

Beteg ember volt, van  
és mindig lesz is!

# Klinikai kórélettan

Egészségtudományi képzések  
hallgatói számára

RADNAI Balázs dr.

---



2015

RADNAI BALÁZS

# KLINIKAI KÓRÉLET TAN

Egészségtudományi képzések hallgatói számára

1. változat

2015

# *Lectori Salutem!*

## *Üdvözet az Olvasónak!*

Az emberi szervezet csodákra képes!

Nem az a meglepő, hogy gyakran betegszik meg, hanem épp fordítva: az a csodálatos, hogy csak ilyen kevésszer, és az is általában rövid ideig tart!

Nem az a csoda, hogy hamar halunk meg, hanem az, hogy ilyen hosszú az élet!

A szervezet mindennapi csodáit a gyógyulási képessége, valamint a regenerációs hajlama biztosítja. E folyamatok elemzésére és leírására vállalkozik a kórtan tudománya. Ahhoz, hogy a gyógyulás bekövetkezhesen, továbbá annak folyamatát megértsük, e tudományterület a beteggé válás folyamatával (etiológia) és a betegségek lefolyásával (pathogenesis) is foglalkozik.

A tananyag elsősorban a BSc egészségtudományi képzések Kórélettan kurzusának anyagát tartalmazza, figyelembe véve az egyes szakirányok speciális ismeretigényeit is. Épp emiatt egyes fejezetek az egyéb kórélettanról foglalkozó tankönyveknél részletesebben kerülnek bemutatásra, mely miatt a szerző tényleg joggal bízik abban, hogy egyéb képzések, így az orvosképzésben résztvevők is haszonnal forgatják majd a könyvet.

A könyvben szereplő ismereteket jól kiegészíti a kórélettan tárgyához és kurzusához kapcsolódó honlapon (<http://kortan.hu>) található internetes tartalom.

Merüljenek el Önök is e csodálatos világban, és kívánom, hogy az Olvasónak teljen legalább annyi öröme e könnv olvasásában, mint a szerzőnek volt megírása közben!

Végül ne feledjék:

„Beteg ember volt, van és mindig lesz is!”

Így a kórélettan tanulmányozása során szerzett ismereteket biztosan sokáig fogják tudni hasznosítani!

A könyv jelentős mértékben szűkített változata az Oláh András, Stromájer-Rác Tímea, Radnai Balázs: Élettan-kórélettan tankönyv (Medicina Kiadó, 2015) kórélettani fejezeteként jelent meg.

Pécs, 2015. október 11.

RADNAI Balázs dr.

### **FIGYELMEZTETÉS!**

A könyv teljes terjedelme szerzői jogoltalom alatt áll, így bármely részének átvétele, másolása vagy sokszorosítása (beleértve az elektronikus terjesztést is) kizárólag a szerző erre irányuló, írásos engedélyének birtokában lehetséges.

Elérhetőség: [konyv@kortan.hu](mailto:konyv@kortan.hu).

---

# Tartalom

---

Ábrajegyzék .....	xii
1   Általános kórtan .....	1
1.1   Etiológia és patogenezis .....	1
1.2   Az egészség és a betegség .....	2
1.3   A kórfolyamat.....	4
2   Sejtszintű kórfolyamatok.....	7
2.1   Apoptózis.....	7
2.2   Hypoxia és ischaemia .....	7
2.3   Nekrózis.....	8
2.4   Reperfúziós szöveti károsodás.....	8
2.5   Gyulladás .....	10
3   Az anyagcsere betegségei.....	12
3.1   A fehérje anyagcsere zavarai .....	13
3.2   A szénhidrát anyagcsere kórélettana .....	14
3.3   A lipidanyagcsere zavarai.....	17
4   Neuroendokrin szabályozórendszer betegségei I. – Az endokrin szabályozás .....	21
4.1   A hypothalamo-hypophysealis szabályozórendszer kórélettana .....	21
4.2   A pajzsmirigyműködés kórélettana .....	22
4.2.1   Hyperthyreosis (Graves-Basedow betegség) .....	22
4.2.2   Hypothyreosis.....	23
4.3   A mellékvese kórélettana.....	23
4.3.1   Mellékvesekéreg kórfolyamatai .....	23
4.3.2   Mellékvesevelő betegségei.....	25
5   Neuroendokrin szabályozórendszer betegségei II. – Az idegrendszer.....	26
5.1   Eszmélet és tudatzavarok.....	26

5.2	Idegrendszeri gyulladásoos betegségek.....	28
5.2.1	Meningitis, ebcephalitis .....	28
5.2.2	Sclerosis multiplex .....	28
5.3	kórfolyamatok.....	29
5.3.1	Parkinson szindróma .....	29
5.3.2	Alzheimer kór.....	29
5.3.3	ALS .....	30
5.4	Intracranialis nyomásfokozódás .....	31
5.5	Az epilepsia .....	32
5.6	Neuro-muscularis junctio megbetegedései .....	35
5.7	A fájdalom kórélettana .....	35
6	A nemi működés zavarai .....	37
6.1	A női nemi működés kórélettana .....	37
6.1.1	A menstruatiós ciklus zavarai .....	37
6.1.2	Várandóssággal összefüggő kórfolyamatok.....	37
6.2	A férfi nemi működés zavarai .....	38
6.2.1	Férfi hypogonadismusok .....	38
6.2.2	Erectilis dysfunctio.....	39
6.3	A nemi érés zavarai .....	40
6.3.1	Korai nemi érés (pubertas precox) .....	40
6.3.2	Kései nemi érés .....	41
7	Kötő- és támasztószövet betegségei .....	42
7.1	Ehlers-Danlos szindróma (EDS) .....	42
7.2	Marfan szindróma.....	42
7.3	Autoimmun kötőszöveti betegségek.....	43
7.4	Fibrosisok .....	43
8	A vér és a véralvadás kórfolyamatai .....	45

8.1	A csontvelő kórélettani elváltozásai .....	45
8.2	A vörösvértestek betegségei .....	45
8.2.1	Az anaemiák .....	45
8.2.2	Polycythaemia .....	48
8.3	A fehérvérsejtek zavarai .....	48
8.4	A véralvadás .....	50
8.4.1	A thrombocitafunkciók .....	51
8.4.2	A koaguláció .....	53
8.4.3	A fibrinolízis .....	58
8.5	A thromboembóliás kórfolyamatok kórélettani alapja .....	59
8.6	A vérlemezkék és a thrombocytafunkciók zavarai .....	61
8.6.1	Thrombocytopeniak .....	61
8.6.2	Thrombocitopátiák .....	61
8.7	A véralvadás kórélettana .....	62
8.7.1	A koagulopátiák .....	62
8.7.2	A thrombofiliák .....	63
9	Az immunrendszer kórtana .....	65
9.1	Allergiás válaszreakció .....	65
9.1.1	I. típusú túlérzékenységi reakció: azonnali anaphylaxias reakció.....	65
9.1.2	II. típusú túlérzékenységi reakció: citotoxikus reakció .....	66
9.1.3	III. típusú túlérzékenységi reakció: immunkomplex-mediálta reakció .....	66
9.1.4	IV. típusú túlérzékenységi reakció: késői típusú hypersensitivitas.....	67
9.2	Autioimmunitás .....	67
9.2.1	Szervspecifikus autoimmun betegségek.....	67
9.2.2	Szisztémás (nem szervspecifikus) autoimmun betegségek .....	68
10	A keringési rendszer kórélettana I. – Az érrendszer betegségei.....	69
10.1	Az artériák betegségei.....	69

10.1.1	Aneurysma arteriae .....	69
10.1.2	Dissectio arteriae .....	70
10.1.3	Hypertonia betegség .....	71
10.1.4	Atherosclerosis .....	75
10.2	A vénák betegségei .....	79
10.2.1	Felületes és mélyvénás thrombosis .....	79
11	A keringési rendszer kórélettana II. – A keringési elégtelenség .....	81
11.1	A szívizom pumpafunkciójának kórtani jellemzése .....	81
11.1.1	A szív pumpafunkciójának elégtelensége: a szívelégtelenség .....	81
11.1.2	Nyomás és térfogatviszonyok a szívben .....	82
11.1.3	A balkamrai nyomás-térfogat görbe .....	82
11.1.4	A szívelégtelenség patogenezeise .....	109
11.1.5	A szívelégtelenség klinikai következményei .....	112
11.1.6	Szívelégtelenséghez vezető strukturális szívbetegségek .....	115
11.1.7	Szívritmuszavarok .....	119
11.2	A perifériás keringési rendszer elégtelensége: a sokk .....	125
11.2.1	A sokk folyamata .....	126
11.2.2	A sokk etiológiája .....	129
11.2.3	A sokk klinikai következményei .....	132
12	A keringési rendszer kórélettana III. – Az egyes szervek ischaemias betegségei .....	135
12.1	A miokardium keringésének kórtana .....	135
12.1.1	Angina pectoris .....	135
12.1.2	Miokardialis infarktus .....	136
12.2	Az agyi vérellátás zavarai .....	138
12.2.1	Az agyi keringés autoregulációja .....	139
12.2.2	Stroke cerebri .....	139
12.3	A tüdő vérellátása és zavarai .....	141

12.3.1	A tüdő keringésének sajátosságai.....	141
12.3.2	A pulmonalis embólia .....	141
12.3.3	Pulmonalis hypertonia.....	143
13	A légzőrendszer kórleletana .....	147
13.1	A légzésszabályozás rendellenességei .....	148
13.1.1	Periodikus kóros légzésmintázatok .....	149
13.1.2	Kussmaul légzés.....	150
13.1.3	A terminális légzőmozgás .....	150
13.1.4	Alvási apnoe-hypopnoe.....	150
13.2	A ventiláció zavarai .....	151
13.2.1	Obstruktív légúti betegségek.....	155
13.2.2	Restriktív légúti betegségek .....	159
13.2.3	A tüdő tágulékonyágát (compliance) befolyásoló kórfolyamatok – a respiratórikus distress.....	159
13.2.4	Alveoláris hypoventilatio és hyperventilatio.....	161
13.3	Ventilációs/perfúzió arány eltolódását eredményező kórfolyamatok.....	162
13.4	Az alveolaris diffúzió zavarai .....	163
14	A kiválasztó és vizeletelvezető rendszer kórtana .....	164
14.1	A vese betegségei.....	164
14.1.1	Akut veseelégtelenség.....	164
14.1.2	Krónikus veseelégtelenség .....	172
14.2	Húgyúti kövesség.....	174
14.2.1	Kalciumkövek .....	175
14.2.2	Húgysav kövek.....	176
14.2.3	Cisztin kövek.....	176
14.2.4	Struvit (magnézium-ammonium-foszfát) kövek .....	176
15	A sav-bázis egyensúly zavarai és kompenzációs lehetőségei .....	177



15.1	Sav-bázis egyensúly eltolódását kompenzáló mechanizmusok.....	178
15.1.1	Pufferrendszerek.....	178
15.1.2	Transzcelluláris transzportmechanizmus .....	181
15.1.3	Savak vagy bázisok kiürítése vagy visszatartása .....	182
15.2	A sav-bázis egyensúly zavarai .....	183
15.2.1	Respiratórikus acidózis .....	183
15.2.2	Respiratórikus alkalózis .....	185
15.2.3	Metabolikus acidózis.....	186
15.2.4	Metabolikus alkalózis.....	188
15.2.5	Kevert sav-bázis eltérések.....	188
15.3	A sav-bázis egyensúly zavarainak diagnosztikája .....	189
16	A táplálkozás, táplálékfelvétel és energiaegyensúly zavarai.....	191
16.1	A táplálékfelvétel és zavarai .....	191
16.1.1	Anorexia nervosa.....	191
16.1.2	Bulimia .....	192
16.1.3	Kényszeres túlevés (NES = night eating syndrome, éjszakai evés szindróma) 193	
16.1.4	Inverz anorexia nervosa betegség .....	193
16.2	A vitaminok, avitaminózisok .....	193
16.2.1	A vitamin (retinol).....	194
16.2.2	B1 vitamin (Thiamin).....	194
16.2.3	B2 vitamin (Riboflavin) .....	195
16.2.4	B3 vitamin (Nikotinsav, niacin) .....	195
16.2.5	B5 vitamin (Pantoténsav) .....	196
16.2.6	B6 vitamin (Pyridoxin, pyridoxal-5-phosphate) .....	196
16.2.7	B7 vitamin (Biotin, H vitamin) .....	196
16.2.8	B9 vitamin (Folsav, M-vitamin).....	197
16.2.9	B12 vitamin (Cobalamin).....	197

