes állapot, a **Fanconi-anaemia**, mely az őssejttermelés és -differenciálódás zavarát idézi elő. A klinikai tünetek közé tartozik az anaemia, vérzések és fertőzések. Változó állapot, amely akár spontán remissziót, vagy szakaszos, illetve fokozatos állapotromlást mutathat. Fenntartó kezelésként transzfúziók alkalmazhatók, de hosszútávú kezelésként csontvelő-átültetésre van szükség.

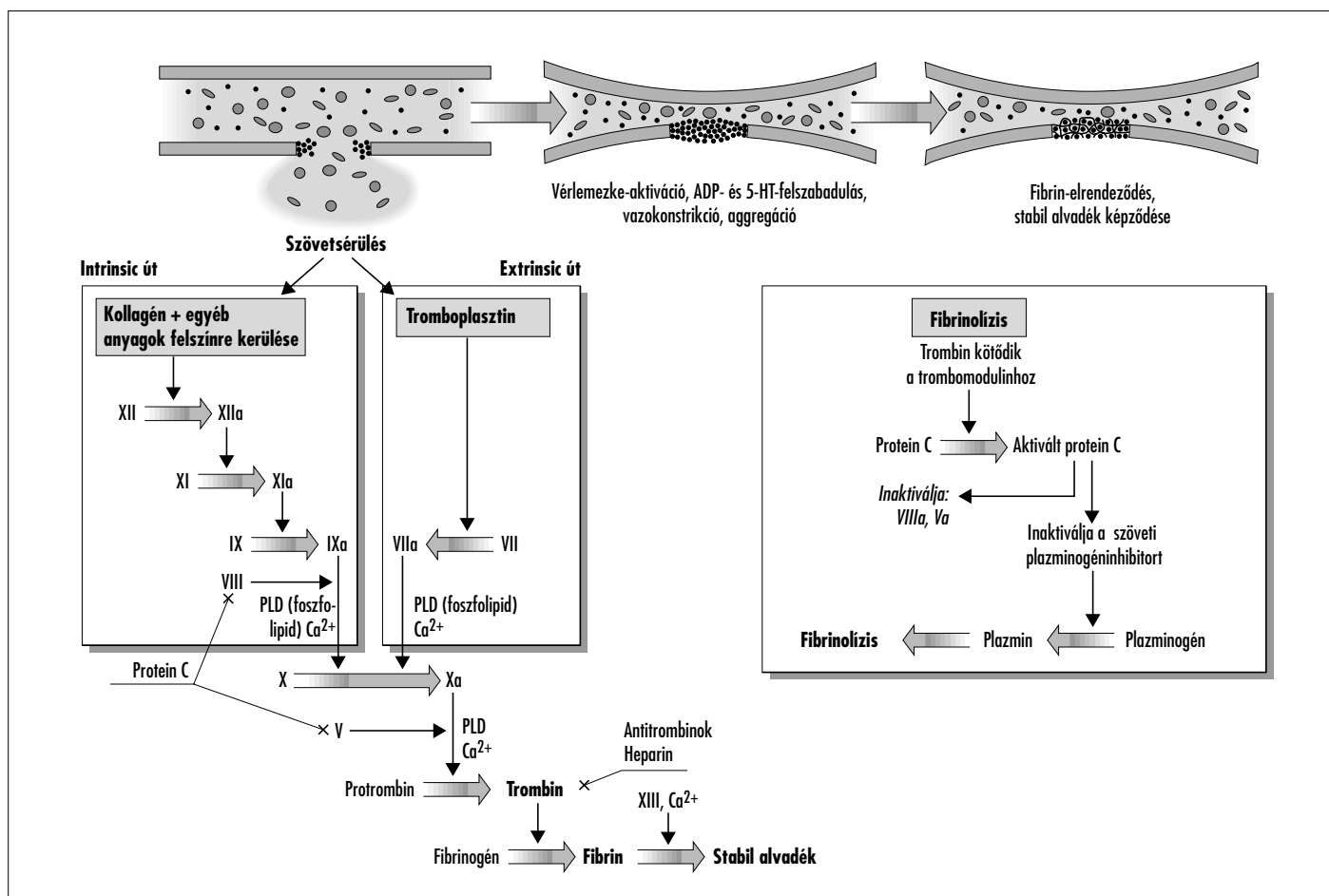
A **haemolyticus anaemia** a vörösvérsejt igen nagy arányú pusztulásának következményeként alakul ki, mely így sárgaságot okoz. Ez inkompatibilis transzfúzióhoz, **újszülött haemolyticus anaemiájához** (lásd 8. fejezet), kóros vörösvérsejt-fragilitáshoz, valamint kóros hemoglobinokhoz és számos egyéb betegséghez – beleértve autoimmun, máj- és örökletes megbetegedéseket – társul.

Örökletes haemolyticus anaemiában (familiaris sphaerocytosis) a vörösvérsejt inkább gömb alakúak, törékenyebbek, és gyorsabban pusztulnak el a lépben. Viszonylag gyakori, 5000 kaukázusi közül egy érintett. A sárgaság általános, de születéskor nem állandó, és akár néhány év múlva is jelentkezhet. A betegeknél fertőzéseket követően aplasticus anaemia fejlődhet ki, valamint a csontvelő fokozott működésének eredményeként kialakuló folsavhiány következtében **megaloblastos anaemia** jelentkezhet. A lépeltávolítás rendszerint javasolt.

Megaloblastos anaemia: a normoblast kifejlődéséhez **B₁₂-vitaminra** (cianokobalamin) és **folsavra** van szükség, melyet rendszerint vassal együtt adnak terhességben. A B₁₂-vitamin- és folsavhiány szokatlanul nagy normoblastok (**megaloblastok**) kialakulásához vezet, melyek **macrocytákká** érnek. Ezekben emelkedett az MCV és az MCH, bár az MCHC normális. A vörösvérsejtszám jelentősen csökkent és a pusztulási arány fokozott. A **folsavhiány** általában hiányos táplálkozással függ össze, különösen idősek és szegények körében. Alkoholizmus gátolja a folsav felhasználását. Néhány antikonvulzív gyógyszer (pl. phenytoin) folsav-antagonista hatású. Az **anaemia perniciosát** a B₁₂-vitamin hiánya okozza, mert felszívódása a bélcsatornából gátolt. A B₁₂-vitamin az ileumon keresztül a gyomornyálkahártya által termelt **intrinsic faktorral** alkotott komplexben szívódik fel. A gyomornyálkahártya károsodása anaemia perniciosát okoz. B₁₂-hiány előfordulhat szigorú diétát tartó vegetáriánusoknál is.

Vashiány: a napi diétás vasigény kicsi, mert a szervezet hatékony újrahasznosító rendszerrel rendelkezik. Ez jelentős vérvesztés esetén nő. A menstruációs vérzés miatt nőkben nagyobb a diétás vasigény, mint férfiakban. Ez az igény emelkedik terhesség alatt. A **vashiány** a hemoglobinképzés károsodását okozza és **microcytar hypochrom** anaemiához vezet.

7. Haemostasis és thrombosis



7.1

Haemostasis

Kezdeti válasz

Az érfal vagy az endothelium sérülésének hatására a kollagén érintkezik a vérrrel. A vérlemezkék a kollagénhez tapadnak és aktiválódnak, **szerootonin** (5-HT) és **ADP** szabadul fel. A 5-HT erős érszűkítő, a helyi erek összehúzódása csökkenti a sérült terület vérellátását. Ez a válasz egy gyors és eredményes módszer a vérvesztés korlátozására, de csak ideiglenesen tartható fenn. Ha az alvadék képződését megakadályozzuk (15 másodpercenként letörölve), a vérzés megszűntéig eltelt idő hatékony mérője ennek a kezdeti válasznak (**vérvési idő**), mely normálisan 2-6 perc.

Véralvadék-képződés

Az aktivált vérlemezkékből származó ADP más vérlemezkéket aktivál, melyek állábakat bocsátanak ki és tapadóssá válnak. Egyre több tapad azokhoz, amelyek a sérült felszínt borítják, létrehozván az alvadást (**thrombocytáaggregáció**). Az alvadék puha **thrombocytadugóvá** növekszik, mely megakadályozza a további vérvesztést. Ezt aztán megerősíti a fibrin, amely a thrombocytákat és vörsejteket összetartja. A fibrinlerakódáshoz

az alvadási faktorok egy összetett kaszkádja szükséges (lásd a 7.1 ábrán, balra lent).

Fibrinlerakódás

A fibrin a **fibrinogénből**, egy oldható plazmafehérjéből alakul ki. A proteáz enzim, a **trombin** hasítja a fibrinogént, tapadós és oldhatatlan **fibrinmonomereket** eredményezve. A **XIII. faktor** és Ca²⁺ jelenlétében a monomerek polimerizálódnak, kialakítva a **stabil alvadékot**. Később a thrombocyták állabainak összehúzódása következtében az alvadék az eredeti méretének ~40%-ára húzódik össze, szívóssá és rugalmasabbá válik. A retrakció a sebszárjak összehúzásával segíti a sebgyógyulást.

A trombin aktiválódása

A trombin nincs jelen a plazmában, de termelődik, ha a **X. faktor** aktiválja a **protrombint**. Ehhez Ca²⁺-ra, **V. faktorra** és foszfolipidekre (PLD) van szükség. Két út vezet X. faktor aktiválásához. Az **extrinsic úton**, a sérült szövetekből **tromboplasztin** szabadul fel; ez **VII. faktoral** együtt közvetlenül aktiválja a X. faktort. Az az idő, amely ahhoz szükséges, hogy a plazmához adott tromboplasztin azt megalvassza (fibrinogén és

Ca²⁺ feleslegében) a **protrombinidő**, normálértéke kb. 14 s. A protrombin idő megnyúlik, ha a protrombin, vagy az V., VII. és X. faktor hiányzik.

Az **intrinsic út** lezajlása percekot vesz igénybe. A **XII. faktort** a szövetsérülést követő kollagén és egyéb anyagok felszínre kerülése aktiválja. *In vitro* negatív töltésű anyag aktiválja (pl. üveg). Az alvadási kaszkád során a X.faktor aktiválódik, ehhez Ca²⁺-ra és foszfolipidekre van szükség (7.1 ábra).

Az **alvadási kaszkád** egy önerősítő folyamat, melynek során egy kis stimulus nagy mennyiségű fibrint eredményez. A kezdeti folyamatok percekot igényelnek, míg a trombin aktiválódása és később a fibrin lerakódása már másodpercek alatt lezajlik. Így, ha a vért üvegbe helyezzük, van egy 5-10 perces késés, mielőtt az alvadék hirtelen kialakul (**alvadási idő**). Az alvadék gyors kialakulása fontos a haemostasis szempontjából. **Haemophilia** esetén az alvadék lassan alakul ki és hatástalan.

Az alvadék feloldódása és az alvadás inhibitorai

Az alvadékat a fibrin lebomlása (**fibrinolízis**) semmisíti meg. A fibrint a **plazmin** bontja le. Ez a plazmában a **plazminogénből** alakul ki a trombin és a **plazminogénaktivátorok** által. A fibrinolízis az alvadásnál jóval lassabb. Plazminogén aktivátorok a sérült szövetekből szabadulnak fel, s magukban foglalják az **urokinázt**.

Fontos, hogy az alvadékok nem megfelelő helyeken ne alakuljanak ki. A keringő proteázinhibitorok (**antitrombinok**) gátolják a thrombint és az egyéb faktorokat. A **heparin** a **hízósejtekből** származó szulfatált poliszacharid, amely az antitrombin III-mal egyesülve egy hatékony trombininhibitor. Az endotheliumból származó **prosztaciklinek** és a **nitrogén-oxid** csökkentik a thrombocytáaggregációt. Az endothelsejtek **trombomodulint** termelnek, amely megköti a trombint. Ez a komplex aktiválja a **protein C-t**, amely a kofaktorával, a **protein S-sel** inaktiválja az V-ös és VIII-as faktort. A protein C egy plazminogénaktivátor-inhibitor is inaktivál, így elősegíti a fibrinolízist.

A haemostasis hibái

Számos örökletes **haemophilia** létezik, melyeket az alvadási faktorok hiánya okoz. Az **alvadási idő** megnyúlt, de a **vérzési idő** normális. A leggyakoribb a **haemophilia A**, ahol a VIII. faktor hiányzik. Nemhez kötöten öröklődik, és a férfiakat érinti. A **Christmas-betegség** a IX. faktor hiánya. A májnak szüksége van **K-vitaminra** a protrombin, valamint a VII., IX., és X. faktor termeléséhez. K-vitaminhoz a szervezet a bélbaktériumokból és az ételből jut hozzá. A zsírfelszívódás rendellenességei K-vitamin-hiányt és tökéletlen alvadást okozhatnak, ilyenkor a protrombin-idő megnyúlt. A **purpura** a bőr és nyálkahártyák sérülékenységével és spontán vérzéseivel kapcsolatos. A tökéletlen haemostaticus vazokonstrikció okozhatja, a vérzési idő ilyenkor megnyúlt. A purpurák néhány típusa a vérlemezkék csökkent termelődésével kapcsolatos (**thrombocytopenia**). Az alvadási idő esetleg csak enyhén nyúlt meg, de az alvadék puha és nem retrahálódik, ezáltal kevésbé hatékony.

Thrombosis

A thrombosis a haemostasis nem megfelelő aktiválódása, amely véralvadék (**thrombus**) kialakulását eredményezi egy éren be-

lül. Ez záródást okozhat, mely egy kritikus artéria esetében veszélyes (pl. coronariák, cerebralis artériák). A vénás thrombusok legfőbb veszélye az **embolisatio**, amikor azok leszakadván a keringésben máshova eljutnak. Ez **tüdőembóliát** okozhat, amely gyakori halálok.

Három fő tényező hajlamosít thrombosisra, melyeket **Virchow-triász**ként említenek. Ezek: (i) **endotheliumkárosodás**; (ii) **csökkent, vagy turbulens véráramlás**; és (iii) **hiperkoagulabilitás**. Az (i) az artériás thrombusok legfontosabb oka, míg a (ii) és a (iii) fontosabb a vénás alvadékok képződésében. Az endothelium károsodása egyéb ok nélkül is véralvadék kialakulásához vezethet. A **myocardialis infarktus** okozta **endocardium-sérülés** gyakran kamrai thrombus képződéshez vezet. Az **atheromatosus plakkok** is thrombosisra hajlamosítanak. Turbulens véráramlás vagy hemodinamikai igénybevétel (pl. hipertensio) endothelsérülést okozhat. A csökkent véráramlás (**stasis**) egyrészt a vénás thrombosisok kialakulásának egyik legfőbb oka, másrészt az atrioventricularis (AV) billentyű stenosisát követően gyakran kialakuló **pitvari** thrombusokért is felelős (lásd 48. fejezet). A pangás lehetővé teszi, hogy a thrombocyták érintkezzenek az érfallal valamint az aktivált alvadási faktorok felgyűljenek, mivel a friss vér nem mossa ki azokat. Ez akadálytalan thrombusképződéshez vezethet.

Hiperkoagulabilitás számos veleszületett és szerzett betegségben előfordulhat. A magas vérlemezkeszám (**thrombocytosis**) fokozza a thrombosis valószínűségét. Thrombosis származhat az V-faktor hibájából (**Leiden-mutáció**), amely megakadályozza a protein C általi inaktivációját. A Leiden-mutáció az orális fogamzásgátlók thrombosisra elősegítő hatásának rizikófaktora. Ez egy rizikófaktor orális contraceptívumok szedése esetén. A protein C-, protein S- és az antitrombin III-hiány szintén fontos a thrombosis elősegítésében.

Az egyszer kialakult thrombus változhat. A fibrinolízis annak feloldódását, még több fibrin és vérlemezke felhalmozódása a thrombus **propagációját** okozhatja. Ha a thrombus nem oldódik fel, idővel endothel- és simaizomsejtek áraszthatják el és fibrotikus átalakuláson megy keresztül (**szervülés**). Csatornák alakulhatnak ki a thrombuson keresztül (**rekanalizáció**), lehetővé téve újra a véráramlást. Végezetül a thrombus beolvadhat az érfalba.

Antikoagulánsok

Az alvadási folyamat számos pontja Ca²⁺-ot igényel. A vérhez tároláskor a Ca²⁺-ot megkötő **kelátképző anyagok** keverhetők. Ilyen például a citrát, az oxalát és az EDTA. *In vivo* **antikoaguláns terápia**hoz egyéb anyagokat használunk. A **heparin** gyorsan hat és hatása néhány óráig tart. A **K-vitamin antagonisták**, mint a **warfarin** és a dicumarol, a protrombin termelődését gátolják és csak *in vivo* hatékonyak. Hatásuk lassan alakul ki, de ha kialakult, elhagyásuk után is napokon keresztül megmarad. Kisdózisú aspirin gátolja a thrombocytáaggregációt a ciklooxigenáz gátlása révén, megváltoztatván az egyensúlyt a prosztaciklin és a thrombocytáaktivációt okozó thromboxán A₂ között. Az antikoaguláns terápia a 39. és 41. fejezetben tárgyaljuk.

8. Vércsoportok és transfúziók

(a) Vörösvérsejt-agglutináció inkompatibilis plazmában

O-s sejtek
A-s plazmában

A-s sejtek
O-s plazmában

(b) ABO-fenotípusok

Vércsoportok	Agglutinogének	Agglutininek
AB	A és B	Nincs
A	A	Anti-B
B	B	Anti-A
O	Nincs	Anti-A és Anti-B

(d) Az egyes rasszok ABO-vércsoport típusainak viszonylagos eloszlása

Vércsoport	Kaukázusi	Ázsiai	Afro-karibi	Bennszülött amerikai
A	41%	28%	28%	3%
B	10%	23%	20%	—
AB	4%	13%	5%	—
O	45%	36%	47%	97%

(c) Biztonságos transfúzió?

Recipiens	A	B	Donor AB	O általános donor
A	igen	nem	nem	igen
B	nem	igen	nem	igen
AB (általános recipiens)	igen	igen	igen	igen
O	nem	nem	nem	igen

(e) Rh-vércsoporteloszlás (kaukázusiak)

Csoport	Populáción belüli megoszlás	Genotípus szerinti megoszlás
RH –	85%	35% DD 48% Dd 2% egyéb + D
RH +	15%	

8.1

Vércsoportok

Ha különböző egyénektől származó vérmintákat egymással összekeverünk, bizonyos keveredések eredményeként a vörösvérsejtek egymással összezsapzódhatnak (8.1a ábra). Ezt **agglutinációnak** nevezik, mely inkompatibilis vércsoportok esetén alakul ki. Akkor fordul elő, ha a vörösvérsejtmembrán felszínén elhelyezkedő antigének (**agglutinogének**) a plazmában megtalálható specifikus antitestekkel (**agglutininekkel**) reagálnak. Ha az antitestek mennyisége (vagy **títere**) elég magas, a különböző vörösvérsejtek felszínén lévő antigénekhez kötődnek és egymáshoz tapasztyák a sejteket, melyek később megrepednek (**hemolizálnak**). Ha ez vérátömlést követően történik, anaemiához és egyéb súlyos szövődményekhez vezethet. A legfontosabb vércsoportok az **AB0-rendszer** és az **Rh-(Rhesus)** csoportok.

Az AB0-rendszer

Az **AB0-rendszer** 4 vércsoport alkotja: A, B, AB és O. A vércsoport pontos meghatározása a vörösvérsejteken levő két antigén, az A és B, valamint a plazmában a nekik megfelelő α - és β -antitestek jelenléte vagy hiánya alapján történik (8.1b ábra). A vörösvérsejteken levő A- és B-antigének általában glikolipidek, melyek terminálisan elhelyezkedő cukormolekulájukban

különböznek. Az antigének más szövetek glikoproteinjeiként is megtalálhatók, beleértve a nyálmirigyeket, hasnyálmirigyet, tüdőt és heréket, valamint a nyálat és az ondót is.

Az A-vércsoport A-antigént és β -antitestet, a B-vércsoport B-antigént és α -antitestet tartalmaz. Az AB vércsoport mind az A, mind a B antigént tartalmazza, de egy antitestet sem. A O-vércsoport egy antigént sem, de mind az α - mind a β -antitestet tartalmazza. Ebből következik, hogy B-vércsoportú embernek nem adható A-vércsoportú vér és fordítva, mert a recipiensben az antitestek reagálnak a donor vörösvérsejtek nekik megfelelő antigénjeivel és agglutinációt okoznak (8.1c ábra). Mivel az AB-vércsoportú emberek plazmája sem α sem β -antitestet nem tartalmaz, ők bármilyen vércsoportú vérrel transfundálhatók és **általános recienseknek** nevezik őket. O-s vörösvérsejtek semmilyen antigént sem hordoznak, ezért bármilyen betegnek adható. A O-vércsoportú embereket ezért **általános donoroknak** nevezik. Bár a O-vércsoport mindkét antitestet tartalmazza, ez általában figyelmen kívül hagyható, mert a vérátömléstés során felhígul, valamint a recipiens plazma szabad antigénjeihez kötődik és semlegesítődik. Ha nagy mennyiségű, vagy ismételt transfúziókra van szükség, megegyező vércsoportú vér használható.

Az ABO-vércsoportok öröklődése

Az A- és B-antigének expressziója genetikailag meghatározott. Az A és B allelomorf tulajdonságok (alternatív géntípusok) dominánsak, a 0 recesszív. Ezért mind az A0 (**heterozigóta**) mind az AA (**homozigóta**) genotípushoz A-fenotípus tartozik. Az AB-genotípus mindkét antigént termeli ennélfogva a vércsoport AB. Az egyes vércsoportok aránya a rassz szerint változik (8.1d ábra), bár a 0-vércsoport a leggyakoribb (35-40%). Belsőszülött amerikaiak csaknem kizárólag 0-vércsoportúak.

Rh-csoportok

A populáció kb. 85%-ának a vörösvérsejt membránján megtalálható a D-antigén (8.1e ábra). Ezeket az embereket Rh+ (Rhesus pozitív)-nak nevezzük, míg akiknél az antigén hiányzik, Rh-negatívnak. (Rh-). Az ABO antigénektől eltérően a D-antigén nem található meg más szervekben. A D-antigén antitestje (**anti-D-agglutinin**) normálisan nem található meg az Rh-negatív egyének plazmájában, de viszonylag kis mennyiségű Rh-pozitív vér bevitelére szenzitizációt, majd azután antitesttermelődést eredményez. Ez bekövetkezhet vérátömlesztésnél, vagy ha az Rh-negatív anyának Rh-pozitív gyermeke van és a magzati vörösvérsejtek a szülés alatt az anyai keringésbe kerülnek. Néha a magzati sejtek már a terhesség alatt átjuthatnak a placentán.

Az Rh-csoportok öröklődése

A D-antigénnek megfelelő gént D-nek nevezik, és dominánsan öröklődik. Ha D nincs jelen a kromoszómán, helyét d-nek nevezett D allelomorf foglalja el, ez recesszív. D szempontjából homozigóta és heterozigóta egyének Rh-pozitívak. A populáció kb. 50%-a heterozigóta D és kb. 35%-a homozigóta. A Rh-csoport típusát rutinszerűen meghatározzák a leendő szülőkben, hogy megállapítsák a **haemolitikus betegség** kialakulásának valószínűségét az utódokban.

Az újszülött hemolitikus betegsége

A legtöbb terhesség Rh-negatív anya és Rh-pozitív magzat esetén normális, de néhány esetben létrejöhét súlyos reakció. Az anyai vérben levő anti-D-antitestek átjuthatnak a placentán és agglutinálhatják a D-antigént expresszáló magzati vörösvérsejteket. Rh-pozitív magzattal való első terhesség idején általában túl alacsony az antitesttiter, s így következmény nélküli, de a következő terhességekben, vagy ha az anya már előzetesen szenzitizálódott Rh+ vérrel, az antitest titer veszélyesen emelkedhet. A magzati vörösvérsejtek agglutinációja és a következményes haemolízis anaémiát és egyéb szövődeményeket eredményezhet. Ez az **újszülött hemolitikus betegségeként** vagy **erythroblastosis foetalisként** ismert. A kiáramló hemoglobin bilirubinra bomlik, mely **icterust** (a szövetek sárga elszíneződését) okoz. Ha az agglutináció és az anaemia súlyos fokú, a magzat súlyosan icterusos és nagymértékben ödémás (**hydrops foetalis**) és gyakran *in utero*, vagy röviddel a szülést követően meghal.

Megelőzés és kezelés: a megelőzően nem szenzitizálódott anya szenzitizációja megelőzhető a születést követő anti-D immunoglobulin terápiával. Ez elpusztítja az anyai keringésben levő összes Rh-pozitív vörösvérsejtet, mielőtt az anyai szenzitizáció bekövetkezhetne. Ha a magzat vagy az újszülött haemolitikus betegsége egyértelmű, az Rh-pozitív vér rögtön a szülést követően kicserélhető Rh-negatív vérrel. Mire az újszülött saját Rh-pozitív vörösvérsejtjei újraképződnek, az anyai anti-D-antitestek mennyisége veszélytelen szintre csökken. Sárgaságban általánosan használt kezelés a fototerápia, mely a bilirubint átalakítja egy sokkal gyorsabban eliminálódó vegyületté.

Egyéb vércsoportok

Bár léteznek más vércsoportok, ezek csekély klinikai jelentőséggel bírnak, mivel emberekben ritkán termelődnek antitestek a megfelelő antigének ellen. Azonban törvényszéki orvostani helyzetekben jelentőséggel bírhatnak, pl. apaság meghatározása esetén. Egy példa az MN-csoport, mely két gén terméke (M és N). Ebből következően az egyed lehet MM, MN vagy NN, mind egyik genom egy szülőtől származik. Mint más csoportoknál, a megfelelő szülők génanalízise csak azt képes meghatározni, hogy a férfi *nem* az apa.

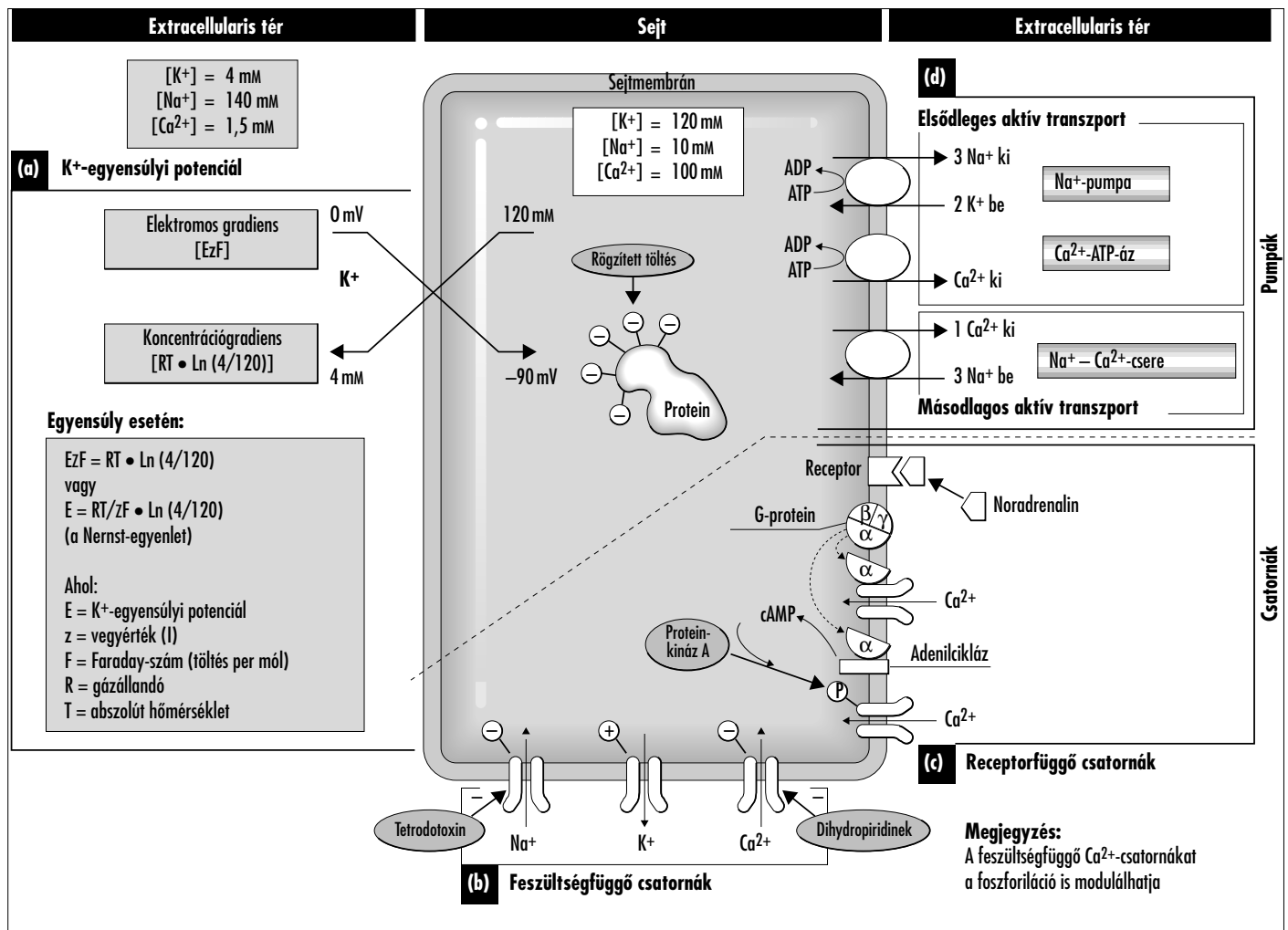
Inkompatibilis transzfúziók hatásai

Ha a transzfúziót kapó plazmája szignifikáns titerű α -, β -, vagy anti-D-antitesteket tartalmaz, a megfelelő antigéneket hordozó donor vörösvérsejtek gyorsan agglutinálódnak és hemolizálódnak (**hemolitikus transzfúziós reakció**). Ha a következményes bilirubin felszaporodás kellően nagymértékű, kifejlődik a **hemolitikus icterus**. Súlyos esetben veseelégtelenség alakulhat ki. A donor vérben levő antitestek ritkán okoznak gondot, mert felhígulnak és eltűnnek a recipiensben.

Vértárolás

A transzfúzióra szánt vért 4°C -on alvadásgátló anyag, pl. citrát jelenlétében – mely kelátot képez a Ca^{2+} -mal – tárolják (lásd 7. fejezet). Ilyen körülmények ellenére is tönkremehetnek a vörösvérsejtek, bár glükóz jelenlétében, mely anyagcsere-szubsztrátként szolgál, sokkal tovább eltarthatók. A sejtmembrán Na^{+} -pumpája hidegben sokkal lassabban működik, ennek eredményeként Na^{+} áramlik a sejtbe és K^{+} távozik. Ennek hatására víz áramlik a sejtbe, mely ezáltal megduzzad és gömbölyűbbé válik. Hosszantartó tárolás során a sejtek törékenyebbek lesznek és könnyen **hemolizálódnak** (fragmentálódnak). Sem a fehérvérsejtek, sem a vérlemezkék nem tűrik jól a tárolást és már a transzfúziót követő egy napon belül eltűnnek a keringésből. A vérbankok normálisan eltávolítják a donor összes agglutininjét (antitesteket), bár kis mennyiségű vérátömlesztésnél veszélytelenné válva kellően felhígulnának. Jelenleg nagyon ügyelnek a potenciális donorok vérrel átvihető betegségeinek szűrésére (pl. hepatitis, HIV).

9. Membránpotenciál, ioncsatornák és ionpumpák



9.1

A sejtmembrán kettős lipid rétegből áll, amely eredendően kevésbé átteresztő töltéssel rendelkező ionok számára. Azonban számos különféle, a kettős réteget áthidaló struktúra létezik, amelyeken keresztül ionok léphetnek be a sejtbe, illetve hagyhatják el azt. Az **ioncsatornák** bizonyos ionok **passzív** mozgását teszik lehetővé, mintegy nyíláson keresztül. Ezzel ellentétben az **ionpumpák** energiát felhasználva **aktívan transzportálják** az ionokat a membránon keresztül, általában a koncentrációgrádienssel szemben. Az ioncsatornák és ionpumpák alapvetőek a sejt működéséhez. Szabályozzák a sejtmembránon keresztüli iongradienseket és meghatározzák a membránpotenciált.

A nyugalmi membránpotenciál

Nyugalomban a legtöbb aktív ioncsatorna szelektív K⁺-csatorna, így a membrán a K⁺ részére átjárhatóbb, mint egyéb ionok számára. Az ilyen tulajdonságú membránokat **szemipermeábilisnak** nevezzük. A sejtek nagy negatív töltésű molekulákat tartalmaznak (pl. fehérjék), amelyek nem tudnak átjutni a membránon. A rögzített negatív töltések pozitívan töltött ionokat vonzanak.

Mivel a membrán K⁺ számára átjárhatóbb, ez a K⁺ sejtben belüli felgyülemeléséhez vezet. Azonban a K⁺-ot a sejtbe vonzó **elektromos** erőt a megnövekedett **koncentrációgradiens** ellensúlyozza, amely inkább kihajtja a K⁺-ot a sejtből. Egyensúly alakul ki, amikor ez a két ellentétes erő pontosan kiegyenlíti egymást. Szívizomsejtekben ez akkor alakul ki, amikor az intracelluláris [K⁺] ~120 mM, míg az extracelluláris [K⁺] ~4 mM. A koncentrációgradiens ellentétes hatása azt jelenti, hogy kissé kevesebb pozitív töltés (ebben az esetben K-ion) lép be a sejtbe, mint amennyi negatív töltés (pl. fehérjék) van a sejtben belül. Következésképpen a sejt belseje negatív töltésű a külső térhez képest (**töltés szeparáció**) és végeredményként egy membránon keresztüli potenciál alakul ki. Ha a membrán csak K⁺ számára lenne átjárható, az egyensúlyi potenciált teljes mértékben a K⁺ membránon keresztüli koncentrációgradiens határozná meg. Ez a **K⁺ egyensúlyi potenciálja** és a **Nernst-egyenletből** számolható ki (9.1a ábra).

Az aktuális **nyugalmi membránpotenciál** (resting membrane potential, RMP) kevésbé negatív, mint a teoretikus K⁺ egyensúlyi potenciál. Ez azért van így, mert egyéb ionok (pl.

Na⁺) szintén átjuthatnak a membránon, bár a membrán átteresztőképessége ezen ionok részére jóval kisebb, mint a K⁺ számára. A K⁺-tól eltérően, a Na⁺-koncentráció gradiense távol van az egyensúlytól a **Na⁺-K⁺-pumpa** működésének eredményeként (Na⁺-K⁺ ATP-áz). Ez a pompa három Na-iont pumpál ki a sejt-ből két K-iont sejtbe jutásáért cserébe, ATP-t használva energiaforrásként. Ennek eredményeként az intracelluláris [Na⁺] alacsony (~10 mM), még akkor is, ha az extracelluláris [Na⁺] magas (~140 mM). A Na⁺ egyensúlyi potenciálja (az a potenciál, amelyen az elektromos és koncentráció gradiens erői pontosan egyensúlyban vannak) következképpen erősen pozitív (> +65 mV).

Egy kamrai szívizomsejt nyugalmi membránpotenciálja hozzávetőlegesen -90 mV, közel a K⁺ egyensúlyi potenciáljához. Ez Na-ionokat vonz a sejtbe. Bár ez a befelé ható elektromos vonzás a K⁺ esetében egyensúlyban van a *kifelé* ható koncentráció gradienssel (lásd feljebb), a Na⁺ befelé ható koncentráció gradiense a Na⁺-pumpának tulajdonítható. Így mind a koncentráció, mind az elektromos erők *befelé* vonzák a Na⁺-ot a sejtbe és az **elektrokémiai gradiens** (a koncentráció és az elektromos erők eredő hatása) befelé irányul. A sejtbe aktuálisan belépő Na⁺ mennyiségét a Na⁺ számára alacsony membránpermeabilitás és a Na⁺-ot folyamatosan kipumpáló Na⁺-pumpa korlátozza. A Ca²⁺ esetében az egyensúlyi helyzet egyértelmű, mivel a Ca²⁺-koncentráció gradiense nyugalomban sejtben kívül ~1,5 mM, sejtben belül ~100 nM. A Na⁺ kismértékű beszívargása a sejtbe egy befelé irányuló **hátteráramot (I_b)** és enyhe depolarizációt okoz, így a nyugalmi membránpotenciál kevésbé negatív, mint a K⁺ egyensúlyi potenciáljából számolt érték.

Ioncsatornák és kapuzás

Számos csatornatípus létezik, melyek mindegyike egy meghatározott ionra nézve szelektív. Amikor egy csatorna nyitott, az ionok az elektrokémiai gradiensüknek megfelelően passzívan áramlanak át rajta. Mivel az ionok töltéssel rendelkeznek, ez egy elektromos áramot (*ionáramot*) hoz létre. Pozitív ionok belépve a sejtbe egy **befelé irányuló áramot** és depolarizációt okoznak. Konvencionálisan a negatív töltésű ionok (pl. Cl⁻) kifelé történő áramlása által létrehozott áramot is befelé irányulónak nevezzük, mivel a hatása azonos. Szívizom- és simaizomsejtben excitáció során a Na⁺ és Ca²⁺ beáramlását szabályozó csatornák nyitottak és a sejt depolarizálódik. Egy csatorna **nyitott** és **zárt** állapota közötti átmenetet **kapuzásnak** nevezzük.

Feszültségfüggő csatornák

A feszültségfüggő csatornákat (voltage-gated channels, VGCs) a membránpotenciál kapuzza (9.1b ábra). A feszültségfüggő Na⁺ és Ca²⁺ csatornákat a depolarizáció aktiválja, és ezek **időfüggők**: ha egyszer kinyílnak, azonnal elkezdődik **inaktiválódásuk**. Az inaktiválódott csatornák nem eresztenek át ionokat. Azonban ha nincsenek **zárt** állapotban, nem tudnak újra kinyílni. Ez csak akkor következhet be, ha valóban zárt állapotba kerülnek, amely addig nem történik meg, amíg a membránpotenciál nem tér vissza a nyugalmi szintre. Bár a depolarizáció során a feszültségfüggő csatornákon (VGCs) keresztüli ionáramlás gyorsan nő, de aztán a csatorna típusának inaktiválódási sebességétől függő szintre esik vissza.

Receptorfüggő csatornák

A receptorfüggő csatornák (receptor-gated channels, RGCs) akkor nyílnak ki, amikor egy hormon, vagy neurotranszmitter (pl. noradrenalin) kötődik egy receptorhoz (9.1c ábra). Ez magában foglalhatja a **G-proteinek** (*GTP-kötő fehérjék*) keresztüli direkt hatást vagy a second messenger rendszereken, mint pl. a ciklikus AMP-n keresztüli indirekt hatást. A ciklikus AMP foszforilálja a csatorna fehérjét, és néhány receptorfüggő csatornán kifejtett direkt kapuzástól eltekintve a csatorna működését is *módosíthatja*, mint pl. a feszültségfüggő Ca²⁺-csatornák esetében. Néhány csatornatípust *intracelluláris* tényezők, mint a [Ca²⁺] vagy az [ATP] kapuznak.

A csatorna aktivitását szabályozhatja a membránpotenciál, csakúgy, mint ahogy az előbbi lényeges befolyást gyakorolhat ez utóbbira. Egy fontos példa a szívizom- és a vasculáris simaizomsejt membránpotenciálja és feszültség-függő Ca²⁺ csatornái közötti kapcsolat. A depolarizáció a csatornák kinyílását okozza, lehetővé téve a Ca²⁺ belépését a sejtbe és elindítja a kontrakciót. A szívizomsejtben a kezdeti depolarizációt a Na⁺-csatornák kinyílása okozza.

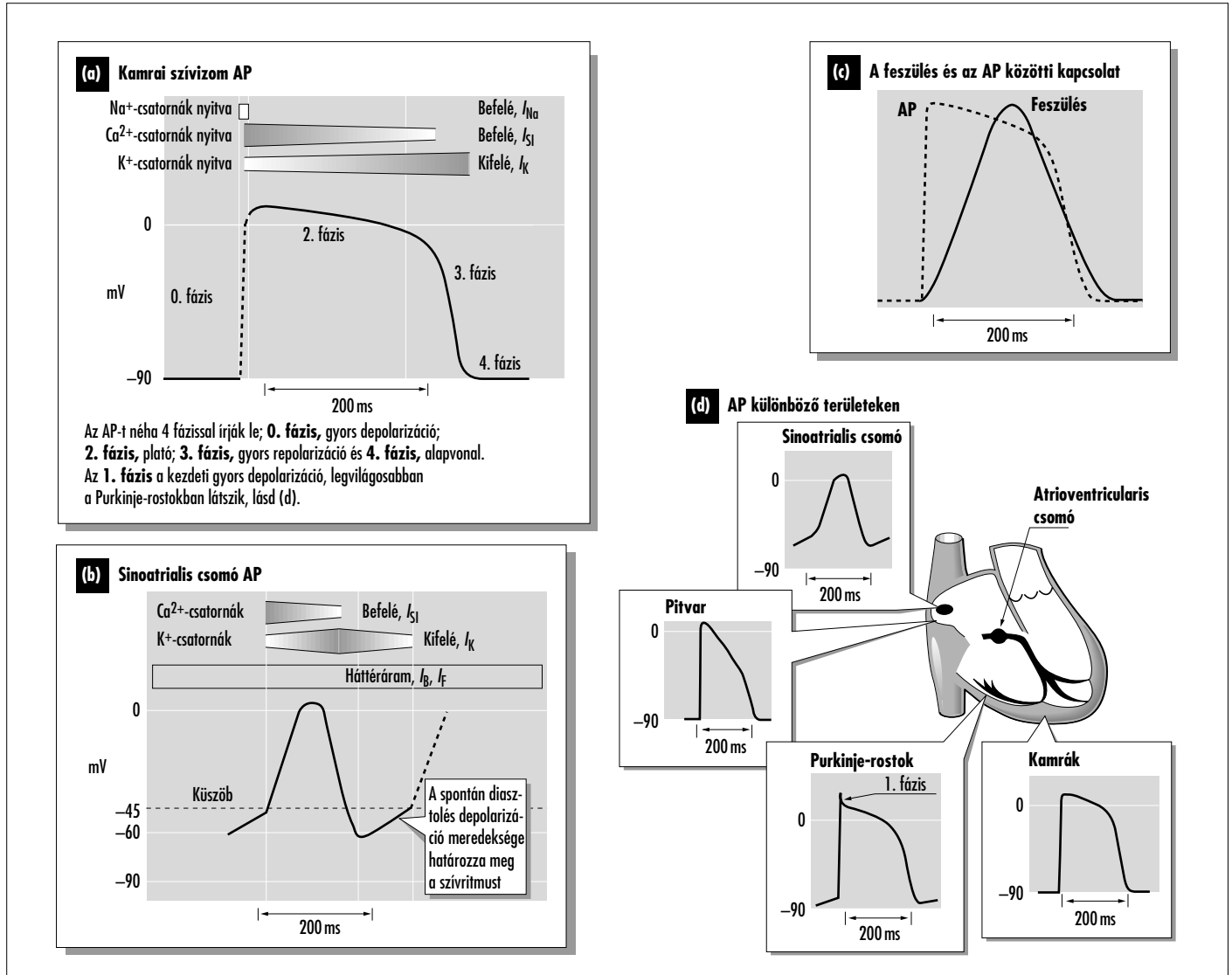
Ionpumpák és ioncserélők (9.1d ábra)

Az ionok csatornákon keresztüli passzív mozgásával ellentétben, az ionpumpák energiát használnak fel azok elektrokémiai gradiens ellenében történő mozgathatóságához. Elsődlegesen inkább a citoszol ionkoncentrációinak szabályozásával, mintsem a sejt jeladásával állnak kapcsolatban. Egy fontos példa a Na⁺-pumpa. Az ATP-t felhasználó pumpákat **elsődleges aktív transzport** folyamatoknak nevezzük. Egy másik példája a Ca²⁺-ATP-áz, amely a citoszolban lévő Ca²⁺-ot pumpálja a sejtben belüli raktárakba (lásd 11., 12. fejezetek). Számos egyéb pompa vagy cserélő a Na⁺ elektrokémiai gradiensét használja energiaforrásként, és **másodlagos aktív transzport** folyamatoknak nevezzük őket. A Na⁺ kötődik a pumpához és az elektrokémiai gradiensnek megfelelően belép a sejtbe, hatékonyan megcsavarva a pumpát, így a membránon belül hozzá kötődő ionok kikerülnek onnan, leginkább egy vízikerek módján. Az ilyen másodlagos transzportfolyamatokhoz tartozik a **Na⁺-H⁺-cserélő**, amely eltávolítja a H⁺-t a sejtéből és segít a sejtben belüli pH szabályozásában, valamint a **Na⁺-Ca²⁺-cserélő**, amely három Na-iont cserél ki egy Ca-ionra. A Na⁺-pumpa gátlószerei (pl. **digoxin**) a Na⁺-gradiens csökkentésével indirekt módon gátolják ezeket a folyamatokat. A pumpákat a nekik megfelelő ionok koncentrációja serkenti, bár a second-messenger mediálta foszforiláció módosíthatja aktivitásukat.

Az ionpumpák és a membránpotenciál közötti kapcsolat

Néhány pompa nem azonos mennyiségű töltést szállít a sarcolemmán keresztül, pl. a Na⁺-pumpa (3 Na⁺ 2 K⁺ ellenében) és a Na⁺-Ca²⁺-cserélő (3 Na⁺ 1 Ca²⁺ ellenében). Az ilyen pumpák kicsi, de jelentékeny ionáramot hoznak létre, amely befolyásolhatja a membránpotenciált, és ezért **elektrogénnek** nevezzük őket. A membránpotenciál azonban befolyásolja magukat az elektrogén pumpákat is, ez különös jelentőséggel bír a Na⁺-Ca²⁺ -csere esetében a szívizom akciós potenciálja során (lásd 10., 11. fejezet).

10. A szívizom elektrofiziológiája és a szívverés mechanizmusa



10.1

Az akciós potenciál (AP) a sejt átmeneti depolarizációja, amelyet az ioncsatornák működése eredményez. A szív AP-ja számottevően hosszabb ideig tart, mint ahogy az az idegsejtekben vagy a vázizomban történik (~300 ms ~1-3 ms ellenében). Ez a szívizom esetében meglévő **platófázisnak** tulajdonítható, amely 200-300 msec-ig tart.

Kamraizom akciós potenciálja (10.1a ábra)

Az akciós potenciál kezdete

Nyugalmában a membrán leginkább a K-ionok számára átjárható és a **nyugalmi potenciál** elsődlegesen a K⁺-koncentráció gradiensétől függ (lásd 9. fejezet). Az AP akkor kezdődik, amikor a membrán a **küszöbpotenciál**ig depolarizálódik (~-65 mV).

A kezdeti depolarizáció egy szomszédos sejtről adódik át az **intercalaris lemezek**en keresztül. A küszöbpotenciálon a feszültségfüggő Na⁺-csatornán keresztüli Na⁺-beáramlás okozta befelé irányuló áram elég nagyvá válik ahhoz, hogy legyőzze a K⁺-csatornákon keresztüli kifelé irányuló áramot, és így további depolarizációt okoz. Ez azután még több Na⁺-csatornát aktivál. A depolarizáció eképpen öngerjesztővé válik és egy nagyon gyors kilengést eredményez (0. fázis; ~500 V/s). Ennél a pontnál a nyitott Na⁺-csatornák miatt a membrán átteresztőbb a Na⁺, mint a K⁺ számára. Következésképpen a Na⁺-koncentráció gradiense válik a membránpotenciál legfőbb meghatározójává, és a sejt a Na⁺ egyensúlyi potenciálja felé tart (~+65 mV) (lásd 9. fejezet). Ezt a potenciált nem éri el, részben mert a fennálló K⁺-permeabilitás ezt

korlátozza, részint a Na⁺-csatornák gyors inaktivációja (záródása) miatt. A Na⁺-csatornák nem tudnak újra aktiválódni addig, amíg a potenciál nem lesz ismét ~-65 mV-nál negatívabb. Ezért egy másik AP nem váltható ki mindaddig, amíg a sejt nem repolarizálódik *legalább* eddig a potenciál (abszolút refrakter periódus). Egy kissé negatívabb potenciálon néhány Na⁺-csatorna reaktiválódik, lehetővé téve, hogy egy megfelelően nagy inger AP-t váltson ki (relatív refrakter periódus). Valamennyi Na⁺-csatorna a sejt teljes repolarizációjával egyidőben reaktiválódik. A refrakter periódus és az AP szívösszehúzódnáshoz viszonyított hossza (10.1c ábra) azt jelenti, hogy ellentétben a vázizmokkal, a szívizom nem tetanizálható, azaz nem idézhető elő szívizomgörcs.

A platófázis

A kilengés végén a membrán Na⁺-permeabilitása visszatér a nyugalmi értékre, és ez a vázizom esetében gyors repolarizációt eredményez. A szívizomban azonban a membránpotenciál ~250 ms-on keresztül lassan csillapodik, a jóval gyorsabb repolarizációs fázis előtt. A lassú csillapodás időszaka a **platófázis** (2. fázis) és elsődlegesen a **feszültségfüggő L-típusú Ca²⁺-csatornák**on keresztül a sejtbe belépő Ca²⁺-nak tulajdonítható, amely csatornák viszonylag lassan aktiválódnak, amikor a membránpotenciál ~35 mV-nál pozitívabbá válik. A következményes Ca²⁺-áram (**lassú befelé irányuló áram** vagy I_{SI}), együttesen a csökkent kifelé irányuló K⁺-árammal, elegendő, hogy lassítsa a depolarizációt amíg a potenciál ~-20 mV-ra csökken. A plató során belépő Ca²⁺ létfontosságú a kontrakcióhoz; az L-típusú Ca²⁺-csatorna-blokkolók csökkentik az izomösszehúzódnás erejét (lásd 11. fejezet).

Repolarizáció (3. fázis)

A plató végén a kifelé irányuló K⁺-áram válik dominánssá, és a membránpotenciál visszatér nyugalmi szintjére (4. fázis). Különböző típusú K⁺-csatornák működnek közre a repolarizációban. A kifelé irányuló áramot befolyásoló tényezők hatással vannak a repolarizáció sebességére, és ennélfogva az AP hosszára.

A Na⁺-Ca²⁺-csere szerepe az akciós potenciál során

A plató korai szakaszában, amikor az a leginkább pozitív és ezért a Na⁺ elektrokémiai gradiense a legkisebb, a Na⁺-Ca²⁺-cserélő visszafordulhat és hozzájárul a Ca²⁺ befelé irányuló mozgásához. Ahogy a plató csökken és egyre negatívabbá válik, a Na⁺ elektrokémiai gradiense nő és a Na⁺-Ca²⁺-cserélő visszatér a szokásos Ca²⁺-ot eltávolító szerepéhez. A következményes Na⁺-beáramlás egy befelé irányuló áramot idéz elő, amely lassíthatja a repolarizációt és csökkentheti a plató csillapodásának sebességét, ezáltal megnyújtva az AP-t.

A sinoatrialis csomó működése. A szívverés mechanizmusa

A **sinoatrialis csomó** (SA-csomó, 10.1b ábra) AP-ja számos fontos szempontból különbözik a kamráétól. Az SA-csomónál a felszálló szár sokkal lassabb, mint a kamrában. Ennek az az oka, hogy nincsenek működő Na⁺-csatornák, és a depolarizációt a lassan aktiválódó Ca²⁺-csatornákon belépő Ca²⁺ hozza létre. A lassabb felszálló szár lassabb sejtről sejtre történő vezetést eredményez (lásd 15. fejezet). Ennek különös fontossága van az **atrioventricularis csomóban** (AV-csomó), amelynek az SA-csomóhoz hasonló AP-ja van.

Ellentétben a kamrával, az SA-csomónak labilis nyugalmi potenciálja van, amely ~-60 mV-ról a ~-40 mV-os küszöbpotenciálra csökken, amikor az AP kiváltódik. A küszöbpotenciál a kamráénál pozitívabb az SA-csomó AP-jának felszálló szárát létrehozó feszültségfüggő Ca²⁺-csatornák miatt, amelyek küszöbpotenciálja pozitívabb, mint a kamra AP-jának felszálló szárát létrehozó feszültségfüggő Na⁺-csatornáké. Az SA-csomó nyugalmi potenciáljának csökkenési sebessége határozza meg az AP-k létrejöttének sebességét, és ennélfogva a szívfrekvenciát. Következésképpen a nyugalmi potenciált általában **pacemaker potenciálnak** nevezik. A pacemaker potenciál az idővel lassan csillapodó K⁺ kifelé irányuló áramára (I_K) és két viszonylagosan stabil, leginkább a Na⁺ befelé irányuló mozgásának tulajdonítható befelé irányuló áramra épül. Ezek az I_b , amely a szív többi sejtjénél is megtalálható, és az I_f („funny” – „furcsa”), amely az SA-csomóra jellemzőnek tűnik. A kifelé irányuló I_K csökkenése lehetővé teszi, hogy a befelé irányuló I_f és I_b részesezése egyre inkább meghatározóvá váljék, és a membrán depolarizálódik.

Ezeket az áramokat befolyásoló tényezőket, amelyek megváltoztatják a pacemaker potenciál meredekségét és így a szívfrekvenciát, **chronotrop anyagoknak** nevezzük. A szimpatikus neurotranszmitter noradrenalin fokozza a pacemaker potenciál meredekségét, amelyet az I_f növekedése okoz. Növeli a Ca²⁺ belépésének sebességét, és így a felszálló szár meredekségét ezáltal csökkenti az AP időtartamát. A paraszimpatikus neurotranszmitter acetilkolin csökkenti a pacemaker potenciál meredekségét és kismértékű hiperpolarizációt okoz, amelyek egyaránt növelik a küszöbpotenciál eléréséhez szükséges időt és ezáltal csökkentik a szívfrekvenciát.

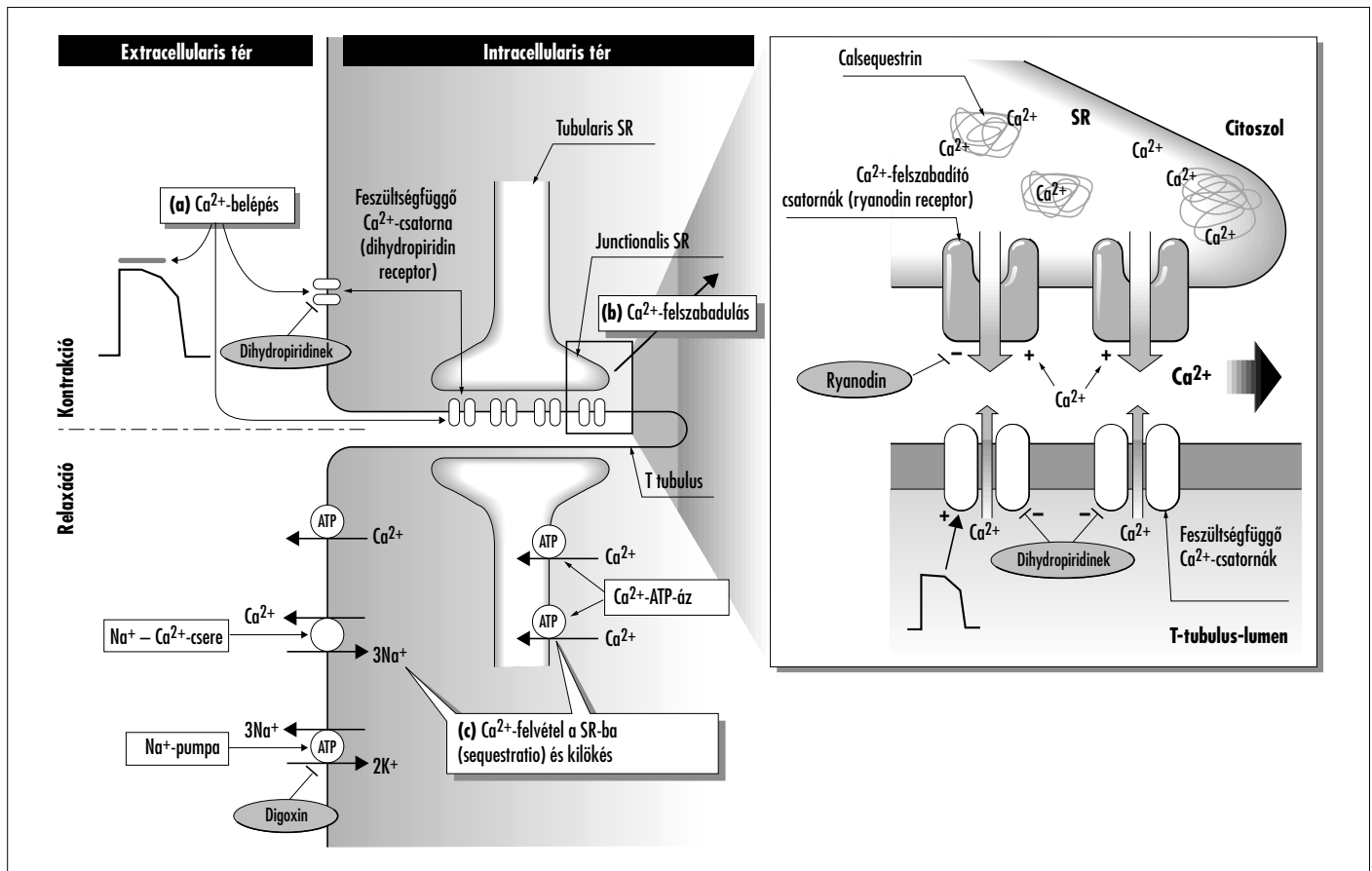
Akciós potenciálok a szív egyéb területein (10.1d ábra)

Az AV-csomó AP-ja az SA-csomóéra hasonlít. A pitvari izom AP-ja a kamrai izoméra hasonlít. A vezetőrendszer **Purkinje-rostjainál** a felszálló szár tetején egy túske van (1. fázis). Ez a nagyobb befelé irányuló Na⁺-árammal, valamint a meredekebb felszálló szárral függ össze, és hozzájárul a gyorsabb vezetéshez. Az AV-csomó, a His-köteg és Purkinje-rendszer nyugalmi potenciálja szintén csökkenhet, és pacemakerként működhetnek. Normálisan azonban az SA-csomó a leggyorsabb és ez érvényesül. Ezt **dominanciának** vagy **overdrive** (felülvezérlő) **szuppresszióknak** nevezzük.

A plazma [K⁺] hatásai

Számos állapot emeli a plazma [K⁺]-t (pl. veseelégtelenség, szövetsérülés). Ha ~5,5 mM fölé emelkedik (**hyperkalaemia**), súlyos következményei lehetnek, mivel a membrán depolarizálódik és közelebb kerül a küszöbpotenciálhoz. Ez veszélyes ritmuszavarokat, pl. kamrafiibrillációt okozhat, különösen a myocardium betegsége esetén (lásd 45. fejezet). A hyperkalaemia a Na⁺-csatornák részleges inaktiválódása miatt lassítja és gyengíti az AP felszálló szárát, és lassítja a vezetést. 8 mM felett ez a vezetés teljes megszűnéséhez vezet (**szívmegállás**). Ellenkezőleg, a **hypokalaemia** (< ~3 mM [K⁺]) hiperpolarizálja a membránt, nehezebbé téve a küszöb elérését és szintén befolyásolva a vezetést. Hypokalaemia gyakran társul szívbetegségek diuretikus terápiájához (pl. 44. fejezet).

11. Excitáció-kontrakció kapcsolás a szívizomsejtekben



11.1

A szívizom összehúzódik, amikor a citoszol $[Ca^{2+}]_i$ -ja körülbelül 100 nM fölé emelkedik. Ez a $[Ca^{2+}]_i$ -emelkedés kapcsolja az akciós potenciált (AP) a kontrakcióhoz, és az ebben résztvevő mechanizmusokat **excitáció-kontrakció kapcsolásnak** nevezzük. A szívizom ereje és feszülése közötti kapcsolatot a 14. fejezetben tárgyaljuk. A szívizom azon képességét, hogy *bármely adott rosthosszúságnál* erőre képes kifejezni, **kontraktilitásnak** nevezzük. Ez a citoszol $[Ca^{2+}]_i$ -jától és kisebb mértékben a kontraktilis apparátus Ca^{2+} érzékenységét befolyásoló tényezőktől függ. A szívizom kontraktilitása elsődlegesen a sejt Ca^{2+} kezelésének módjától függ.

A kontrakció kezdete

Az AP **plató fázisa** alatt a Ca^{2+} a sarcolemmában lévő (izomsejtmembrán, 11.1a ábra) **L-típusú feszültségfüggő Ca^{2+} -csatornákon** keresztül lép be a sejtbe. Az L-típusú csatornákat a **dihydropiridinek** (pl. **nifedipin**) és a **verapamil** specifikusan gátolják. Azonban a sejtbe belépő Ca^{2+} -mennyiség kevesebb, mint 20%-a citoszolban megfigyelt $[Ca^{2+}]_i$ emelkedéshez szükséges mennyiségnek ($[Ca^{2+}]_i$). A maradék a **sarcoplasmás reticulum-ból** (SR) szabadul fel, ahol **calsequestrinhez** kötődve tárolódik (11.1b ábra). Az akciós potenciál bejut a **T-tubulusokba** és a plató első 1-2 ms-a alatt a Ca^{2+} belép, mely a sarcolemma és a

junctionalis SR közötti résben egy kis $[Ca^{2+}]_i$ -emelkedést okoz. Ez aktiválja az SR **Ca^{2+} -érzékeny felszabadító csatornáit**, amelyeken keresztül a tárolt Ca^{2+} elárasztja a cytoplasmát. Ezeket a csatornákat néha ryanodin receptoroknak is nevezik, mert a ryanodin nevű gyógyszert megkötik és egy részlegesen nyitott állapotban rögzülnek. A következő 10 ms alatt gyors $[Ca^{2+}]_i$ -emelkedés következik be, és a feszülés megkezdődik. Ezt a folyamatot **kalcium-indukálta kalcium-felszabadulásnak** nevezzük.

A felszabaduló Ca^{2+} mennyisége az SR-ben tárolt mennyiségtől és az aktiválódott felszabadító csatornák számától, azaz a sarcolemmán keresztül belépő Ca^{2+} mennyiségétől függ. *Külső Ca^{2+} hiányában nincs kontrakció.* A csúcs $[Ca^{2+}]_i$ normálisan $\sim 2 \mu M$ -ig emelkedik, bár a maximális kontrakció akkor következik be, amikor a $[Ca^{2+}]_i$ $10 \mu M$ fölé emelkedik. Következésképpen a szívizom ereje mind az AP során belépő, mind az SR-ben tárolt Ca^{2+} mennyiségével szabályozható.

A falfeszülés keletkezése

Az **aktin** és **miozin** filamentumok fizikai elrendeződését a 2. fejezetben tárgyaltuk. Erő akkor keletkezik, amikor a vastag filamentumból kinyúló miozin fejek **keresztthidakat** kialakítván kötődnek az aktinon lévő helyekhez, és reteszelő módon túlhúz-

zák az aktint, a miozinhoz kötődő ATP-t használván energiaforrásként. Ez az izomkontrakció **csúszó filamentum**, vagy **kereszt hídj mechanizmusa**.

A kereszt hídképződés szabályozása

A szívizomban a $[Ca^{2+}]_i$ szabályozza a kereszt hídek kialakulását a **tropomiozin** és **troponin** nevű szabályozó fehérjék révén. A tropomiozin egy összecsavarodott szál, amely két, vékony helicalis filamentumot alkotó aktinlánc közti részbe fekszik bele, és elfedi az aktin miozinkötő helyeit. A miozinféjek ezért nem tudnak kötődni és így nincs feszülés. A troponin három kisebb gömb alakú fehérje együttese (**troponin C, I, és T**), amely 40 nm-es szakaszonként a **troponin T** által kötődik a tropomiozinhoz. Amikor a $[Ca^{2+}]_i$ 100 nM fölé emelkedik, a Ca^{2+} a **troponin C-hez** kötődik és egy konformációváltozás következtében a **troponin I** leválik az aktinról, lehetővé téve a tropomiozin kimozdulását az aktinszálak közti részből. A kötőhelyek szabadrá válnak, a miozin kereszt hídek kialakulnak, és létrejön a feszülés. A feszülés összefügg az aktív kereszt hídek számával és addig erősödik, amíg a troponin C kötődik a Ca^{2+} -hoz ($[Ca^{2+}]_i > 10 \mu M$).

Relaxációs mechanizmusok

Amikor a $[Ca^{2+}]_i$ a nyugalmi szint fölé emelkedik (~100 nM), az ATP-függő Ca^{2+} -pumpák (**Ca^{2+} -ATP-áz**) az SR tubularis részén aktiválódnak, és elkezdik a Ca^{2+} visszapumpálását a citoszolból az SR-be (11.1c ábra). Amint az AP repolarizálódik, a feszültség-függő Ca^{2+} -csatornák inaktiválódnak: ez a mechanizmus tovább csökkenti a $[Ca^{2+}]_i$ -t a nyugalmi szintre, a Ca-ionok leválnak a troponin C-ről és az izom elernyed.

Ha nem volna egyéb mechanizmus a Ca^{2+} sejtéből történő eltávolítására, az SR Ca^{2+} raktárának mérete fokozatosan növekedne, ahogy egyre több Ca^{2+} lép be minden egyes AP során. A fölösleges Ca^{2+} -ot a sarcolemmában lévő **Na^+ - Ca^{2+} -cserélő** szállítja ki a sejtéből (11.1c ábra, lásd 9. fejezet). Ez a Na^+ befelé ható elektrokémiai gradiensét használja energiaforrásként a Ca^{2+} kipumpálására, és a folyamat során három Na^+ -ion lép be a sejtbe minden egyes eltávolított Ca-ion ellenében. Ca^{2+} -ATP-áz is van a sarcolemmában, azonban ennek fontossága valószínűleg kisebb. Az AP végére a Ca^{2+} 80%-a visszakerül az SR-be, a maradék nagy része kikerül a sejtéből. A visszamaradt részt a sejt lassan pumpálja ki a diasztolé során.

A szívizom feszülésének módosítása

Inotrop anyagok

A szívizom kontraktilitását megváltoztató tényezőket **inotrop anyagoknak** nevezzük. A pozitív inotrop anyagok növelik a kontraktilitást, míg a negatívak csökkentik azt. A legtöbb inotrop anyag a $[Ca^{2+}]_i$ -t szabályozó mechanizmusokon keresztül hat, de néhány megváltoztathatja a Ca^{2+} kötődését a troponin C-hez. Például a magas plazma $[Ca^{2+}]$ növeli a kontraktilitást az AP során belépő Ca^{2+} -mennyiség növelésével.

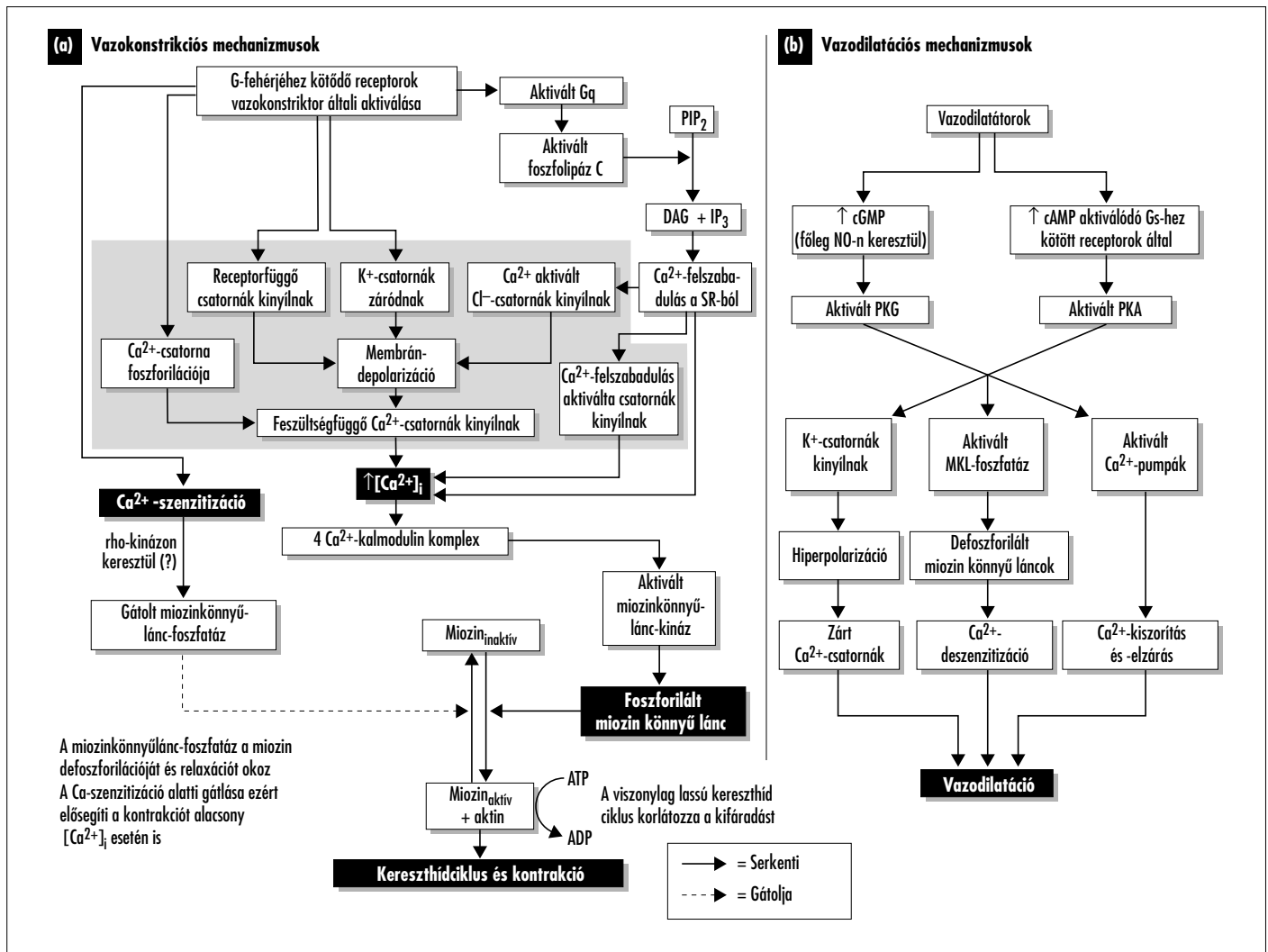
A szimpatikus végkészülékekből származó **noradrenalin**, és kisebb mértékben a keringő **adrenalin** a legfontosabb fiziológiai inotrop anyagok. A szívfrekvenciát is növelik (pozitív **chronotropok**; lásd 10. fejezet). A noradrenalin kötődik a β -adrenoceptorokhoz a sarcolemmán, és így növeli a cAMP-t. A Ca^{2+} -csatornák cAMP mediálta foszforilációja fokozza a Ca^{2+} belépését az AP során és emeli az $[Ca^{2+}]_i$ -t. A noradrenalin közvetlenül is aktiválhatja a Ca^{2+} -csatornákat a G-proteineken keresztül (lásd 9. fejezet). A noradrenalin a Ca^{2+} SR-be történő felvételének és így a relaxációnak a sebességét is növeli a Ca^{2+} -ATP-ázhoz kapcsolódó **foszfolamban** cAMP mediálta foszforilációján keresztül.

A **szív glikozidok**, mint a **digoxin**, a Na^+ -pumpa specifikus gátlói és ezáltal növelik a citoszol $[Na^+]$ -ját, így csökkentve a Na^+ sarcolemmán keresztüli gradiensét, amely a Na^+ - Ca^{2+} -cserét hajtja. Ennek eredményeként kevesebb Ca^{2+} kerül ki a sejtéből és több halmozódik fel az SR-ben. Következésképpen több szabadulhat fel, a csúcs $[Ca^{2+}]_i$ nő és az izomfeszülés fokozódik. A digoxin klinikai alkalmazását a 44. fejezetben tárgyaljuk.

A szívfrekvencia befolyása

Amikor a szívfrekvencia fokozódik, a szívizom ereje ezzel arányosan megnő. Ez a jelenség **lépcső-, Treppe-** vagy **Bowditch-**hatásként ismert. Ez részben az AP-ok nagyobb frekvenciája miatt megnőtt citoszol $[Na^+]$ -nak – mely a Na^+ - Ca^{2+} -cserélő (lásd feljebb) következményes gátlásával jár – tulajdonítható. Másrészt a diasztolé lerövidülésének – amely alatt a Ca^{2+} kikerülhetne a sejtéből, s a Ca^{2+} SR-ben való felhalmozódását eredményezi – lehet oki szerepe. Ezen mechanizmusok viszonylagos fontossága nem világos.

12. A vascularis simaizom excitáció-kontrakció kapcsolása



12.1

A vascularis simaizomzat (VSI) összehúzódását, a szívizomhoz hasonlóan az *intracellularis Ca²⁺-koncentráció* [Ca²⁺]_i vezérli. A szívizomsejtekkel ellentétben azonban a vascularis simaizomsejtek nélkülözik a troponint és *miozinalapú rendszert* használnak a kontrakció szabályozásában.

A kontrakció szabályozása a Ca²⁺ és miozín foszforilációja által

A vazokonstriktor stimulusok a VSI sejtek kontrakcióját a [Ca²⁺]_i ~100 nM-os alapszintjéről történő megemelésével váltják ki. A erő kifejtés arányos a [Ca²⁺]_i emelkedésével, a maximális összehúzódás ~1 μM [Ca²⁺]_i-nél következik be. A [Ca²⁺]_i emelkedése elősegíti a Ca²⁺ kötődését a citoplazmatikus szabályozó fehérjéhez, a **kalmodulinhoz**. Mihelyt egy kalmodulin négy Ca-iont megkötött, aktiválni tudja a **miozinkönnyűlánc-kináz** (MKLK) nevű enzimet. Az MKLK sorjában két – valamennyi miozínmolekula „fejében” található – 20 kDa-os alegységet („könnyű láncok”) foszforilál. A foszforilált miozín ezután

kereszthidakat alakít ki az aktinnal, az ATP hidrolízisét használván energiaforrásként a kontrakció létrehozásához. A kereszthíd ciklus során létrejövő aktin-miozín kölcsönhatások azonosak azokkal, amelyek a szív myocytáiban alakulnak is (lásd 11. fejezet).

A miozín könnyű lánc foszforilációjának mértéke, amely meghatározza a kereszthíd körfolyamatot, egy egyensúlyi helyzet a MKLK aktivitása és a könnyű láncokat defoszforiláló miozinkönnyűlánc-foszfátáz között. Mihelyt a [Ca²⁺]_i esik, a MKLK aktivitása csökken, és amint a könnyű lánc foszforiláció visszatér a foszfátáz által az alapszintre, bekövetkezik a relaxáció.

A VSI sejtek *in vivo* részleges kontrakciós tónust tartanak fent, amely változik a vazokonstriktor és vazodilatátor hatások ingadozásával. A VSI sejtek nem fáradnak ki a tartós kontrakciók során, mert ATP felhasználásuk 300-szor kisebb, mint a vázizomsejteké. Ennek valószínűleg az az oka, hogy kereszthíd ciklusuk

sokkal lassabb, mint a harántcsíkolt izmoké. A simaizom megrövidülése során a jelenlévő miozintípusok közti különbségek eredményeként a kereszt hídciklus maximális sebessége csupán 1/10-e a harántcsíkolt izoméénak. Ezenkívül, ha vascularis sejtek egyszer megrövidültek, a összehúzódást alacsonyabb ATP felhasználással tudják fenntartani, mert a miozin kereszt hídciklus tovább kapcsolódnak az aktinhoz, így „rögzítve” a megrövidülést.

Vazokonstriktor mechanizmusok

A **noradrenalin** és más fontos vazokonstriktorok, mint az **endothelin**, a **tromboxán A₂**, az **angiotenzin II** és a **vazopresszin** receptorokhoz kötődése serkenti a vascularis simaizomsejtek összehúzódását az általános **G-protein mediálta** utakon keresztül (12.1a ábra).

Ca²⁺-felszabadulás

A vazokonstriktorok receptorokhoz kötődése aktiválja a G-proteint **Gq-t**, amely serkenti a **foszfolipáz C** enzimet. A foszfolipáz C hasítja a membrán-foszfolipid foszfatidilinozitol 1,4-biszfoszfátot, létrehozván a second messenger inozitol 1,4,5-triszfoszfátot (**IP₃**) és a diacilglicerolt (**DAG**). Az IP₃ kötődik a **sarcoplasmaticus reticulumhoz** (SR) és nyitja az annak membránján lévő Ca²⁺-csatornákat. Ez lehetővé teszi, hogy az SR-ben nagy koncentrációban tárolt Ca²⁺ elárrassa a citoplazmát, gyorsan emeljen a [Ca²⁺]_i-t. A DAG a **proteinkináz C-t** (PKC) aktiválja.

Ioncsatornákra gyakorolt hatás

A vazokonstriktorok számos mechanizmussal **membrándepolarizációt** is okoznak. Először, az általuk kiváltott SR-ből történő Ca²⁺-felszabadulás kinyitja a sejtmembránban lévő **Ca²⁺-aktiválta kloridcsatornákat**. Másodszor, a vazokonstriktorok depolarizációt okozhatnak a **K⁺-csatornák** működésének **gátlásával**. Harmadszor, a vazokonstriktorok egyaránt okozhatnak membrándepolarizációt és Ca²⁺-belépést a VSI sejtekbe a **receptorfüggő kationcsatornák** nyitása révén, amely lehetővé teszi mind a Na-, mind a Ca-ionok beáramlását.