16.2.10	B15 vitamin (Pangaminsav) .....	197
16.2.11	C vitamin (Aszkorbinsav).....	198
16.2.12	D vitamin (Cholecalciferol).....	198
16.2.13	E vitamin ( $\alpha$ -tocopherol) .....	199
16.2.14	K1 vitamin (Phylloquinone), K2 vitamin (Menaquinone) .....	200
16.3	Az éhezés (marasmus) .....	200
16.4	Az elhízás.....	201
17	A gastrointestinalis rendszer kórélettana.....	204
17.1	A gastro-intestinalis rendszer motilitási zavarai .....	204
17.1.1	A szájüreg betegségei.....	204
17.1.2	A nyelés zavarai .....	205
17.1.3	A hányás .....	207
17.1.4	A gyomor motilitási zavarai .....	210
17.1.5	Bélmotilitási zavarok.....	210
17.1.6	Ileus .....	211
17.1.7	A székletürítés zavarai .....	212
17.1.8	Irritábilis bél szindróma (colon irritabile, IBS).....	212
17.2	A gyomor-bél rendszer szekréciós zavarai .....	213
17.2.1	Peptikus fekélybetegség .....	213
17.2.2	Heveny pancreatitis .....	215
17.3	A felszívódás rendellenességei - malabsorptio .....	216
18	A májműködés zavarai .....	217
18.1	A májbetegségek tünetei .....	217
18.1.1	Hyperbilirubinaemiák – az icterus .....	218
18.1.2	Az ascites.....	224
18.2	Hepatitis .....	225
18.3	Cirrhosis hepatis.....	226

18.3.1	Genetikai eredetű májbetegségek.....	227
18.3.2	A cirrhosis hepatis pathogenesisise .....	228
18.3.3	A portalis hypertensio .....	228
18.3.4	Cirrhosis hepatis parenchymalis decompensatioja – a májelégtelenség .....	230
18.4	Epehólyag kövesség.....	231

---

# Ábrajegyzék

---

1-1. ábra: A kórélettan tárgya.....	2
1-2. ábra: A kórfolyamatok pathogenezeise, a súlyosság időfüggése.....	5
1-3. ábra: Az egyes kórfolyamatok (a,b,c) eltérő zajlásdinamikája .....	6
2-1. ábra: A fiziológiás adenzin metabolizmus.....	9
2-2. ábra: A fiziológiás adenzin metabolizmus megváltozása hypoxia majd reperfúzió hatására. Reperfúzió hatására képződő hidrogén-peroxid, mint oxidatív stresszorok .....	10
3-1. ábra: Az energiaegyensúly .....	13
3-2. ábra: 1. és 2. típusú diabetes mellitus összehasonlítása .....	14
3-3. ábra: A diabetes mellitus következtében lezajló kóréletteni folyamatok.....	15
3-4. ábra: A 2. típusú diabetes mellitus kialakulásának folyamat .....	17
3-5. ábra: A dyslipidaemiák .....	18
3-6. ábra: Fontosabb primer hyperlipidaemiák .....	19
3-7. ábra: Secunder hyperlipaemiák kórokai.....	20
5-1. ábra: Glasgow Coma Scale (GCS .....	27
5-2. ábra: Beékelődési lehetőségek intracranialis nyomásfokozódáskor. 1. Tonsillaris herniatio, 2. felfelé irányuló herniatio, 3. Cingularis herniatio, 4. Centralis herniatio, 5. Transcalvarialis kinyomulás, 6. Uncalis herniatio .....	32
5-3. ábra: A generalizált epilepsziás roham tünetei .....	33
7-1. ábra: Az FBN1 gén mutációjának következménye.....	42
8-1. ábra: a trombocitafunkciók összefoglalása .....	53
8-2. ábra: A véralvadás faktorai .....	54
8-3. ábra: A véralvadási kaskádmechanizmus vázlata. A végső közös út barnával, az extrinsic (szöveti aktivációs) út szürkével, míg az intrinsic (endogén felerősítő) út kékkel jelölve. A pozitív feed back piros nyíllal jelölve. ....	55
8-4. ábra: A véralvadás fő szabályozója a thrombin (FIIa). Pozitív feed back mechanizmusai piros nyilakkal jelölve. A zöld jelezés a negatív feed back lépéseket jelöli, melyek tehát a FIIa képződése ellenébe hatnak. ....	57
8-5. ábra: A kumarinok hatásmechanizmusa: a K-vitamin reductáz enzim gátlása .....	58
8-6. ábra: A fibrinolízis folyamata .....	59
10-1. ábra: Az aneurizmák formái: saccularis aneurysma (a) és fusiformis aneurysma (b). ...	70
10-2. ábra: Az érdissectio kialakulása és folyamata.....	71
10-3. ábra: Az aorta disszekciók deBakey osztályozása. ....	71

10-4. ábra: A magasvérnyomás betegség diagnosztikus kritériumai .....	72
10-5. ábra: A vese presszor és depresszor szabályozó rendszere.....	74
10-6. ábra: a kezelt és kezeletlen hypertonia szövődményeinek gyakorisága (Framingham vizsgálat) .....	74
10-7. ábra: Az atherosclerosis kifejlődésének folyamata a lipidteória alapján. ....	77
10-8. ábra: Mélyvénás thrombosis klinikai rizikóbecslése a Wells score segítségével .....	80
11-1. ábra: a munkadiagram segédgörbéi. Barna: nyugalmi nyújtási görbe, zöld: izotóniás maximumok görbéje, sárga: izovolumetriás maximumok görbéje, kék: auxotóniás görbéje. .	83
11-2. ábra: nyomásdiagram fiziológias körülmények között. ....	84
11-3. ábra: A nyomásdiagram segítségével meghatározható kamrai térfogatok. ....	86
11-4. ábra: A preload emelkedés (piros nyíl) hatása a bal kamra munkadiagramjára, mely jobbra tolódva kiszélesedik, vagyis megnövekedett löktérfogat (SV) mellett emelkedett végszisztolés térfogattal jár. ....	87
11-5. ábra: A preload növekedésének továbbgyűrűző hatása: a végszisztolés térfogattöbblet a következő ciklusban preload-növekedést jelent (kék nyíl), mely azonban kisebb, mint az előző kamrai akció során (vagyis degresszív jellegű növekedésnek lehetünk tanúi). A folyamat addig tart, míg a diagram a teljes térfogatnövekményt ki nem üríti, így vissza nem tér a nyugalmi helyzetbe. ....	88
11-6. ábra: A tartós preload növekedés kumulálódó hatása: a diagram folyamatosan jobbra tolódik (a jobb oldali jobbra mutató kék nyíl által jelölt volumetöbblet a folyamatosan meglévő preload-többletet növeli), fokozatosan növelve így a végszisztolés térfogatot. ....	89
11-7. ábra: A bal kamrai löktérfogat változása a bal kamrai töltőnyomás függvényében. Megfigyelhető, hogy mintegy 175 ml kamrai töltőtérfogat (végdiasztolés nyomás) mellett a löktérfogat nem nő tovább, sőt épp ellenkezőleg, csökken.....	90
11-8. ábra: A preload csökkenésének hatása.....	93
11-9. ábra: Az afterload növekedésének hatása a munkadiagramra. A szisztémás vérnyomás emelkedett értékeit jelölik az S (szisztolés) és D (diasztolés) pontok. Ahogy az látható, emelkedett afterload a munkadiagramot keskenyíti, végül a végszisztolés térfogat megnő...	96
11-10. ábra: Az afterload növekedésének következtében észlelhető preload-többlet (kék nyíl) kompenzációja.....	97
11-11. ábra: A kontraktilitás növekedésének (piros nyíl) hatása a nyomás-térfogat munkadiagramra.....	102
11-12. ábra: A kontraktilitás csökkenésének (piros nyíl) hatása: csökkent perctérfogat, emelkedett végszisztolés térfogat.....	103

11-13. ábra: A kontraktilitás csökkenésének következtében észlelhető preload-többlet (kék nyíl) kompenzációja. ....	104
11-14. ábra: A lusitropia csökkenésének hatása a nyomás-térfogat görbére. ....	107
11-15. ábra: A lusitropia csökkenésének következtében észlelhető preload-többlet (kék nyíl) kompenzációja.....	108
11-16. ábra: A kalcium transzportfolyamatai. A piros nyilak az $[Ca^{++}]_{IC}$ emelkedésének (kontraktilitást fokozó), a zöld nyilak a $[Ca^{++}]_{IC}$ csökkentésének irányában ható (lusitropia fokozó) mechanizmusokat ábrázolja. Részletes magyarázat a szövegben. LTCC: L-típusú kalciumcsatorna, RyR: ryanodine calcium-induced calcium release, PMCA: plasmamembrane calcium ATPase, PLN: phospholamban, SERCA: sarco/endoplasmic reticulum $Ca^{++}$ -ATPase, PLC: foszfolipác-C, DAG: diacil-glicerol, $IP_3$ : foszfo-inozitol-trifoszfát, AC: afenilát-cikláz, ATP: adenzin-trifoszfát, cAMP: ciklikus adenzin-monofoszfát, PKA: proteinkináz-A, Tn: troponin.....	109
11-17. ábra: A szívelégtelenség neurohumorális modellje .....	110
11-18. ábra: A szívelégtelenség progresszióját eredményező önrontó szabályozási körök (circulus vitiosus) .....	111
11-19. ábra: A szívelégtelenség gyógyszeres kezelésének támadáspontjai. ....	112
11-20. ábra: NYHA funkcionális osztályozás .....	114
11-21. ábra: ACC/AHA funkcionális osztályozás .....	115
11-22. ábra: A cardiomyopathiák (CM) morfológiai és funkcionális formái .....	117
11-23. ábra: a kompenzáció lehetőségei. Az extrasystole piros függőleges vonallal jelölve. ....	124
11-24. ábra: A sokk kórélettani folyamatának főbb lépései .....	127
11-25. ábra: Kompenzációs mechanizmusok volumenvesztés esetén, a keringési sokk kezdeti időszakában. ....	128
11-26. ábra: A sokk folyamatának progresszióját eredményező, önrontó regulációs körök (circulus vitiosus). ....	129
11-27. ábra: Abszolút és relatív hypovolaemias sokkok sematikus ábrázolása. Míg az előbbinél a volumenhiány, addig az utóbbinál az érpálya térfogatának növekedése a fő etiológiai tényező. ....	131
11-28. ábra: A sokk stádiumai és jellemző tünetei.....	132
11-29. ábra Lorraine N. Tremblay et al. 2001 után, módosítva .....	134
12-1. ábra: A szomszédos érellátási területek átfedő zónái jelölik ki a penumbrát .....	141
12-2. ábra: Tünetek és panaszok relatív gyakorisága pulmonalis embóliában .....	143

12-3. ábra: Az esszenciális pulmonalis hypertonia pathogenezise (Módosítva átvéve: Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med. 2004;351:1425-1436).....	145
12-4. ábra: A pulmonalis hypertonia secunder okai.....	146
13-1. ábra: Kussmaul légzésmintázat és okai.....	150
13-2. ábra: A légzésfunkciós vizsgálat eredménye: spirogram.....	152
13-3. ábra: Légzésfunkciós vizsgálat során felvett áramlás-térfogat hurokgörbe.....	153
13-4. ábra: Áramlás-térfogat hurokgörbe alak- és helyzetváltozásából levonható diagnosztikus következtetések: O: obstruktív légúti betegség balra tolja és keskenyíti a kilégzési görbét; R(EP): extraparenchymalis restriktív légúti betegség; R(P): parenchymalis restriktív légúti betegség képe. ....	154
13-5. ábra: A COPD kóroki tényezői.....	156
13-6. ábra: A COPD fenotípusainak jellemzői.....	157
13-7. ábra: A ventilatio/perfúziós arány változásának alapesetei.....	162
14-1. ábra: Az akut veseelégtelenség etiológiai tényezői.....	166
14-2. ábra: Az intrinsic renalis veseelégtelenség okai.....	167
14-3. ábra: Az akut tubularis nekrosis pathogenezise és progressziója.....	169
14-4. ábra: Az akut intrinsic (renalis) veseelégtelenség lefolyása.....	171
14-5. ábra: A krónikus veseelégtelenség stádiumai és indikátora.....	172
14-6. ábra: A krónikus veseelégtelenség etiológiai tényezőinek gyakorisága (Adatok forrása: Health, United States, 2011: table 51. End-stage renal disease patients, by selected characteristics: United States, selected years 1980–2010. Centers for Disease Control and Prevention).....	173
14-7. ábra: A krónikus veseelégtelenség pathogenesisise (Szollár (szerk.): Kórélettan, Semmelweis Kiadó, 2005 alapján).....	174
15-1. ábra: A vörösvértest haemoglobintartalma, mint puffer.....	181
15-2. ábra: Az anionrésértelmezése: kationok és anionok egyensúlya a plazmában. ....	187
16-1. ábra: A táplálkozási zavarok összefüggései.....	192
16-2. ábra: Az elhízás következményei.....	204
17-1. ábra: A hányás okai és mechanizmusa.....	209
18-1. ábra: A bilirubinanyagcsere vázlata: fiziológias viszonyok.....	219
18-2. ábra: Bilirubin anyagcsere haemolysis esetén. Következmény: indirekt hyperbilirubinaemia, pleiochrome széklet, emelkedett vizelet urobilin szint.....	220

18-3. ábra: Bilirubin anyagcsere hepatocellularis károsodás esetén. Következmény: direkt és indirekt hyperbilirubinaemia, világos széklet, direkt bilirubinuria és emelkedett vizeleturobilinogén szint. ....	222
18-4. ábra: Bilirubin anyagcsere epeúti obstrukció esetén. Következmények: direkt hyperbilirubinaemia, acholias széklet (és zsírszékelés), direkt bilirubinuria. ....	223
18-5. ábra: Az ascites patomechanizmusa.....	225
18-6. ábra: Az egyes hepatitis vírusok néhány jellemző tulajdonsága.....	226



# 1 Általános kórtan

---

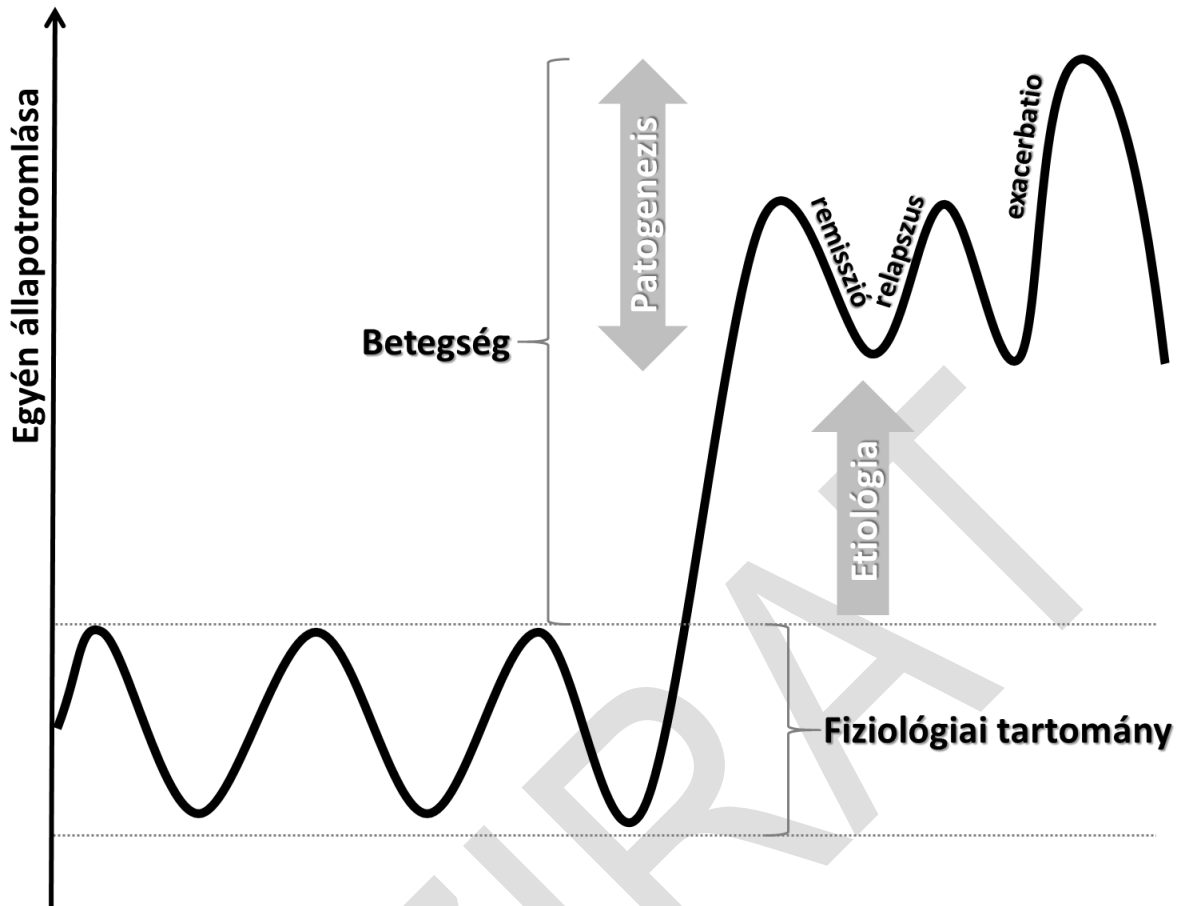
Míg az anatómia morfológiai viszonyokat leíró, deskriptív jellegű tudomány, addig az élettan a szervezet komplex folyamatait vizsgálja, melynek fókuszában a működő struktúrák környezeti állandóságát jellemző homeosztázis fenntartásának szabályozása, a sejtműködések jellemzése, továbbá azok energiaigényének biztosítását célzó folyamatok jellemzése áll. Az élettani folyamatok nem statikusak: a vizsgált folyamatok zajlanak, a paraméterek folyamatosan változnak. E változás nem korlátok nélküli: ahogy az élettani fejezetekben láthatjuk, a szabályozó mechanizmusoknak köszönhetően a fiziológiai folyamatokban élettani tartományon belüli ingadozást tapasztalhatunk, melyeket, mint normáltartományok nevesítünk. Amennyiben az eltérések e korlátokon túlmutatnak, kórélettani változásokról beszélhetünk. Ezekben az esetekben a homeosztázis olyan mértékű kisiklását tapasztalhatjuk, melyek a sejtek, szövetek működését károsítják, morfológiai eltéréseket eredményezhetnek. A kórélettan e kórfolyamatok vizsgálatával foglalkozik.

## 1.1 Etiológia és patogenezis

Amennyiben a kórok beazonosítására kerül sor, etiológiáról (kóroktan) beszélhetünk, míg a kórfolyamatok lefolyását a kórélettan másik nagy területe, a patogenezis (kórfejlődés) vizsgálja (1-1. ábra).

Az etiológia vizsgálatakor az elsődleges, vagyis közvetlenül kórfolyamat kialakulását előidéző kórokok beazonosítására kerül sor. Ezek lehetnek külső és belső kórokok. A szervezeten kívülről támadó, külső kórokok lehetnek élők (különböző mikroorganizmusok, így baktériumok, vírusok, gombák, férgek, paraziták) vagy élettelenek (például a mechanikai sérülések kórokai, vagy a kémiai károsodás kórokai), de beszélhetünk köztük környezeti (környezetszennyezési) kórokokról is (például az azbeszt, füst, korom, műanyag, vagy éppen az ivóvíz nitrítartalma). A belső elsődleges kórokok részben örökletes, genetikai tényezők, de számolni kell a magzati életben vagy a születés során ható (peripartum) belső kórokokkal is.

A másodlagos kórokok nem a kórfolyamat közvetlen okozói, hanem a lefolyást befolyásoló tényezők, melyek így nem az etiológia, hanem a patogenezis fókuszában állnak. Ezek között is megkülönböztetünk külső és belső kórokokat. Másodlagos belső tényezők az alkat, a meglévő és társult betegségek, de itt említendő meg a hajlam is, mely megléte esetén nagyobb valószínűséggel lép fel valamely betegség az elsődleges kórok következtében.



1-1. ábra: A kórélettan tárgya

A hajlamot fokozó tényezők a rizikótényezők, melyek lehetnek elkerülhetőek (ezek nagyrészt rossz szokások, illetve ezek következményei, így például a dohányzás, az elhízás vagy a mozgásszegény életmód), de lehetnek el nem kerülhetőek, legfeljebb csökkenthető genetikai tényezők (például genetikai mutációk). A másodlagos külső tényezők között leggyakrabban a klímát és időjárást említjük, de ide sorolandó a táplálkozás (mely azonban részben saját elhatározásként alakul ki, így belső tényezőnek is tekinthető), és a betegség lefolyását befolyásoló szociális tényezők (például nedves lakóhelység) is.

## 1.2 Az egészség és a betegség

A betegség (morbus) meghatározásához érdemes elsőként az egészség állapotát (pontosabban ahogy láthattuk dinamikusan állapotát) definiálni. A WHO 1946-ban született definíciója szerint: „Az egészség a teljes testi, lelki és szociális jólét állapota, és nem csupán a betegség vagy fogyatékoság hiánya”. Az 1986-os ottawai deklaráció (WHO) szerint „Az egészség annak a foka, amennyire az egyének és közösségek képesek önmaguk kiteljesítésére és szükségleteik kielégítésére, valamint megbirkózni a környezet kihívásaival”. Kóros állapot alatt, stabil homeosztatisz reguláció mellett az egészség hiányát értjük, míg a betegség olyan

állapot, melyben az életfolyamatok a normálistól jelentősen és tartósan eltérnek. E definícióban a normálist, mint élettant értelmezhetjük, míg az eltérésekkel a kórtan ágai (pathoanatomia, pathohystologia, pathophysiológia, pathobiochaemia) foglalkoznak. A betegségtől eltér a rokkantság vagy fogyatékoság definíciója, mely alapján az egy folyamat végpontjaként megjelenő, állandósult állapot, melyben az egyén érzékszervi, mozgásszervi, értelmi vagy kommunikációs képességei számottevően elmaradnak az emberek átlagától és ez a társadalmi életben való részvételét jelentősen akadályozza vagy lehetetlenné teszi. Lehet veleszületett, vagy okozhatja baleset, betegség, vagy az öregedés. Meg kell jegyeznünk, hogy a fogyatékoság esetén is lehetőség van az állapot javítására, mely a rehabilitáció tárgykörébe tartozik. Ahogy látható, a betegség és a rokkantság közötti legfőbb különbség a folyamata jellegben rejlik: míg a betegek állapota egy adott szint körül ingadozik (1-1. ábra), addig rokkantság esetén valóban konstans, statikus állapotról beszélhetünk.

A betegségeket következményei szerint osztályozhatjuk: eszerint megkülönböztetünk szervi (anatómiai) eltérést okozó organikus, továbbá a szervek működésének változását eredményező funkcionális betegségeket. Ezek gyakran együtt jelennek meg, azonban gyakran találkozunk izolált organikus vagy funkcionális betegséggel is. Például a pajzsmirigy organikus megnagyobbodása nem minden esetben jár együtt funkcionális változással, de említhetjük példaként a lép megnagyobbodását (splenomegalia), valamint az azt időnként kísérő túlműködését (hypersplenia) is. A funkcionális károsodás ugyanis lehet a működés elvesztése (afunkció), csökkenése (hypofunkció), fokozódása (hyperfunkció) továbbá minőségi (és nem a korábbiakban említett mennyiségi) eltérés (dysfunctio).

A kórfolyamat kialakulása a kórok hatásával kezdődik. Ennek kapcsán két fogalmat kell ismerni. *Predilectios* hely alatt a szervezet azon pontjait értjük, melyeken keresztül a kórok képesek hatni, illetve az élő kórokozó képes bejutni. Másképp fogalmazva: a *predilectios* hely a kórokozótól függ, annak preferált támadási pontjait jelenti. *Locus minores resistentiae* a kórfolyamatnak kitett szervezet azon pontjai, melyek a kórok szempontjából gyenge védelemmel bírnak, így elvi lehetőséget teremtenek a kórfolyamat kialakulásának. Másképp fogalmazva: a *locus minores resistentiae* a gazdaszervezetet jellemzi, annak gyenge védelmi pontjait beazonosítva. A kórfolyamat ott fog kifejlődni (ezt nevezzük behatolási kapunak), ahol a kórok olyan *predilectios* hellyel rendelkeznek, mely egybeesik a gazdaszervezet *locus minores resistentiae* pontjával. Példaként említhetjük a csonttörést, mely *predilectios* helyei a csontok, idős betegeken *locus minores resistentiae* (a csonttrikulás következtében) a *collum chirurgicum femoris*, így ebben az életkorban rendkívül gyakorivá válik a combcsont sebészeti nyakának („combnyak”) törése.