A vazokonstriktorok által kiváltott membrán depolarizáció kinyitja a **feszültségfüggő Ca²⁺-csatornákat**, ahhoz hasonlóan, ahogy az a szív myocytáiban található. Elégséges depolarizációval néhány érben rövid, Ca²⁺-csatorna által kiváltott AP-ok is kialakulhatnak, amelyek átmeneti kontrakciót okoznak. Az erek azonban jóval gyakrabban fokozatos depolarizációval válaszolnak a vazokonstriktorokra, amely során az elégséges mértékű Ca²⁺-beáramlás sokkal tartósabb összehúzódásokat okoz.

Újabb kutatási adatok szerint a vazokonstriktorok a fent említett utakkal összefüggő, két további mechanizmussal is elősegíthetik a Ca²⁺-beáramlást. Egyrészt az IP₃-nak tulajdonítható SR-ből történő Ca²⁺-kiáramlás kinyitja a sejtmembránban a **Ca²⁺-felszabadulás-aktivált csatornákat**, amelyek Ca²⁺-ot engednek a sejtbe. Másrészt, a G-proteinhez kötött mechanizmusok közvetlenül fokozzák a feszültségfüggő Ca²⁺-csatornák nyitását, valószínűleg csatornafoszforiláción keresztül.

Ezenkívül a vazokonstriktorok, emelven a [Ca²⁺]_i-t, egy **Ca²⁺-szenzitizáció**nak nevezett folyamat által is elősegítik a kontrakciót. A Ca²⁺-szenzitizációt a miozinfoszfátáz gátlása okozza. Ez fokozza a miozin könnyű lánc foszforilációt, és közvetve csökkenti az erő kifejtést, még minimális [Ca²⁺]_i és MKLK

aktivitás növekedés esetén is. Újabb bizonyítékok azt sugallják, hogy a foszfátáz gátlását elsődlegesen a **rhoA-kináz** okozza. Ezt az enzimet a *ras* típusú G-protein **rhoA** serkenti, amelyet a vazokonstriktorok aktiválnak. A PKC szintén hozzájárul a Ca²⁺-szenzitizációhoz.

A fent részletezett serkentő tényezők viszonylagos fontossága változik a különböző vazokonstriktorok és az egyes érszakszok között. A rezisztenciaerekben valószínűleg a depolarizáció és a feszültségfüggő csatornákon keresztüli Ca²⁺-beáramlás a legfontosabb.

Ca²⁺-ot eltávolító mechanizmusok

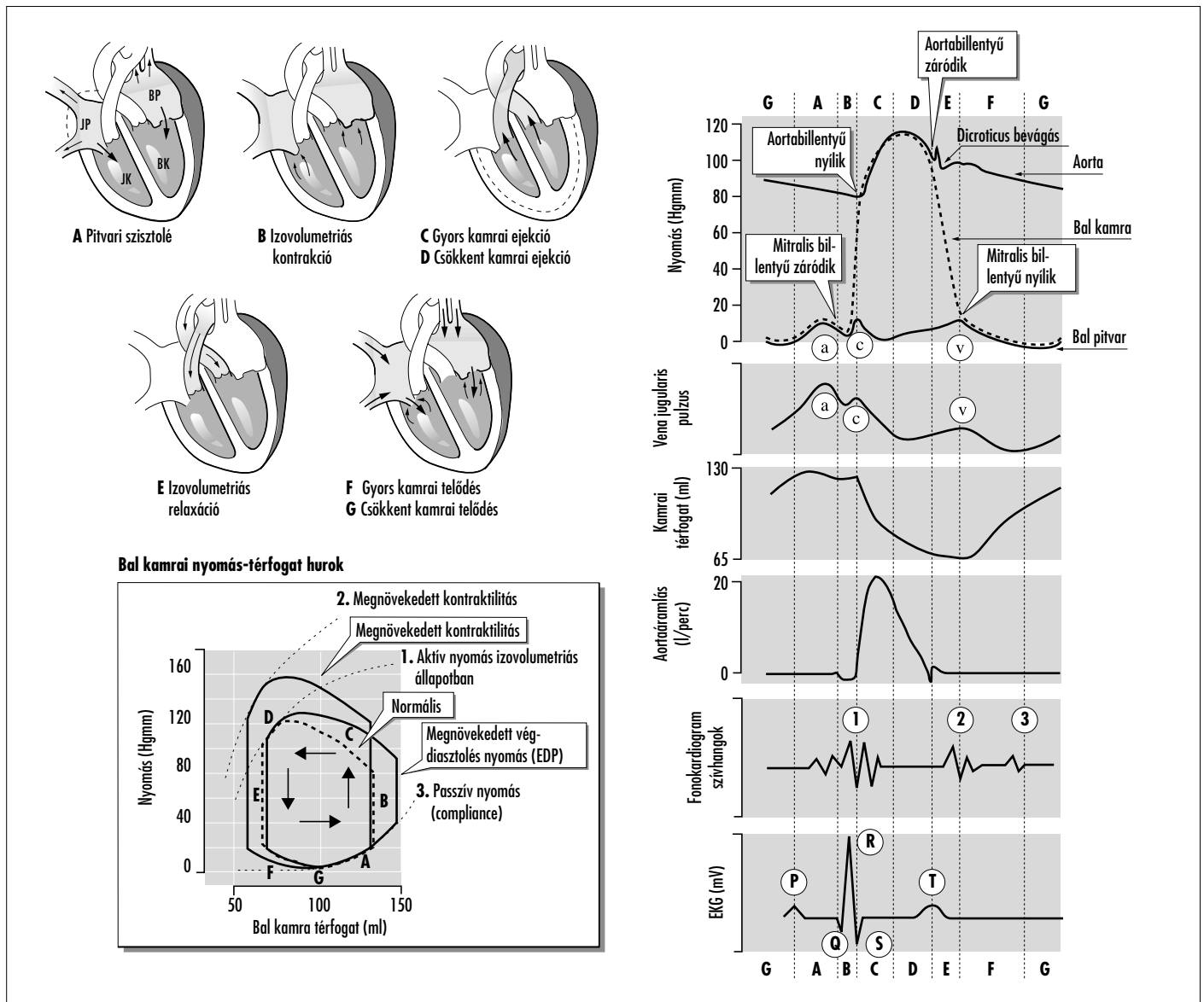
Számos mechanizmus szolgálja a Ca²⁺ citoplazmából történő eltávolítását. Ezek állandóan aktívak, lehetővé téve a sejteknek mind a stimuláció utáni helyreállást, mind az alacsony [Ca²⁺]_i fenntartását a hatalmas, a Ca²⁺-ot a sejtbe hajtó elektrokémiai gradiens ellenében még akkor is, ha a sejt nincs ingerületi állapotban. A **simafelszínű endoplasmaticus reticulum Ca²⁺-ATP áz** (SERCA) a Ca²⁺-ot a citoplazmából SR-be pumpálja. Ezt a folyamatot **Ca²⁺-elzárásnak** nevezik. Egy hasonló **plazmamembrán Ca²⁺-ATP áz** (PMCA) a Ca²⁺-ot a citoplazmából a sejtet kívüli térbe pumpálja ki (**Ca²⁺-kiszorítás**). A sejtek a sejtmembránban elhelyezkedő, a szívizomsejtekben találhatóakhoz hasonló **Na/Ca-antiporter**en keresztül is tudnak Ca²⁺-ot eltávolítani (lásd 11. fejezet). A Na/Ca-antiporter a plazmamembrán azon részein helyezkedhet el, amelyeket szorosan megközelít az SR, lehetővé téve, hogy egész kis, SR-ből származó Ca²⁺-szivárgás esetén is azt gyorsan kilökje a sejtől, anélkül, hogy összehúzódás alakuljon ki.

Vazodilatator mechanizmusok

A simaizomsejteken ható vazodilatátorok többsége vagy a ciklikus **GMP** (pl. nitrit-oxid, ANP) vagy a ciklikus **AMP** (pl. adenozin, prosztaciklin, β-receptor-agonisták) second messenger rendszer aktiválódása révén okoz relaxációt (12.1b ábra). Mindkét second messenger kinázokat aktivál, amelyek részben azonos sejtfehérjék foszforilálásával hatnak. A cGMP a **ciklikus GMP-dependens proteinkináz** (PKG) aktiválja. Még nem állapították meg meggyőzően azon mechanizmusokat, amelyek révén a PKG relaxációt okoz. Azonban azt leírták, hogy a PKG a K⁺-csatornák aktiválása által okoz hiperpolarizációt, és hogy az egyaránt serkenti a SERCA és PMCA általi Ca²⁺-elzárást és kiszorítást.

A ciklikus AMP a **ciklikus AMP-dependens proteinkináz** (proteinkináz A vagy PKA) keresztül fejti ki hatását, bár azt is kimutatták, hogy a magas cAMP-szint serkenti a PKG-t. Úgy gondolják, hogy a PKA a [Ca²⁺]_i csökkentésével okoz simaizomsejtrelaxációt. Egyértelmű, hogy ezt a SERCA serkentésével, valamint az **ATP-érzékeny (K_{ATP})** és a **Ca²⁺-aktiválta K⁺ (BK)-csatornák** nyitásával teszi. Ez membránhiperpolarizációt okoz, amely gátolja a Ca²⁺-beáramlást a feszültségfüggő Ca²⁺-csatornák kikapcsolásával, amelyek egy része még a nyugalmi membránpotenciálon is nyitva van. Ezenfelül leírták, hogy a hiperpolarizáció gátolja a foszfolipáz C aktivitását, ezáltal csökkentve az IP₃ termelődését. A PKA foszforilálhatja az MKLK-t, ily módon gátolva annak működését. Élettani körülmények között azonban ezen mechanizmusok közreműködése a relaxációban ellentmondásos.

13. A szívciklus



13.1

A **szívciklus** egyetlen szívverés alatt bekövetkező mechanikus események sorozata.

A **diasztolé** (G) végére a szív összes ürege relaxált állapotban van. A pitvarok és a kamrák közötti billentyűk nyitva vannak (**AV billentyűk**: jobb, **tricuspidalis**; bal, **mitralis**), mert a pitvari nyomás a kamrai nyomásnál valamivel magasabb marad, amíg a kamrák teljesen ki nem tágulnak. A **pulmonalis** és **aorta-** (semilunaris) **billentyűk** zárva vannak, mert a truncus pulmonalisban és az aortában levő nyomás nagyobb a kamrai nyomásnál. A ciklus akkor indul, amikor a **sinoatrialis csomó** elindítja a szívverést.

Pitvari szisztolé (A)

A pitvarok kontrakciója teszi teljessé a kamratelődést. Nyuga-

lomban a pitvar kevesebb, mint 20%-kal járul hozzá a kamrai végtérfogathoz. A maradékban a vénás nyomás működik közre. A pitvari hozzájárulás növekszik a szívfrekvencia emelkedésével, ahogy a diasztolé rövidül és kevesebb idő áll rendelkezésre a kamratelődésre. A vénák és a pitvarok között nincsenek billentyűk, így egy kevés vér regurgitál a vénákba. A pitvari és a vénás nyomásgörbék „a” hulláma tükrözi a pitvari szisztolét. A telődéssel kialakuló kamrai térfogat **végdiasztolés térfogatként** (EDV) ismert és kb. 120-140 ml. A megfelelő nyomás (**végdiasztolés nyomás, EDP**) kevesebb, mint 10 Hgmm, a bal kamrában magasabb, mint a jobb kamrában a nagyobb izomtömeg és ezáltal merevebb balkamrafal következtében. Az EDV a következő kontrakció erősségének fontos meghatározója (Star-

ling-törvény, lásd 14. fejezet). A pitvari depolarizáció hozzá léte az EKG **P hullámát**.

Kamrai szisztolé

A kamrai kontrakció a kamrai nyomás gyors emelkedését okozza és amint ez meghaladja a pitvari nyomást, záródnak az atrio-ventricularis (AV) billentyűk. A kamrai depolarizáció az EKG **QRS-komplexusával** függ össze. A kamrai kontrakció kezdeti fázisában a nyomás alacsonyabb a truncus pulmonalisban és az aortában uralkodó nyomásnál, ezért a kiáramlási billentyűk zárva maradnak. Ez az **izovolumetriás kontrakció (B)**, mivel nem változik a kamratérfogat. A növekvő nyomás következtében az AV billentyűk bezáródnak ami kis pitvari nyomáshullámot (**c-hullám**) eredményez.

Ejekció

A kiáramlási billentyűk akkor nyílnak ki, amikor a kamrai nyomás meghaladja az artériás nyomást. Megjegyzendő, hogy a pulmonalis nyomás (~15 Hgmm) lényegesen alacsonyabb az aortanyomásnál (~80 Hgmm). A kiáramlás az artériákba kezdetben nagyon gyors (**gyors ejekciós fázis, C**), de a kontrakció csökkenésével az ejekció mérséklődik (**csökkent ejekciós fázis, D**). Az aktív kontrakció az ejekció második felében abbamarad, az izomzat repolarizálódik. Ez az EKG **T hullámával** függ össze. A csökkent ejekciós fázis alatt a kamrai nyomás valamivel alacsonyabb, mint az artériás nyomás, de a vér a kamrákból folyamatosan áramlik kifelé a lendület miatt. Végül az áramlás hirtelen megfordul, ezáltal a kiáramlási billentyűk záródását és az aortanyomás kis emelkedését, a **dicroticus bevágást** okozva.

Az egy szívverés alatt a kamra által kilökött vérmennyiség a **verőtérfogat**, ~70 ml. Következésképpen a szisztolé végén kb. 50 ml vér a bal kamrában marad (**végyszisztolés térfogat**). Az EDV kilökött része (verőtérfogat/EDV) az **ejekciós frakció**.

Diasztolé-relaxáció és újratelődés

A kiáramlási billentyűk záródását követő szakaszban a kamrák gyorsan elernyednek. Azonban a kamrai nyomás még mindig magasabb, mint a pitvari nyomás és az AV billentyűk zárva maradnak. Ez az **izovolumetriás relaxáció (E)**. A szisztolé utolsó kétharmada alatt a vénás telődés eredményeként emelkedik a pitvari nyomás (**v-hullám**). Amikor a pitvari nyomás meghaladja a kamrai nyomást az AV billentyűk kinyílnak, a pitvari nyomás pedig a kamrák gyors újratelődésének következtében esik (**gyors kamrai telődés, F**). Ezt a kamrafalak rugalmas visszaugrása segíti, lényegében beszívva a vért. Amint a kamrák teljesen elernyednek, az újratelődés lelassul (**csökkent telődés, G**) és a vénás beáramlás következtében a diasztolé második kétharmada alatt folytatódik. Nyugalomban a diasztolé kétszer olyan hosszú, mint a szisztolé, de munkavégzés alatt a szívfrekvencia emelkedésével arányosan csökken.

A nyomás-térfogat hurok

A kamrai nyomás és a térfogat grafikus ábrázolása hurokvonalat hoz létre (13.1. ábra). A hurokvonal alakját a kamrák **kontrak-**

tilitása (lásd 14. fejezet) és **compliance-e**, valamint a **telődést** vagy **ejekciót** módosító tényezők (pl. CVP, utóterhelés) befolyásolják. A hurokot határoló felső szaggatott vonal (**1** és **2**) mutatja azt a nyomást, amely bármely térfogatnál a kiáramlási billentyűk zárvaradása esetén kialakulna (Starling-görbék, lásd 14. fejezet). Az alsó vonal (**3**) mutatja a kamra passzív elasztikus tulajdonságát (compliance). Ha a compliance egy infarktust követő fibroticus károsodás eredményeként csökken, a görbe meredekebbé válik. A hurokvonal területe (Δ nyomás \times Δ térfogat) a szívverés alatt a szív által végzett munka mértéke, egyben a szív működésének egyik jelzője. A verőmunka szokványos klinikai becslése az artériás középnyomás és a verőtérfogat szorzatából számolható.

Szív hallgatósága–szívhangok és zörejek

Az **első szívhang (S₁)** alacsony frekvenciájú („lubb”) és az AV billentyűk záródásának következtében jön létre. Ezek normálisan egyszerre záródnak, **hasadt S₁** a jobb vagy bal Tawara-szár késleltetett elektromos vezetését tükrözi (lásd 15. fejezet). A **második szívhang (S₂)** magasabb frekvenciájú („dup”) és fiatal embereken belégzés, valamint terhelés alatt gyakran hasadt, ami a jobb kamra hosszabb ejekciós idejét tükrözi. A **harmadik szívhang (S₃)** a gyors újratelődéssel függ össze, és leginkább fiatal embereken hallható. Felnőtteknél a kamra merevségét jelezheti. A **negyedik szívhang (S₄)** a pitvari szisztolé következménye, de ritkán hallható, kivéve emelkedett EDP esetén. Ha az S₃ és/vagy S₄ jelen van, hármás, galoppozó ló patáinak zajára hasonlító hármás hangot hoznak létre, ez a „**galopp-ritmus**”.

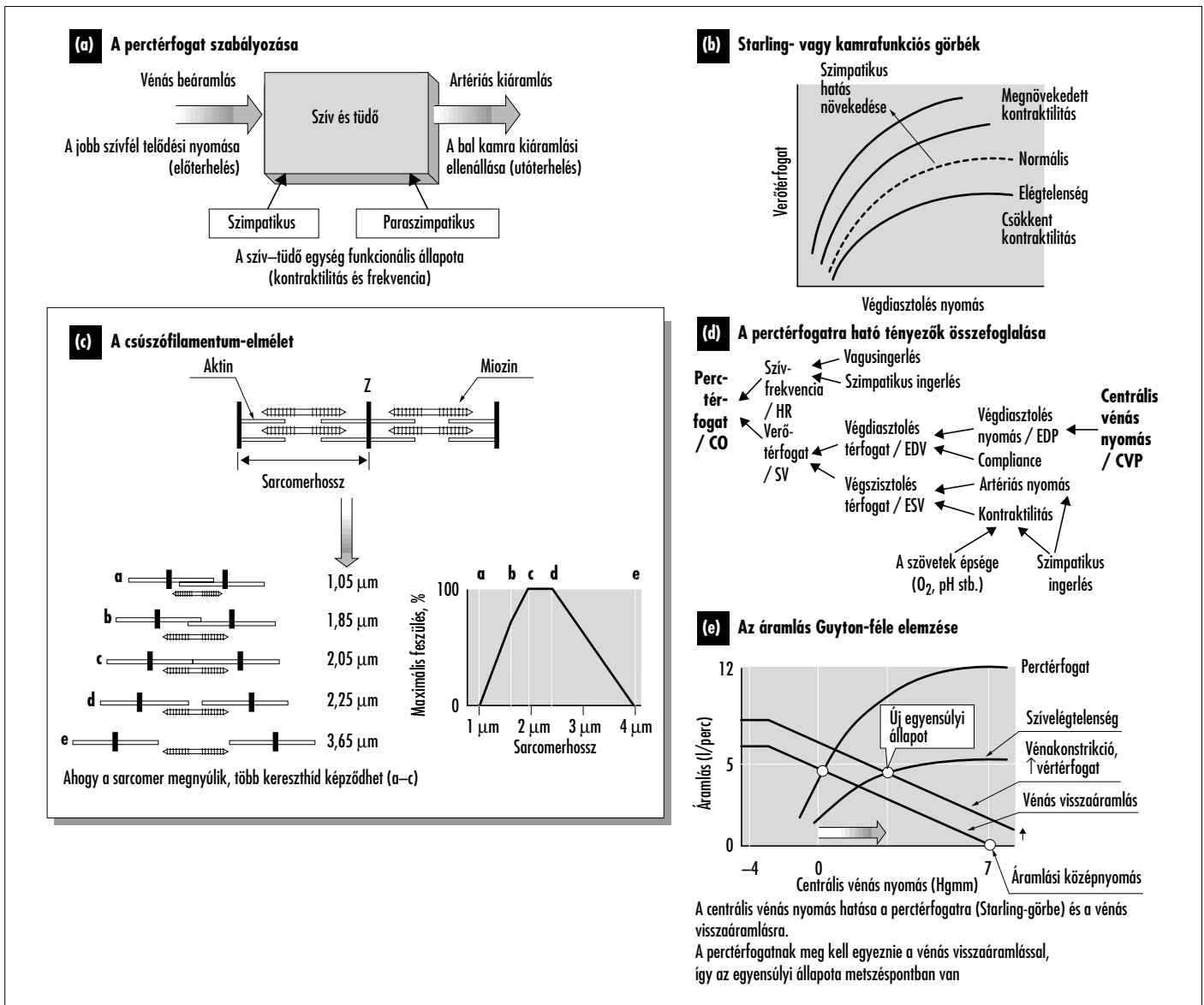
A **szívzörejeket** a turbulens véráramlás okozza. Az ejekciós fázis alatti zörejt gyakran hallható egészséges fiatalokban, ilyenkor jóindulatú. A zörejek azonban billentyűhibákra is utalhatnak (lásd 48, 49. fejezetek). **Stenosisban** a billentyű szűkül, a vér sebessége emelkedik. Ez turbulenciát okoz és zörejt hoz létre. **Szívbillentyű-elégtelenségben** a billentyű zárt állapotában vért ereszt át és ez a **regurgitáció** tompa bűgásként hallható. Aorta-elégtelenség diasztolés zörejt, valamint elnyújtott, gyengült második szívhangot okoz. A **surranás** tiszta vibráció.

Az artériás pulzus

A perifériás pulzust az artériaágakon lefelé haladó nyomáshullámok hozzák létre. A pulzus alakját a compliance és az artéria mérete módosítja. Egy merev artéria pl. előrehaladott életkorban, vagy atherosclerosisban élesebb pulzust eredményez. A pulzus az artéria méretének csökkenésével is élesebbé válik. Az artériák azon pontjairól visszaverődő hullámok, ahol az áramlási ellenállás megnövekszik, pl. oszlások, további csúcsokat hozhatnak létre. Alacsony, lassan emelkedő pulzust az aortabillentyű szűkülete okozhat. Az aortabillentyű elégtelensége kemény, kopogó érzést kelt, amint a pulzusnyomás minden egyes ütést követően gyorsan esik. Ezt **kollabáló** vagy **Corrigan-pulzusnak** nevezik (lásd 48. fejezet).

A **vena jugularis pulzus** a jobb pitvari nyomást tükrözi, megégyezik az **a-, c- és v-hullámokkal** (lásd fent).

14. A perctérfogat szabályozása és a szív Starling törvénye



14.1

A **perctérfogat** (CO) a szív által egy perc alatt kipumpált vér-mennyiség, azaz a verőtérfogat (SV) és a szívfrekvencia (HR) szorzata. Egy normális 70 kg súlyú emberben a perctérfogat legalább 5 l/perc körüli, de aktív terhelés hatására 25 l/perc-re emelkedhet.

A perctérfogat kontrollja

Ha a szívet és a tüdőt egy egységnek tekintjük, látható, hogy a perctérfogatot csak három tényező képes közvetlenül befolyásolni (14.1a ábra). Ezek a jobb szívfél töltőnyomása (**előterhelés**), a bal kamrai kiáramlással szembeni ellenállás (**utóterhelés**), valamint a szív funkcionális állapota. Az utóbbi magába foglalja a szívfrekvenciát és a **kontraktilitást** (lásd 11. fejezet),

melyet a szimpatikus és a paraszimpatikus idegrendszer befolyásol.

Töltőnyomás és verőtérfogat

A szisztolé kezdetén a kamrákban levő vér-mennyiség (**végdiasztolés térfogat**, EDV) függ a **végdiasztolés nyomástól** (EDP) és a kamrafal **compliance-étől**, (mennyire könnyű azt feltölteni). A jobb kamrai végdiasztolés nyomás elsősorban a **centrális vénás nyomástól** (CVP) függ. Ha a végdiasztolés nyomás (és ezáltal a végdiasztolés térfogat) emelkedett, a következő kontrakció ereje és a verőtérfogat is emelkedik (14.1b ábra). Ez **Frank–Starling-összefüggésként** ismert. A verőtérfogat és a végdiasztolés nyomás viszonyát ábrázoló grafikon a **Starling-**

vagy kamrafunkciós görbe. A verőmunkát (lásd 13. fejezet), mint a funkció hasznos jelzőjét gyakran ábrázolják a verőtérfogattal helyett. A kontrakció ereje függ az izommegnyúlás mértékétől és a szív Starling törvényét eképpen idézik: „A kontrakció alatt felszabaduló energia a kezdeti rosthossztól függ”.

A hossz-feszülés összefüggése

A szívizom hossza és a kifejtett erő közötti összefüggés részben megmagyarázható az izomműködés **csúszófilamentum-elméletével**. Röviden, ha az izomszál megnyúlik, az aktin és a miozin között több kereszthíd képződésére van lehetőség (14.1c ábra) és az erő növekszik. Ugyanez a folyamat figyelhető meg a vázizomban, de a szívben egy járulékos működés az összefüggést szorosabbá teszi. Ez valószínűleg magában foglalja a troponin C Ca^{2+} -érzékenységének hosszúságfüggő növekedését (lásd 11. fejezet).

Starling törvényének jelentősége

Starling törvényének legfontosabb következtetése, hogy a jobb és bal kamra verőtérfogata egymással összhangban áll. A teljesítmény kis átmeneti eltérése mindig előfordul, pl. belégzés alatt, vagy háton fekvésből felemelkedve, amikor a centrális vénás nyomás esik. Azonban, ha a jobb kamra teljesítménye jelentékeny ideig nagyobb lenne, mint a bal kamráé, a pulmonalis térfogattal és nyomással drámaian emelkedne, mely a folyadékot a tüdőbe kényszerítené (**tüdőödéma**). Ez normálisan nem következik be, mert a pulmonalis nyomás emelkedése a bal kamrai töltőnyomás és ezáltal a végdiasztolés térfogattal emelkedését okozza. A bal kamrai verőtérfogattal Starling törvényének megfelelően emelkedik. Néhány ütés alatt addig nő, amíg megegyezik a jobb kamra perctérfogatával, így megelőzve a pulmonalis vénás nyomás további emelkedését, és az egyensúly helyreáll.

Hasonló okból a centrális vénás nyomás emelkedésének hatására mindkét kamra verőtérfogata nő, ami a perctérfogattal emelkedését jelenti. Starling törvénye következőképpen elősegíti a terhelés alatti perctérfogattal növekedést, amikor a centrális vénás nyomás emelkedhet, és az álló helyzetben észlelhető kezdeti perctérfogattal esést, amikor a centrális vénás nyomás esik a lábokban összegyűlő vérnek tulajdoníthatóan. Szívelégtelenségben Starling törvénye fontos kompenzáló mechanizmus (lásd 43. fejezet).

Az utóterhelés hatása

Starling törvényének másik következménye, hogy a verőtérfogattal egy bizonyos fokig fenntartható a vérnyomás vagy az utóterhelés emelkedésével szemben. Ha a vérnyomás emelkedik, a bal kamrának magasabb terhelése ellen kell a vért kipumpálnia és a kilökött vérmennyiség csökken. Ebből következik, hogy a szisztolés végén több vér marad a kamrákban (**végyszisztolés térfogattal**). Ez és az átmenetileg nem kiegyenlített perctérfogatok miatti következményes töltőnyomás emelkedés (lásd fent) elősegíti az újratelődést és a végdiasztolés térfogattal emelkedését. Ennek eredményeképpen a verőtérfogattal és a munka Starling törvénye értelmében emelkedik. Néhány ütéssel követően a verőtérfogattal ezért visszatér eredeti értékére.

Összefoglalásként, a szívfrekvencia vagy a szívizom-kontraktilitás változásának hiányában a centrális vénás nyomás a perctérfogattal fő meghatározója (14.1d ábra).

Az autonóm idegrendszer hatása

Az autonóm idegrendszer a perctérfogattal külső szabályozó mechanizmusát biztosítja és a vérnyomás szabályozásában központi szerepet játszik (lásd 26., 27. fejezetek). Szimpatikus ingerhatás, vagy adrenalin alkalmazása a szívfrekvencia és a kontraktilis erő emelkedését okozza, és a kamrafunkciós görbe felfelé tolódik (14.1b ábra). A szívizom erőkiejtő képességének *változatlan hossz mellett* változását a **kontraktilitás** változásának nevezik. A kontraktilitást megváltoztató anyagokat **inotrop anyagoknak** vagy **inotropoknak** hívják. Pozitív inotropok, melyek közé a szimpatikus neurotranszmitter noradrenalin tartozik, növelik a kontraktilitást. Negatív inotropok csökkentik az erőt, beleértve az acidózist. Fontos, hogy a paraszimpatikus neurotranszmitter, az acetilcholin *nem* fejt ki negatív inotrop hatást a kamrákra, azaz a paraszimpatikus ingerlés *nem* csökkenti a kontraktilitást. Az autonóm idegrendszer szívfrekvenciára és kontraktilitásra gyakorolt hatását, valamint az inotrop és chronotrop tényezőket részletesebben a 10. és 11. fejezet tárgyalja.

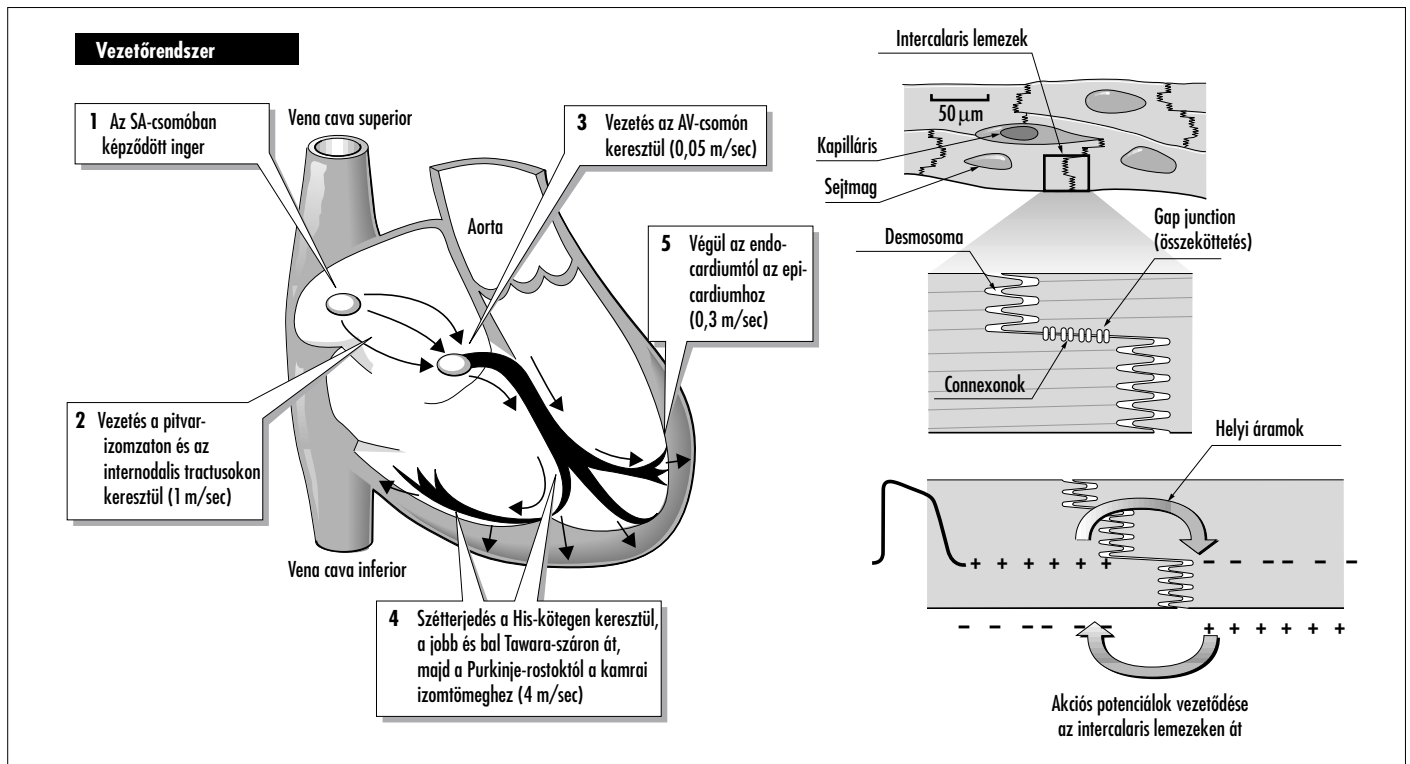
Vénás visszaáramlás és centrális vénás nyomás

A vénás visszaáramlás, azaz a szívbe visszatérő vérmennyiség, definíció szerint meg kell, hogy egyezzen a perctérfogattal, kivéve a nagyon átmeneti zavarokat. A vénás visszaáramlás *nem* képes „szabályozni” a perctérfogattal, kivéve amennyire a perctérfogattal és a vénás visszaáramlás közötti átmeneti különbség megváltoztatja a centrális vénás nyomást.

Azonban a centrális vénás nyomás emelkedése csökkenteni fogja a szöveti kapillárisoktól a szív felé ható nyomásgradiensét, és ezáltal gátolja az áramlást, azaz a vénás visszafolyást. Ha a centrális vénás nyomás kellően megemelkedne, megszűnne az áramlás. Ez kihatna az áramlási középnyomásra (MCP, 14.1e ábra), amely a vérmennyiségtől függ. Egyensúlyi állapotban a perctérfogattal meg *kell* egyeznie a vénás visszaáramlással, így a centrális vénás nyomás emelkedésének látszólag ellentétes, a perctérfogattal (növeli, Starling törvénye) és a vénás visszafolyásra (csökkenti, nyomásgradiens) gyakorolt hatásainak egyensúlyt kell elérnie. Ezt szemlélteti a 14.1e ábra (*Az áramlás Guyton-féle értelmezése*), ahol a centrális vénás nyomás perctérfogattal és a vénás visszaáramlásra gyakorolt hatását egymáshoz viszonyítva grafikusán ábrázoltuk. A két vonal metszéspontja, ahol a centrális vénás nyomás egyenlő perctérfogattal és vénás visszaáramlással eredményez, az egyensúlyi állapot.

Egy példa ennek működésére: szívelégtelenségben a kamrafunkciós görbe lefelé tolódik, de az áramlási középnyomás a venokonstriktió és a folyadékretenció következtében emelkedik. Az új metszéspont mutatja, hogy a perctérfogattal mindig a normális szintre tér vissza, de a centrális vénás nyomás jelentős emelkedésének árán (14.1e ábra).

15. A szív elektromos vezetőrendszere



15.1

Elektromos vezetés a szívizomban

A szívizomsejtek az **intercalaris lemezekkel** kapcsolódnak össze (2. fejezet). Ezek magukban foglalják azokat a **gap junctionoknak** nevezett területeket, ahol a szomszédos sejtek membránja egymáshoz nagyon közel van. A gap junctionok **connexonok** nevezett fehérjékből állnak, melyek a sejtek között alacsony ellenállású kapcsolatokat létesítenek. Lehetővé teszik kis ionok szállítását és ezáltal vezetik az elektromos áramot. Mivel emiatt valamennyi sejt elektromos összeköttetésben áll egymással, a szívizomzatot **funkcionális** (vagy elektromos) **syncytiumnak** nevezik. Ha egy sejtben akciós potenciál (AP) keletkezik, a helyi áramok a gap junctionokon keresztül a szomszédos sejtet depolarizálják, kiváltva ezzel annak saját AP-ját. A depolarizációs hullám ennek következtében sejtről sejtre terjed a myocardiumban. A vezetés sebessége részben a gap junction ellenállásától és a **depolarizáló áram nagyságától** függ. Ez az **AP felszálló szárának sebességével** függ össze (0. fázis). A 0. fázist lassító gyógyszerek lassítják a vezetést (pl. lignocain, I. osztályú antiaritmia szerek). Kóros állapotok, mint az ischaemia, növelhetik a gap junctionok ellenállását, lassítva vagy megszüntetve a vezetést. Retrográd vezetés normálisan nem következik be, mert az eredeti sejt refrakter (lásd 10. fejezet). A sinoatrialis csomó pacemaker jelének továbbítását és a kamrák egyidejű összehúzódását a módosult izomsejtekből kialakult **vezetési utak** segítik elő.

Vezetési útvonalak a szívben

Sinoatrialis csomó

A szívverés normálisan a **sinoatrialis csomóból** (SA-csomó) indul ki, amely a vena cava superior jobb pitvarba torkollásánál helyezkedik el. Az SA-csomó szívizomsejtek csoportja, melyek a sulcus terminalis mentén ~ 2 cm hosszúságban és ~ 2 mm széles területen helyezkednek el. A sejtek kicsik és megnyúltak, és a normális szívizomsejtekénél kevesebb harántcsíkolatuk van. Az SA-csomónak gazdag kapilláris ellátása van, és sok szimpatikus és paraszimpatikus (jobb vagus) idegvégződés található benne. Az SA-csomó körülbelül másodpercenként egy AP-t hoz létre. (lásd 10. fejezet).

Pitvari vezetés

Az SA-csomóból az ingerület a ~ 1 m/s sebességgel terjed a jobb és bal pitvaron keresztül. A vezetést az **atrioventricularis csomóhoz** (AV-csomó) a három **internodális kötegben** (Bachman (elülső), Wenckebach (középső), Thorel (hátsós)) lévő nagyobb sejtek segítik elő.

Az atrioventricularis csomó

A pitvarokat és a kamrákat egy elektromosan szigetelő gyűrű, az **anulus fibrosus** választja el. Az AV-csomó az ezen a gyűrűn keresztülvivő egyetlen ingerületvezető út felső részét jelzi. Az AV-csomó amely szerkezetében hasonló az SA-csomóhoz a pitvari

septum és a sinus coronarius szájadéka közelében helyezkedik el. A szimpatikus idegrendszer és a bal vagus rostjai idegzik be. Kis sejtjeinek összetett elrendeződése és az AP lassú felszálló szára (lásd 10. fejezet) nagyon lassú vezetési sebességet eredményez (~0,05 m/s). Ez funkcionálisan jelentős ~0,1 sec-os késést biztosít a pitvarok és a kamrák összehúzódása között, amelyet a **P–R-intervallum** tükröz az EKG-n. Szimpatikus ingerlés növeli a vezetési sebességet és csökkenti a késést, míg a vagus ingerlése lassítja a vezetést.

A His-köteg és a Purkinje-rendszer

A His-köteg az ingerületet az AV-csomótól az anulus fibrosuson keresztül a kamrai septum kezdetéig szállítja. A tricuspidalis billentyű septalis vitorlájának rögzülésénél **bal és jobb Tawara-szárra** oszlik. A bal szár tovább ágazik hátsó és elülső fasciculusra. A szárok az endocardium alatt haladnak lefelé a septum falán, és annak alján a **Purkinje-rendszer** többszörös rostjaira oszlanak. Ez osztja szét az ingerületet a kamrák falának belfelszínén keresztül. A His-köteg és a Purkinje-rendszer sejtjei nagy átmérőjűek (~40 µm), AP-juk felszálló szára meredek, amelynek nagy vezetési sebesség (~4 m/s) a következménye. Az ingerület a Purkinje-sejtekről a kamrafalon keresztül az epicardiumig 0,3-1 m/s sebességgel terjed, ezáltal kiváltva az összehúzódást.

Vezetési zavarok

AV-blokkok

Teljes **AV-blokk (harmadfokú)** akkor alakul ki, amikor a pitvarok és kamrák közötti vezetés megszűnik. Ezt okozhatja az AV-csomó szövetének vagy a His-kötegnek az ischaemiás károsodása. A SA-csomóból jövő ingerület hiányában az AV-csomó és a His-köteg ~40 ütés/perc szívritmust tud létrehozni. Néhány Purkinje-sejt szintén létrehozhat AP-kat, melyeknek a frekvenciája azonban kevesebb, mint 20/min.

Az AV-csomó kórosan lassú vezetése nem teljes (**elsőfokú**) AV-blokkot okoz, ahol a késés a normálisnál jóval nagyobb, az EKG-n megnyúlt P–R-szakaszt eredményezvén. **Másodfokú** AV-blokk alakul ki akkor, amikor a pitvarokról az ingerület csak egy része vezetődik le, s így például kamrai kontrakció csak minden második, vagy harmadik pitvarinál jön létre (**2:1 vagy 3:1 blokk**). **Wenckebach-blokk** (Mobitz I) a másodfokú AV-blokk egy másik típusa, amelyben a P–R szakasz fokozatosan nyúlik mindaddig, amíg a pitvar-kamrai átvezetés megszűnik és a QRS-komplexus kimarad; a ciklus ekkor újratekődik. A betegek első- vagy Mobitz I típusú másodfokú AV-blokkal gyakran tünetmentesek.

Szárblokkok

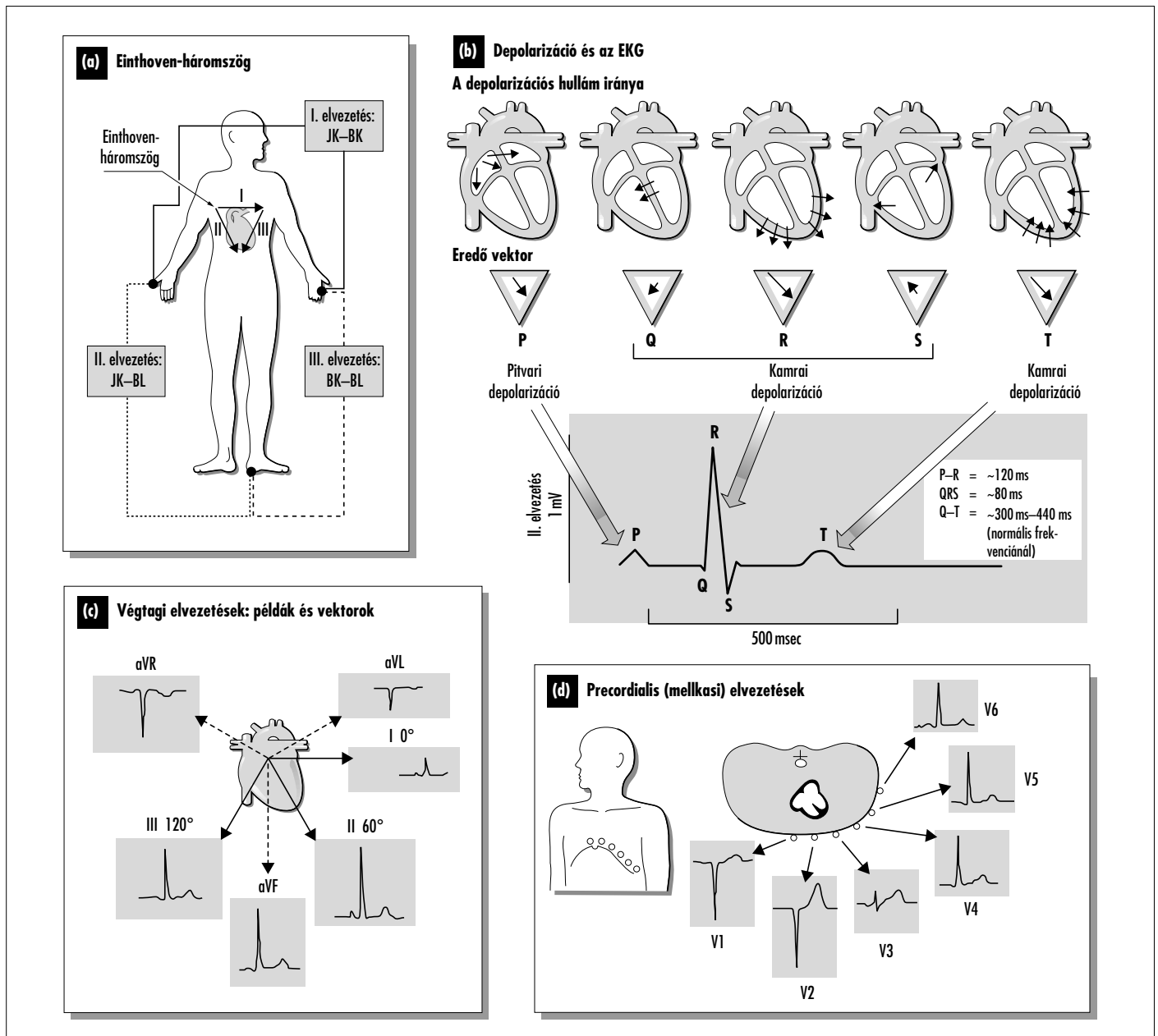
Amikor a His-kötegből eredő egyik Tawara-szár nem vezet, akkor az általa ellátott terület a nem érintett részek felőli vezetéssel ingerlődik. Mivel az ingervezetés ilyen formája lassabb, az aktiváció késik és a QRS-komplexus kiszélesedik. Ezt **bal** vagy **jobb szárbloknak** nevezik.

Veleszületett járulékos vezető pályák által okozott arrhythmiai

Az **AV nodalis reentry tachycardia (AVNRT)** és a **Wolff–Parkinson–White- (WPW)** vagy **preexcitációs szindróma** olyan visszatérő epizódokat eredményező **arrhythmiai** (a szívritmus zavarai), amelyek alatt a szívritmus hirtelen 150–250 ütés/percre emelkedik. AVNRT-ben szenvedő egyének kettős AV nodalis vezetési pályával rendelkeznek. A normális AV-pálya (α -nak nevezett) gyorsan vezet és hosszú refrakter periódusa van, míg a másik pálya (β) lassan vezet és rövid a refrakter periódusa. Ezekben az egyéneknél AVNRT kezdődhet akkor, amikor egy *korai impulzus* (lásd 45. fejezet) alakul ki a pitvarban. Ha az α -pálya még a megelőző impulzus miatt refrakter, akkor a korait nem vezeti. Ez az ingerület azonban lassan lefelé vezetődhet a β pályán (amely már nem refrakter az előző ingerület óta) és elérheti az α -pálya distalis végét. Most már elég idő telt el, hogy ez utóbbi ne legyen tovább refrakter, így az ingerület képes az α -pályán retrográd módon visszavezetődni a pitvarba. Innentől a kör folytatódhat az α - és a β -pályán. Egy ingerület ilyen recirkulációját **reentrynek** vagy **körforgásnak** nevezzük. A kamrák minden körben ingerültbe kerülnek, tachycardiát (szapora szívritmus) okozván.

A WPW-szindrómában az AV-csomó normális, de létezik egy különálló veleszületett járulékos vezető pálya (**Kent-nyaláb**) a pitvarok és a kamrák között. Az ingerület a pitvarról a kamrákra az AV-csomón és a Kent-nyalábon egyaránt vezetődik. Ez utóbbi az AV-csomónál gyorsabban vezet, így a kamraizomzat egy része a többenél hamarabb kerül ingerületbe, széles QRS-komplexust eredményezvén (preexcitáció). Az AVNRT α pályájához nagyon hasonlóan a Kent-nyalábnak hosszú refrakter periódusa lehet és ilyen esetben nem képes korai impulzusokat levezetni a pitvarból. Azonban az AV-csomó képes ezeket levezetni, amelyek a kamrákat elérve a Kent-nyalábon keresztül visszatérhetnek a pitvarba. Az ingerület ekkor kialakíthat egy reentry kört, amely magában foglalja az AV-csomót, a His–Purkinje-rendszert, a kamrákat, a Kent-nyalábot és a pitvart.

16. Az elektrokardiogram



16.1

Az extracelluláris folyadékok sót tartalmaznak, ezért vezetnek az elektromosságot. Mivel ezek a folyadékok testszerte eloszlottak, a test úgy működik, mint egy **térfogati vezető**. Amikor a szívizomsejtek depolarizálódnak, a depolarizált és a nyugalomban lévő sejtek közötti extracelluláris áramok potenciálokat alakítanak ki, amelyeket a test felszínén mérhetők. Ezek képezik az **elektrokardiogram (EKG)** alapjait.

Az EKG rögzítése

Az EKG egy egyenlőszárú háromszög (**Einthoven-háromszög**),

melynek közepén helyezkedik el a szív, mint áramforrás. (16.1a ábra). A háromszög csúcsait a jobb karhoz, bal karhoz és a bal lábhoz csatlakoztatott végtagi elvezetések közelítik meg. A két elvezetés közötti potenciálkülönbség függ az áram amplitúdójától, összefügg az izomtömeggel és az áram irányával. Létezik egy iránybeli összetevő, mert a potenciál a depolarizált és a nyugalomban lévő szövet között folyó maximális áram irányában a legnagyobb. Az EKG-nak így van nagysága és iránya is, ez a **vektorokkal** jellemezhető (16.1b ábra).

Megállapodás szerint az EKG-t oly módon kapcsolják, hogy

a pozitív feszültség egy felfelé irányuló kilengés okoz, és a gép papírsebessége normálisan 25 vagy 50 mm/s. Fontos megjegyezni, hogy az **elvezetés** EKG szerinti értelmezése egy különleges alakzat mérésére vonatkozik, nem a beteghez csatlakoztatott vezetékre.

Az EKG **klasszikus bipoláris elvezetései** az Einthoven-háromszög oldalain keresztüli potenciálkülönbséget közelítik, és lényegében a szívbeli elektromos aktivitást három, egymástól 60°-kal elválasztott irányból figyelik. Az **I. elvezetés** a jobb és bal kar közötti potenciálkülönbséget méri; a **II. elvezetés** a jobb kar és a bal láb közöttit; a **III. elvezetés** a bal kar és a bal láb közöttit. Normálisan a II. elvezetésben a legnagyobb a kilengés, mivel az fekszik legközelebb a kamrai depolarizáció irányához. A kamrák rendelkeznek a legnagyobb izomtömeggel, ezért azok adják a legnagyobb áramot és így a feszültséget.

Az **unipoláris elvezetések** egyszerű érzékelő elektródák, és a feszültséget ezek és egy becsült nulla potenciál között mérik. A gyakorlatban ez utóbbi a végtagi elvezetések ellenálláson keresztüli összekötésével nyerhető. Ez az áramforrást, azaz az Einthoven-háromszög középpontjában levő szívet közelíti meg. Rendszerint kilenc unipoláris elvezetést használunk a klinikumban, hat mellkasi (**precordialis**) elvezetést, V1–V6, és a **felerősített** elvezetéseket, az **aVR**-t, az **aVL**-t és az **aVF**-et. A mellkasi elvezetések különálló, a mellkason elhelyezett érzékelő elektródát használnak (16.1d ábra), míg a felerősített elvezetések egy végtagi elvezetést alkalmaznak, mint érzékelő elektródát (jobb kar, aVR; bal kar, aVL; bal láb, aVF), a fentmaradó két végtagi elvezetést összekötve adván a becsült nulla potenciált. A felerősített elvezetések az Einthoven-háromszög egy csúcsa és a középpont között mérnek, a szívet a bipoláris elvezetésekhez viszonyítva 30°-kal elforgatott szögben látják. Ebből következik, hogy a hat végtagi elvezetés együtt a szív elektromos aktivitását 30°-onként képezi le (16.1c ábra).

Az EKG általános jellemzői

Az EKG görbének három fő összetevője van, amelyek az adott pillanat depolarizációs hullámának (vektor) amplitúdójával és irányával állnak összefüggésben (16.1b ábra). A **P-hullám** a pitvari depolarizációnak tulajdonítható kis kilengés. Ezt a **QRS-komplexus** követi, amely ~0,08 ms időtartamú és a kamrai depolarizációt tükrözi. Ez a legnagyobb hullám a nagy kamrai izomtömeg miatt. Ez elfedi a pitvari repolarizációval összefüggő jóval kisebb kilengést. A Q-, R- és S-hullámok viszonylagos mérete változik az elvezetések között, és függ a szív elhelyezkedésétől. A II. elvezetésben a Q-hullám egy kis negatív, a kamrai septum balról jobbra irányuló depolarizációjával összefüggő kilengés. Az R-hullám egy kifejezett pozitív, a fő kamrai izomtömeg depolarizációjának megfelelő kilengés. Az S-hullám egy kis negatív kilengés a II. elvezetésben és a kamraizomzat utolsó,

a szív bázisához közeli irányú depolarizációjával függ össze. A **T-hullám** a kamrai repolarizációnak felel meg. Mivel a vezetőrendszer tömege (sinoatrialis és atrioventricularis csomó, His-köteg) nagyon kicsi, az ezekhez társuló áramok túl kicsik ahhoz, hogy érzékelhető kilengéseket okozzanak az EKG-n.

A **P-R-** és az **S-T-szakasz** normálisan izoelektromos, azaz nulla potenciálú. Nincs potenciál, mert nem folyik áram; a lényeges szövetek (pitvarok és kamrák) vagy teljesen depolarizálódtak, vagy teljesen nyugalomban vannak. A szigetelő *anulus fibrosus* megakadályozza a pitvarok és kamrák közötti áramot a P-R-szakasz alatt. A **P-R-szakasz** a pitvari és kamrai depolarizáció közötti késést tükrözi, és nagyrészt az atrioventricularis csomó késésével függ össze. A P-hullám kezdetétől a QRS-komplexus kezdetéig mérjük, és 0,12-től 0,20 s-ig tart. A szívfrekvencia növekedésével rövidül.

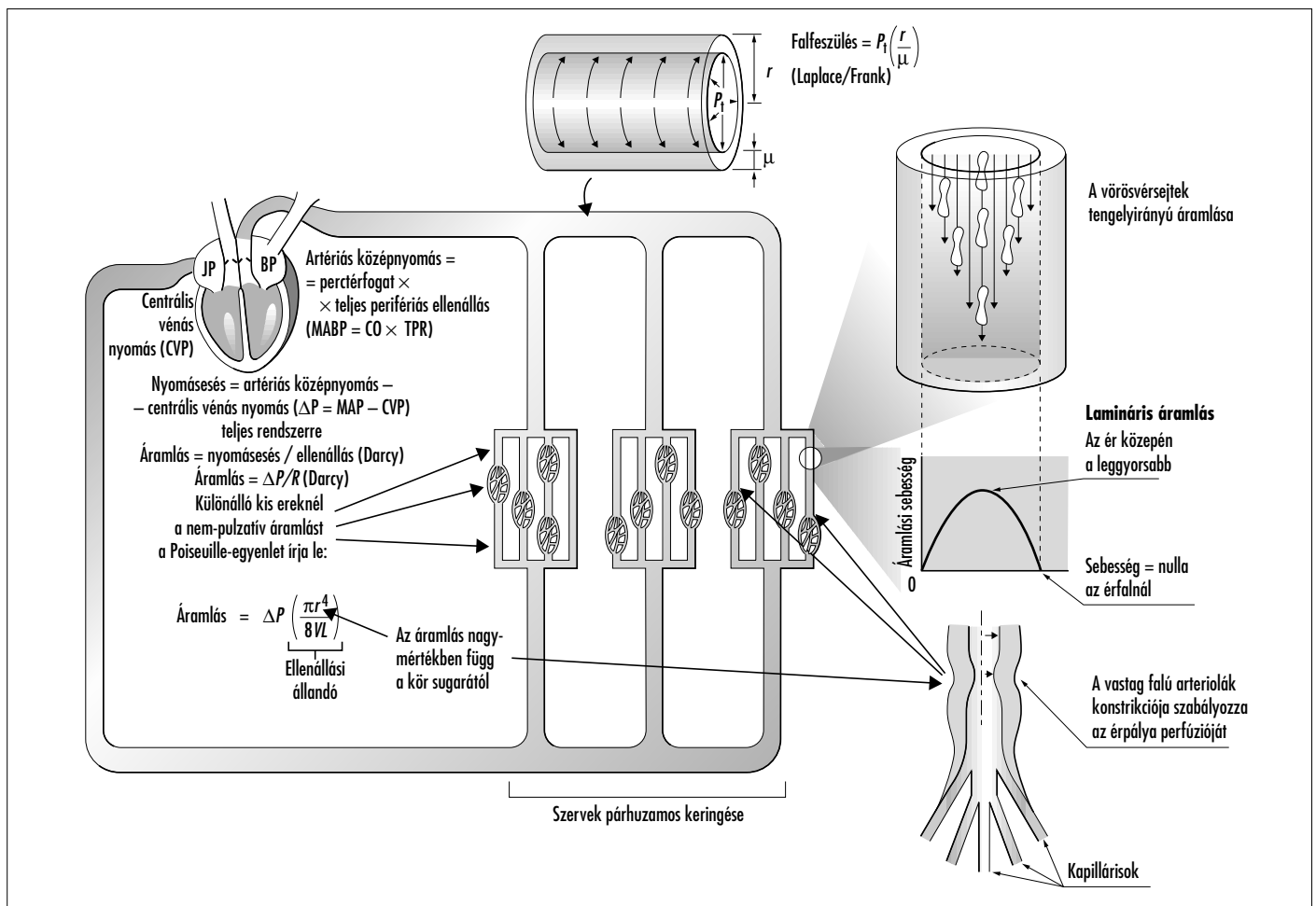
Az **S-T-szakasz** a kamrai szívizom akciós potenciáljának (AP) platóját közelíti meg, és ~0,35 s. Amikor a szívizom megsérül, pl. ischaemia során, néhány sejt részben depolarizálódik **sértési áramokat** okozván maguk és a sértetlen sejtek között. Ez egyaránt sülyesztheti vagy emelheti az EKG alapvonalát. Azonban az S-T-szakasz alatt valamennyi sejt teljesen depolarizálódott. Ez az S-T-szakasz látszólagos depresszióját vagy elevációját idézi elő, bár ez valójában a megváltozott alapvonal. Ez gyakori jele a heveny szívizomkárosodásnak, mint amilyen a **myocardialis infarctus**.

Miért pozitív a T-hullám: A QRS-komplexus a II. elvezetésben pozitív, mert a depolarizációs hullám a szívcsúcstól a bázis felé halad. Mivel a T-hullám a repolarizációt tükrözi, elvárható lenne, hogy negatív legyen, mert polaritása megfordult. Azonban az AP tartama a csúcson hosszabb, mint a bázison. Következésképpen, bár a csúcs depolarizálódik először, utoljára repolarizálódik, és a repolarizációs hullám a bázistól a csúcs felé halad. A polaritás és az irány együttes változása semlegesíti egymást, és a T-hullám felfelé irányul. Kóros állapotokban, ahol az AP megnyúlt, vagy a vezetés a csúcstól a bázisig lassú, a repolarizáció a bázison késhet addig, amíg a csúcson már befejeződik. Ezen állapotokban a T-hullám **negatívvá** válik.

A szív elektromos tengelye

Az EKG-vektor szögét annak legnagyobb amplitúdójánál a szív elektromos tengelyének nevezzük. Ez megfelel a szívverés során kialakuló legnagyobb áramnak, és ennél fogva a szív fő izomtömegének depolarizációjának. Ez kiszámolható a három bipoláris elvezetésből, amelyek 60°-ra vannak egymástól; normálisan a II. elvezetéshez fekszik a legközelebb. A szív helyzetének változásai megváltoztatják a tengelyállást, pl. légzés alatt. Az egyik kamra tömegének megnövekedése a tengelyt az adott irányba tolja el. Így a bal kamra hypertrophia **bal tengelyállást**, és jobb kamra hypertrophia **jobb tengelyállást** okoz.

17. Hemodinamika



17.1

A nyomás, az ellenállás és az áramlás közötti összefüggések
 A hemodinamika a cardiovascularis rendszeren belüli nyomás, ellenállás és véráramlás közötti összefüggések tudományága. Bár az áramlás tulajdonságai rendkívül összetettek, azok jórészt levezethetők a folyadékok egyszerű csöveken keresztüli áramlását meghatározó egyszerű fizikai törvényekből.

A zárt rendszeren keresztül pumpált folyadék áramlását (Q) a pumpálás hatására kialakuló nyomásesés ($P_1 - P_2$ vagy ΔP), valamint az áramlási ellenállás (R) határozza meg, **Darcy törvénye** (megegyezik Ohm törvényével) szerint:

$$Q = \Delta P / R$$

vagy a cardiovascularis rendszerre mint egészre vonatkozóan:

$$CO = (MABP - CVP) / TPR$$

Ahol CO (cardiac output) a perctérfogat, $MABP$ (mean arterial blood pressure) az artériás középnyomás, TPR (total peripheral resistance) a teljes perifériás ellenállás és CVP (central venous

pressure) a centrális vénás nyomás. Mivel CVP normálisan a nullához közelít, $MABP$ egyenlő $CO \times TPR$.

Az áramlási ellenállást a folyadékban ható súrlódási erők okozzák, amely függ a folyadék viszkozitásától, valamint a vezeték méreteitől, amint azt **Poiseuille törvénye** leírja:

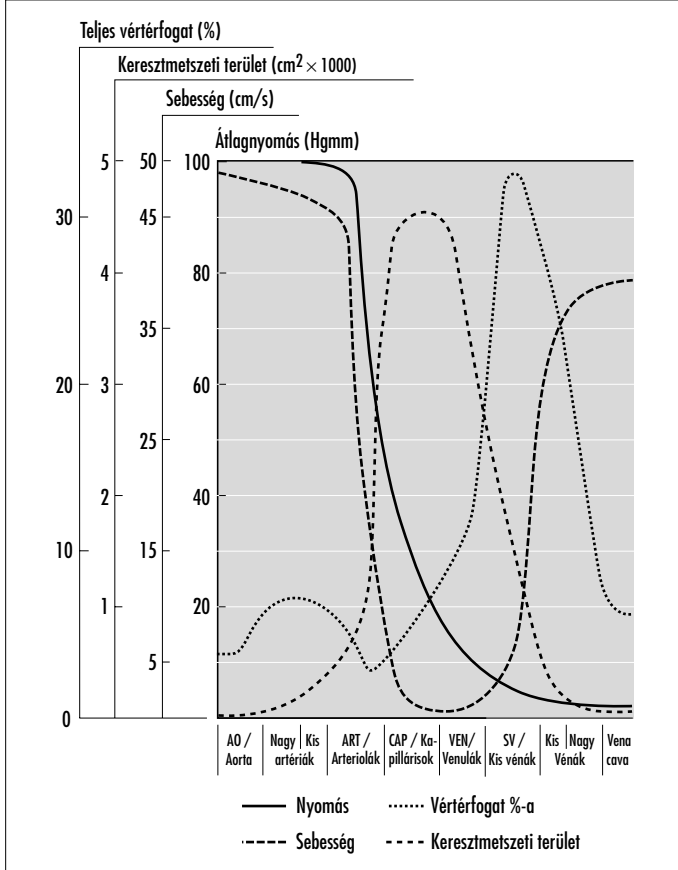
$$\text{ellenállás} = 8VL / \pi r^4$$

eszerint:

$$\text{áramlás} = \Delta P \pi r^4 / 8VL$$

Itt V (viscosity) a folyadék viszkozitása, L (length) a vezeték hossza és r a vezeték belső sugara (= 1/2 átmérő). Mivel ebben az egyenletben az áramlás a vezeték sugarának negyedik hatványa, a sugár *kismértékű változása erőteljes hatással bír az áramlásra*. Például a sugár 20%-os csökkenése az áramlást körülbelül 60%-kal mérsékli.

A cardiovascularis rendszert, mint egészet tekintve, a különböző típusú vagy méretű véredények (pl. artériák, arteriolák, ka-



17.2

pillárisok) egymást követően vagy **sorosan** rendeződnek. Ebben az esetben a teljes rendszer ellenállása egyenlő az egyes típusú erek által nyújtott **ellenállások összegével**:

$$R_{\text{összes}} = R_{\text{arteriák}} + R_{\text{kapillárisok}} + R_{\text{venulák}} + R_{\text{vénák}}$$

A különböző méretű véredények becsült hosszait, sugarait és számát tekintetbe vevő számítások azt mutatják, hogy az arteriólák, valamint kisebb mértékben a kapillárisok és a venulák felelősek elsősorban a cardiovascularis rendszer véráramlással szembeni ellenállásáért. Más szavakkal, az $R_{\text{arteriola}}$ járul hozzá legnagyobb mértékben az $R_{\text{összes}}$ -hez. Mivel Darcy törvénye szerint a rendszer bármely szakaszán a nyomásnövekedés arányos ugyanazon szakasz ellenállásával, a legmeredekebb nyomásesés az arteriólákban van (lásd 17.2 ábra).

Bár a különböző méretű véredények sorosan rendezettek, a test minden egyes szervét az aortából eredő saját nagy artériája látja el. A különböző szervek érpályái ezért egymással **párhuzamosan** rendezettek. Hasonlóképpen, az egyes szerveken belüli érrendszerek legtöbbször párhuzamos alcsoportokba rendeződnek (pl. az arteriólák ellenállásai $R_{\text{arteriola}}$ egymással párhuzamosak). „ n ” számú párhuzamosan futó érpálya esetén:

$$1/R_{\text{összes}} = 1/R_1 + 1/R_2 + 1/R_3 + 1/R_4 \dots 1/R_n$$

Ennek az összefüggésnek lényeges következménye, hogy egy

konkrét szerv véráramlása megváltoztatható (a szervben levő arteriólák ellenállásának szabályozása révén) anélkül, hogy ez a rendszer többi részén a nyomásokat és az áramlásokat lényegesen befolyásolná. Poiseuille törvényéből következően mindez egy szervben vagy érpályában levő arteriólák viszonylag kisfokú dilatációjával vagy konstriktójával megvalósítható.

Azért, mert nagyon sok kis ér van (pl. milliárdnyi arteriola, milliárdnyi venula, billiónyi kapilláris), az érrendszer teljes keresztmetszeti területe a mikrocirkulációban a legnagyobb. Mivel a rendszer bármely szintjén a vér sebessége egyenlő a teljes áramlás (a perctérfogat) osztva annak a szintnek a keresztmetszeti területével, a véráramlás a kapillárisokban a leglassabb (lásd 17.2 ábra), kedvezvén az O_2/CO_2 cserének és a szövetek tápanyagfelvételének. A kapilláris tranzitidő nyugalomban 0,5–2 másodperc.

Vérviszkozitás

A magas viszkozitású folyadékok, pl. a motorolaj sokkal lassabban áramlanak mint az alacsony viszkozitású folyadékok, pl. a víz. A **viszkozitást** a folyadékban belül ható, áramlásnak ellenálló súrlódási erők okozzák. Bár a plazma viszkozitása hasonlít a vízéhez, a vér viszkozitása normálisan három-négyszerese a víz viszkozitásának a sejtek, főleg a vörösvérsejtek jelenléte miatt. **Anaemiában**, ahol alacsony a sejt koncentráció (hematokrit), a viszkozitás és ennek következtében az érelenállás csökken és a perctérfogat nő. Fordítva, magas hematokrit mellett, **polycythaemiában**, az érelenállás és a vérnyomás emelkedett.

Lamináris áramlás

Ahogy a folyadék egyenletesen áramlik egy hosszú csőben, annak fala súrlódási erőket fejt ki. Ezek, a folyadékban belüli tapadási erőkön felül egy **sebességi gradienst** alakítanak ki a csőben belül (lásd 17.1 ábra), amelyben a fallal szomszédos folyadék mozdulatlan, és a folyadék sebessége a cső közepén a legnagyobb. Ezt **lamináris áramlásnak** nevezik, és a mikrocirkulációban fordul elő, a legkisebb kapillárisok kivételével. A lamináris áramlás egyik következménye, hogy a vörösvérsejtek hajlamosak az érfaltól eltávolodni és egymás mellett felsorakozni az áramlás fősodrában. Ez csökkenti a mikrocirkulációban a vér effektív viszkozitását (a **Fahraeus-Lindqvist-effektus**), segítve az érelenállás minimalizálását.

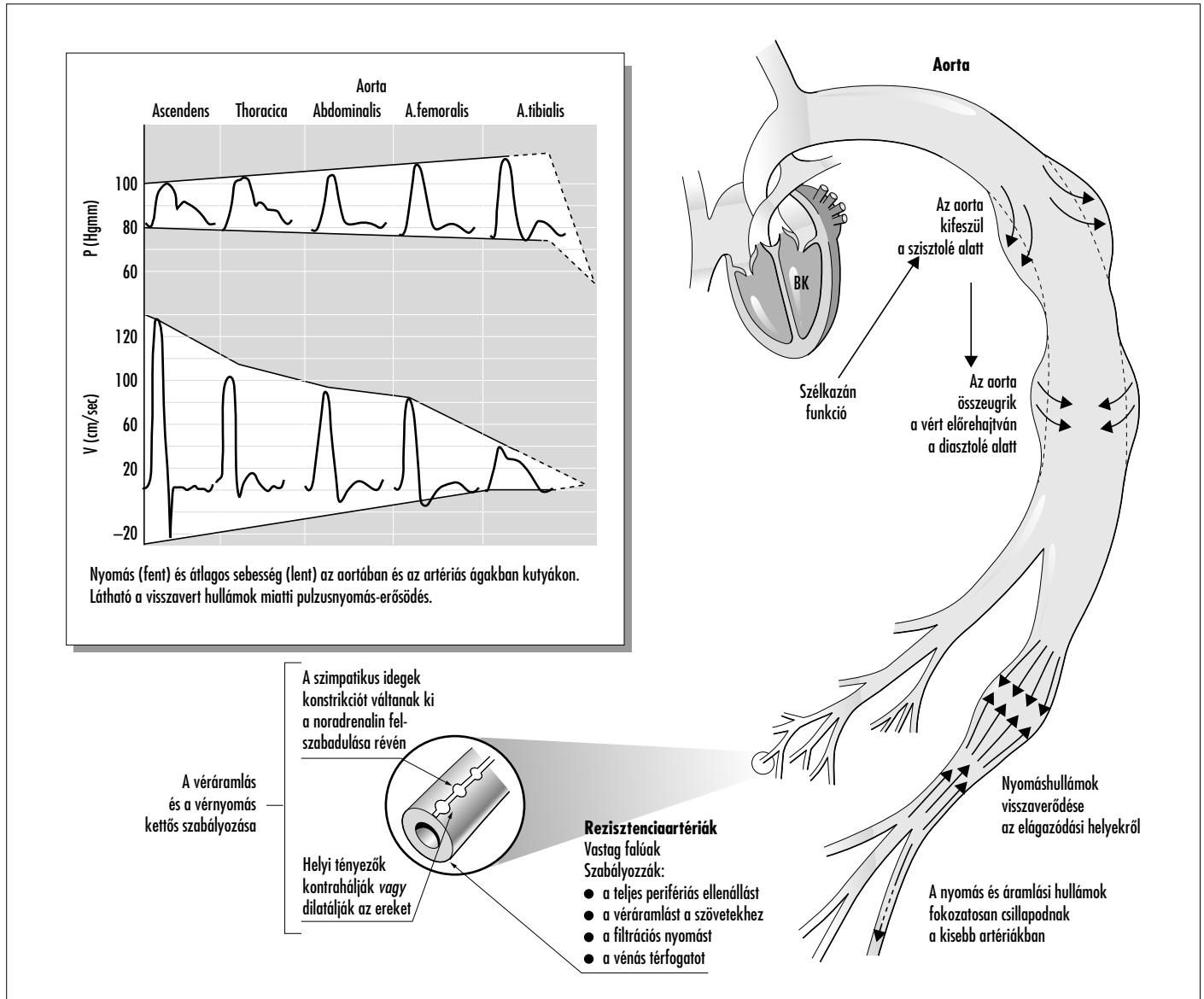
Falfeszülés

Az erek hosszában észlelhető nyomásgradiensén kívül létezik egy érfalon keresztüli nyomáskülönbség. Ez a **transmurális nyomás** egyenlő az éren belüli nyomás mínusz az interstitialis nyomás. A transmurális nyomás egy körkörös **feszülést** fejt ki az érfalra, amely igyekszik azt kinyújtani, hasonlóan ahhoz, ahogy egy ballonon belüli nagy nyomás azt kitágítja. A **Laplace-Frank-törvény** szerint:

$$\text{falfeszülés} = P_i r / \mu$$

ahol a P_i a transmurális nyomás, r az ér sugara, és μ a falvastagság. Az aortában, ahol a P_i és az r nagy, az atherosclerosis az érfal elvékonyodását, és kiboltosulást vagy **aneurysma** kialakulását okozhatja (32. fejezet). Ez növeli az r -t és csökkenti a μ -t, a növekvő falfeszülés circulus vitiosusát létrehozva, amely kezelés hiányában az ér megrepedését eredményezheti.

18. Vérnyomás és véráramlás az artériákban és az arteriolákban



18.1

Az artériás vérnyomást szabályozó tényezők

Az artériás középnyomás egyenlő a perctérfogat (körülbelül 5 l/min nyugalomban) és a teljes perifériás ellenállás (TPR, total peripheral resistance) szorzatával. Minthogy a középnyomás esése a szisztémás keringés során körülbelül 100 Hgmm, a TPR kiszámolva 100 Hgmm/5000 ml/min, vagy 0,02 Hgmm/ml/min. A Hgmm/ml/min egységet perifériás ellenállási egységnek nevezik (PRU, peripheral resistance unit), így a TPR normálisan körülbelül 0,02 PRU.

A szisztolés nyomást főleg a verőtérfogat, a bal kamrai ejekciós sebesség, és az aorta/artériás merevség befolyásolja, és bár-

melyik növekedésével emelkedik. Ezzel ellentétben a diasztolés nyomás a TPR növekedésével emelkedik. Az artériás nyomás fokozatosan esik a diasztolé alatt, a diasztolé tartamának a szívfrekvencia növekedésével összefüggő rövidülése szintén emeli a diasztolés nyomást.

Vérnyomás és véráramlás az artériákban

A véráramlás az aortában és a nagyobb artériákban a bal kamra ritmikus ürülésének következményeként *pulzáló* jellegű.

Amint a szisztolé alatt a vér kilöködik a bal kamrából, nekiütözik a már az aorta ascendensben lévő véroszlopnak, egy *nyo-*

	Vazokonstriktorok	Vazodilatátorok
Neurotranszmitterek	Szimpatikus Noradrenalin ATP Neuropeptid Y	Paraszimpatikus és szenzoros (korlátozott eloszlás) Acetil-kolin (NO -n keresztül hat) P-anyag Kalcitonin-génhez rendelt peptid Vazoaktív intestinalis peptid
Hormonok	Adrenalin (legtöbb érben) Vazopreszin (ADH)	Adrenalin (vázizomban, coronariában, arteria hepaticákban) Pitvari natriureticus peptid
Endotheliumból származó anyagok	Endotelin Endotheliumból származó konstriktor faktor (kémiai szerkezete ismeretlen)	Endotheliumból származó relaxáló faktor (NO) Proszttaglandin I ₂ (prosztaciklin) Endotheliumból származó hiperpolarizáló faktor (kémiai szerkezete ismeretlen)
Metabolitok és rokon vegyületek	Hypoxia (csak a pulmonalis artériák)	Hypoxia (más erek) Adenozin, hiperozmolaritás, H-ionok, tejsav, K-ionok, CO ₂
Más helyileg képződő faktorok	Hisztamin (vénák, pulmonalis artériák) Proszttaglandin F _{2α} , tromboxan A ₂ , 5-hidroxitriptamin Növekedési faktorok (pl. PDGF)	Hisztamin (arteriolák) Proszttaglandin E ₂ Bradikinin
Egyéb faktorok	Nyomás (miogén válasz) Mérsékelt hideg (bőr)	Fokozott áramlás Meleg (bőr)

máshullámot létrehozva az aorta véreben, amely gyorsan (4 és 10 m/s közötti sebességgel) vezetődik az arteriolák felé. Mivel ez a nyomáshullám végighalad az aorta és a nagyobb artériák minden pontján, egy átmeneti nyomás gradienst alakít ki, ami gyorsan továbbítja előrefelé a vért, egy pulzáló *áramlási hullámot* okozván. A vér az artériákban következképpen rövid nekilendülésekkel halad erőfelé, melyeket hosszabb megtorpanások választanak el, így az átlagos sebesség az aortában körülbelül 0,2 m/s.

A nyomáshullám az elasztikus artériafal kiöblösödését is okozza, ily módon tárolva valamennyit a hullám energiájából. Az artéria fala ezt követően összeugrik, felszabadítva ennek az energiának egy részét, előrefelé hajtva a vért a diasztolés alatt (*diasztolés kieresztés*). Az elasztikus artériák ezen pumpáló működését **szélkazan** funkciónak nevezik (18.1. ábra).

A nagy artériák a nyomáshullám energiájának egy részét szintén elnyelik és szétosztatják. Ez fokozatosan csillapítja az áramlás kilengéseit, amint azt a 18.1. ábra képbeillesztésének alsó vázlatja mutatja. Azonban, amint a felső rész mutatja, a pulzusnyomás némileg *nagyobbá* válik, lefelé haladván az aortán és a nagyobb artériákon (pl. a. tibialis), mielőtt a kisebb artériákban fokozatosan kialudna. Ez részben amiatt történik így, mert a nyomáshullám egy része *visszaverődik* a szív felé az artériás elágazódási pontokról. Az aortában és a nagyobb artériákban a visszavert hullám *összeadódik* az előrefelé haladó pulzusnyomás-hullámmal, növelve annak amplitúdóját. Ha azonban a vér eléri a kisebb artériákat, az artériafal csillapító funkciója kerül előtérbe, fokozatosan csökkentve az áramlás és nyomás kilengéseit, így azok teljesen kialszanak, mire a vér eléri a mikrocirkulációt.