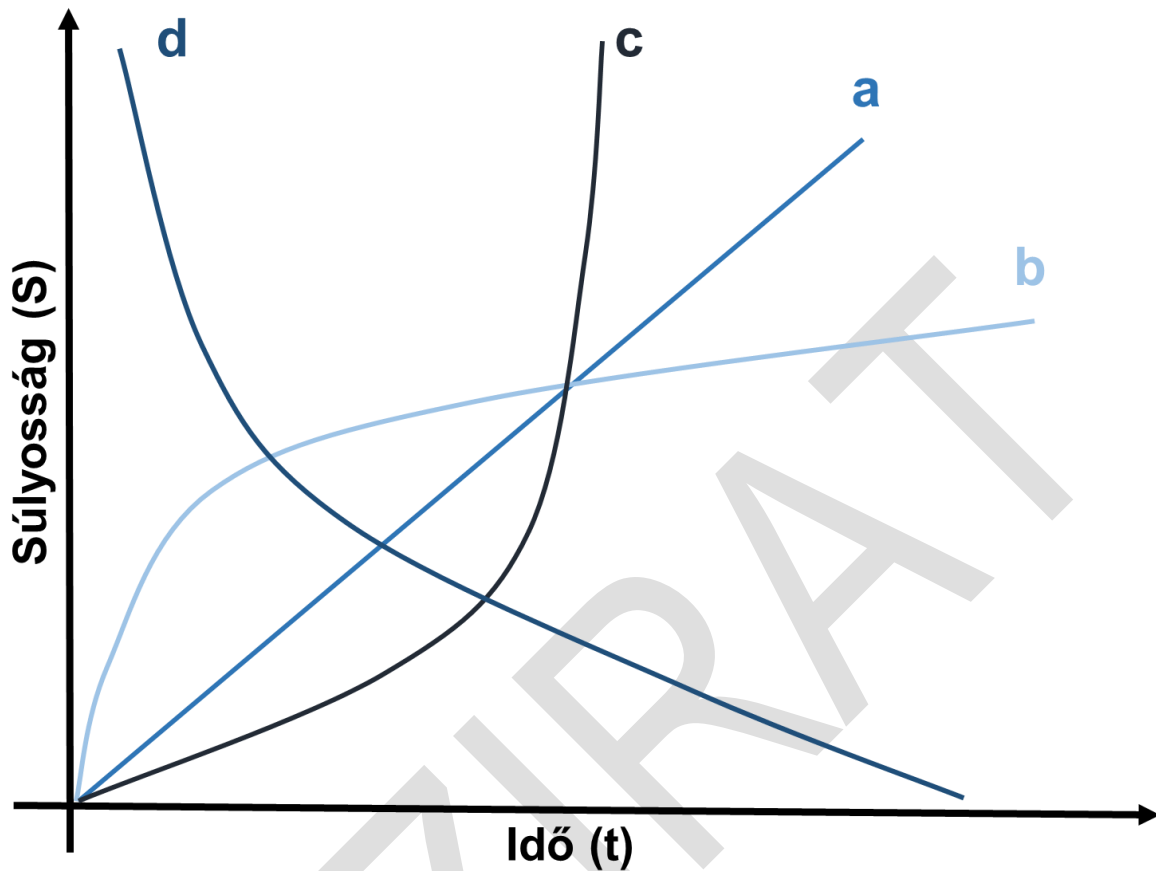
A kórlefolyást jellemezve a betegségek jellemző szakaszait azonosíthatjuk be. A betegség általában lappangva kezdődik, ezalatt az idő alatt panaszt vagy tünetet nem eredményez (incubatio időszak). Ezt követően az adott kórlefolyamatra nem jellemző, aspecifikus tünetek és panaszok (például láz, végtaggyengeség, elesettség, fáradtság), mely időszakot prodromának nevezzük. Manifestatio alatt a kórképre jellemző tünetek megjelenését, a kórlefolyamat kialakulását értjük. Ez lefolyását tekintve lehet hyperacut (viharos gyorsasággal zajló folyamat, állapotromlás), acut (a kórlefolyamat heveny időszaka, mely lehet rapid, azaz gyorsan zajló és fulminans, vagyis rendkívül gyorsan, visszafordíthatatlanul halállal végződő lefolyású), subacut (az akut szakaszt záró, lassabban romló állapottal jellemző szakasz) és krónikus, stagnáló időszak, állandósult állapottal és állapotingadozással. Az ingadozás lehet remissio (a krónikus állapothoz képesti javuló állapot), exacerbatio (a krónikus állapot romlása) és relapsus (remissiot követően visszaesés a krónikus állapotba - 1-1. ábra).

A kórlefolyamatot, végeredményként a kimenetel (exitus) zárja, melyet a lábadozás időszaka (rekonvaleszcencia) vezethet be, és végződhet, mint sanatio (gyógyulás), mely lehet restitutio ad integrum (vagyis maradványtünetek nélküli gyógyulás), restitutio ad functionem (funkcionális eltérés nélküli gyógyulás, morfológiai elváltozás azonban ekkor visszamaradhat) és restitutio cum defectu (maradványtünettel, elváltozással történő gyógyulás, mely következtébe új locus minores resistentiae keletkezik). A beteg halálával végződő kimenetel az exitus lethalis.

### 1.3 A kórlefolyamat

Az egyes kórlefolyamatok lefolyását vizsgálva eltérő zajlásdinamikának lehetünk tanúi, mely, mint megkülönböztető ismérv, a kórlefolyamatok csoportosításának lehetőségét is megteremti. Egyes kórlefolyamatok az idő múlásával, beavatkozás, gyógykezelés nélkül, spontán módon is javuló állapotot eredményeznek. A beteg állapotának súlyosságát az idő függvényében ábrázolva ezek a kórlefolyamatok monoton (vagy szigorúan monoton) csökkenő grafikonnal ábrázolhatók (1-2. ábra d). Elméleti lehetőséget jelent csupán az az eset, amikor a beteg állapota lineáris módon (vagyis egyenletesen) romlik (1-2. ábra a), mivel a szervezetet jellemző élettani szabályozó mechanizmusok a kórlefolyamat elején fékezi annak előrehaladtát, így a leggyakrabban exponenciális függvény képében jelentkezik (1-2. ábra c), vagyis a folyamat kezdetén lassabban romlik a beteg állapota, melyet a kompenzáció kimerülésekor viharos állapotromlás követ. Ezeket a kórlefolyamatokat nevezzük progresszív kórlefolyamatnak. A kórlefolyamatok egy részére az jellemző, hogy a kezdeti időszakban nem a progresszív kórlefolyamatokhoz hasonlóan lassabb, hanem épp ellenkezőleg, gyorsabb állapotromlást

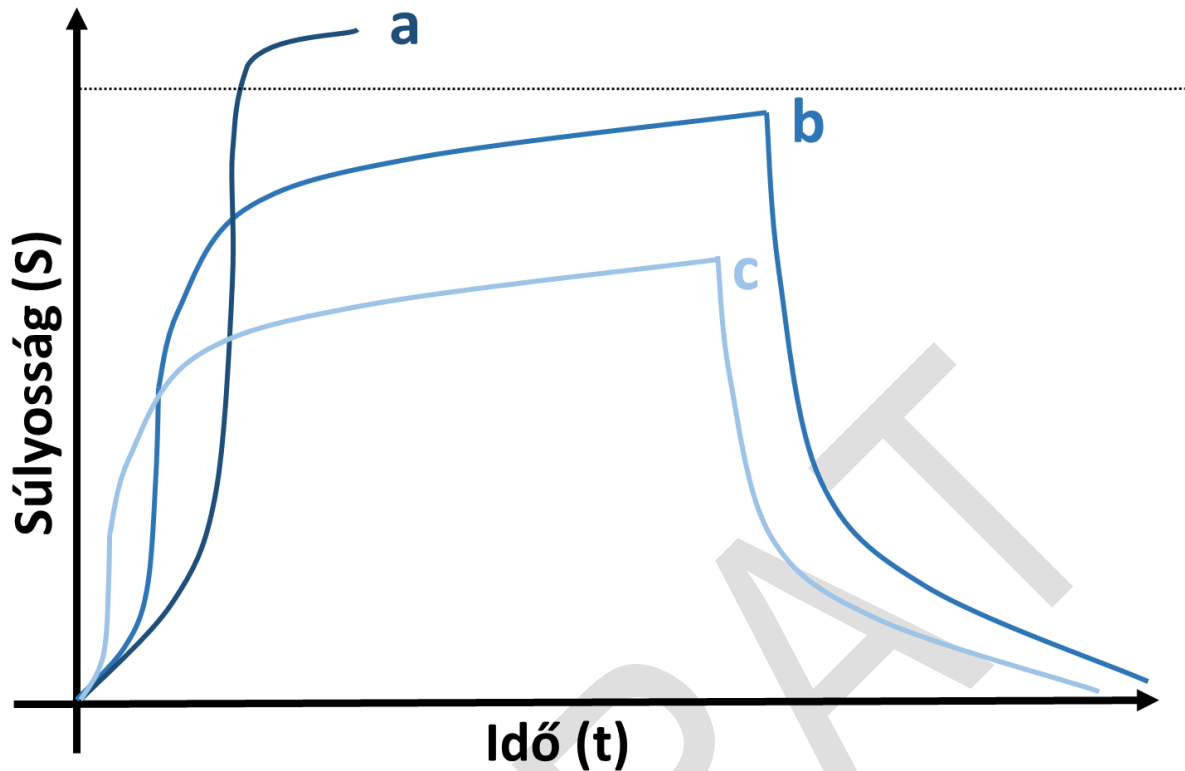
eredményeznek, míg zajlásuk során az állapotromlás sebessége fokozatosan csökken. Ezeket a kórfolyamatokat degresszív kórfolyamatnak nevezhetjük (1-2. ábra b).



1-2. ábra: A kórfolyamatok pathogenezise, a súlyosság időfüggése.

A valóságban tisztán progresszív, vagy tisztán degresszív kórfolyamatot nem találhatunk, azok inkább az egyes kórfolyamatok szakaszaiként értelmezhetőek. Eszerint a betegségek általában progresszív zajlással kezdődnek, melyet degresszív zajlásdinamika követ, és végül (általában a gyógyító tevékenységnek köszönhetően) regresszív időszak zár le. Az egyes kórfolyamatok közötti különbség az egyes időszakok időtartamában keresendő (1-3. ábra).

Az 1-3. ábra „a” grafikonjával jellemzett kórfolyamat szinte kizárólag progresszív időszakot tartalmaz, mely alatt a beteg állapota a halált jelentő szintig (szaggatott egyenessel jelzett) szintig romlik, így a beteg nem éli meg a degresszív időszakot (ezek az úgynevezett rapidan progrediáló kórfolyamatok).



1-3. ábra: Az egyes kórfolyamatok (a,b,c) eltérő zajlásdinamikája

A fenti ábrán „b”-vel jelölt kórfolyamat rövidebb progresszív időszakokkal rendelkezik, azonban a degresszív fázisig a beteg állapota súlyos szintet ér el (megközelíti a terminális állapotot), míg a legrövidebb progresszív időszakokkal jellemezhető „c”-vel jelölt kórfolyamat csak lassan közelít a terminális súlyosságot jelző, szaggatott egyeneshez. Jól látható, hogy az egyes kórfolyamatok lefolyása egyszer s mind kijelöli a terápia megkezdésének kívánatos időpontját, másként fogalmazva az egészségügyi beavatkozás halaszthatóságát.

## 2 Sejtszintű kórfolyamatok

---

### 2.1 Apoptózis

Az emberi sejt élete során számos környezeti hatásnak, károsító tényezőnek van kitéve. Épp ezért nem csak képződéséről, hanem előre meghatározott idő elteltével (többnyire a környezeti tényezők kumulálódásának egy már sejtkárosodást eredményező szintet történő elérésekor) a pusztulásáról is gondoskodni kell úgy, hogy ez ne járjon az immunrendszer aktivációjával.

Az apoptózis kaszkádszerű folyamatát több jel is elindíthatja (belső és külső szignálok). Jellemző extrinsic (külső) szignálok a „halálreceptorok” ligandjai, melyek többségükben toxinok, hormonok, növekedési faktorok, NO és citokinek. A belső (intrinsic) ingerek lehetnek stressz (glükokortikoid hormon), sejtmembránt károsító hő, sugárzás, energiahány, vírusfertőzés, hipoxia, akárcsak az emelkedett intracelluláris kalcium szint. A belső útvonal a mitokondriális út, mely a mitokondriumok membránján pórusok képzésével, továbbá a mitokondriumok duzzanatával jár. Az apoptotikus folyamat a mitokondriumokból kiszabaduló apoptotikus faktorok vezérlik. A külső út a kaspáz út, melyben a kaspáz-kaszkádot aktiváló „halálreceptorok” indítják a folyamatot. A kaspázok gyors aktivációra képesek cisztein-proteázok.