Arteriolák és vascularis ellenállás

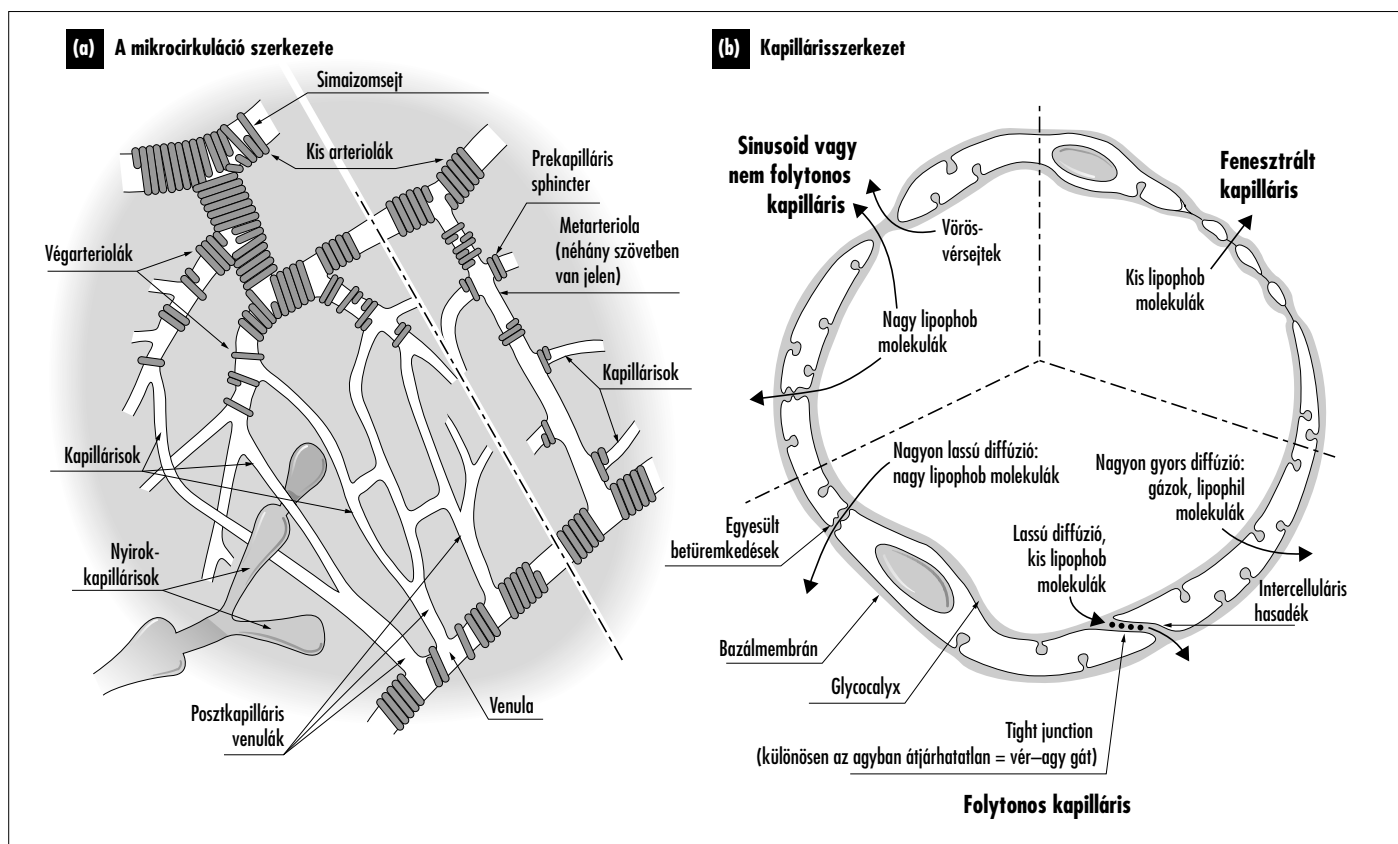
Az artériás rendszerben a középnyomás fokozatosan esik. Főleg a legkisebb artériákban és arteriolákban (átmérő < 100 µm) csökken meredeken, mert az áramlással szembeni legnagyobb ellenállást ezek az erek fejtik ki (17.2 ábra). Az arteriolák fala a lumenátmérőhöz viszonyítva igen vastag, ennek következtében ezek az erek erőteljes összehúzódásra képesek, drámaian növelve az ellenállást. Mivel normálisan az arteriolák részlegesen összehúzott állapotban vannak, ellenállásuk vasodilatátor hatással csökkenthető.

Az arteriolák szerepe az ellenállás szabályozásában különféle fontos következtetéseket von maga után:

1. A test összes arteriolájának vagy nagy részének konstriktója, illetve dilatációja kihatással van a teljes perifériás ellenállásra és a vérnyomásra.
2. Egy szerv, vagy régió arterioláinak konstriktója szelektíven, a régiótól elfelé tereli a véráramlást, míg dilatációjuk ellenkező hatást vált ki.
3. Egy régió arteriolás ellenállásának változásai kihatnak a „folyásirányú” hidrosztatikai nyomásra a régió kapilláris rendszerében és vénáiban. A kapillárisok nyomásának változása befolyásolja a vérből a szövetekbe irányuló folyadékáramlást (lásd 20. fejezet). Mivel a vénák nagyon tágulékonyak, térfogatuk igen érzékeny a nyomásváltozásra (lásd 21. fejezet). Így a test egy régiójában az arteriolák összehúzódása előmozdítja mind a szövetközi térből a csereerekbe irányuló folyadékáramlást, mind a vénás térfogat csökkenését. Mindkét hatás növeli a test egyéb területeinek vérellátását.

A táblázat felsorolja az arteriolák tónusára ható legfontosabb endogén anyagokat és tényezőket.

19. A mikrocirkuláció és a nyirokrendszer



19.1

A **mikrocirkuláció** magában foglalja a **legkisebb arteriolákat** és a **csereereket**, beleértve a **kapillárisokat** és a **posztkapillaris venulákat**. A keringési rendszer alapvető funkciója gázok, víz, tápanyagok, salakanyagok és egyéb anyagok szállítása a vér és a testszövetek között a csereerek segítségével.

A mikrocirkuláció szerveződése

A vér a kis arteriolákon – melyek falát simaizom alkotja – keresztül lép be a mikrocirkulációba. Ezeket az ereket a szimpatikus rendszer sűrűn idegzi be, különösen a zsigerek és a bőr érrendszerében. Minden egyes kis arteriola szimpatikus hatásra történő konstriktója sok kapillárisban csökkenti a véráramlást.

Néhány szövetben (pl. mesenterium) a kapillárisok a kis arterioláktól a venuláig futó **főútvonali erekből** ágazódnak le (19.1a ábra, jobbra). Az ilyen artéria proximális (arteriolás) végét metarteriolának nevezik, melyet megszakításokkal borítanak a simaizomsejtek. A kapillárisok eredésénél **prekapilláris sphincternek** nevezett simaizomgyűrű van, de ezt követően hiányoznak a simaizomsejtek. A prekapilláris sphincter konstriktója szabályozza a kapillárisokon átfolyó vér mennyiségét.

A **legtöbb** szövetben azonban nincsenek metarteriolák és prekapilláris sphincterek. Ehelyett a legkisebb vagy **végarteriolák** oszlanak el, létrehozván a kapilláris rendszert (19.1a ábra, balra). A végarteriola a hozzátartozó egész kapilláris csoport számára funkcionálisan prekapilláris sphincterként működik. A vég-

arteriolának nincsen beidegzésük, tónusukat helyi metabolikus faktorok szabályozzák (lásd 22. fejezet). Alapállapotban a végarteriolák periodikusan összehúzódnak és elernyednek. Ezen **érmozgás** következtében ingadozó a kapillárisokon keresztüli véráramlás.

A kapillárisok egyesülnek, létrehozván a **posztkapillaris venulákat**, melyekben nincs simaizom. Ezek összeolvadva **venulákat** alkotnak, melyek simaizmokat tartalmaznak és szimpatikus beidegzés alatt állnak.

Oldott anyagok mozgása a kapilláris falon keresztül

Víz, gázok és oldatok (pl. elektrolitok, glükóz, proteinek) főleg **diffúzió** útján lépnek át a csereerek falán. A diffúzió passzív folyamat, melynek során az anyagok koncentrációgradiensüknek megfelelően mozognak. Az O_2 és CO_2 az endothelsejtek lipid kettősrétegén keresztül képesek diffundálni. Ezek és más **lipophil** anyagok (pl. általános érzéstelenítők) ebből következően igen gyorsan átlépnek a kapilláris falon. Azonban a lipid kettős réteg átjárhatatlan elektrolitok és kis **hidrophil** (nem zsírolédékony) molekulák számára, mint a glükóz, így ezek a folytonos kapillárisok falán lépnek át az O_2 -nél 1000–10 000-szer lassabban (19.1b ábra alul). A hidrophil molekulák főleg az endothelsejtek közötti diffúzió útján lépnek át a kapilláris falon. Ezt a folyamatot az endothelsejtek közötti **tight junctionok** lassítják, melyek késleltetik a az intercelluláris hasadékokon keresztüli diffú-

ziót. A diffúziót a **glycocalyx** és a **lamina basalis** is lassítja - fibrosus makromolekulák sűrű hálózata, mely bevonja az endothelium lumen felőli és az azzal ellentétes oldalát, külön-külön. Ez a kanyargós diffúziós útvonal (a **kis pórusú rendszer**) úgy működik, mint egy szita, amely átengedi a 10 000-nél kisebb molekulásúlyú molekulákat.

Még a nagyméretű fehérjék (pl. albumin, molekulásúlya 69 000) is átjutnak a kapillárisfalán, jóllehet igen lassan. Ez felveti, hogy a kapillárisfal kis számú **nagy pórust** is tartalmaz, bár ezek sosem voltak közvetlenül láthatóak Feltételezik, hogy a nagy pórusok átmenetileg vannak jelen, amikor az endothelsejt mindkét oldalán kialakuló membránbetüremkedések egyesülnek, időszakosan létrehozva egy csatornát, melyen keresztül nagy molekulák diffundálnak.

A **fenesztrált** kapillárisok endothelsejtjei (megtalálhatóak a vesékben, bélben és az ízületekben) **fenesztráknak** nevezett pórusokat tartalmaznak (19.1b ábra, jobbra fent). A fenesztrált kapillárisok a kis hidrophil molekulák számára kb. tízszer átjárhatóbbak, mint a folytonos kapillárisok, mert azok képesek a fenesztrákon áthaladni. **Sinusoidalis** vagy **nem folytonos** kapillárisok (máj, csontvelő, lép) permeabilitása igen nagy, mert a szomszédos endothelsejtek között széles rések vannak, melyeken keresztül fehérjék, sőt még a vörösvérsejtek is képesek átjutni (19.1b ábra, balra fent).

A vér-agy gát

Az agy extracelulláris folyadék összetételének a végsőig állandónak kell lennie a stabil idegműködés biztosítása érdekében. Ezt a **vér-agy gát** (BBB) létezése teszi lehetővé, mely szorosan ellenőrzi az ionok és oldott anyagok mozgását az agy és a plexus chorioideus folytonos kapillárisainak falán keresztül. A vér-agy gátnak két fontos tulajdonsága van. Először, az endothelsejtek és a cerebralis kapillárisok közötti kapcsolat nagyon szoros (a *hám zonae occludensére* hasonlít), megakadályozva a hidrophil oldott anyagok bármilyen jelentős mozgását. Másodszer, a cerebralis endothelsejtek differenciált membrántranszporterekkel rendelkeznek, melyek lehetővé teszik anorganikus ionok, glükóz, aminosavak és egyéb anyagok kapillárisfalán keresztüli szabályozott mozgását. Így a más érrendszerekben jelen levő viszonylag szabályozatlan oldottanyag-diffúziót az agyban számos spe-

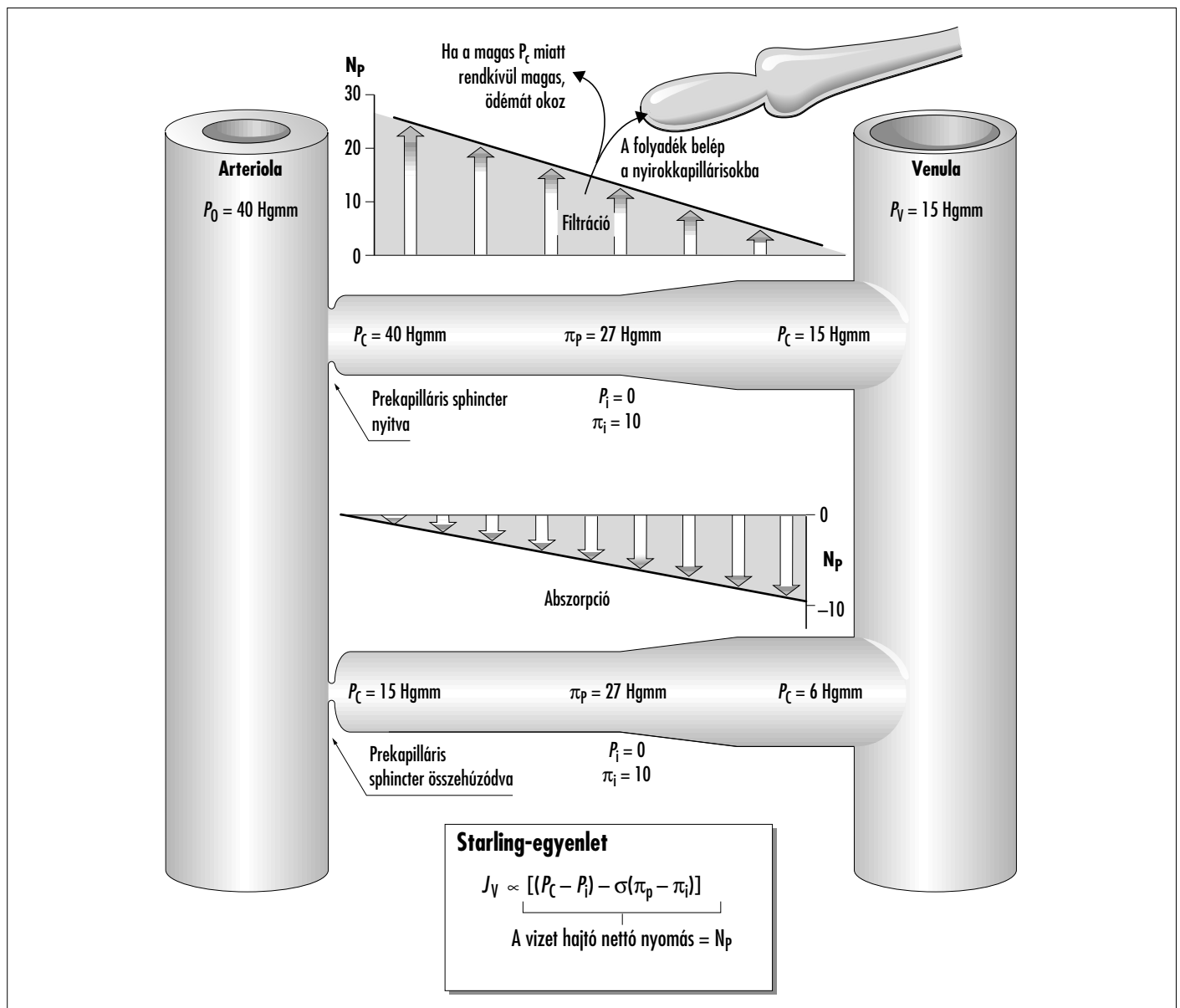
cifikus szasztortfolyamat helyettesíti. Ez gondot jelenthet a kezelésben, mivel így a legtöbb gyógyszer ki van zárva az agyból (pl. sok antibiotikum).

A vér-agy gát megszakad a **periventricularis szervekben**, az agy azon területein, melyeknek a vérben lévő faktorok befolysa alatt kell állniuk, vagy anyagokat kell bocsájtaniuk a vérbe. Ezekhez tartozik a *hypophysis* és a *glandula pinealis*, az *eminentia mediana*, az *area postrema*, valamint a *plexus chorioideus*. A vér-agy gát sérülhet a vérnyomás, az ozmolaritás, vagy a PCO_2 nagyfokú emelkedése esetén, valamint a gyulladt agyterületeken.

A nyirokrendszer

Hozzávetőleg 8 liter, oldatokat és plazmafehérjéket tartalmazó folyadék filtrálódik naponta a mikrocirkulációból a szövetközi terekbe. Ez a **nyirokrendszeren** keresztül jut vissza a vérbe. A test legtöbb szöveve tartalmaz *nyirokkapillárisokat* (19.1a ábra). Ezek vakon végződő 15–75 mm átmérőjű hagyma alakú csövek, melyek falát egy réteg endothelsejt borítja. Az interstitialis folyadék, a plazmafehérjék és a baktériumok a sejtek közötti résekben keresztül könnyen bejutnak, melyek elrendezése azonban megakadályozza ezen anyagok kilépését. Ezek az erek *gyújtó nyirokerek*ké egyesülnek, melyek fala simaizomsejteket és a nagyobb nyirokerekhez hasonlóan egyirányú billentyűket tartalmaznak. Ezen billentyűk közötti szakaszok erősen összehúzódnak, a nyirkot előrefelé terelvén. A nyirkot az erek izomkontrakció általi összenyomatása, a testmozgás és a szövetek összenyomódása is előrefelé hajtja. A nyirok ezután a nagyobb **nyirokcsomókba** vezető *afferens nyirokerek*be lép be. Itt az idegen részecskéket és a baktériumokat, melyek immunfolyamatokat indíthatnak el, a phagocyták eltakarítják. A nyirokfolyadék nagy része itt a kapilláris abszorpcióval visszatér a vérbe. A megmaradó folyadék belép az *efferens nyirokerek*be, melyek legnagyobb része végül a *ductus thoracicusban* egyesül. Ez a vezeték a nyakon a bal vena subclaviába ürül. A mellkas, a jobb kar, valamint a fej és a nyak jobb oldalának nyirokerei a jobb vena subclaviába belépő *ductus lymphaticus dexterben* egyesülnek. A nyirokrendszer a bélből történő zsírfelszívódásban is fontos szerepet játszik. A *bél* nyirokerei felelősek a megemésztett zsír kb. 60%-ának a vénás vérbe szállításáért.

20. Folyadékfiltráció a mikrocirkulációban



20.1

A víz kapillárisfalán keresztüli mozgása

A kapillárisfal (itt a posztkapilláris venulák falát is beleértve) vízmolekulák számára nagymértékben átjárható, melyek az endothel sejtek plazmamembránjain mindkét irányba könnyen átjutnak. Noha az egyes vízmolekulák szabadon mozoghatnak a plazma és a szövetterek között, a kapillárisfalán keresztüli *nettó* vízáramlás igen kicsi. Ezt az áramlást két, a kapillárisok falán keresztülható erő, vagy nyomás egyensúlya határozza meg. Ezek a **hidrosztatikai nyomás**, mely a vizet a kapillárisból kifelé hajtja és az **ozmotikus nyomás**, mely a vizet a környező szövetterek felől befelé vonzza. A kapilláris bármely pontján ennek a két nyomásnak az eredője egyenlő azzal a nettó nyomással,

mely vagy a kapillárisból kifelé, vagy abba befelé fog irányulni. A nettó vízáramlás tehát arányos a nettó nyomással. A nettó áramlás (J_v), valamint a hidrosztatikai és ozmotikus nyomás közötti összefüggést a Starling-egyenlet írja le:

$$J_v \propto [(P_c - P_i) - \sigma(\pi_p - \pi_i)]$$

A **hidrosztatikai erő** ($P_c - P_i$) egyenlő a kapillárisban levő vérnyomás (P_c) és a kapilláris körüli interstitiumban ható nyomás (P_i) különbségével. Amikor a kapillárisok nyitva vannak (az ábra felső része), P_c értéke kb. 40 Hgmm a kapilláris arteriola felőli végén és kb. 15 Hgmm a venula felőli végén. P_i jellemzően

nullához közeli. A kapillárison belüli nagyobb nyomás a vizet a szövetek felé hajtja.

Amint azt a 19. fejezetben leírtuk, a kapillárisfal a szabad diffúzió tekintetében *szemipermeabilis membránként*, vagy gátként működik, melyen keresztül az elektrolitok és a kis molekulák sokkal könnyebben átjutnak, mint a plazmafehérjék. A szemipermeabilis membrán egyik oldalán levő oldott anyag hatására keletkező ozmotikus nyomás a másik oldalról vizet vonz a membránon keresztül. Ez az ozmotikus nyomás arányos az oldatban levő anyag koncentrációjával és permeabilitásának is függvénye. A gáton (ebben az esetben a kapillárisfalon) könnyen átjutó anyagok, kis ozmotikus nyomást fejtenek ki, míg azok, amelyek kevésbé könnyen, nagyobb ozmotikus nyomást hoznak létre. Emiatt a kapilláris falon keresztüli ozmotikus erőt nagyrészt a viszonylag impermeabilis plazmafehérjék, különösen az albumin eredményezi. A plazmafehérjék által kiváltott ozmotikus nyomást **onkotikus**, vagy **kolloidozmotikus** nyomásnak nevezik.

A kapillárisfalon keresztül ható ozmotikus nyomás egyenlő a plazma (π_p) és az interstitium (π_i) onkotikus nyomásának különbsége szorozva egy faktorial, a **reflexiós koefficienssel** (σ), mely a fehérjék kapillárisfalon keresztüli átjutásának mértéke. Azon anyagoknak, amelyek egyáltalán nem jutnak át a kapillárisfalon 1 a reflexiós koefficiensük, míg azoknak, amelyek szabadon átjutnak, nulla. A legtöbb plazmafehérje esetén σ értéke kb. 0,8-0,95, míg ($\pi_p - \pi_i$) típusosan 17 Hgmm körüli.

Vizfiltráció és abszorpció

A legutóbbi időig azt gondolták, hogy a Starling-egyenlet által leírt erőegyensúly hatására a folyadék a kapilláris arteriola felőli végén *filtrálódik* (azaz elhagyja a kapillárist), a venula felőli végén *abszorbeálódik* (a kapillárisba áramlik). Ma azonban úgy vélik, hogy a Starling-egyenletben meghatározott ozmotikus nyomás némileg kisebb, mint azt korábban becsülték. Következésképpen a legtöbb szövetben a vérrel perfundált kapillárisok és venulák főleg filtrálják a plazmát (20.1 ábra, felső rész). Másrészt bizonyos helyek, mint a vesék, vagy a bélnyálkahártya a vízreabszorpcióra specializálódtak. Itt nagy az ozmotikus nyomás, mert a plazmafehérjék folyamatosan kimosódnak az interstitiumból, így összességében reabszorpció következik be.

A filtráció és a reabszorpció között dinamikus az egyensúly, főleg azért, mert változó a kapillárisokon belüli hidrosztatikai nyomás. Az arteriolák vazodilatációja, mely emeli a kapillárison belül a hidrosztatikai nyomást, növeli a filtrációt, míg az arteriolák vazokonstrikciója a reabszorpciót támogatja. Például, az ar-

teriolák gyakran mutatnak *érmozgást* (azaz véletlenszerűen nyílnak és záródnak). Az arteriolák *összehúzódásai* idején *esik* a kapillárisnyomás, ez kedvez az interstitialis folyadék *abszorpciójának* (20.1 ábra, alsó rész). Ez az abszorpció mégis átmeneti, mert amint folyadék áramlik a kapillárisba, *esik* a P_i és emelkedik π_i . Mindkét hatás fokozatosan csökkenti az abszorpciót.

Álló testhelyzetben az alsó végtagokban nő a transzkapilláris hidrosztatikai nyomás, ezáltal azonnal növelve a filtrációt ebben a régióban. Azonban ezt a hatást részben ellensúlyozza a lábak arterioláinak gyors, szimpatikus hatásra bekövetkező konstrikciója, mely csökkenti a véráramlást és mérsékli a kapilláris hidrosztatikai nyomásának emelkedését ezeken a területeken.

Ugyanilyen okból a folyadék éjjel a felső testfél és az arc szövetereiben hajlamos a felhalmozódásra, mivel háton fekvé a szív felett emelkedik a kapilláris hidrosztatikai nyomás. Ez okozza a reggeli „puffadtságot”.

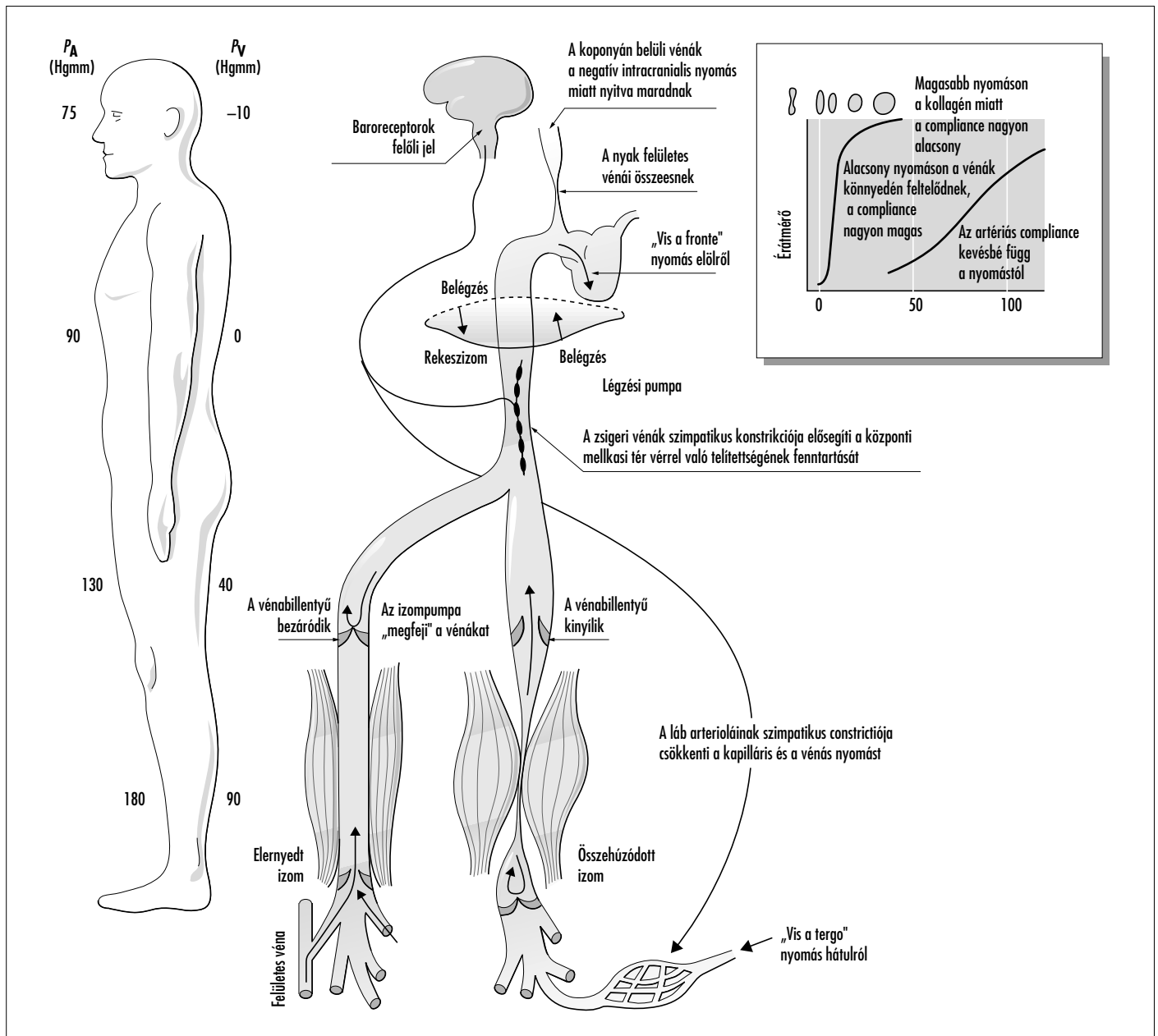
Normálisan a test egészét tekintve a filtráció az abszorpcióval szemben csekély túlsúllyal bír. Kb. 400 liter plazma lép be a kapillárisokba naponta a vér recirkulációja során, a *nettó* filtráció 8 literre tehető. Ez a folyadék a nyirokrendszeren keresztül visszatér a véredényekbe.

Szisztémás ödéma és tüdőödéma

A kapillárisok hidrosztatikai és ozmotikus nyomása a tüdőkeringésben atípusos. Mind a P_c (7 Hgmm), mind a P_i (-8 Hgmm) alacsony, míg π_i magas (14 Hgmm), mert ezek az erek nagymértékben átjárhatók a plazmafehérjék számára. Az erek közötti egyensúly némiképp a filtrációnak kedvez. **Congestív szívelégtelenségben** mind a jobb, mind a bal kamra perctérfogata jelentősen csökkent (43. fejezet). A bal kamra elégtelensége a bal kamra végdiasztolés nyomásának növekedését eredményezi. Ez a nyomás áttevéődik a tüdőre, emelkedett pulmonalis vénás és kapillárisnyomást okozva. Ez elősegíti a filtrációt ezekben az erekben, folyadékhalmozódást okozva a tüdőben (**tüdőödéma**), mely drámaian rontja a dyspnoét (légszomj), valamint az elégtelen szöveti oxigénellátást, amely jellegzetes congestív szívelégtelenségben. Hasonlóképpen, a jobb kamra elégtelensége növeli a szisztémás vénás és ezáltal a kapilláris nyomást, szisztémás ödémához vezetve, főként az alsó végtagokban.

Lábszárödémát okozhat a **visszértágulat**, amely olyan állapot, melyben a vénabillentyűk képtelenek pontos működésre, mert a vénák megdagadnak és túlfeszülnek. A vázizompumpa hatékonyságát akadályozva a billentyűelégtelenség a vénás és kapilláris nyomás emelkedéséhez vezet, mely álló helyzetben gyorsan kifejlődő ödémát eredményez.

21. A vénás rendszer



21.1

A venulák és a vénák a vért a mikrocirkulációból a szív jobb pitvarába juttatják vissza. Azonban nem csupán passzív vezetéként szolgálnak. Ehelyett döntő, aktív szerepük van a szívbe történő **vénás visszafolyás** stabilizálásában és szabályozásában.

A vénás rendszer két fontos szemponttól különbözik az artériástól. Először: a vénás rendszer térfogata (és a keresztmetszeti területe) sokkal nagyobb, mint az artériás rendszeré. Ez azért van így, mert sokkal több venula van, mint arteriola; a venuláknak az arterioláknál nagyobb a belső átmérőjük. Másodszor: a vénák egészen vékonyfalúak, következésképpen amennyiben belső

nyomásuk emelkedik nagymértékben képesek kitágulni és ezáltal több vért befogadni.

A vénás rendszer nagy keresztmetszeti felülete miatt az artériás rendszerrel összehasonlítva sokkal kisebb ellenállást képvisel az áramlással szemben. A vért a vénás rendszeren áthajtó nyomásgradiens (15 Hgmm) ezáltal sokkal kisebb, mint amekkora nyomás szükséges ehhez az artériás rendszerben (80 Hgmm). Az átlagos nyomás a cavákban (**a centrális vénás nyomás**) általában 0 Hgmm-hez (azaz a légköri nyomáshoz) közeli. A vér visszafolyását a szívbe elősegítik a karokban és különösen a lá-

bakban lévő egyirányú **vénabillentyűk**, amelyek megakadályozzák a visszaáramlást.

Vénás és arteriás compliance

A 21.1 ábra grafikonja (jobbra felül) a nyomás és a térfogat kapcsolátát ábrázolja egy típusos véna és artéria esetében. A térfogat/nyomás-görbe meredekségét **compliance**-nak nevezik. A compliance a **tágulékenység** mértéke. A vénák compliance-e alacsony nyomáson (0–10 Hgmm) sokkal nagyobb, mint az artériáké. A vénás nyomás kismértékű emelkedése ebben a tartományban ezáltal nagy térfogattövedekést okoz.

A nagy vénás compliance egyik oka, hogy a vénák vékony fal lehetővé teszi azok összeesését alacsony belső nyomás esetén. Csak kis nyomásemelkedés szükséges ahhoz, hogy az összeesett véna vérrel újra feltelődjön. Magasabb nyomásokon azonban a vénák compliance-e drámaian csökken (lásd grafikon), mert a vénafal rigid kollagénrostjainak lazasága gyorsan megszűnik. A vénák tágulékenységének ez a határa fontos a lábak vénáiban álló helyzetben raktározódó vér mennyiségének korlátozásában.

A vénák, mint kapacitáserek

A vénák/venulák nagy térfogatuk és magas compliance-ük miatt sokkal nagyobb mennyiségű vért (a teljes térfogat ~70%-át) fogadnak be, mint az artériák/arteriolák (~12%). Emiatt ezeket **kapacitásereknek** nevezik, és képesek *vértérfogat-raktárként* szolgálni. Fizikai munka során és hypotensiós állapotokban (pl. vérzés során) a vénák/venulák szimpatikus idegrendszer által közvetített konstriktója – különösen a *zsigeri* (beleértve a gastrointestinalis tractust és a májat) és a *bőrkerítés* területén – átírányítja a vért egyéb létfontosságú érterületek felé, ezzel a vérnyomás fenntartását is segítvén. Ezzel egyidőben a vénás térfogat csökkenése növeli a vértérfogatot a *központi mellkasi térben* (azaz a szívben és a pulmonalis keringésben), ezáltal növelvén a perctérfogatot.

A testhelyzet hatásai

Álló testhelyzetben a gravitációs erő az alsó végtagokon, mind az artériákban, mind a vénákban növeli az abszolút nyomást. Az artériás és vénás átlagos vérnyomás normális, álló, nyugalomban levő felnőttben körülbelül 100 és 0 Hgmm a szív szintjén, míg a lábakban kb. 190 és 90 Hgmm. Azonban a gravitáció nincs hatással a vérkeringést vezérlő *nyomásgradiensre*, mert az artériás és vénás nyomás *különbsége* mindkét szinten megegyezik (100 Hgmm). Az állás ebből következően nem gátolja a vér visszaáramlását a szívbe.

Az alsó végtagok vénáinak megnövekedett nyomása azok kitágulását okozza, így kb. 500 ml vér helyeződik át azonnal a keringés ezen területére. A hidrosztatikai nyomás emelkedése az alsó végtagok kapillárisaiban növeli a folyadék filtrációját, a láb-száraz és a lábak szöveteibe irányuló fokozatos plazmavolumenvesztést okozva. A központi mellkasrész vérvesztésének eredmé-

nyeként csökken a verőtérfogat és a perctérfogat. Ezen hatások következményeként az agyi véráramlás 10–20 %-kal esik.

A baroreceptor és a cardiopulmonalis reflexek mérséklük ezeket a potenciálisan ártalmas hatásokat, melyre válasz a pulzusnyomás esése (26. fejezet). Ez az alsó végtagokban a *szívfrekvencia növekedését* és *vazokonstriktiót* okoz. Ez gátolja a központi mellkasrész vérvesztését, és mérsékelt emeli az artériás középnyomást és a teljes perifériás ellenállást. A perctérfogat kb. 20%-kal esik. A helyi *szimpatikus axonreflex* szintén csökkenti az alsó végtagokba irányuló véráramlást, csökkentve a folyadékfiltrációt.

Álló helyzetben a szív felett az intravascularis nyomás csökkenése a felületes vénák részleges összeesését okozza, bár a mélyebb vénák részben nyitva maradnak, mert falukat a környező szövetek kipányvázják. Az álló helyzet a gerincszakatában a központi idegrendszert körülvevő cerebropinalis folyadék lefelé irányuló elmozdulását is okozza, negatív nyomást létesítvén a merev koponyában, mely megakadályozza az agyi vénák összeesését.

Különbéle egyéb mechanizmusok is segítik a vénás visszafolyást, különösen terhelés alatt.

A vázizompumpa

Még álló, nyugalmi helyzetben is, a láb izmait reflexhatások ritmikus összehúzóására és elernyedésre készítetik. Kontrakció alatt az izmokon belüli vénák összepréselődnek, a vért a szív felé hajtják, míg a vénabillentyűk megakadályozzák a retrográd áramlást. Relaxáció alatt ezek a vénák kitágulnak és az izomvénákkal kollaterálisok útján érintkező venulákból és felszínes vénákból beszippantják a vért (21.1 ábra). Ez a *vázizompumpa* ennélfogva „megfeji” a vénákat, a szív felé terelve a vért és segítve a vénás visszafolyást. Járás és futás során ezen vázizompumpa nagymértékben felerősödik, a lábakban a vénás nyomás drámai, 30 Hgmm szintre történő csökkenését okozva.

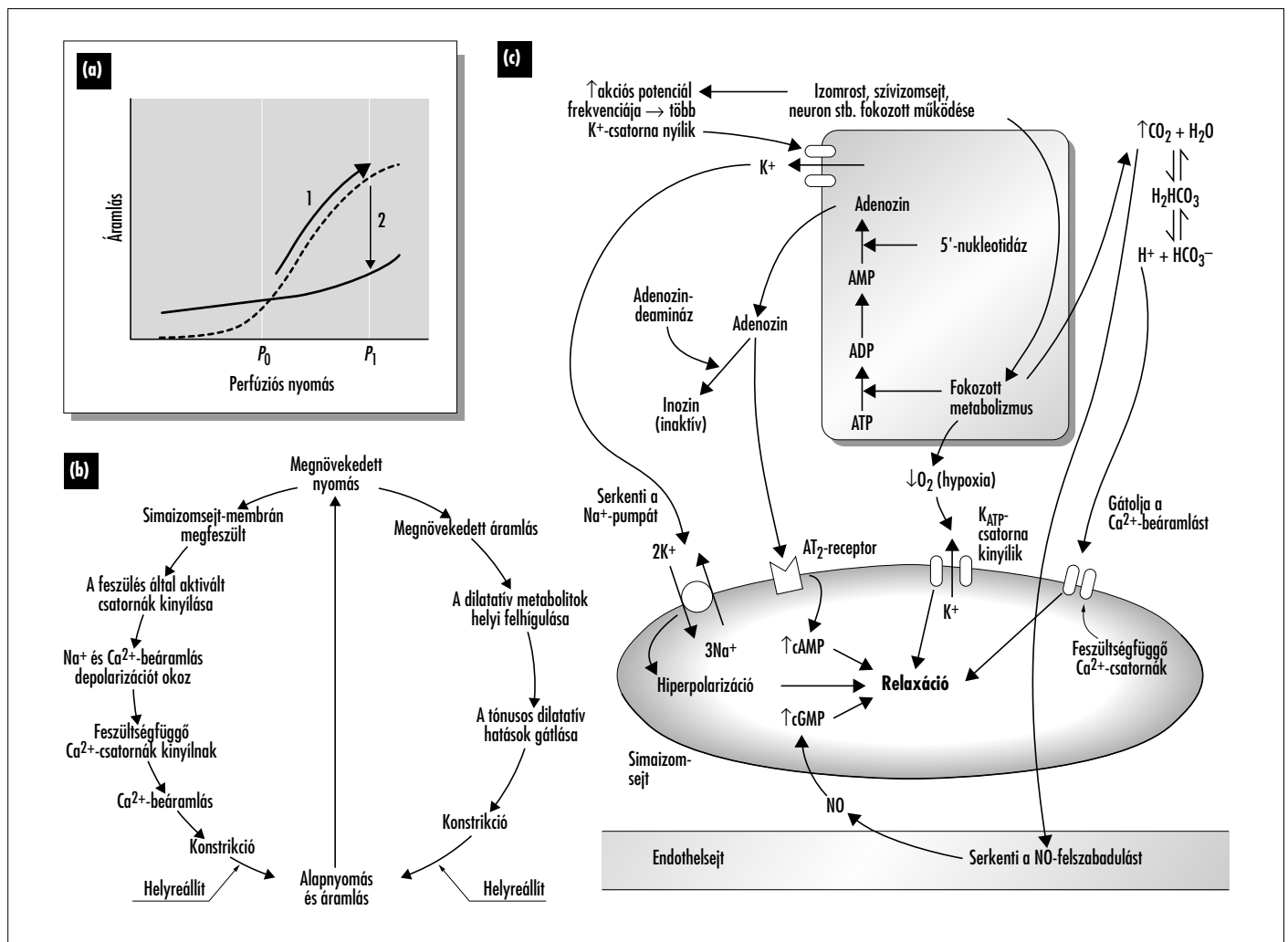
A légzőpumpa

Belégzés alatt a rekesz lefelé irányuló mozgása eredményeként az intrathoracalis nyomás esik és az intraabdominális nyomás emelkedik. Ez emeli a vénás visszafolyást segítő nyomásgradiens és a vena cava áramlása megnő. Kilégzés alatt ellenkező hatás érvényesül.

A szívösszehúzóhatása

A kamrák a pitvarok alatti elhelyezkedésük miatt a szisztolá alatt azokat maguk felé húzzák és kitágítják, a vena cava-kból és a pulmonalis vénákból beszívva a vért. Amikor a pitvarok és kamrák közötti arteriovenosus billentyűk a diasztolá alatt kinyílnak, a vér a kamrák kitágulásának következtében beáramlik ezekből a vénákból, tovább segítve a vénás visszaáramlást. A vénás visszafolyást ezáltal nem csak az áramlással egyirányú nyomás, hanem (kisebb mértékben) az áramlás irányába ható szívás is segíti.

22. A véráramlás helyi szabályozása



22.1

A szimpatikus idegrendszer működése gondoskodik az értónus (lásd 26., 27. fejezetek) központilag szervezett irányításáról és az állandó artériás vérnyomás fenntartásáról szolgálja. Vannak azonban kiegészítő, az értónust szabályozó mechanizmusok. A helyi mechanizmusok eredhetnek akár az érpályán belülről, akár a környező szövetből. Ezek a **helyi** mechanizmusok elődegesen az **áramlás** szabályozásában vesznek részt. A szabályozás azokban a szervekben a legfontosabb, amelyeknek állandó vérellátásra van szükségük, vagy amelyekben az anyagcsere-szükségletek jelentősen emelkedhetnek (agy, vesék, szív, vázizom).

A helyi mechanizmusoknak két fő feladatuk van. Először: alap-körülmények között a helyi érellenállást szabályozzák, hiszen nagymértékű artériás nyomásváltozások ellenére (50–170 Hgmm) a különböző érterületeken a véráramlás közel állandó szinten tartandó. Ezt, a különböző nyomások mellett az állandó áramlás fenntartására irányuló törekvést autoregulációnak nevezik. Az autoreguláció megelőzi a kapilláris nyomás nagyobb ingadozásait, amely a folyadék ellenőrizetlen szövetekbe áramlásához vezetne.

Másodszor: amikor egy szövetnek az anyagcsere igényei miatt több vérre van szüksége, a helyi mechanizmusok a rezisztenciaerek dilatációját és a véráramlás fokozódását okozzák. Ezt a választ **metabolikus vazodilatációnak** nevezik. Az autoreguláció fentmaradhat ilyen körülmények között is, de úgy igazodik, hogy az áramlást a magasabbra vagy alacsonyabbra beállított szint körül tartsa fent.

Autoreguláció

A 22.1(a) ábra szemlélteti az autoreguláció jelenségét. Amikor egy rezisztenciaéren a vért áthajtó nyomás hirtelen felemelkedik a kezdeti P_0 szintről P_1 -re, az artéria passzívan kitágul és a véráramlás azonnal megnő, a Poiseuille-törvény által meghatározott mértékben (1-es nyíl). A megnövekedett nyomásra azonban a rezisztenciaartéria egy percen belül **aktív konstriktóval** válaszol (2-es nyíl), ezáltal visszaállítva a véráramlást a kezdeti szintre (folyamatos vonal). Hasonlóan, a nyomáscsökkenés gyors kompenzatorikus dilatációt okoz, fenntartandó az áramlást. Az auto-

reguláció biztosítja, hogy alapkörülmények között az áramlás széles nyomástartományban közel állandó, és ez különösen fontos a szívben, az agyban és a vesékben. Az autoreguláció két negatív visszacsatolási mechanizmust foglal magában, a **miogén választ** és a **vazodilatációs metabolitok** hatását (22.1b ábra).

Úgy gondolják, hogy a miogén választ a simaizomsejtek plazmamembránjában lévő érzékelők szabályozzák, amelyek a nyomás és/vagy feszülés változásaira reagálnak. Ezekhez tartoznak a **feszülés által aktivált csatornák**, amelyek a megnőtt nyomásra a Na^+ - és a Ca^{2+} -beáramlást lehetővé tévő kinyílással válaszolnak. A sejt következményes depolarizációja nyitja a feszültségfüggő Ca^{2+} -csatornákat, Ca^{2+} -beáramlást és konstriktiót eredményezve. Az ellentétes folyamat (azaz hiperpolarizáció, a Ca^{2+} -csatornák záródása) következik be a nyomás esésekor, vazodilatációt okozván.

A sejt anyagcsereje **vazodilatációs metabolitok** vagy **faktori** (22.1c ábra) termelődését eredményezi, amelyek a szöveti terekbe diffundálnak és a környező arteriolákra hatnak. Ha a véráramlás nő, ezek az anyagok kimosódnak a szövetekből, a vazodilatáció gátlásához vezetvén, amely a véráramlás növekedését közömbösíti. Ellenkezőleg, a csökkent véráramlás a metabolitok helyi felgyülemelését okozza, homeosztatikus vazodilatációhoz vezetvén.

Metabolikus és reaktív hyperaemia

Amikor fizikai munka során a szívizom és a vázizom anyagcsereje fokozódik, a vazodilatációs metabolitok szöveti koncentrációja jelentősen emelkedik. Hasonlóan, a mentális aktivitás eltérő típusait kísérő helyi agyi anyagcsere-változások a metabolitok fokozott helyi termelődését okozzák. Ezen faktorok fokozott jelenléte az interstitiumban hatékony, **metabolikus** vagy **funkcionális hyperaemiának** nevezett vazodilatációt okoz, lehetővé téve a véráramlás megnőtt anyagcsere-igényeket kielégítő növekedését.

A vazodilatációs metabolitok felgyülemelése (pl. thrombosis okozta) áramlási elzáródás során is előfordul. Az elzáródás megszűnése **reaktív hyperaemiát**; a véráramlás jelentős fokozódását eredményezi, amely elősegíti a sejtek energiaraktárainak helyreállítását. Ez a válasz átmeneti, ezen metabolitok normális szintre csökkenéséig tart.

Metabolikus faktorok

Számos faktor járul hozzá a metabolikus vazodilatációhoz. Legfontosabb faktoroknak az **adenozint**, a **K^+ -ionokat** és a **hypercapniát** (emelkedett P_{CO_2}) gondolják. Helyi **hypoxia** (mérsékelt P_{O_2} -csökkenés) szintén relaxálhatja a vascularis simaizomokat,

részen az ATP-érzékeny K^+ -csatornák nyitása révén. Az **anorganikus foszfát**, a **hiperozmolaritás** és a **tejsav** szintén metabolikus dilatátorként hathat, bár ez kevésbé elfogadott.

Az adenzin hatékony vazodilatátor, amely a szívből, a vázizmokból és az agyból szabadul fel fokozott anyagcsere és hypoxia során. Úgy gondolják, hogy ez hozzájárul a véráramlás metabolikus szabályozásához ezekben a szervekben. Adenzin keletkezik, amikor az AMP-t, amely a fokozott ATP lebomlás eredményeként gyúlik fel, a sejtmembránban lévő **5'-nukleotidáz** defoszforilálja. Ez kikerül az extracelluláris térbe, dilatálva a környező arteriolákat, mielőtt az **adenozin-deamináz** inozinná bontja le. Az **A_2 -receptorokon** hatva, a vascularis myocyták cAMP szintjét emelvén okoz vazodilatációt. Egyéb hatásai is vannak a szervezetben (pl. gátolja az atrioventricularis csomó vezetését). Ezen hatások némelyike **A_1 -receptorok** által mediált (amely csökkenti a cAMP-szintet).

Az ischaemia, vagy az izmok és idegek fokozott működése a K^+ -ionok sejtéből történő felszabadulását okozza. A következményes extracelluláris K^+ -koncentráció növekedés (10–15 mM-ig) dilatálja az arteriolákat a vázizom és az agy funkcionális hyperaemiája során, részben a Na,K-ATP-áz serkentése által. **Acidosissal** társuló **hypercapnia** az agyban fordul elő a helyi anyagcsere fokozódása során, valamint agyi ischaemia esetén (stroke). Feltételezik, hogy ezek hatásos vazodilatációs stimulust biztosítanak, mind a **nitrogén-oxid** endothelsejtéből történő felszabadítása, mind a Ca^{2+} simaizomsejtbe történő beáramlásának közvetlen gátlása révén.

Egyéb helyi mechanizmusok

Különböző érterületeken speciális körülmények között, számos helyileg ható mechanizmus létezik. Például a gyulladáshoz kapcsolódó reakció során, fertőzés vagy sérülés különböző **autocoidok** (helyi hormonok) felszabadulását okozza, beleértve az arteriolákat dilatáló **hisztamint**, a **prostaglandin E_2 -t**, a **bradikinint** és a **thrombocytá aktiváló faktort**. Ezek növelik a helyi véráramlást és a posztkapilláris venulák áteresztőképességét, ezáltal fokozva a fehérvérsejtek és antitestek hozzáférését a sérült és fertőzött szövetekhez. Verejtékezés során a verejtekmirigyek által termelt **bradikinin** elősegíti a bőrerek vazodilatációját. A **prostaglandin I_2** (PGI_2 , prosztaciklin) a vesekéregben szintetizálódik és onnan szabadul fel, amikor a vese véráramlása vazokonstriktió miatt csökken. A prosztaciklinnek vazodilatációs hatása van, amely segít fenntartani a vese véráramlását. Ellenkezőleg, a vérlemezkékből az alvadás során felszabaduló **serotonin** (5-hidroxitriptamin) és a **tromboxán A_2** vazospasmust okoz, amely segít csökkenteni a vérzést.

sok más sejtípusban. Az iNOS lényegesen nagyobb mennyiségű NO termelésére képes és valószínűleg közreműködik az idegen organizmusok immunrendszer által történő elpusztításában. Úgy vélik, hogy szeptikus shockban a NO iNOS általi túlprodukcója hozzájárul az állapotot jellemző súlyos hypotensióhoz.

A NO-képzés kompetitíven gátolható L-arginin analógokkal, mint az L-nitro-arginin-metilészterrel (L-NAME); ezek hasznos kísérleti anyagokként szolgáltak a NO *in vitro* és *in vivo* betöltött szerepének felderítésében. Kiderült például, hogy emberekben alkalmazott L-NAME infúzió a vérnyomás és a teljes perifériás ellenállás hosszantartó emelkedéséhez vezet, azt sugallva, hogy a NO tónusos bazális felszabadulása a teljes perifériás ellenállás csökkentése révén hat.

Gyógyszertani NO források

Organikus nitrátok, mint a **gliceril-trinitrát** és az **izosorbid-dinitrát** a vascularis simaizomban a glutation S-transzferázon keresztüli nitrit-ion (NO₂-) felszabadulást okoznak, mely aztán NO-vá alakulva dilatációt okoz. Ezeket a gyógyszereket, melyek a vénákat sokkal hatásosabban dilatálják, mint az artériákat, az angina pectoris kezelésében használják (lásd 39. fejezet). A **nitroprussid natrium** mind az artériás, mind a vénás simaizomsejtekben spontán NO-felszabaduláshoz vezet, és az artériákon és a vénákon is erőteljes dilatátor hatása hasznos a hypertensiv krízis és az akut szívelégtelenség kezelésében (lásd 44. fejezet).

Egyéb endotheliumból származó relaxáló faktorok

A **prostagliclin** az endotheliumból szabadul fel számos NO-felszabadulást okozó faktor hatására. Ez a simaizomsejt cAMP szintjének emelésével támogatja a vazodilatációt, de legfontosabb szerepe a trombocyták kitapadásának és aggregációjának gátlása. Alapos bizonyíték van arra is, hogy az endothelium felszabadít egy anyagot, mely a vascularis simaizomsejtek K⁺ csatornáinak megnyitásával hiperpolarizációt okoz, ezáltal közreműködik a relaxációban. Ennek az **endotheliumból származó hiperpolarizáló faktornak** nevezett anyagnak a kémiai természete, csakúgy mint *in vivo* betöltött pontos szerepe ismeretlen.

Endotheliumból származó konstriktív faktorok

Az **endotelin-1** egy 21 aminosavból álló peptid, mely az endotheliumból szabadul fel számos vazokonstriktor, beleértve az angiotenzin, a vazopresszin, a trombin és az adrenalin jelenlét-

ében. Az endotelin, különösen a vénákban és az arteriolákban hatásos vazokonstriktor, valamint stimulálja a vascularis simaizomsejteken levő receptor két, ET_A és ET_B-vel jelölt altípusát. Az endotelin a noradrenalin általi aktivációhoz hasonlóan G-proteinhez kapcsolt mechanizmussal okoz vasokonstriktiót. Endotelinreceptor-antagonisták infúziója emberben a teljes perifériás ellenállás tartós eséséhez vezet, azt sejtetvén, hogy a folyamatos endotelinfelszabadulás hozzájárul a vérnyomás fenntartásához.

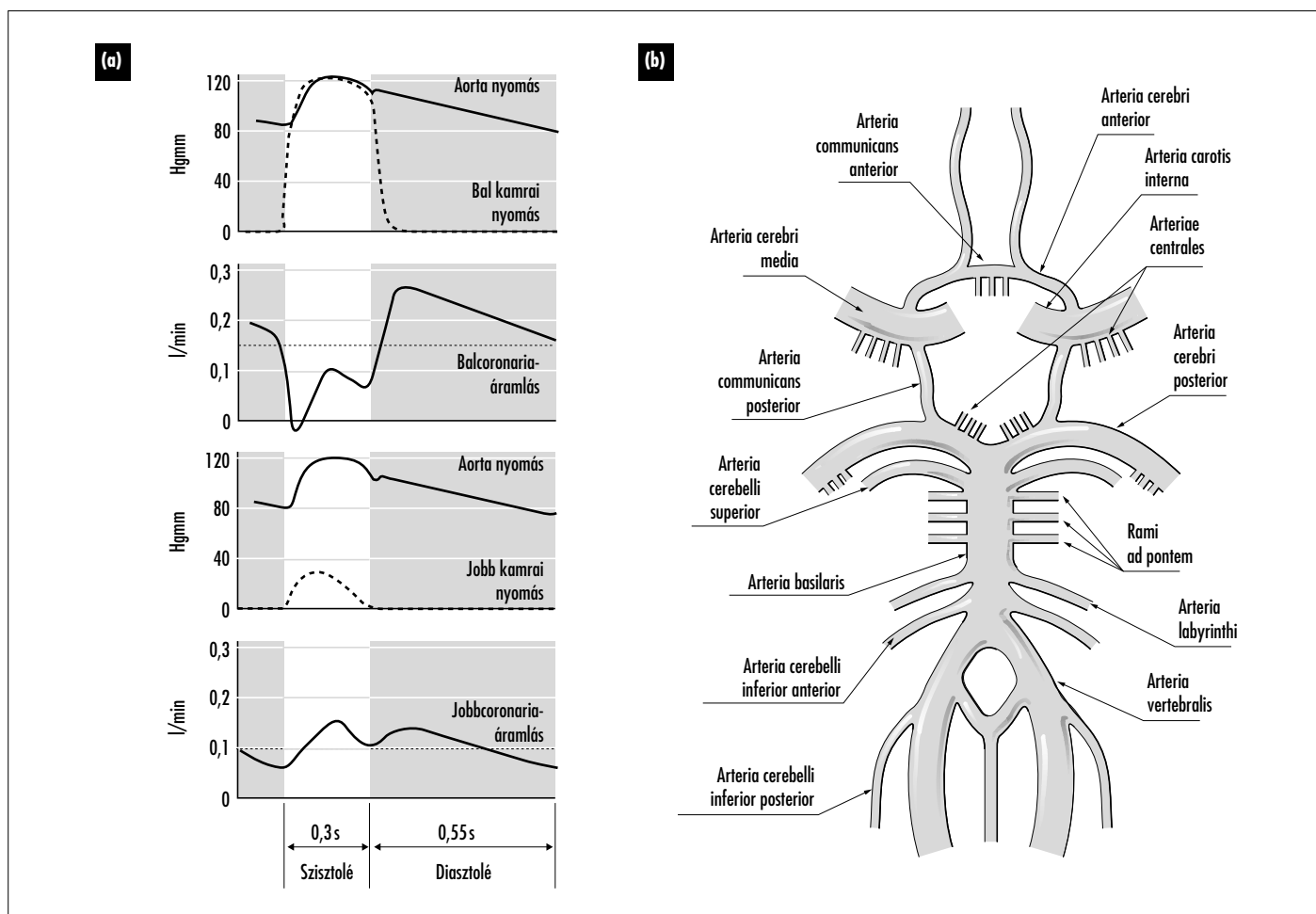
Az endothelsejtek képesek egyéb vazokonstriktor anyagok – beleértve **prosztanoidok** (tromboxán A₂ és prosztaglandin H₂), valamint a szuperoxid anionok – felszabadítására, ez utóbbi a NO lebontása által fokozhatja a konstriktiót. Ráadásul az endothelsejtek felszínén levő **angiotenzin-konvertáz enzim** (ACE) felelős a vazokonstriktor hatású angiotenzin II termeléséért, valamint a hatásos vazodilatátor, a bradikinin lebomlásáért.

Az endothelium cardiovascularis betegségeiben

Számos betegség, mely az érműködést megzavarja, összefüggésben áll az endothelium rendellenességeivel. Úgy vélik, az endothelium hibás működése hozzájárul az **atherosclerosis** korai szakaszaihoz, míg előrehaladott atheroscleroticus elváltozásban az endothelium sérülése a thrombus képződés döntő tényezője (lásd 34. fejezet). **Diabetes mellitusban** szenvedő betegek plazmája kórosan magas szinten tartalmaz endothelsérülésre utaló biokémiai markereket és egyértelmű, hogy mind az inzulinfüggő diabeteses állatmodellekben, mind az ebben szenvedő betegekben korlátozott az endotheliumfüggő relaxáció. Az endothelium működésének zavara úgy tűnik, hogy hozzájárul a diabetszel szövődő atherosclerosis, neuropathia és hypertensio fokozott kockázatához. A diabeteshez kapcsolódó endotheldiszfunkcióhoz vezető mechanizmusok nem teljesen meghatározottak, de magában foglalhatja a glükóz és/vagy az oxidált alacsony denzitású lipoproteinek okozta károsodást.

Az endotheldiszfunkció fontos lehet a **praeclampsia**, a hypertensióval és fokozott véralvadással jellemzett terhességi rendellenesség kiváltásában, mely az anyai halálozás vezető oka. Úgy vélik, hogy az endothelium lényeges szerepet játszik a terhesség alatt normálisan előforduló anyai vérnyomáscsökkenésben. Ez a védő működés azonban a praeclampsiaiban szenvedő betegekben megszakadhat, talán a placentából felszabaduló endothelsejteket károsító anyagok miatt.

24. A coronariák, a vázizomzat, a bőr és az agy keringése



24.1

A test különböző szerveit ellátó érrendszerek szerkezetileg és működésileg specializálódtak, lehetővé téve az egyedi követelményekhez illeszkedő optimális véráramlást.

A coronariák keringése

A **bal** és a **jobb** arteria **coronaria** az aortából, közvetlenül az aortabillentyű felett ered. A bal arteria coronariából ered a **ramus circumflexus sinistrae** és a **ramus descendens anterior**, melyek főleg a bal kamrát és a septumot látják el. A jobb arteria coronaria főleg a jobb kamrát látja el. A szív vénás elvezetése főként (95%-ban) a **sinus coronariuson** és a **vena cordis anterioron** keresztül a jobb pitvarba történik. Egy kis mennyiségű vénás vér ezenfelül valamennyi szívüregbe belép a **venae minimae cordis** (**Thebesius vénák**) és a **venae coronariae anterioresen** keresztül.

A myocardium **magas kapilláris sűrűsége** (~1 kapilláris per izomsejt) lehetővé teszi, hogy az őt ellátó vérből szokatlanul magas (körülbelül 70%) oxigénfrakciót vonjon ki. A szívhez nyugalomban áramló vérmennyiség viszonylag nagy, sőt aktív terhelés alatt hozzávetőleg ötszörösére nő.

A 24.1(a) ábra a bal és a jobb koszorúér szív ciklus alatti véráramlását mutatja, 70/min nyugalmi szívfrekvencia mellett. Szisztolé idején a bal arteria coronaria ágai, melyek a bal kamra subendocardiumának ellátására a myocardiumfalba hatolnak, a bal kamra üregében és a kamrafalban levő magas nyomás hatására erősen összenyomódnak, ennek következtében a bal coronaria véráramlása a szisztolé alatt csaknem megszűnik, ezáltal az áramlás 85%-a a diasztolé alatt történik. A jobb arteria coronaria áramlása viszont a szisztolé alatt a legmagasabb, mert az áramlást hajtó aorta nyomás a szisztolé alatt jobban emelkedik (80-ról 120 Hgmm-re), mint az áramlást akadályozó jobb kamrai nyomás (25 Hgmm-re).

70/min szívfrekvenciánál a szisztolé és a diasztolé kb. 0,3, illetve 0,55 másodpercig tart. A szívfrekvencia terhelés vagy izgalom hatására bekövetkező emelkedésével azonban a diasztolé jobban rövidül, mint a szisztolé. 200/min frekvenciánál például mind a szisztolé, mind a diasztolé 0,15 másodpercig tart. Azért, hogy a szív jelentősen megnövekedett oxigénigényével megbirkózzon, mely a bal coronaria perfúziójára rendelkezésre álló idő lényeges csökkenésével egyidőben következik be, a coronaria

artériák / arteriolák drámai mértékben dilatálnak, lehetővé téve a véráramlás kifejezett emelkedését. A dilatációt a *megnövekedett szivanyagcsere* eredményeként termelődő *vazodilatátor faktorok* – ide tartozik az **adenozin**, a **hypoxia**, és a **K⁺** – okozzák. A szív tehát saját vérellátását egy jól fejlett **metabolikus hypaemia** útján szabályozza (lásd 22. fejezet).

A vázizom keringése

A vázizomzat a testsúly kb. 50%-át teszi ki és nyugalomban a perctérfogat 15-20%-ában részesül. Nyugalomban a tónusos szimpatikus vazokonstrikció eredményeként a vázizom arteriolái magas alaptónussal bírnak. Ilyenkor az izom kapillárisainak többsége a prekapilláris sphinchterek időszakos konstrikciója miatt (érmozgás) nem perfundált.

Mivel az izmok tömege igen nagy, arteriolái nagymértékben hozzájárulnak a teljes perifériás ellenálláshoz. Arteriolás tónusuk szimpatikusan mediált változásai következképpen központi szerepet játszanak a teljes perifériás ellenállás és a vérnyomás szabályozásában a baroreceptor reflex működése során. Az izmok így „nyomásbillentyűként” szolgálnak, melyek a vérnyomás növelése érdekében zárulhatnak, csökkentése céljából kinyílnak.

Ritmosos terhelésnél a véretek kontrakciós fázis alatti összenyomódása a véráramlás szakaszossá válását okozza. Az izmok megnövekedett anyagcsereje azonban *vazodilatátor faktorok* termelődéséhez vezet; ezek a faktorok a relaxáció fázisában a véráramlás óriási mértékű növekedését okozzák, mely különösen a mozgásban résztvevő fehér vagy *fázikus* rostokhoz irányul. Maximális terhelésnél a vázizmok a perctérfogat 80-90%-ában részesülnek. A vazodilatátor faktorok közé tartoznak a **K-ionok**, a **CO₂** és a **hiperozmolaritás**. Működő izmokban hatásuk teljesen *felülmúlja* a szimpatikus vazokonstrikciót, míg a nem működő izmokban az arteriolák szimpatikus hatásra összehúzódva maradnak, így véráramlásuk nem nő.

A véretek *statikus* (izometriás) izomösszehúzódás alatti hosszantartó összenyomódása az áramlás elzáródását okozza, mely az izom gyors kifáradását eredményezi.

A bőr keringése

Eltekintve a bőr viszonylag kis anyagcsere igényeinek ellátásától, érrendszerének fő feladata az állandó testhőmérséklet fenntartása. A **hőszabályozást** az **arteriovenosus anastomosisok** (AVA) jelenléte segíti elő. Az AVA összetekeredett, vastag falú, lezárt véretek, amelyek megkerülik a kapillárisokat. Az AVA főleg a *kezekben*, a *lábokban*, az *ajkakban*, az *orrban* és a *fülekben* helyezkednek el. Nyitott állapotban az AVA nagy térfogatú áramlást tesznek lehetővé a bőr vénás plexusa (hálózat) felé, amelyből a hő a környezet felé sugárzódhat.

A szimpatikus idegrendszer α_1 -*receptorokon* keresztül szabályozza az AVA, valamint a bőr arterioláinak és vénáinak ellenállását. A perifériás és hypothalamicus receptorok által érzékelt

hőmérséklet-csökkenés hypothalamicus mediált fokozott bőr felé irányuló szimpatikus kiáramlást okoz. Ez az AVA és a bőr arterioláinak és vénáinak konstrikcióját eredményezi. Ez minimalizálja a hővesztést a bőr véráramlásának kifejezett csökkentése által, amely ilyenkor a hőmérsékletileg semleges 10–20 ml/min/100 g-os szint tizedére eshet.

Magasabb hőmérsékleten a csökkent szimpatikus kiáramlás lehetővé teszi az AVA és a bőrerek kinyílását, a vért a bőrbe juttatván növelve a verejtékezést és a hővesztést. A magas hőmérséklet szintén aktiválja a bőr ezen területeihez futó **kolinerg szimpatikus rostokat**. Ezek serkentik a verejtékezést, a **bradikinin** helyi termelődéséhez vezetvén, amely tovább segíti a vazodilatációt. A bőr véráramlása a hőmérséklet növekedésével akár 30-szorosára emelkedhet.

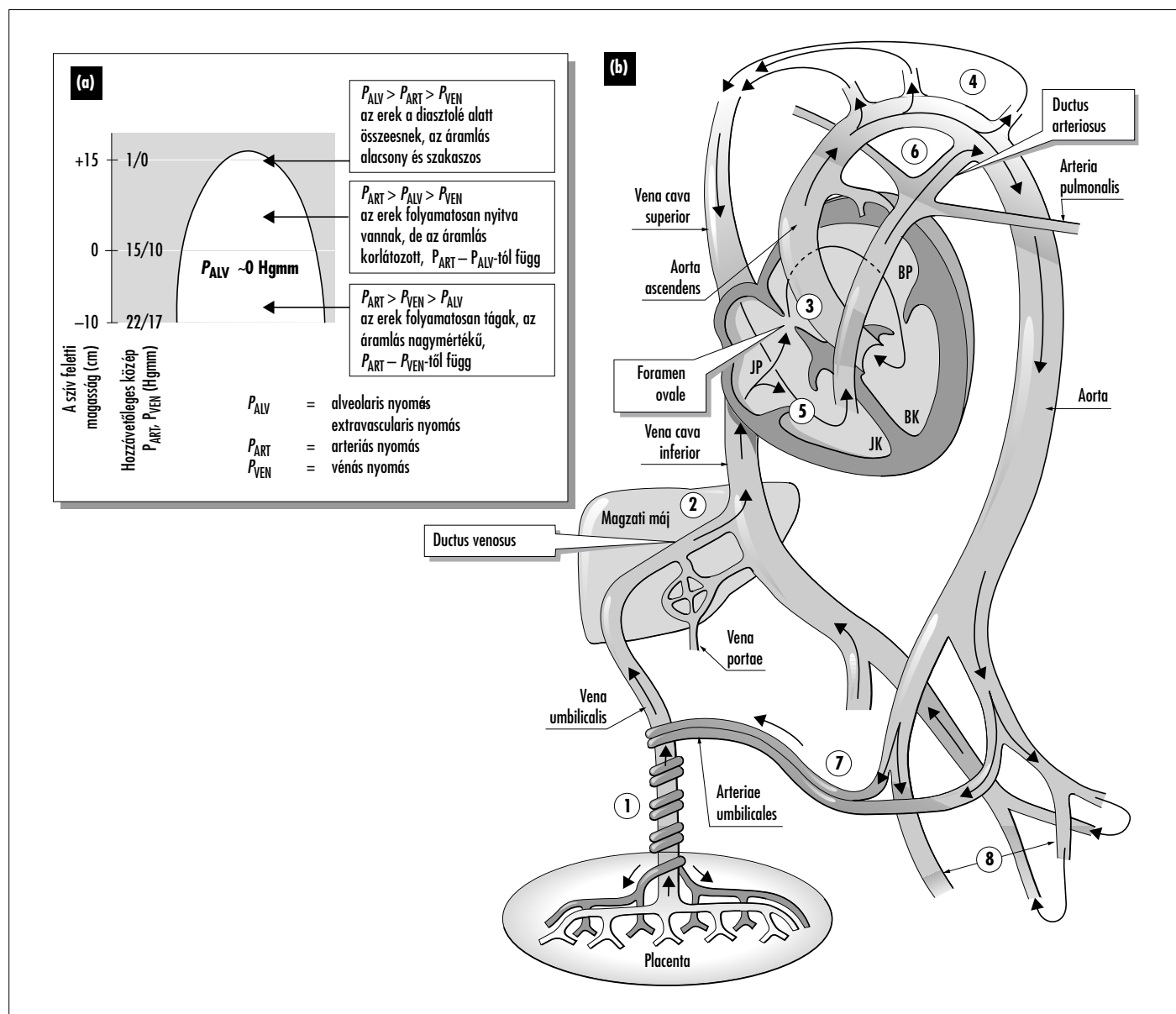
A helyi bőrhőmérséklet közvetlenül is befolyásolja a bőr ereit, amelyek hőre dilatálnak, és hőmérséklet csökkenése esetén összehúzódnak. Elhúzódó hideg azonban paradox vazodilatációt okoz. A bőrerek a baroreceptor reflex által is összehúzódhatnak, segítvén a teljes perifériás ellenállás növelését és a vér életfontosságú szervek felé terelődését vérzés vagy shock során.

Az agyi keringés

Az agy a perctérfogat körülbelül 15%-ában részesedik. Az **arteria basilaris** és a két **carotis interna** a koponyába lépve egy artériás gyűrűt, a **circulus arteriosus Willisii-t** alkotja, amelyből az **arteriae cerebri anteriores, mediae és posteriores** erednek (24.1b ábra). Ez az elrendeződés segít az agyi vérellátás megvédésében. Az agyi vérellátás megszűnése azonnali eszméletlenséget és percekben belül visszafordíthatatlan szövetkárosodást okoz. Az agynak, különösen a szürkeállománynak nagyon nagy a kapilláris sűrűsége (~3000–4000 kapilláris/mm³), és nagyon fejlett az *arterioláris autoregulációja*, mely lehetővé teszi az agyi véráramlás fenntartását 50 és 170 Hgmm közötti vérnyomások esetén is. Az autoreguláció mind miogén, mind metabolikus; a környező agyterületek **K⁺**- és **CO₂**-koncentrációi különösen fontosak a funkcionális hypaemia kialakításában (lásd 22. fejezet). A CO₂ hatását részben az endothelsejtekből felszabaduló NO okozza. A hyperventilatio, amely csökkenti az artériás CO₂-t, kifejezett agyi vazokonstrikciót és átmeneti eszméletlenséget okozhat. Az agy vérellátásának szimpatikus szabályozása valószínűleg csekély jelentőségű.

Az agy és a gerincvelő a merev koponyán és gerinccsatornán belül lévő **cerebrospinalis folyadékban** (CSF) lebeg. Mivel a koponya merev és a tartalma összenyomhatatlan, az agyon belüli vértérfogat nagyjából állandó, és az artériás beáramlás növekedését a vénás térfogat csökkenése ellensúlyozza. A növekvő szövetanyag révén az agytumorkok növelik az intracerebrális nyomást és csökkentik az agyi véráramlást. A megnőtt intracerebrális nyomást részben ellensúlyozza a **Cushing-reflex**, azaz az artériás nyomás jellegzetes emelkedése, mely reflex bradycardiával társul.

25. A tüdő és a magzat keringése



25.1

A tüdő kétféle keringéssel rendelkezik. A **bronchialis keringés** az aortából ered, a perctérfogat kb. 1%-át alkotja és a légutak anyagcsereigényét látja el. Részben a bronchialis vénákon keresztül a vena cava superiorba, részben a venae pulmonalisba vezetődik. A **pulmonalis keringés** teljes térfogatát a jobb kamrából kapja. Nagy sűrűségű kapilláris hálózata körülöleli a tüdő alveolusait, lehetővé téve a pulmonalis artériákból származó, oxigénben szegény vér CO_2 -jének O_2 -re való cseréjét. A pulmonalis vénák jól oxigenizált vért szállítanak vissza a bal pitvarba. Hanyatt fekvő emberben a kisvérkör kb. 800 ml vért tartalmaz, mely nyugodt álló helyzetben kb. 450 ml-re esik.

A pulmonalis keringés

A pulmonalis artériás középnyomás ~ 15 Hgmm, a bal pitvari nyomás ~ 5 Hgmm. A jobb kamra teljes perctérfogatát képes ezt a csekély, 10 Hgmm-es nyomásesést kihasználva a pulmonalis keringésen keresztülhajtani, mert a kisvérkör ellenállása a szisztémás keringés ellenállásának csupán 10-15 %-a. Ez abból adódik, hogy a tüdő mikrocirkulációjának erei rövidek és belső átmérőjük viszonylag nagy, nyugalmi tónusuk alacsony. Igen nagy számban vannak jelen, ezért teljes keresztmetszetük megegyezik a szisztémás keringés teljes keresztmetszetével. Mind az artériák, mind a vénák fala vékony és tágulékony, valamint vi-

szonylag kevés simaizmot tartalmaznak. A kisvérkörön belüli alacsony nyomás azt jelenti, hogy a tüdő regionális perfúziója állandó helyzetben nagymértékben függ a gravitációtól (lásd 25.1a ábra). Az extravascularis nyomás a tüdőben mindenütt azonos az alveolaris nyomással (-0 Hgmm). Azonban a szív felett lévő tüdőcsúcsokban alacsony az intravascularis nyomás, a szív alatt fekvő tüdőbázisokon pedig magas. Ezért a tüdőcsúcsokban levő pulmonalis erek a diasztolé alatt összeesnek, szakaszos áramlást okozván. Ellenkezőleg, a tüdőbázisokon levő erek a szív ciklus alatt mindvégig perfundáltak és kitágultak. Terhelés alatt a pulmonalis artériás nyomás kis emelkedése elegendő a csúcsi kapillárisok megnyílásához, lehetővé téve több oxigén felvételét a vérből.

A pulmonalis kapillárisok alacsony hidrosztatikus nyomása (átlag 7-10 Hgmm) nem vezet nettó folyadékreabszorpcióhoz, mert azt az alacsony extravascularis hidrosztatikus nyomás (körülbelül -4 Hgmm) és a szokatlanul magas interstitialis fehérje onkotikus nyomás (körülbelül 18 Hgmm) ellensúlyozza. A tüdőkapillárisok ennek következtében kis mértékű nettó nyirokáramlást hoznak létre, melyet a kiterjedt pulmonalis nyirokhálózat vezet el. Balkamra-elégelenség, vagy mitralis stenosis során azonban a megnövekedett bal pitvari nyomás visszahat a tüdőkerin-gésre, növelve a folyadékfiltrációt, **tüdőödémához** vezetve.

Sem a szimpatikus idegrendszer, sem a miogén/metabolikus autoreguláció nem játszik szerepet a tüdő vascularis ellenállásában, illetve áramlásában. Ennek ellenére a tüdők érrendszere szimpatikus idegekkel jól ellátott. Szimpatikus idegrendszeri hatásra csökken az erek tágulékonysága, korlátozva a tüdő vérvo-lumenét, így több vér áll a szisztémás keringés rendelkezésére.

A pulmonalis vascularis tónus szabályozásának legfontosabb mechanizmusa a **hypoxiás pulmonalis vazokonstriktió** (HPV), egy folyamat, amelynek során az alveolaris **hypoxiára** adott válaszként a pulmonalis erek **összehúzódnak**. Ez az egyedülálló folyamat (*szisztémás* erek hypoxia hatására típusosan *dilatálnak*) eltereli a vért a tüdő gyengén ventilált területeiről, ezáltal maximalizálja a **ventilációs-perfúziós arányt**. A HPV-t valószínűleg egy ismeretlen endothelialis konstriktós faktor felszabadulása okozza. A simaizomsejt K^+ -csatorna aktivitásának hypoxia mediált gátlása, mely membránpolarizációt eredményez, szintén szerepet játszhat.

A magzati keringés

A magzati keringést a 25.1b ábrán szemléltetjük. A magzat O_2 -t és tápanyagokat kap az anyai keringésből, és CO_2 -t és anyagcse-re-termékeket ürít abba. Ez a csere a **placentában**, egy vastag, szívacos, palacsintaformájú, a magzat és az uterusfal között fekvő képletben történik. A placenta anyai vért tartalmazó üregekből áll, mely faágyszerűen elágazódó, magzati artériákból, kapillárisokból és vénákból álló **magzatbolyhokkal** van tele. Ezek a magzati vért a két **arteria umbilicalis** ágaiból kapják és a **vena umbilicalison** keresztül juttatják vissza a magzatba. A gáz- és tápanyagcsere a magzati boholykapillárisok és a bolyhokat körülvevő anyai vér között történik.

A magzati keringés abban különbözik a felnőttekétől, hogy *a jobb és a bal kamra a vért inkább párhuzamosan, mintsem sorosan pumpálja*. Ez az elrendeződés lehetővé teszi, hogy a szív és a fej oxigenizáltabb vérhez jusson, és ezt három, egyedül a magzatra jellemző shunt teszi lehetővé, a **ductus venosus**, a **foramen ovale** és a **ductus arteriosus** (kiemelve a 25.1b ábrán).

A placentát **(1)** a vena umbilicalison keresztül elhagyó vér O_2 telítettsége 80%-os. Ennek körülbelül a fele a magzat májába jut. A maradék a **ductus venosuson (2)** keresztül a vena cava inferiorba terelődik, a magzat alsó testfeléből visszatérő, gyengén oxigenizált vénás vérral keveredvén. Amikor az így kialakult, oxigénben viszonylag gazdag keverék (körülbelül 67%-os telítettség) belép a jobb pitvarba, többsége a felnőttől eltérően nem kerül be a jobb kamrába, hanem a **foramen ovalén**, egy a magzati pitvarok közötti nyíláson keresztül egyenesen a bal pitvarba jut **(3)**. A vér a bal pitvarból a bal kamrába jut és onnan az aorta ascendensbe pumpálódik, amelyből a fejet, a szívet és a karokat látja el **(4)**. Az ezen területekről származó vénás vér a szívbe a vena cava superioron keresztül tér vissza. Ez a vér, most körülbelül 35%-ban telítődve O_2 -vel, keveredik a vena cava inferiorból származó, a foramen ovalén át nem lépő vérral **(5)**, és a jobb kamrába folyik, amely azt a truncus pulmonalisba pumpálja. A jobb kamrát elhagyó vér körülbelül 90%-a azonban a tüdő helyett a **ductus arteriosuson** keresztül az aorta descendensbe terelődik **(6)**. Ez azért történik így, mert a pulmonalis vazokonstriktió és a tüdők összeesett állapota miatt a nyomás a pulmonalis keringésben nagyobb, mint a szisztémásban. Az aorta descendensbe jutó vér mintegy 60%-a ezután visszafolyik a placenta-ba, hogy oxigenizálódjék **(7)**. A maradék, mintegy 58%-os O_2 -telítettségű vér a magzat törzsét és lábait látja el **(8)**.