### 2.2 Hypoxia és ischaemia

Hypoxianak nevezzük az oxigénhiányos állapotot, mely önmagában megjelenve globális jelenség. Ischaemia alatt a szövet (érellátási terület) vérátáramlásának csökkenését értjük, mely együtt jár lokális hypoxiával és a sejtek tápanyagellátási elégtelenségével. Ischaemia nem csak az odavezető keringés zavara miatt alakulhat ki, hanem azokban az esetekben is, amikor a fokozott anyagcsere mellett megnövekedett oxigén- és tápanyagigényt nem képes a szöveti keringés kielégíteni. Ischaemia esetén mindig észlelhető az aerob anyagcsere végtermékét jelentő CO<sub>2</sub> és az anaerob körülmények között keletkező laktát elszállításának nehézsége is. Ezek felszaporodása az ischaemiával érintett szövetekben lokális acidózist eredményez, mely átmenetileg képes a keringés fokozására. A globális és lokális hypoxia is az anaerob anyagcsere irányába tolja el a biokémiai folyamatokat, mely energetikai szempontból lényegesen kevésbé hatékony. Csökken az érintett sejtek rendelkezésre álló energiakészlete, így az energiadeficit következtében szabadgyökök fokozott képződését, a sejtmembrán energiaigényes transzportfolyamatainak zavara miatt membránkárosodást, a sejt elektrokémiai destrukcióját (kálium kiáramlás, nátrium beáramlást) tapasztalhatjuk. A

folyamatot, tartós fennállásakor nekrozis követi, míg átmeneti ischaemiát követő keringésmeginduláskor reperfüziós károsodások léphetnek fel.

### 2.3 Nekrozis

Nekrozis (necrosis - Νεκρός = halott, görög szó) alatt a sejtek nem apoptotikus (vagyis nem programozott) sejthalálát értjük, melynek ischaemia, infarctus, sérülés, fertőzés, gyulladás lehetnek a leggyakoribb okai. A végső soron hypoxia következtében létrejövő sejtpusztulás több formában jöhet létre. Beszélhetünk koagulációs nekrozisról, melyben a sejt fehérjei denaturálódnak (például infarctusban), ennek egyik fajtája a gangrénás elhalás (üszkösödés), melyet artéria okklúzió esetén észlelhetünk.

Gócos jellegű bakteriális infekciókban vagy lúghatáskor is jellemző a kollikvációs nekrozis, mely a sejtből kiszabaduló enzimaktivitásnak köszönhetően auto- vagy heterolysist tart fenn, így a folyamat jelentősen kiterjedt sejtpusztulást eredményez.

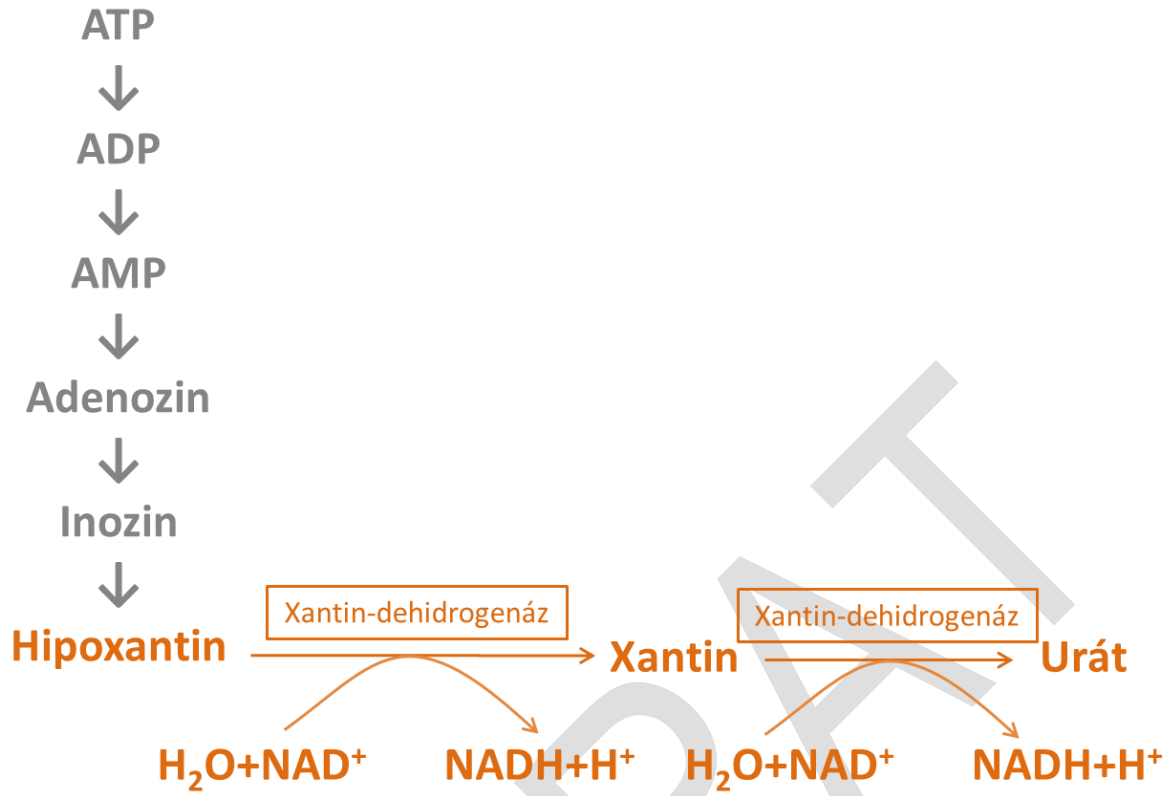
A zsírszövet jellemző sejtpusztulása a zsírnekrozis, mellyel nekrotizáló pancreatitisben találkozunk, amikor a kiszabaduló enzimek a környező zsírszövetet pusztítják.

### 2.4 Reperfüziós szöveti károsodás

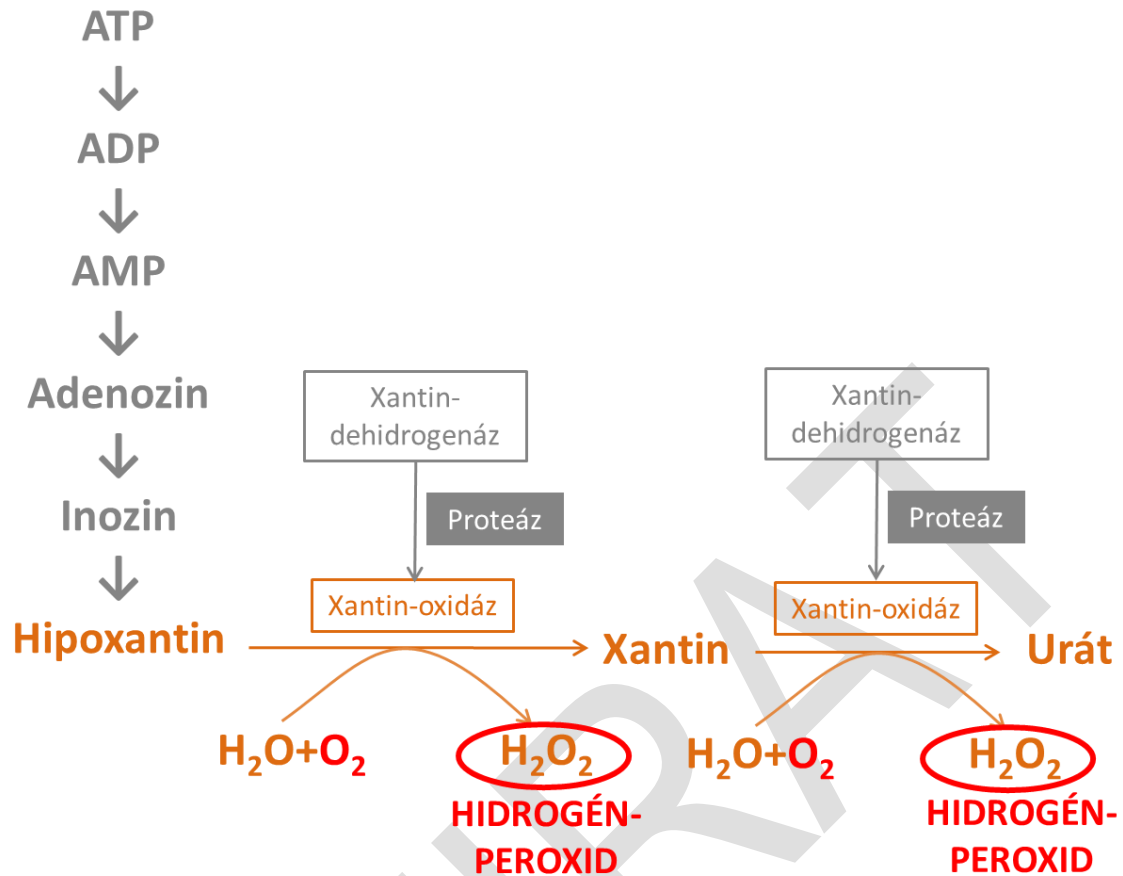
Nagyobb vérellátási területek tartós vértelenségét követő reperfüziója során, az ott felszaporodott toxinok keringésbe jutása sejtkárosodást, vazodilatációt, így sokkot eredményez. További sejtkárosodást tapasztalunk valamennyi reperfüziós terápiás eljárás (thrombolízis, embolectomia, radiológiai interventio) alkalmazásakor, míg sokk kialakulását észlelhetünk például tartósan strangulált végtag leszorításának felengedésekor, de akár végtag replantációjakor is.

Anaerob, energia (ATP) hiányos körülmények között az adozin metabolizmusa megváltozik: a xantin-dehidrogenáz helyett xantin-oxidáz aktivitás figyelhető meg, mely működése során peroxid ( $H_2O_2$ ) képződése oxidatív stresszt eredményezve, reperfüzió során tovább károsítja a szöveteket (2-1. ábra és 2-2. ábra).





2-1. ábra: A fiziológiás adenosin metabolizmus.



2-2. ábra: A fiziológias adenosin metabolizmus megváltozása hypoxia majd reperfüzió hatására. Reperfüzió hatására képződő hidrogén-peroxid, mint oxidatív stresszorok

## 2.5 Gyulladás

A gyulladás a szervezet integritását veszélyeztető külső hatásokkal szembeni aspecifikus védelmi reakció, melynek célja a noxa eltávolítása, a kórok eliminálása, elpusztítása, a kórfolyamat progressziójának megakadályozása, valamint a fiziológias állapot visszaállítása (reparatio). Mivel aspecifikus válaszreakcióról van szó, gyakran ez túlzó mértékű, időben rosszul behatárolt, mely esetekben a gyulladásos folyamat destruktív jellegűvé válik. A gyulladást beindító kórok minden esetben szövetkárosítást eredményez, mely leukocytá és hízósejt aktivációt eredményez. A felszabaduló mediátorok (hisztamin és lipidmediátorok) hatására az érendothel aktiválódik (histamin hatás), az érpermeabilitás fokozódik, valamint vasodilatatio alakul ki, és fájdalom jelentkezik (prostanoidok hatása). Kifejlődtek tehát a gyulladás Celsus által leírt alapjelenségei: rubor (vasodilatatio miatti bőrpír), calor (meleg tapintatú felszín az előző ok miatt), tumor (duzzanat az érpermeabilitás fokozódása miatt), dolor (vagyis a prostanoidhatás következtében kialakuló fájdalom), valamint a Galenus által említett, karakterisztikusnak tekinthető, előbbi tünetek következményeként felfogható működészavar (functio laesa). E helyi reakciók a gyulladásos reakció korábban vázolt célját

jól szolgálják, ha csak az ujjunkba fúródott szálka spontán távozására gondolunk (az érintett ujj lüktet, vörös, fájdalmas, duzzadt, és nem hajlítható, ugyanakkor épp e jelenségek miatt a szálkát a feszülő helyi elváltozás kitolja helyéről, így megszüntetve a gyulladás kialakulásának kórokát. Generalizált helyzetekben e tünetek nem kézenfekvőek, ugyanakkor mindig észlelhetőek. Gyulladásos reakcióban a kémiai válaszon felül celluláris válaszreakció is lezajlik. Ennek során leukocytak fagocytoticus aktivitása figyelhető meg, mely hozzájárul a noxa eliminációjához, valamint az elhalt szövetek eltávolításához. Az ezekből álló masszaserű keveréke a genny (pus). A gyulladásos akut folyamat lezajlását követően kezdődik a reparatio. Ennek során a pusztult intercellularis állomány újraalakítása történik meg (szöveti regeneratio), melyben a gyulladás helyére vándorló fibroblast sejtek és növekedési faktorok játszanak szerepet. E kötőszövetbe később érképződés révén újabb kapillárisok képződnek és törnek utat, így megindul a szöveti vérellátás és anyagcsere is. Véső soron a regeneratio folyamán az elpusztult sejtekhez hasonló sejtek töltik ki az elpusztult szövet helyét. Az egyes szövetféleségek eltérő regeneratios lehetőségekkel rendelkeznek, így csak kevés szövetféleség esetében lehetséges a restitutio ad integrum.