Keringési változások a születéskor

A születéskor bekövetkező két esemény következtében a magzati keringés egy kvázi-felnőtt jelleget vesz fel. Először, a légzés elkezdődése és a következményes pulmonalis vazodilatáció miatt a pulmonalis vascularis nyomás a szisztémás nyomás alá esik. A ductus arteriosus nagyobb vér O_2 -telítettség okozta konstriktiójával együtt a pulmonalis-szisztémás nyomásgradiens ezen megfordulása, amelyet az alacsony ellenállású placentakeringés elvesztése is elősegít, a szülés után 30 perccel a truncus pulmonalisból az aortába irányuló véráramlást megszünteti.

Másodsor, a köldökzsinór lekötése megszünteti a vénás visszaáramlást a placentából, azonnal csökkentve a vena cava inferior nyomását. A pulmonalis nyomás esésével együtt ez csökkenti a jobb pitvar nyomását, a foramen ovale néhány órán belüli funkcionális záródását eredményezvén. A ductus venosus a placenta-ból származó vénás visszaáramlás megszűnése miatt szintén elzáródik.

Habár ezen magzati keringési shuntök a születés után hamarosan *funkcionálisan* záródnak, teljes *strukturális* záródás csak hónapok után következik be. A felnőttek 20%-ában a foramen ovale záródása inkomplett marad, bár ennek hemodinamikai következménye nincs.

26. Cardiovascularis reflexek

Intrinsic cardiovascularis reflexek		
Receptorok/reflex/elhelyezkedés	Ingerli	Kiváltott válasz
Artériás baroreceptorok sinus caroticus és arcus aortae	Artériás vérnyomásváltozás, az artériafal feszülésének mértéke befolyásolja	Ha csökken a nyomás: vagalis és szimpatikus tachycardia; szimpatikus vazokonstriktio; reninfelszabadulás. Ha emelkedik a nyomás: ellenkező hatások
Cardiopulmonalis receptorok pitvari mechanoreceptorok/Bainbridge-reflex pitvari nem-mielinizált efferens vagus rostok kamrai és coronaria nem- mielinizált efferens vagus rostok	A vérvolumen és a központi mellkasi rész nyomásának változása; a pitvarok, a kamrák és a coronaria artériák feszülésének mértéke befolyásolja	Nettó hatás: ha csökken a térfogat/nyomás: szimpatikus és/vagy vagalis tachycardia; vazokonstriktio; vénakonstriktio; csökkent vizeletkiválasztás ha emelkedik a térfogat/nyomás: ellenkező hatások
kamrai kemoreceptorok/ Bezold–Jarisch-hatás	Szívishchaemia, néhány gyógyszer	Bradycardia; vazodilatáció
J-receptorok/tüdő	Jelentős tüdőfelfúvódás, pulmonalis vérbőség	Tachycardia; vazodilatáció
Artériás kemoreceptorok sinus caroticus és arcus aortae	Súlyos hypotensio, hypoxia, P_{O_2} -csökkenést okozó asphyxia, a vér emelkedett PCO_2 - és H^+ -ion szintje	Szimpatikus vazokonstriktio; Indirekt tachycardia; a légzés Serkentése
Központi idegrendszer (CNS) ischaemiás válasz/Cushing-reflex	Agytörzsi ischaemia	Szimpatikus perifériás vazokonstriktio

26.1

A cardiovascularis rendszert központilag az **autonóm reflexek** szabályozzák. Ezek helyi mechanizmusok útján működnek (lásd 22. fejezet), hogy minimálisra csökkentsék az artériás középnyomás (MABP) változásait és fenntartsák minden egyes szerv megfelelő perfúzióját. Az **intrinsic** reflexek a cardiovascularis rendszerben létrejövő ingerekre válaszolnak. Ide tartoznak a **baroreceptorok**, a **cardiopulmonalis** és **kemoreceptor** reflexek, tulajdonságaikat a 26.1 ábra foglalja össze. A kevésbé fontos **extrinsic** reflexek közvetítik a máshol (pl. fájdalom, hőmérséklet-változás) kialakuló stimulusokra adott cardiovascularis választ.

A reflexek három alkotórészből állnak:

1. afferens idegek érzékelik a rendszer állapotváltozását és azt közvetítik az agynak, mely
2. feldolgozza ezt az információt és megfelelő választ foganatosít, miáltal
3. befolyásolja a szív és az érrendszer funkcióit szabályozó efferens idegeket, ezáltal homeosztatisz válaszokat váltva ki, melyek ellenkező irányba fordítják az állapot változását.

Intrinsic cardiovascularis reflexek

A baroreceptor reflex

Ez a reflex gyorsan hat, minimalizálja az MABP pillanatról pillanatra kialakuló változásait. A **baroreceptorok** a **sinus caroticus** (vékony falú tágulatok az arteria carotis internának eredésénél) és az **arcus aortae** falában végződő afferens (érző) idegek. Ezek a **mechanoreceptorok** érzékelik a nyomásváltozás okozta falfeszülés változásokat és akciós potenciáljaik frekvenciájának mó-

dosításával válaszolnak. A nyomás emelkedése növeli az impulzusfrekvenciát; a nyomás csökkenése ellenkező hatású.

Ha MABP csökken, a baroreceptorok impulzus frekvenciájának esése következtében az agy csökkenti a sinuscsomót ellátó vagus efferensek kisülését, ezáltal okozva tachycardiát. Egyidejűleg nő a legtöbb véreret beidegző szimpatikus idegek aktivitása, ami vazokonstriktiót okoz. A vese szimpatikus idegeinek ingerlése növeli a reninfelszabadulást, valamint ebből következően az angiotenzin II-termelést és az aldosteronszekréciót. A következményes tachycardia, vazokonstriktio és folyadékretenció együttes hatására emelkedik a MABP. Ellenkező hatásokat vált ki az artériás vérnyomás emelkedése. A baroreceptorok gyorsan, részlegesen *adaptálódnak* az új nyomásszinthez. Következésképpen legnagyobb mértékben a nyomásváltozás idején módosul a frekvencia, mely mérséklődik, ha kialakul az új egyensúlyi állapothoz tartozó nyomásszint. Ha képtelen megakadályozni MABP változását, a reflex néhány órán belül *átáll*, hogy a nyomást ezen a szinten tartsa. Emiatt a baroreceptor reflex csak kis szerepet játszik a MABP hosszútávú szabályozásában.

A baroreceptoroknak két típusa van. Az *A-rostok* hosszú, mielinizált axonnal rendelkeznek és alacsonyabb nyomásszinten aktiválódnak. A *C-rostoknak* kis, nem mielinizált axonjaik vannak és magasabb nyomásszinten válaszolnak. Ezek együtt látják el bemenő jellel az agyat, mely legérzékenyebb a 80–150 Hgmm közötti nyomásváltozásokra. A *pulzusnyomás* emelkedésekor a baroreceptorok sokkal érzékenyebben reagálnak a MABP változására.

Az agy képes a baroreceptorokat úgy beállítani, hogy azok le-

hetővé tegyék a MABP emelkedését, pl. statikus emelkedés, valamint védekező reakció során. Az öregedés, a hypertonia és az atherosclerosis csökkenti az arteriafal compliance-ét, csökkentve a baroreceptor reflex érzékenységét.

Cardiopulmonalis reflexek

Különböző cardiopulmonalis reflexek erednek a szívből és a tüdőből. A **cardiopulmonalis reflexeket közvetítő** afferens vagusrostok átvágása szívfrekvencia-emelkedést és vazokonstriktiót okoz, különösen a vázizomzat, a vese és a mesenterium érrendszerében. A cardiopulmonalis reflexek *nettó* hatását ennélfogva a *szívfrekvencia* és az *értónus* **tónusos csökkentésének** tartják. Ezen reflexek receptorai főleg (de nem teljesen) a cardiovascularis rendszer *alacsony nyomású területein* helyezkednek el és emiatt alkalmasak a központi mellkasi rész *vértérfogatának* érzékelésére. Ezeket a reflexeket különösen a vértérfogat és az értónus szabályozásában tartják fontosnak, melyek a baroreceptorokkal együtt hatva stabilizálják a vérnyomást. Azonban ezeket a reflexeket főleg állatokban tanulmányozták és emberekben betöltött sajátos szerepe nem teljesen ismert.

A legjobban meghatározott cardiopulmonalis reflex a pitvarok és a nagy vénák csatlakozásánál található mielinizált afferens vagusrostokkal rendelkező mechanoreceptoroktól indul ki. Ezek a megnövekedett pitvari térfogatra és nyomásra reagálnak, szimpatikusan mediált tachycardiát eredményezve (**Bainbridge-reflex**). Ez a reflex segíti a vértérfogat szabályozását is; aktivációja csökkenti az **antidiuretikus hormon** (vazopresszin), **kortizol**- és **renintermelést**, diuresist okozva.

Az egyéb cardiopulmonalis reflexek kevésbé pontosan meghatározottak:

1. A nem mielinizált afferens vagusrostokkal rendelkező pitvari mechanoreceptorok a megnövekedett pitvari térfogatra/nyomásra reagálnak, bradycardiát, vazodilatációt okozva. A reflex életani szerepét homály fedi.
2. A bal kamrában és a coronaria artériákban levő, főleg nem mielinizált afferens vagusrostokkal rendelkező mechanoreceptorok a megnövekedett kamrai diasztolés nyomásra és utóterhelésre reagálnak, vazodilatációt okoznak.
3. A kamrai kemoreceptorokat a szívizom-ischaemia alatt felszabaduló anyagok, mint a bradikinin és a prosztaglandinok serkentik. Ezek a receptorok aktiválják a **coronaria kemoreflexet**. Ezt a választ **Bezold–Jarisch-hatásnak** is nevezik, mely különböző gyógyszerek iv. injectióját követően lép fel és magában foglalja a kifejezett bradycardiát, valamint az általános vazodilatációt.

Kifejezett tüdőfelfúvódás, különösen ha azt ödéma is kíséri, aktiválja a **juxtapulmonalis receptorokat** („J”-receptorok), tachycardiát és vazodilatációt okozva.

Kemoreceptor reflexek

A **hypoxia**, **hypocapnia** és **acidosis** által aktivált kemoreceptorok az arcus aortae-ban és a sinus caroticusban helyezkednek el. Ezek a receptorok asphyxia, hypoxia és súlyos hypotensio idején aktiválódnak. Az ennek eredményeként kialakuló **kemore-**

ceptor reflex főleg a légzést serkenti, de cardiovascularis hatással is bír. Ide tartozik a arteriolák (főként vázizom) szimpatikus konstriktója, a zsigeri venokonstriktio és indirekt módon a megnövekedett tüdőfelfúvódás eredményeként kialakuló tachycardia. Ez fontos reflex, mert hatása segít fenntartani az agy véráramlását a baroreceptorok aktiválásához túl alacsony artériás nyomásnál.

A központi idegrendszer (CNS) ischaemiás válasza

Az erőteljes, általános vasokonstriktiót az agytörzsi hypoxia stimulálja. Ez a válasz súlyos hypotensio alatt fejlődik ki, segítve shockban az agyba irányuló véráramlás fenntartását. Ez váltja ki a **Cushing-reflexet** is, amikor vazokonstriktio és hypertensio alakul ki, ha a cerebroszpinális folyadék nyomásának pl. agyda-ganat miatti növekedése agytörzsi hypoxiát hoz létre.

Extrinsic reflexek

A keringési rendszeren kívüli ingerek ugyancsak hatást gyakorolnak a szívre és az érrendszerre az extrinsic reflexek útján. Mérsékelt fájdalom tachycardiát és MABP emelkedést okoz; azonban súlyos fájdalom ellenkező hatásokkal bír. A hideg a bőr és a coronariák vazokonstriktióját okozza, fogékony egyéne-kben talán anginát kiváltva.

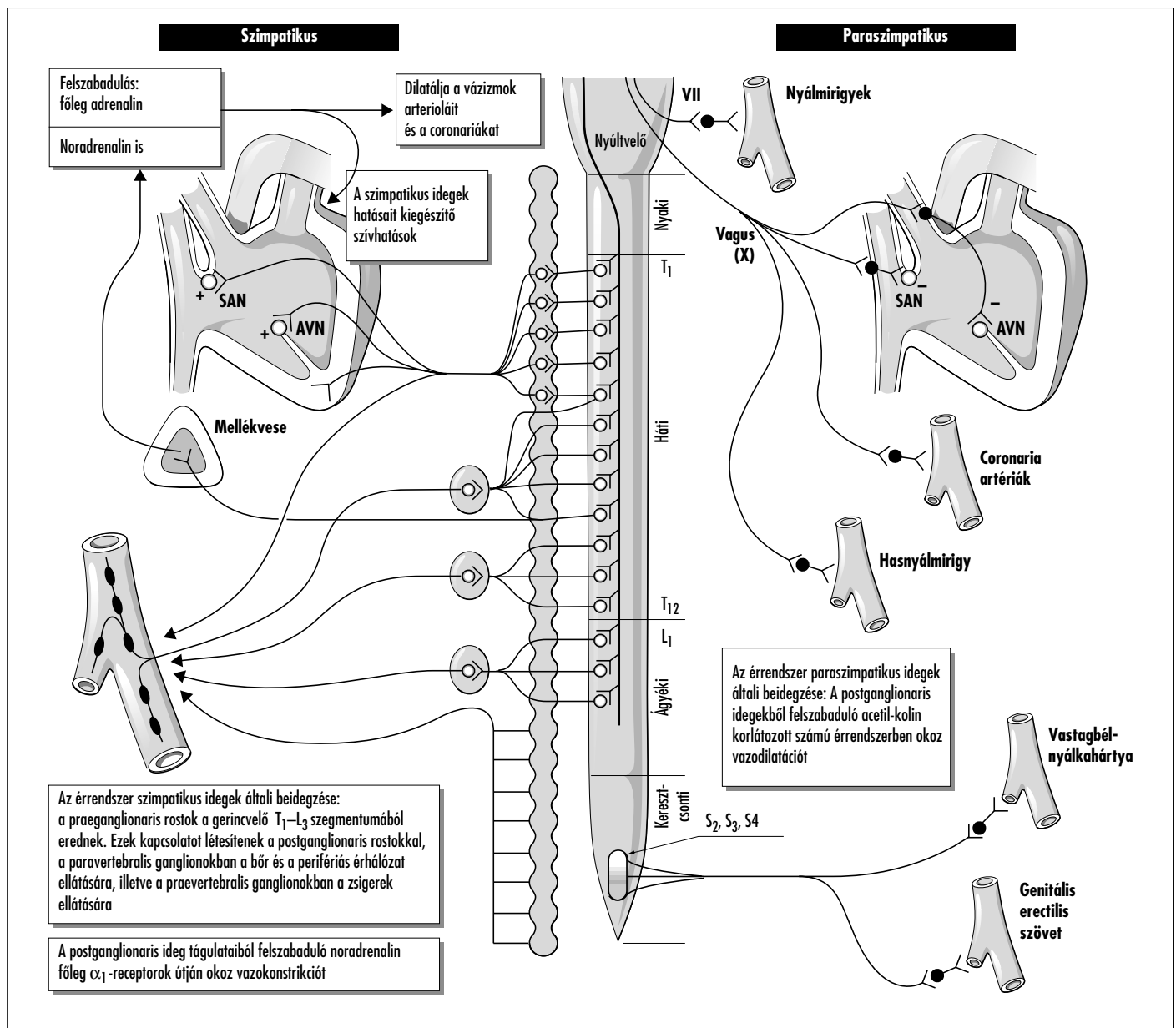
A cardiovascularis reflexek központi szabályozása

Az a nézet, miszerint az agytörzs az autonóm funkció cardiovascularis vonatkozásaiért felelős különleges **vazomotor központot** tartalmaz, már elavult. Mai ismereteink szerint a cardiovascularis autonóm szabályozás az agytörzs, a hypothalamus, az agykéreg és a kisagy területei közötti kölcsönhatások eredményéből fakad.

A cardiovascularis receptorok felől impulzusokat szállító afferens idegek a nyúltvelő **nucleus tractus solitariusában** (NTS) végződnek. Az NTS-ből származó neuronok agytörzsi területekre vetülnek, melyek aktivációs szintjüket befolyásolva mind a szimpatikus, mind a paraszimpatikus kiáramlást szabályozzák. A **nucleus ambiguus** és a **hátsó motoros mag** tartalmazzák a vagus praeganglionaris paraszimpatikus neuronjainak sejttestjeit, melyek lassítják a szívet, ha a cardiovascularis receptorok emelkedett vérnyomásról tudósítják az NTS-t. Az NTS neuronjai a **nyúltvelő ventrolateralis** részére is vetülnek, az innen leszálló bulbospinalis rostok befolyásolják a gerincvelő intermediolateralis (IML) columnáiban a szimpatikus praeganglionaris rostok kisülését.

Ezek az ideghálózatok képesek az alapvető cardiovascularis reflexeket közvetíteni. Azonban az NTS, az egyéb agytörzsi központok és az IML neuronjai a hypothalamusból leszálló bemenő jeleket kapnak, melyeket váltakozva befolyásolnak az agykéreg limbikus rendszeréből eredő impulzusok. Ezek a magasabb centrumokból származó bemenő jelek módosítják az agytörzsi központok működését, lehetővé téve egységes válaszok kialakítását, amelyekben a cardiovascularis rendszer és más szervek működései oly módon hangolódnak össze, hogy a változó állapotokra adott megfelelő válaszok levezénelhetők.

27. A cardiovascularis rendszer autonóm szabályozása



27.1

Az **autonóm idegrendszer** (ANS) magában foglalja az *efferens idegek rendszerét*, mely a legtöbb szerv, beleértve a szív és az érrendszer akaratlan működését szabályozza. Az ANS cardiovascularis hatásai két célt szolgálnak.

Először, az ANS biztosítja a cardiovascularis *reflexek* effektor ágát, mely főleg a cardiovascularis rendszer receptorainak aktiválódására válaszol (lásd 26. fejezet). E reflexek az *állandó vérnyomás* és a megfelelő szöveti perfúzió fenntartására szerveződtek és központi szerepet játszanak a *testhelyzet-változások* (lásd 21. fejezet), a *vérzés* (lásd 30. fejezet), és a *vérgázok változásainak* homeosztatisz kiegészítésében.

Másodszor, az ANS funkcióját az agyból induló jelek is szabályozzák, mivel az reagál a *környezeti hatásokra* vagy az *emotionális stresszre*. Az agy képes szelektíven módosítani, vagy hatástalanítani a cardiovascularis reflexeket, a cardiovascularis szabályozás specifikus mintáit eredményezve, melyek néha magatartási reakciókkal társulnak. Ilyen típusú összetett válaszok vesznek részt a *fizikai munkában* (lásd 29. fejezet), a *hőszabályozásban* (lásd 24. fejezet), a „küzdj vagy menekülj” (*védelmi reakcióban*), és a „tetszhalálban”.

Az ANS **szimpatikus** és **paraszimpatikus** ágakra oszlik. Az ANS mindkét ágának idegpályái két, sorbakapcsolt neuronokból

állnak. A **praeganglionaris** neuronok a központi idegrendszerben erednek és a perifériás ganglionokban végződnek, ahol a célszerveket beidegző **postganglionaris neuronokkal** kapcsolódnak.

A szimpatikus rendszer

A szimpatikus praeganglionaris neuronok a gerincvelő **intermediolateralis** (IML) columnáiból erednek. Ezek a neuronok a gerincvelőből a T₁–L₂ szegmentumok ventralis gyökerén lépnek ki, és vagy a *paravertebralis*, vagy a *praevertebralis* ganglionokban kapcsolódnak a postganglionaris rostokkal. A ganglion neurotranszmittere az **acetyl-kolin**, mely a postganglionaris **nikotinergerg kolinerg** receptorokat aktiválja. A postganglionaris rostok az effektor szervekben végződnek, ahol **noradrenalin** szabadítanak fel. A praeganglionaris szimpatikus rostok a **mellékvesevelőt** is szabályozzák, mely **adrenalin** és noradrenalin bocsájtja a vérbe. Élettani körülmények között az idegi noradrenalinfelszabadulás hatása sokkal fontosabb, mint a mellékvesevelő által elválasztott adrenaliné és noradrenaliné.

Az adrenalin és a noradrenalin **katecholaminok**, mely az effektor szervekben **adrenerg** receptorokat aktivál. Ezek a receptorok *G-fehérjéhez kapcsolódnak*, három típusuk létezik:

- **α₁-receptorok** G_q-hoz kapcsolódnak, három altípusuk van, α_{1A}, α_{1B} és α_{1D}. Az adrenalin és a noradrenalin egyforma erősséggel aktiválja az α₁-receptorokat.
- **α₂-receptorok** G_{i/o}-hoz kapcsolódnak, három altípusuk van, α_{2A}, α_{2B} és α_{2C}. Az adrenalin sokkal hatásosabban aktiválja az α₂-receptorokat, mint a noradrenalin.
- **β-receptorok** G_s-hez kapcsolódnak, β₁, β₂ és β₃ altípusuk van. A noradrenalin sokkal hatásosabb, mint az adrenalin a β₁- és β₃-receptorokon, míg a β₂-receptorokon az adrenalin hatásosabb.

Hatások a szíven

A szív **β₁-receptorain** keresztül ható katecholaminok pozitív inotrop és chronotrop hatással bírnak a 11. fejezetben leírt mechanizmusok útján. Nyugalomban a szív szimpatikus idegei tónusos gyorsító hatást fejtenek ki a sinoatrialis csomóra, amit azonban elnyom a paraszimpatikus vagustonus ezzel ellentétes és domináns hatása.

Hatások az érrendszeren

Nyugalomban az ér szimpatikus idegei 1-2 impulzus/sec frekvenciával bocsájtanak ki impulzusokat, ezáltal az artériák, az arteriolák és a vénák tónusos vazokonstriktóját okozva. A szimpatikus rendszer aktivitásnövekedése további vazokonstriktóhoz vezet. A vascularis simaizomsejteken kiváltott vazokonst-

rikció főleg **α₁-receptorok** által közvetített. Az artériás rendszert, különösen az arteriolákat, a szimpatikus rendszer sokkal sűrűbben idegzi be, mint a vénás rendszert. A szimpatikus vazokonstriktó különösen a zsigerek, a vese, a bőr és a vázizom érrendszereiben kifejezett.

Az érrendszer is tartalmaz mind β₁-, mind β₂-receptorokat, melyek ingerlése különösen a *vázizom* és a *coronariakeringésre vazodilatatív* hatású. Ezek korlátozott szerepet játszhatnak ezen érrendszerek adrenalin felszabadulásra adott dilatációs válaszában, pl. szellemi stressz során. Néhány fajban a szimpatikus *kolinerg* rostok idegzik be a vázizmok ereit, és a védekező reakció alatt vazodilatációt okoznak. Emberben is feltételeztek hasonló, de kisebb szereppel bíró idegeket, de ez nem bizonyított.

Téves elképzelés, hogy a szimpatikus idegek mindig *együttesen* aktiválódnak. A valóságban, a szimpatikus vazokonstriktor aktivitás változása bizonyos területekre szorítkozhat (pl. hőszabályozás során a bőrre). Hasonlóképpen, a Bainbridge-reflex során a szimpatikus mediált tachycardiát nem kíséri változás sem az izomösszehúzódás erejében, sem az érelenállásban (lásd 26. fejezet).

A paraszimpatikus rendszer

A szív szabályozásában résztvevő paraszimpatikus praeganglionaris neuronok sejttestjei a nyúltvelőben a **nucleus ambiguusban** és a **hátsó motoros magban** vannak. Axonjaik a **nervus vagusban** (X. agyideg) futnak és acetyl-kolint bocsájtanak a plexus cardiacus eredő rövid postganglionaris neuronjainak nikotinergerg receptoraira. Ezek beidegzik a *sinoatrialis* (SAN) és az *atrioventricularis csomót* (AVN), valamint a *pitvarokat*.

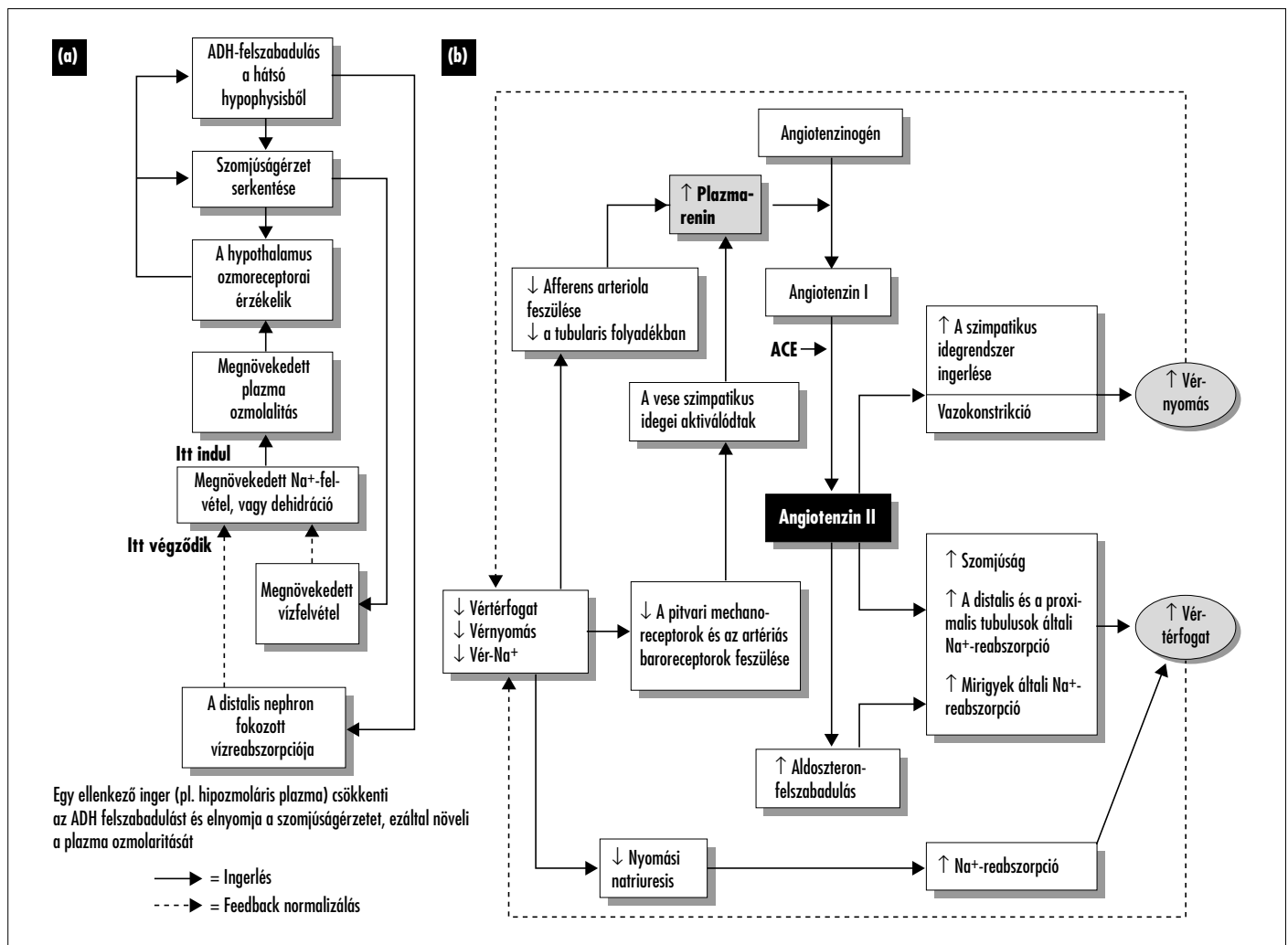
Hatások a szíven

A vagus idegvégződéseken a basalis acetyl-kolin-felszabadulás a muszkarinergerg receptorokon hatva tónusosan csökkenti a sinoatrialis csomó pacemaker aktivitását. A vagustonus emelkedése tovább csökkenti a szívfrekvenciát és az AVN keresztüli ingervezetés sebességét, valamint csökkenti a pitvari kontrakció erejét is (lásd 10. fejezetet is).

Hatások az érrendszeren

Bár a szív vagus általi lassítása a perctérfogat csökkentésével csökkentheti a vérnyomást, a paraszimpatikus rendszer nincs hatással a teljes perifériás ellenállásra, mert csak kevés érrendszert innervál. A kismencedei idegek paraszimpatikus rostjainak aktiválása a nemiszervek erectilis szövetében levő arteriolák vazodilatációját okoz **erekciót**. A paraszimpatikus idegek a hasnyálmirigyben és a nyálmirigyekben is vazodilatációt okoznak.

28. A vértérfogat szabályozása



28.1

A baroreceptor-rendszer hatásosan minimalizálja az artériás vérnyomás rövidtávú ingadozásait. Hosszabb idő elteltével azonban, a szervezetnek azon képessége, hogy a vérnyomást konstans szinten tartsa a *változatlan vértérfogat* fenntartásától függ. Ez a függőség azért alakul ki, mert a vértérfogat változásai befolyásolják a vénás visszaáramlást és ezáltal a perctérfogatot, ez utóbbi pedig az artériás vérnyomás egyik legfontosabb meghatározója.

A vértérfogatra hatással vannak mind a test teljes Na⁺, mind víztartalmának változása. Mindkét paramétert főleg a vesék szabályozzák. Az állandó vérnyomás fenntartása következképpen magában foglalja azokat a mechanizmusokat, melyek úgy állítják be a vese nátrium- és vízkiválasztását, hogy mindkét összetevő változatlan maradjon.

Plazmatérfogat: a nátrium és az ozmoreguláció szerepe

A test víztartalmának változása, amit pl. a folyadékbevitel változásai, vagy a perspiráció okoz, a plazma **ozmolalitás** megválto-

zását eredményezi. Egy folyadék ozmolalitása az ozmotikusan aktív részecskék vízkilogrammonkénti teljes koncentrációjával definiálható.

A plazma ozmolalitásának a normál $\sim 290 \text{ mOsmol/kg}$ értéktől való bármilyen eltérését a *hypothalamicus ozmoreceptorok* érzékelik, melyek aktiválják a 28.1(a) ábrán szemléltetett homeosztatis feedback rendszert. Az ozmoreceptorok mind a szomjúságot, mind a hypothalamus hátsó lebenyéből a vese vízkiválasztását gátló **antidiuretikus hormon (ADH, vazopresszin)** felszabadulását szabályozzák. Például, a dehidráció emeli a plazma ozmolalitását, ennek eredményeként fokozódik a szomjúság és megnövekszik az ADH elválasztás is. Az ADH a nephron distalis szakaszán hatva növeli a víz reabszorpcióját, ezáltal csökkentve a vizelettel történő vízvesztést. Mindkettő következménye, hogy a test víztartalmának helyreállításával a plazma ozmolalitás visszatér eredeti szintjére. Az ellenkező hatásokat a test túlzott mennyiségű, a plazma ozmolalitását csökkentő víztartalma serkenti.

Ennek az ozmoregulációs működésnek következménye, hogy a plazmatérfogatot elsődlegesen az extracelluláris folyadék (ECF) Na^+ tartalma szabályozza. A Na^+ és a hozzá kapcsolódó anionok, a Cl^- és a HCO_3^- mennyisége körülbelül 95%-a az ECF-ban jelen levő ozmotikus oldott anyagoknak. A test Na^+ tartalmának bármilyen változása (pl. sós étel fogyasztását követően) gyorsan befolyásolja a plazma ozmolalitását. Ennek eredményeként az ozmoregulációs rendszer hozzáigazítja a test víztartalmát (és ezáltal a plazmatérfogatot) a plazma ozmolalitásának visszaállítása érdekében. Normálállapotban ebből következően a test Na^+ tartalmának megváltozása a plazmatérfogat változásához vezet. Ebből következik, hogy az állandó plazmatérfogat fenntartása megköveteli az ECF Na^+ tartalmának szoros szabályozását. Ezt a funkciót főleg a vesék látják el.

A plazmatérfogat vesék általi szabályozása

Amint a 28.1(b) ábrán látható, az intravasculáris volumen és nyomás változása különféle mechanizmusokat aktivál. Ezek a mechanizmusok a vese Na^+ kiválasztásának kompenzatórikus változásait okozzák, amelyek eredeti szintjükre állítják vissza ezeket a paramétereket. Csak a vértérfogat és nyomás csökkenésének hatásait szemlélteti az ábra; jóllehet ezen paraméterek emelkedése ellenkező kompenzatórikus válaszokat eredményez.

A **nyomási natriuresis** egy intrinsic renalis homeosztatisz folyamat, aminek következtében a vértérfogat és nyomás csökkenése erősen gátolja a diuresist és a nátriumürítést, azaz a vizeletbe történő Na^+ -kiválasztást. Bár a nyomási natriuresis mechanizmusa nem teljesen tisztázott, úgy gondolják, hogy a vese perfúziós nyomásának csökkenése a proximális tubulust körülvevő vese interstitium hidrosztatikus nyomásának esését eredményezi. Ez elősegíti a folyadék reabszorpcióját a nephronból, helyreállítva a vértérfogatot. Ellentétes hatások térfogatnövekedés következtében alakulnak ki.

A **renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer** az intravasculáris volumen és nyomás csökkenésével összefüggő hatásokra válaszolva gátolja a Na^+ -kiválasztást, fokozza a szomjúságot és vazokonstriktiót okoz. A **renin** egy proteolitikus enzim, melyet a vese juxtaglomerularis apparatusának *granuláris sejtjei* tárolnak. A vérbe történő reninfelszabadulást fokozza:

1. A baroreceptor reflex vérnyomáscsökkenés általi aktiválása, mely növeli a granuláris sejteket innerváló szimpatikus idegek kisülését.
2. A szív mechanoreceptorai által érzékelt csökkent pitvari feszülés/nyomás.
3. A vese afferens arterioláinak csökkent feszülése, melyet a vese perfúziós nyomásának esése okoz.
4. A distalis tubulus elülső szakaszának *macula densa sejtjei* által kibocsájtott prosztaciklin (PGI_2). A macula densa sejtek, me-

lyek a juxtaglomerularis apparatus részét alkotják, a tubularis folyadék NaCl tartalmának csökkenését érzékelve PGI_2 -t szabadítanak fel.

A felszabaduló renin egy plazma α_2 -globulint, az **angiotenzinogént** hasítja, szabaddá téve az **angiotenzin I** decapeptidet. Az angiotenzin I ezután az endothelsejtek felszínén az **angiotenzin konvertáló enzim (ACE)** hatására aktiválódik, létrehozván az **oktapeptid angiotenzin II**-t. Az angiotenzin II különböző hatásokkal bír, melyek növelik a vérnyomást és a vértérfogatot. Ide tartozik a proximális tubulus megnövekedett Na^+ reabszorpciója, a szomjúság fokozása, az ADH felszabadulás elősegítése, a szimpatikus idegrendszer aktivitálása és a direkt vazokonstriktor hatás. A **kinináz II**-nek is nevezett ACE, kiegészítő működése a bradikinin, egy lokális vazodilatátor hormon lebontása.

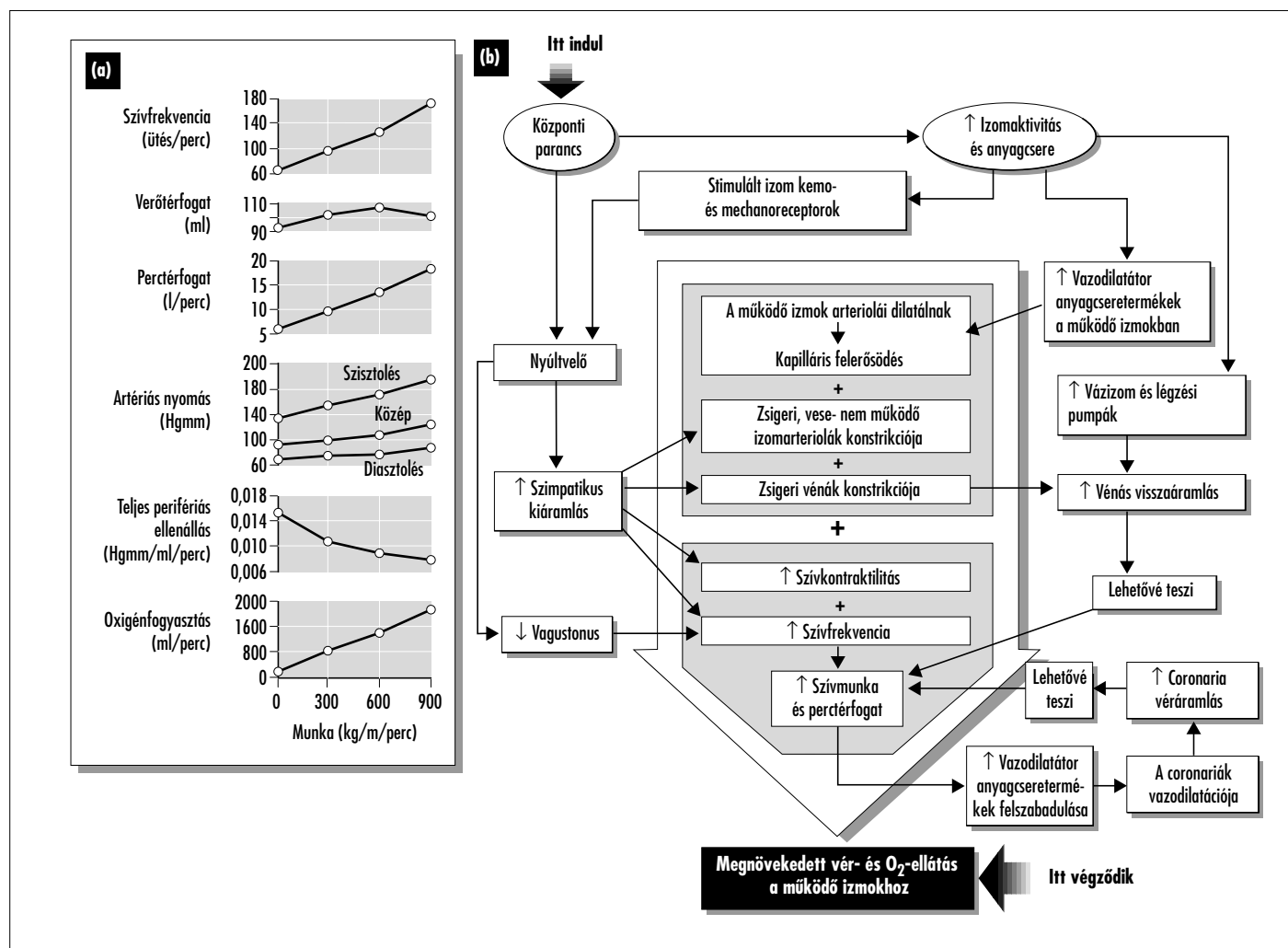
Az angiotenzin II elősegíti a mellékvesekéreg zona glomerulosa sejtjeiből egy szteroid hormon, az **aldoszteron** felszabadulását. Az aldoszteron növeli a Na^+ retenciót, fokozva a distalis nephron fősejtjeinek Na^+ reabszorpcióját. Ezt a sejtek basolaterális membránján levő Na^+ -pumpa, valamint az apicalis membránon levő Na^+ -csatorna szintézisének fokozásával éri el. Ráadásul az aldoszteron Na^+ -ot tart vissza, különféle típusú mirigyek, beleértve a nyál- és a verejtékmirigyek Na^+ reabszorpciójának növelésével is. Az aldoszteronelválasztást fokozza a pitvari térfogat/nyomás mechanoreceptorok csökkent ingerlése is.

A **pitvari natriureticus peptid (ANP)**, egy 28 aminosavból álló peptid, mely a megnövekedett pitvartérfogat hatására megfeszülő pitvari izomsejtekből szabadul fel. Az ANP a glomerulus filtrációs ráta emelésével, a renin- és az aldoszteronelválasztás csökkentésével és a nephron teljes hosszában a Na^+ reabszorpció mérséklésével diuresist és natriuresist egyaránt okoz. Az ANP dilatálja az arteriolákat és a kapilláris permeabilitást is növeli. Sejt szinten az ANP stimulálja a membránhoz kötött guanil-cikláz, emelve a sejten belüli ciklikus GMP koncentrációt. Az ANP részt vehet a volumenterhelésre adott homeosztatisz válaszban, de ennek precíz élettani szerepe ellentmondásos.

Az antidiuretikus hormon szerepe a térfogat szabályozásában

Vész helyzetben a plazmatérfogat fenntartása az ozmoreguláció rovására történik. Például, a pitvari nyomás/feszülés receptorok által érzékelt intravasculáris volumencsökkenés fokozott ADH felszabadulást okoz, vesék általi vízretencióhoz vezetve. Ráadásul az ADH rendszer sokkal érzékenyebben reagál az intravasculáris volumencsökkenés következtében megnőtt plazma ozmolalításra, olyannyira, hogy az ADH felszabadulás még normális plazma ozmolalitásnál is serkentett (28.1a ábra). A plazmatérfogat emelkedése az ADH felszabadulásra ellenkező hatást gyakorol.

29. A fizikai munka cardiovascularis hatásai



29.1

A 29.1(a) ábra összefoglalja azokat a lényeges cardiovascularis adaptációs mechanizmusokat, amelyek dinamikus (ritmusos) munka alatt következnek be, biztosítva a működő izmok megnövekedett O₂ igényét. Ezek közül messze a legfontosabb a perctérfogat (CO) emelkedése, mely majdnem mindig lineárisan nő az izom O₂ felhasználásának mértékével, azaz a munka szintjével. A perctérfogat növekedése főként a **szívfrekvencia**, kisebb mértékben pedig a **verőtérfogat** emelkedésének köszönhető. A szívfrekvencia a csökkenő vagustonus, valamint a növekvő szimpatikus idegi kisülés és a keringő catecholaminok hatására gyorsul. A szív β-adrenerg receptorainak következményes ingerlése a *myocardium* kontraktilitásának növelésével emeli a verőtérfogatot, lehetővé téve a kamrák szisztolés alatti még tökéletesebb kiürülését.

A 29.1 ábra mutatja, hogy a megnövekedett perctérfogat főleg az aktív izmokhoz valamint a szívhez jut. Az aktív vázizomzat a perctérfogat 85%-ában is részesülhet, szemben a nyugalmi 15-20%-kal. Ezt ezen szervek jelentős arteriolaris vazodilatáció-

ja okozza. A prekapilláris sphincterek dilatációja **kapilláris felerősödést** idézi elő; ez a nyitott kapillárisok számának jelentős emelkedését jelenti, amely lerövidíti a kapillárisok és az izomrostok közötti diffúziós távolságot. Ez, a P_{CO₂}, a hőmérséklet és az aciditás növekedésével együtt, elősegíti az O₂ hemoglobinnról történő leválását, lehetővé téve a vázizom O₂ extrakciójának a 25-30%-nyi alapszintről a legnagyobb erő kifejtés alatti 90%-ra történő növekedését.

A megnövekedett szimpatikus idegi kisülések és az emelkedett catecholamin szint a *splanchnicus* és *renalis* ereket, valamint a *nem működő izmok* arterioláit összehúzza, csökkentve ezen szervek véráramlását. Kezdetben a bőr véráramlása is csökken. A maghőmérséklet emelkedésével azonban, az autonóm idegrendszer által mediált vazodilatáció bekövetkeztével a bőr véráramlása növekszik, elősegítve a hűtést (lásd 24. fejezet). Nagyon intenzív munka mellett a bőr perfúziója ismét csökken, amint a vazokonstriktió a vért az izmokhoz téríti el. A megnövekedett perctérfogat a vénás visszaáramlás növekedését okoz-

29.1 táblázat. Perctérfogat és regionális véráramlás egy ülő foglalkozású férfiban. (Értékek ml/perc-ben)

	Nyugodt állás	Munka
Perctérfogat	5900	24 000
Az alábbi területek véráramlása:		
Szív	250	1000
Agy	750	750
Aktív vázizom	650	20 850
Inaktív vázizom	650	300
Bőr	500	500
Vese, máj, gyomor-bélrendszer stb.	3100	600

za. A vénás visszaáramlást fokozza a vázizom és a légzési pumpa is, valamint átmenetileg a splanchnicus vazokonstrikció is elősegíti, amely csökkenti a vénás rendszer tárolóképességét.

A vázizom és a bőr érrendszereinek vazodilatációja csökkenti a teljes perifériás ellenállást. Ez elégséges a megnövekedett perctérfogat diasztolés vérnyomásra gyakorolt hatásának ellensúlyozásához, amely csak enyhén emelkedik, sőt esetleg csökkenhet is, a vázizom vazodilatációja és a splanchnicus/renalis vazokonstrikció egyensúlyától függően. A szisztolés és a pulzusnyomás jelentős emelkedését azonban a vér bal kamra általi gyorsabb és erőteljesebb kilökődése okozza, mely az artériás közepnyomás mérsékelt emelkedéséhez vezet.

A munka hatása a plazmatérfogatra

A vázizmok arteriolaris dilatációja emeli a kapillárisokban a hidrosztatikai nyomást, míg a kapilláris felerősödés szinte mérhetetlenül megnöveli a mikrocirkuláció folyadék kicserélődésre alkalmas felszínét. Ezek a hatások, társulva az anyagcsere-termékek izomrostokon belüli fokozott termelődése által okozott interstitialis ozmolaritás növekedéssel, a Starling-mechanizmuson keresztül az izmokba történő folyadék extravasációhoz vezet. Számításba véve az izzadás miatti folyadékvesztést is, intenzív munka során a plazmatérfogat 15%-kal csökkenhet. Ezt a folyadékvesztést részben ellensúlyozza a csökkent kapilláris nyomású összehúzódott érterületeken történő fokozott reabszorpció.

A munkához történő cardiovascularis alkalmazkodás szabályozása és összehangolása

A munkát megelőzően, és annak kezdeti szakaszában egy központi parancsnak nevezett folyamat okozza a megnövekedett erő kifejtéshez szükséges cardiovascularis alkalmazkodást. Az agykéregből származó ingerek a nyúltvelőre hatnak, csökkentve a vagustonuszt, ezáltal növelve a szívfrekvenciát és a perctérfogatot. Úgy gondolják, hogy a központi parancs a baroreceptor reflex vérnyomás iránti érzékenységét is csökkenti. Ez fokozott szimpatikus kiáramlást eredményez, amely hozzájárul a perctérfogat növekedéséhez és a splanchnicus, valamint a renalis keringés konstrikcióját okozza. A keringő adrenalin emelkedése a vázizom arterioláinak β_2 -receptorokon keresztüli vazodilatációt

ját is előidézi. Ezen megelőző hatások nagysága a felmért erő kifejtés fokával arányosan növekszik.

A központi parancsot meghatározónak gondolják a könnyű munka alatt. Mérsékelt vagy intenzív munka során azonban két további, meghatározóvá váló szabályozó rendszer aktiválódik. Ezek a következők: (i) autonóm reflexek (29.1b ábra, balra); és (ii) a működő vázizomban és szívizomban helyileg termelődő metabolitok direkt hatásai (jobbra).

Az autonóm reflexek mediálta szisztémás hatások

A működő izmok receptoraiból — melyek a kontrakcióra (mechanoreceptorok), illetve a helyileg képződő metabolitokra és ischaemiára (kemoreceptorok) érzékenyek — származó idegi impulzusok az afferens idegeken keresztül jutnak a központi idegrendszerbe. A központi idegrendszer autonóm szabályozó központjai a vagustonus csökkentésével és a szimpatikus kiáramlás fokozatos növelésével válaszolnak. Ezek a hatások a munka aktuális mértékéhez hangolódnak. Az adrenalin és noradrenalin mellékvesekéregből történő fokozott felszabadulása a catecholaminok plazma koncentrációjának 10-20-szoros növekedését okozza. Ezeket az autonóm hatásokat a fokozott légzés által aktivált receptorok is elősegítik.

A helyi metabolitok hatásai az izomra és a szívre

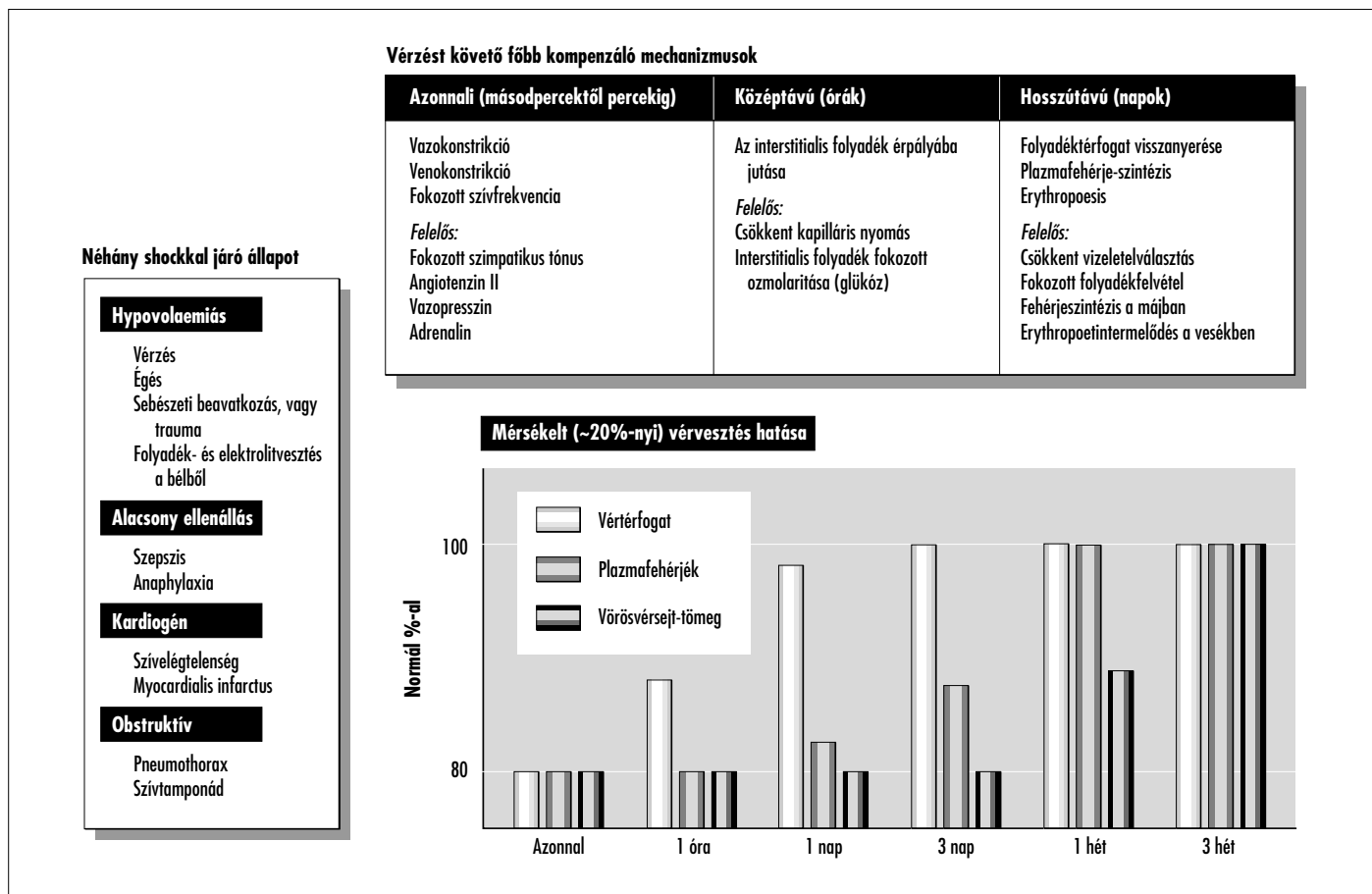
A fent leírt autonóm reflexek felelősek a munkához történő cardialis és vazokonstrikciós alkalmazkodás nagyobb részéért. Azonban a coronariák és a vázizmok arterioláinak kifejezett vazodilatációját csaknem teljesen a szívben és a működő izmokban termelődő helyi metabolitok okozzák. Ez a metabolikus hyperaemia (22. fejezet) csökkent vascularis ellenállást és fokozott véráramlást okoz. A kapilláris felerősödés (lásd fent) a metabolikus hyperaemia egy fontos következménye.

A statikus munka, mint az emelés és a cipelés, ízületi mozgás nélküli fenntartott izom-összehúzódással jár. Ez az izomban érösszenyomódást és csökkent véráramlást okoz és a metabolitok felszaporodásához vezet. Ezek aktiválják az izom kemoreceptorait, tachycardiával, emelkedett perctérfogattal és teljes perifériás ellenállással járó presszor reflexet eredményezvén. A következményes vérnyomásemelkedés sokkal nagyobb, mint azonos mértékű O_2 -felhasználás-növekedést okozó dinamikus munka során.

Az edzés hatásai

Az atlétikus edzés cardiovascularis rendszerre gyakorolt hatásai javítják az O_2 -szállítást az izomsejtekhez, lehetővé téve számukra a keményebb munkát. A kamraüregek nagyobbá válnak, a vortérfogatot körülbelül 75 ml-ről 120 ml-re növelvén. A nyugalmi szívfrekvencia 45 ütés/perc-re csökkenhet a vagustonus növekedése miatt, míg a maximális frekvencia 180 ütés/perc körül marad. Ezek a változások lehetővé teszik, hogy intenzív munka során a perctérfogat tovább növekedjék, elérve a 35 l/perc, vagy még ennél is magasabb szintet. A teljes perifériás ellenállás csökken, részben a csökkent szimpatikus kiáramlás miatt. A vázizom kapilláris sűrűsége növekszik, és az izomrostok több mitochondriumot tartalmaznak, elősegítve az oxigénextrakciót és felhasználást.

30. Shock és vérzés



30.1

Bár a **shock** elnevezést a laikusok egy pszichológiai állapot leírására használják, klinikailag egy akut állapotot jelent, ahol a perctérfogat elégtelen a megfelelő szöveti perfúzióhoz. A beteg sápadtnak, szürkének vagy cyanoticusnak tűnik, bőre hideg és nyirkos, pulzusa gyenge és szapora, légzése kapkodó és felületes. A vizeletelválasztás csökken, és a vérnyomás általában alacsony, bár ez lehet csupán viszonylagos, a beteg normális vérnyomásához képest. Eszméletüknél levő betegek erős szomjúságtól szenvedhetnek.

Cardiovascularis shockot okozhat a csökkent vértérfogat (**hypovolaemiás shock**), a profúz/jelentős vasodilatáció (**alacsony ellenállású shock**), szívbetegség következtében kialakuló elégtelen perctérfogat (**cardiogen shock**), vagy a cardiopulmonalis körforgás elzáródása (**obstruktív shock**).

Vérzéses shock

A vérvesztés (**vérzés**) a hypovolaemiás shock gyakori oka és a kompenzáló mechanizmusok bemutatására fogjuk használni. A teljes vértérfogat kevesebb mint 10%-ának elvesztése nem vált ki shockot, mivel a megfelelő perfúzió fenntartható. Ha a vértérfogat 20-30%-a elvész, rendszerint kialakul a shock és csökkenhet a vérnyomás, jóllehet a halál nem gyakori. A térfogat

30-40%-ának elvesztése azonban a vérnyomás jelentős csökkenését okozza, súlyos shockkal, amely **refrakter**, vagy irreverzibilis shockhoz, illetve egyéb súlyos szövődményekhez vezethet. 50% feletti veszteség esetén a halál általában elkerülhetetlen.

Azonnali kompenzáció

A baroreceptorok érzékelik a vérnyomáscsökkenést, a szimpatikus hatás fokozódik, a paraszimpatikus csökken. A szívfrekvencia emelkedik, a vazokonstriktio növeli a zsigerek, a bőr, a vesék és a vázizmok keringésének ellenállását, növelve a teljes perifériás ellenállást és fenntartva a vérnyomást. Ezen szövetek perfúziója csökken, sápadtsághoz, csökkent vizelettermelődéshez és laktacidosisshoz vezetve. A fokozott szimpatikus kisülés verejtékezést és a bőr jellegzetes nyirkosságát okozza. A szimpatikus aktivitás, a vesében a csökkent renalis artériás nyomással társulva, serkenti a **renin-angiotenzin rendszert**, amely egy hatékony vazokonstriktor, az **angiotenzin II** termelődését eredményezi. Ez fontos járulékos szerepet játszik a vérnyomás kezdeti helyreállításában és serkenti az erős szomjúságérzést. Súlyosabb vérvesztés esetén a szív feszülési receptorainak csökkent kisülése fokozza a **vazopresszin** (antidiuretikus hormon)

termelődését és a mellékvesével adrenalin termelése is fokozódik, melyek mindegyike hozzájárul a vazokonstriktiohoz. Ezen kezdeti mechanizmusok együttesen megelőzhetik a vérnyomás mérsékelt vérvesztést követő jelentékeny mértékű csökkenését, még ha a shock súlyos fokú is lehet.

Középtávú mechanizmusok

A szimpatikus idegrendszer által mediált vazokonstriktio a kapilláris hidrosztatikai nyomás csökkenéséhez vezet. A plazmafehérjék által kifejtett onkotikus nyomás azonban megtartott, és ez az interstitialis térből az érpályába irányuló folyadékáramlást eredményez (lásd 20. fejezet). Ez a „belső transzfúzió” a vértér fogatot ~0,5 literrel növelheti. A máj fokozott glükóz termelése a plazma és az interstitialis folyadék ozmolaritásának növelésével és a víz intracelluláris térből történő kiszívásával hozzájárulhat ehhez a folyamathoz. Azonban ez a folyamat hemodilúciót okoz, s így csökkenti az O₂-szállítást. Súlyos shockban szenvedő betegek hematokritja gyakran alacsony.

Hosszútávú rendeződés

A folyadéktér fogat egy vagy két napon belül visszatér a normálhoz a fokozott folyadékfelvétel és a csökkent vizelet-ürítés miatt. A vizelet termelődését mérsékli a szimpatikus renalis vazokonstriktio és az aldosterontermelés angiotenzin II általi serkentése, amely a vesékben fokozza a Na⁺ reabszorpcióját, ezáltal növelve a vértér fogatot. A vazopresszin szintén növeli a víz reabszorpcióját. A máj egy héten belül pótolja a plazmafehérjéket, a hematokrit néhány héten belül normalizálódik az **erythropoiesis** fokozódásának eredményeként (lásd 6. fejezet).

Refrakter shock (dekompensált vagy irreverzibilis) elnevezés használatos azon betegek állapotának leírására, ahol egy idő után a perctér fogat alacsony marad, vagy tovább csökken, még a helyreállított vértér fogat és vazokonstriktor gyógyszerek ellenére is. Refrakter shock gyakran következik be 30%-ot meghaladó vérvesztés esetén, valamint ha több óra telik el a vértér fogat rendezése előtt. Refrakter shock a cardiovascularis shock valamennyi fajtájához társulhat.

Bár kezdetben a vérnyomás fenntartható a fenti kompenzáló mechanizmusokkal, néhány óra elteltével elkezdhet csökkenni, mely végül szöveti ischaemiához vezet. Ez külön jelentőséggel bír a cardialis, cerebralis és renalis keringés esetében. A refrakter fázis vérnyomásesése a szimpatikus vazokonstriktio csökkenésével kapcsolatos, mely vazodilatációhoz vezet és a szívfrekvencia is csökken. A korábbi szöveti ischaemia a microvasculatura károsodását is okozhatta, a permeabilitás következményes fokozódásával. A vérnyomást így tovább károsíthatja a szövetekbe történő folyadékvesztés.

Az elhúzódó shock késői következményei magukban foglalják a **vesekárosodást** és a **felnőtkori respirációs distresszindrómát** (ARDS). Az ARDS mortalitása nagyon magas, és heveny légzési elégtelenség jellemzi. Szepszis és trauma is okozhatja.

A hypovolaemiás shock egyéb fajtái

Súlyos égés a károsodott szövetekből az exsudatumba történő plazmavesztést eredményez. Bár a teljes vértér fogat csökken, mivel a vörösvérsejtek nem vesznek el, jelentékeny hemokoncentráció alakul ki, amely növeli a vér viszkozitását. Ez megnehezíti a szív pumpa funkcióját. Az égésekhez társuló shock kezelése következőképpen inkább plazma, mintsem teljes vér adását igényli.

Traumás vagy sebészeti shock következhet be nagyobb sérülés vagy sebészeti beavatkozás esetén. Bár ez részben a kifelé történő vérvesztésnek tulajdonítható, vér és plazma a szövetekbe is elveszhet és dehidráció is bekövetkezhet. Súlyos szövetsérülés K⁺, szabadgyökök és mioglobin felszabadulását eredményezheti, amelyeknek járulékos vascularis hatásai vannak és további szövetsérülést okozhatnak. Traumás shock vesekárosodást eredményezhet, mivel a sérült szövetekből származó termékek elzárják a tubulusokat.

Egyéb állapotok és számos betegség okozhat hypovolaemiás shockot. Súlyos hasmenés vagy hányás Na⁺-vesztést okoz a vértér fogat következményes csökkenésével, még vízpótlás esetén is. Egy példa erre a kolera, ahol az elektrolitok pótlása nélkül a vértér fogat csökkenése halállal végződő shockot okozhat.

Alacsony ellenállású shock

Az alacsony ellenállású shock számos típusa az érpermeabilitást is növeli, a fehérjék és folyadék szövetekbe történő vesztésével (lásd 20. fejezet). Az állapotot következőképpen a járulékos hypovolaemia is bonyolíthatja. Ellentétben a hypovolaemiás shockal, az alacsony ellenállású shockban a bőr a nagymértékű perifériás vazodilatáció miatt meleg lehet. A súlyos esetek kezelése vazokonstriktorok alkalmazását is igényelheti, bár ez hatástalan lehet, ha túl nagy a szövetekbe történő folyadékvesztés.

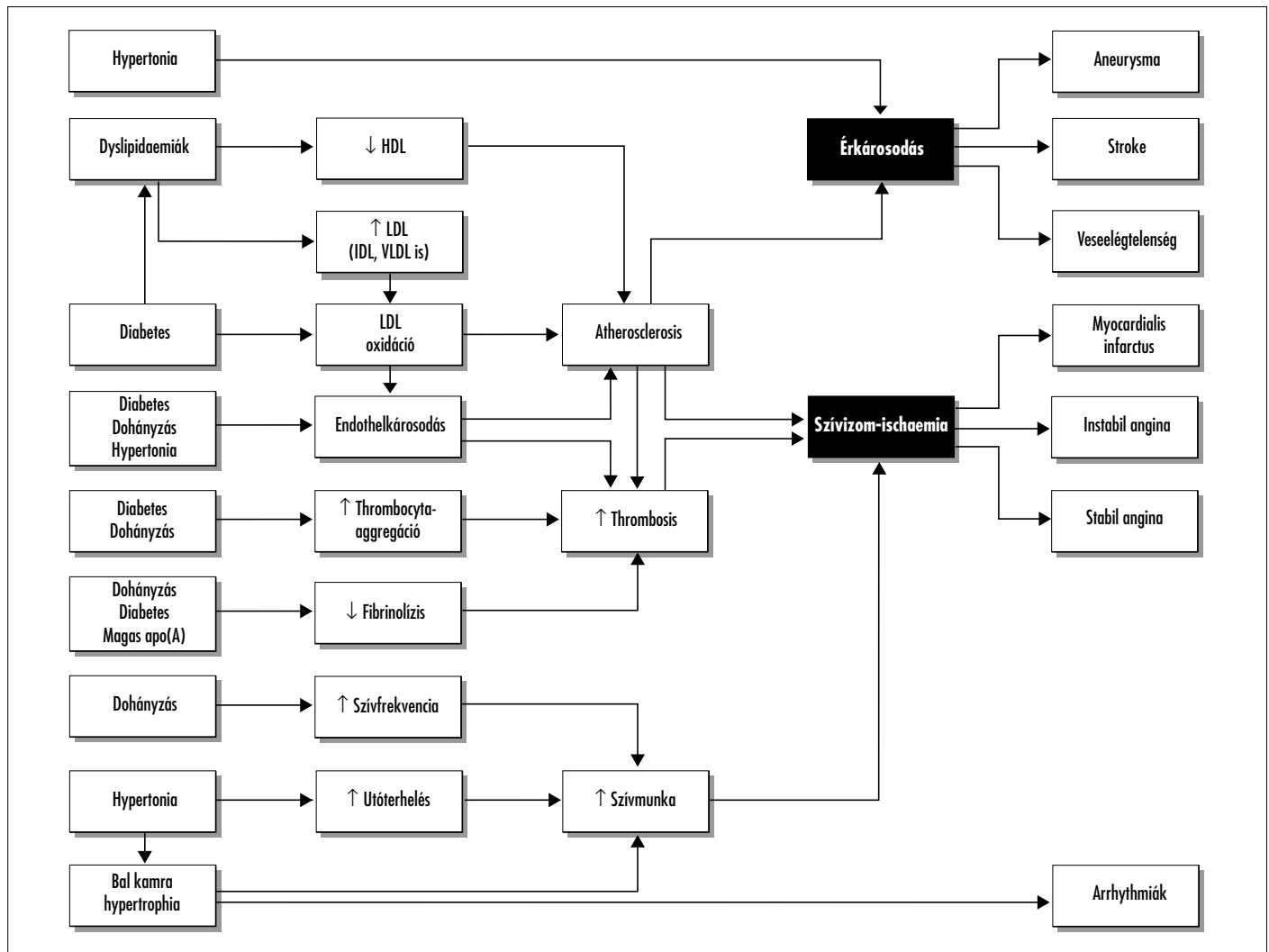
Szeptikus shock

Szepszisben a fertőző baktériumok **endotoxinokat** szabadítanak fel, amelyek nagymértékű vazodilatációt okoznak, részben az **indukálható nitrogén-oxid-szintetáz** különböző szövetekben történő aktiválása révén (lásd 23. fejezet). A kapilláris permeabilitás és a szív funkciója szintén károsodhat, következményes szövetekbe irányuló folyadékvesztéssel és csökkent perctér fogattal, amelyek mindegyike hozzájárul a problémához.

Anaphylaxiás shock

Az anaphylaxiás shock gyorsan kialakuló életveszélyes állapot, amelyet egy korábban szenzitizálódott egyénben az antigén megjelenése vált ki, pl. egy egyszerű méhcsípés, ami súlyos allergiás reakciót eredményezhet, nagymennyiségű hisztamin felszabadulásával. Ez nagymértékű vazodilatációt és a microvasculatura permeabilitásának növekedését okozza, fehérje- és folyadékvesztéshez, valamint következményes ödémához vezetve. Általában antihisztaminok és glükokortikoidok gyors adása szükséges, de súlyos reakció esetén adrenalin azonnali adása mentheti csak meg a beteg életét, mely elsődlegesen generalizált vazokonstriktio kiváltása révén hat.

31. Cardiovascularis betegségek rizikófaktorai



31.1

A cardiovascularis *rizikófaktorok* azok az állapotok, amelyek növelik annak a valószínűségét, hogy cardiovascularis betegség (CVD) miatti morbiditás (betegség) és/vagy mortalitás bekövetkezzen. A rizikófaktorok a CVD okaiként vagy elősegítőiként hatnak. Néhány esetben a már meglévő, szubklinikus (azaz még tünetmentes) CVD indikátorai is. A 31.1 táblázat a koszorúér-betegséget befolyásoló legfontosabb rizikófaktorok Framingham Heart Study által meghatározott rövid összegzését mutatja.

A rizikófaktorok **nem befolyásolhatók** vagy **befolyásolhatók** lehetnek. A nem befolyásolható rizikófaktorok közé tartozik a *kor*, a *férfi nem* és a *CVD családi előfordulása*. A befolyásolható rizikófaktorok, mint a *dohányzás*, a *dyslipidaemia*, a *hypertonia*, a *diabetes mellitus*, az *obesitas* és a *fizikai inaktivitás*, megszüntethetők vagy enyhíthetők életmódváltással és/vagy gyógyszeres kezeléssel. Ez a megközelítés bizonyítottan csökkenti a CVD előfordulását és súlyosságát, és különösen indokolt, mert a nyilvánvaló CVD általában irreverzibilis és végül halálos

lehet. A betegek gyakran több befolyásolható rizikófaktorral rendelkeznek, ilyenkor ezek mindegyikét egyszerre kell célba venni.

A 31.1 ábra szemlélteti azokat a fontos mechanizmusokat, amelyek révén a főbb rizikófaktorok elősegítik az **érkárosodást** és a **szívizom-ischaemiát** (oxigén- és tápanyaghiány), két, a CVD túlnyomó többségének alapjául szolgáló állapotot. Ezeket a mechanizmusokat a 33., 34., 36–40., 43. és 45. fejezetek tárgyalják részletesebben.

Befolyásolható rizikófaktorok

A **dyslipidaemia** heterogén kórállapot, amelyre egy vagy több **lipoprotein** abnormális szintje jellemző. A lipoproteinek olyan vérben lévő részecskék, amelyek koleszterint és egyéb lipideket valamint fehérjekomponenst tartalmaznak. Az a szerepük, hogy lipideket szállítsanak a bél, a máj és egyéb szervek között (lásd 33. fejezet).

31.1. táblázat. Főbb befolyásolható rizikófaktorok: az ischaemiás szívbetegség rizikójára gyakorolt hatások 35–64 év közötti férfiakban és nőkben

Rizikófaktorok	Korhoz igazított viszonylagos kockázat*	
	Férfiak	Nők
Koleszterin > 240 mg/dl	1,9	1,8
Hypertonia > 140/90 Hgmm	2,0	2,2
Diabetes	1,5	3,7
Bal kamra hypertrophia	3,0	4,6
Dohányzás	1,5	1,1

*: Egy adott rizikófaktorral rendelkező egyén viszonylagos kockázatát mutatja az azzal nem rendelkezővel szemben.

Az **alacsony sűrűségű lipoprotein** (low density lipoprotein), vagy **LDL** emelkedésével járó dyslipidaemiák a plazma-koleszterinszint emelkedésével járnak, mert az LDL tartalmazza a teljes plazma koleszterin 70%-át. A plazma-koleszterinszint emelkedésével, különösen, ha az 240 mg/dl (6,2 mmól/l) feletti, az azt kísérő LDL-szint emelkedése miatt a CVD rizikója progresszíven emelkedik. Az LDL döntő szerepet játszik az atherosclerosis kialakulásában, mert egy oxidált formává alakulhat, amely károsítja az érfalat (34. fejezet). A plazma-LDL (és következőképpen az oxidált LDL) szintjét csökkentő gyógyszerek lassítják az atherosclerosis progresszióját és csökkentik a CVD előfordulását. Beszámoltak arról, hogy a **lipoprotein (a)**, egy egyedülálló fehérjét, az **apo(a)-t** tartalmazó LDL forma, emelkedett szintje egy további cardiovascularis rizikó. Az apo(a) egy a plazminogénhez nagyon hasonló szerkezeti alkotórészt tartalmaz, és a fibrinolízist általa gátolhatja, hogy a plazminogénnel versenyezhet az endogén aktivátorokért (lásd 7. fejezet).

Ezzel ellentétben, a CVD kockázata fordítottan függ össze a **nagy sűrűségű lipoprotein** (high density lipoprotein, **HDL**) plazma koncentrációjával, valószínűleg azért, mert a HDL funkciója a koleszterin szövetekből történő eltávolítása. Ezért a teljes koleszterin: HDL-koleszterinszint hányadosa a kockázat jobb prediktora, mint a koleszterinszint önmagában. Az alacsony HDL általában együtt jár a magas plazma **trigliceridszinttel**, amely szintén összefüggésben áll a CVD-vel. Ennek valószínű oka a trigliceridben gazdag **nagyon alacsony sűrűségű lipoprotein** (very low density lipoprotein, **VLDL**) és a **közepes sűrűségű lipoprotein** (intermediar density lipoprotein, **IDL**) atherogénitása.

A **diabetes mellitus** a népesség körülbelül 5%-ában előforduló anyagcsere-betegség. Diabetesben vagy teljesen hiányzik az inzulin, vagy annak hatásával szemben rezisztencia alakul ki. Ez utóbbi állapotot, mely általában a felnőttkorban alakul ki, nem inzulindependens diabetes mellitusnak (NIDDM) nevezik, és a diabetesesek 95%-át teszi ki. A diabetes sok év alatt mind a microvasculatura, mind a nagyobb artériák fokozatos károsodását okozza. A diabetesesek hozzávetőleg 75%-a végső soron CVD-ben hal meg.

Egyértelmű, hogy a diabeteses betegeknek egyaránt van endothelkárosodásuk és emelkedett oxidált LDL-szintjük. Mindkét hatás az erre az állapotra jellemző hyperglycaemiával összefüggő mechanizmusok eredménye lehet. NIDDM esetén a vér alvadékonysága is fokozott lehet az emelkedett plazminogén aktivátor inhibitor 1 (PAI-1) és a fokozott thrombocytáaggregáció

miatt. Az NIDDM gyakran magas plazma trigliceriddel (VLDL és IDL) és alacsony HDL-lel járó atherogen dyslipidaemiával társul. Sok dyslipidaemiás NIDDM beteg hypertóniás is. A CVD rizikófaktorok ezen halmozódását, melyek mindegyike összefüggő egy közös anyagcsere-eltéréssel, néha **metabolikus X-szindrómának** nevezik.

A **dohányzás** a HDL csökkentése, a véralvadékonyság fokozása és az endothelium károsítása által, az atherosclerosis elősegítő okoz cardiovascularis betegséget. Ezenkívül a nikotin által kiváltott szívstimuláció és a vér oxigénszállító kapacitásának szén-monoxid általi csökkenése szintén előfordul. Ezek a hatások, a coronaria spasmus gyakoribb jelentkezésével együtt, jelentik a szívizom ischaemiához és a myocardialis infarctushoz vezető lépéseket. Epidemiológiai adatok azt sugallják, hogy a CVD kockázatát nem csökkentik az alacsony kátránytartalmú cigaretták.

A **hypertóniának** a 140/90 Hgmm-nél magasabb vérnyomást nevezünk, amely a népesség ~25%-ában fordul elő. A hypertónia elősegíti az atherosclerosis, valószínűleg az endothelium károsítása és egyéb, a nagy artériák falára gyakorolt ártalmas hatások révén. A hypertonia károsítja az agy és vesék artériáit, fokozva a stroke és a veseelégtelenség rizikóját. Az emelkedett artériás nyomás által kikényszerített nagyobb szív munka a bal kamra falának megvastagodását is okozza. Ez a **balkamra-hypertrophia (LVH)** mind oka, mind előjele a további súlyosabb cardiovascularis károsodásnak. Az LVH fogékonyra teszi a szívizomzatot arrhythmiai és ischaemia iránt és döntően járul hozzá a szívelégtelenséghez, a myocardialis infarctushoz és a hirtelen halálhoz.

A **fizikai inaktivitás** több mechanizmuson keresztül segíti elő a CVD-t. A gyengébb kondíció alacsonyabb HDL-szinttel, magasabb vérnyomással, inzulinrezisztenciával, és **obesitással** jár, ez utóbbi önmagában is cardiovascularis rizikófaktor. Tanulmányok azt mutatják, hogy közepes, vagy nagyon jó fizikai állapot a CVD mortalitást felére csökkenti.

Nem befolyásolható rizikófaktorok CVD a családi anamnézisben

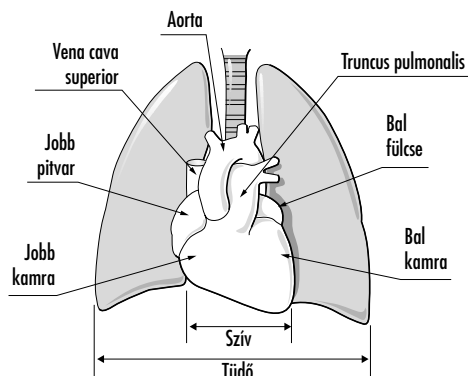
Számos epidemiológiai tanulmány határozottan igazolta a CVD iránti családi hajlamot. Ez részben abból adódik, hogy sok CVD rizikófaktorok (pl. hypertónia, diabetes, dyslipidaemiák) **multi-faktoriális genetikai alapja** van (több kóros gén és környezeti befolyások kölcsönhatása miatt). Valószínűleg további ártalmas genetikai hatások is közreműködnek, mert a családi hajlam abban az esetben is megmarad, ha az epidemiológiai adatokat az ismert rizikófaktorokhoz igazítják. Például, az angiotenzin-konvertáló enzim (ACE) gén két, egy 287 bázispárnyi DNS-szakasz intron 16-on belüli inzerciójával / deléciójával jellemezhető formában létezhet. Azoknak, akik homozigóták a deléciós polimorfizmusra nézve, magasabb a plazma ACE koncentrációjuk, amely mérsékelten emelheti a myocardialis infarctus kockázatát.