## 3 Az anyagcsere betegségei

---

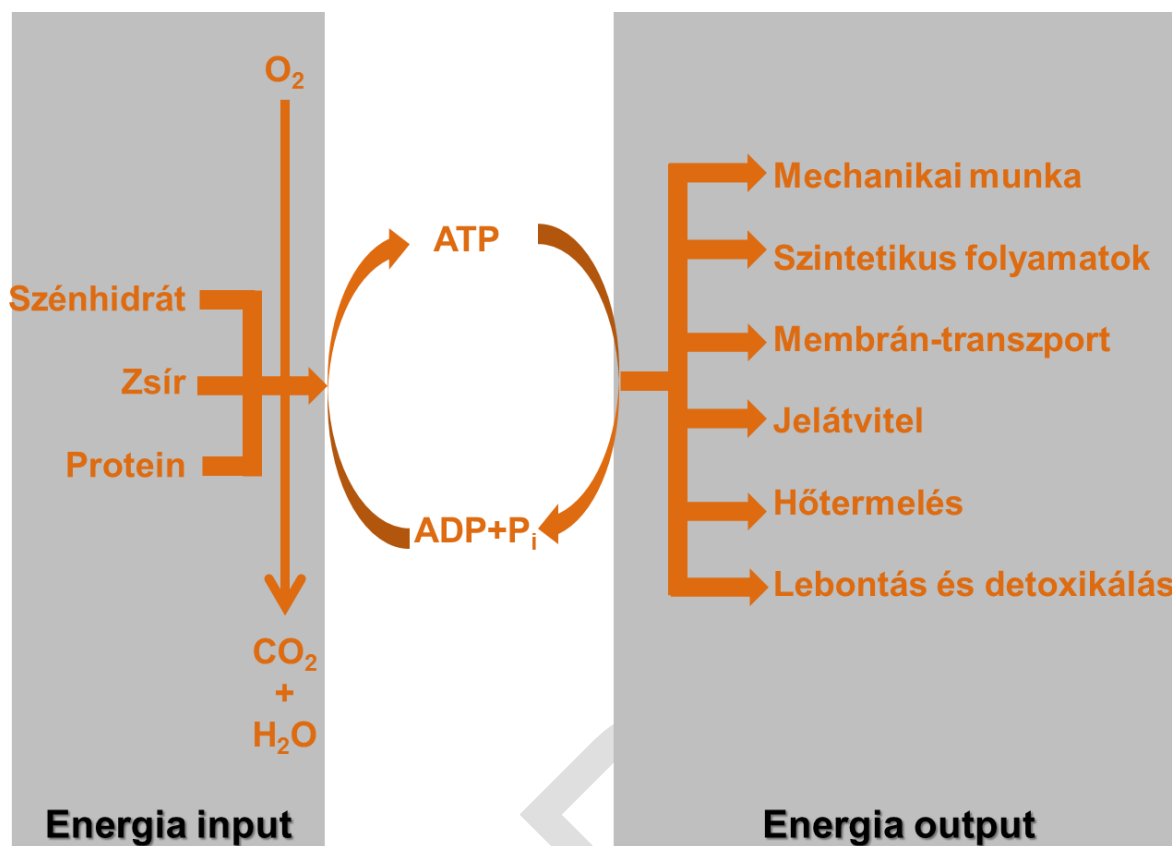
A sejtek energiaigényüket kémiai lebontó folyamatok során keletkező kémiai energiából biztosítják. Azon anyagokat, melyek oxidációjakor energia nyerhető, tápanyagnak tekintjük. Tápanyagokat vagy szintézissel állítjuk elő, mely kifejezetten energiaigényes (endergonikus) folyamat (anabolikus folyamat), vagy a már más szervezet által szintetizált tápanyagokat a táplálkozás során vesszük magunkhoz (innen a neve: tápanyag), mellyel jelentős energiát takaríthatunk meg, hiszen a tápanyag felvétele (táplálkozás) összességében kevésbé energiaigényes folyamat, mintha ugyanazt a mennyiségű táplálékot anabolikus folyamattal kéne előállítani. A felvett tápanyag lebontása (anabolikus folyamat) során energia képződik (exergonikus), miközben a szerves vegyületek vázát alkotó szén szén-dioxiddá, a hidrogén pedig vízzé oxidálódik. Természetesen – különösen éhezéskor – az anabolikus folyamatokkal is történik tápanyagszintézis, mely azonban pazarló volta miatt a heterotróf szervezetek számára csak szükségmegoldásként folytatott kényszertevékenység.

Mivel a táplálkozás és az energiafelhasználás egymástól időben gyakran elkülönül, meg kell oldani az energia tárolhatóságát is annak érdekében, hogy a felhasználás időpontjában táplálékfelvétel nélkül is rendelkezésre álljon. A szervezetben ez nagyenergiájú kémiai kötésekben történik, melyek között kiemelkedő jelentőségű az adenzin-trifoszfát (ATP). Az energiaforgalom vázlatát mutatja be a következő ábra (3-1. ábra).

Az energia bevitt a tápanyagok felvételével fedezzük. Ezek döntően szénhidrátok, de emellett a táplálék részei a zsírok és proteinek is. Energiafelhasználást jelent a mechanikai munka, a szintetikus, membrántranszport és jelátviteli folyamatok, akár csak a hőtermelés és a lebontó, detoxikáló működés is. Az energia tárolása az  $ADP + P_i \leftrightarrow ATP$  reverzibilis folyamat során történik.

A táplálkozás azonban nem csak az energiaigényt fedező mennyiségi igény, hanem a táplálék összetétele is fontos tényező, vagyis minőségi követelményeket is támasztunk vele szemben. A táplálék egy része ugyanis nem (csak) tápanyag: a benne lévő vitaminok, makroelemek (naponta legkevesebb 50 mg szükséglet) és mikroelemek (mikro- vagy milligrammos napi szükséglet) a szervezet molekuláiba beépülve fontos összetevők. Csökkent bevitelük hiánybetegségeket eredményez, mivel a szervezet nem, vagy nem kellő mértékben tudja szintetizálni ezeket.

Az egyes makromolekulák mennyiségi és minőségi zavarait, mint anyagcserezavarok taglaljuk.



3-1. ábra: Az energiaegyensúly

### 3.1 A fehérje anyagcsere zavarai

A napi fehérjeszükséglet 1 g/ttkg átlagos felszívódású fehérjéből, mely fedezi a nitrogénegyensúlyt (a felvett és elhasznált valamint leadott fehérje mennyiségi egyezősége). A fehérjehiány jelentősen megviseli a szervezetet, mivel 4 kJ energiaértékű fehérjét csak 25 kJ energia felhasználásával képes előállítani. A hiány oka lehet mennyiségi zavar, az elégtelen bevétel miatt, minőségi zavar a bevitt fehérje összetételének elégtelensége miatt és energiadeficit, amikor az energiabevétel elégtelen. Ez utóbbi esetben találkozunk a fehérje-energia alultápláltság állapotával, melyben vagy rossz szociális viszonyok (primer forma) vagy más kórfolyamatok (például felszívódási zavar, fertőzés, energiavesztés) mellett (szekunder forma) kialakuló energiahiány a fehérjék lebomlásából fedeződik, mely fehérjedeficitet eredményez. Klinikailag kwashiorkor-ként manifesztálódik: jellegzetesen sovány betegek (döntően a végtagok izomzata atrophizál) elődomborodó hasa az oedema jele, mely a fehérjehiány miatti ascites következménye. Felnőtteket, főleg senyvesztő betegségben szenvedőket érinti a marasmus, mely jellegzetes cachexia-s képet mutat, oedema kialakulása nélkül. Tekintettel a fehérjék által betöltött központi szerepre, a fehérjehiány tünetei rendkívül szerteágazóak.

### 3.2 A szénhidrát anyagcsere kórleltana

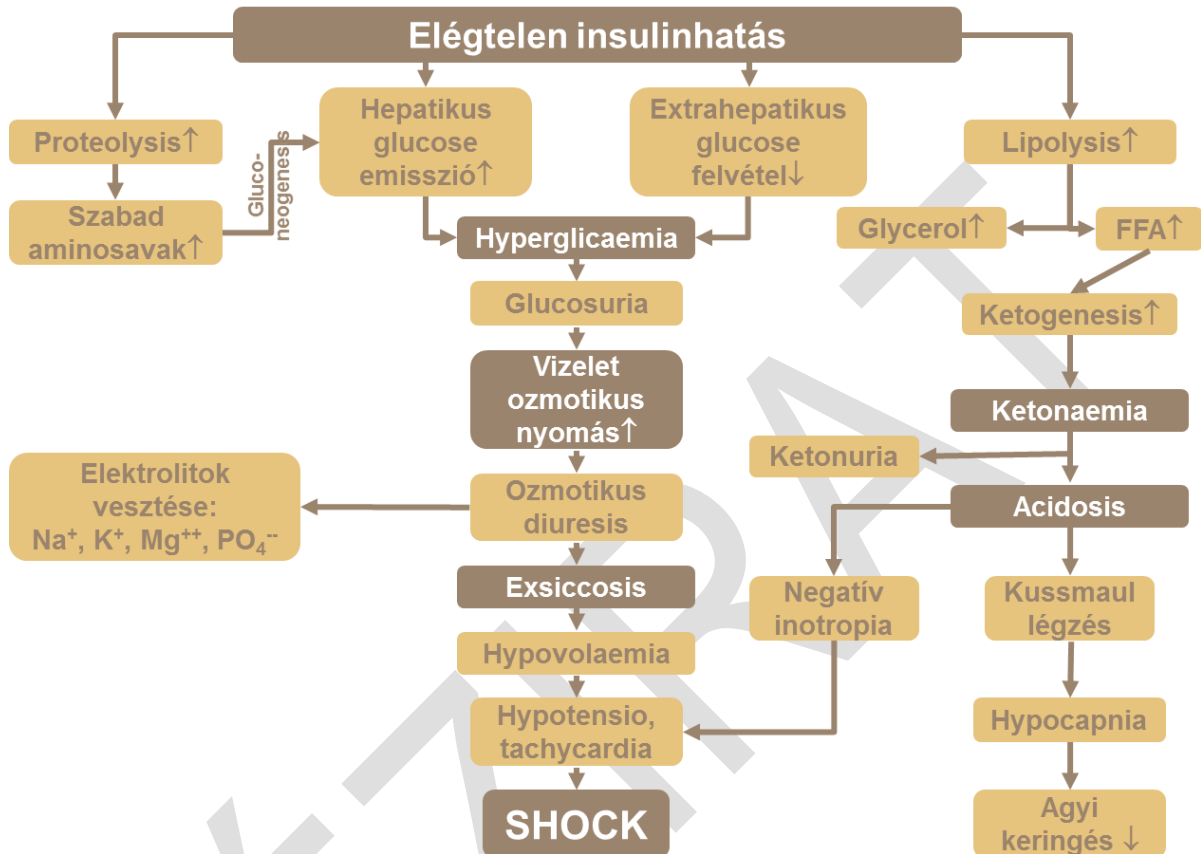
A szénhidrát anyagcsere zavarai közül kiemelkedő jelentőségű a diabetes mellitus (DM). A diabetes mellitus heterogén betegségcsoport, melynek közös jellemzője a hyperglycemia (ugyanakkor intracellulárisan alacsony glucose koncentráció észlelhető!). A hyperglycemia oka minden esetben az inzulinhatás funkcionális elégtelensége, mely létrejöhet a célszövetek inzulinra adott csökkent válaszkészsége miatt (inzulin rezisztencia), a pancreas  $\beta$  sejteinek csökkent inzulin elválasztása következtében és/vagy az inzulinnal ellentétes hatású hormonok szintjének emelkedése miatt. A sejtek csökkent szénhidrát felvételét a táplálkozás fokozásával (polyphagia) próbálja kompenzálni a szervezet. Az emiatt is extrém módom megemelkedett glükóz glomeruláris filtrációs mennyisége meghaladja a reszorpciós küszöböt, így glucosuria figyelhető meg. A glükóz ozmotikus tényezőként jelentős mennyiségű vizet visz magával a vizeletbe, így megjelenik az elsődleges polyuria tünete. A polyuriát másodlagosan (vagyis következményként) fokozott folyadékbevitel követi (polydipsia). Noha a polydipsia nem fedezi a renális folyadékvesztést, azonban testtömeg csökkenés a polyphagia miatt kezdetben gyakran nem következik be. A vércukorszint eltéréseinek etiológiai osztályozása (az Egészségügyi Világszervezet 1998-as ajánlása szerint) 1-es és 2-es típust különít el. 1. típusú diabetes mellitus beta-sejtpusztulás következménye, mely többnyire abszolút inzulinhiányhoz vezet. Megkülönböztetünk autoimmun típust (1A) és idiopathiás típust (1B). A 2. típus diabetes mellitus, mely inzulinrezisztenciával kezdődik, melyet relatív inzulinhiány kísérhet, de előfordulhat inzulinrezisztenciával nem járó, elsődleges inzulinelválasztási zavarként is (3-2. ábra).