Férfi nem

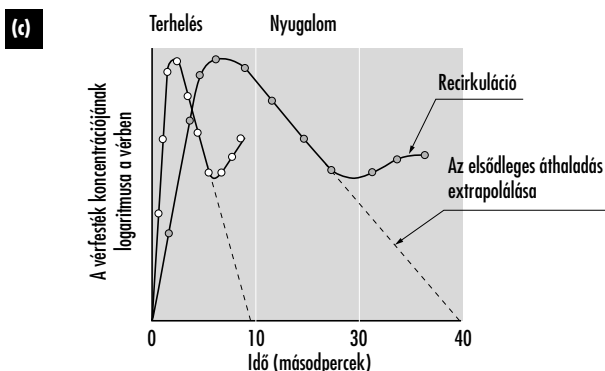
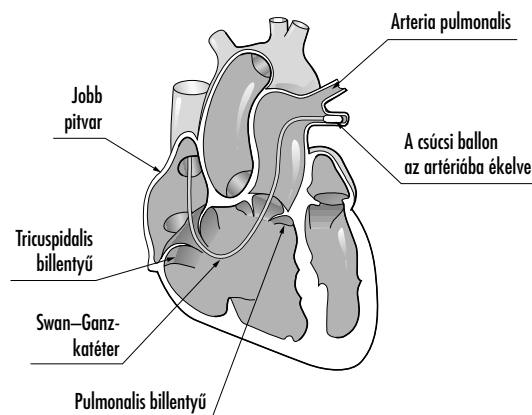
Középkorú nőknek sokkal kisebb esélyük van a CVD kialakulására, mint a férfiaknak. Ezt a különbséget főleg az ösztrogén okozza, ezért a menopauza után a különbség fokozatosan csökken. Az ösztrogén potenciálisan jótékony hatásai közé tartozik az antioxidánsként működés, az LDL csökkentése és a HDL növelése, a nitrogén-oxid-szintetáz expressziójának és működésének serkentése, a vazodilatáció kiváltása és a plazminogén termelődésének fokozása.

32. A cardialis és vascularis funkció klinikai mérése

(a) A postero-anterior röntgenfelvételen megkülönböztethető főbb struktúrák, és a cardiothoracicus arány számításához szükséges mérések (szív/tüdő x 100)



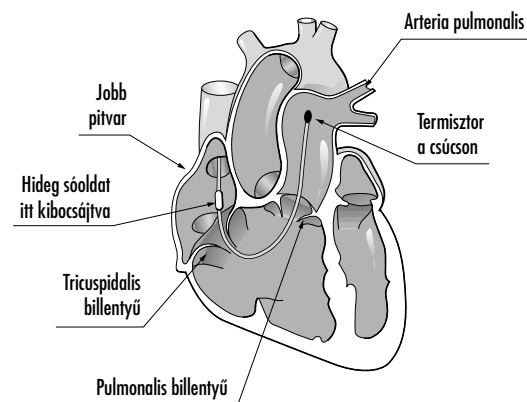
(b) A pulmonalis éknyomás mérése szolgáló katéter elhelyezése



Indikátor hígítási módszer a perctérfogat becslésére

A festék koncentrációjának logaritmusát a sorozatos vérmintákban az idő függvényében. A görbe egyenes szakasza az elsődleges áthaladás becslésére az alapvonalra vetítve, mintha nem lenne recirkuláció. Ezen periódust követően a festék átlagos koncentrációja a görbéből becsülhető.

(d) A hőhígítással végzett perctérfogatomérésre szolgáló katéter elhelyezése



32.1

Általános vizsgálatok

Az artériás pulzussal, az elektrokardiogrammal (EKG) és a szívhangokkal a 13. és 16. fejezet foglalkozik.

Vérnyomás

A méréseket **vérvnyomásmérővel** végzik. Ez a felkaron az arteria brachialis felett egy nyomásmérővel összekötött felfújható mandzsettából áll. A mandzsettát addig fújják, amíg nyomása nagyobb nem lesz a szisztolés nyomásnál, ezen a ponton az artériák összenyomódnak és eltűnik a radiális pulzus. A sztetoszkópot az artéria fölé, közvetlenül a mandzsetta alá helyezik és a mandzsetta nyomását lassan csökkentik. Amikor a nyomás a szisztolés vérnyomás szintjére esik, tiszta hangok válnak hallhatóvá (**Korotkov-hangok**). Ezek a turbulencia következtében keletkeznek, ahogy a vér keresztülréselődik a részlegesen elzárt artérián. Amint a

mandzsetta nyomása csökken, a Korotkov-hangok hirtelen tompává válnak, majd teljesen eltűnnek. A mandzsettának ezt a nyomását általánosan a diasztolés nyomásnak tartják, mivel ezt a legkönnyebb felismerni. Néha a hangok a szisztolés és diasztolés nyomás között eltűnnek, majd visszatérnek, vigyázni kell, hogy ezeket a változásokat ne tévesszük össze végleges eltűnésükkel.

A vena jugularis nyomása

A vena jugularis interna nyomása a jobb pitvari nyomás becslésére szolgál (lásd 13. fejezet). A jugularis véna nyomását (JVP) 30–60° szögben fektetett betegeken mérik és a manubriosternalis szög és a vénák összeesésének pontja közötti függőleges távolságot, azaz a kilégzésvégi vénás oszlop magasságát veszik. A JVP normálisan kisebb mint 3 cm, de a centrális vénás nyomás (CVP) emelkedésével nő, pl. **jobbszívfél-elégtelenségben**.

Tricuspidális regurgitatio (szisztolé alatti visszaáramlás) nagyon nagy pulzushullámot okoz.

Röntgenek (mellkas-röntgenfelvétel)

Alapvető diagnosztikai eszköz. A kiindulási röntgen posterior-anterior irányban készül. A 32.1 (a) ábra vázlatosan szemlélteti a főbb struktúrákat, melyekben kimutathatók a nagyobb rendelkezések. A szív mérete és a **cardiothoracicus arány** (a mellüreghez viszonyított szív méret) is megbecsülhető. Ez az arány normálisan <50%, kivéve újszülöttekben, csecsemőkben és atlétákban.

Echokardiográfia és Doppler-ultrahang

Az **echokardiográfia** a megnagyobbodott szívek és az abnormális szívmozgás kimutatására, valamint az ejekciós frakció becslésére használható. A mellkasfalra helyezett piezoelektromos adóvevő bocsátja ki és a belső struktúrák verik vissza a ~2,5 Mhz-es ultrahanghullámot. Amint a hang folyadékon ismert sebességgel halad át, az átvitel és az érzékelés közötti idő távolság mértéke. Ez lehetővé teszi, hogy a belső struktúrákról képet alkossunk. Az M-módú echokardiogramon az adó nyugalomban marad és a visszaverődések időbeli változását detektálják. A 2D echokardiogramnál az adó hátrafelé és előrefelé pásztáz, így kétdimenziós kép alakul ki.

A mozgó célponttól visszaverődő hang frekvenciaváltozást mutat, pl. ha a célpont a forrás felé mozog, a frekvencia nő. Ez a **Doppler-hatás** a vörösvérsejtekről visszaverődő ultrahanghullám frekvenciaeltolódásából a véráramlás **sebességének** kiszámításához használható. A véráramlás ezután kiszámítható, ha az echokardiográfiát felhasználva az ér keresztmetszetének területét megbecsüljük.

Szívkatóterezés és angiográfia

A **sugárfogó** (röntgennel nem átlátszó) katótereket a szívbe vagy a véregekbe, a perifériás vénákon vagy artériákon át vezetik be. A csúcson kis ballonnal rendelkező katóterek (**Swan–Ganz**-katéterek) segítenek a vénás oldalról történő felvezetésben, mivel ezt az áramlás tovasodorja. A katéter elhelyezkedését a nyomáshullám formája vagy röntgenfelvétel tisztázhatja. A katótereket a nyomás, vagy a perctérfogat mérésére, **angiográfiához**, illetve anyagcseretermékek és P_{O_2} értékének megállapításához, mintavételre használják. A bal pitvar nyomása közvetlenül nem mérhető, mivel az a mitralis billentyűn keresztüli megközelítést igényelne. Ehelyett Swan–Ganz-katétert juttatnak át a jobb szívfélre, és azt egy distalis pulmonalis artériába ékelik (32.1b ábra). Mivel az artérián keresztül megszűnik az áramlás, a nyomás a kapillárisoktól a vénáig megegyezik. Ez a **pulmonalis éknyomás** a bal pitvari nyomás megállapítására alkalmas.

Angiográfia

A katétert sugárfogó **kontrasztanyag** szívüregekbe vagy coronariaartériákba történő bevezetésére használják. Ez lehetővé teszi a vér és az erek röntgennel történő megjelenítését, és hasznos a coronariakeringés elzáródásainak kimutatására.

A perctérfogat mérése

A perctérfogat mérésére szolgáló összes pontos mérés invazív. Ezek a **Fick-elven**, vagy az **indikátorhígulási** módszereken alapulnak.

Fick-elv

Ha egy szerv állandó mértékben termel vagy vesz fel anyagokat, véráramlása az artériás és vénás koncentráció különbségéből, valamint a termelés és a felvétel arányából kiszámítható. Ez **Fick-elvként** ismert. **Fick közvetlen módszere** a perctérfogat becslésére az O_2 -fogyasztás arányán és az artériás és a vénás vér O_2 -tartalmán alapul. Például, ha a beteg artériás vérének O_2 -tartalma 190 ml O_2 /liter, és vénás vérral keveredve a tüdőbe 130 ml/liter lép be, a kettő közötti különbség (**A–V különbség**) kiszámítva 60 ml/liter. Ennek a különbségnek a tüdőből kell származnia. Ha az O_2 -fogyasztás 300 ml/perc, akkor a perctérfogat:

$$CO = \frac{O_2\text{-fogyasztás (300 ml/perc)}}{O_2\text{-tartalom A-V különbsége (60 ml/l)}} = 5 \text{ l/perc}$$

Indikátorhígulás és termodilúció

Ha ismert mennyiségű (gramm) anyag van oldva ismeretlen térfogatú folyadékban, a térfogat az anyag végkoncentrációjából (gramm/liter) kiszámítható. A **Hamilton-féle festési módszer** bizonyos mennyiségű, nem toxikus festéket juttatnak a vénába. Ez a szíven és a tüdőn áthaladva vérral keveredik, és folyamatos artériás vérminta vételével mérhető az átlagkoncentráció. A 31.1(c) ábra szemlélteti az artériás koncentráció jellemző görbét az idő függvényében nyugalomban, illetve terhelés alatt. A koncentráció második emelkedését a recirkuláció okozza. A perctérfogat kiszámítása:

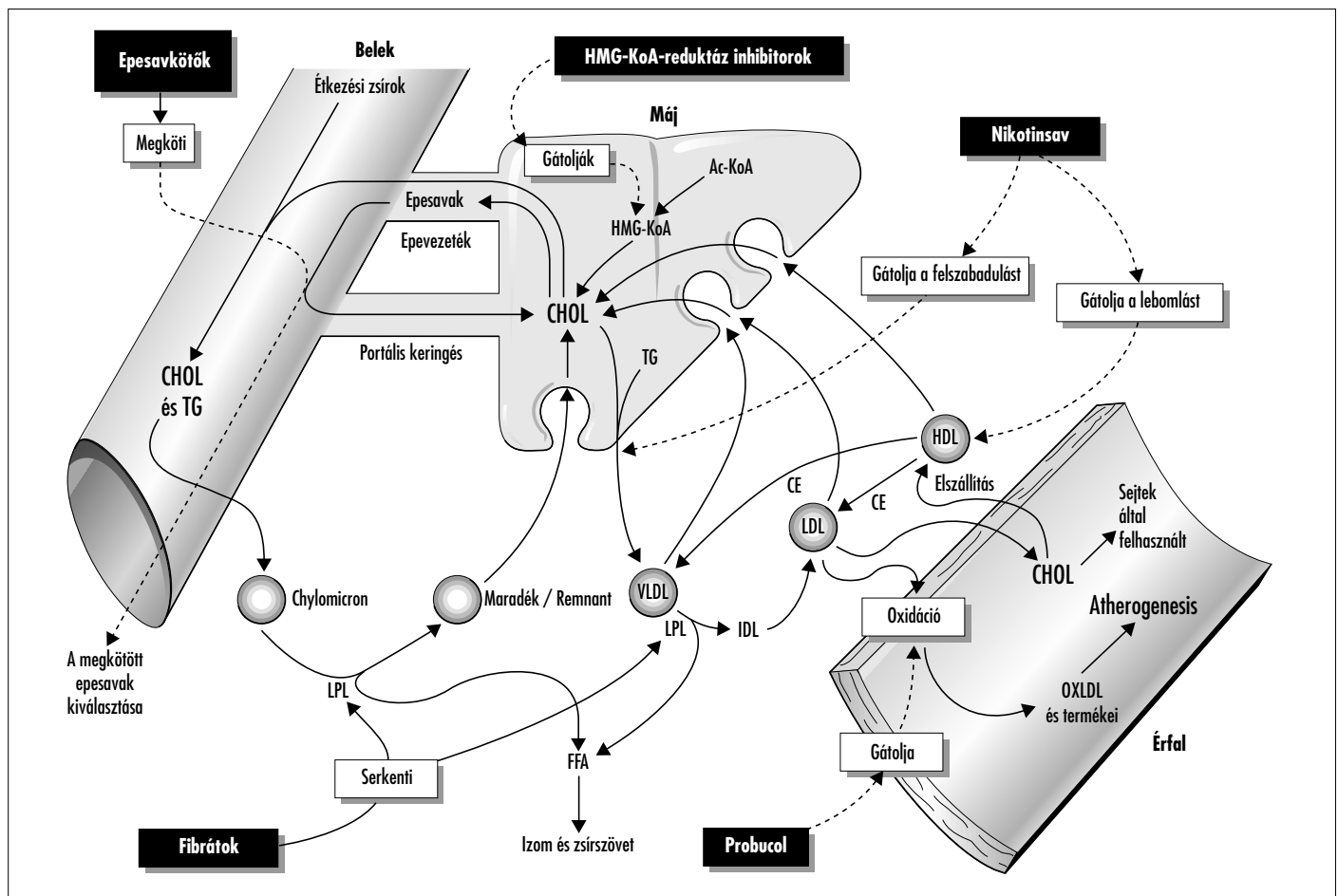
$$CO = \frac{\text{a beadott festék mennyisége}}{\text{átlagos festékkoncentráció} \times \text{az első áthaladás időtartama}}$$

Ennek a módszernek egy igen pontos változatában indikátorként lítiumot, valamint egy ionszelektív elektródat használnak.

Termodilúció

Ebben a változatban indikátorként hideg sóoldatot használnak. Ez a perctérfogat mérésének legáltalánosabban használt módszere. Egy módosított Swan–Ganz-katétert csúcán egy termisztorral, és a csúcstól néhány centiméterre a lumenből kivezető nyílással úgy helyezik el, hogy a csúcs a truncus pulmonalisban, a nyílás pedig a jobb pitvarban legyen (32.1d ábra). Egy kis mennyiségű jéghideg sóoldatot juttatnak a jobb pitvarba, mely a kamrán áthaladva vérral keveredik. A vér hőmérsékletének csökkenését a truncus pulmonalisba érve a termisztor méri, és az fordítottan arányos a hígult hideg oldat mennyiségével, azaz a véráramlással. A perctérfogat a beadott oldat mennyiségéből és hőmérsékletéből, a truncus pulmonalisban mért átlagos hőmérséklet-csökkenésből és a hidegebb vér termisztoron való áthaladásához szükséges időből számítható ki.

33. Hyperlipidaemiák



33.1

Minden sejtnak szüksége van **lipidekre** (zsírokra) a membrán-szintetizáláshoz és az energiaellátáshoz. A lipidek szállítása a vérben **lipoproteinek** formájában történik. Ezek a kis részecskék **trigliceridekből** és **koleszterinészterekből** álló magból, az azt körülvevő **foszfolipidekből**, **koleszterinből** és **apolipoproteineknek** vagy **apoproteineknek** nevezett fehérjékből álló köpenyből állnak. Az apoproteinek stabilizálják a lipoproteinrészecskéket és segítenek a különböző típusú lipoproteineknek a különféle szövetekhez való célbajutásukban. A **hyperlipidaemiák** a lipoproteinszintek rendellenességei, melyek elősegítik az **atherosclerosis** (34. fejezet) és az **ischaemiás szívbetegség (ISZB)** (coronary heart disease, CHD) (37–39. fejezet) kifejlődését.

Lipoproteinek és a lipidszállítás

Az ábra szemlélteti a szervezet lipid szállítási útjait. Az **exogén** út (az ábra bal oldala) az elfogyasztott lipideket szállítja a testszövetekhez és a májhoz. A táplálékkal felvett trigliceridek és a koleszterin apoproteinnel kapcsolódva a bélnyálkahártyában **chylomicronokat** képeznek. A nyirokrendszeren át a véráramba jutva a chylomicronok az izomban és a zsírszövetben a

kapillárisendothelhez kötődnek. Itt ezek trigliceridjeit a **lipoprotein-lipáz (LPL)** enzim hidrolizálja, zsírsavakat termelve, melyek belépnek a szövetekbe. A fennmaradó **chylomicron maradványokat / remnantokat** a máj veszi fel. Ezek koleszterinre bomlanak le, melyet a máj is szintetizál. A koleszterinszintézis mértékének határt szabó enzim a **hidroximetil-glutaril-koenzim A-reduktáz (HMG-KoA-reduktáz)**. A máj a koleszterint epesavak és membránalkotók képzéséhez használja.

Az **endogén** út a lipideket a máj és a perifériás szövetek között keringeti. A máj **nagyon alacsony sűrűségű lipoproteinek** (very low density lipoproteins VLDL) képez, melyek főleg trigliceridekből és némi koleszterinből állnak. A VLDL triglicerideket a LPL hidrolizálja, ellátva zsírsavakkal a szöveteket. Amint ebből fokozatosan elfogy a triglicerid, **közepes sűrűségű lipoproteiné** (intermediate density lipoprotein IDL), majd aztán **alacsony sűrűségű lipoproteiné** (low density lipoprotein LDL) alakul át, a folyamat során az **apo-B100** apoprotein kivételével az összes apoproteinjét elvesztve. Az LDL legnagyobb részét, mely főleg koleszterinészterekből áll, a máj veszi fel. A maradék LDL a perifériás szövetek koleszterinnel történő ellátására szolgál. A sejtek a koleszterinfelvételüket több **LDL**-

receptor (melyek az LDL-t az apo-B100-zal kötik) expresszálsával szabályozzák, ha nő a koleszterin igényük.

A koleszterin a szövetekből a **magas sűrűségű lipoprotein-*nel*** (high density lipoprotein HDL) távozik, mely eleinte a plazmában más lipoproteinekről levált lipidekből és apoproteinekből (főképpen **apo-A1**) áll össze. Ez összegyűjti a sejtmembránokból a koleszterint és azt a VLDL-hez, az IDL-hez és az LDL-hez szállítja (koleszterinészterként), melyek visszajuttatják azt a májba.

Hyperlipidaemiák: típusai és kezelésük

Elsődleges hyperlipidaemiákat a lipoprotein-anyagcserében részt vevő apoproteineket, apoproteinreceptorokat, vagy más enzimeket érintő genetikai rendellenességek okozzák. **Másodlagos hyperlipidaemiákat** a lipoprotein-anyagcserére ható állapotok, vagy gyógyszerek okozzák (pl. diabetes, vesebetegség, alkoholabúzus, thiaziddiuretikumok). Telített zsírokban gazdag táplálkozás is hypercholesterinaemiát okoz, talán a máj lipoprotein clearance-ének csökkentésével. A **Frederickson/WHO-beosztás** a hyperlipidaemia hat fenotípusát különbözteti meg. A IIa típusba a **hypercholesterinaemia** tartozik emelkedett LDL-koleszterin, de normális trigliceridszintekkel. Az I, IV, és V típusba főleg **hypertrigliceridaemia** tartozik, emelkedett VLDL-és/vagy chylomicronszintekkel. **Hypercholesterinaemiával járó hypertrigliceridaemiában** (IIb és III típus) mind a koleszterin-, mind a trigliceridszint emelkedett.

A hyperlipidaemiák kezelésének célja az LDL-koleszterin és/vagy triglicerid csökkentése és a HDL-koleszterin emelése. ISZB-ben szenvedő vagy többszörös cardiovascularis rizikófaktorral rendelkező betegek a lipidszintek agresszív normalizálását igénylik. A terápia csökkenti az ISZB rizikóját, valamint a már fennálló atheroscleroticus elváltozások *visszafejlődését* okozhatja. A szérum össz- és LDL-koleszterinjének kívánatos szintje kevesebb mint 200 mg/dl (5,2 mmol/l) és 130 mg/dl (3,4 mmol/l), külön-külön. Az Egyesült Államokban a National Cholesterol Education Program azt ajánlja, hogy a lipidcsökkentő terápia mérlegelendő a nyilvánvaló ISZB-ben nem szenvedőkben, ha a szérum LDL-koleszterin 130 mg/dl (3,4 mmol/l) feletti és ha két vagy több egyéb rizikófaktor van jelen, valamint ha az LDL-koleszterin-szint 160 mg/dl (4,1 mmol/l) feletti és egyidejűleg egy rizikófaktor van jelen. Az ISZB-ben szenvedő betegek számára kezelés ajánlott, ha a szérum LDL-koleszterin 100 mg/dl (2,6 mmol/l) felett van. A terápia gyakran alacsony zsír- és magas szénhidrát tartalmú diétával indul. Ha ez 6 hónap elteltével nem elég a hyperlipidaemia megfelelő normalizálásához, megfontolandó a lipidcsökkentő gyógyszeres kezelés.

HMG-KoA-reduktáz inhibitorok, vagy „**statinok**” közé tartozik a **simvastatin**, a **lovastatin**, a **pravastatin**, a **mevastatin** és az **atorvastatin**. A West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS) 1995-ben beszámolt arról, hogy középkorú, magas koleszterinszinttel rendelkező betegeknél, akik kórelőzményében nem szerepelt myocardialis infarctus (MI), pravastattal végzett kezelés 5 év alatt a MI, vagy a cardiovascularis halálozás előfordulását 31%-kal csökkentette. A hasonló ideig tartó, 1998-ban publikált AFCAPS/TexCAPS vizsgálat igazolta, hogy a lovastatin az első MI előfordulását 40%-kal csökkentette

az alacsony HDL-lel, de *átlagos* koleszterinszinttel rendelkező egyénekben. A statinok csökkentik a máj koleszterin szintézisét, valamint a máj apoprotein B és E receptorainak upregulációját okozzák. Ez fokozza az LDL, IDL és VLDL kiürülését a plazmából. A statinok ismeretlen mechanizmussal emelik a plazma HDL szintjét is. Ezek a gyógyszerek a legmegfelelőbbek nyilvánvaló ISZB-ben, vagy kifejezett hypercholesterinaemiában szenvedő betegek számára. Használatukkal összefüggő súlyos mellékhatások nagyon ritkák. Ezek közé tartozik a *hepatotoxicitás* és a *rhabdomyolysis* (a vázizom károsodása), melyek rizikója nő nikotinsav, vagy fibrátok együttes szedésekor.

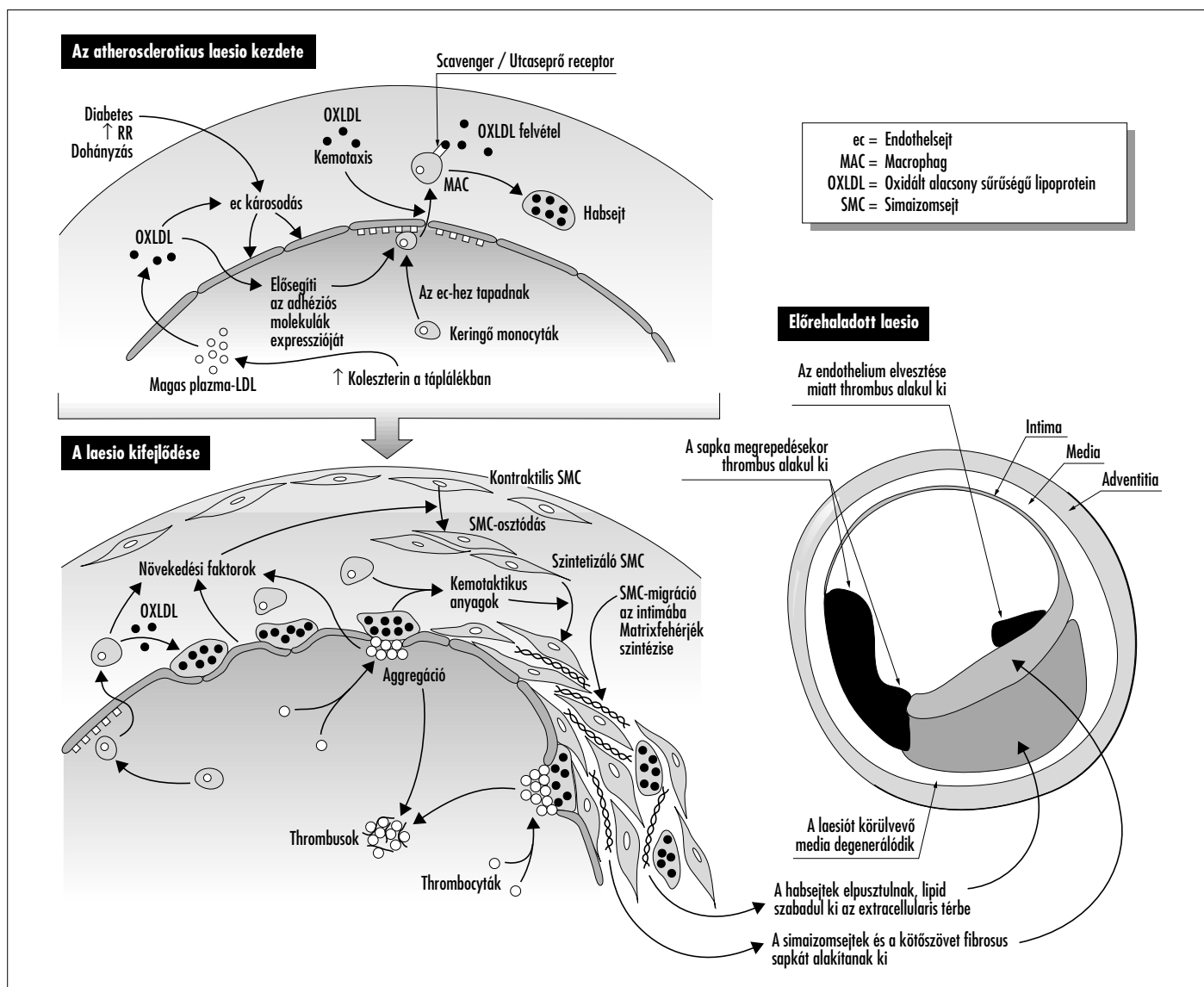
Epesavkötők: Az epesavak a májban koleszterinből képződnek, és a máj és a bél között keringenek (enterohepaticus körforgás). A **colestyramin** és a **colestipol** anioncserélő gyanták, melyek megkötik és csapdába ejtik az epesavakat, ezáltal növelve azok bélben történő kiválasztását. Ez fokozza a máj epesav szintézisét és koleszterin felhasználását. Ez a máj koleszterinkészletének csökkenését eredményezi, mely az LDL-receptorok upregulációját okozza, növelve a plazmából az LDL-koleszterin clearance-ét. Az epesavkötők szisztémás toxikus hatása csekély, mert nem szívódnak fel. Azonban nagy mennyiségű bevétele (pl. 30 g/nap) gastrointestinalis mellékhatásokat, hányingert, hasmenést és reflux oesophagitist okoz.

A **nikotinsav** egyfajta B-vitamin, mely nagy dózisban lipidcsökkentő hatású. Gátolja a máj VLDL szintézisét és annak felszabadulását. Mivel a VLDL hatással van az IDL-re és az LDL-re, ezek a lipoproteinek is csökkennek. Ellenben a HDL-koleszterin a csökkent lebomlás eredményeként nő. A nikotinsavnak számos mellékhatása van, beleértve a hepatotoxicitást, a palpitationsérzést, a csökkent glükóztoleranciát, a hyperuricaemiát, a hypotensiót és a látásromlást. A legtöbb beteg a nikotinsav-terápia kezdetén arcpírrol panaszokodik. Ez vazodilatáció következménye, melyet másodlagosan az endotheliumból történő prostaglandinfelszabadulás okoz, és nem szteroid gyulladáscsökkentőkkel megelőzhető.

A **fibrátokhoz** a **gemfibrozil**, a **clofibrát**, a **bezafibrát**, a **ciprofibrát** és a **fenofibrát** tartozik. Ezek serkentik a lipoprotein-lipáz aktivitását, ezáltal csökkentve a VLDL-triglicerideket hidrolízisük fokozása révén. Az LDL összetételének változásait is elősegítik, ezáltal az kevésbé lesz atherogén, és fokozzák a fibrinolízist. Fibrátokat főleg a IIb és a III-as típusú hyperlipidaemiákban használnak. A betegek 5-10%-ában enyhe gastrointestinalis eltéréseket okoznak, és potenciálisan izomtoxicitást és veseelégtelenséget is előidézhetnek, amennyiben HMG-KoA-reduktáz inhibitorokkal együtt vagy túlzott alkoholfogyasztás mellett alkalmazzák.

A **probucool** egy antioxidáns, amely szerkezetében a BHT tartósítószerhez hasonló. Ismeretlen módon csökkenti mind az LDL-koleszterin-, mind a HDL-koleszterin-szintet, de az atherosclerosis progresszióját visszatartó hatását valószínűleg az okozza, hogy gátolja az LDL oxidációját. Szívritmuszavarokat okozhat. Az **ösztrogén** csökkenti az LDL-koleszterin és emeli a HDL-koleszterin szintjét. Menopauza utáni nőknek adva 40-50%-kal csökkenti az ISZB kockázatát, és általában progeszteronnal kombinálják, ezáltal csökkenthető az ösztrogén endometrium carcinoma kialakulását növelő hatása.

34. Atherosclerosis



34.1

Az **atherosclerosis**, a nagyobb artériák betegsége, a nyugati világban végül is a mortalitás csaknem 50%-áért felelős. Az atherosclerosis gyermekkorban a **zsíros csíkkal**, az artéria intimáján belüli körülírt lipidlerakódással kezdődik. Középkorúakban ezek közül néhány **atheroscleroticus plakká**, göccs eltérésekké alakul át, ahol már az artériafal makroszkóposan is kóros. A plakkok néhány centiméter átmérőjűek lehetnek. Leggyakrabban az **aortában**, a **coronariákban**, a **carotis internákban** és a **circulus arteriosus Willisii-ben** alakulnak ki. A jobb oldali ábra egy előrehaladott arterioscleroticus plakk számos tulajdonságát szemlélteti.

1. Az artéria fala göccosan megvastagodott az intímában lévő simaizomsejtek proliferációja és rostos kötőszövet lerakódása miatt, kialakítván egy kemény **fibrosus sapkát**. Ez bedomboro-

dik az érlumenbe, korlátozva a véráramlást, és gyakran ischaemiát okoz az artéria által ellátott szövetben.

2. Extracelluláris lipidek és sejtörmelék puha halmaza gyűlik fel a fibrosus sapka alatt (az *athera* görög szó, zabkását jelent). Ez gyengíti az artéria falát, így a fibrosus sapka megrepedhet és beszakadhat. Ennek eredményeként vér jut az elváltozásba és **thrombusok** (véralvadékok) képződnek. Ezek a thrombusok, vagy a megrepedt laesióból származó anyagok a vérárammal tovasodródhatnak kisebb ereket **embolizálva** (eltömeszelve). Egy nagyobb thrombus az elváltozás helyén teljesen elzárhatja az artériát. Attól függően, hogy ez egy koszorúsérben vagy agyi artériában következik be myocardialis infarctust vagy stroke-ot okozhat.

3. Az elváltozást fedő endothelium részlegesen vagy teljesen hi-

ányzik. Ez folyamatos thrombusképződéshez vezethet, időszaki áramlási elzáródást okozva, mint az instabil angina esetében. **4.** A media simaizom rétege az elváltozás alatt degenerálódik. Ez gyengíti az érfalat, amely kitágulhat és végül megrepedhet (**aneurysma**). Aneurysmák különösen gyakoriak a hasi aortán.

Az atheroscleroticus artériakon spasmus és csökkent vazodilatáció is kimutatható. Ez súlyosítja a véráramlás csökkenését és elősegíti a thrombus képződését (37–39. fejezetek).

Az atherosclerosis patogenezise

Az atherosclerosis kialakulásának kockázata részben genetikusan meghatározott. Az atherosclerosis klinikai következményeinek, mint például az ischaemiás szívbetegségnek az incidenciája a korral nő, különösen 40 éves életkor fölött. Az atherosclerosis férfiakban sokkal gyakoribb, mint nőkben. Ez a különbség valószínűleg az ösztrogén védő hatásának tulajdonítható, és fokozatosan eltűnik a menopauza után. A fontos, atherosclerosis elősegítő rizikófaktorok közé tartozik a dohányzás, a hypertonia, a diabetes és a magas szérumszint.

Az atherosclerosis patogenezisének legszélesebb körben elfogadott hipotézise azt tételezi fel, hogy a folyamat az *endothelsérülés* vagy *diszfunkció* miatt indul el. A plakkok hajlamosak különböző hemodinamikai nyíró erőknek kitett területeken kialakulni (pl. artériás elágazásoknál és bifurcatióknál). Az endothelium különösen sérülékeny ezeken a helyeken, amit az endothelsejtek fokozott turnover és permeabilitása bizonyít. Az endotheldiszfunkció elősegíti a **monocyták** kitapadását – ezek fehérvérsejtek, amelyek az endothelsejtek rétege alá bejutva **macrophagokká** alakulnak. A macrophagok normálisan fontos szerepet játszanak a gyulladásban, a test sérülésre és fertőzésre adott válaszában. Részben utcaseprő sejtekként működve eltávolítják az elpusztult sejteket és idegen anyagokat, részben *citokinek* és *növekedési faktorokat* felszabadítva elősegítik a gyógyulást. Azonban a macrophagok az artéria falában abnormálisan aktiválódhatnak, egy lassú típusú gyulladásos reakciót okozván, amely végül is előrehaladott és klinikailag veszélyes plakkokat eredményezhet.

Oxidált alacsony sűrűségű lipoprotein, macrophagok és atherogenesis

A **lipoproteinek** szállítják a koleszterint és egyéb lipideket a vérben (lásd 33. fejezet). Az egyik fajta lipoprotein, az alacsony sűrűségű lipoprotein (LDL) emelkedett szintje kapcsolatban van az atherosclerosis-sal. A natív LDL nem atherogen. Azonban az LDL macrophagokból, endothelsejtekből és simaizomsejtekből származó oxidánsok hatására az érfalon belül nagymértékben atherogen **oxidált LDL** képződéséhez vezethet.

Úgy vélik, hogy az oxidált LDL számos módon segíti elő az atherogenesis (lásd a 34.1 ábra felső részét). Az oxidált LDL kemotaktikus hatással van a keringő monocytákra (azaz vonzza azokat), és fokozza az endothelsejt adhéziós molekulák expresszióját, amelyekhez a monocyták kitapadnak. Ezután a monocyták áthatolnak az endothelsejtek rétegén, megtelepednek alatta és

macrophagokká érnek. Normális körülmények között a natív LDL sejtekbe történő felvétele nagymértékben szabályozott. Azonban bizonyos sejtek, beleértve a macrophagokat, nem képesek ellenőrizni az oxidált LDL felvételét, amely az **utcaseprő/scavenger receptorokon** keresztül történik. Emiatt az érfalon belül a macrophagok nagymennyiségű oxidált LDL-t halmoznak fel, végül koleszterintároló **habsejteké** válva kialakítják a zsíros csíkot.

Amint azt az ábra bal alsó része mutatja, a macrophagok és endothelsejtek oxidált LDL általi stimulációja citokinek felszabadulását okozza ezekből a sejtekből. A T-lymphocyták szintén beléphetnek az érfalba és citokinek szabadíthatnak fel. További citokinek származnak az endothelium oxidált LDL és a habos sejtekből származó egyéb toxikus anyagok által károsított részre aggregálódó thrombocytákból. A citokinek hatnak a media vascularis simaizomsejtjeire, azok *intimába történő migrációját*, *proliferációját* és *abnormális mennyiségű kollagén és egyéb kötőszöveti fehérjék szekrécióját* okozván. Idővel a simaizomsejtek és a kötőszövet intimán belüli felszaporodása létrehozza az artéria belső falán a fibrosus sapkát. Ez alatt a habsejtek folyamatos képződése és pusztulása egy extracelluláris lipidből (főleg koleszterinből és koleszterinészterből) és sejtörmelékéből álló réteget alakít ki. A még életképes habsejtek gyakran az elváltozás szélénél vagy pereménél helyezkednek el. A lipid alatt a media simaizomsejt rétege meggyengül és atrofizál.

Az előrehaladott atherosclerosis klinikai következményei

Az atheroscleroticus laesiók legtöbb klinikai következménnyel akkor bírnak, ha azok a coronaria artériákban fordulnak elő. Amint a fibrosus sapka megvastagszik, az érlumen **stenosisát**, vagy szűkületét okozhatja. Ha a stenosis már 70% körüli, a véráramlás eléggé lecsökken ahhoz, hogy a szívizom megnövekedett oxigénigénye esetén ischaemiát okozzon. Ez **stabil vagy effort anginához** vezet (lásd 37. fejezet). Az előrehaladott plakkoknak gyakran nagy endothelfosztott területei vannak, amelyek thrombus kialakulásához kedvező helyként szolgálnak. Ezenkívül, a lipidekben és habsejtekben gazdag elváltozások különösen instabilak és hajlamosak beszakadva megnyílni. A repedések kialakulása lehetővé teszi a vér bejutását a laesióba, thrombus kialakulását eredményezvén az elváltozás felszínén és/vagy belsőjében. Ez az alábbi következményekhez vezethet:

1. A laesio növekedésével fokozódó stenosis.
2. Távolsági kis erek a laesióból leszakadó thrombusok általi eltömeszelődése.
3. Az artéria thrombus általi részleges vagy teljes elzáródása az elváltozás helyén.

Az elzáródott artéria elhelyezkedésétől és méretétől függően **instabil angina** (lásd 38. fejezet) vagy **myocardialis infarctus** (lásd 40. fejezet) alakulhat ki. A nem végzetes krónikus thrombusokat fokozatosan kötőszövet válthatja fel és beolvadhatnak a laesióba, ezt a folyamatot **szervülésnek** nevezik.

Az agyi erek atherosclerosis a **stroke** (agyi infarctus) fő oka. A veseartériák atherosclerosis okozza a **renovascularis hypertonia** eseteinek körülbelül kétharmadát.

35. A hypertonia diagnosztikája és terápiája

35.1. táblázat. A felnőtt vérnyomás JNC-V beosztása

Beosztás	Szisztolés (Hgmm)	és/vagy	Diasztolés (Hgmm)
Normális	<130	és/vagy	<85
Magas normális	130–139	és/vagy	85–89
1. Stádium (enyhe) HT	140–159	és/vagy	90–99
2. Stádium (mérsékelt) HT	160–179	és/vagy	100–109
3. Stádium (súlyos) HT	180–209	és/vagy	110–119
4. Stádium (nagyon súlyos) HT	210	és/vagy	120

A cardiovascularis betegség kialakulásának rizikója párhuzamosan nő mind a szisztolés, mind a diasztolés vérnyomásértékekkel. A hypertonia hivatalos meghatározása: az a vérnyomás-szint, amely felett terápiás beavatkozásra a kockázat csökkenése kimutatható. A 35.1 táblázat mutatja az Egyesült Államokban 1994-ben a Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC-V) ötödik beszámolója által ajánlott vérnyomás beosztási rendszert. A vérnyomásmérések jelentősen változhatnak, szükségessé téve mind egyik megerősítését, de súlyos hypertóniát legalább két független alkalommal végzett ismételt méréssel kell igazolni.

Amint azt a 35.1 táblázat mutatja, akár a diasztolés, akár a szisztolés vérnyomás emelkedése hypertóniát jelent. Az **izolált szisztolés hypertonia** (ISH) káros hatásait mindinkább felismerik.

A hypertonia terápiája

Epidemiológiai tanulmányok alapján a diasztolés vérnyomás (DBP) hosszútávú 5-6 Hgmm-s csökkenése külön-külön 40% és 25%-kal mérsékli a stroke és az ISZB előfordulását. Klinikai vizsgálatok (főleg β -blokkolók és diuretikumok használatával) mutatják, hogy a DBP ilyen mértékű gyógyszeres csökkentése 5 év alatt a stroke előfordulást a várt arányban, míg az ISZB-t csak 15-20%-kal mérsékelt. Ezen tanulmányok bizonyítják, hogy az antihypertensív terápia nagymértékben csökkenti a cardiovascularis halálozást, de sejtetik, hogy a terápia további javítása lehetséges.

Ezzel szemben létezik olyan vérnyomásérték, amelynél a gyógyszeres kezelés haszna túlzott költségekkel és mellékhatásokkal jár. A World Health Organization (WHO) legfrissebb jelentése gyógyszeres kezelést javasol, ha a DBP több, mint 6 hónapon keresztül 95 és 105 Hgmm között marad, vagy ha a DBP 90 és 95 Hgmm között marad és bizonyos cardiovascularis rizikófaktorok jelen vannak. A lényeges rizikófaktorok közé tartozik a nyilvánvaló cardiovascularis megbetegedés, a diabetes, az obesitas, a dyslipidaemia, cardiovascularis betegség előfordulása a családban, vagy a hypertonia által sebezhető célszervek betegsége (pl. vesék és agy). Az enyhe hypertonia akkor kezelendő, ha a beteg cardiovascularis történéseinek általános kockázata (pl. MI) a Framingham-tanulmányból (lásd 31. fejezet) származó rizikótáblázat alkalmazásával becsülve meghaladja a 2%/évet. Az antihypertensív terápia célja a vérnyomásérték 140/90 Hgmm alá csökkentése.

Bőséges bizonyítékok állnak rendelkezésre, hogy az élet-

mód-változtatások, mint a súlycsökkentés, a rendszeres dinamikus terhelés és a táplálék sótartalmának, valamint az alkoholbevitelnek a csökkentése enyhe hypertóniásokban gyakran képes normalizálni a vérnyomást. Ezek súlyosabb betegségekben is hasznos kiegészítői a gyógyszeres kezelésnek, emellett külön előnyük, hogy az általános cardiovascularis rizikót is csökkentik.

Az antihypertenzívumok csökkentik a perctérfogatot és/vagy a teljes perifériás ellenállást. A vérnyomáscsökkentő gyógyszerek fő csoportjai közé a β -adrenerg blokkolók, a diuretikumok, az angiotenzin-konvertáló enzim gátlók (ACEI), a Ca^{2+} -csatorna antagonisták, és az α_1 -receptor-blokkolók tartoznak (35.2 táblázat). A kezelést általában az egyik ilyen csoportba tartozó gyógyszerrel kezdik. Jelenleg komplikációmentes hypertóniában kezdő gyógyszerként a β -adrenerg-blokkolókat és a diuretikumokat javasolják, mert ezek klinikai vizsgálatokban a halálozás csökkentését mutatták. Azonban egyéb típusú antihypertensív gyógyszerek gyakran jótékony hatást gyakorolnak az egyidejűleg fennálló állapotokra (pl. ACEI szívelégtelenségben), ezek a gyógyszerek sok beteg számára alkalmasabbak lehetnek (35.2 táblázat). Az első kipróbált gyógyszerre adott inadekvát válasz, vagy mellékhatások jelentkezése egy másik csoportból származó szerrel való helyettesítést tesz szükségessé. Néhány esetben két vagy három gyógyszer kombinálása szükséges.

A diuretikumok alkalmazhatók vazodilatátorokkal, ilyenkor a diuretikumok megszüntethetik a RAA rendszer aktiválódása miatti volumenexpanziót és az ödémát. A diuretikumok a gyűjtőcsatornában a Na^+/K^+ -csere serkentésével hypokalaemiát okoznak (lásd 44. fejezet). Ez megelőzhető K^+ -spóroló diuretikum adásával is (pl. amilorid), mely a gyűjtőcsatornában a Na^+ -csatornák gátlásával csökkenti a Na^+ -reabszorpciót.

A szelektív α_1 -receptor-blokkolók használatát előnyben részesítik a nem szelektív α -antagonistákkal szemben annak érdekében, hogy megelőzzék a fokozott noradrenalinfelszabadulást a szimpatikus idegvégződésekből, amely bekövetkezne, ha a preszinaptikus α_2 -receptorok is blokkolva lennének.

Mostanában felvetették, hogy a Ca^{2+} -csatorna-antagonisták, különösen a rövid hatásúak növelhetik a mortalitást a pro-schaemiás és egyéb hatások révén. Ellenben a Sys-Eur Vizsgálat 1997-ben beszámolt arról, hogy a hosszútávú nitrendipin idősebb ISH-ban szenvedő betegekben csökkentette a stroke előfordulását. Jelenleg nem javasolt a rövidhatású dihydropiridinek rendelése, bár más Ca^{2+} -antagonisták használhatóak, ha javalltak. A Ca^{2+} -antagonisták biztonságosságának és hatásosságának tanulmányozására kiterjedt vizsgálatok vannak folyamatban.

Számos egyéb hatásos vérnyomáscsökkentő gyógyszer létezik, de ezek kevésbé széles körben alkalmazottak. A régebbi, központilag ható gyógyszerek, a clonidin, a guanabenz, és a guanfacin a nyúltvelő α_2 -receptorainak ingerlésével gátolják a szimpatikus kiáramlást. Az α -methyldopa hasonló hatású, miután az agyban α -metil-noradrenalinná alakul, és krónikus hypertóniás terhesek terápiajában ez a választandó gyógyszer. Ezek a szerek szedatív hatásúak. Az újabb szerek, mint a rilmenidin és moxonidin a centrális imidazol (I_1)-receptorok aktiválásával csökkentik a szimpatikus kiáramlást; ezek csökkentik a vérnyo-

Csoport	Gyógyszerek	Mellékhatások	Indikációk (I)/ Kontraindikációk (K)	Mechanizmusok
Thiazid-diuretikumok	Bendroflumathiazid Benzthiazid Chlorothiazid Hydrochlorothiazid Hydroflumethiazid	Hypokalaemia, plazma-inzulin-, glükóz-, koleszterin-emelkedés, hiperszenzitív reakciók, impotencia	(I): idős kor, fekete rassz, kongesztív szívelégtelenség (K): dyslipidaemia	A vesék Na ⁺ kiválasztásának kezdeti emelkedése a vérnyomás és a perctérfogat csökkenését okozza. Ezt a distalis nephron Na ⁺ /Cl ⁻ seretranszport gátlása okozza. Később a vértérfogat rendeződik, de a teljes perifériás ellenállás ismeretlen mechanizmussal csökken (talán a vascularis simaizomsejtek ATP-függő K ⁺ -csatornáinak nyitásával)
Thiazidszerű diuretikumok	Indapamid Xipamid Metolazon			
β-receptor-blokkolók	Propranolol (NS) Nadolol (NS) Timolol (NS) Pindolol (NS, PβA) Atenolol (S) Metoprolol (S) Acebutolol (S, PβA) Celiprolol (S, PβA) Labetalol (α) Bucindolol (α) Carvedilol (α)	Bronchospasmus, fáradtság, negatív inotrop hatás, ritkán CNS izgalom (pl. lidérces álom), a hypoglycaemia rosszbodása és tüneteinek elfedése, dyslipidaemia (PβA-nál kevésbé)	(I): angina, myocardialis infarctust követően (K): asthma, diabetes, perifériás érbetegség, dyslipidaemia	Csökkentik a perctérfogatot negatív inotrop és chronotrop hatáson keresztül. Ezt a szív szimpatikus idegrendszere által ingerelt β-receptorainak (főleg β ₁) blokkolása szabályozza. Ugyancsak gátolt a renin-fel szabadulás a juxtaglomerularis granularis sejtek β-receptorainak gátlása révén. A teljes perifériás ellenállás kezdetben emelkedik, majd ismeretlen mechanizmuson keresztül visszatér a gyógyszerzedés előtti szintre.
NS = β ₁ és β ₂ -t blokkolják				
S = β ¹ -szelektív				
PβA = részleges β-receptor-agonisták				
α = az α-receptorokat is blokkolják				
α-receptor-blokkolók	Prazosin Terazosin Doxazosin	Posturalis hypotonia, főleg az első adagnál, ödéma (diuretikummal együtt adandó). Ugyancsak, kevésbé gyakran: fáradtság, szédülés, vizeletinkontinencia	(I): diabetes, dyslipidaemia, benignus prostata-hypertrophia	Csökkentik a teljes perifériás ellenállást a vascularis α ₁ -receptorok szimpatikus aktiválásának gátlása révén. Dilatálja az artériákat és vénákat, melynek a perctérfogatra gyakorolt hatása csekély. Növelheti az inzulin-érzékenységet és javíthatja a lipid-profil
Ca ²⁺ -csatorna-blokkolók	Nifedipin Amlodipin Nicardipin Isradipin Felodipin Lacidipin Diltiazem Verapamil	Fejfájás, kipirulás, fáradtság, tachycardia, perifériás ödéma. Bradycardia, negatív inotrop hatás, Verapamilal és Diltiazemmel SA és AV csomó szintjén kialakuló vezetési zavar	(I): angina, veseelégtelenség, cerebrovascularis kórképek (K): congestív szívelégtelenség, fáradtság, terhesség, β-blokkolókkal való kombinálása kerülendő	A rezisztencia artériák dilatációjával csökkentik a teljes perifériás ellenállást. A gyógyszerek elősegítik a vascularis simaizomsejtek feszültségfüggő Ca ²⁺ -csatornáinak inaktiválódását; ez gátolja a Ca ²⁺ -beáramlást és ezáltal az erő kifejtést. A Verapamilnak és a Diltiazemnek jelentékeny hatása van a szív Ca ²⁺ -csatornáira is.
ACE-gátlók	Captopril Enalapril Lisinopril Benazepril Fosinopril Ramipril Quinapril Perindopril Trandolapril	Első adagnál posturalis hypotonia. Köhögés, akut veseelégtelenség, fáradtság, fejfájás, szédülés, allergiás reakciók	(I): congestív szívelégtelenség, myocardialis infarctust követően, diabetes (K): terhesség, renovascularis megbetegedés.	Blokkolják az angiotenzin I- angiotenzin II átalakulást. Ez csökkenti a teljes perifériás ellenállást, mert az angiotenzin II központilag ingerli a szimpatikus rendszert, elősegíti a szimpatikus idegekből a noradrenalin felszabadulását, valamint direkt vazokonstriktor hatású. Elősegíti a diuresist/natriuresist is.

mást, talán az α₂-agonistáknál kevésbé okoznak szedációt. A **minoxidil** refrakter hypertoniában használt hatékony vazodilatátor. Ez az erek simaizmaiban az ATP-függő K⁺-csatornák nyitásával hiperpolarizációt okoz, mely zárja a Ca²⁺-csatornákat. Mellékhatása lehet az ödéma és a tachycardia, amely egy β-blokkoló és diuretikum együttes adásával mérsékelhető. Az angiotenzin II-receptor-antagonistákat, mint a **losartant** és **valsar-**

tant szintén mostanában vezették be. Ezek azoknál a betegeknél használhatók, akik a tartós köhögés miatt nem tűrik az ACEI-kat.

Azokban az esetekben, ahol a hypertonia ismert állapot vagy faktor másodlagos következménye (pl. arteria renalis szűkület, orális fogamzásgátlók), ezen okok megszüntetése gyakran elégséges a vérnyomás normalizálásához.

A natriureticusfaktor-hipotézis

A vesehipotézis kiterjesztése (36.1a ábra jobb oldala) felveti, hogy a vese inadekvát sókiválasztására a szervezet egy vagy több **natriureticus faktor** (nem összekeverendő a **pítvari natriureticus peptiddel**, lásd 28. fejezet) termelésével válaszol, ami elősegíti a sókiválasztást a nephron Na^+ -pumpáinak gátlásával. A Na^+ -pumpák indirekt módon befolyásolják az intracelluláris Ca^{2+} -szint csökkenését is, mind a simaizomsejtek és a neuronok membránpotenciáljának, mind $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ cseréjének szabályozásával. A natriureticus faktorok ezáltal kiegészítő válaszokat eredményeznének, úgymint a vasokonstriktió, az emelkedett noradrenalinfelszabadulás és a vérnyomás emelésében részt vevő agyi centrumok esetleges ingerlése. Ezek a hatások emelnék a TPR-t, hosszantartó hipertóniát okozva. Ezen hipotézissel egyetértésben a Na^+ -pumpát gátló számos endogén anyagot emelkedett mennyiségben találtak hipertóniások plazmájában. Egyikük szerkezete majdnem teljesen megegyezik a ouabainéval.

A renin-angiotenzin-aldoszteron (RAA)-rendszer a hipertóniában

Bár az emelkedett vérnyomás nagymértékben gátolja a reninfelszabadulást, sok hipertóniásnak normális vagy éppen emelkedett a plazma renin aktivitása. Feltételezték, hogy ezt az abnormális reninfelszabadulás okozza, mely az angiotenzin II által mediált vazokonstriktióhoz és az aldoszteron útján Na^+ -retencióhoz vezet, mindkét mechanizmussal hipertóniát okozva. Az angiotenzin II a szimpatikus idegrendszernek is hatásos stimulátora. Néhány egyénben az elsődleges hipertónia az **angiotenzinogén**-gén mutációjához kapcsolódik, mely képes elősegíteni az angiotenzin II fokozott termelését.

Neurogén hipertónia

A hipertónia neurogén modellje azt sugallja, hogy a vérnyomás emelkedését elsődlegesen a vérnyomás hibás neurohumorális szabályozása indítja be. Ezen elmélet támogatói hangsúlyozzák, hogy a központi idegrendszer végül is a vérnyomás végső meghatározója, mert hosszútávon képes befolyást gyakorolni a veseműködésre (pl. véráramlás), a vasoaktív anyagok termelésére, az érrendszer, valamint a szív szerkezetére. A neurogén modellt támogatja, hogy a fiatal határérték hipertóniások szimpatikus aktivitása bizonyítottan emelkedett, valamint az a felfedezés, hogy az SHR tartósan „kezelhető” ha a (túlműködő) szimpatikus idegrendszerüket röviddel születésüket követően hatástalanítják. Ez megmagyarázhatja azokat a tanulmányokat, melyekben „stressz” kapcsolódott a hipertóniához. Egy újabb beszámoló azt sugallja, hogy hipertóniásokban a vénás keringés szokatlanul érzékeny az endotheliumból származó vazokonstriktor, az **endotelin** iránt.

Vascularis remodelling

A rögzült hipertónia összefügg a kis artériák és a nagyobb arteriolák **szerkezeti átalakulásával**. A **remodellingnek** nevezett fo-

lyamat eredményezi ezen erek szűkületét, valamint az érfal vastagságának a lumen sugarához viszonyított arányának emelkedését. Úgy gondolják, hogy ezek a változások a vérnyomásemelkedésre adott adaptációs válaszok, melyek védik a mikrocirkulációt az emelkedett vérnyomással szemben. A remodelling a RAA és a szimpatikus idegrendszer aktivációjának hatására is fokozódhat, melyek ismertén segítik a simaizomsejt növekedését.

A remodelling növeli a bazális TPR-t, ugyanakkor a vazokonstriktió általi TPR emelkedést tovább erősíti. Ez arra utal, hogy a remodelling erősítené az egyéb tényezők által okozott vérnyomásemelkedést és ezáltal a 36.1a ábrán szemléltetett circulus vitiosushoz vezet. Ráadásul, a hipertónia eredményeként a coronaria artériák remodellingje növelheti a myocardialis infarctus kockázatát, mivel korlátozza ezen erek ischaemia alatti, a szív vérellátását fokozó képességét. Megjegyzendő azonban, hogy a remodelling szerepe a hipertóniában, mint ezen terület kutatásában annyi más is, folyamatos, intenzív vita tárgya.

Másodlagos hipertónia

Az esetek <10%-ában figyelhető meg hipertóniát okozó primer betegség vagy állapot. Az ilyen **másodlagos hipertónia** általános okai közé tartoznak:

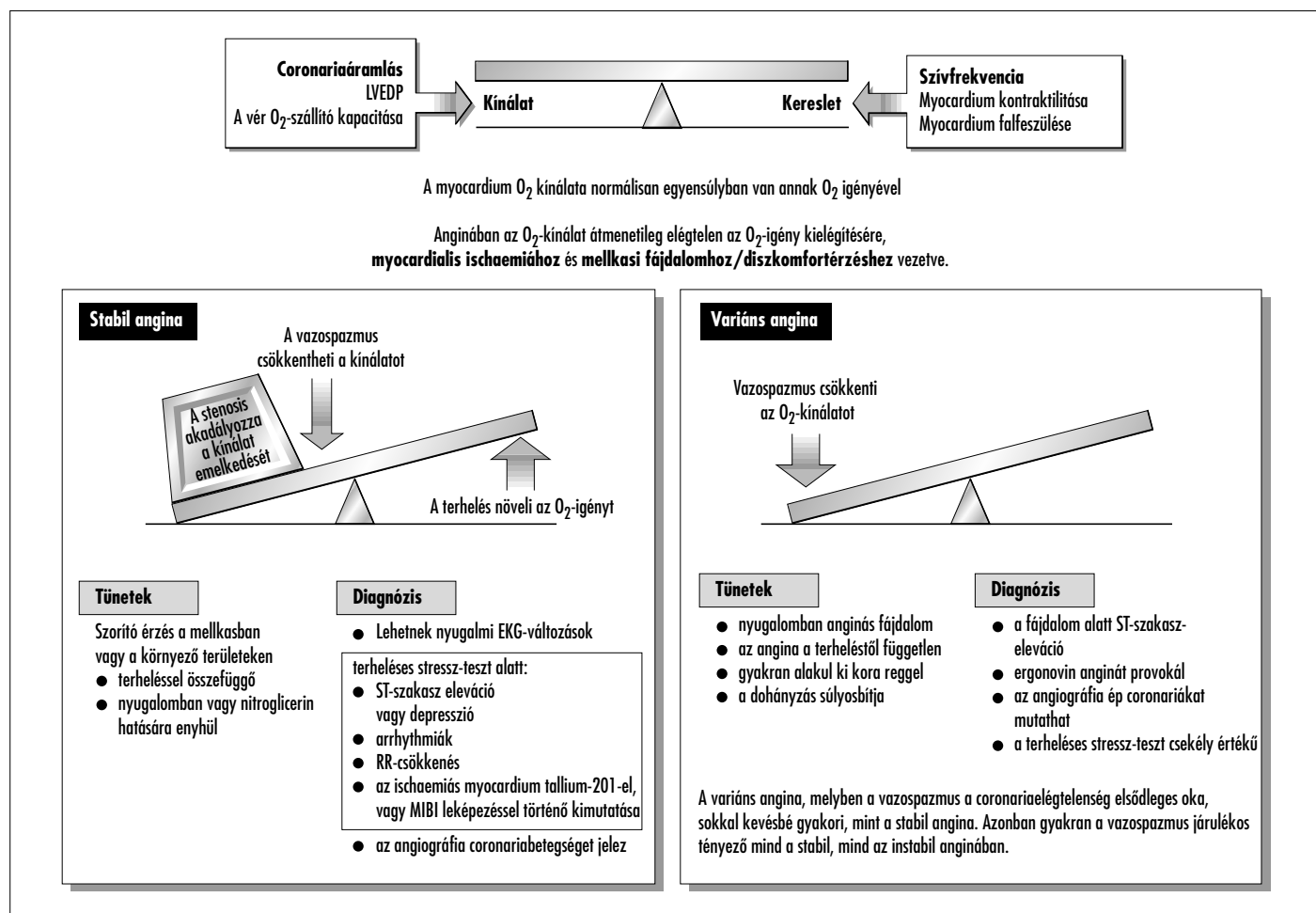
1. A **renalis parenchymás** és **renovascularis megbetegedések**, melyek gyengítik a térfogatszabályozást és/vagy aktiválják a renin-angiotenzin-aldoszteron-rendszert.
2. **Endokrin zavarok**, melyek gyakran mellékvese eredetűek és az aldoszteron, kortizol vagy a catecholaminok túlprodukciónak kapcsolatosak.
3. **Orális fogamzásgátlók**, melyek a RAA aktiválása és hyperinsulinaemia útján emelhetik a vérnyomást.

Malignus vagy akcerelált hipertónia ritka állapot, mely gyorsan fejlődik ki, a nyomás nagymértékű emelkedésével jár, gyakran másodlagosan társul egyéb állapotokhoz, igen hamar károsítja a veséket, a retinát, az agyat és kezeletlen esetekben 1-2 éven belül halált okoz.

A hipertónia következményei

A krónikus hipertónia az artériák öregedéshez hasonló változását okozza. Ezek közé tartozik az endothelkárosodás és az **atherosclerosis**, az artéria falának elvékonyodása és kötőszövet tartalmának növekedése, mely az artériás compliance csökkenését okozza. Ezek az érszerkezetet érintő hatások az emelkedett artériás nyomással együtt elősegítik az atherosclerosis, az ischaemiás szívbetegség (ISZB), a balkamra hypertrophia és a vesekárosodás kialakulását. A hipertónia ezáltal a **myocardialis infarctus (MI)**, a **congestiv szívelégtelenség**, a **stroke** és a **veseelégtelenség** fontos rizikófaktora. Csaknem minden kezeletlen hipertóniás halálát ezen állapotok egyike okozza.

37. A stabil és a variáns angina



37.1

Az **angina pectoris** fájdalom, vagy nyomó/szorító érzés a mellkasban, melyet a myocardium reverzibilis ischaemiája okoz. A diszkomfortérzés a nyakra, állkapocsba, karokba (főleg a balba), valamint sokkal ritkábban a hátra sugározhat. Gyakran légszomj, hasi fájdalom, szédülés kíséri. Syncope (collapsus) ritkán fordul elő. Az ischaemia létrehozhat klasszikus anginát, de teljesen tünetmentes, azaz **néma (silent)** is lehet. A néma angina klinikai kilátásai megegyeznek a tünetes angináéval.

Az angina három formája ismert. A **stabil** és a **variáns** az alábbiakban tárgyaljuk, az **instabil anginát** pedig a 38. fejezetben írjuk le.

Kórélettan

Az ábra szemlélteti a myocardialis O₂-kínálatot és keresletet meghatározó tényezőket. Az O₂-keresletet a **szívfrekvencia**, a **bal kamra kontraktilitása** és a **szisztolés falfeszülés** határozza meg, ennél fogva **terhelésre, hypertóniában** és **balkamra-dilatációban** emelkedik (pl. krónikus szívelégtelenségben). A myocardium O₂-kínálatát elsősorban a coronariák véráramlása és vascularis rezisztenciája határozza meg, melyet főleg az intra-

muralis arteriolák határoznak meg. Terhelésre a coronariák véráramlása az alapérték négy-hatszorosára emelkedhet, mely normálisan a coronariaáramlás tartaléka (lásd 24. fejezet).

Stabil vagy **effort/típusos** angina akkor alakul ki, amikor egy vagy több coronaria artéria áramlási tartaléka atheroscleroticus koszorúér-betegség eredményeként kialakuló jelentős strukturális szűkület miatt korlátozott (>70%). A szűkület típusosan az artériák epicardialis szakaszán, az aortától számított 6 cm-en belül alakul ki. Nyugalomban a szív O₂ igénye elég alacsony ahhoz, hogy azt még a csökkent coronariaáramlás is kielégíti. Ha azonban terhelésre vagy emocionális stressz hatására emelkedik a myocardialis O₂-igény, az artériák egészséges területeinek dilatációja képtelen emelni a szív vérrellátását, mert a stenosis egy rögzült, nem táguló szűkületet jelent. A myocardialis O₂-kínálat és kereslet egyensúlyának következményes hiánya myocardialis ischaemiát okoz. Az ischaemia főleg **subendocardialis**, a myocardium falának belső részén alakul ki. Amint a 24. fejezetben leírtuk, a vér áramlása a bal kamra falában főleg a diasztole alatt történik, az arteriolák szisztolés alatti összenyomódásának eredményeként. A subendocardiumban levő arteriolák jobban

összenyomottak, mint a közép- vagy a subepicardialis rétegben levők, így a subendocardium az O₂ viszonylagos hiánya miatt a legsérülékenyebb.

A fájdalom kiváltásán kívül az ischaemia a myocardium sejtjeiben a nagy energiájú foszfátok (kreatinfoszfát és ATP) csökkenéséhez vezet. Végeredményben az érintett artéria területén mind a kamra kontraktilitása, mind a disztolés relaxáció károsodik. Ezen események következményei közé tartozhat a perctérfogat csökkenése, a pulmonális pangás tünetei, és a szimpatikus idegrendszer aktivációja. A stabil angina majdnem mindig 5-10 perc alatt megszűnik pihenésre, vagy nitroglicerinnel hatására, mely csökkenti a szív O₂-igényét.

Néhány stabil anginában szenvedő beteg kitűnően tűri a terhelést az egyik napon, míg másnap minimális aktivitásra is kifejlődhet angina. A *változó küszöbű angina* jelenségéhez hozzájárul a dinamikus endothelialis diszfunkció, amely gyakori coronariabetegségben. Az endothelium a terhelés során normálisan a nitrogén-oxid révén dilatálja a coronaria artériákat. Ha ez az endotheliumfüggő vazodilatáció időszakosan károsodott, a terhelés paradox vasokonstriktív eredményezhet a coronaria α -receptorain ható, ellensúlyozatlan szimpatikus idegrendszeri vazokonstriktor hatására.

A **variáns angina**, melyet **vazospasztikusnak** vagy **Prinzmetal**-anginának is neveznek, ritka állapot, melyben a myocardialis ischaemiát és a fájdalmat egy vagy több coronaria artéria súlyos, átmeneti **okkluzív spazmusa** okozza. A variáns angina nyugalomban lép fel (típusosan a kora reggeli órákban) és rendkívül fájdalmas lehet. A dohányzás súlyosbíthatja, kiválthatja a kokain használata. Ezen betegek kb. 30%-ának nincsenek nyilvánvaló atheroscleroticus coronaria elváltozásai. Úgy gondolják, hogy a vazokonstriktív anyagokra (pl. noradrenalin, szerotonin) rendellenesen, túlzott mértékben reagál.

Diagnózis

Az ischaemiás szívbetegség és a stabil angina a jellegzetes anginas tünetek és a különféle típusú diagnosztikus vizsgálatok alapján elkülöníthető egyéb mellkasi fájdalmat okozó betegségektől (pl. neuromuscularis elváltozások, gastrooesophagealis reflux). Bár a *nyugalmi ST/T-hullám-eltérések* jelzik a háttérben álló súlyos coronariabetegséget, a nyugalmi EKG gyakran normális. Ebben az esetben az ischaemiás szívbetegség a **terheléses stressz-teszt**tel leleplezhető, amelynek során a beteg fokozatosan emelkedő szintű munkát végez egy helyben álló biciklin vagy futószalagon. A cardialis ischaemia kialakulását a mellkasi fájdalom, az EKG-eltérések, beleértve az *S-T-szakasz depresszióját* vagy *elevációját*, az arhythmia, vagy a kamrai kontraktilitás csökkenése következtében csökkenő vérnyomás jelzi. Az a terhelési fokozat, melynél ezek a jelek megjelennek, jelzi az ischaemia súlyosságát.

A terheléses stressz-teszt kevésbé hasznos az ischaemiafüggő EKG-eltérések felfedezésében, ha bizonyos tényezők, mint a bal Tawara-szár-blokk eredményeként már az alap-EKG is kóros. Ilyen betegknél az ischaemiás myocardium leképezése társítható a stressz-tesztel, fokozva annak specificitását. A **tallium-201** egy izotóp, melyet a normális myocardium felvesz, de az ischaemiás, illetve a korábban infarctuson átesett myocardium nem. A talliumot a stressz-teszt alatt intravénásan beadják, majd eloszlását gamma-kamera segítségével mind közvetlenül a beadás után, mind később, az ischaemia csillapodásakor megjelenítik. A terhelésre kialakult ischaemia területén a terhelés alatt egy „hideg folt” látható, de azt követően már nem, mert az ischaemia megszűntével felveszi a tallium-201-et. A ^{99m}Tc-metoxi-izobutil-izonitrát (MIBI) is használható erre a célra. A **koronarográfiát** (lásd 32. fejezet) használják a coronariabetegség kiterjedésének és súlyosságának radiológiai megjelenítésére, lehetővé téve a kockázat megbecslését.

A variáns angina jele az EKG-n az S-T-szakasz elevációja. A variáns angina által okozott szív-ischaemia kamrai arhythmiaikat, syncopét és elhúzóó rohamok alatt még MI-t is kiválthat. A variáns angina a vazokonstriktor **ergonovin** intravénás beadásával provokálható, mely az alapját képezi ezen állapot kórházi vizsgálatának.

Prognózis

Stabil angina

Halálozása évi 2-4%, ha csak egy coronaria artéria beteg, de emelkedik a megbetegedett artériák számával, kiváltképp, ha jelentős szűkület van a bal arteria coronaria főtörzsén. A csökkent balkamra-funkcióval rendelkező betegek kockázata magas.

Variáns angina

A jelentős coronariabetegséggel nem rendelkező betegek prognózisa jó; egy friss tanulmány szerint az ebbe a csoportba tartozó betegeknek csak 4%-a halt meg szíveredetű okból az átlagosan 7 éves utánkövetés során. Azonban azoknak a betegeknek, akiknek súlyos coronariamegbetegedésük is van, vagy akiknél a vazospasztikus időszakok alatt súlyos arhythmia alakul ki, sokkal nagyobb a rizikójuk.

Kezelés

Az angina kezelésének célja a tünetek leküzdése, a háttérben álló rizikófaktorok csökkentése és a prónózis javítása. A **gyógy-szeres terápia** felhasználja a nitrovazodilatátorokat, a β -adrenerg-receptor-blokkolókat, a Ca²⁺-csatorna-antagonistákat és a trombocytáaggregációt és a thrombocytá gátló gyógyszereket (lásd 39, 42. fejezet). A **rizikófaktorok** (lásd 31. fejezet) minimálisra csökkentése a kezelés létfontosságú része. A stabil angina a 38. fejezetben leírt **revascularisatiós** technikák alkalmazásával is kezelhető.

38. Az instabil angina és a revascularisatio

Kórélettan

- 1 A plakk ruptúrája elindítja a thrombocyták aggregációját és a thrombost
- 2 Plakkon belüli thrombus: megnöveli az elváltozást, elzárhatja az artériát
- 3 Intraluminalis thrombus: az artéria részleges és/vagy átmeneti elzáródása
- 4 A vazokonstriktor faktorok felszabadulása összefügg a thrombocytáaggregációval, hozzájárul az elzáródáshoz
- 5 A plakkal összefüggő endothelkárosodás előmozdítja a vazokonstriktiót

Tünetek

- 1 Crescendo angina
- 2 Angina minimális erőfeszítésre, vagy nyugalomban
- 3 Angina friss MI-t követően

Vizsgálatok

- 1 EKG: ST-segely eltérések, vagy T-hullám-inverzio; myocardialis ischaemia jelzője
- 2 Gyulladás markereinek emelkedett szérumszintje
- 3 A stressz-teszt és cardialis diszfunkció vagy szívelégtelenség mértéke által jelzett további események kockázata

Acut coronaria szindrómák (lásd 40. fejezetet is)

Coronariathrombosis és -vazokonstriktio által okozott akut szivizomischaemia

Instabil angina: szivizomnecrosis okozásához elégtelen időtartamú és/vagy kiterjedésű coronariaelzáródás

Non-Q-hullámú MI: a coronariaelzáródás elegendő főleg subendocardialis necrosis okozásához

Q-hullámú MI: a coronariaelzáródás transmuralis szivizomnecrosist okoz

Kezelés

Gyógyszerek: β -blokkolók, Ca^{2+} -csatorna-blokkolók, nitrátok, aspirin, heparin, vagy

Revascularisatio:

38.1

Az instabil angina veszélyes állapot, mely gyakran előre jelzi a közelgő myocardialis infarctust (MI). Az instabil anginának különféle megjelenési formái vannak, ezek:

1. Crescendo angina, ahol a rohamok fokozatosan súlyosbodnak, elhúzódóbbak és gyakoribbak.
2. Minimális erőfeszítés által előidézt újabb anginás roham (néhány hét).
3. Nyugalomban/minimális erőfeszítésre, vagy alvás alatt kialakuló angina.
4. Post-MI angina (ischaemiás fájdalom a MI-t követően 24 órával–2 héttel).

Tünetei hasonlítanak a stabil angina tüneteire, de gyakran sokkal intenzívebbek és ismétlődnek, nemritkán 30 percig tartanak. A fájdalom gyakran rezisztens a nitroglicerinnel.

Kórélettan

Tanulmányok kimutatták, hogy az instabil anginás epizódokat megelőzi a coronariavéráramlás csökkenése. Ezt a periodikusan kifejlődő coronariathrombosis és vazokonstriktio eredményének tartják, melyet a coronaria artéria betegsége vált ki.

A thrombost elősegíti az atheroscleroticus plakkal összefüggő endothelsérülés és turbulens véráramlás. A stabil angina elváltozásaiával összehasonlítva, az instabil anginás betegekben talált plakkok vékony fibrosus sapkával és egy nagyobb lipid-maggal rendelkeznek és általában sokkal kiterjedtebbek és súlyosabbak. A szűkület instabil anginában gyakran excentrikus; a plakk nem veszi körbe az artéria belső kerületét. Az ilyen elváltozások különösen sérülékenyek, hemodinamikai stressz hatására megrepednek. Ez szabaddá teszi a plakk belsejét, mely haté-

konyan stimulálja a trombocitaaggregációt és a thrombosit. A thrombus kifelé terjed a coronarialumenbe, részlegesen elzárva az artériát. A ruptura vérzést is okozhat magában a plakkbán, azt a lumenbe domborítva súlyosbíthatja a szűkületet.

Az instabil anginát komplikálhatja a plakkkal összefüggő endothelsérülés következtében létrejövő endothelfüggő relaxáló faktorok helyi felszabadulása miatt kialakuló csökkent coronaria vazodilatáció és a vazospasmus. A trombocitaaggregáció és a thrombosis is a vazokonstriktor tromboxán A_2 és a szerotonin helyi termelődését okozzák.

Instabil angina

A súlyosság szerint növekvő sorba rendezve az instabil angina, a non-Q hullámú MI és a Q-hullámú MI (40. fejezet) képviselik az **akut coronaria szindróma** spektrumát, azaz a coronariabetegség okozta, myocardialis ischaemiát eredményező, életet fenyegető eseményeket. Az instabil angina kórélettana hasonlít az akut MI-hoz, de kevésbé súlyos. Ellentétben az akut Q-hullámú MI-ben szenvedő betegekkel, az instabil anginás betegeknek nincs teljes coronariaelzáródásuk, következésképpen instabil anginában a myocardialis ischaemia nem elég az **infarctus** (szövetelhalás) okozásához. A koronaroszkópia során (a coronaria lumenének szálóptikás katéteres képalkotó eljárás használatával történő megjelenítése) az instabil anginás thrombus általában szürkésfehér, mutatva, hogy vérlemezkékben gazdagabb, mint a MI vörös thrombusa.

Diagnózis és prognózis

Átmeneti S–T-szakasz eltérések, vagy T-hullám-inverzció gyakran fordul elő az EKG-n. Ezeket inkább akkor látjuk, ha az EKG-t folyamatosan ellenőrizzük. A gyulladáshoz mediátorok, így a C-reaktív protein és az amyloid-A szérumszintje emelkedhet. Megfelelő terápiával tünetmentessé tett betegen terheléses stressztesztel (lásd 37. fejezet) egy későbbi akut coronaria esemény, ill. a mortalitás kockázata mérhető fel. Fokozott rizikót jósol a tüdőödéma jelenléte, a hypotonia, a mitralis regurgitáció, az EKG-n látható kiterjedt ST-depresszió vagy bal Tawara-szár-blokk, és a troponin-T, a myocardium károsodását legérzékenyebben jelző marker szérumszintjének emelkedése is. Az instabil anginával jelentkező betegek többségénél 1 éven belül kedvezőtlen esemény következik be, beleértve egy újabb akut coronaria szindrómát vagy angiográfiával igazolt teljes coronariaelzáródást és kb. 10%-uk meghal. A postinfarctusos anginás betegek képezik a legnagyobb rizikójú csoportot, a 6 hónapon belüli halálozás (11%) és a reinfarctus tekintetében (20%).

Kezelés

Az instabil angina sürgősségi állapot. Típusosan a kezelés aggresszív gyógyszeres terápiával indul (lásd 39. fejezet) a tünetek megszüntetésének és a későbbi akut történések megelőzésének érdekében. **Sürgős revascularisatio** magas rizikójú vagy nagyon súlyos coronariabetegségben szenvedő páciensek esetén jön szóba.

Revascularisatio

A **percutan transcoronariás angioplastica (PTCA)** és a **coronaria artéria bypass grafting (CABG)** mind a stabil, mind az instabil angina kezelésére használt revascularisációs módszerek, melyeket akkor alkalmaznak ha a tünetek nem reagálnak a gyógyszeres (farmakológiai) terápiára. A PTCA sokkal kevésbé invazív beavatkozás és akkor részesítik előnyben, ha egy vagy két artéria beteg, illetve ha az elváltozások erre alkalmasak. A CABG-t akkor használják ha mind a három fő coronaria artéria beteg (háromérbetegség), ha a bal coronaria főtörzsén van egy jelentős szűkület, ha az elváltozás PTCA-val nem közelíthető meg és ha rossz a balkamra-funkció.

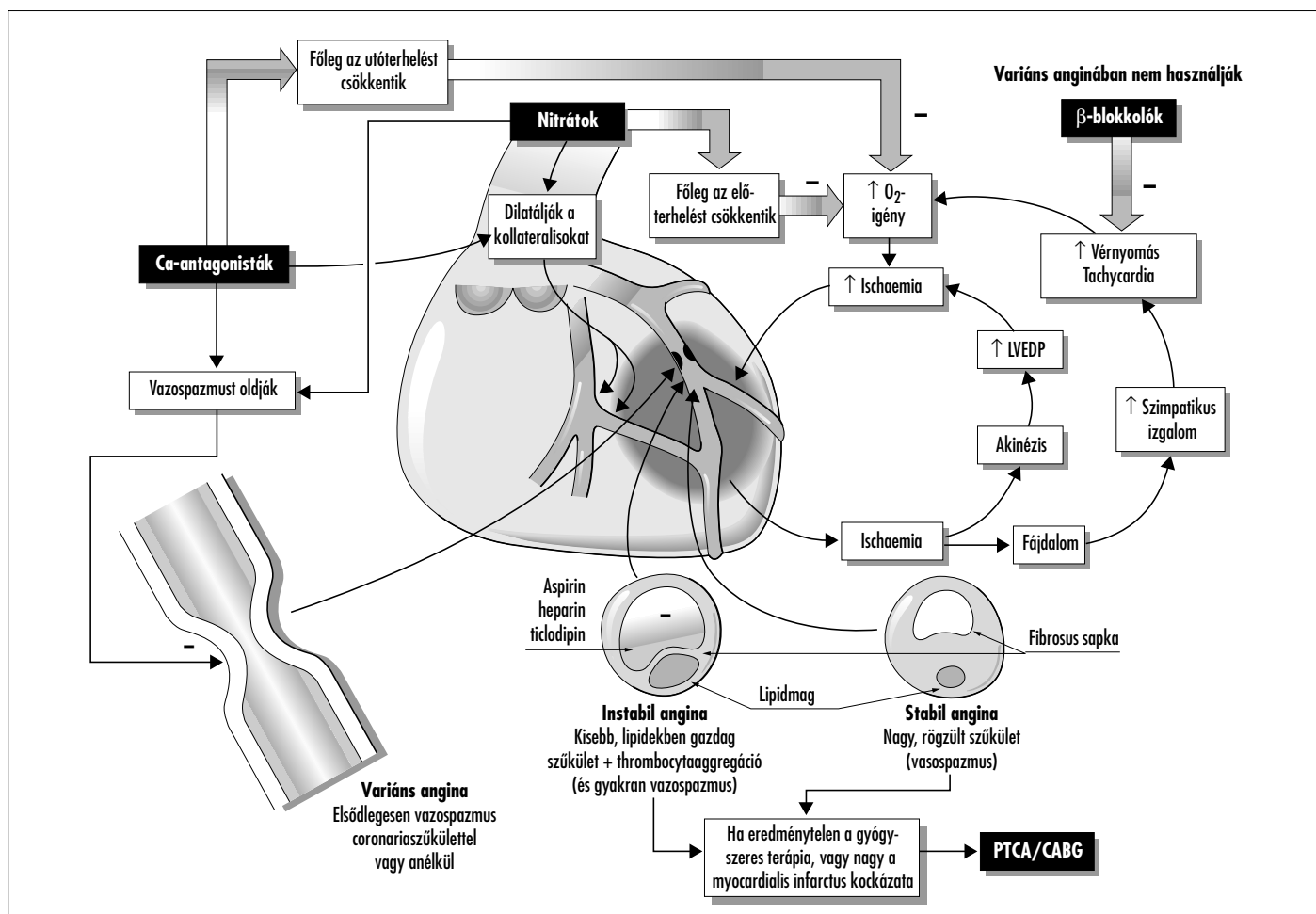
A **CABG** egy sebészeti beavatkozás (38.1 ábra, jobbra lent). Egészséges, nélkülözhető érszakaszokat illesztnek az aorta és stenosisból disztálisan a coronaria közé. Ez a szűkületet megkerülve lehetővé teszi a szív vérellátását. A CABG-hez általában használt vezeték közé tartoznak a **vena saphena** lábból kioperált szakaszai. Ezeknek azonban hosszútávon korlátozott az átjárhatóságuk a korai posztoperatív thrombosis, az első év során kialakuló, simaizom-proliferációval járó intima hyperplasia, és kb. 5-7 év elteltével az atherosclerosis kifejlődése miatt. Ezen okból az artériás graftok, úgymint az **arteria mammaria interna sinistra (LIMA)** napjainkban nagyobb népszerűségnek örvend. Ebben az esetben a LIMA-t nem választják el „szülő” artériájától (a.subclavia), hanem distálisan átvágják és a coronaria artériához illesztik. Az arteria descendens anterior sinistrához beültetett LIMA-grafttal rendelkező betegek hosszútávú túlélése jobb, mint a vena saphena graftot kapott betegeké. Az arteria mammaria interna dextra, az arteria gastroepiploica és a radialis artériák is használhatók az átültetéshez.

A **PTCA** során a vezetődrótot a coronaria artéria lumenén vezetik le. Egy ballonkatétert vezetnek le ezen a dróton, amit a szűkület helyén a lumen átmérőjének növelése érdekében felfújnak (38.1 ábra, alul középen). A betegek 1-2%-a a beavatkozás után akut érelzáródás miatt sürgősségi CABG-t igényel. A PTCA helyén kialakuló **restenosis** a beavatkozást követő 6 hónapon belül a betegek 30%-ában alakul ki az erek azonnali rugalmas visszaugrása és az intimaproliferáció miatt. Napjainkban a **stentek** használata lényegesen javította a rövidtávú eredményességet és csökkentette a restenosisok arányát. A stentek hengeres fémhálózatos csövek, melyeket az angioplasticát követően a ballonos tágítás helyére ültetnek be az artériába. A coronariastentek hatása a hosszútávú túlélésre jelenleg ismeretlen.

A revascularisatio használata

A gyógyszeres terápiával összehasonlítva a CABG javítja a súlyos, háromérbetegségben szenvedő, vagy a bal főtörzsön több, mint 50%-os szűkülettel rendelkező betegek túlélését, különösen akkor, ha a balkamra-funkció csökkent. A gyógyszeres terápiával összehasonlítva a PTCA nem növeli a túlélést. Azonban a PTCA jelentősen javítja az anginás tüneteket, a terhelhetőséget, és a gyógyszeres kezelés igényét is csökkenti. A revascularisatiót PTCA után, összehasonlítva a CABG-vel, gyakrabban kell ismételni.

39. Az angina gyógyszeres kezelése



39.1

Az anginás tüneteket a myocardialis O_2 -igény és -kínálat egyensúlyának helyreállítása megszünteti. **Stabil anginában** a beszűkült coronarián keresztüli véráramlás korlátozott, a terápia főleg az O_2 -igény csökkentését célozza **vazodilatátorokkal** és **β -blokkolókkal**. Ezeket a gyógyszereket instabil anginában is használják, aspirin és heparin hozzáadásával, hogy gátolják a thrombocytáaggregációt és a trombosist. A **variáns angina** terápiája elsődlegesen a coronaria **vazospasmus** megszüntetésére irányul.

Nitrát vazodilatátorok

A nitrát vazodilatátorok közé tartozik a **nitroglycerin** (glicerintrinitrát), az **isosorbid mononitrat**, az **isosorbid dinitrat**, az **erythrol-tetranitrát** és a **pentaerythrol-tetranitrát**. A gyors hatású készítményeket az akut anginás roham megszüntetésére használják, és ha más gyógyszerekkel kombinálják, a megelőzésre is alkalmasak.

A nitrát vazodilatátorok „farmakológiai endothelként” hatnak. Az ér simaizomsejtjeiben a celluláris tiollokkal ($-SH$ csoportok) reagálnak, ezáltal nitritionokat (NO_2^-) szabadítanak fel.

Ezek aztán nitrogén/oxidá redukálódnak, és a guanilciklázt serkentve emelik cGMP-t, ezáltal vazodilatációt okoznak (lásd 23. fejezet). Terápiás dózisban a nitrát vazodilatátorok elsődlegesen a vénákat dilatálják, ez csökkenti a centrális vénás nyomást (előterhelés) és a végdiasztolés kamratérfogatot. Ez mérsékli a myocardium kontrakcióját, falfeszülését és O_2 -igényét. Valamilyen mértékű artériadilatáció is bekövetkezik, csökkentve a teljes perifériás ellenállást (utóterhelést). Ez lehetővé teszi, hogy a bal kamra kisebb verőtérfogattal tartsa fent a perctérfogatot, ezzel csökkentve az O_2 -igényt.

A nitrát vazodilatátorok számos mechanizmussal képesek növelni az ischaemiás myocardium perfúzióját is. Dilatálják a coronariák **kollaterális ereit** (lásd 3. fejezet). A kollaterálisok száma jelentős szűkület esetén növekszik, az ischaemiás területek alternatív perfúzióját biztosítva. A nitrát vazodilatátorok a coronariák vazospazmusát is enyhítik, és a thrombocytá cGMP emelésével segítenek a plakkhoz társuló vérlemezke-aggregáció és thrombosis csökkentésében.

A nitroglycerin és az isosorbid dinitrát sublingualisan alkalmazva percek alatt mérsékli az anginát; ez a beadási mód ki-

kerüli az ezen gyógyszerek orális beadásával összefüggő kifejezett first-pass metabolizmust. Ezek és más nitrát vazodilatátorok lassan felszívódó orális, transdermalis és buccalis formában is adhatók az elhúzó hatás érdekében. A nitrovazodilatátorok folyamatos szedése **toleranciához** vezet, melyet részben a szöveti tiolok kimerülése eredményezhet. A toleranciának a rövid hatású nitrovazodilatátorok esetén nincs következménye. Hosszú hatású készítményeknél a tolerancia olyan adagolási móddal csökkenthető, mely lehetővé teszi az éjszakai alacsony vérszintet. A nitrát vazodilatátorok legfontosabb mellékhatása a fejfájás. Reflexes tachycardia és orthostaticus hypotonia is előfordulhat.

Ca²⁺-csatorna-blokkolók (Ca²⁺-antagonisták)

Ezek a gyógyszerek blokkolják a feszültség függő Ca²⁺-csatornákat, ami lehetővé teszi a depolarizációfüggő Ca²⁺-beáramlást a simaizomsejtekbe és a szívizomsejtekbe is (lásd 11.,12. fejezet). Ez a kölcsönhatás legjobban a *dihydropiridineknél* ismert, melyek közé a **nifedipin**, az **amlodipin** és a **felodipin** tartozik. A dihydropiridinek csatorna iránti affinitása jelentős mértékben megnő, ha a csatorna *inaktivált* állapotú (lásd 10. fejezet). A csatorna inaktiválásának a kevésbé negatív membránpotenciál kedvez (Em). A dihydropiridinek következképpen az ér izmain (Em ~-50) viszonylag szelektív hatásúak, összehasonlítva a szívizommal (Em ~-80). Ez a szelektivitás tovább fokozódik, mert a dihydropiridin által kiváltott vazodilatáció stimulálja a baroreceptor reflexet, legyözve a közvetlen negatív inotrop hatásokat.

A fenilalkilamin **verapamil** elsősorban a *nyitott* állapotban levő csatornához kötődik. A verapamil kötődése ennél fogva kevésbé függ a membránpotenciáltól; és mind a szív, mind az erek Ca²⁺-csatornáit blokkolja. A verapamil következképpen negatív inotrop hatású és rontja az AV csomó átvezetését. A benzothiazepin **diltiazem** közbülső tulajdonságú; terápiás adagban vazodilatátor hatású, de az AV átvezetést is csökkenti, valamint negatív inotrop/chronotrop hatású is.

A Ca²⁺-csatorna-blokkolók főleg arteriás vazodilatációval és az utóterhelés csökkentésével előzik meg az anginát. A coronariák vazospazmusát is megelőzik, ami különösen hasznossá teszi alkalmazásukat variáns anginában. A verapamil és a diltiazem negatív inotrop és chronotrop hatásai is hozzájárulnak hatékonyságukhoz, mivel csökkentik a myocardium O₂ igényét.

A Ca²⁺-csatorna-blokkolók által okozott vasodilatáció hypotensiót, fejfájást és perifériás ödémát (főleg a dihydropiridinek) is okozhat. Másrészről szívhatásai túlzott cardiodepressziót és AV átvezetési blokkot válthatnak ki (főleg a verapamil és a diltiazem). Ezek a gyógyszerek szívelégtelenségben ellenjavalltak, különösen β-blokkolók használata esetén.

β-adrenerg-receptor-blokkolók

Amint azt az ábra szemlélteti, a myocardium ischaemiája circulus vitiosus hoz létre a szimpatikus rendszer ingerlése és a kamrai végdiasztolés nyomás emelése által; mindkét hatás tovább súlyosbítja az ischaemiát és az anginás fájdalmat. A β-blokkolók, melyeket az angina megelőzésére használnak, gátolják ezt a körfolyamatot, ezáltal csökkentve az O₂-igényt. A myocardium kontraktilitásának és falfeszülésének csökkentésével

tovább mérséklük az O₂-igényt. Csökken a nyugalmi és a terhelés alatti szívfrekvencia is. Ez megnöveli a szív diasztolében töltött időtartamát, ez fokozza a bal kamra perfúzióját, ami túlnyomórészt a diasztolé alatt következik be. A β-blokkolók tulajdonságait a 35. fejezetben írtuk le.

Gyógyszerkombinációk

A terápia típusosan a rohamok megszüntetésére alkalmazott rövid hatású nitrát vazodilatátorral indul. Ha elégtelen a hatás, Ca²⁺-antagonisták és β-blokkolók is adhatók megelőzésként. Ha szükséges, ez kiegészíthető hosszú hatású nitrát vazodilatátorokkal. Végül mindezen gyógyszerek együttesen is alkalmazhatók. β-blokkolókat kell adni minden instabil anginában szenvedő betegnek – hacsak nem kontraindikált – mivel csökkentik a myocardialis infarctus rizikóját. β-blokkolót ne adjunk variáns anginában, mert súlyosbíthatják a coronariák vazospazmusát.

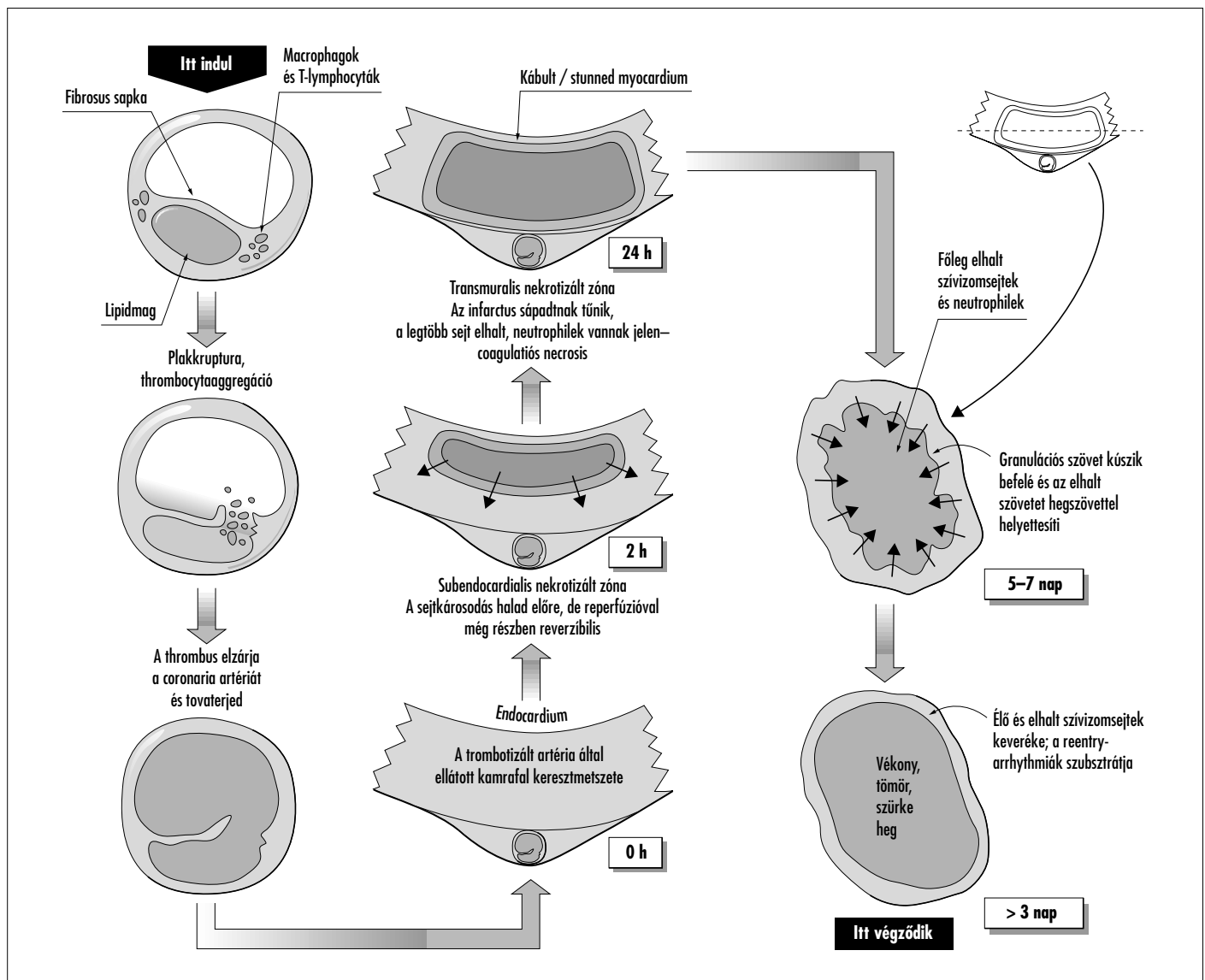
Aspirin

Amint azt a 38 és 40. fejezetben leírtuk, az akut coronaria szindróma kialakulásában a thrombocytaaggregáció és a thrombosis kritikus szerepet játszik. Klinikai vizsgálatok megerősítették, hogy a hosszú távú aspirinkezelés, mely gátolja a vérlemezkéaggregációt, lényegesen csökkenti a myocardialis infarctus és a halálozás kockázatát mind stabil, mind instabil anginás betegekben.

Az aspirin blokkolja a **ciklooxigenázt**, a **prosztanoidokat**, beleértve a **tromboxán A₂** (TXA₂) és a **prosztaciklin** képződéséhez vezető, elágazó reakciósor első enzimét. A thrombocyták által termelt TXA₂ elősegíti a thrombocytaaggregációt. A vérlemezkék aggregációját gátló prosztaciklint az endothelsejtek termelik.

Bár az aspirin mindkét prosztanoid képződését közvetlenül blokkolja, túlnyomó részben, a TXA₂-re hat. Ez a szelektivitás abból ered, hogy az aspirin *irreverzibilisen* gátolja a ciklooxigenázt. Aspirin adását követően mind a prosztaciklin, mind a tromboxán szintje csökken, és csak akkor áll helyre, ha géntranszkripció és -transzláció útján új ciklooxigenáz képződik. Ez a vérlemezkékben nem lehetséges, mert nincs sejtmagjuk (lásd 5. fejezet). A TXA₂ termelése ezért néhány napig, az új thrombocyták képződéséig elnyomva marad. Ellenben az endothelsejtek néhány órán belül képesek új ciklooxigenáz előállítására, lehetővé téve a prosztaciklintermelés gyors helyreállítását. A helyreállási sebesség különbözőségének következtében az aspirinterápia a prosztaciklin/TXA₂ arány hosszantartó emelkedését eredményezi, ezáltal gátolva a thrombocytaaggregációt. Klinikai vizsgálatok is kimutatták, hogy az instabil angina intravénás **heparinnal** történő kezelése csökkenti a myocardialis infarctus rövid távú rizikóját. A heparin és az aspirin kombinálása előnyösebb mint bármelyikük egyedüli alkalmazása, és segít a heparin elhagyását követően kialakuló túlzott alvadékonyság és a rebound angina csökkentésében is. A **ticlopidin**, melyről azt gondolják, hogy a thrombocyta ADP-vel történő aktivációját gátolja, használható az aspirinre mellékhatásokkal reagáló betegeknél. Ez a gyógyszer különösen alkalmas az újonnan beültetett coronariastenteken való thrombusképződés megelőzésére is (lásd 38. fejezet).

40. Az akut myocardialis infarctus kórélettana



40.1

Az **infarctus** az ischaemia okozta szövethalál. Akut **myocardialis infarctus** (MI) akkor alakul ki, ha a lokalizált myocardialis ischaemia egy meghatározott terület **necrosisát** okozza (sejthalál, következményes gyulladással és hegeképződéssel). A MI-t leggyakrabban a coronaria artéria atheroscleroticus elváltozásának megrepedése okozza. Ez az artériát eltömítő thrombus képződéséhez vezet, meggátolva, hogy az ellássa vérrel a szívnek azt a területét, amelynek vérrellátásáért felelős.

A thrombosis szerepe a MI-ban

DeWood és munkatársainak döntő fontosságú tanulmányai kimutatták, hogy a *coronariathrombosis* a MI-t eredményező kritikus esemény. Azoknál a betegeknél, akiknél a tünetek megjelenését követő 4 órán belül – a transmuralis MI-t EKG-

val bizonyították – a koronarográfia 87%-ban mutatta az infarctusnak megfelelő artéria teljes thromboticus elzáródását. A teljes elzáródás gyakorisága a tünetek megjelenését követő 12–24 órán belül a spontán fibrinolízis következtében 65%-ra csökkent. MI-ban elhunyt betegekben friss thrombust is kimutattak az infarctusnak megfelelő artériában, a megrepedt plakk felszínén.

A plakk megrepedésének mechanizmusa és következményei

A megrepedésre hajlamos coronariaplakkok típusosan kicsik és nem obstruktívak, nagy, lipidben gazdag maggal és az azt borító fibrosus sapkával rendelkeznek. Úgy gondolják, hogy a plakkruptura helyén aktivált **macrophagok** és **T-lymphocyták** metalloproteázokat és citokineket szabadítanak fel, melyek a fibro-

sus sapkát gyengítve a véráramlás nyíró erőinek következtében kialakuló beszakadásnak és erodálásnak teszik ki azt.

A plakk megrepedésével felszínre kerül a subendothelialis kollagén, amely a trombocytAADHÉZIÓ, aktiváció, és aggregáció helyszínéül szolgál. Ez a következőket eredményezi:

1. A vérelemzke-aggregációt tovább segítő *tromboxán* A_2 (TXA_2), *fibrinogén*, *5-hidroxi-triptamin* (*5-HT*), *thrombocyta aktiváló faktor* és *ADP* felszabadulását.

2. A véralvadási kaszkád aktiválását, mely fibrinképződéshez, valamint az elzáró thrombus terjedéséhez és stabilizálódásához vezet.

Az endothelium gyakran károsodott a beteg coronaria artéria körüli területeken. Az antitrombotikus faktorok, mint a *trombomodulin* és a *proszta ciklin* következményes hiánya fokozza a thrombusképződést. Ráadásul, számos trombocyta eredetű faktor (pld. TXA_2 , *5-HT*) vazokonstrikciót okozó hajlama fokozódik az endothelium eredetű relaxáló faktorok hiányában. Ez elősegítheti a helyi vazospasmus kifejlődését, mely tovább súlyosbítja a coronaria elzáródást.

A hirtelen halál és az akut coronaria szindróma kezdete **circadián váltakozást** (napi ciklus) mutat, reggel 9 óra körül tetőzik és a mélypontja este 11 óra körül van. A catecholaminok szintjének csúcsa reggel a felkelést követően kb. egy órával van, maximális szintű trombocytaaggregabilitást, értónust, szívfrekvenciát, és vérnyomást eredményezve, amelyek plakkrupturát és thrombotist válthatnak ki. A fokozott fizikai és a szellemi stressz is okozhat MI-t és hirtelen halált, támogatva a catecholaminszintek növekedésének szerepét a MI kórleletében. A krónikus β -adrenerg-receptor blokáD megszünteti a MI diurnális ritmusát.

Közúti balesetben elhunyt fiatal emberek boncolása során a fogékony artériákban gyakran láthatók kis plakkrupturák, azt sugallva, hogy a plakkrepedés nem mindig jár patológiai következményekkel. A plakkruptura okozta coronaria elzáródás és myocardiumsérülés foka valószínűleg a szisztémás catecholaminok szintjétől függ, csakúgy mint helyi tényezőktől, úgymint a plakk elhelyezkedésétől és morfológiájától, a ruptura mélységétől, és kiterjedésétől, és a coronaria vazokonstrikció kiterjedésétől. Az infarctus mérete olyan tényezőktől függ, mint az elzáródás kiterjedése és időtartama, az elzáródás coronariarendszeren belüli elhelyezkedése, a meglévő kollaterális keringés mértéke és a myocardium érintett területének O_2 igénye.

Súlyos és elhúzódó ischaemia a myocardiumfal teljes vastagságára kiterjedő necrosist hoz létre. Az ilyen *transmuralis* infarctus legtöbbször az EKG-n az ST-szakasz elevációját majd patológias Q-hullám kialakulását okozza, melyet **Q-hullámú MI-nak** (lásd 40.1 ábra) neveznek. Kevésbé súlyos és elhúzódó ischaemia keletkezhet ha:

- 1.** A coronaria elzáródását spontán reperfüzió követi.
- 2.** Az infarctussal kapcsolatban álló artéria nem záródott el teljesen.
- 3.** Az elzáródás teljes, de egy meglévő kollaterális vérellátás megelőzi a teljes ischaemiát. Ez olyan necrotikus zónát eredményez, mely főleg a subendocardiumra szorítkozik, típusosan **non Q-hullámú (nem transmuralis) MI-t** okozva, azaz az infarktust Q-hullám kialakulása nem kíséri. Az EKG-n rendszerint az ST-szakasz depressziója figyelhető meg.

Az infarctus evolúciója

A myocardiumnak mind az infarctuson átesett, mind az érintetlen területei a coronaria thrombotist követő órák, napok, hetek alatt fokozatos változáson mennek keresztül. Ez a postinfarctusos myocardialis evolúciós folyamat jellegzetes komplikációkhoz vezet, a kezdeti eseményt követő, előre megjósolható időpontokban (lásd 41. fejezet).

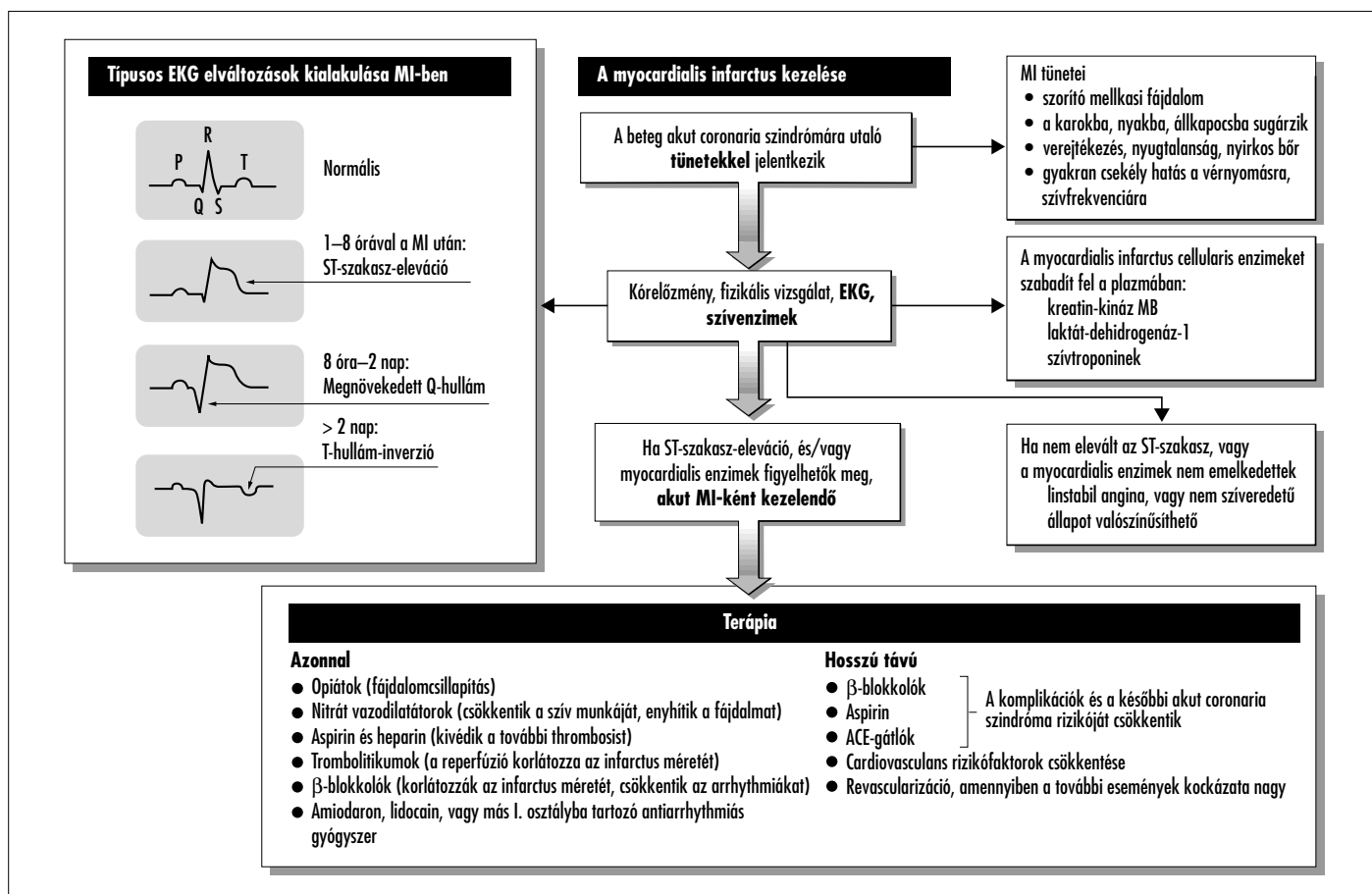
Az ischaemia az érintett myocardium kontraktilitásának azonnali elvesztését okozza. A necrosis az ischaemiára leginkább hajlamos subendocardiumban kezdődik (lásd 37. fejezet), kb. 15-30 perccel a coronaria elzáródását követően. A necrotikus terület az elkövetkező 3-6 órában kifelé, az epicardium felé növekszik, végül az egész kamrafalra kiterjed. Néhány területen (általában az infarctus szélén) a myocardium **kábult** (reverzibilis károsodás), mely végül is a vérellátás helyreállásakor magához tér. A megmaradt életképes myocardium kontraktilitása növekszik, a folyamatot **hyperkinesisnek** nevezik.

Az infarctuson belül a sejtek szövettani és makroszkópos változásokon mennek keresztül. Bár az infarcerálódott szövet makroszkópos változásai a sejthalált követően még legalább 6 órán belül nem láthatók, a sejtbiokémia és az ultrastruktúra 20 percen belül már kezd rendellenességeket mutatni. A sejtkárosodás progresszív, kb. 12 óra elteltével mindinkább visszafordíthatatlanná válik. Ez az időszak ennél fogva az alkalmas időablakot biztosítja, mialatt a trombolízis és a reperfüzió megmentheti az infarctus egy részét (lásd 41. fejezet).

A sejthalált követő 4-12 óra között kezdődik az infarctust szenvedett myocardium **coagulációs necrosisa**, melyet a sejtduzzadás, az organelumok lebomlása és fehérjedenaturáció jellemez. Kb. 18 óra múlva **neutrophilek** (phagocyta leukocyták) lépnek az infarctus területére. Kb. 5 nap múlva számuk eléri a csúcst, majd hanyatlak. 3-4 nap múlva **granulációs szövet** jelenik meg az infarctus területének szélén. Ez **macrophagokból, fibroblastokból** áll, amelyek a heg és az **új kapillárisok** alapjául szolgálnak. Az infarctuson átesett myocardium a 4.-7. nap között különösen lágy, ezért maximálisan hajlamos a megrepedésre. Ez rendszerint fatális, az első két hétben bármikor bekövetkezhet, és a MI halálozás kb. 10%-áért felelős. Amint a granulációs szövet több hét alatt befelé, az infarctus centruma felé terjed, a necroticus szövetet elárasztják és megemésztik a macrophagok. Ezt követően a kötőszövet (heg) növekedésével és a kapillárisok csökkenésével a granulációs szövet fokozatosan érik. 2-3 hónap múlva ez a folyamat lezárul, hátrahagyva a kamrafal nem kontraktilis területét, mely elvékonyodott, tömött és sápadtszürkés.

Az **infarctus expanziója**, az infarcerálódott fal megnyúlása és elvékonyodása már a MI-t követő első napon belül is bekövetkezhet. Néhány hónap alatt nemcsak az infarctus területe, hanem az egészséges myocardium is fokozatosan kitágul. A **kamrai remodelling** folyamatát a végdiasztolés falfeszülés növekedése okozza. Az infarctus expanziója a beteget a kongesztív szív-elégtelenség, kamrai arrhythmiai és a szabadfali ruptura valódi veszélyének teszi ki. Az infarctus expanzióját elősegítő tényezők közé tartozik a transmuralis infarctus, az anterior lokalizáció, az infarcerálódott terület artériájának 100%-os elzáródása és a nagy kiterjedésű szívinfarctus.

41. Az akut myocardialis infarctus klinikuma



41.1

Tünetek és jelek

A betegek szorító, retrosternalis mellkasi fájdalommal jelentkeznek, mely kisugározhat a karokba, az állkapocsba vagy a nyakba. A fájdalom > 30 percig tart és nitroglycerinre nem szűnik. A beteg gyakran verejtékezik, bőre hideg és nyirkos. Gyakori a hányinger vagy a hányás, a nyugtalanság, a szorongás. Néhány egyénben atípusosan jelentkeznek, tünetek nélkül (**néma infarctus**, leggyakrabban cukorbetegekben), vagy szokatlan elhelyezkedésű fájdalommal, syncopéval vagy perifériás embolisatióval. A pulzus tachycardnak vagy bradycardnak mutatkozhat. A vérnyomás általában normális. A hypotonia (szisztolés nyomás <90 Hgmm), és a szervek nyilvánvaló hipoperfüziója előre jelezheti a **cardiogen shockot** (lásd 30. fejezet). A cardiovascularis rendszer egyéb vizsgálati eredményei meglepően normálisak lehetnek, de hallgatózással harmadik vagy negyedik hang, ill. szisztolés zörej hallható.

Szövődmények

Nagy infarctusoknál (a bal kamra (BK) >20-25%-a) a pumpafunkció gyengülése **szívelégtelenséget** okozhat. A BK > 40%-át érintő infarctus cardiogen shockot okoz. A BK szabad falának **rupturája** (lásd 40. fejezet) majdnem mindig fatális. A kamrai

septum megrepedése a két kamra között shuntot okoz. A papilláris izom rupturája súlyos **mitralis regurgitációt** okoz. Az akut szakban megjelenő **arhythmikiák** közé tartoznak az ectopiás kamrai ütések, a kamrai tachycardia és a kamrafibrilláció. A supraventricularis arhythmikiák közé a pitvari ectopiák, a pitvari flutter és a pitvarfibrilláció tartozik. Bradyarhythmikiák is gyakoriak, beleértve a sinus-bradycardiát, valamint az első-, második- és harmadfokú AV-blokkot. Veszélyes szövődmény az **infarctus expanziója** (lásd 40. fejezet).

Vizsgálatok

Az akut MI-sal összefüggő EKG-elváltozások az infarctus helyét, kiterjedését és vastagságát (Q-hullámú vagy non-Q-hullámú) jelzik. Transmurális MI-ban típusosan kialakul az ST-elevatio, a patológiás Q-hullám és a T-hullám inverziója, amint azt a 41.1 ábra szemlélteti. Bizonyos szívizomsejt-eredetű enzimek plazmakoncentrációjának több, mint kétszeres emelkedése jelzi a bekövetkezett myocardialis necrosist. Ezek közé tartozik a **kreatin-kináz MB (CK-MB)** és a **laktát-dehidrogenáz-1 (LDH₁)**. Legszenzitívebb a **szíveredetű troponin T** és **I**. A CK-MB szintjének emelkedése 4–8 órán belül megkezdődik, csúcsa 24 óránál van és 2–3 nap alatt normalizálódik. Az LDH₁ szintjének emelkedése 24–48

óránál kezdődik, csúcsát a 3–6. napon éri el, a normális szintre 8–14 nap alatt tér vissza. A szíveredetű troponinok 4–8 órán belül emelkednek, és 4–7 napig emelkedett szinten maradnak.

Kezelés

Azonnali terápia

MI-ra gyanús betegek felvételekor 12 elvezetéses EKG-t kell készíteni, majd rövid, célzott körelőzmény-felvétel és fizikális vizsgálat mellett ágynyugalmat és oxigént kell biztosítani. Minden MI-ra gyanús betegnek **aspirint** kell kapnia a további thrombocytáaggregáció megakadályozása érdekében. **Opiátok** általánosan használatosak fájdalomcsillapításra. A **nitrát vazodilatátorok** segíthetnek a szív munkájának csökkentésében és a fájdalom enyhítésében. **β-blokkolók** alkalmazandók, hacsak nem kontraindikáltak. Két egymással összefüggő elvezetésben több, mint 1 mm-es ST-elevációval (Q-hullámú MI-t jelez), vagy új bal Tawara-szár-blokkal rendelkező betegeknél **trombolízist** kell végezni.

Későbbi terápia

Az aspirinnal, β-blokkolókkal és **ACE-inhibitorokkal** végzett hosszútávú kezelés csökkenti mind a MI szövődményeit, mind az infarctus rizikóját. Létfonosságú a dohányzás elhagyása, a hipertonia és a diabetes kezelése, valamint a lipidcsökkentés HMG-KoA-reduktáz gátlók (33. fejezet) alkalmazásával. A post-infarctusos anginás betegekben nagy a későbbi cardialis események kockázata, ezért korai revascularisatio szükséges. A kórházból való elbocsájtás előtt a betegeknél át kell esniük a terheléses stressz-teszt vizsgálaton. Ha ez a további események nagy kockázatát jelzi angiográfia és revascularizáció szükséges.

Trombolitikus szerek

A **trombolízis** az infarctussal összefüggő coronaria artériát elzáró véralvadék feloldása. Ez az infarcerálódott terület reperfúziójához vezet. A reperfúzió korlátozza az infarctus méretét és csökkenti a későbbi szövődményeket, úgymint az infarctus expansióját, az arrhythmákat és a szívelégtelenséget. Klinikai vizsgálatok kimutatták, hogy a trombolitikus szerek kb. 25%-kal csökkentik a halálozást MI-ban, ha az EKG-n ST eleváció vagy bal Tawara-szár-blokkot látszik. Azonban az ST-eleváció nélküli betegeknél (non-Q-hullámú MI-t jelez) nem származik előnyük a trombolízisből. Kritikus, hogy a trombolízis a lehető leggyorsabban kezdődjék el. Bár szignifikánsan csökken a rövidtávú mortalitás, ha a trombolízist a nyilvánvaló tünetek megjelenését követő 12 órán belül elvégzik, a legnagyobb hasznot a 3 órán belül elindított terápia eredményezi. A trombolízis legfőbb rizikója a vérzés, különösen az agyvérzés (stroke). A trombolitikus terápia kontraindikációi közé tartozik a korábbi stroke, az aktív, vérző ulcus és a friss műtét.

A trombolitikus (fibrinolitikus) szerek a **fibrinolízis**, a véralvadékok összetartó fibrinszálak feloldásának (fragmentációjának) előidézésével hatnak. A fibrinolízis normálisan akkor következik be, ha az inaktív előenzim, a **plazminogén**, az endogén endothelium eredetű **szöveti plazminogénaktivátor (t-PA)** hatására, aktív fibrinolitikus enzimmé, **plazminná** alakul át. A plazmin a fibrinogént, valamint az V. és VIII. koagulációs faktort is inaktiválja.

A **sztreptokináz (SK)** egy bakteriális fehérje, mely mindaddig inaktív, míg meg nem köt egy plazminogénmolekulát. Ez a komplex azután más plazminogéneket hasít, ezáltal plazmint termel. Az SK plazma clearance ideje 15–25 perc. Ez mind a plazma, mind az alvadék plazminogénjét aktiválja, így vérzést okozhat. A sztreptokináz csak egyszer alkalmazható, mert antitest-termelődést válthat ki, amely jelentős allergiás reakciót okozhat. A **t-PA-t** (altepláz) nagyüzemileg rekombináns DNS-technikával állítják elő. A t-PA a fibrinhez kötődik, így nagyobb hatást fejt ki az alvadékhoz kapcsolódó plazminogénre, mint a plazma plazminogénjére. A t-PA 4–8 percen belül kiürül a plazmából, és nincs antigén hatása. Az **u-PA** (urokináz) egy másik endogén plazminogén aktivátor, melynek tulajdonságai hasonlítanak a t-PA tulajdonságaira. Az **anisztrepláz (APSAC)** az emberi plazminogén és a SK által alkotott komplex, melyet a sztreptokinázhoz adott anisoil csoporttal inaktiválnak. Ez a csoport a plazmában lassan eltűnik, ezáltal szabadabbá téve a SK-t a plazminogén aktiválásához. A SK-hoz hasonlóan az APSAC is antigénként viselkedik és allergiás reakciót okozhat. Az APSAC-nak hosszú, 50–90 perc a plazma clearance ideje.

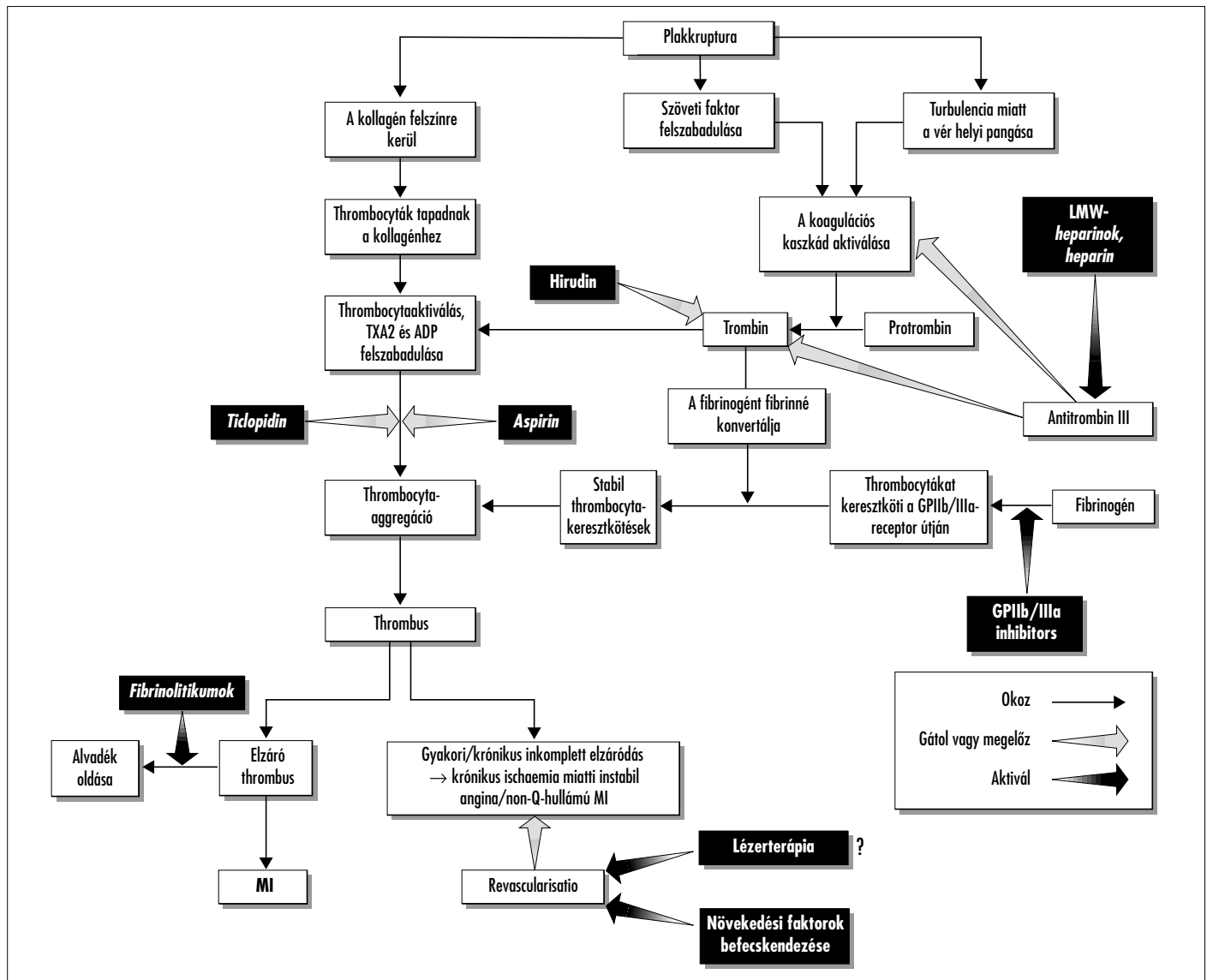
A myocardialis infarctusban használt egyéb gyógyszerek

Thrombocytagátló és **antikoaguláns** terápiát alkalmaznak a MI-t követően a további thrombocytáaggregáció és az infarctussal összefüggő artéria rethrombosisának megelőzésére. Az **aspirin** gátolja a thrombocytáaggregációt (lásd 39. fejezet). A randomizált Infarct Survival (ISIS-II) vizsgálat a placebóval szemben a napi 160 mg aspirint szedő betegeknél a 35 napos halálozás 23%-os csökkenését mutatta ki. A SK-zal kombinált aspirin a placebóval összehasonlítva *szinergikus haszonnal* bír (42%-os csökkenés). Minden betegnek napi 160–325 mg aspirint kell adni az érelzáródás és az infarctus megelőzésére. Mivel a t-PA fibrinspecifitása nagyobb, ugyanakkor félélet-ideje rövidebb, mint a SK-nak, e szer használatakor 48–72 órán keresztül intravénás heparint kell adni. Minden infarctuson átessett betegnek, hacsak nem kontraindikált, subcutan, kisdózisú heparint kell adni a mélyvénás thrombosis és a tüdőembolia megelőzésére.

A **β-blokkolók** több szempontból is hasznosak MI-ban. A szívfrekvencia csökkentésével mérséklék az oxigénigényt és csökkentik a kamrai falfeszülést. A β-blokkolók ezáltal akutan adva mérséklék az ischaemiát és az infarctus méretét. A visszatérő ischaemiát, a szabad fal rupturájának esélyét is csökkentik és elnyomják az arrhythmákat (lásd 39., 46. fejezet). A hosszú távú, orális β-blokád kb. 25%-kal csökkenti a halálozást, a visszatérő MI-t és a hirtelen halált.

Az **ACE-gátlók** mérséklék az utóterhelést és a kamrai falfeszülést, valamint javítják az ejekciós frakciót. Az ACE gátlása növeli a bradikininszintet, ami javíthatja az endothelium működését és korlátozza a coronariaspasmust. Az ACE-gátlók a kamrai remodelinget és az infarctus expansióját is korlátozzák (lásd 40. fejezet), ezáltal csökkentve a halálozást, valamint a kongesztív szívelégtelenség és a visszatérő infarctusok incidenciáját. Kontraindikáció hiányában az ACE-gátló-kezelést az első 24 órán belül belül szükséges elkezdeni. Csökkent bal-kamra-funkció esetén nem 6 hetes, hanem hosszú távú kezelés szükséges.

42. A koszorúér-betegség kezelésének modern szemlélete



42.1

Az akut coronaria szindrómákat, úgymint az instabil anginát és a non-Q-hullámú infarctust típusosan a thrombocyták aktiválásával és thrombosisal járó plakkruptura okozza (lásd 38., 40. fejezet). Kimutatták, hogy az aspirinterápia csökkenti a visszatérő MI rizikóját és a halálózást az akut coronaria szindrómában szenvedő betegekben. Az aspirin mindamellettt egy viszonylag gyenge thrombocytáaggregációt gátló szer. Jóllehet blokkolja a ciklooxigenáz-függő thrombocytáaggregációt, de nem gátolja az egyéb mediátorok, mint az ADP, a kollagén és az alacsony trombin-koncentráció által kiváltott thrombocytáaggregációt. Az aspirintől és a heparintól eltérően a konvencionális fibrinolitikumok csekély értékűnek mutatkoznak instabil anginában. Például a Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) IIIb tanulmánya úgy találta, hogy az aspirin és heparin trombolitikus terápiával

történő kiegészítése nem csökkenti a rövid távú mortalitást és növeli a MI elszívésének kockázatát instabil anginás betegekben. A megnövekedett rizikót a terápia okozta thrombocytáaktiválás magyarázhatja. Következésképpen újabb, egyéb anti-trombotikus mechanizmusokat célzó anyagok értékelése jelenleg is folyamatban van.

Glikoprotein IIb/IIIa-inhibitorok

A thrombocytáaggregáció végső közös útja a fibrinogén kötődése az aktivált thrombocytareceptorhoz, a **glikoprotein (GP) IIb/IIIa**-hoz. Ebből a receptorból van a legtöbb a thrombocyták felszínén, és ha aktiválódik, mohón köti a fibrinogént, ami kereszkötéseket létesít a thrombocyták között, aggregációhoz vezetve. Hatékony thrombocytáaggregációt gátlókat fejlesztettek ki, melyek

vagy kompetitív módon gátolják a GPIIb/IIIa-receptorokat, vagy monoklonális antitestként kötődnek a receptorhoz és megelőzik a thrombocytáaggregációt.

Újabb klinikai vizsgálatok értékelték a GPIIb/IIIa-antagonistákat, melyek közé a **tirofiban**, az **eptifibatid** és az **abciximab** tartozik. Instabil angina vagy friss MI miatt szükségessé váló, magas rizikójú angioplasticán átesett betegeknek az aspirin és heparin mellé adott GPIIb/IIIa-blokád jelentősen csökkentette a rövidtávú halálozás, a MI és a makacs tünetek miatt sürgőssé váló revascularisatio rizikóját. Ezek a szerek jól tolerálhatók, és a plácébóval kezelt betegekkel összehasonlítva nem emelkedett szignifikánsan a nagyobb vérzés rizikója. Ennek az általánosan elfogadott terápiának egyik korlátja, hogy csak intravénás infúzió formájában alkalmazható. Folyamatban levő vizsgálatok értékelik az akut coronaria szindrómás betegek oralis GPIIb/IIIa-gátlókkal végzett hosszabb időtartamú kezelését.

A trombin gátlásának új megközelítése: felülmúlható-e a heparin?

Az akut coronaria szindrómás betegeknek gyakran mutatható ki hiperkoagulabilitás (lásd 7. fejezet). Az intravénás heparinnal végzett antikoaguláns terápia bizonyítottan csökkenti a MI kialakulásának veszélyét instabil anginában szenvedő betegekben. A hagyományos, nem frakcionált heparin 3 és 40 kDa közötti molekulásúlyú mukopoliszacharid-molekulák keveréke. A heparin az antitrombin III, a trombint és a Xa, IXa, XIa, és XIIa alvadási faktorokat inaktíváló, természetesen előforduló plazmafehérje aktiválásával gátolja az alvadást. A heparinnak azonban antikoagulánsként különféle hátrányai vannak. Először, nem hat az alvadékhoz kötődő trombin, vagy Xa-faktor aktivitására. Másodsor, instabil anginás betegek körében végzett tanulmányok kimutatták, hogy a heparin adásának felfüggesztését követően rebound klinikai események, mint MI és refrakter angina jelentkeztek. Ez valószínűleg a hiperkoagulabilitás visszatérésének tulajdonítható. Harmadszor, a nem frakcionált heparint a thrombocytafaktor-4 inaktíválja. Fehérjekötődése változó, mely a heparin adagolásának nagy változékonyságát eredményezi mind a betegben, mind a betegek között. Végül, a heparinnal kezelt betegek 5–15%-ában **thrombocytopenia** alakul ki.

Az **alacsony molekulásúlyú heparinok** (LMWH) közé tartozik az **enoxaparin**, a **dalteparin**, a **nadroparin**, a **reviparin**, a **tinzaparin** és az **ardeparin**. A LMWH molekulásúlya csak egyharmada a standard, nem frakcionált heparinéknak, és az eredeti molekulához képest különféle előnyös hatásokkal rendelkeznek. Ezek az anyagok minimális mértékben kötődnek plazmafehérjékhez, a thrombocytafaktor-4 nem inaktíválja őket, és plazma féléletidejük hosszabb. Ezen tulajdonságok előrelátható dózis–válasz összefüggést eredményeznek. A LMWH nagyobb fokban gátolja a Xa-faktort, mint a trombint. Ennek az az előnye, hogy lehetővé teszi az antikoagulációt az aktivált parciális tromboplastin idő (aPTI) megnyújtása nélkül. Az aPTI az antikoaguláció egyik mutatója, melyet növel a heparin. Mivel a heparinkészítmények heterogének, a heparindózis beállítása minden egyes betegnél az aPTI mérésével történik. Ez nem szükséges LMWH alkalmazása esetén. Ezeket a gyógyszereket subcu-

tan fecskendezik be, és potenciálisan analgés kezelésként is alkalmazhatók. Végül, a LMWH alkalmazása esetén, a heparinnal összevetve, kisebb a thrombocytopenia rizikója.

Az Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events vizsgálat az instabil angina, vagy non-Q-hullámú MI miatt kórházba utalt betegeknek összehasonlította az enoxaparint a nem frakcionált heparinnal. Minden beteg kapott aspirint. A halálozás, a MI és a visszatérő angina, mint közös elsődleges végpont a 14. napon szignifikánsan, 16%-kal csökkent az enoxaparinra randomizált betegekben. Folyamatban levő vizsgálatok határozzák meg a hosszú távú LMWH terápia tolerálhatóságát és további előnyeit.

A **hirudin** egy 65 aminosavból álló fehérje, melyet eredetileg az orvosi piócában, a *Hirudo medicinalis*-ban fedeztek fel, de napjainkban már rekombináns DNS-technikával állítanak elő. A heparintól eltérően a hirudin közvetlenül gátolja a trombint. Az alvadékhoz kötött trombinra hat, és kiegyensúlyozott antikoagulációt eredményez. A Global Use of Strategies to Open Occluded Arteries (GUSTO) IIB vizsgálat összehasonlította a mellkasi fájdalommal és akut coronaria szindrómával 12 órán belül kórházba kerülő betegek 72 órás heparin- vagy hirudinkezelését. Minden beteg kapott aspirint is. A tanulmány elsődleges végpontja, hogy a heparinnal kezelt betegek 9,8%-ában, míg a hirudinnal kezelt betegek 8,9%-ában következett be 30 napon belül halálozás vagy nem fatális MI. Ez az eredmény a statisztikai szignifikancia határán volt, és további hasonló vizsgálatra sarkallt, mely jelenleg is folyamatban van.

A revascularisatio új megközelítései

A **transmyocardialis lézeres revascularisatio** a lézer felhasználásával az ischaemiás myocardiumfalán, 20–40 vékony csatorna kifúrását jelenti. A csatornák epicardialis végükön gyógyulnak, egyébként nyitva maradnak. Ezt a kísérleti technikát a hagyományos revascularisatio alkalmatlan, visszatérő anginában szenvedő betegekben alkalmazták, és a legtöbb esetben a tünetek enyhülését észlelték. A hatásmechanizmus pontosan nem ismert, talán az új erek növekedését (angiogenezis) stimulálja. Az **angiogenikus génterápia** az angiogenezis előidézésének újszerű megközelítése. Kutatók kritikus alsó végtagi ischaemiában szenvedő betegeket (akiknél a lábszárak ischaemiája nyugalmi fájdalmat és/vagy ulcerációt eredményezett) kezeltek bakteriális plazmid-DNS intramuscularis befecskendezésével, amelybe az emberi **vascularis endothelialis növekedési faktor** génjét illesztették be. Ez az endothelsejtekre **mitogén** (növekedést serkentő) hatású, és ezekben a betegekben az alsó végtag perfúziójának javulását eredményezte. Egy friss beszámolóban a kutatók a betegek coronaria artéria bypass műtete alatt az ischaemiás myocardiumba befecskendezett **humán bázikus fibroblastnövekedési faktorról** idéztek elő érújdonképződést. Az utánkövető angiogramok az injekció helye körül új erek növekedését mutatták. Ez a feltűnésteltető munka, azaz angiogenezis előidézése az ischaemiás myocardiumban, számos új, jelenleg folyamatban lévő, súlyos koszorúérbetegségben szenvedő betegek körében végzett vizsgálatot eredményezett.

Szívelégtelenségben a szív képtelen a szöveti perfúzióknak megfelelő perctérfogat biztosítására, vagy azt csak emelkedett töltőnyomással képes biztosítani. Kezdetben az alkalmazkodási mechanizmusok kompenzálhatnak és így fenntarthatják a nyugalmi perctérfogatot, azonban terhelés alatt nem elégségesek a perctérfogat kellő emeléséhez. A kompenzáló mechanizmusok ellenére a szív működés végül csökken és súlyos szívelégtelenség alakul ki (**dekompenzált szívelégtelenség**). A szívelégtelenséget más akut betegség vagy stressz is kiválthatja.

A **szisztolés szívelégtelenség** a szisztolés működés ejekciót gyengítő zavara, míg a **diasztolés elégtelenség** a kamratelődés zavara. A szisztolés és a diasztolés elégtelenség gyakran együttesen áll fenn, főleg **ischaemiás szívbetegségben**.

A szívelégtelenség klinikai megjelenési formái

A betegek általában dyspnoésak (nehézlégzés), mely kezdetben csak terhelés alatt jelentkezik, gyengeségtől, fáradtságtól és **perifériás ödémától** (folyadékretenció a szövetekben, lásd 20. fejezet) szenvednek. A szív és a máj megnagyobbodott, az emelkedett vénás nyomás miatt a jugularis vénák tágak. Az **ejekciós frakció** (az EDV egy szívverés alatt kibocsájtott része) a szívelégtelenség kifejlődésének korai szakaszában már csökken.

A krónikus szívelégtelenség kórélettana

Sokféle állapot vezethet szívelégtelenséghez (lásd 43.1 ábra, jobbra lent). A leggyakoribb ok az **ischaemiás szívbetegség** miatti szívizom- (**myocardium**) diszfunkció. A myocardium igényének nem megfelelő coronariás véráramlás és oxigén szállítás működési zavarhoz vezet. A feszülés bármely fokán kifejlődő erő csökkent (**kontraktilitás**, lásd 14. fejezet) és a kamra-funkciós görbe süllyed (43.1a ábra). A megfelelő nyugalmi perctérfogat csak megnövelt végdiasztolés nyomással (EDP) tartható fenn (1). Terhelés alatt a működési görbe sosem éri el a kívánt perctérfogatot (2); a kontraktilitás növekedése csekély mértékű, mert a szimpatikus tónus már eleve magas (lásd lejjebb). Súlyosabb szívelégtelenségben a normális nyugalmi perctérfogat még az EDP tekintélyes emelésével sem érhető el (3).

Balszívfél-elégtelenség

Az ischaemiás szívbetegség leggyakrabban a bal kamrát érinti. Balszívfél-elégtelenségben a csökkent perctérfogat megnövekedett bal kamrai EDP-hez és pulmonalis vénás nyomásfokozódáshoz vezet (43.1b ábra, 1. oszlop). Ez **pulmonalis vérbőséget**, a tüdő interstitiumában és a pleuraürökben folyadékfelhalmozódást (**pleuralis effúzió**), és így **dyspnoét** eredményez. A dyspnoe kialakulhat fekvéskor (**orthopnoe**), vagy éjszaka (**paroxysmalis dyspnoe**), amikor a testfolyadékok újraeloszlása lehetővé teszi a tüdőben történő folyadék felhalmozódást. Ha a pangás súlyos, a folyadék belép az alveolusokba (**tüdőödéma**), ez kifejezett dyspnoét okoz, és a gázcsere csökkentésével „vízbe fojthatja” a beteget. Tüdőödémában a betegnek mindig súlyos nehézlégzése van és hypoxaemiás, valamint ritkán rózsaszín hab jelenik meg az ajkain.

Jobbszívfél-elégtelenség

A jobbszívfél-elégtelenség krónikus tüdőbetegségekben (**cor pulmonale**), tüdőembóliában vagy a jobb szívfél billentyűinek megbetegedésekor alakul ki. A centrális vénás nyomás (CVP) jelentősen megnövekedett, melynek a **jugularis vénák kitágulása**, a **szív megnagyobbodása**, **perifériás ödéma**, folyadékfelhalmozódás a peritoneumban (**ascites**), **nyomásérzékeny megnagyobbodott máj (hepatomegalia)** a következménye. Fennjá-

ró betegeken a bokák **ujjbenyomást megtartó ödémája** látható (ujjal történő benyomást követően ottmarad a mélyedés), mely fekvésre mérséklődik.

Congestív szívelégtelenség (43.1b ábra, 1. oszlop)

A balszívfél-elégtelenség következményes jobbszívfél-elégtelenséget okozhat a pulmonalis nyomás jelentős növelése által. A jobb kamra kezdetben az emelkedett utóterhelés ellenében **hypertrofizál**, de végül a nyomásterhelés hatására elégtelenné válik. Ez **congestív szívelégtelenségként** ismert.

Kompenzáló mechanizmusok: „a jó, a rossz és a csúf”

Az alkalmazkodási mechanizmusok kezdetben kompenzálhatják a csökkent funkciót, de ha tartósan fentmaradnak, általában károsak. Mindegyik növeli a szív munkáját és ezáltal az oxigénigényt, mely ischaemiás szívbetegségben természetesen ártalmas.

Starling törvénye

A myocardium erejének csökkenése, vagy az utóterhelés növekedése az **ejekciós frakció csökkenését** eredményezi. Ezáltal a szisztolé végén több vér marad a kamrában, az EDV növekedéséhez vezetve. A kamrafunkciós görbe jobbra tolódik, és az erő **Starling törvényének** megfelelően nő (43.1a ábra; 43.1b ábra, 2. oszlop; lásd 14. fejezet).

Szívdilatáció

A jelentősen megnövekedett EDV **szívdilatációt** okoz. Csökkent funkcióval társulva **dilatatív cardiomyopathiának** nevezik. **Laplace törvényét** alkalmazva, a dilatáció csökkenti a szív **teljesítményét**. Ennek alapján a nyomás arányos a falfeszüléssel (azaz izomerő) és a lumen sugarának hányadosával. A nagymértékben kitágult szívnek a normális nyomás kifejtéséhez erősebben kell összehúzódnia.

Neurohumoralis rendszerek

Az alacsony vérnyomás kiváltja a **baroreceptor reflexet**, és stimulálja a szimpatikus idegrendszert (43.1b ábra, 3. oszlop; lásd 27. fejezet). Ez növeli a szívfrekvenciát (**tachycardia**) és a kontraktilitást, valamint javítja a perctérfogatot (lásd 11., 14. fejezet). A szimpatikus aktiváció vazokonstriktiót is okoz, emelve a teljes perifériás ellenállást (TPR) és segítve a vérnyomás fenntartását. Ez azonban növeli az utóterhelést, és a vázizom, valamint a zsigeri keringés átrendeződése izomgyengeséghez, fáradtságához, csökkent veseműködéshez és súlyos esetben vesebetegekhez vezet. Ezek a hatások a betegség későbbi szakaszában korlátozottak lehetnek, mert csökken a β -adrenerg receptorok sűrűsége, és mérséklődik a noradrenalin iránti érzékenység.

A veseartériák vazokonstriktója (43.1b ábra, 4 oszlop)

Ez csökkenti a filtrációt és a vizelettermelést, valamint renin felszabadulást okoz. A renin hatására keletkezik a még inaktív **angiotenzin I**, ami a tüdőben **angiotenzin II**-vé, egy hatékony vazokonstriktorrá alakul, mely a szimpatikus aktivitást is fokozza. Az angiotenzin II növeli a mellékvesék **aldoszteron** elválasztását, mely fokozza a vese Na^+ -reabszorpcióját. A következményes folyadékretenció emeli a vértérfogatot és a CVP-t. Emelkedett a **vazopresszin** (antidiuretikus hormon) is, ez további vízretencióhoz vezet. A megnövekedett CVP a szívelégtelenség sok tünetének alapját képezi (pl. **perifériás ödéma** és **dyspnoe**).

Myocardiumhypertrophia

A kamrafal feszülésének hosszantartó emelkedése a szívizomsejtek megnagyobbodását, és az izomtömeg növekedését (**myocardiumhypertrophia**) okozza. Bár a hypertrophia növeli a kamra erejét, a **compliance-t** (rugalmasság) azonban csökkenti, amit a megnövekedett kollagéntartalom tovább csökkent. A kamrák ezáltal az EDP emelkedésekor kevésbé tágulnak, így csökkentik Starling törvényének hatékonyságát. A hypertrophiához társul a szabályozó fehérjék (**troponin, tropomiozin, miozinkönnyűlánc**) magzati izotípusok irányába történő eltolódása, mely csökkentheti az összehúzódás sebességét és a kontraktilitást (43.1c ábra).

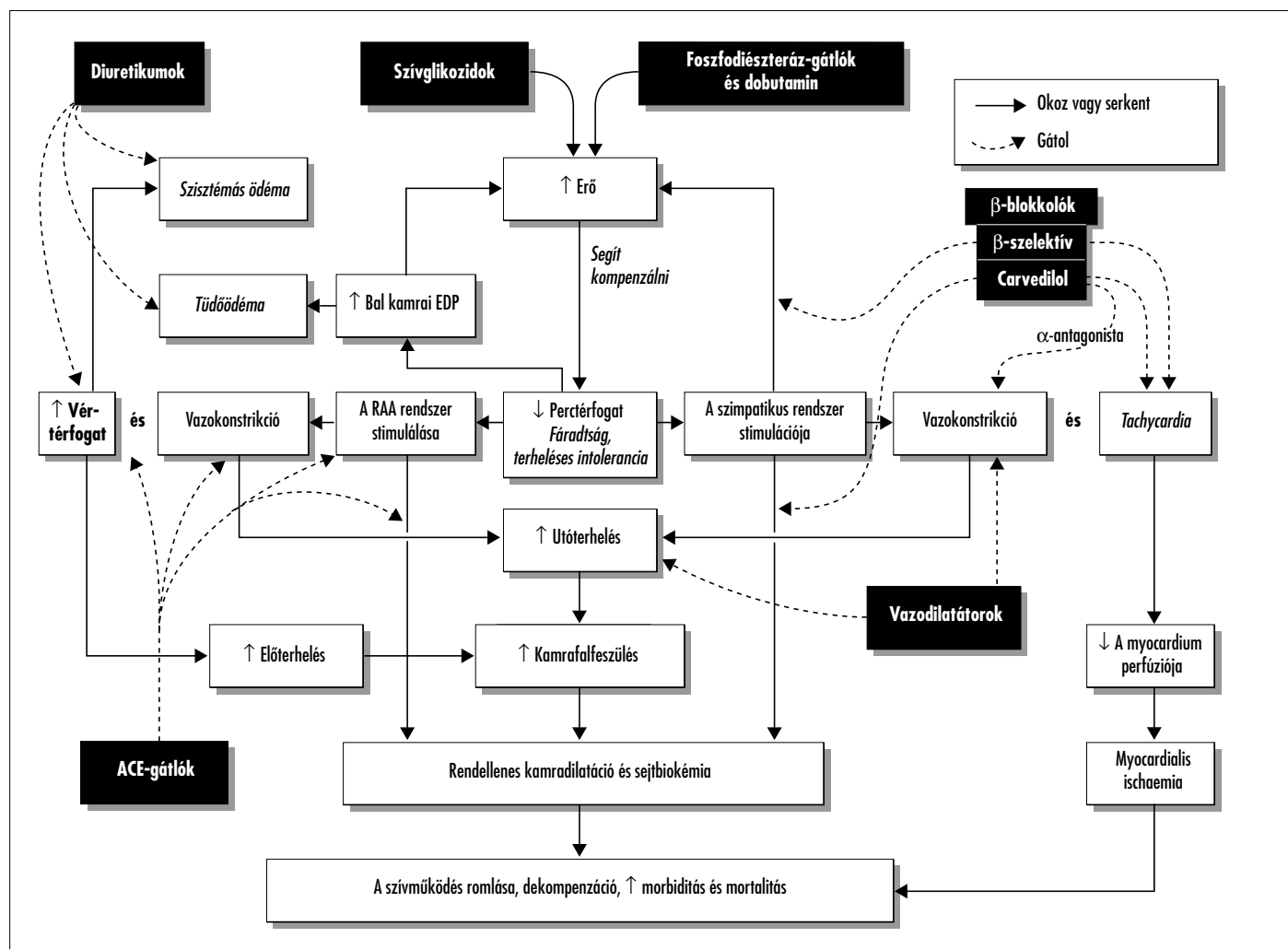
A hypertrophia csökkenti a kapillárisűrűséget, mely a **coronariartalék** elvesztésével (maximum – bazális áramlás) és a

terhelés alatt csökkent perfúzióval jár. Ezt súlyosbítja a tachycardia, mivel a diasztolés intervallum és ezáltal a coronariák véráramlása csökken. Nagymértékű hypertrophia hibás billentyűműködést is okozhat.

A szívelégtelenség által okozott myocardialis diszfunkció

A teljes szívelégtelenséghez vezető átmenet egy lényeges alkotója a myocardialis működés fokozatos csökkenése. Ez részben a kompenzáló mechanizmusok által okozott energiaháánnyal és Ca^{2+} -túlterheléssel függ össze (43.1c ábra). A sarcoplasmás reticulum Ca^{2+} kezelésének változása felelős talán a néha szívelégtelenségben látható **Treppé-hatás** (lásd 11. fejezet) érvénytelenítéséért, amikor az emelkedett szívfrekvencia *csökkenti a* feszülést. A Ca^{2+} -túlterhelés arrhythmikiához is vezethet.

44. A krónikus szívelégtelenség kezelése



44.1

A krónikus szívelégtelenség (CHF) terápiájának célja: (i) az életminőség javítása a tünetek csökkentésével; (ii) a túlélés meghosszabbítása; és (iii) a szív állapotromlásának lassítása. A CHF-nek típusosan kiváltó oka van, mint például az ischaemiás szívbetegség, és súlyosbíthatják jellegzetes **kiváltó tényezők**, mint a fertőzés, vagy az arhythmia, csakúgy, mint a CHF előrehaladtával kialakuló myocardialis rendellenességek (pl. a kamradilatáció okozta billentyűdiszfunkció). Magának a CHF tüneteinek kezelésén kívül, ha lehetséges, mind az alapbetegség, mind a kiváltó tényezők kezelendők. A csökkent pumpafunkcióra adott válaszként a **szimpatikus** és a **renin-angiotenzin-aldoszteron** rendszer aktiválása kezdetben segít fenntartani a perctérfogatot (az ábra felső része), de a szív állapotromlásának progresszióját is ösztönzi (az ábra alsó része; lásd 43. fejezetet is). A kezelésnek mindinkább részévé válik ezeknek a rendszereknek a gátlása.

A **tünetmentes/enyhe CHF-t** főleg az **angiotenzinkonvertáló enzim gátlókkal** (ACEI) kezelik, melyek lassítják a CHF kifej-

lődését, növelik a túlélési időt, és javítják a hemodinamikai paramétereket. Az **aktivitás korlátozása** és az **étel sótartalmának csökkentése** segít a szív munkaterhelésének és a folyadékretenciónak a mérséklésében.

A **tünetes/mérsékelt CHF-ben** az ACEI mellett **diuretikumok** adhatók. A **digoxint** gyakran használják a szív működés támogatására és a tünetek csökkentésére. A **β-blokkoló carvedilolt** egyre inkább használják az enyhe-mérsékelt CHF-ben.

Súlyos vagy refrakter CHF-ben, vagy ha az alkalmazott terápia nem csökkenti megfelelően a tüneteket, vazodilatátorok, úgy mint **hydralazin** és **isosorbid dinitrát** adhatók. Pozitív inotróp szerek, úgy mint a **dobutamin**, **dopamin** vagy a **milrinon** átmenetileg használhatók ha dekompenzáció alakul ki.

ACEI és más vazodilatátorok

ACEI gátolja az angiotenzin I angiotenzin II-vé alakulását (lásd 28. fejezet). Az angiotenzin II **vazokonstriktiót** okoz: (i) stimulálva a szimpatikus idegrendszert, (ii) növelve a szimpatikus ide-

gek noradrenalin felszabadítását; (iii) közvetlenül kórozza a vascularis simaizomzatot. Az angiotenzin II elősegíti a folyadékretenciót és az ödémát is közvetlenül fokozva a renalis Na⁺-abszorpciót és az aldosteron felszabadulását serkentve. Az ACEI-k következképpen dilatálják az artériákat és vénákat, valamint csökkentik a vértérfogatot és az ödémát. Az artériás vasodilatáció csökkenti az utóterhelést és a szív munkát, és javítja a szöveti perfúziót a verőterefogat és a perctérfogat növelésével. A vénás dilatáció és a folyadékretenció mérséklése csökkenti a pulmonalis pangást, az ödémát és a centrális vénás nyomást (CVP) (előterhelés). Az előterhelés csökkenése mérsékli a kamrai töltőnyomást, ezáltal csökkentve a falfeszülést, a munkaterhelést és az ischaemiát. Az ACEI-k késleltetik a szívizom hypertrophiát és fibrosist, amelyeket a feltételezések szerint elősegít az angiotenzin II.

Egyéb vazodilatátorok alkalmazhatók azoknál a betegekknél, akik képtelenek az ACEI-k leggyakoribb mellékhatásaként jelentkező köhögést elviselni. Az ELITE trial 1997-ben azt jelentette, hogy az angiotenzin AT₁-receptor antagonist **losartan** nem okozott köhögést és ugyanolyan hatásos volt az idősebb szívelégtelen betegek mortalitásának csökkentésében, mint a captopril. A nitrátvazodilatátor isosorbid dinitrát (lásd 39. fejezet) és a hydralazin kombinációja megnyújtja a túlélést, bár nem annyira hatékonyan, mint az ACEI-k. A hydralazin főleg artériás vazodilatációt okoz, valószínűleg a sarcoplasmás reticulumból történő Ca²⁺-felszabadulás gátlása révén. Heveny szívelégtelenségben a **nitroprussid** mérsékli az elő- és utóterhelést.

Szívglükozidok

A szívglükozidok közé a ouabain, a digitoxin és a legszélesebb körben használt **digoxin** tartozik. A digoxin gátolja a Na⁺-pumpát a szívizomban, ezáltal közvetve gátolva a Na⁺-Ca²⁺-cserélőt, így növelve az intracelluláris Ca²⁺-ot (lásd 11. fejezet). A Ca²⁺ növekedése:

1. Fokozza a kontraktilitást.
2. Rövidíti az akciós potenciál tartamát és a refrakter periódust a pitvari és kamrai izomsejtekben a K⁺-csatornák stimulálása révén.
3. CHF-ben gyakran a baroreceptor reflex gyakran tompul szimpatikus aktivációt okozva. A digoxinról kimutatták, hogy fokozza a baroreceptor válaszkésztséget, ezáltal csökkentve a szimpatikus tónust.

A digoxin a vagusóonus fokozásával szintén hat az idegrendszerre. Ez lassítja a SA-csomó aktivitását és az AV-csomó vezetését, és hasznos lehet a pitvari arhythmia kezelésében (lásd 47. fejezet).

A digoxin javítja a CHF tüneteit, de nem hosszabítja meg az életet. Főleg azoknál a betegekknél használják, akiknek CHF-jét pitvarfibrilláció kíséri.

Digoxintoxicitás

Csak az optimális terápiás koncentrációnál kétszer magasabb digoxinszint okoz arhythmiaikat:

1. A [Ca²⁺]_i túlzott növekedése a membránpotenciál akciós potenciál utáni oszcillációját okozza. Ezek a **késői utódepolarizációk** ectopiás ütéseké válhatnak ki, és magasabb dózisokban kamrai tachycardiát.
2. A Na⁺-pumpa gátlása az intracelluláris K⁺-ot is csökkenti, depolarizációt okozva és elősegítve az arhythmiaikat.
3. A túlzott vagusóonus blokkolhatja az AV-csomó vezetését.
4. Toxikus dózisok mellett a szimpatikus tónus fokozódása ismét kedvez az arhythmiaiknak.

A digoxin toxicitását a **hypokalaemia** fokozza, mert a K⁺ csökkenti a digoxin Na⁺-csatornák iránti affinitását. A digoxin túladagolása gastrointestinalis mellékhatásokat okoz, ezek közé az étvágytalanság, a hányinger és a hányás tartozik. Ritkábban látási zavarok, fejfájás és delírium is előfordul. Az akut toxicitást intravenás K⁺-mal, antiarhythmias szerekekkel (pl. lidocain) és digoxinspecifikus antitestekkel lehet kezelni.

Egyéb pozitív inotropok

Számos pozitív inotrop szer használatos intravenásan, rövid ideig adva a refrakter vagy dekompenzált szívelégtelenség kezelésében. Ezek a gyógyszerek arhythmogének, növelik a szívizom oxigénigényét, és hosszútávú használatuk nem előnyös. A **dobutamin** β₁-agonistaként és α-antagonistaként hat, következképpen fokozza a myocardium kontraktilitását és csökkenti az utóterhelést. A **dopamin** szintén β₁-agonista és ezenfelül diuresis okoz a vese arterioláinak dilatációjával. A **milrinon** és az **enoximon** fokozza a szív kontraktilitását és vazodilatációt okoz a III-as típusú foszfodiészteráz blokkolása révén, az intracelluláris cAMP-szint növekedését okozva (lásd 11., 12. fejezet).

Diuretikumok

A diuretikumok csökkentik a folyadék felgyülemelését a vese só- és vízkiválasztásának fokozása révén. Az előterhelés, a tüdőpangás és a szisztémás ödéma ezáltal mérséklődik. A **kacsdiuretikumok** gátolják a Henle-kacs vastag felszálló szárának Na⁺/K⁺/2Cl⁻ symportját. A Na⁺- és Cl⁻-reabszorpció ezáltal gátolt, és ezeknek az ionoknak tubulusban való maradása elősegíti a vizelettel történő folyadékvesztést. A diuretikumokat gyakran használják CHF-ben, idetartozik a **furosemid**, a **bumetanid**, a **piretanid**, a **toresamid** és az **etakrinsav**. A thiazidvázás és thiazidyszerű diuretikumok (35. fejezet) szintén használatosak a szívelégtelenség kezelésében.