Jellemző	1. típus	2. típus
Fellépés	Hirtelen	Progresszív
Endogén inzulin	Alacsony vagy nincs	Normális, magas vagy csökkent
Ketozis	Gyakori	Ritka
Megjelenés ideje	Bármely életkorban	Túlnyomó többsége felnőtt korban
Testtömeg	Ált. sovány	Ált. kövér
Kezelés	Inzulin	Diéta/orális/inzulin
Familiaritás	10%-15%	30%
Iker-egyezés	30%-50%	70%-90%
HLA-asszociáció	HLA-DR, HLA-DQ	Nincs
Autoantitestek	Jelen (85%)	Nincsenek

3-2. ábra: 1. és 2. típusú diabetes mellitus összehasonlítása

A kórfolyamat jellemző tünetei a hyperglycaemia, glucosuria, polyuria, polydypsia, testtömegsokkenés, negatív nitrogénegyensúly, hypelipaemia, steatosis hepatis, ketoacidózis, kóma.

A cukorbetegség kórélettani következményeit a 3-3. ábra foglalja össze.



3-3. ábra: A diabetes mellitus következtében lezajló kórélettani folyamatok

A cukorbetegség diagnosztikus kritériuma: az előbb ismertetett klasszikus tünetek megjelenése mellett egyértelmű hyperglycaemia fennállása, melyben:

- bármely két különböző tetszőleges időpontban vett vérmintában a cukorszint 11 mmol/l feletti értéket mutat vagy
- kórosan emelkedett az éhomi vércukorérték (>8 mmol/l) legalább két különböző alkalommal, vagy
- orális cukorterhelés során a két órán belül mért értékek bármelyike >11 mmol/l és a kétórás érték is meghaladja a 11 mmol/l értéket.

Átmeneti forma a csökkent glükóz tolerancia (IGT), mely esetén az éhomi érték 8 mmol/l alatt marad, a cukorterhelés kétórás értéke 8-11 mmol/l között van, de a közti értékek bármelyike meghaladja a 11 mmol/l értéket.

Az 1-es típusú DM az összes eset kb. 10%-a. A betegség hirtelen kezdődik, ketózisra hajlamos, inzulinkezelés hiányában ketoacidotikus kóma, halál következik be. A tünetek (polyuria, polydipsia, fogyás, jó étvágy mellett, gyengeség, ketózis, ketoacidotikus kóma) hirtelen és váratlanul jelentkeznek. A betegség rendszerint 30 éves kor alatt, leggyakrabban gyermekkorban vagy a pubertás idején jelentkezik. Előfordulhat azonban csecsemőkorban, és felnőttkorban is. A 30 éves életkor felett jelentkező 1-es típusú DM-t LADA-nak (latent autoimmune diabetes in adults) nevezzük, mely hasonlóságot mutat a 2-es típusú DM-vel („1,5-es” típusú DM). Egyes becslések szerint a 2-es típusú DM-nek gondolt esetek 15-20%-a LADA. Kezdetben diéta és/vagy orális szerekkel jó glukóz-kontroll érhető el (ezért keverik a 2-es típusú DM-vel), de előbb-utóbb inzulinkezelésre van szükség (az azonban még nem egyértelmű, hogy érdemes-e korai inzulinkezelésre állítani a beteget). A keringésben autoantitestek mutathatók ki (ezért végül mégis 1-es típus). Etiológiai tényezőt az 1. típusú DM esetén több faktor jelenthet, melyek között örökletes hatásokat, egyes környezeti tényezőket (toxikok, virális fertőzések) találhatunk, melyek insulinitis-t (a pancreas Langerhans insulainak limfociták infiltrációja) okoznak, melynek következtében sérül a saját-idegen identifikáció, így az autoimmunitás aktiválódik, míg végül a  $\beta$ -sejtek elleni autoimmun reakció a sejttömeg 80-90%-nak pusztulását eredményezi.

A 2. típusú DM kialakulásának folyamatát a következő, 3-4. ábra mutatja.

A kórokok között szerepel az elhízás és mozgásszegény életmód, mely az inzulinrezisztenciához járul hozzá, de megemlítendő a környezeti hatások és az étrend szerepe is. Az inzulin fő hatása a GLUT-4 glukóz-receptor sejt felszíni megjelenésének szabályozása. E receptor csak inzulinstimulus hatására kerül a sejtmembrán felszínére, így csak ekkor eredményez cukorfelvételt. Inzulinrezisztencia (2-es típusú betegség) esetén a receptorok száma nagymértékben megfogyatkozik, így inzulinhatás következtében sem képes kellő mennyiségben a sejtmembránba épülni.

Néhány kórfolyamat vagy állapot másodlagos DM-t eredményezhet. Ilyenek a pancreas-betegségek mellett előforduló pancreoprív diabetes mellitus, a hypophyzer somatotropin (STH) túltermelés okozta hypophyzer diabetes mellitus, glukokortikoid túltermelés miatti szteroid-diabetes, valamint a várandósság alatt jelentkező gesztációs diabetes mellitus.

Akut szövődményei a diabeteses ketoacidotikus kóma (DKA), a hiperoszmoláris, nem ketoacidotikus kóma (2-es típusú diabetesre jellemző), a tejsav-acidózis és a hypoglykaemia (csak kezelt esetekben, így iatrogenia következménye). A kései szövődmények többnyire az aminosavak glikációjával kapcsolatosak, ilyenek a macro- és microangiopathia, a diabeteses neuropathia továbbá a fokozott fertőzőhajlam.



**ÖRÖKLÉS: Elhízás, B-sejt kapacitás, inzulin rezisztencia**

+

**KÖRNYEZETI: Inaktivitás, „gazdag” étrend**

**Inzulin rezisztencia hyperinzulinaemiával  
( $\beta$ -sejt kompenzáció)**

**IGT ( $\beta$ -sejt dekompenzáció)**

**$\beta$ -sejttömeg fogyás  
Súlyos hyperglykaemia  
Hypoinzulinaemia  
Glukotoxicitás  
DIABETES MELLITUS**

3-4. ábra: A 2. típusú diabetes mellitus kialakulásának folyamata

### 3.3 A lipidanyagcsere zavarai

A lipidanyagcsere zavarai a hyperlipoproteinemiák és hyperlipidemiák. A dyslipidaemiák az egyes lipoprotein frakciók eloszlási zavarai, összefoglalva a 3-5. ábra mutatja be. Az elkülönítés egyik alapja a vérvételi csőben látható lipémiás szérum megjelenése.

Típus	I	Ila	IIb	III	IV	V
<b>Emelkedett</b>	chylomicron	LDL	LDL+VLDL	IDL	VLDL	VLDL+chylomicron
<b>Koleszterin</b>	N	↑	↑	↑	N v. ↑	N v. ↑
<b>Triglicerid</b>	↑	N	↑	↑	↑↑	↑↑
<b>Szérum</b>	tiszta	tiszta	lipaemiás	lipaemiás	lipaemiás	lipaemiás
<b>Tejszínű réteg</b>	van	-	-	-	-	van
<b>Klinikai tünetek</b>	Pancreatitis, eruptiv xanthoma, hepatosplenomegalia	Atheroscl., xanthelasma xanthomák, arcus corneae	Atheroscl., xanthelasma xanthomák, arcus corneae	Atheroscl., xanthelasma xanthomák	Atheroscl., glucose intol., hyperuricaemia	Pancreatitis, eruptiv xanthoma, hepatosplenomegalia Sensoros neuropathia Hyperuricaemia

3-5. ábra: A dyslipidaemiák

Az elsődleges hiperlipidaemiák esetén az egyes lipoproteinek mennyisége emelkedik meg. Formái mutatjuk be a következő ábrán (3-6. ábra).

Típus	Kórképek	Lipo- proteinek	Chol	Tg	Athero- scler.	Klinikai kép	Fontosabb szek. okok
I.	>Exogén hypertrigliceridaemia >Familiáris					Pancreatitis Eruptív xantoma Hepatospleno- megalia Lipaemia retinalis	SLE 1-es DM
	>Hypertrigliceridaemia >Chylomicronaemia >Lipid-indukálta hyperlipidaemia	Chyl↑↑ HDL↓	→↑	↑↑↑	-		
II.	>Familiáris					Accelerált atherosclerosis Xantelasma Tendon és tuberosus xantomák Juvenilis arcus corneae	Hypothyр. Nephrosis Myeloma multiplex Obstr. májbet. porphyria
	>Hypercholesterinaemia >Hyperbetalipoproteinaemia >kombinált hyperlipidaemia >defektív apolipoprotein B >Polygenes hypercholesterinaemia	LDL ↑↑	↑↑↑	→↑	+++		
III.	>Familiáris dysbetalipoproteinaemia >Széles beta betegség >Floating betalipoproteinaemia	IDL ↑↑	↑↑	↑↑	+++	Accelerált atherosclerosis Xantelasma Tendon és tuberosus xantomák	Hypothyre- osis Dysgamma- globulinae- mia
	Familiáris hyperprebetalipoproteinaemia Endogén hypertrigliceridaemia Szénhidrát-indukálta triglyceridaemia Familiáris kombinált hyperlipidaemia	VLDL ↑↑ HDL↓?	→↑	↑↑	++	Fokozott atherosclerosis Glükóz intolerancia hyperuricaemia	Alkohol OAC 2-es DM Terhesség steroid
V.	Kevert hypertrigliceridaemia Kombinált endogén és exogén hypertrigliceridaemia Kevert hyperlipaemia	VLDL ↑↑ Chyl ↑↑ HDL↓	→↑	↑↑↑	?-	Pancreatitis Eruptív xantoma Hepatospleno- megalia Lipaemia retinalis Glükóz intolerancia hyperuricaemia	Alkohol 1-es DM nephrosis

3-6. ábra: Fontosabb primer hyperlipidaemiák

Hyperlipidemia nem csak elsődleges kórfolyamatként jöhet létre, hanem számos egyéb kórfolyamat, szekunder eltérésként is eredményezheti. Ezeket a kórfolyamatokat mutatja be a 3-7. ábra.

- **Endocrin okok**
  - Diabetes mellitus
  - Hypothyreosis
  - Hypophysis elégtelenség
  - Terhesség, menopausa
- **Vesebetegségek**
  - Nephrosis syndroma
  - Krónikus veseelégtelenség
- **Gyógyszerek**
  - Béta-blokkolók
  - Thiazid diuretikumok
  - Steroidok
  - Mikroszómális cP450 indukáló szerek (phenytoin, fenobarbiturát, griseofulvin, stb.)
  - retinsav származékok
- **Májbetegségek**
  - Cholestasis
  - Hepatocelluláris megbetegedések
  - Cholelithiasis
- **Immunglobulin túltermelés**
  - Myeloma multiplex
  - Makroglobulinaemiák
  - SLE
- **Hyperuricaemia**
- **Táplálkozási zavarok**
  - Obesitas
  - Alkoholizmus
  - Anorexia nervosa
- **Egyéb okok**
  - Glikogén tárolási betegség
  - Lipodystrophiák

3-7. ábra: Secunder hyperlipaemiák kórokai

## 4 Neuroendokrin szabályozórendszer betegségei I. – Az endokrin szabályozás

---

A szervezet élettani folyamatait a szabályozórendszer regulálja, melyet korábban endokrin rendszerre (hormonális rendszer) és idegrendszerre osztottunk, ez a nézet azonban mára már túlhaladott. A szabályozó rendszerek olyan szoros kapcsolatban állnak, hogy szétválasztásuk csak mesterségesen lenne lehetséges. Gondoljunk csak a hypothalamo-hypophysealis rendszerre vagy a mellékvesevelő hormontermelésére. Három rendszer összefüggő szabályozó működését, mint psycho-neuro-endokrin szabályozás említhetjük. A továbbiakban e rendszer hormonális elemeinek kóros működéseit tekintjük át.