Mind a kacs-, mind a thiazid-diuretikumok okozhatnak hypokalaemiát és metabolikus alkalózist, mert a tubularis folyadékban visszamaradt nagyobb mennyiségű Na⁺ részben K⁺-ra és H⁺-ra cserélődik a disztális nephronban. Ezt a folyamatot az aldosteron serkenti (lásd 28. fejezet), és a diuretikum kiváltotta hypokalaemiát ACEI és/vagy a **spironolacton**, egy aldosteron antagonist gátolhatja. A hypokalaemiát K⁺-pótlással vagy **K⁺-spóroló diuretikumokkal**, (**amilorid** vagy **triamteren**) is lehet kezelni. Ezek gátolják a Na⁺-reabszorpciót a gyűjtőcsatornában. A kacsdiuretikumok hosszútávú használata hypovolaemiát, csökkent plazma Mg²⁺, Ca²⁺ és Na⁺-ot, hyperuricaemiát, valamint hyperglycaemiát okozhat. Ezek sokkal gyakoribbak időseknél, akik a **diuretikumrezisztencia** miatt diuretikumok nagyobb dózisait igényelhetik.

β-receptor-blokkolók

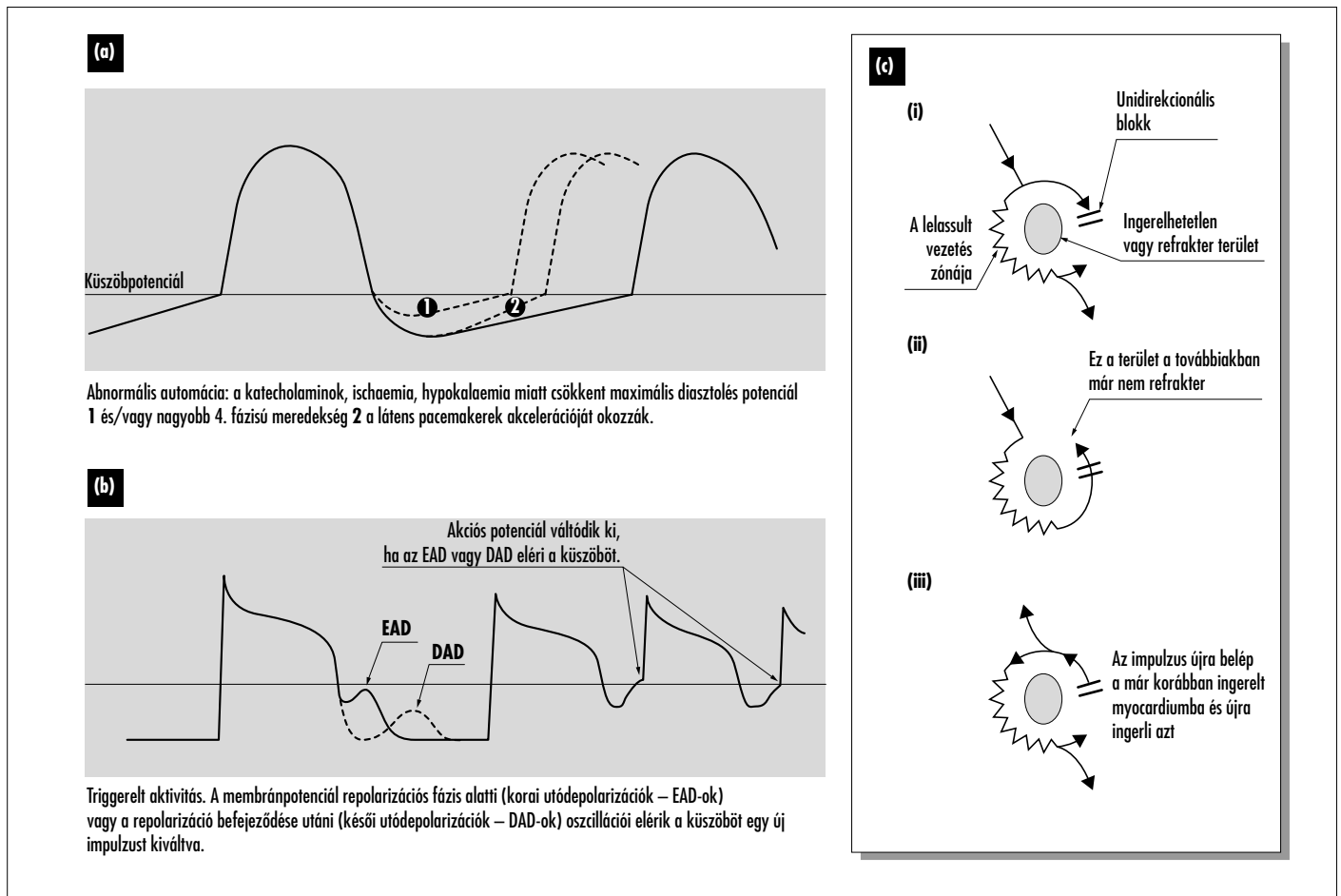
Az 1993-as MDC tanulmány azt jelentette, hogy a β₁-szelektív antagonist **metoprolol** csökkentette a mortalitást, ha az enyhe-középsúlyos CHF konvencionális terápiáját egészítették ki vele. A standard terápia (ACEI és diuretikumok) metoprolollal való kiegészítésének előnyeit megerősítette az 1999-es MERIT-HF tanulmány, amely azt mutatta, hogy ez a gyógyszer az enyhe-súlyos CHF-ben szenvedő betegek 1 éves mortalitását 34%-kal mérsékelte. A **bisoprololról**, egy másik β₁-szelektív antagonistáról az 1999-es CIBIS-II trial hasonló mortalitáscsökkentést mutatott ki. A **carvedilolról**, egy nem szelektív β-blokkolóról, amely egyben α-antagonista és antioxidáns is, azt találták, hogy a konvencionális terápiát kiegészítve megnyújtja a túlélést.

A β -blokkolókkal végzett hosszú távú kezelésről kimutatták, hogy növelik az ejekciós frakciót, csökkentik szisztolés és diasztolés térfogatot és a balkamra-hypertrophia regresszióját okozzák. A CHF-ben adott β -blokkolók egyéb jótékony hatásaihoz tartozik a csökkent ischaemia, a myocardium perfúzióját javító csökkent szívfrekvencia és a növekedett catecholaminszint szívizom szerkezetére és anyagcseréjére kifejtett káros hatásainak gátlása. A β -blokkolók különösen hatékonyak tűnnek a CHF-ben szenvedők hirtelen szívhalál incidenciájának csökkentésé-

ben, azt sugallva, hogy a kamrafibrilláció megelőzése hatásuk egy fontos része.

A β -blokkolók negatív inotrop hatása potenciálisan kockázatos lehet néhány CHF-ben szenvedő beteg esetében, mivel a cardialis funkció már eleve károsodott. A kezelést következőképpen kis dózissal kell kezdeni, amely óvatosan emelhető több hét, vagy hónap alatt. A jelenleg is folyó klinikai tanulmányoknak kell a β -blokkolók CHF-ban való optimális alkalmazását megállapítani.

45. Az arrhythmikiák mechanizmusai



45.1

Az arrhythmikiák a szívfrekvencia vagy a szívritmus rendellenességei, amelyeket az ingerület **kialakulásának** (kóros automatícia, triggerelt aktivitás) vagy **vezetésének** rendellenességei okoznak.

Kóros automatícia

Az ingervezető rendszer valamennyi része spontán 4. fázisú depolarizációt mutat, és így potenciális vagy *látens* pacemaker. Mivel a sinoatrialis csomó (SA-csomó) képezi a legnagyobb frekvenciával az ingerületet (70–80 ütés/perc), az atrioventricularis csomó (AV-csomó) (50–60 ütés/perc) vagy a Purkinje-rostok (30–40 ütés/perc) ingerképzésének **overdrive (felülvezérlő) szuppresszióját** okozza. Azonban ischaemia, hypokalaemia, rostfeszülés vagy helyi catecholaminfelszabadulás fokozhatja az automatíát ezekben a latens pacemakerokban, és az így kialakuló arrhythmikiák (45.1a ábra) elnyomhatják a SA-csomó ingerképzését.

A pitvari vagy kamrai izomsejtek normálisan nem mutatnak spontán aktivitást. Azonban még ezek a sejtek is kialakíthatnak ismételt ingerületeket és arrhythmíát okozhatnak, ha a membránpotenciáljuk kellőképpen depolarizálódott. A membránpotenciál csökkenése rendszerint az alapul szolgáló szívbetegség, leg-

gyakrabban ischaemia eredménye. Az a küszöb, amelynél az ilyen **depolarizáció-indukált automatícia** kialakul, változó. Az automatíán alapuló ritmuszavarok a „felmelegedés” és a „lehűlés” jelenségét mutathatják, amikor a frekvencia fokozatosan gyorsul egy állandó szintig, majd az arrhythmia megszűnése előtt lelassul.

Triggerelt aktivitás

A triggerelt aktivitást az **utódepolarizációk** okozzák. A membránpotenciál ilyen oszcillációi a repolarizáció alatt (**korai utódepolarizációk**) vagy annak befejeződése után (**késői utódepolarizációk**) fordulnak elő. A küszöböt elérő nagy oszcillációk korai akciós potenciálokat indíthatnak el. Ez ismételt bekövetkezhet, tartós arrhythmíát kiváltva (45.1b ábra). Az utódepolarizáció amplitúdóját befolyásolják a szívfrekvencia változásai, a catecholaminok és a paraszimpatikus tónus csökkenése.

A **korai utódepolarizáció** (EAD) az akciós potenciál terminális platója vagy a repolarizációs fázis alatt következik be. Ez sokkal könnyebben alakul ki a Purkinje-rostokban, mint a kamrai vagy pitvari izomsejtekben. Az EAD előidézhető olyan anyagokkal, amelyek megnyújtják az akciós potenciál időtartamát és növelik a befelé irányuló áramot (pl. az akonitin, egy a boglárka

nevű növényből származó toxin, amely megakadályozza a Na⁺-csatornák inaktivációját). A K⁺-áramok blokádjá szintén okozhat EAD-okat és triggerelt aktivitást az akciós potenciál időtartamának növelésével és a repolarizáció késleltetésével. Az ilyen hatású gyógyszerek közé tartozik a sotalol, az *n*-acetil-procainamid (egy procainamid metabolit) és a kinidin. Ezek leginkább hypokalaemia vagy lassú szívfrekvencia esetén okoznak EAD-okat. Az EAD-okat okozó gyógyszerek által kiváltott kamrai ritmuszavar a **torsade de pointes**-nak nevezett arrhythmia.

A **késői utódepolarizáció** (DAD) a szívizomsejtek [Ca²⁺]ⁱ-jének túlzott növekedése okozza. A klasszikus DAD-indukálta arrhythmia digitálisz intoxikációban fordul elő, amely a [Ca²⁺]ⁱ-t a 44. fejezetben leírt mechanizmussal növeli. DAD-ok kiválthatók catecholaminokkal is, amelyek növelik az L-típusú Ca²⁺-csatornákon keresztüli Ca²⁺-beáramlást. A membránpotenciál [Ca²⁺]ⁱ növekedését követő oszcillációjáért felelős **átmeneti befelé irányuló áramot** úgy tűnik a Na⁺ belépése okozza. A DAD-ok előfordulását és nagyságát, valamint annak a valószínűségét, hogy arrhythmia okozzanak, az átmeneti befelé irányuló áramot fokozó állapotok növelik. Ezek közé tartozik a hosszabb akciós potenciál, amely nagyobb [Ca²⁺]ⁱ-növekedést okoz. Következésképpen azok a gyógyszerek, amelyek megnyújtják az akciós potenciál időtartamát, kiválthatnak DAD-okat, míg az akciós potenciált rövidítő gyógyszerek ellentétes hatásúak. Az átmeneti befelé irányuló áram nagyságát a nyugalmi membránpotenciál is befolyásolja, és az előbbi akkor maximális, ha ez utóbbi megközelítően -60 mV.

Kóros ingerületvezetés – reentry

Reentry fordul elő, amikor az ingerület a szív egy adott területét körforgáson keresztül több mint egy alkalommal újra ingerli (45.1c ábra). A reentry-arrhythmia kialakulásához szükséges a reentry-pálya, a lassú ingerületvezetés a reentry-pályán és az ingerületvezetés egyirányú blokkja (unidirekcionális blokk). A reentry-arrhythmia két csoportba oszthatjuk, az alapján, hogy: anatómiai, ill. funkcionális reentry-pályával rendelkeznek.

Például reentry fordulhat elő, amikor egy ingerület hegszövettel kerül szembe, és annak egyik oldalán lassan vezetődik, míg a másikon unidirekcionálisan blokkolt (45.1c(i) ábra). A lelassult ingerület megkerülheti az ingerelhetetlen zónát és retrográd irányban áthaladhat az unidirekcionális blokk területén. Ha az ingerület megfelelően késett, a myocardium az előbbi oldalon a továbbiakban már nem refrakter és az ingerület *újra beléphet* a szívizom ezen területére és újra ingerelheti azt (45.1c(ii) ábra). Ez az ingerület folytathatja a körforgást. Ameddig ez a reentry-kör fennmarad (egyetlen szív ciklustól akár korlátlan ideig), in-

gerületeket bocsájthat ki, amelyek a szív többi részéhez vezető-ve ritmuszavart okoznak (45.1c(iii) ábra).

Lelassult vezetés fordul elő, amikor a depolarizáció 0. fázisának amplitúdója és meredeksége csökkent. *Csökkent gyors válasz* fordul elő, amikor az ingerületek olyan körülmények között keletkeznek, ahol sok (de nem az összes) Na⁺-csatorna inaktivált és emiatt képtelen kinyílni. Ez akkor történhet meg, ha egy ingerület a relatív refrakter periódus alatt korán keletkezik, valamint ha a nyugalmi potenciál alacsony (-60 tól -70 mV-ig), ilyen esetben az akciós potenciálokat követően sok csatorna abnormálisan hosszú ideig marad inaktivált állapotban. A -60 mV-nál pozitívabb membránpotenciáloknál a Na⁺-csatornák teljesen inaktiváltak, de az L-típusú Ca²⁺-csatornák még nyitottak, lassan kialakuló, *lassú válasznak* nevezett akciós potenciált eredményezve.

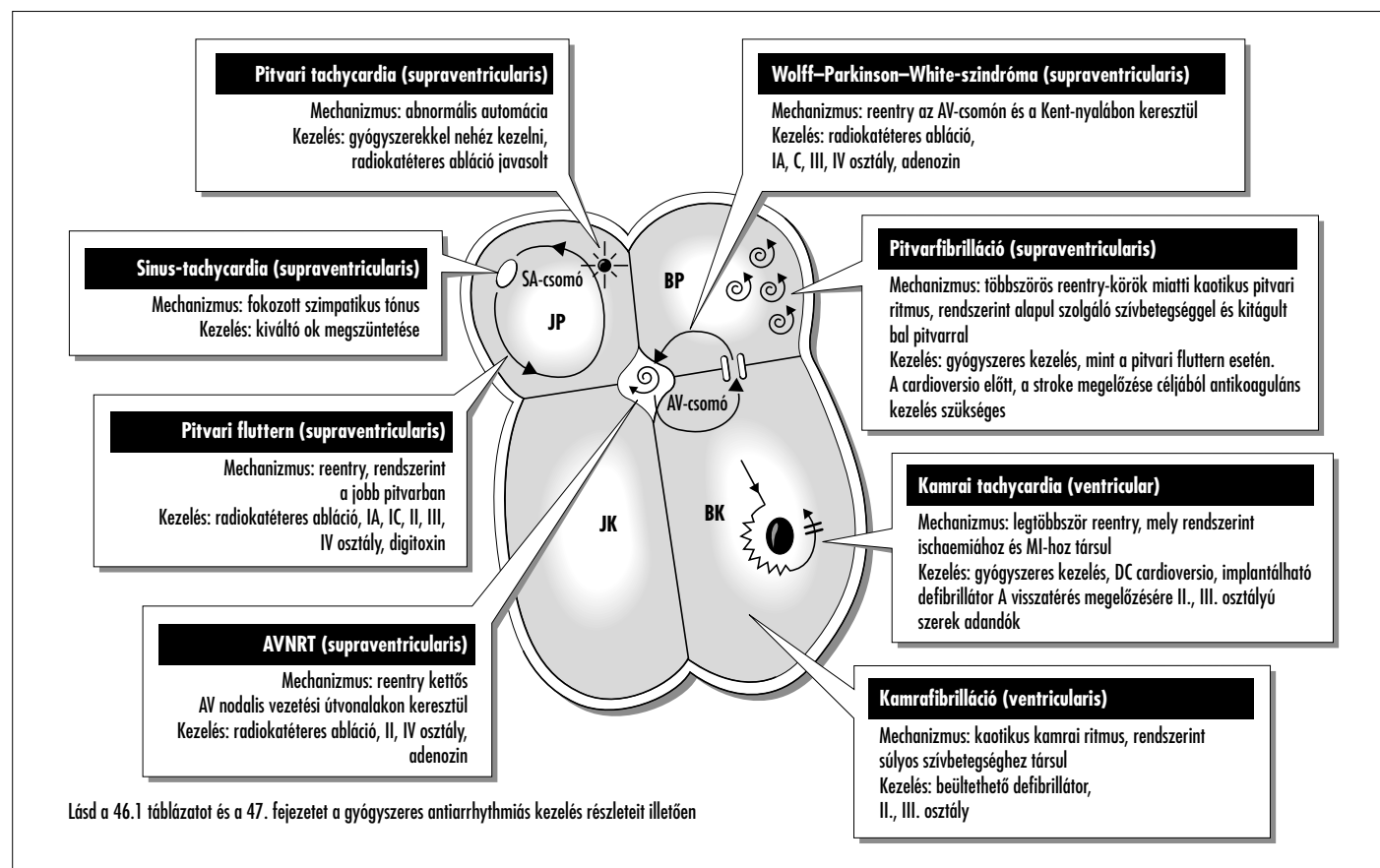
Unidirekcionális blokk a refrakter periódusok időtartambeli regionális különbségeinek következtében alakulhat ki. Például, korai impulzusok blokkolódni fognak a leghosszabb refrakter periódusú területeken, de egyebütt vezetődnek. Ezt a mechanizmust a 15. fejezetben írtuk le a **Wolff–Parkinson–White** vagy **preexcitációs** szindrómával kapcsolatban. Ez egy olyan állapot, amelyben a szívben egy veleszületett *járvékos nyaláb* van a pitvar és a kamra között, amely tovább marad refrakter, mint a normális, AV-csomón keresztül vezető útvonal.

Korai ingerületek unidirekcionális blokkja olyan területeken is létrejöhet, ahol a vezetés ischaemiás károsodás miatt csökkent. Ez a legvalószínűbb mechanizmusa a myocardialis infarctus alatti és utáni kamrai tachycardiáknak. Ezek a reentry-körök gyakran a transmuralis infarctus szélénél erednek, ahol a rostok fasciculusokba (kötegekbe) rendeződnek. Az ingerületátvitel a kötegekkel párhuzamosan gyors, míg keresztirányban lassú és ez blokkot okozhat.

Proarrhythmia

A **proarrhythmia** az antiarrhythmiaszerek ritmuszavart okozó hajlamára vonatkozik. Proarrhythmia valamennyi antiarrhythmiaszerek esetében előfordulhat, de különösen problematikus az IC osztályú gyógyszereknél, amelyek letális kamrai ritmuszavarok kiváltásával növelhetik a mortalitást. A proarrhythmia főleg két mechanizmus okozza. Először, az IA és a III osztályú gyógyszerek növelik az akciós potenciál időtartamát (APD, Q-T-nyúlás). Ezek elősegítik a korai és késői utódepolarizációk előfordulását, triggerelt aktivitást kiváltva (lásd 45. fejezet). Ebből veszélyes kamrai arrhythmia, a **torsades de pointes** is származhat. Másodszor, a vezetés kifejezett, különösen az IC osztályú szerek által okozott csökkenése unidirekcionális vezetési blokkal rendelkező területeket kialakítva reentry mechanizmusú ritmuszavarokat okozhat.

46. A különböző arrhythmíák



46.1

Az ábra összegzi a gyakori ritmuszavarok mechanizmusait és kezelésüket. Ezek mindegyike (a kamrafibrilláció kivételével) tachycardiát okoz; a bradyarrhythmákat a 15. fejezet írja le.

Supraventricularis tachycardiák (SVT)

A supraventricularis tachycardiák a depolarizáció összehangolásának és egymásutániságának rendellenességei, amelyek az atrioventricularis csomó szintjén vagy afelett erednek, és > 100 ütés/perc szívfrekvenciát eredményeznek. Ezek rendszerint inkább nyugtalanítók, mint életveszélyesek. Gyakori tünetek közé tartozik a szédülés, a palpitáció és a légszomj. Ritkán hirtelen halál is bekövetkezhet.

Sinus-tachycardia (100–200 ütés/perc), a leggyakoribb SVT akkor fordul elő, amikor élettani (munka) vagy kóros (phaeochromocytoma, kongesztív szívelégtelenség, thyreotoxicosis) stimulusok növelik a szimpatikus tónust, és felgyorsítják a SA-csomó ingerképzését. A sinus-tachycardia általában fokozatosan kezdődik és fejeződik be. A kezeléshez tartozik a kiváltó ok megszüntetése.

A **pitvari tachycardiát** gyakran egy abnormális (ectopiás) pacemaker okozza, és mindkét pitvarban előfordulhat. Néhány pitvari tachycardia reentry természetű, gyakran a pitvar bemetszésével járó sebészeti beavatkozásokat követően jelentkezik.

A tachycardia kezdete és megszűnése lehet hirtelen vagy fokozatos.

A **pitvari flutter** reentry eredményezi (általában a jobb pitvarban), egy a vena cava inferior beszájadásának közelében lévő lassult vezetési területtel, de a kör az egész pitvar magában foglalja. A pitvari frekvencia típusosan 300 ütés/perc, az AV-átvezetéstől függő kamrai frekvenciával (az AV-átvezetésre legtöbbször a 2:1-es blokkarány jellemző). Mind a pitvari flutter, mind a pitvarfibrilláció típusosan cardialis alapbetegségben szenvedő betegekben látható és gyakran társul a pitvarok dilatációjához. Gyakoriak idős hypertóniásokban, és okozhatja akut tüdőembólia vagy thyreotoxicosis is. Azonban mindkét állapot kialakulhat paroxysmalisan, alapul szolgáló szívbetegség nélkül is. A pitvari flutter cardioversiójára (a *sinusritmus* visszaállítása) IA osztályú gyógyszerekkel tett kísérletek 1:1 arányú AV (nodalis) átvezetés létesítésével keringésszezomláshoz vezethetnek. Ez azért következik be, mert ezek a gyógyszerek csökkentik a vagus kisülését, ezáltal javítva az AV-csomó átvezetését. A veszély elkerülhető az AV-átvezetést csökkentő gyógyszerek (pl. β -blokkolók, digoxin) előzetes adásával.

A **pitvarfibrilláció** egy 350–600 ütés/perc pitvari frekvenciát és hatékony pitvari kontrakciók hiányát eredményező kaotikus pitvari ritmus. A kamrafrekvencia típusosan 200 ütés/percnél ki-

Osztály/Mechanizmus	A pitvari és kamrai myocardiára gyakorolt főbb hatások	A nodalis szövetre gyakorolt főbb hatások	Alkalmazás
IA: Na ⁺ -csatornák gátlása (disszoc. ~5 s)	Lassítja/csökkenti a vezetést ↑ APD és ERP		SV és V tachycardiák
IB: Na ⁺ -csatornák gátlása (disszoc. ~500 ms)	Enyhe ↓ APD és ERP normális szövetben, de nagymértékben lassítja/csökkenti a vezetést és ≠ ERP depolarizált/gyorsan kisülő szövetben.		V tachycardiák, különösen AMI-hoz társult
IC: Na ⁺ -csatornák gátlása (disszoc. 10–20 s)	Erősen lassítja/csökkenti a vezetést. Csekély hatás az APD-re és ERP-re, ↓ kontraktilitás		Főleg supraventricularis ritmuszavarok, emellett idiopathias V tachycardiák
II: β-receptorok gátlása	Megszünteti a fokozott szimpatikus tónus által okozott abnormális automatizációt, ↓ kontraktilitás	Gátolják a SA csomó automatizációját és ↑ERP az AV-csomóban	V és SV tachycardiák, különösen AMI alatt és után
III: Megnövelt APD és ERP, gátolják a K ⁺ -csatornákat	Nagymértékben ↑ APD és ERP	Gátolják a SA csomó automatizációját és ↑ ERP az AV-csomóban	V és SV tachycardiák
IV: Ca ²⁺ -csatornák gátlása	↓ kontraktilitás és APD	↓ vezetési sebesség és ↑ ERP az AV-csomóban ↓ normális és abnormális automatizáció a SA- és AV-csomóban	SV tachycardiák

sebb, mert az AV-csomó képtelen a ráható pitvari ingerületek többségének átvezetésére. Tanulmányok azt sugallják, hogy ezt az arrhythmia öt-hét instabil, nagyon rövid ciklushosszú random reentry-kör okozza, amelyek körben haladnak a pitvarban, időszakosan eltűnve és azután újra kialakulva. Palpitáció, dyspnoe, presyncope vagy syncope fordulhat elő a magas kamrafrekvencia vagy a pitvari kontrakció hiánya miatt. A pitvar üregében vagy a fülcsében thrombusok alakulnak ki, mert az összehangolt pitvari kontrakciók hiánya a vér pangásához vezet. A thrombusokból embolisatio történhet a szisztémás keringésbe, különösen az agyba és a végtagokba.

Kamrai arrhythmia

Ezek a ritmuszavarok a kamrára lokalizálódnak. Az EKG gyors, széles komplexű ritmust mutat bizarr QRS-komplexussal. A pitvari aktivitás gyakran független a kamrai ritmától. A betegek rendszerint a ritmuszavar alapjául szolgáló strukturális szívbetegségben szenvednek, prognózisuk rossz, a 2 éven belüli mortalitás magas.

A „sustained”/ tartós **kamrai tachycardia (VT)** MI-hoz, cardiomyopathiához, valvularis vagy veleszületett szívbetegséghez társul. A VT-t rendszerint az infarctált szövet széli zónájában előforduló micro-reentry körök eredményezik, bár a tachycardiát kóros automatizáció vagy triggerelt aktivitás okozta kamrai ektoptikus ütések is kiválthatják. A VT haemodinamikai összeomlást okozhat, vagy kamrafibrillációvá fajulhat. A VT szerkezetileg normális szívben ritka, de különleges változatait is felismerték, beleértve a jobb kamrai kiáramlási pályából kiinduló tachycardiát és a fascicularis tachycardiát.

A **kamrafibrilláció (VF)** egy kaotikus kamrai ritmus, amely a perctérfogat azonnali elvesztését és halált okoz, hacsak nem észlelt újra a beteget. A VF hátterében általában súlyos szívbetegség található, beleértve az ischaemiás szívbetegséget és a cardiomyopathiákat, de néha előfordul egészséges szívben is (idiopathias VF). A VF követheti a VT epizódjait vagy az akut ischaemiát, és gyakran okoz hirtelen halált a MI során. Egy eseményt követően magas a visszatérési arány.

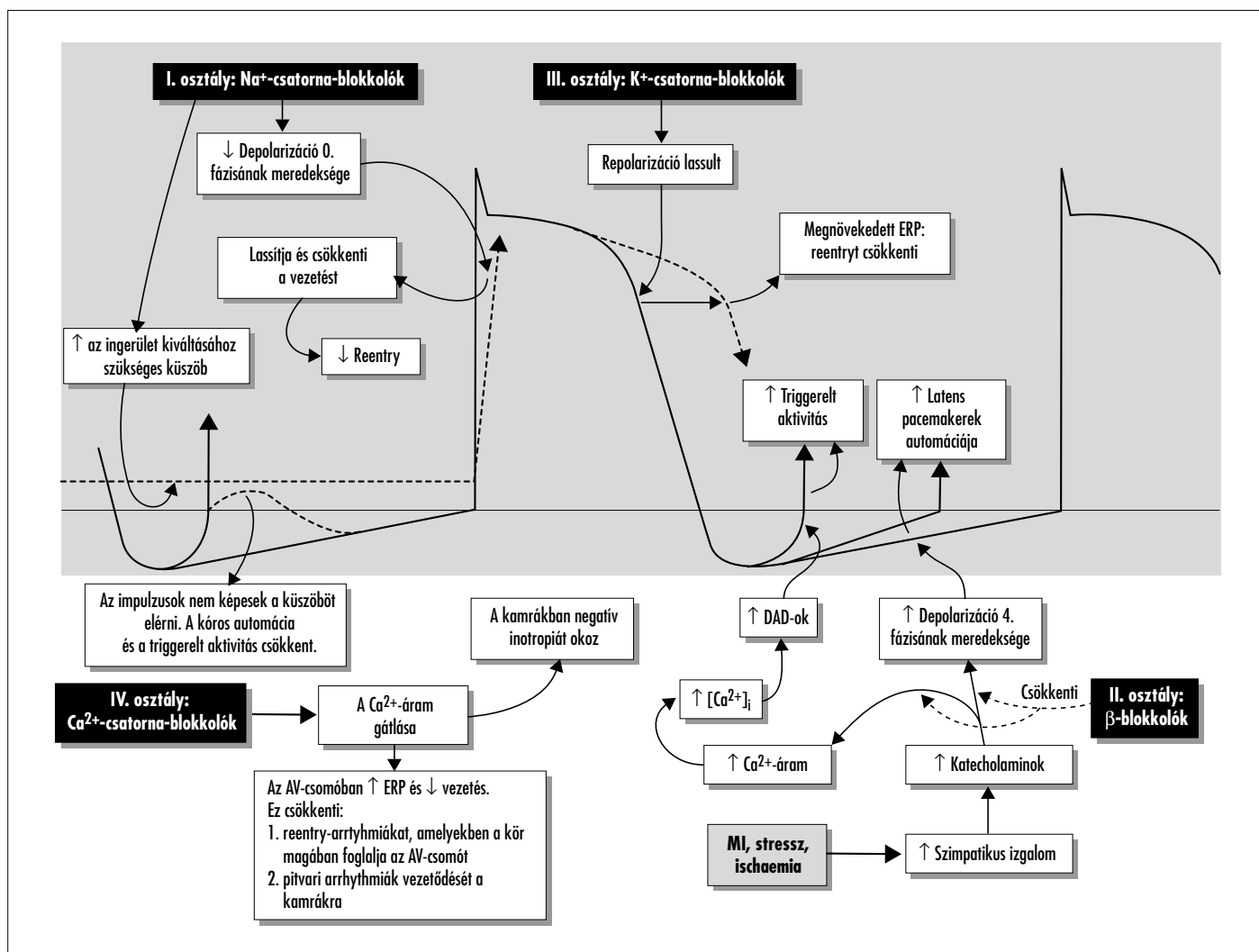
Az arrhythmia nem gyógyszeres kezelése

Egyenáramú (DC) cardioversio lehetővé teszi a VF és a hemodinamikailag instabil SVT és VT gyors megszüntetését. Az elaltatott betegnek 50–360 J-nyi elektromos energiát adnak le, legeredményesebben antero-posterior irányban elhelyezett elektrodálapokon keresztül.

A **radiofrekvenciás katéter abláció** során a járulékos nyálábokat vagy a bizonyos tachyarrhythmia okozó fokális automatizációt mutató szívizomzatot egy katéteren keresztül leadott helyi felmelegítéssel ablálják, azaz roncsolják. A katétert vénán keresztül vezetik fel és csúcsát az eltérés helyénél, az endocardium felszínéhez helyezik. A katéteres roncsolás céljára alkalmazott radiofrekvencia nagyfrekvenciájú váltóáram, mely az elektródkatéter csúcsa és egy nagyfelületű, rendszerint a hátra rakott fémelektroda között terjed. A katétercsúcs hőmérsékletét 60–65 °C-ra állítják be, mely max. 8-10 mm átmérőjű és hasonló mélységű léziót eredményez. Ez a különösen biztonságos és jól szabályozható technika az esetek > 90%-ában kúrál.

Az **implantálható defibrillátorok** egy generátorból és a hozzá csatlakoztatott, vénán keresztül a szívbe vezetett elektródákból állnak. Az érzékelő kör észleli az arrhythmia, amelyeket a frekvencia alapján tachycardiaként vagy fibrillációként osztályoz. A terápiás algoritmus jelentheti a burst (sorozat) ingerlést, amely nagy valószínűséggel megszüntetheti a VT-t, vagy max. 40 J energiáig terjedő elektromos shock leadását, mely cardiovertálhatja a VT-t és a VF-t. A generátort a hagyományos pacemakerekhez hasonlóan a pectoralis régióba ültetik, ami az egyik aktív pólust képezi a másik, vénán keresztül a jobb kamra csúcsába vezetett elektródával szemben. Az észlelés finomítása lehetővé teszi a supraventricularis és ventricularis arrhythmia elkülönítését, így számos, fokozatosan egyre agresszívabb terápiás sorozat vihető véghez. Az AVID tanulmány 1997-ben azt jelentette, hogy malignus kamrai ritmuszavarokban szenvedő betegek esetében ez a megközelítés, összehasonlítva az antiarrhythmias kezeléssel (főleg amiodaron), a túlélést 3 év alatt 31%-kal javította.

47. Antiarrhythmias gyógyszerek



47.1

A legtöbb antiarrhythmias gyógyszer kétféle hasznos hatás révén teszi lehetővé a kóros elektromos aktivitás csökkentését mialatt elfogadhatóan kis hatást gyakorolnak a normális szívizomra:

1. Jobban elnyomják az abnormális (ectopiás) pacemakereket, mint a sinoatrialis csomó (SAN) ingerképzését.
2. Növelik az effektív refrakter periódus és az akciós potenciál időtartamának arányát: ERP/APD.

Az antiarrhythmias gyógyszerek Vaughan Williams and Singh szerinti osztályozását (lásd 46.1. táblázat) azért használják, mert az viszonylag egyszerű. Azonban ez kizár számos hasznos gyógyszert, és nem nagyon hasznos a különböző típusú arrhythmiasokban alkalmazott specifikus gyógyszerek kiválasztásához. Ezenkívül a legtöbb antiarrhythmias gyógyszernek több mint egy osztályhoz tartozó tulajdonsága van. Ez gyakran abból adódik, hogy a gyógyszerek sztereoizomérjeinek 50/50 arányú keverékeinek hatásai nem azonosak, vagy abból, hogy a gyógyszermetabolitoknak saját külön antiarrhythmias hatásai vannak.

Az 1991-ben javasolt **Sicilian gambit** egy olyan program, amelyet azért alakítottak ki, hogy elősegítse az antiarrhythmias gyógyszerek különféle ritmuszavarokhoz történő rendelését. A ritmuszavar legkönnyebben megszüntethető jellemzőjének azonosításán alapul, azután annak a gyógyszernek a kiválasztásán, amely hatásainak kombinációja legvalószínűbben veszi célba ezt a jellegzetességet.

I. osztályba tartozó gyógyszerek (lásd a 46.1. táblázatot is)

Az I. osztályba tartozó gyógyszerek elsődlegesen a Na⁺-csatornák gátlása révén hatnak. Bár az I. osztály alcsoportjainak némileg különböző hatásai vannak, valamennyi csökkenti és lassítja a vezetést, különösen az ischaemiás myocardiumban. A vezetés csökkentése megszakíthatja a reentry útvonalakat, hiszen amikor az arrhythmia anatómiai szubsztrátuma unidirekcionális blokkot mutat, a vezetést rontó szer bidirekcionális blokkot létrehozva megszüntetheti a reentryt. Az I. osztályba tar-

tozó gyógyszerek elfojtják az automáciát is (47.1 ábra, balra fent).

A Na^+ -csatornák **zártak** a diasztolé alatt és **nyitottak**, majd **inaktivált** állapotúak a szívizom akciós potenciálja során (lásd 10. fejezet). Az I. osztályba tartozó gyógyszereknek nagyobb az affinitása a nyitott és/vagy inaktivált Na^+ -csatornához, mint a zárt csatornához. Következésképpen, valamennyi akciós potenciál során kötődnek a Na^+ -csatornához, majd fokozatosan disszociálnak azokról a repolarizációt követően. A csatorna gátlása ennél fogva **használatfüggő**, mert a csatornához kötődő gyógyszer felgyülemlik, ha a kinyílás („használat”) gyakori.

Az IB osztályba tartozó gyógyszerek (**lidocain, tocainid, mexilitin**) csekély hatást gyakorolnak a normális myocardiumra, mert gyorsan (< 500 ms) disszociálnak és ennél fogva csaknem teljesen az akciós potenciálok közé esnek. Azonban, olyan szövetben, amely depolarizálódott, vagy nagy frekvenciával bocsájt ki ingerületet, az impulzusok közötti disszociáció nem teljes, így a csatorna gátlása bekövetkezik. A lidocain következképpen hasznos a MI-hoz társuló kamrai tachyarrhythmia kezelésében, amelyek főleg az ischaemia által depolarizált myocardiumból erednek. A lidocaint intravénásan adják, mert first pass metabolizmusa jelentős. A tocainid és mexilitin szerkezetükben és hatásukban a lidocainhoz hasonlóak, de szájon keresztül adhatók.

Az IC osztályba tartozó gyógyszerek (**flecainid és propafenon**) használatfüggő hatásuk kisebb, mert disszociációs sebességük olyan lassú (10–20 s), hogy a csatornához kötötten maradnak az egyik akciós potenciáltól a másikig, még alacsony frekvenciájú ingerlésnél is. Erősen csökkentik a vezetést mind a normális, mind a depolarizált myocardiumban. Ez hasznos a reentry útvonalak blokkolásában, amikor a vezetés már amúgy is gyenge, de csökkenti a kontraktilitást is. Ezeket a gyógyszereket supraventricularis ritmuszavarokban, különösen Wolff–Parkinson–White-szindrómában használják, valamint akut kamrai tachycardiák megszüntetésére. A **morizicin** egy kevert IB/IC osztályba tartozó szer.

Az IA osztályba tartozó gyógyszerek (**kinidin, procainamid és disopyramid**) a Na^+ -csatornákról köztes sebességgel disszociálnak (< 5 s), ezáltal megnyújtva az ERP-t. III. osztályba tartozó hatásuk is van, amely meghosszabbítja az APD-t. Ezek a gyógyszerek mind a vezetést, mind az abnormális pacemaker-aktivitást csökkentik, következképpen sokféle kamrai és supraventricularis ritmuszavart elfojtanak. A kinidinnak és a disopyramidnak antimuszkarinerg hatásuk van, és gyakorta okoznak hányingert, hányást és hasmenést. A kinidin **kininmérgezést** is okozhat (fűzűgás, szédülés, fejfájás). A disopyramid csökkenti a kontraktilitást, amely veszélyes lehet, ha bal kamrai diszfunkció áll fent. A procainamidnak enyhébb antimuszkarinerg és gastrointestinális hatásai vannak, de krónikus használata lupus-szerű szindrómát okozhat, különösen azokban, akik lassan metabolizálják.

II. osztályba tartozó gyógyszerek

A II. osztályba a β -blokkolók tartoznak. A MI-hoz és a szívelégtelenséghez társuló catecholaminemelkedés serkenti a szív β -receptorait, különböző mechanizmusokon keresztül okozva ritmuszavarokat (47.1. ábra, jobbra lent). A depolarizáció 4. fázisának növekedése sinus-tachycardiát okozhat. Egyéb, normálisan latens pacemakerok aktiválódhatnak. A $[\text{Ca}^{2+}]_i$ fokozott Ca^{2+} -csatorna aktiválódás miatti növekedése elősegíti a késői utódepolarizációkat. Ezeket a hatásokat semlegesítik a β -blokkolók, beleértve a **propranololt**, a **metoprololt**, az **atenololt** és a **timololt**. Magasabb koncentrációban a β -blokkolók gátolják a Na^+ -csatornákat, de valószínűtlen, hogy ez jelentősen hozzájárulna a terápiás hatásukhoz.

III. osztályba tartozó gyógyszerek

A III. osztályba tartozó gyógyszerek növelik az APD-t, ennél fogva megnyújtják az ERP-t. Reentry fordul elő, ha a reentry egyik szánán blokkolódott impulzus a másikon le tud vezetödni, de a lassú ingerületvezetés következtében csak addigra ér az anterográd blokkolt területre, mikor annak refrakteritása már lehetővé teszi a retrográd vezetést (lásd 45. fejezet). Az ERP-t megnyújtó gyógyszerek megelőzik ezt az újra ingerlést, mert a szomszédos myocardium még refrakter (ingerelhetetlen) akkor, amikor a elkésett impulzus azt eléri. A III. osztályba tartozó szerek, mint az **amiodaron**, a **sotalol** és a **bretylum** növelik az APD-t a K^+ -csatornák gátlása révén és lassítják a repolarizációt. Azonban ezeknek a szereknek további hatásai is vannak, amelyek hasznosak lehetnek.

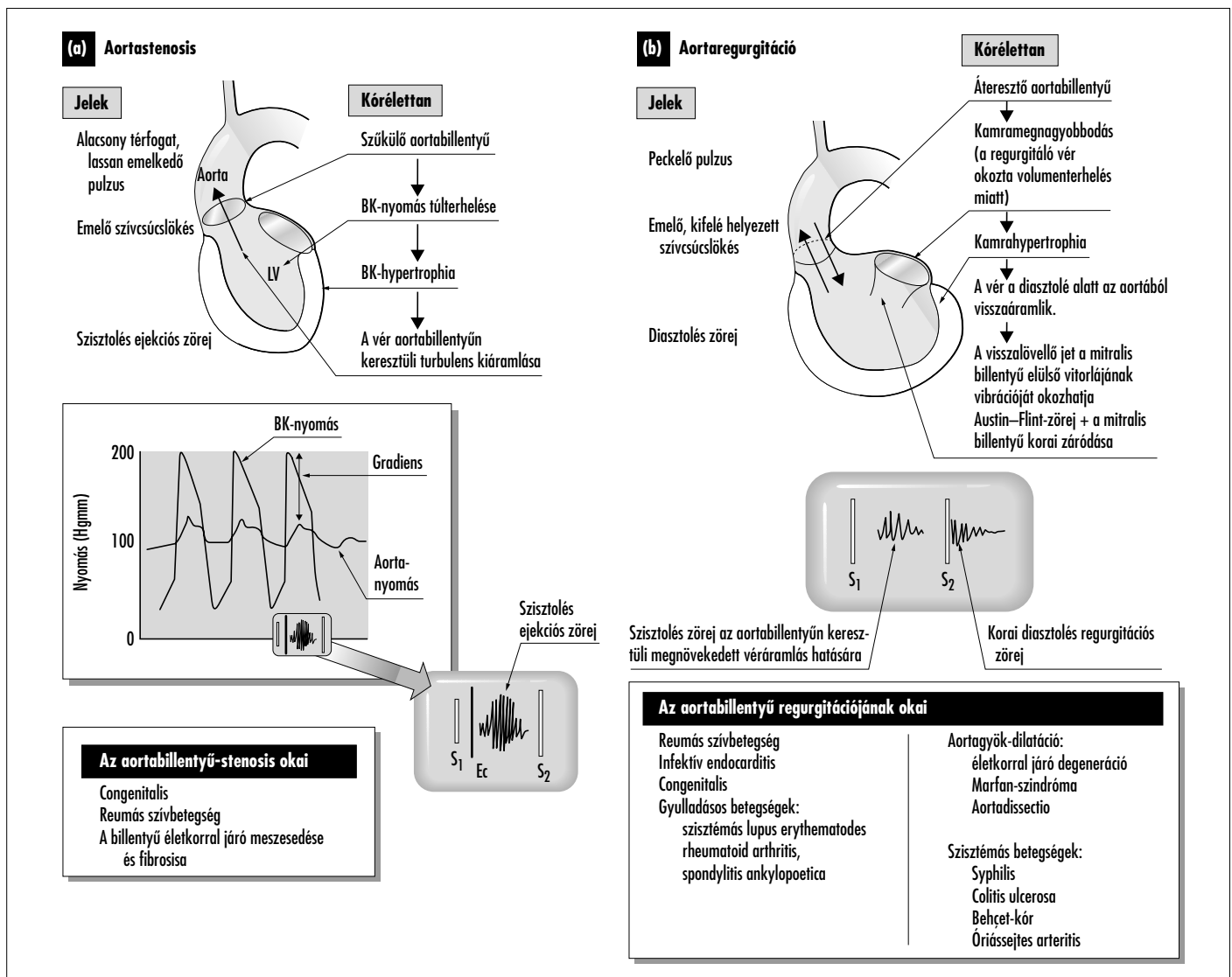
Az amiodaron hatásos sok supraventricularis és kamrai ritmuszavar ellen, valószínűleg azért, mert IA, II. és IV. osztályba tartozó hatásai is vannak (és az α -receptorokat is gátolja!). Klinikai tanulmányok azt mutatták, hogy az amiodaron mérsékelten csökkenti a mortalitást MI után és szívelégtelenségben. Azonban hosszú távú alkalmazása csak akkor javasolt, ha egyéb antiarrhythmias szerek hatástalanok, mivel sok kumulatív mellékhatása van, és a betegek körülbelül egyharmadában adását meg kell szakítani. A veszélyekhez tartozik a tüdőfibrosis, a hypo- és hyperthyreosis, a májkárosodás, a fotoszenzitivitás és a perifériás neuropathia. Az amiodaronnak nagyon megijósolhatatlan és hosszú (4–15 hét) plazma felezési ideje is van, amely bonyolítja szájon keresztüli adagolását. A sotalol egy kevert II. és III. osztályba tartozó, kamrai és supraventricularis ritmuszavarokban egyaránt használt gyógyszer. Habár sokkal kevesebb mellékhatása van mint az amiodaronnak, jóval gyakrabban okoz torsades de pointes-t.

IV. osztályba tartozó gyógyszerek

A IV. osztályba tartozó gyógyszerek (**verapamil és diltiazem**) antiarrhythmias hatásukat az atrioventricularis csomón (AV-csomó) fejtik ki, a nodalis akciós potenciált közvetítő / mediáló L-típusú Ca^{2+} -csatornák inaktiválásával. Az AV-csomó elektromos aktivitására gyakorolt hatásokhoz tartozik a depolarizáció lassítása, a megnövekedett refrakter periódus és az AV-átvezetés lassítása. A Ca^{2+} -csatorna gátlása használatfüggő, és az AV-blokkot felerősíti a sejt depolarizációja és a magas frekvenciájú kisülés. Ezeket a gyógyszereket főleg a supraventricularis tachycardiák kezelésére használják. Elfojtják az AV nodalis reentry ritmuszavarokat a vezetés csökkentése révén. Lassítják a kamrafrekvenciát pitvari flutter és pitvarfibrilláció esetén a pitvari ingerületek egy részének AV-csomón keresztüli átvezetésének megelőzése révén. Negatív inotropia fordulhat elő az L-típusú csatornák gátlása miatt, különösen, ha a balkamra-funkció károsodott. A negatív inotrop és chronotrop hatásokat súlyosbítja a β -blokkolók együttes adása.

Az **adenozin**, egy endogén nukleozid (22., 24. fejezetek) mely a szívizom A^1 -receptorain hat, csökkentve a Ca^{2+} -áramot és fokozva a K^+ -áramokat. Ezek a hatások csökkentik az AV-átvezetést. Az adenzin a választandó gyógyszer sok supraventricularis tachycardia gyors megszüntetéséhez. Gyakorta okoz átmeneti kipurulást és légszomjat. A **digoxin** a vagus serkentése révén lassítja az AV-átvezetést, és a pitvarfibrilláció lassítására, valamint egyéb supraventricularis tachycardiákban használják, különösen szívelégtelenségben szenvedő betegek esetében (lásd 44. fejezet).

48. Az aortabillentyű betegségei



48.1

Az **aortabillentyű** normálisan tricuspidalis, és elválasztja a bal kamrát (BK) az aortától. Az aortabillentyű nyitásának károsodása (**aortastenoszis**, AS) akadályozza a vér kiáramlását és a BK nyomásterhelését okozza. Elégtelen billentyűzáródás (**aorta regurgitáció**, AR, *elégtelesség*) lehetővé teszi a vér visszaáramlását az aortából, és a BK térfogatterhelését okozza.

Aortastenoszis

Okok

A **szerezett meszes aortastenoszis** a leggyakoribb ok. A kalcium-depozitumok a vitorlák alapjain fordulnak elő, nem érintik a commissurákat. Ez valószínűleg a hosszan tartó mechanikai stresszel függ össze, és sokkal gyakoribb a veleszületett bicuspidalis billentyűvel rendelkező emberekben. A 70 év alatti, szignifikáns aortastenoszisban szenvedő betegek kb. 50%-ának bicuspidalis

billentyűi vannak, míg a legtöbb idős AS-os beteg billentyűi tricuspidalisak. **Reumás:** a reumás szívbetegség eredményeként kialakuló AS-t kísérheti a mitralis billentyű reumás betegsége. A férfi nem, a diabetes és a hypercholesterinaemia is rizikófaktor az AS szempontjából.

Congenitalis

Az **unicuspidalis aortabillentyű** általában a születést követő egy éven belül fatális. A **bicuspidalis aortabillentyű**-eredetű AS tünetei általában 40 év felett jelentkeznek. Lipidrendellenesség következtében atheroscleroticus gyermekekben **koszorúér-betegséggel** (CAD) párosulva fejlődhet ki AS.

Kórélettan

Az aortabillentyű területének lassú csökkenése a **bal kamra hy-**

pertrophiáját, valamint myocarddiszfunkciót, arhythmiaikat, és **balszívfél elégtelenséget** okoz (lásd 43. fejezet). „**Súlyos**” az AS ha a billentyű területe 1 cm^2 -nél kisebb, valamint ha normál perctérfogat mellett az aorta és a BK szisztolés nyomása közötti $> 50\text{ Hgmm}$ átlagos gradiens alakul ki, míg kritikus ha a gradiens 80 Hgmm -nél nagyobb. Az AS súlyosbodásával terhelés során a perctérfogat nem képes megfelelően emelkedni, és végül nyugalomban is elégtelenné válik. Ezen a ponton a BK dilatál, és a bal kamrai EDP emelkedése eléri azt a szintet, amelynél a nyilvánvaló BK-elégtelenség bekövetkezik.

Klinikai jellegzetességek

A betegek általában 50–70 éves kor között jelentkeznek, leggyakrabban **anginával** (50%-uknak egyidejű CAD-e van). Az anginát a hipertrofizált BK megnövekedett oxigénigénye és a terhelés alatti elégtelen perctérfogat okozza. Csökkent a terhelési tolerancia, és ha elégtelen az agy véráramlása, **terheléshez kapcsolódó syncope** fejlődhet ki. Ha egyszer az AS-os betegekben angina, syncope, vagy BK-elégtelenség fejlődik ki, átlagos túlélésük < 3 év.

Az enyhe AS-ban szenvedő betegek vérnyomása és pulzusa normális. A mérsékelttől a súlyos fokú AS-ig lassan emelkedő, alacsony térfogatú pulzus észlelhető, a pulzusnyomás csökkenhet, mely **surranást** (vibrációt) és csökkent pulzusnyomást mutathat. Hallgatózással normális S_1 és az aortakomponens hiányában egykomponensű S_2 , valamint S_4 és durva, késleltetett, ejekciós klikk (E_c) által bevezetett **szisztolés zörej** észlelhető (lásd 48.1a ábra és 13. fejezet), mely legjobban a jobb oldalon a második bordaközben hallható, és a carotisok, valamint — főleg időseken — a csúcs felé vezetődik. Surranás (vibráció) kísérheti. Ez guggolva hangosabb, míg állás, vagy a **Valsalva-manőver** (zárt glottis melletti erőltetett kilégzés) alatt halkabb. Az AS súlyosbodásakor, valamint a perctérfogat esésével a zörejek halkabbá válhatnak (**csendes AS**).

Vizsgálatok

Az EKG BK-hypertrophiát mutat terhelési jelekkel (ST-depresszió, T-hullám-inverzció), és bal pitvari késést. Ha romlik a BK működése gyakran látható pitvarfibrilláció és kamrai arrhythmia. Az echokardiográfia ábrázolja a billentyű csökkent nyitódását, a vitorlák meszesedését. A 2D és a Doppler-leképezés lehetővé teszi az aorta és a BK közötti nyomásgradiens valamint a billentyű területének kiszámítását.

Kezelés

Fontos, hogy elkerüljük a szisztémás hypotóniát. Ha egyszer a tünetek kifejlődtek, a billentyűcsere megelőzően el kell végezni a koronarográfiát, ha pedig jelentős CAD észlelhető arteria coronaria bypasst is kell végezni. Különböző típusú mechanikus billentyűk állnak rendelkezésre, melyek beültetése mindig **anti-koaguláns terápiát** igényel. Billentyűk disznókból, vagy emberi cadaverekből is nyerhetők, ezek előnye, hogy rendszerint nem igényelnek anti-koaguláns terápiát. **Ballonos valvuloplastica** vé-

gezhető nem meszes billentyűkkel rendelkező gyermekekben, de felnőttekben csekély értékű.

Aortaregurgitáció

Okok

Az aortaregurgitáció (AR) okai közé tartozik a **reumás betegség**, ahol a billentyű vitorláinak fibrosus zsgorodása miatt lesz elégtelen a záródás, a billentyűkárosodást okozó **infektív endocarditis**, és a **congenitalis malformációk** (pl. bicuspidalis billentyű) (lásd 48.1 ábra, jobbra).

Kórélettan

Az AR a BK térfogatterhelését okozza a vér kamrába történő visszaáramlása révén. **Akut AR** (trauma, infektív endocarditis, aortadissectio) általában katasztrofális. Itt a BK nem tud alkalmazkodni a térfogat és a LVEDP akut emelkedéséhez. A LVEDP korai emelkedése a mitralis billentyű idő előtti záródásához, és nem kielégítő BK-telődéshez vezet, cardiovascularis collapsust és heveny nehézlégzést, tüdőödémát eredményezve.

Krónikus AR-ban a térfogatterhelés és a LVEDP fokozatosan emelkedik, és a **BK megnagyobbodása** lehetővé teszi a megfelelő perctérfogat fenntartását. Mivel az aortabillentyű soha sincs tökéletesen zárva, hiányzik a BK izovolumetriás relaxációs fázisa (lásd 13. fejezet) és nagy a pulzusnyomás. A perctérfogatot az utóterhelés baroreceptor-mediált csökkenése is támogatja.

Klinikai jellegzetességek

A betegeknek a BK-elégtelenség kialakulásáig rendszerint nincsenek tüneteik. A jelek közé tartozik a nagy pulzusnyomás (a nagyobb verővolumen és a diasztolés nyomás csökkenése okozza) és a **peckelő pulzus** (lásd 13. fejezet). Ez néha látható körömágy pulzációt és lüktető fejbiccentést okoz. A BK csúcsa laterál felé helyezett és a szívcsúcslökés emelő. A hallgatózással a sternum bal széle mentén magas frekvenciájú **protodiasztolés zörej** és az aortán keresztüli **szisztolés áramlási zörej** észlelhető. Az aortából visszaáramló vér gátolhatja a mellső mitralis vitorla nyílását, ezért a csúcson mitralis stenosis utánzó mélyfrekvenciás diasztolés zörej lehet hallható (**Austin-Flint-zörej**).

Vizsgálatok

Az echokardiográfia alkalmas az AR eredetének és a súlyosságának meghatározására.

Kezelés

Az akut, súlyos AR azonnali billentyűcsere igényel. A krónikus AR-ban szenvedő betegeket sorozatban végzett echokardiográfiával kell követni. Billentyűcsere mérlegelendő a tünetek megjelenésekor vagy tünetmentes, de romló BK méretű vagy BK funkciójú betegek esetében. A billentyűcsere megegyezik az aortastenosisban végzettel, kivéve, hogy az aortagyöknek, ill. az aorta ascendens súlyos tágulatával rendelkező betegekben anuloplasticára, ill. graft beültetésre lehet szükség.

49. A mitralis billentyű betegségei

(a) Mitralis stenosis

Jelek

Alacsony pulzustérfogat (irreguláris pulzus)

Dobbanó első szívhang, nem balra helyezett szívcsúcslökések

Csúcsi diasztolés zöreij

Tüdőpítatio

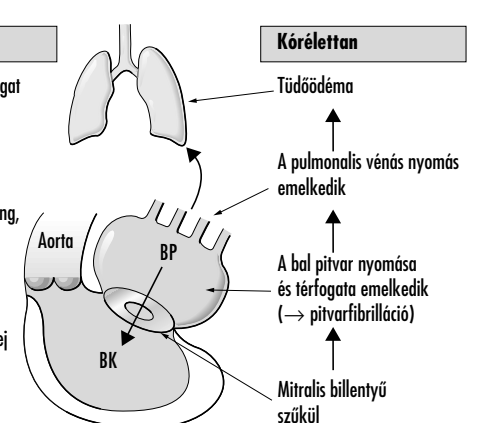
Kórélettan

Tüdőödéma

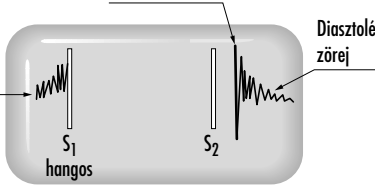
A pulmonalis vénás nyomás emelkedik

A bal pitvar nyomása és térfogata emelkedik (→ pitvarfibrilláció)

Mitralis billentyű szűkül



Nyitási kattanás



A mitralis stenosis okai

Reumás szívbetegség (gyakori)

Congenitalis (ritka)

A billentyű, vagy az innhúrok korral járó meszesedése és fibrosisa

(b) Mitralis regurgitáció

Jelek

Kis pulzustérfogat (irreguláris)

Áthelyezett szívcsúcslökések

Balkamra-hypertrophia

Holoszisztolés zöreij

Tüdőcrepítatio

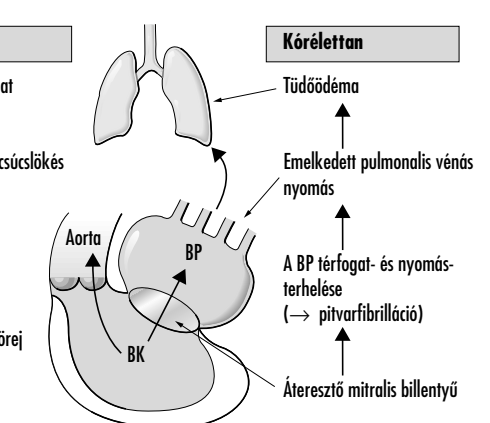
Kórélettan

Tüdőödéma

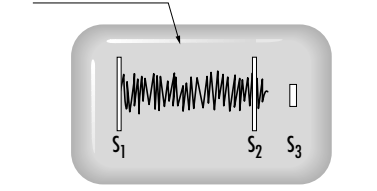
Emelkedett pulmonalis vénás nyomás

A BP térfogat- és nyomásterhelése (→ pitvarfibrilláció)

Áteresztő mitralis billentyű



Holoszisztolés zöreij



A mitralis regurgitáció okai

Reumás szívbetegség

Myxoma

Billentyűprolapsus–inhúr, papillárisizom-ruptura

Balkamra-dilatáció vagy hypertrophia

Bakteriális endocarditis

49.1

A **mitralis (bicuspidalis) billentyű** a bal pitvart (BP) és a bal kamrát (BK) választja el. A billentyű szűkülhet (**mitralis stenosis**), vagy áteresztővé válhat (**mitralis regurgitáció**).

Mitralis stenosis

Okok

A mitralis stenosis (MS) általában korábbi akut **reumás lázas** epizódok következménye. Ez a mitralis **commissurák**, **vitorlák** vagy **inhúrok** megvastagodását és fúzióját okozza, ezáltal a vitorlák merevebbé válnak és a nyílás beszűkül. A MS tünetei általában > 10 évvel a reumás lázat követően fejlődnek ki, amelyre a betegek sokszor nem is emlékeznek. Normálisan a mitralis billentyű területe 6 cm²; súlyos MS akkor áll elő, ha ez a terület 1 cm²-nél kisebb.

Kórélettan

A mitralis stenosis gátolja a vér BP-ből a BK-ba történő szabad áramlását és lassítja a kamra diasztolés alatti telődését. A perctér-

fogat fenntartására érdekében emelkedik a bal pitvar nyomása, a **pitvar hipertrofizál** és **dilatál**. Az emelkedett bal pitvari nyomás pulmonalis vérbőséget, **pulmonalis hypertoniát** és **ödémát** okoz, valamint **jobbszívfél-elégtelenséget** eredményezhet (lásd 43. fejezet). MS-ban szenvedő betegek kamratelődésében a pitvari szisztolénak fontos szerepe van, emiatt **pitvarfibrilláció** (melyet a pitvar megnagyobbodása okoz) jelentősen csökkenti a perctérfogatot. A fibrilláló pitvar hajlamosít **thrombusok** kialakulására, melyekből leszakadó vérrögök perifériás **emboliát**, stroke-ot okozhatnak. A BK MS-ban rendszerint normális.

Klinikai jellegzetességek

A betegek 20-as 30-as éveikben terhelésre, vagy a perctérfogat emelő állapot hatására (pl. láz, terhesség) kialakuló dyspnoéval jelentkeznek. Ez a **pulmonalis vérbőség** eredménye, mely a tüdő merevebbé válását okozza. A betegek jelentkezhetnek **haemophthisissal** (vérköpés), **palpitáció érzéssel**, vagy **stroke-kal**

(BP-i thrombósból származó okozta embolia). A tüneteket pitvarfibrilláció is kiválthatja. Hallgatózással, röviddel az S₂ után, legjobban a csúcson hallható **nyitási kattánás** (OS, opening snap), és dobbanó S₁-hez vezető **morajló diasztolés zöreje** észlelhető. A zöreje időtartama a MS súlyosságától függ. Enyhe MS-ban rövid, míg súlyos MS-ban a diasztolés teljes ideje alatt hallható. Sinusritmusban levő betegekben a zöreje **preszisztolés felerősödése** észlelhető a pitvari kontrakció miatt (lásd 13. fejezet). Ha a mitralis billentyű teljesen mozgásképtelen, eltűnhet az OS és a dobbanó S₁. A MS súlyosbodásával az artériás pulzus gyengül, a **tüdő felett crepitiatio** hallható (az alveolusokban lévő folyadék miatti finom pattogás), és emelkedik a **jugularis vénás nyomás**.

Az EKG mutathatja a pitvar megnagyobbodását, sok beteg azonban pitvarfibrillál. A mellkas-röntgenfelvételen a bal pitvar megnagyobbodása és normális méretű bal kamra figyelhető meg, de a MS súlyosságának fokozódásával pulmonalis vérbőség, megvastagodott pulmonalis artériák és a jobb kamra megnagyobbodása is ábrázolódik.

Kezelés

Enyhe MS minimális kezelést igényelhet, azonban a terápiának ki kell védenie a **tachyarrhythmiákat**, mert ez szívégtelenséget válthat ki (lásd 43. fejezet). Invazív beavatkozások előtt, **endocarditis** profilaxisaként antibiotikum adandó, és a pitvarfibrilláló betegeket **antikoagulálni** kell a stroke előfordulásának csökkentése érdekében. MS-os betegeknek évekig csekély tünetek lehetnek, de ha egyszer a tünetek súlyosbodni kezdenek, gyorsan leromlanak. Ezért mechanikus billentyűvel végzett **billentyűcsere, valvulotomia** (a commissurák sebészi szétválasztása), vagy **ballonos valvuloplasztika** (a vitorlák ballonkatéterrel történő kinyitása) alkalmazandó a mérsékelt tünetekkel rendelkező betegekben, akik mitralis billentyűjének területe < 1,5 cm².

Mitralis regurgitáció

Okok

Az akut mitralis regurgitáció (MR) rendszerint **bakteriális endocarditis, ín húrszakadás**, vagy ischaemiás **papillárisizomruptura** eredménye. A krónikus MR jelenleg sokkal inkább a mitralis vitorlák **myxomás degenerációjának**, vagy **billentyűprolapsus** (beboltsulás a pitvarba) eredménye. A krónikus MR különböző BK-dilatációval járó betegségekben is kifejlődhet. A BK dilatációja gátolhatja a mitralis vitorlák egymáshoz illeszkedését. A MR ischaemia okozta papillárisizom-diszfunkció következtében is kialakulhat.

Kórlelettan

Akut MR-ban a BK vért lök visszafelé a BP-ba, ez a szisztolés alatt hirtelen térfogatterhelést okoz. A bal pitvar nyomása rögtön emelkedik, ezt gyorsan követi a pulmonalis vénás nyomás és a kapilláris nyomás növekedése. A **tüdőödéma** a pulmonalis érrendszert érintő hemodinamikai változások eredménye.

A **krónikus MR** elég lassú ahhoz, hogy lehetővé tegye a BK kompenzatorikus dilatációját és hypertrophiáját, és a BP dilatációját. Ez utóbbi megvédi a tüdőkeringést a regurgitáló térfogat hatásaitól. A MR diasztolés térfogatterhelést ró a BK-ra, amely dilatációt okoz, mert minden egyes szisztolés verőtér fogat egy, az aortába távozó részből (verőtér fogat) és egy a BP-ba visszakérülő (BK regurgitáló térfogata) részből áll, mely azután a vénás beáramláshoz hozzáadódik. Ez a regurgitáló térfogat a BK ürülésének károsodása esetén növekszik, így például aortastenosis vagy hypertonia esetén.

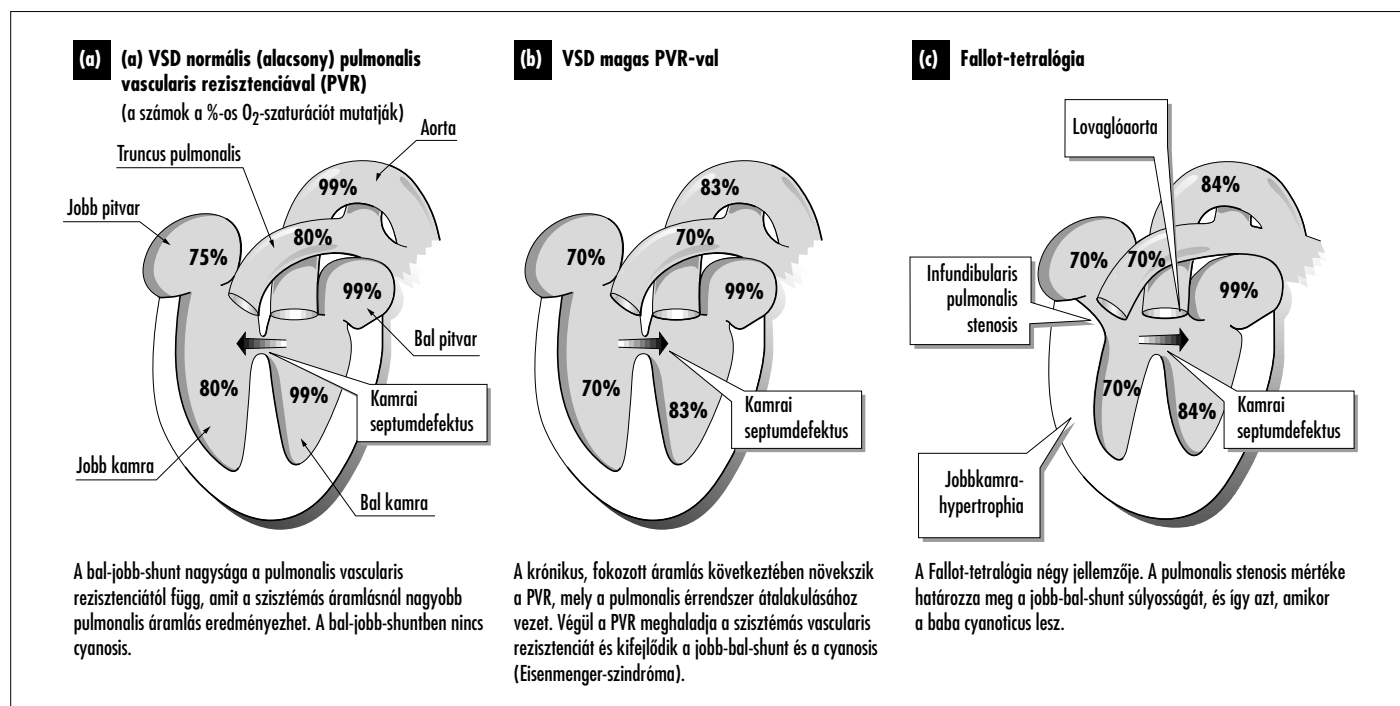
Klinikai jellegzetességek

Enyhe, krónikus MR-ban szenvedő betegek rendszerint tünetmentesek. A MR romlásával a betegeknek **fáradtság, terhelési dyspnoe, orthopnoe és tüdőödéma** alakul ki az előrehaladó BK-elégtelenség és a pulmonalis kapilláris nyomás emelkedésének eredményeként (lásd 43. fejezet). A BP dilatációja miatt gyakran alakul ki PF. A krónikus MR **holoszisztolés** zörejjel jár, amely legjobban a szívcsúcson hallható és az axilla felé vezetődik. Az S₁ halk és az S₂ szélesen hasadt egy korai aortakomponens miatt. Echokardiográfia prolábáló vagy reumás billentyűt mutathat, és meghatározhatja a BK méretét és funkcióját. A regurgitáló jet Doppler-leképezése megbecsülheti a MR súlyosságát.

Kezelés

A kezelés a BK aortába ürülésének elősegítésére összpontosít. Az utóterhelés csökkentése **ACE-inhibitorokkal** jótékony hatású (lásd 44. fejezet). A pitvarfibrilláló betegnek a stroke megelőzése érdekében **antikoagulálásra** van szükségük. A prolábáló billentyű néha plasztikázható. A mitralisbillentyű-gyűrű dilatációja egy mesterséges gyűrű beültetésével korrigálható. A reumás billentyűket és az endocarditis által roncsoltakat gyakran műbillentyűvel kell helyettesíteni. A billentyűcsere legjobb a BK-diszfunkció vagy a krónikus pulmonalis hypertonia kifejlődése előtt végrehajtani, és mindig el kell végezni a kezelés ellenére is tünetes MR-ban szenvedő betegeknek. A műtéti kockázat magasabb akut MR esetén; azonban a billentyűcsere elvégzendő kezelhetetlen szívégtelenségben akkor is, ha azt heveny endocarditis okozta.

50. A veleszületett szívbetegségek



50.1

Meghatározás

A veleszületett szívbetegségek (CHD) a terhesség 3–8. hete között bekövetkező rendellenes szvfejlődés következményei.

Incidencia

A CHD incidenciája az élveszületettek között ~1%, mely nem tartalmazza a veleszületett billentyűbetegségeket, úgy mint a mitralis prolapsust, vagy a bicuspidalis aortabillentyűt. Sok spontán abortatumnak, vagy halvaszületettnek van szívfejlődési rendellenessége, vagy strukturális szívhibával összefüggő kromoszóma rendellenessége. Anyai tényezők, úgy mint a **rubeolafertőzés**, az alkoholabúzus és néhány gyógyszer, a CHD-val összefüggnek.

Élettan

A normális magzati vérkeringésben (lásd 25. fejezet) a vér a **foramen ovalen** át jut a jobb pitvarból a bal pitvarba. A jobb kamra által kibocsájtott vér többsége a ductus arteriosuson keresztül jut az aortába, mert a pulmonalis vascularis rezisztencia (PVR) magasabb mint a szisztémás vascularis rezisztencia (SVR). Születést követően a PVR az SVR egytizedére esik, lehetővé téve, hogy a jobb kamrából a tüdőbe jusson a vér. A foramen ovale és a ductus arteriosus záródása kialakítja a felnőtt vérkeringés sorrendjét.

Klinikai jellegzetességek

A VSZB az újszülöttnben **kongesztív szívelégtelenség** vagy **centrális cyanosis** képében jelentkezik. Az újszülött kongesztív szívelégtelensége általában bal-jobb-shunt, úgy mint **kamrai septumdefektus** vagy **ductus arteriosus persistens** (PDA) kö-

vetkezménye, illetve coarctatio aortae, vagy aortastenosis eredménye. A kongesztív szívelégtelenségben szenvedő újszülöttek elmaradnak a fejlődésben, és ugyanolyan tüneteket mutatnak, mint a felnőttek (lásd 43. fejezet). A **centrális cyanosis**, a törzs és a nyálkahártyák kék elszíneződése az artériás keringésben lévő > 3–5 g/dl deoxigenált hemoglobinnak tulajdonítható. A centrális cyanosis különféle tüdőbetegségek, valamint intrapulmonalis jobb-bal-shunt (arteriovenosus malformációk), vagy extrapulmonalis jobb-bal-shunt eredménye lehet. Ez a **nagyér-transzpozícióra** és a **Fallot-tetralógiára** jellemző.

Kamrai septumdefektus

Ez a leggyakoribb CHD, és magában vagy más rendellenességekkel együtt fordul elő. A defektuson keresztüli véráramlást a tüdő és a szisztémás keringés rezisztenciájának különbsége határozza meg. *Az anyaméhben*, amikor a $PVR > SVR$, a vér legnagyobb része az aortán keresztül hagyja el a bal kamrát. Azonban a megszületést követően $PVR < SVR$, és a vér a bal kamrából a jobb kamra és a truncus pulmonalis felé söntölődik (50.1a ábra). A shunt nagysága a defektus nagyságától, csakúgy mint a PVR és SVR viszonylagos mértékétől függ.

Klinikai jellegzetességek

Kamrai septumdefektusra (VSD-k) olyan csecsemőnél kell gyanakodni, akinek súlynövekedése elmarad, és gyakran van légzési nehézsége vagy fertőzése. A VSD a bal sternumszél mentén hallható hangos szisztolés zörej alapján diagnosztizálható. Fiatal gyermekekben a mérsékelt VSD korlátozott terhelhetőséget vagy fáradtságot, szívmegegyesülést, és mindkét kamra hypertro-

phiáját okozhatja. A Doppler-echokardiográfia lehetővé teszi a VSD méretének és elhelyezkedésének megbecslését. A vér a bal kamrából a pulmonalis keringésbe sötétlődvé pulmonalis hypertoniához vezet, mely ha tartós irreverzibilis **pulmonalis vascularis átalakulást** okoz. Ha egyszer a PVR meghaladja a SVR-t megváltozik a shunt iránya, kialakul a cyanosis (50.1b. ábra; **Eisenmenger-szindróma**). Ezen a ponton már lehetetlen a sebészi korrekció, ebből következően a jelentős VSD-sal rendelkező újszülöttek számára előnyös a korai sebészi beavatkozás. Kisebbségi VSD-os esetek 50%-a 3-4 éven belül spontán záródik. A VSD-os gyerekek endocarditis rizikója fokozott, ezért fogászati vagy más bakteriemiával járó beavatkozások előtt profilaktikus antibiotikumterápiában kell részesülniük.

Nagyér-transzpozíció

A nagyér-transzpozíció akkor alakul ki, ha a bal kamra a truncus pulmonalisba, a jobb kamra pedig az aortába ürül. Ez társulhat VSD-sal, pitvari septumdefektussal (ASD), vagy PDA-sal. A transzpozíció két párhuzamos keringést eredményez, ahol a deoxigenált, szisztémás vénás vér a testbe, míg az oxigenált pulmonalis vénás vér a tüdőbe tér vissza. Ez súlyos centrális cyanosist okoz. Hacsak nem korrigálják a defektust, az az esetek egyharmadában 2 héten belül, 90%-ában egy éven belül halálhoz vezet. A sebészi korrekció magában foglal egy artériás elterelést, ahol a nagyereket átvágják és a megfelelő kamrához csatlakoztatják. A sebészi beavatkozást megelőzően az újszülött állapota egy katéterrel létrehozott ASD segítségével stabilizálható, mely lehetővé teszi a pitvarokban a vér keveredését és a szisztémás vér oxigenálását. PGE₁ alkalmazása késlelteti a ductus arteriosus záródását, és lehetővé teszi további oxigenált vér átjutását a szisztémás keringésbe.

Falot-tetralógia

Ez az első életévüket megelőző gyermekekben a leggyakrabban előforduló, cyanosissal járó CHD (50.1c ábra). VSD, pulmonalis

stenosis, lovaglóaorta (az aorta a VSD fölé helyezett), és jobb-kamra-hypertrophia alkotja. Ezek magas jobb kamrai nyomáshoz és jobb-bal-shunthöz vezetnek. A cyanosis foka a pulmonalis stenosisától függ, mely általában infundibularis, néha ehhez társuló valvularis szűkület.

Klinikai jellegzetességek

A Falot-tetralógias újszülöttek lassan fejlődnek, dyspnoét, fáradtságot, hypoxiás tüneteket – melyeket hirtelen mélyülő cyanosis, fokozódó gyengeség, stroke és eszméletvesztés jellemez – (**Falot-, vagy tetralógias rohamok**) mutathatnak. A második szívhangnak nincs pulmonalis összetevője, a szisztolés ejekciós zörej pedig fordítottan arányos a pulmonalis stenosis fokával. A VSD és a kamrai obstrukció újszülöttekben elvégzett sebészi korrekciójának halálozása < 5%.

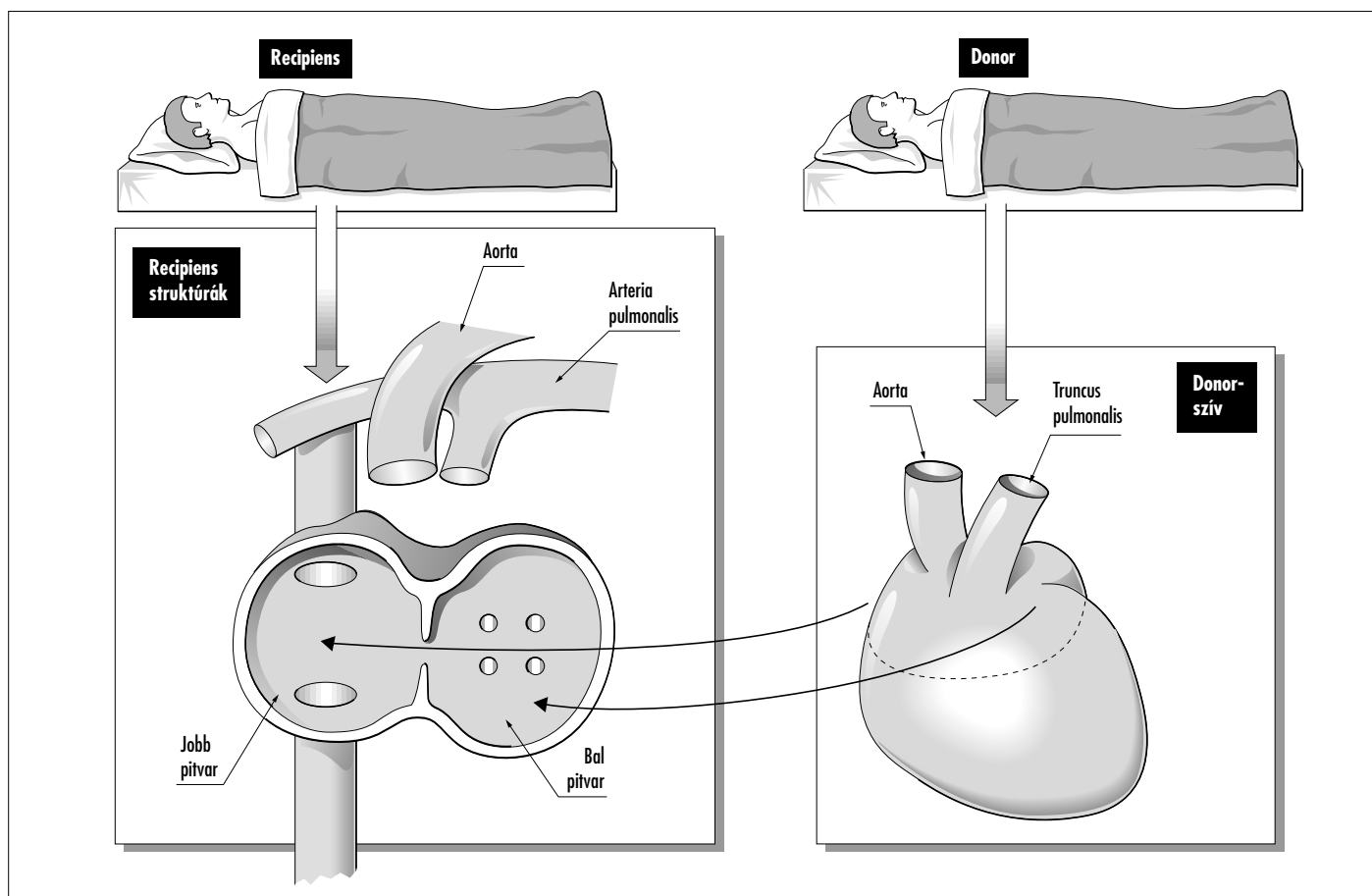
Pitvari septumdefektus

Ezek a defektusok a felnőttkor előtt általában nem kerülnek felismerésre. Általában magukban foglalják az ostium secundumban levő középső septumot, és elkülönülnek a nyitott foramen ovalétól. A bal-jobb-shunt emeli a pulmonalis véráramlást, mely ha fennmarad, felnőttkorra a pulmonalis keringés átalakulásához és irreverzibilis pulmonalis hypertoniához vezethet. ASD-ben szenvedő felnőttek pitvari arrhythmiaikkal is jelentkezhetnek. Ha egyszer súlyos pulmonalis hypertonia fejlődik ki megfordulhat a bal-jobb-shunt ami cyanosist okoz.

Klinikai jellegzetességek

Normálisan pulmonalis ejekciós zörej, szélesen, fixen hasadt S2, és emelkedett jugularis vénás nyomás észlelhető. A pulmonalis hypertonia súlyosbodásával a zörej lágyabbá, az S2 hangosabbá válik. Korai felfedezés esetén az irreverzibilis pulmonalis hypertonia kifejlődésének megelőzése érdekében helyre kell állítani a jelentős bal-jobb-shunttal járó ASD-t. Ha már kialakult a jobb-bal-shunt, az ASD sebészi korrekciója nem hajtható végre.

51. A szívtranszplantáció



51.1

Definíció

Egy **agyalott donor** szívének kivétele és annak egy **végstádiumú szívbetegségben** szenvedő betegbe történő beültetése. A szívtranszplantáció manapság egy megvalósítható választás válogatott, súlyos, irreverzibilis szívbetegségben szenvedő betegek részére. Már több, mint 30 000 szívátültetést hajtottak végre a világon.

Indikációk

A jelölteknek súlyos, gyógyszeres, vagy sebészi kezelésre refrakter szívbetegségben kell szenvedniük. A legtöbb beteg alapdiagnózisa koszorúér-betegség vagy idiopathiás cardiomyopathia.

Kontraindikációk

Egyidejű irreverzibilis elsődleges vagy másodlagos (pl. diabetes) máj-, vese- vagy tüdőbetegség, szignifikáns perifériás vagy agyi érbetegség, újkeletű daganat, az orvossal való csekély együttműködés vagy súlyos mozgásképtelenség. A pulmonalis hypertóniában szenvedő betegek magasabb kockázatúak a posztoperatív jobbszívfél-elégtelenség szempontjából, esetükben a szív-tüdő transzplantáció jöhet szóba. Az alkalmasság felső korhatára elmentmondásos. A legtöbb központ 60–70 éves felső korhatárt al-

kalmaz, némi, a beteg általános egészségén, alapbetegségén és egyidejű betegségein alapuló változékonysággal.

Recipiensek

A donorhiány miatt a szívtranszplantációra váró betegek ~25%-a nem éri meg a műtétet. Hosszantartó kórházi tartózkodást és pozitív inotrop szerekkel történő kezelést igényelhetnek (lásd 14. fejezet). A szívtranszplantációig mintegy hídként, bal kamra működését támogató eszközök és műszív használható.

Donorok

A potenciális szívdonoroknak **agyalottaknak, normotermiásoknak** kell lenniük. Az anamnézisben nem lehet jelentős szívbetegség, vagy daganatos betegség. A donorok szempontjából nincs rögzített felső korhatár, bár a szignifikáns koszorúér-betegség hiányát megállapítandó idősebb donorok esetében gyakran végeznek angiográfiát. A donornak negatív HIV szerológiával kell rendelkeznie. A donorszívet **cardioplegiás** oldattal és külső hűtéssel tartósítják. A max. 6 óráig tartó ischaemiás idő rendszerint nem jár együtt jelentős poszt-transzplantációs működési zavarral. A donorszív recipiensevel való megfeleltetését az ABO-vércsoport meghatározásával és a méret figyelembevételével

végzik. A szöveti megfeleltetés időigényes és csak abban az esetben alkalmazzák, ha a recipiens széruma a szívátültetés előtti kivizsgáláskor antigénstimulusra magas reaktivitást mutat.

Sebészet

A donor szívet aorta, pulmonalis artéria és pulmonalis véna anastomosisokkal ültetik be. A vénás visszaáramlást a recipiens jobb pitvarának maradványa és a donorszív közötti egyszerű anastomosis biztosítja. A beavatkozás alatt gyakran alkalmaznak methylprednisonolt a hiperakut kilökődés megelőzésére.

Közvetlenül műtét után az akut rejekció visszaszorítására agresszív **immunszuppresszív** terápiát kezdenek, általában ciklosporin A-val vagy tacrolimusszal valamint prednisonnal és azathioprinnal. CD3-pozitív lymphocyták elleni monoklonális antitestek is alkalmazhatók az akut kilökődés megelőzésére.

Posztoperatív követés

Az élethosszig tartó immunszuppresszív terápia általában **ciklosporin A**-ból vagy tacrolimusból, **azathioprinnból**, valamint **prednisonból** áll. A kilökődés megelőzésének egyensúlyban kell lennie a krónikus immunszuppresszív terápia fertőzőes szövődményeivel. Az akut rejekciót, mely a transzplantációt követő első 3–6 hónapban a leggyakoribb, transvenosus endomyocardialis biopsziával követik nyomon. A biopsziákat a jobb kamrai septumból veszik a vena jugularison át a szívbe juttatott biopsziás eszközzel.

Az endomyocardialis biopsziát a beteg élete során szabályos időszakonként, illetve akkor végzik el, ha a tünetek megváltozása azt indokoltá teszi. A biopsziákat az akut rejekció súlyossága szerint a lymphocytás infiltráció, a szívizomsejt-károsodás, vagy a necrosis mértéke alapján osztályozzák.

Az akut rejekciókat általában emelt dóziszú kortikoszteroiddal kezelik, bár a refrakter, vagy súlyos esetekben szükség lehet direkt lymphocytellenes terápiára. Az immunszuppresszív szerek újabb generációinak, úgy mint **mycophenolat** vagy **rapamycin** akut rejekcióra gyakorolt hatásának vizsgálata még várat magára.

A legtöbb transzplantált beteg legalább egy fertőzésen esik át az első évben. A transzplantációt követő első hónapban a fertőzések többségét baktériumok okozzák, melyek **nosocomialis** (kórházban szerzett) infekciók, melyek **pneumonia**, **sebfertőzés**, vagy katéterrel összefüggő sepsis formájában jelentkeznek. Ezt követően az opportunistá fertőzések válnak gyakoribbá, leginkább a **cytomegalovirus** (CMV) fordul elő, melynek kockázata az immunszuppresszív terápia fokával függ össze. CMV szeropozitív szívet kapó CMV szeronegatív betegek kockázata a legnagyobb a CMV pneumonia, viraemia, hepatitis, gastritis, oesophagitis, vagy retinitis kialakulásának szempontjából. Azonban

a CMV pozitív recipiensnek is veszélyeztetettek. A CMV fertőzések közül leginkább a pneumonia halálos, melynek mortalitása gancyclovir, vagy foscarnet kezelés ellenére is 10–20%. CMV hiperimmunglobulin egyidejű alkalmazása javíthatja a kimenetelt. A CMV antigénre újonnan kifejlesztett PCR vizsgálat segítette a vírus korai kimutatását és hasznos lehet a legveszélyeztetettebb betegek előrejelzésében. A legtöbb centrum CMV profilaxisra gancyclovirt vagy hiperimmunglobulint alkalmaz a transzplantációt megelőzően szeropozitív, vagy szeropozitív szívet kapó betegeknél.

Az első év során gyakran előfordul egyéb késői opportunistá fertőzések közé a **pneumocystis**, a gombák, beleértve a **candidát**, az **aspergillust**, a **nocardia**, a **toxoplasmosis** és a **herpes simplex vírus** tartoznak. A profilaktikus gyógyszeres terápia rutinszerű alkalmazása csökkentette a **Pneumocystis carinii pneumonia** és a **toxoplasmosis** előfordulását.

Késői szövődmények

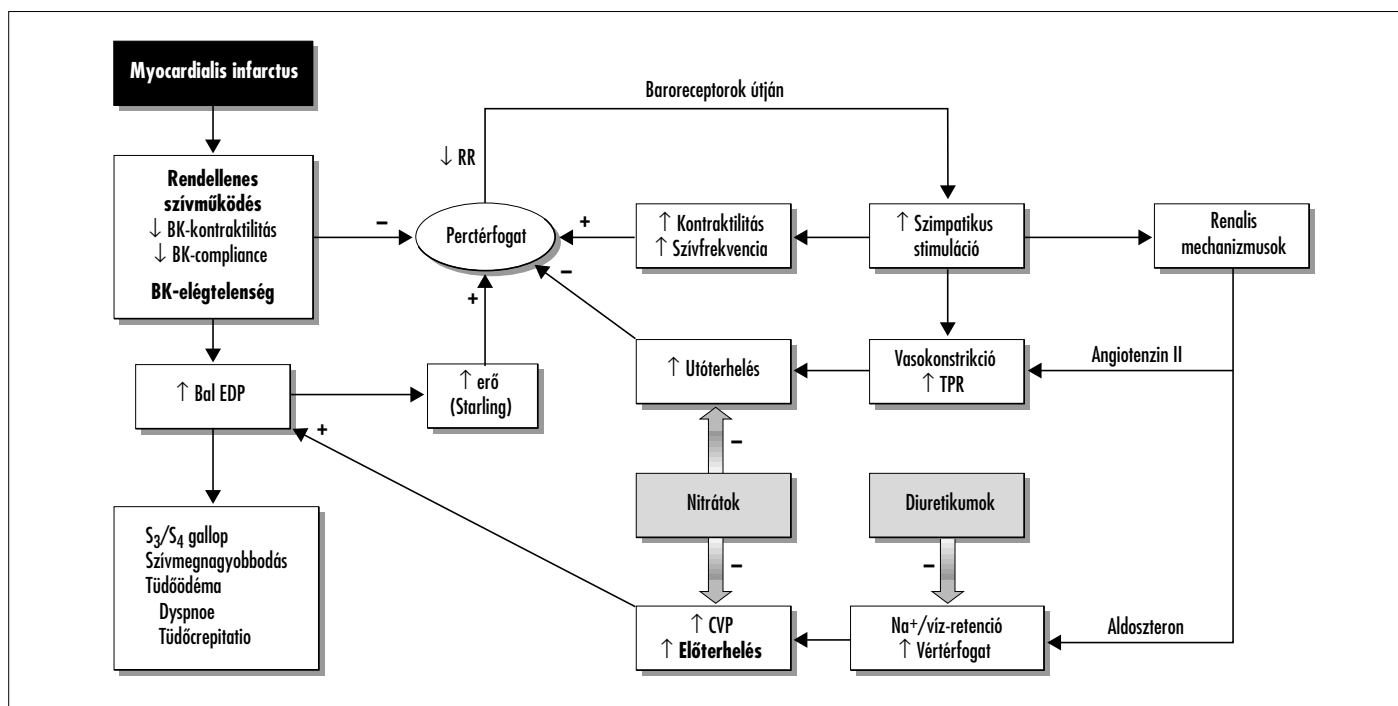
Az első évet követően az opportunistá fertőzések kevésbé gyakorivá válnak, és a gyógyszeres terápia vagy a graftatherosclerosis eredményeként kialakuló szövődmények a morbiditás és mortalitás leggyakoribb okai. A gyógyszerek gyakori mellékhatásai közé tartozik a ciklosporin A vagy a tacrolimus okozta vesetoxicitás, és a kortikoszteroidok nagy dóziszú, krónikus adásából származó problémák. Ezek közé tartozik az osteoporosis, a diabetes, a cataracta, a bőrelváltozások, a lipidrendellenességek és a pszichiátriai tünetek.

A **graftatherosclerosis** a szívtranszplantáció rettegett, de gyakori szövődménye, mely eltér a típusos atherosclerostól. Ezt a graft érrendszerének jelentős meszesedés nélküli intima hyperplasiája és a simaizom-hypertrophiája jellemzi, mely CMV fertőzésben szenvedő betegekben nagyobb gyakorisággal fejlődik ki. A graftatherosclerost általában diffúz elváltozások jellemzik, melyek érplasztikára vagy bypass műtétre nem alkalmasak. Súlyos betegségben szenvedő betegeket retranszplantálnak annak ellenére, hogy a második transzplantáció prognózisa nem olyan kedvező, mint az első.

Prognózis

A szívtranszplantáció összesített, 1 éves túlélése > 80%, és 5 éves túlélése 60%. A túlélők > 85%-ának élete az életminőségét tekintve jelentősen javul. A betegek kb. 50%-a visszatér a munkájához. A retranszplantáción átesett betegek (rendszerint graftatherosclerosis, vagy súlyos akut rejekció miatt) egyéves túlélése csak 50–60%, a különbség valószínűleg az első transzplantációt követően kialakuló társbetegségekkel függ össze.

52. Esetismertetés: szívelégtelenség



52.1

Egy 62 éves férfit, aki 5 napja esett át egy kiterjedt myocardialis infarctuson, beszállítanak az Ön kórházába visszatérő mellkasi fájdalom és dyspnoe miatt. Érkezése napján mellkasi fájdalom nincs, de légzése mérsékeltlen nehezített. Ön mellkas-röntgenfelvételt készített, mely fokozottan tágult pulmonalis érrendszert, kirajzolt interlobaris réseket, és megnagyobbodott szívet igazol. Az echokardiogram megnagyobbodott szívet, 30%-os ejekciós frakciót mutat, a szív elülső és csúcsi része szisztolé alatt csak minimálisan mozog. A beteg sinusritmusban van, szívfrekvenciája 110/min. Az artériás vérnyomás 98/68 Hgmm, a légzésszám 25/min. A szív hallgatása során Ön S₃, S₄ galoppot, normális S₁-, S₂-öt, valamint a csúcson a teljes szisztolé alatt (holoszisztolés) a bal hónalj felé sugárzó, halk zörejt észlel. Finom, belégzésvégi ropogás (crepitation) hallható mindkét tüdőmező alsó egyharmada felett. Az artériás vérgázértékek: Pao₂ 60 Hgmm, Paco₂ 30 Hgmm, és a pH 7,37.

Kérdések

1. Mekkora lehet a beteg bal kamrai végdiasztolés nyomása és miért?
2. Mi a jelentősége az S₃ és S₄ galoppangoknak?
3. Valószínűleg miért növekedett a szívfrekvencia?
4. Az artériás nyomások alacsonyak. Mekkora a perifériás vascularis rezisztencia ebben az esetben? Mekkora lehet az előterhelési térfogat? Ehhez hasonló elő- és utóterhelés normális szív esetén hogyan hatna az artériás vérnyomásra?
5. A hemodinamikai paraméterek pontos megítélése érdekében Ön katétert vezet a jobb szívfélbe, és azt találja, hogy a perctérfogat 3,0 l/perc, és a jobb pitvar nyomásának átlagértéke

10 Hgmm. Mekkora a szisztémás vascularis rezisztencia? Ez normális?

6. Milyen szerepet játszik a kontraktilitás rendellenessége, az elő- és utóterhelés a beteg jelenlegi panaszaiában?
7. Mi történhet a perctérfogattal és vérnyomással, ha ennek a betegnek artériás vazodilatátort adnak?
8. Hasznos lenne-e ez a kontraktilitás módosításában? Milyen irányban? Mi lehetne a kontraktilitás növekedésének potenciális hátránya ennél a konkrét betegnél?
9. Tételezzük fel, hogy az artériás perfúziós nyomás diasztolé alatt növekszik, míg ezzel egyidőben a szisztolé alatt csökken. Hasznos lenne-e ez a beavatkozás? Miért?

Válaszok

1. A bal kamra diasztolés nyomása valószínűleg emelkedett. A friss myocardialis infarctus csökkentette a bal kamra pumpakapacitását, ennek kompenzálására a szív nagyobb diasztolés térfogattal telődik, a perctérfogat és az artériás nyomás részleges helyreállítása érdekében. A szív emelkedett töltőnyomása a pulmonalis vénás nyomásban tükröződik, ez pedig hozzájárul a tüdőödémához. A szívmeagnagyobbodás a mellkas-röntgenfelvételen, a szív méretbeni növekedéseként egyértelmű. A crepitation összhangban van a tüdő megnövekedett interstitialis és alveolaris ödémájával.
2. Az S₃ galopp a korai diasztolés telődéssel függ össze, és a kamrák fokozott merevségének jelzője. Az S₄ galopp a pitvarkontrakcióval – a késői diasztolés telődéssel – és a végdiasztolés nyomás emelkedésével áll összefüggésben. Mindkét hang hasonlóan egy feszesre húzott dobőr ütögetésére. Normálisan nagy

a diasztolés compliance, a kamrák compliance-e pedig a telődés növekedésével csökken. Ha emelkedett a végdisztolés nyomás, a feszíthetőség csökken és a telődéshez kapcsolódóan egy alacsony hangmagasságú hang hallható.

3. A szívfrekvencia valószínűleg az infarctus miatti csökkent pumpaműködés kompenzálása érdekében emelkedett. Ezt a szimpatikus izgalom és a vagus hatásának háttérbe szorulása eredményezi.

4. A perifériás rezisztencia valószínűleg magas, annak ellenére, hogy alacsony az artériás nyomás. Emlékezzünk, hogy az artériás nyomás a szív és az érrendszer kölcsönhatásának eredménye, és nem önmagában az artériás tónus tükröződése. Ebben az esetben a csökkent perctérfogat sokkal alacsonyabb artériás nyomást eredményezne, ha a szisztémás artériák nem lennének kontrahálódva. Az előterhelési térfogat emelkedett, amint azt az 1. válaszban kifejtettük. Ha normális szívben növekedne az előterhelési térfogat és a perifériás ellenállás, nagyon megnőne az artériás nyomás. Ez a nyomás-térfogat hurokgörbékkel ábrázolható (lásd 13. fejezet).

5. A szisztémás vascularis rezisztencia (SVR) = (artériás középnyomás (MAP) – jobb pitvari nyomás (RAP)) / perctérfogat (CO). A megadott számok alapján, MAP= 82, RAP= 10 és CO= 3,0. Így, $SVR = (82 - 10) / 3 = 24$. Az egységek itt Hgmm/l/perc-ben vannak megadva, ez egy klinikai egység, azonban típusosan nem ezeket használják az ellenállás kifejezésére. A sokkal gyakrabban használt egység a din/s/cm^{-5} . Az átszámításhoz szorozza meg a 24-et 80-nal = 1920. A normális ellenállás 1200 körüli.

6. A kamraműködés a friss szívizomsérülés (infarctus) miatt csökkent. A szívinfarctuson átesett szív igen heterogén, nagymértékben károsodott, elhalt területekkel, valamint a kiesett működést kompenzálni próbáló épen maradt területekkel. A nettó hatás azonban a teljes kontraktilis működést tekintve mégis csök-

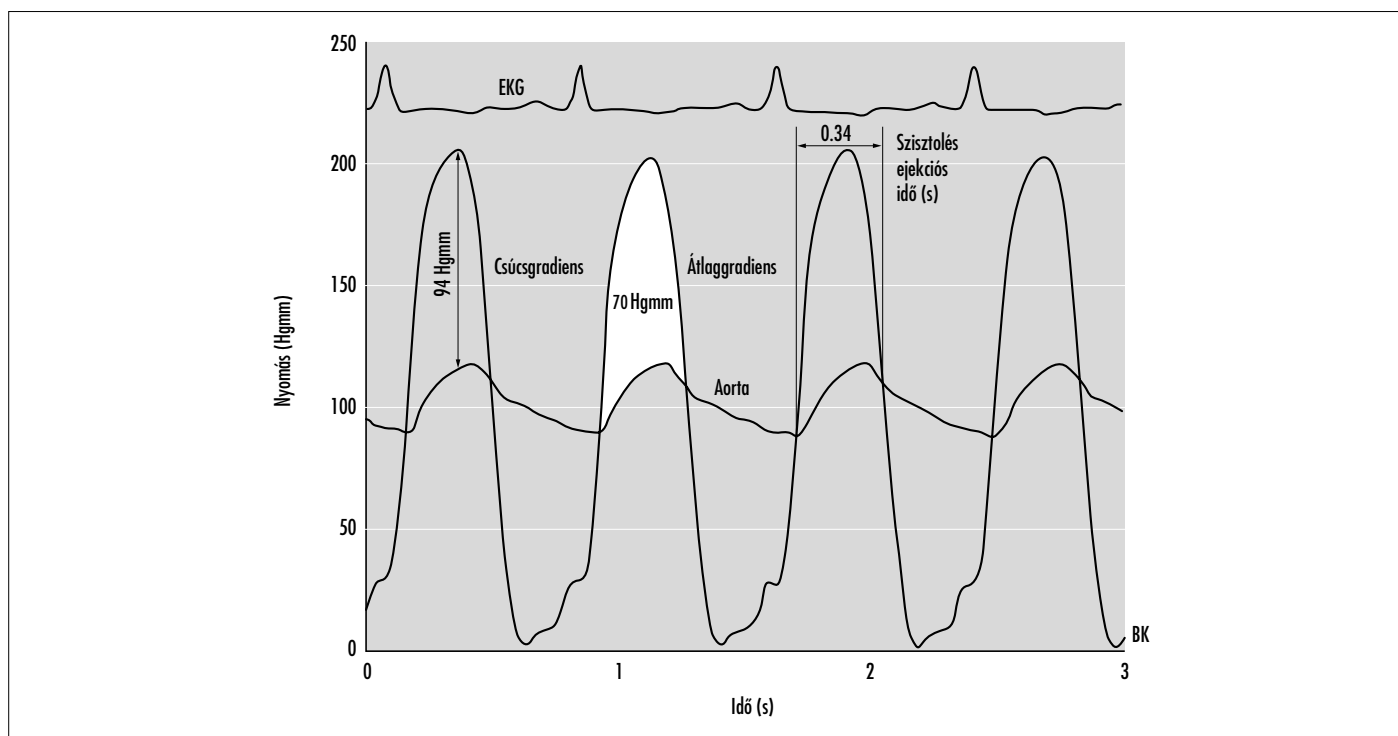
ken. Amint jeleztük, az előterhelés megnövekedett, és emelkedett a perifériás rezisztencia, azaz az utóterhelés. A perctérfogat további javítása és a tüdőödéma csökkentése érdekében venodilatátorokkal és diuretikumokkal az előterhelést, artériás vazodilatátorokkal pedig az utóterhelést kell csökkenteni.

7. A perctérfogat nagy valószínűséggel növekedne, és az artériás nyomás nem nagyon változna. Túlzott vazodilatáció előidézésével azonban csökkenni fog a nyomás. Óvatos titrálással azonban gyakran elérhető a pumpateljesítmény és a coronariák perfúziójának növelése. Ha a perctérfogat jobban növekszik, mint amennyit a perifériás rezisztencia csökken, a vérnyomás akár emelkedhet is.

8. A szív kontraktilitásának növelése az utolsó segédeszköz. A szívinfarctuson átesett betegek terápiájában az inotrop szerek használata különös körütekintést igényel, mert a szív munka növekedhet és a sérült terület kiterjedése ronthatja az állapotot. Ezeknek a betegeknek gyakran van koszorúérbetegsége más, nem a szívinfarctusért közvetlenül felelős területeken.

9. A myocardialis áramlás elsősorban a diasztolé alatt zajlik, amikor az arteriolákat körülvevő myocardialis nyomás alacsony és emelkedett marad az artériás perfúziós nyomás (a szisztémás vascularis compliance-nek és a hullám visszaverődéseknek köszönhetően). A szisztolé alatt a myocardiumon keresztüli áramlást a kamraizomzat kontrakciója gátolja. Így, ha van egy módszer, amivel emelhető a diasztolés artériás nyomás, míg ezzel párhuzamosan csökkenthető a szisztolés nyomás, javul a szív perfúziója és csökken az ejekció alatti kamraterhelés. Ez az **int-raaortikus ballonpumpának** nevezett eszköz. Az aorta descendens proximális szakaszába helyezett ballon diasztolé alatti gyors felfújásával, és szisztolé alatti leengedésével növelhető a szív diasztolés perfúziója, mialatt a perctérfogat emelkedik. Az ischaemiás szívbetegségben szenvedő és csökkent artériás nyomású betegekben ez az eszköz valóban nagyon hasznos.

53. Esetismertetés: szívbillentyű-betegség



53.1

Önt felkérlik, egy 65 éves férfi terheléses stressz tesztjének felügyeletére, aki a múlt héten járt. orvosánál terhelésre jelentkező mellkasi fájdalom és dyspnoe miatt. Már egy éve van mellkasi diszkomfort érzése, de az egyre gyakoribbá váló angina ösztönözte arra, hogy orvosát felkeresse. Mellkasi fájdalma jelentkezik, ha több mint egy háztömböt gyalogol, és ha tovább folytatja, légszomja is lesz. Nyugalomban sosincs mellkasi fájdalma, vagy dyspnoéja. Nincs bokaödémája, orthopnoéja vagy paroxysmalis nocturnalis dyspnoéja. Amikor Ön a stressz-teszt előtt megvizsgálja, vérnyomása 120/86 Hgmm, szívfrekvenciája 82/min, reguláris, jugularis vénás nyomása 5 H₂Ocm és a tüdeje tiszta. Szívcsúcslökése a medioclavicularis vonaltól kissé lateralisán helyezkedik el és mérsékeltén emelő. Normális S₁-je és egykomponensű S₂-je van. S₄ galopp észlelhető. Halk crescendo-decrescendo szisztolés zöreje van, mely legjobban a sternum szélének felső részén hallható, a carotisok és a csúcs felé vezetődik. A carotispulzus alacsony és elhúzódo.

Ön felhívja a beutaló orvost, megbeszéljük a tüneteket és a jeleket, majd a stressz-teszt helyett echokardiogramot végez.

Kérdések

1. Mi a valószínű diagnózis a fizikális vizsgálat alapján? Milyen kórélettani mechanizmusok állnak ezeknek a tüneteknek hátterében?
2. Csak halk szisztolés zöreje hallható. Ha Ön tudja, hogy a zöreje az elmúlt évben hangosabb, és élesebb intenzitású volt, megnyugtatta-e ez Önt? Mi baj történhetne, ha elvégezné a terheléses stressz-tesztet?

3. Mi volt valószínűleg megfigyelhető az echokardiogramon és miért?

Katéterezési adatok: A beteget hivatalosan Önhöz irányították és Ön billentyűcserét javasolt. A beteg átesik a szívkatéterezé- sen, a hemodinamikai adatokat az 53.1 ábra mutatja. A perctérfogat 5,2 l/perc, és a szívfrekvencia 77/min. Nincs jelentős koszorúérbetegség.

4. Az aortabillentyű területe egy egyszerűsített képlettel megbecsülhető:

$$\text{Billentyűterület} = \text{perctérfogat} / \sqrt{\text{nyomásgradiens}}$$

A megadott adatok alapján mekkora a billentyű becsült területe?

5. A beteg a sebészetre megérkezve mellkasi fájdalomról panaszkodik. A belgyógyász sublingualis nitroglycerint rendel számára. Miért rossz ez a gondolat? Mi okozza a mellkasi fájdalmat? Milyen terápiás lehetőségek állnak rendelkezésre az elnyújtott mellkasi fájdalom ellen ebben az esetben?

Válaszok

1. A betegnek valószínűleg súlyos aortastenosisa van. A crescendo-decrescendo típusú szisztolés zöreje általában vagy az aorta, vagy a pulmonalis billentyű szűkületéből ered. A szűk billentyű az ejekció alatt zörejt okozó turbulenciát hoz létre. A zöreje az ejekció idején az áramlás növekedésével hangosabbá válik, majd annak csökkenésével mérséklődik. A zöreje a kibocsátott vér nagy

sebessége miatt a carotis artériák felé vezetődik. A csúcs felett hallható zörejt valószínűleg az aortabillentyű-ejekció alatti magasfrekvenciájú vibrálása okozza, mely néha hangosabb lehet a stenum szélénél hallható zörejnél.

Az aortastenosis bal kamra hypertrophiát okoz, mely a szívcsúcslokést lateral felé helyezi. A szívcsúcslokés emelő jellegű. A carotispulzus vonala az aortabillentyűn keresztüli áramlást tükrözi. Mivel aortastenosisban az ejekciós csúcsáramlás késleltetett és csökkent, a carotispulzus alacsony és elhúzódó.

2. A zörej hangossága a billentyűn keresztülhaladó *áramlástól* függ; ezáltal nem tükrözi a billentyűstenosis súlyosságát. Aortastenosisban a fizikális vizsgálat egyéb paraméterei sokkal jobban jelzik a billentyűszűkület súlyosságát. A billentyű területének csökkenésével, a szisztolés alatt később jelentkezik a zörej hangosságának csúcsa. Ezt feltételezhetően a billentyű nyitásának nehézsége okozza. Súlyos aortastenosisban csökken a bal kamra verőtér fogata. Ez alacsony amplitudójú, késleltetett csúcsú (*parvus et tardus pulzus*) carotispulzációban nyilvánul meg.

Normálisan az aortabillentyű a pulmonalis billentyűt megelőzve záródik, hasadt S_2 -t okozva. Belégzés alatt nagyobb vértér fogat jut vissza a jobb szívfélbe, és a pulmonalis billentyű még később záródik. Az S_2 belégzés alatt kifejezettebbé váló hasadságát fiziológias kettőzöttségnek nevezik. Súlyos aortastenosisban az ejekciós idő megnő, és később záródik az aortabillentyű. Ez eltüntetheti az S^2 kettőzöttségét (egykomponensű S_2), vagy paradox kettőzöttséget válthat ki.

Ha a zörej korábban hangosabb volt, az azt sugallja, hogy a billentyűn keresztüli áramlás a stenosis súlyosbodása, ill. a bal kamra-elégtelenség miatti alacsonyabb perctér fogat miatt csökkent. Ez nem megnyugtató.

Terhelés alatt a véredények dilatálnak és csökken a perifériás ellenállás. Amikor csökken a perifériás ellenállás, esni kezd a vérnyomás. Egészséges egyének a verőtér fogat és a szívfrekvencia emelésével kompenzálják. Ez a beteg azonban a szűk aortabillentyű miatt nem képes növelni verőtér fogatát. Amikor a vérnyomás esik, csökken a coronariák perfúziója, és a hipertrofizált bal kamra subendocardialis területe nem megfelelően perfundált. A szívfrekvencia- és az oxigénigény növekedésével az ellátás és az igény összhangja romolhat és ez ischaemiát okoz. Ha a myocardium jelentős területe érintett, eshet a perctér fogat, a coronariaperfúzió további csökkenését és az ischaemia további romlását okozva. Ez a circulus vitiosus mindaddig folytatódik,

amíg a beteg holtan esik össze; és ez az esemény Önre is rossz fényt vetne.

3. Az echokardiogram egyenletes balkamra-hypertrophiát mutatott. Bal kamrai ejekciós frakcióját 45%-osnak becsülték, és az aortabillentyű meszesnek, a vitorlák mozgása csökkentnek tűnt. A Doppler-vizsgálat alapján az aortabillentyűn keresztüli pillanatnyi csúcsgradiens 98 Hgmm volt, 68 Hgmm-es átlaggradienssel. Az aortabillentyű területét 0,6 cm²-nek becsülték.

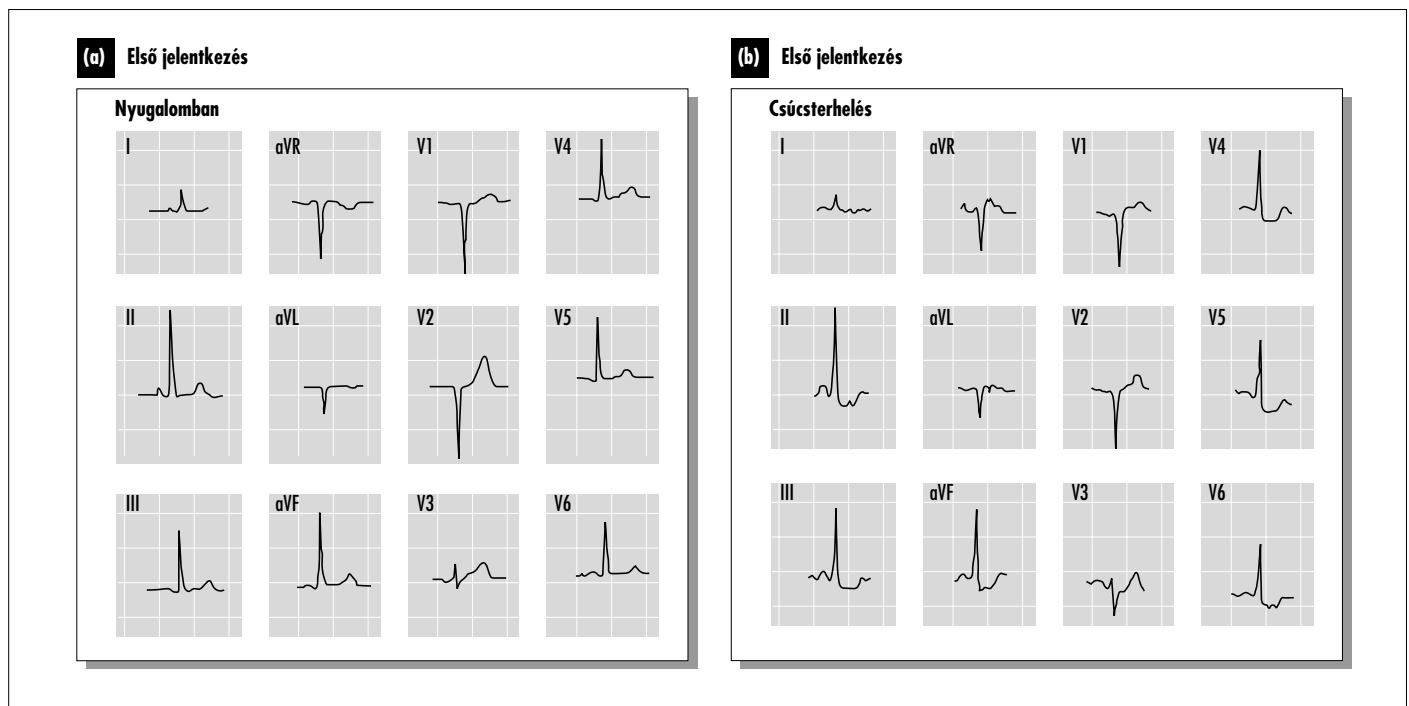
Ebben a korcsoportban az aortastenosis leggyakoribb oka az aorta vitorlájának meszes degenerációja. A billentyűbetegség balkamra-hypertrophiához, nyomásgradienshez és a kamrák csökkent ürüléséhez vezet, ezek mindegyike ábrázolódott az echokardiogramon.

4. A képletet használva a billentyű becsült területe 0,62 cm². Ez a képlet a Gorlin-képlet egyszerűsített változata, aminek alapján a billentyű területe arányos a perctér fogattal és fordítottan arányos az átlag nyomásgradienssel, a szisztolés ejekciós időtartammal és a nehézségi gyorsulási állandóval. A legtöbb esetben a szisztémás ejekciós időtartam a gyorsulási állandóval szorozva 1 körüli, ezért ezt nem használják a képletben.

5. A beteg bal kamrájának (BK) minden segítségére szüksége van ahhoz, hogy a túlsúly méretű aortabillentyűn keresztül megfelelő vérmennyiséget tudjon kilöki. A nitroglycerin elsősorban venodilatátor, mely a vért a vénákban fogja tárolni. Ez mérsékelni fogja a szívbe visszatérő vérmennyiséget és csökkenti az előterhelést. Annak ellenére, hogy ejekciós frakciója csak 45%, vastag bal kamrájának kontraktilitása még mindig nagy és a végszisztolés nyomás—tér fogat viszonya pedig túlzott. Ez azt jelenti, hogy nagyon érzékeny az előterhelés változásaira, és az előterhelési tér fogat diszkrét csökkenése jelentősen mérsékelheti a vérnyomást, ami csökkenteni fogja a coronariaperfúziót, súlyosbítja a subendocardialis ischaemiát, csökkenti a szisztolés funkciót, a vérnyomást és így tovább. Ezért a nitrát rossz gondolat. β -adrenerg-blokkolók és Ca^{2+} -csatorna-gátlók sem jók, mert csökkenthetik a kontraktilitást. A calcium-csatorna-blokkolók a perifériás arteriolákat is dilatálják, ezáltal tovább csökkentik a vérnyomást.

Mit *tehet* Ön? Aktuálisan adhat némi folyadékot az előterhelés és a perctér fogat emelése céljából. A másik terápiás eljárás, ha a billentyűcsere azonnal nem kivitelezhető, az intraaortikus ballonpumpa felhelyezése növelheti a coronariaperfúziót és enyhíti a subendocardialis ischaemiát.

54. Esetismertetés: ischaemiás szívbetegség



54.1

Egy 53 éves nő jelentkezik elhúzódó mellkasi diszkomfortérzéssel. A kellemetlenség retrosternalis szorító érzés, mely a bal karba és az állkapocsba sugárzik. Ez megszakításokkal 3 hónapja jelentkezik. Általában akkor alakul ki, ha két lépcsősort felmegy, de nyugalomban sosem jelentkezik. Ma este a kellemetlen érzés akkor kezdődött, amikor cigarettát ment vásárolni, és 40 percig tartott. Nincs ismert egészségügyi problémája, és több mint 20 éve nem látott orvost. Utolsó menstruációja 4 éve volt. Gyógyszert nem szed. Családi anamnéziséből kiemelendő, hogy apja 74 éves korában szívinfarctusban halt meg.

A vizsgálat során jó állapotúnak tűnik, akut baja nincs. Magassága 1,68 m, súlya 55 kg. Vérnyomása 132/84 Hgmm és szívfrekvenciája 74/min. Nincs jugularis vénatágulata, tüdeje hallgatózással tiszta. A szív vizsgálata normális. Hasa negatív, ödémája nincs. Pulzusa telt, egyenletes. Az EKG-n normális sinus ritmus látható.

Kérdések

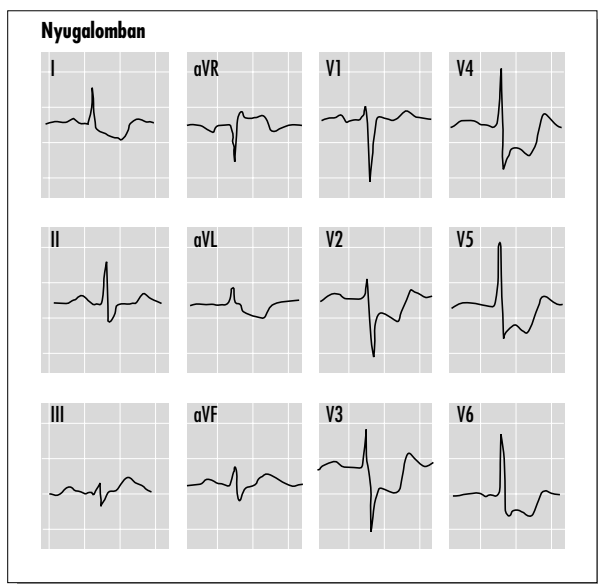
1. Ez angina pectoris?
2. A beteg milyen rizikófaktorokkal rendelkezik az ischaemiás szívbetegség (ISZB) szempontjából? Milyen egyéb kockázati tényezők lehetnek? Lehetett-e ez myocardialis infarctus (MI)?

Felvételre került kivizsgálás céljából. Szérum enzimértékei normálisak, és az EKG 18 óra elteltével is normális maradt. Éhgyomri vércukra 9,2, éhgyomri lipid profilja: összkoleszterin 198, HDL 36, LDL 137, és triglicerid 126 mg/dl. Átesett egy 12 perces, fokozatos terheléses teszten, és az 54.1(b) ábrán szemléltetett EKG eltérésekkel járó mellkasi diszkomfortérzése jelentkezett. Vérnyomása a csúcsterheléskor 124/78 Hgmm-ről 180/76

Hgmm-re emelkedett. Szívfrekvenciája 78/min-ről 143/min-re nőtt. A mellkasi diszkomfort a terhelés abbahagyását követően 5 perccel elmúlt, és az EKG normálissá vált. Koronarográfia a jobb coronaria artéria lokális, 70%-os szűkületét, valamint az arteria descendens anterior sinistra (LAD) lokális, 30%-os szűkületét mutatta. Ischaemia elleni gyógyszerekkel kezelik, alacsony koleszterintartalmú diétát és aerobic tornát ajánlottak, megtanították a sublingualis nitroglycerin használatára, aspirin és atenolol terápiát kezdtek és hazaengedték. Beleegyezett, hogy abbahagyja a dohányzást. Utánkövetésként 7 nap múlva jön vissza egy másik terheléses tesztre.

3. Milyen szérumenzimek hasznosak a myocardialis károsodás diagnosztizálásában?
4. Miért nem végeznek érplasztikát a coronariaelváltozásokon?
5. Koleszterin szintje nem magas. Miért hát az alacsony koleszterin tartalmú diéta? Ha csökkenne vérének koleszterin szintje, ez segítene a meglévő koszorúérbetegségén?
6. Miért végeznek el egy második terheléses tesztet?

Második jelentkezés: A beteg szedte a gyógyszereket és felhagyott a dohányzással. Még erőteljes terheléskor sem volt mellkasi fájdalom. Azonban a héten ugyanaz a mellkasi diszkomfort-érzés ébresztette fel álmából. Mivel a nitroglycerin nem hatott, kórházba vitték. EKG-ját az 54.2 ábra mutatja. Oxigént, aspirint, intravénás nitroglycerint, heparint kapott, mellkasi diszkomfort-érzése ezután csökkent. Ez 35 percig tartott. Mivel a kórházban visszatérően jelentkezett a kellemetlen érzés, ismételt koronarográfiát végeztek. Ez a jobb artéria coronarián ugyanazt a 70%-



54.2

os szűkületet mutatta, de a LAD 30%-os szűkülete 99%-ossá vált. A szívenzimek még mindig negatívak.

7. Mit mutat az új EKG? Mi az Ön diagnózisa? Miben tér el a jelenlegi mellkasi diszkomfortérzés kóreléttana a korábbi effort angináétól?

8. Korrelálnak-e az EKG-elváltozások a coronaria angiogrammal? Melyik a „bűnös“ elváltozás? Hogyan tudott a LAD elváltozása ilyen gyorsan progrediálni? Miért használtak aspirint és heparint? Hogyan vélekedik a trombolitikus szerekről?

Válaszok

1. Ez anginának tűnik. A diszkomfort érzés elhelyezkedése, kiterjedése, típusa egybevág az ischaemiás szívfájdalommal.

2. Rizikófaktorok a dohányzás és a posztmenopauzális állapot. Családi anamnézise korai koszorúérbetegsége nézve *nem* pozitív, mert apja 74 éves korában kapott infarktust. Ő nem hypertóniás. Jelenleg még nem tudjuk a koleszterin szintjét, illetve azt, hogy van-e diabeteze.

Az „angina” és a lehetséges szívinfartus közötti tradicionális választóvonal a 30 percig tartó diszkomfortérzés. Mivel nála tovább tartott mint 30 perc, lehetséges, hogy a normális EKG ellenére MI-n esett át. Annak meghatározására, hogy vajon kiala-

kult-e MI, keressük az egyértelmű myocardiumkárosodás bizonyítékait, mint a szívspecifikus szérumentzimokat.

3. A leggyakrabban használt enzim a kreatinkináz. A szívspecifikus (MB) izoenzim szintjének emelkedése myocardium-sérülésben észlelhető. A szívtróponinok is nagyon hasznosak a myocardialis sérülés bizonyításában.

4. Ezen a ponton nem volt instabil anginája, terhelhetősége mérsékelte. Az ilyen betegek jó prognózisúak gyógyszeres kezelés vagy az egyetlen éret érintő angioplastica esetén egyaránt. Egy friss tanulmány azt mutatta, hogy az egy éret érintő koszorúérbetegségben az angioplastica nem volt jobb a gyógyszereszedésnél.

5. Koleszterin szintje nem volt magas, de a jelenlegi tanulmányok szerint az LDL-koleszterin szintjének ~110 mg/dl alá csökkentése stabilizálhatja a coronariaelváltozásokat és a koszorúérbetegség visszafejlődését okozhatja. Kifejezettebb hatást észleltek az instabil angina, vagy a MI incidenciájának csökkentésében. Ez talán a plakk lipiddús területének, valamint a megpedesré váló fogékonyságának csökkentése által jön létre.

A leglényegesebb, hogy abbahagyta a dohányzást. Egyéb rizikófaktor az ösztrogénhiány. A koszorúérbetegségben szenvedő, menopauza utáni asszonyok számára hasznos lehet a hormonpótló terápia.

6. A terheléses tesztek indoka: diagnózis, prognózis, és a terápia hatásosságának vizsgálata. Itt azt akartuk tudni, hogy az antianginás kezelés megfelelő-e.

7. Az EKG a mellkasi (V1–V6) és a laterális (I és aVL) elvezetésekben kifejezett ST-depressziót mutatott. Instabil angina, vagy MI által kiváltott szívishchaemiája van. A mellkasi diszkomfortérzés alvás alatt jelentkezett, tehát ez instabil angina. De MI is lehet, mivel MI-ban nem mindig jelentkezik ST-eleváció.

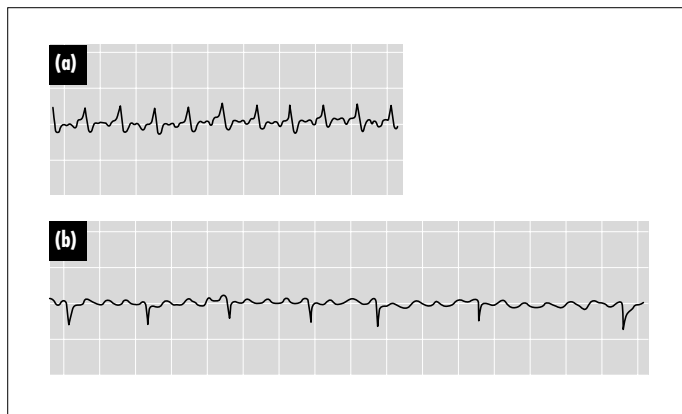
Szívishchaemia akkor alakul ki, ha az oxigénigény meghaladja a kínálatot. Ez koszorúérbetegségben típusosan erőfifejtéskor jelentkezik, mert nyugalomban általában kielégítő a szűkületen áramló vérmennyiség. Nyugalmi ischaemia, instabil angina akkor alakul ki, ha az oxigénellátás még a myocardium alapanyagcseréjének igényét sem fedezi. Ez nagyobb szűkületet okozó laesióra utal. Úgy tartják, hogy az instabil angina plakkrupturával kezdődik, mely thrombocytáaggregációt és fibrinlerakódást okoz. Ez nem csak szűkületet, hanem vazospazmust is eredményezhet.

8. Az angiogram azt sugallja, hogy a LAD elváltozás a „bűnös”. Ez szűkebb és kellően stenoticus ahhoz, hogy nyugalmi anginát okozzon. Az EKG-elváltozások megfelelnek a LAD által ellátott ischaemiás területnek. Az instabil anginában a thrombocyták és a véralvadási kaskád is szerephez jutnak. Ez adja értelmét a thrombocytagátlók (aspirin) és az antikoagulánsok (heparin) használatának. Az alvadék képződése és feloldódása dinamikus folyamat, és jóllehet az aspirin és a heparin nem képes közvetlenül feloszlani az alvadékokat, felszívódását elősegíthetik. A trombolitikumoknak elméleti értelmük van, de a vizsgálatok alapján nem javították az instabil angina kimenetelét, és *magasabb* volt a morbiditás.

55. Esetismertetés: arrhythmia

Első eset

Első jelentkezés: A 64 éves férfi kórelőzményében régóta fennálló hypertonia és diabetes szerepel, légszomjról és gyengeségről panaszkodik. Orthopnoés, de nincs mellkasi fájdalom. Fizikális vizsgálatokor szívfrekvenciája 150/min, vérnyomása 100/70 Hgmm, légzésszáma 24/min. A tüdőmezők alsó egyharmada felett mindkét oldalon crepitatio hallatszott, emellett halk első szívhang és szummációs galopp. EKG-ját az 55.1(a) ábra szemlélteti. A carotissinus-masszázs eredményeként az 55.1(b) ábrán látható ritmusa alakult ki.



55.1. ábra: (a) II elvezetés. Pitvari flutter 2 : 1-es átvezetéssel. A szívfrekvencia 150/min.; (b) II elvezetés. Pitvari flutter carotissinus-masszázszt követően. Megfigyelhető a flutter hullámjainak jellegzetes fűrészfog mintája és az AV-átvezetés 4 : 1-től 6 : 1 -ig terjed.

Kérdések

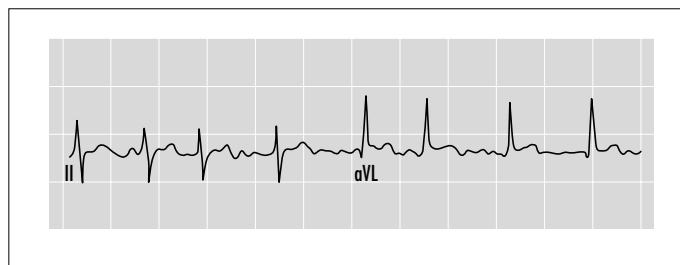
1. Mennyi az 55.1(a) ábrán a kamrafrekvencia? Ez egy kamrai vagy egy supraventricularis arrhythmia?
2. A carotissinus-masszázs hatására alapozva mi a diagnózis? Hogyan hat a carotissinus-masszázs a kamrai válaszra?
3. Milyen gyógyszerek használhatók a kamrai válasz lassítására?

A terápia eredményei: A beteget kórházba utalták és digitáliszt, valamint amiodaront kapott. Másnap reggel jobban érezte magát, de pulzusa szabálytalan volt, 110-es szív felett hallható frekvenciával és 70-es radialis pulzussal. EKG-ját az 55.2 ábra szemlélteti.

4. Milyen most a ritmusa? Gyakori ez a váltás?
5. Helyes-e a jelenlegi antiarrhythmias kezelés?
6. Milyen egyéb terápiát lehetne javasolni? Miért?

Válaszok

1. A kamrafrekvencia 150/min. A keskeny QRS-komplexusok arra utalnak, hogy a tachycardia az AV-csomón (AVN) keresztül vezetődik, és ebből következően supraventricularis. Ezen tachycardia differenciáldiagnózisához tartozik többek között az AV-csomó reentry-tachycardia, a pitvari flutter, vagy a sinus-



55.2. ábra: II és aVL elvezetés. A pitvari fluttert pitvarfibrillációba ment át. Figyelje meg az irreguláris kamrafrekvenciát, melyet a QRS-komplexusok közötti változó intervallumok jeleznek.

tachycardia. A pitvarfibrilláció valószínűtlen, mivel a ritmus szabályos.

2. A carotissinus-masszázs különösen az inferior (II, III, aVF) elvezetésekben mutatja meg a fűrészfog, vagy flutter mintát. Ez bizonyítja, hogy a kezdeti ritmuszavar pitvari flutter volt 2 : 1-es átvezetéssel (azaz csak minden második flutter hullám vezetődött át a kamrára az AV-csomón keresztül). Mivel a flutter hullámok frekvenciája 300/perc közeli, a kamrafrekvencia 150/perc. A carotissinus-masszázs növeli a vagustonust, lassítja az AV-csomón keresztüli átvezetést és növeli az AV-blokkot.

3. A b-blokkolók, a digoxin, a Ca^{2+} -csatorna-blokkolók és az adonozin csökkentik az AV-csomón keresztüli átvezetést. Ez lassítja a kamrafrekvenciát, elegendő időt biztosítva a bal kamra telődésnek és megszünteti a balkamra-elégtelenség tüneteit (légszomj, gyengeség, orthopnoe).

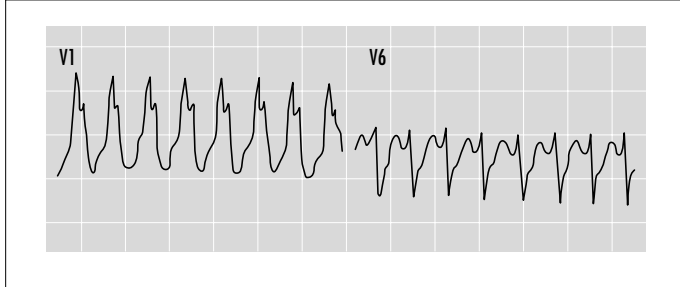
4. Ez pitvarfibrilláció; megfigyelhető a teljesen szabálytalan kamrafrekvencia. A pitvari fluttert gyakran megy át pitvarfibrillációba.

5. Igen. Az amiodaront és a digoxint gyakran használják a pitvari arrhythmia kezelésében. A digoxin az AV-csomóban a vagustonus növelésével segít lassítani a kamrafrekvenciát. Az amiodaron hasonlóan segít a kamrai válasz lassításában. Az amiodaront a pitvari arrhythmiaokban szenvedő betegek cardioversiójára és/vagy az elektromos cardioversiót követően a sinusritmus fenntartására használják.

6. Az paroxysmalisan, vagy tartósan pitvarfibrilláló betegeket antikoaguláns terápiaiban kell részesíteni a stroke-rizikó miatt. Ennél a betegnél, aki úgy tűnik, hogy először pitvarfibrillál, akkor kell az elektromos cardioversiót megkísérelni, ha az amiodaron nem állítja helyre a sinusritmust.

Második eset

Első jelentkezés: Egy 55 éves férfi jelentkezik 24 órája tartó légzsomj és palpációérzés miatt. Enyhén szédül és verejtékezik. Nem számol be korábbi MI-ről, de régóta hypertoniás és dohányzik. Vérnyomása 80/52 Hgmm, szívfrekvenciája 186/min, reguláris, légzésszáma 26/min. Kétoldali crepitatioja van, a jugularis vénás nyomás (JVP) emelkedett és 3/6-os holoszisztolés zöreje hallható a csúcson, mely a hónaljba igen, de a nyakba nem sugárzik. EKG-ját az 55.3 ábra szemlélteti.



55.3. ábra: V1 és V6 elvezetések. Kamrai tachycardia. A szívfrekvencia 186/min. A QRS-komplexum abnormálisan széles. A V1-elvezetésben az első hullám nagy R, V6-ban túlméretezett S-hullám < 1 R/S arányhoz vezet.

Kérdések

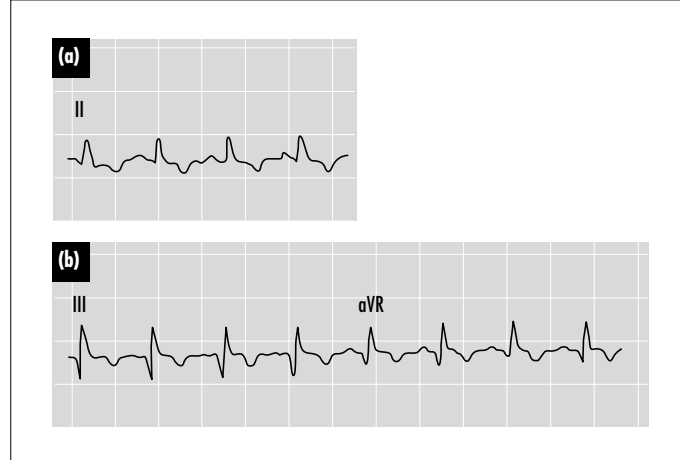
1. Mit jelez a 3/6-os holoszisztolés zörejt?
2. Mi a valószínűbb: ez a tachycardia inkább supraventricularis vagy ventricularis? Miért? Milyen a tengelyállás és a QRS-morfológia?
3. Miért van a betegnek légszomja és hypotóniája? Miért magas a JVP?
4. Mi a megfelelő terápia?

A terápia eredményei: A beteg lidocaint kapott. Ennek hatására nem állt helyre a sinusritmus ezért elektromos cardioversiót végeztek. Az ennek eredményeként kialakult EKG-t az 55.4 ábra szemlélteti.

5. Milyen most a ritmus?
6. Mi a valószínű oka a beteg akut jelentkezésének?
7. Mi lenne a megfelelő értékelése ezzel az információval?

Válaszok

1. Ez a mitralis regurgitáció okozta közepes erősségű zörejt jelzi (lásd 49. fejezet).
2. Ez a ritmuszavar valószínűleg kamrai eredetű. Ha egy betegnek széles QRS-ű tachycardiája van, a differenciáldiagnózis kamrai tachycardia (VT) az aberráns vezetőség, azaz szárblokkal vagy járulékos nyalábon vezető supraventricularis tachycardiával szemben. A klinikai és EKG-kritériumok széles választéka segít különbséget tenni a két lehetőség között. A leglényegesebb klinikai kritérium, hogy a beteg kórelőzményében szerepel-e szívbetegség (lásd lejjebb). Ha erről van szó, és különösen ha a kórelőzményben MI szerepel, a tachycardia legvalószínűbben kamrai eredetű, mert egy infarctus a reentry szubsztrátját képezi. A kamrai eredetre utaló EKG-kritériumok közé tartozik: (i) nagyon széles QRS-komplexum; (ii) extrém tengelyállás; (iii) a pitvarkamrai disszociáció bizonyítéka; (iv) bizonyos speciális QRS-morfológia. Ennek a betegnek a QRS-morfológiája jobbszárblokkos jellegű. Figyelje meg V6-ban a terminalis S-hullámot és V1-ben az R-t. Az extrém tengelyállás, valamint a QRS igen széles tartama és morfológiája (V6-ban R/S < 1 és a nagy első R V1-ben) azt sugallja, hogy a ritmuszavar kamrai.



55.4. ábra: (a), (b) II, III, aVR elvezetések. A cardioversio eredményeként a beteg sinus ritmusa visszaállt. A szívfrekvencia 95/min. Figyelje meg a mély Q-hullámokat melyek régi inferior infarctust jeleznek.

3. Légszomja van és hypotóniás, részben mert a kamrai tachycardia nem biztosít elég időt a kamratelődésre. Ezáltal az alacsony perctérfogat hypotóniát okoz és magas a bal pitvari nyomás. A magas bal pitvari nyomás átveddik pulmonalis kapillárisokra, tüdőödémát és légszomjat okozva. Emelkedett JVP-jét a megnövekedett centralis vénás nyomás okozza, amely a nem megfelelő jobbkamra-funkció jelzője. Arrhythmiaja ennélfogva congestív szívelégtelenséget eredményez.
4. A sinusritmus megfelelő gyógyszerekkel (lidocain, procainamid, vagy amiodaron), vagy elektromos cardioversio útján történő helyreállítására van szükség. Mivel a beteg tünetei jelzik, hogy arrhythmiaja okozza szívelégtelenségét, sinus ritmusának azonnali helyreállítása kötelező. Ezért ebben az esetben az elektromos cardioversio részesítendő előnyben.
5. 95/min frekvenciájú sinus ritmusa van.
6. EKG-ján alsófali MI bizonyítéka látható (figyelje meg a csekély ST-elevációval kísért Q-hullámot a II, III, aVF elvezetésekben). Kamrai tachycardiáját valószínűleg a fel nem ismert MI következtében a bal kamrában kialakult reentry okozta
7. További stabilizáció, megfelelő terápia, mely tartalmazza a BK-funkció és a coronaria anatómia megállapítását is.

Ebben az esetben a betegnek súlyos, inoperabilis coronaria-betegsége és rossz BK-funkciója volt. Mivel az alacsony ejekciós frakció a visszatérő VT és a hirtelen halálozás magas rizikóját jelzi, a beteget elektrofiziológiai vizsgálatnak vetették alá és rögtön kiváltható volt a hypotóniával járó VT. Ezt jelezte: (i) esetében az ismételt kialakuló spontán VT-nak nagy volt a kockázata; (ii) tachycardiája elég szapora volt perctérfogatának veszélyes csökkentéséhez. Már amúgy is rossz bal kamra funkciója jelezte, hogy nem volna képes tolerálni a tachycardiát. Emiatt később sikeres cardioverter defibrillátor beültetésen esett át és állapota azóta stabil.

Tárgymutató

A

AB0-rendszer 24
ACE 65
ACE-gátlók 78, 97
ADH 64
agglutináció 24
agyi keringés 57
aktin 13
akut coronaria szindróma 85
alacsony molekulású heparinok 93
alacsony sűrűségű lipoprotein, LDL 71
aldoszteron 65
alfa 1-receptor-blokkolók 78
alvadási idő 23
alvadási kaszkád 23
anaemia
– anaemia perniciosa 21
– aplasticus anaemia 21
– familiaris 21
– Fanconi- anaemia 21
– haemoliticus anaemia 21
– megaloblastos 21
– normochrom normocyter 21
– újszülöttkori 21
– vashiányos 21
anaphylaxiás shock 69
angina pectoris
– gyógyszerei 86
– instabil 84
– stabil 82
– variáns 82
angiogenikus génterápia 93
angiográfia 73
angiotenzin-konvertáló enzim, ACE 65
angiotenzin I 65
angiotenzin II 65, 68
angiotenziogén 65
ANP 65
antidiuretikus hormon, ADH 64
antihypertenzívumok
– ACE-gátlók 78
– alfa 1-receptor-blokkolók 78
– béta-blokkolók 78
– calciumcsatorna-antagonisták 78
– diuretikumok 78
antikoagulánsok
– heparin 23
– kelátképző anyagok 23
– K-vitamin antagonisták 23
– Warfarin 23
aorta 14
aortabillentyű-stenosis

– congenitalis 106
– kezelés 107
– klinikum 107
– kóréletana 106
– reumás 106
– szerzett meszes 106
– vizsgálatok 107
aortaív 14
aortaregurgitáció
– kezelés 107
– klinikum 107
– kóréletana 107
– vizsgálata 107
aplasticus anaemia 21
arrhythmikák
– proarrhythmia 101
– reentry 101
– torsades de pointes 101
arrhythmias gyógyszerek 104
arteria coronaria dextra 13
arteria coronaria sinistra 13
artériák 11, 14
– izmos artériák 11
– nagy artériák 11
artériás pulzus 35
arteriolák 11, 15
aspirin 87
atherosclerosis
– következményei 77
– macrophagok 77
– oxidált LDL 77
– patogenenezise 77
atherosclerosis következményei
– effort angina 77
– instabil angina 77
– myocardialis infarktus 77
– renovascularis hypertonia 77
– stenosis 77
– stroke 77
atrioventricularis csomó 13, 29, 38
automácia, kóros 100
autonóm idegrendszer (ANS)
– paraszimpatikus ágak 62,63
– szimpatikus ágak 62,63
AV-blokk 39

B

Bainbridge-reflexek 61
balkamra-hypertrophia 71
balszívfél-elégtelenség 95
baroreceptor reflexek 60

béta-blokkolók 78
bőrkeringés 57
bronchialis keringés 15

C

calciumcsatorna-antagonisták 78
cardiopulmonalis reflexek 61
cardiovascularis
– alacsony ellenállású shock 68, 69
– betegségek, CVD 70
– cardiogen shock 68
– hypovolaemiás shock 68
– obstruktív shock 68
– refrakter shock 68
– rendszer 11
– reflexek 60
– rizikófaktorok 70
– septicus shock 68
chordae tendinae 12
ciklooxigenáz 87
comissura 12
compliance 51
connexon 13
coronaria artéria bypass grafting 85
coronariakeringés 13, 56
Cushing-reflexek 61
csereerek 11, 17

D

Darcy-törvény 42
dekompenzált shock 69
desmosomák 13
diabetes mellitus 71
diasztolé-relaxáció és újratelődés 35
diasztolés nyomás 11
digoxintoxicitás 98
diuretikumok 78
dohányzás 70
donorok, általános 24
Doppler-ultrahang 73
dyslipidaemia 70

E

echokardiográfia 73
edzés hatásai 67
effort angina 77
egyenáramú cardioversio 103
Einthoven-háromszög 40
Eisenmenger-szindróma 111
elasztin 17
elektrokardiogram 40

– általános jellemzői 41
– rögzítése 40
elektromos vezetés, szívizom 38
– atrioventricularis csomó 38
– His-köteg és Purkinje-rendszer 38
– pitvari vezetés 38
– sinoatrialis csomó 38

embolisatio 23

endocardium 12

endothelium

– cardiovascularis betegségekben 55
– konstriktív faktorok 55
– nitrogén-monoxid 54
– relaxáló faktorok 55

endotoxinok 69

epesavkötők

– colestipol 75
– colestyramin 75

eritropoetin 20

erythropoesis

– eritropoetin 20
– hemoglobin 21

erythroblastosis foetalis 25

excitáció–kontrakció kapcsolat, szívizomban

– falfeszülés kezdete 30
– keresztídképződés 31
– kontrakció kezdete 30
– relaxációs mechanizmusok 31

excitáció–kontrakció kapcsolat, vasculáris simaizomban 32

extrinsic reflexek

– fájdalom 61
– hideghatás 61

F

falfeszülés 43

Fallot-tetralógia 111

Fanconi-anaemia 21

feszültségfüggő csatornák 27

fibrátok

– bezafibrát 75
– clofibrát 75
– ciprofibrát 75
– fenofibrát 75
– gemfibrozil 75

fibrinlerakódás 22

fibrinolízis 91

Fick-elv 73

foliadékfiltráció 48

– abszorpció 49

Frank-Starling-törvény 36

– hossz-feszülés összefüggése 37
– idegrendszeri hatások 37
– Starling törvénye 37
– utóterhelés hatása 37
– vénás visszaáramlás 37

Frederickson-beosztás
– hypercholesterinaemia 75
– hypertrigliceridaemia 75
funkcionális syncycium 13

G

gap junction 13, 17

H

haemoglobinopathiák
– sarlósejtes anaemia 21
– thalassaemia 21

haemostasis
– hibái 22
– kezdeti válasz 22

Hamilton-féle módszer 73

hemodinamika
– falfeszülés 43
– lamináris áramlás 43
– vérvizkozitás 43

hemoglobin 21

heparin 23, 87

hiperkoagulabilitás
– Leiden-mutáció 23
– thrombocytosis 23

His-köteg és Purkinje-rendszer 38

hossz-feszülés összefüggése 37

humán bázikus fibroblasztnövekedési faktor 93

hydrops foetalis 21

hyperlipidaemiák
– elsődleges 75
– másodlagos 75

hypertonia 71,
– esszenciális 80
– következményei 81
– másodlagos 81
– meghatározása 78
– neurogén 81
– terápiája 78

hypokalaemia 29, 98

hypothalamicus ozmoreceptorok 64

hypovolaemiás shock
– égés okozta 69
– sebészi shock 69
– traumás shock 69
– vérzésemes shock 69

hyperkalaemia 29

I

implantálható defibrillátor 103

instabil angina 77

intercalaris lemezek 13
intermediér filamentum 17
intrinsic reflexek 60
– baroreceptor reflexek 60
– cardiopulmonalis reflexek 61
– kemoreceptor reflexek 61
ioncsatornák 27
– feszültségfüggő 27
– receptorfüggő 27
ioncserélő gyanták 75
ioncserélők 27
ionpumpák 26, 27
irreverzibilis shock 69

J

jobbszívfél-elégtelenség 72, 95

K

kacsiuretikumok 98
kalmodulin 32
kamrafibrilláció 103
kamrai szeptumdefektus 110
kamrai szisztolé 34
kamrai tachycardia 103
kamraizom akciós potenciálja 28
– küszöbpotenciál 28
– nyugalmi potenciál 28
– platófázis 28, 29
– repolarizáció 29
kapillárisok 11, 17
kelátképző anyagok 23
kemoreceptor reflexek 61
Kent-nyaláb 39
kereszthídképződés 31
kinináz II 65
kollagén 17
konstriktív faktorok 55
koronarosztopia 85
Korotkov-hangok 72
közepes sűrűségű lipoprotein, IDL 71, 75
küszöbpotenciál 28
K-vitamin antagonisták 23

L

lamináris áramlás 43
Leiden-mutáció 23
lézeres revaszkularizáció 93
Liddle-szindróma 80

M

magzati keringés 59
 másodlagos hypertonia 81
 mellkas-röntgenfelvétel 73
 membránpotenciál, nyugalmi 26
 metabolikus, hyperaemia 67

- X-szindróma 71

 mikrocirkuláció 14

- oldott anyagai 46
- szerveződése 46
- víz mozgása 48

 miozin 13
 mitralis regurgitáció

- kezelés 109
- klinikum 109
- kórélettana 109

 mitralis stenosis

- kezelés 108
- klinikum 108
- kórélettana 108
- okai 108

 myocardialis infarctus, akut

- evolúciója 89
- expansiója 89
- kamrai remodelling 89
- későbbi terápia 91
- klinikuma 90
- Q-hullám 89
- szövődmények 90
- thrombosis szerepe 88
- vizsgálatok 90

 myocardium 12
 myocardiumhypertrophia 96

N

nagy sűrűségű lipoprotein, HDL 71, 75
 nagyér-transzpozíció 111
 nagyon alacsony sűrűségű, VLDL 71, 75
 natriureticusfaktor-hipotézis 81
 Nernst-egyenlet 26
 neurogén hypertonia 81
 nitrogén-monoxid 54
 nitrogén-oxid-szintetáz 69
 nyirokcsomók 15
 nyirokerek 15
 nyirokrendszer 15, 47
 nyomás–térfogat hurok 35
 nyomási natriuresis 65
 nyugalmi potenciál 28

O

okkluzív spazmus 83
 ozmoregulációs működés 65

Ö

ödéma, szisztémás 49

P

perctérfogat 11

- szabályozása 36
- töltőnyomás 36
- verőtérfogat 36

 percutan transcoronáriás angioplastica, PTCA 85
 pericardialis rés 13
 pericardium 13
 perinatalis keringés 59
 pitvarfibrilláció 102
 pitvari flutter 102
 pitvari natriureticus peptid, ANP 65
 pitvari szeptumdefektus 111
 pitvari szisztolé 34
 platófázis 28, 29
 Poiseuille-törvény 42
 presszor reflex 67
 Prinzmetal-angina 83
 proarrhythmia 101
 prosztaciklin 87
 prosztanoidok 87
 protrombinidő 23
 PTCA 85
 pulmonalis keringés 15, 57
 pulmonalis nyomás 73
 pulzusnyomás 11

R

radiofrekvenciás katéter abláció 103
 receptorfüggő csatornák 27
 recipiensek, általános 24
 reentry 101
 reentry tachycardia, nodalis 39
 relatív hyperaemia 53
 relaxáló faktorok 55
 renin 65
 renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer 65, 68, 81
 repolarizáció 29
 reticulocytá 20

revascularisatio
– CABG 85
– hossza 85
– PTCA 85
– új megközelítései 93
rezisztenciaartériák 11, 15

Rh-csoportok

- erythroblastosis foetalis 25
- öröklődése 25

rizikófaktorok, befolyásolható

- diabetes mellitus 70
- dohányzás 70
- dyslipidaemia 70
- fizikai inaktivitás 70
- hypertonia 70
- obesitas 70

rizikófaktorok, nem befolyásolható

- CVD családi előfordulása 70
- férfi nem 70
- kor 70

S

sarcoplazmás reticulum 17

sarlósejtes anaemia 21

scavenger receptor 77

shock 68

Sicilian gambit 104

sinoatrialis csomó 29, 38

sinus coronarius 13

sinuscsomó 13

sinus-tachycardia 102

splanchnicus keringés 15

Starling törvénye 37

statinok

- atorvastatin 75
- lovastatin 75
- mevastatin 75
- provastatin 75
- simvastatin 75

subendocardialis ischaemia 82

supraventricularis

- pitvarfibrilláció 102
- pitvari flutter 102
- sinus-tachycardia 102

Swan-Ganz-katéter 73

szárblokk 39

szisztémás keringés 14

szisztolés nyomás 11

szív hallgatózása

- szívhangok 35
- zörejek 35

szívciklus

- ejekció 35
- diasztolé-relaxáció és újratelődés 35
- kamrai szisztolé 34
- pitvari szisztolé 34

szívelégtelenség, bázikus

- congestiv 95
- dekompenzált 95
- diasztolés 95
- ischaemiában 95
- kezelése 95
- kórélettana 95
- szisztolés 95

szívglikozidok 98

szívhangok 35

szívkatéterezés 73

szívmegállás 29

szívtranszplantáció

- definíció 112
- donorok 112
- indikáció 112
- kontraindikáció 112
- posztoperatív követés 113
- prognózis 113
- recipiensek 112
- sebészet 113
- szövödmények 113

szívverés

- atrioventricularis csomó 29
- szinoatrialis csomó 29

T

tachycardia

- gyógyszeres kezelés 104
- kamrafibrilláció 103
- kamrai tachycardia 103
- nem gyógyszeres kezelés 103
- supraventricularis 102

terheléses stressz-teszt 83

termodilúció 73

thalassaemia 21

throbocytaaggregáció 22

thrombocytosis 23

thrombosis 23

ticlopidin 87

torsades de pointes 101

töltőnyomás 36

transzfúzió, inkompatibilis 25

Treppe-hatás 96

tricuspidalis regurgitáció 73

triglicerid 71

trombolitikus szerek 91
trombin 23
trombin aktiválódás 22
tüdőkeringés 58
tüdőödéma 49

U

utcasepró receptor 777
utódepolarizáció
– késői 101
– korai 100
utóterhelés hatása 37

V

Valsalva-manőver 107
vascularis edothelialis növekedési faktor 93
vasculáris histologia 15
vasculáris remodelling 81
vasculáris simaizomsejt 16,17
vaszkuláris ellenállás 45
vázizomkeringés 57
vázizompumpa 51
vazoconstrictor mechanizmusok 33
vazodilatator mechanizmusok 33
vazodilatátorok 45
vazokonstriktorok 45
vazopresszin 64,65
vazospastikus angina 83
veleszületett szívbetegségek
– életkor 110
– incidencia 110
– klinikum 110
– meghatározás 110
vena cava inferior 11
vena cava superior 11
vena jugularis-nyomás 72
venae cardiae 13
vénák 14
vénák, mint kapacitáserek 51
vénás rendszer
– compliance 51
– légzőpumpa 51
– testhelyzet hatásai 51
– vázizompumpa 51
– vénák, mint kapacitáserek 51

vénás visszaáramlás 37

venulák 11,15

vér

- fehérjék 19
- ionösszetétel 19
- plazma 18
- vérsejtek 18

vér-agy gát 47

véralvadék-képződés

- fibrinlerakódás 22
- trombin aktiválódás 22

véráramlás

- autoreguláció 52
- egyéb helyi mechanizmusok 53
- metabolikus 53
- relatív hyperaemia 53
- szabályozása 52

vércsoportok

- AB0-rendszer 24
- Rh-csoportok 25

vérnyomás 45

verőterefogat 36

vérsejtek

- erythrocyták 19
- leukocyták 19
- thrombocyták 19

vértárolás 25

vérviszkozitás 43

vérzés 11

vezetési zavarok 39

- AV-blokk 39
- szárblokk 39

Virchow-triász 23

W

Warfarin 23

Z

zörejek 35