### 4.1 A hypothalamo-hypophysealis szabályozórendszer kórétettana

A hypophysis a belső elválasztási mirigyek fő szabályozó struktúrája, ugyanis elülső lebenye (adenohypophysis) önmaga is endokrin mirigyként működve olyan hormonokat választ el, melyek a többi endokrin struktúra hormontermelésére van hatással (trophormonok). Ilyen módon befolyásolja a mellékvesekéreg zona fasciculata döntően glucocorticoid hormontermelését az ACTH (adrenocorticotrop hormon), a pajzsmirigy hormontermelését elősegítő TSH (thyreoid stimuláló hormon), továbbá a nemi hormonok termelődését reguláló FSH (follikulus stimuláló hormon) és az LH (luteinizáló hormon). Szisztémás hatású hormonok elválasztása is történik itt, ezek a GH (growth hormon, növekedési hormon vagy szomatotropin) és a prolaktin. A hypophysis hátsó lebenye (neurohypophysis) inkább neurogén, mintsem idegi szabályozás alatt álló endokrin struktúra (a perikaryon a hypothalamusban található, míg a sejtek axonja képezi a hátsó lebenyt). Döntően két hormon elválasztását kötjük ide: ezek a vazopresszin (ADH, adiuretin) és az oxytocin. Az adenohypophysis a hypothalamus szabályozása alatt áll. Ez döntően elválasztást fokozó trophormonokon keresztül zajlik, így az ACTH elválasztást fokozó CRH, FSH és LH elválasztást fokozó GnRH (gonadotrop releasing hormon), TSH elválasztást serkentő hormon (TRH), növekedési hormon elválasztást serkentő hormon (GHRH), azonban e hormon gátló hatás alatt is áll (szomatostatin). Különleges helyzetben van a prolaktin-elválasztás szabályozása: ez ugyanis kizárólag tónusos gátló hatás alatt áll a hypothalamus felől (PIH – prolaktin inhibiting hormon, mely maga a dopamin). A szabályozás kettős negatív feed-back hatásként valósul meg: a célmirigy hormontermelése gátolja a hypophysis trophormon elválasztást (rövid kör) valamint a hypothalamus releasinghormon elválasztását (hosszú kör). Ez utóbbi elválasztását a hypophysealis trophormon szekréciója is képes gátolni (közvetlen

negatív feed-back). A hypophysist érintő kórfolyamatok tárgyalásakor mindenképp szót kell ejteni a panhypopituitarismusról (a hypophysis másik neve ugyanis a glandula pituitaria), vagy másik néven Simmonds kórról. Általában a hypophysis vérellátási zavara következtében (esetleg destruáló tumor vagy sebészeti eltávolítást követően) valamennyi trophormon szekréciója csökken. Speciális esete a gyermekágyi időszakot követően post partum hypopituitarismus (Sheehan szindróma). A tünetek a szabályozott endokrin mirigyek hiányállapotaiból következnek. Izolált hypofunkció ritka. Ezzel szemben a hyperfunkció általában izolált, leggyakrabban hormontermelő tumor következménye (hypophysis adenoma). Leggyakoribb talán az ACTH termelő daganat, melynek következménye mellékvesekéreg-hyperfunctio, vagyis a Cushing kór. Elég gyakori a prolactinoma, mely a prolactin termelésének fokozódásával jár. Ugyancsak előfordul GH termelő daganat is, mely gyermekekben gigantizmust, felnőtt, érett szervezetben pedig acromegaliát eredményez. Ez nem csak a csúcsi területek (ujjak, áll, fül, orr), hanem a zsigerek megnagyobbodását is eredményezi, így anyagcsere változások is kísérik.

## 4.2 A pajzsmirigyműködés kórélettana

Az anyagcsere szabályozása szempontjából tényleg a legfontosabb hormon a pajzsmirigy által termelt tri- és tetrajód-tironin ( $T_3$  és  $T_4$  vagy tiroxin). Bizonyított permisszív (fokozó) hatással bírnak az anyagcsere és az adrenerg transzmisszióra is. A hormonelválasztás fő szabályozója a hypophysis által termelt TSH, melyet a TRH hypothalamicus hormon (serkentés) és a pajzsmirigyhormon (negatív feed-back) szabályoz. A TRH elválasztását a TSH és  $T_3/T_4$  (döntően az utóbbi) hormonokon kívül a hőmérséklet szabályozása alatt is áll (hidegben elválasztása fokozódik).

### 4.2.1 Hyperthyreosis (Graves-Basedow betegség)

A pajzsmirigyhormonok túltermelésével járó kórfolyamat. Primer elváltozás esetén a pajzsmirigy hormontermelése fokozódik, másodlagos hyperthyreosisban a hypophysealis TSH elválasztása eredményezi a pajzsmirigy túlműködést. Tünetei a pajzsmirigyhormon hatásaival egyeznek meg: a fokozott anyagcsere miatt fogyás tapasztalható, az adrenerg permisszió miatt a beteg tachycard, a perctérfogat és a vérnyomás emelkedik, továbbá a testhő is magasabb. A retrobulbaris terület oedemaja miatt exophthalmus alakul ki, a pajzsmirigy állományának szaporodása miatt golyva alakul ki. Nem ritka a tremor, az éjszakai veritékezés és a hasmenés. A diffúz strómával járó esetek zömében a keringésből LAST (long acting thyroid stimulator)  $\gamma$ -globulin mutatható ki (mely valószínűleg TSH receptoron kötődő

autoantitest), mely hatásában a TSH-hoz hasonló, azonban elhúzódóbb, így tartósan stimulálja a pajzsmirigyet.

#### 4.2.2 Hypothyreosis

Primer hypothyreosisban a pajzsmirigy nem termel kellő mennyiségű hormont. Fiatalkori eseteket kretenizmusként észleljük, mely lehet fejlődési rendellenesség, jódhiány, valamint sporadikus formájában genetikai tényező következménye. A szellemi és fizikai fejlődés elmarad, a beteg külleme öreges. Felnőtt, érett betegekben a hypothyreosis myxoedema-t eredményez. Ez leggyakrabban a pajzsmirigy autoimmun gyulladásának következménye (Hashimoto thyreoiditis). A tünetek lassan alakulnak ki: a bőr alatti kötőszövet vízkötő képességének növekedése okozza a jellegzetes oedemas képet (a myxoedemat). A hidegtolerancia romlik, a szív működés és a neuromuscularis junctio működése csökken, a reflexek renyhébbé válnak, a gondolkodás meglassul. Másodlagos formája a TSH elválasztás csökkenésének következménye.

#### 4.3 A mellékvese kórélettana

A mellékvese két, egymástól morfológiailag és funkcionálisan jól elkülönülő részből áll: a mellékvese kéregállománya valódi endokrin mirigyként működve több hormon szekrécióját végzi, míg a velőállomány egy szimpatikus vegetatív ganglionnak tekintendő, hiszen rajta preganglionalis rostok végződnek, ugyanakkor transzmitterét a véráramba bocsájtva tartós szimpatikus aktivációt eredményez. E szerv fő funkciója a stresszre adott adaptív válasz létrejöttének szabályozása. A velőállomány a válasz létrejöttét és fennmaradását biztosítja, míg a kéregállomány az energetikai és homeosztatikus bázisról gondoskodik.

##### 4.3.1 Mellékvesekéreg kórfolyamatai

Központi endokrin szabályozó struktúra, mely működésének hiányában a szénhidrát- és fehérje-anyagcsere, a zsíryanycsere, a sav-bázis, folyadék- és elektrolitegyensúly.

##### 4.3.1.1 Mellékvesekéreg hypofunkció

A mellékvesekéreg elégtelenség kialakulhat krónikus folyamat során (Addison-kór) és akutan (például Waterhouse-Friderichsen szindróma). Az akut forma bakteriális fertőzés (például meningococcus) következtében kialakuló mellékvesekéreg bevérzés, mely a sejtpusztulás miatt funkcionális elégtelenséget okoz. A lassan kialakuló krónikus elégtelenség oka leggyakrabban autoimmun folyamat, de előfordul fertőzések (TBC, gombás) következményeként is. A sejtpusztulás lassú, így a tünetek is fokozatosan jelentkeznek. Ezek közül a glukokortikoidok mennyiségének csökkenésére vezethető vissza a glukoneogenezis csökkenése, a cukorraktárak ürülése, melyet következményes hypoglikæmia kísér. A

hyponatremia és hyperkalaemia és a metabolikus acidosis a mineralokortikoidok csökkent plazmaszintjének következménye. Jellegzetes tünet a hajlatokat érintő hyperpigmentatio (bronzkór), melynek oka a magas ACTH szint, ami a közös prohormon (POMC) miatt az  $\alpha$ -MSH hormon elválasztásának fokozódását is eredményezi, melynek melanin felszabadulás a következménye. A krónikus elégtelenség legnagyobb veszélye, hogy stresszhelyzetben, amikor megnő a glukokortikoid igény, a betegek Addison krízis állapotába kerülnek, mely életet veszélyeztető állapot. Ennek tünetei közé tartozik a hasi fájdalom (leginkább deréktáji). Gyakran akut hasi katasztrófának tartják, mely a hatásos kezelést késlelteti. Emellett kiszáradással fenyegető súlyos hányás, hasmenés, emellett veseelégtelenség, alacsony vérnyomás is kialakulhat. A beteg tudata beszűkül, gyakran comatosus. Az alacsony vércukorszint epileptiform görcsrohamot eredményez. Meg kell jegyezni, hogy szekunder elégtelenséget okozhat a kívülről bevitt kortikoszteroid is (például tartós gyógyszeres kezelés), ekkor ugyanis a kezelés alatt bevitt hormon negatív feed-back hatása miatt deprimált ACTH elválasztás mellékvesekéreg atrófiát eredményez, így ha a külső hormonbevitt hirtelen függesztik fel, nem képes a mellékvesekéreg a szükséges hormonmennyiséget elválasztani. Épp emiatt a kortikoszteroid terápia minden esetben fokozatosan építendő le.

#### *4.3.1.2 Mellékvesekéreg hyperfunkció*

Jellemző tünetegyüttese a Cushing szindróma, melyben a glucocorticoid túltermelés tapasztalható. Ez lehet elsődleges folyamat (például mellékvese hormontermelő daganata miatt), vagy szekunder a magas ACTH szekréció következtében. Jellemzője a zsíreloszlás megváltozása, mely leginkább az arcokra jellemző (holdvilágarc), a hasra, vállakra és a hátra lokalizálódó. A gluconeogenesis fokozódik, akár csak a zsír és fehérje lebomlása. A glycogenraktárak feltöltődnek, a plasmában a hyperglycaemia a jellemző lelet. Az inzulinszekréciót ez fokozza (szteroid diabetes), glucosuria is jellemző. Hirsutismus (fokozott szőrnövekedés) előfordulhat, a beteg fáradékonnyá válik, koncentrációképesége romlik. A testtömegnövekedés következtében livid striák jelennek meg.

Primer hyperaldosterinismus (Conn szindróma) amineralocorticoi túltermeléssel járó jellemző kórfolyamat. Leginkább a mellékvesekéreg hormontermelő daganata okozza. Jellemzője a hypernatraemia, következményes hypervolaemia és hypertensio. Jellemzője még a hypokalaemia a következményes metabolikus alkalosissal, és izomgyengeséggel. Mivel a mineralocorticoidok döntően a renin-angiotensin tengely szabályozása alatt állnak, másodlagos hyperaldosterinismust eredményez e rendszer működésének fokozódása. Így okozza a korábban ismertett jellemző tüneteket a veseartéria szűkülete, illetve a renintermelő endokrin malignómák.



#### 4.3.2 Mellékvesevelő betegségei

A mellékvesevelő, ahogy azt korábban már megjegyeztük, szimpatikus ganglionként viselkedik, melynek transzmittere nem csak a noradrenalin, hanem a belőle képződő adrenalin. Az adrenerg sejteken szimpatikus preganglionalis rostok végződnek, melyek cholinerg neuronok. A mellékvesevelő kórfolyamatai közül kiemelendő a phaeochromocytoma, mely az esetek zömében a mellékvesevelőből indul ki, de körülbelül minden tizedik a mellékvesén kívüli lokalizációjú (azonban ekkor is szimpatikus ganglionokban). Általában jóindulatú folyamat, de ritkábban (kb. 10 %-ban) rosszindulatú forma is előfordul. Adrenalin és noradrenalintermelő daganat, így a tünetek a fokozott catecholamin termelésből vezethetők le. Általában rohamokban jelentkező vérnyomáskiugrás és tachycard epizódok uralják a képet. A megnövekedett myocardialis oxigénigény angina pectoris-os panaszokat is okozhat, de myocardialis infarctus is kialakulhat.

## 5 Neuroendokrin szabályozórendszer betegségei II. – Az idegrendszer

### 5.1 Eszmélet és tudatzavarok

Míg a tudat az agy legmagasabb szintű, integratív funkciója, addig az eszmélet az ehhez a funkcióhoz szükséges energetikai feltételt biztosítja. Az agykéreg ébersége (vigilitasa) szükséges a tudat tartalmi működéséhez. Ennek biztosítása a formatio reticularison keresztül, az odajutó pályák ingerületei által történik. A vigilitás (eszmélet) zavarainak szintjei az éberség (fiziológiai állapot), tompult éberség (torpiditas), mely során a percepció megtartott, de a reakció lassú vagy elmarad, az aluszékonyság (somnia), melyben a beteg magára hagyva, ingerszegény környezetben alszik. Csak erősebb ingerre reagáló beteg esetén soporról (stupor) beszélünk, míg a legsúlyosabb vigilitási zavar a coma, melyből a beteg nem ébreszthető, izomzata tónustalan, reflexválasz nem váltható ki. Speciális formája a coma vigilis (vigil kóma), mikor a beteg ébernek tűnhet, egyes reflexek kiválthatóak, ugyanakkor a percepció hiányzik a súlyos agykérgi károsodás (decortical állapot) miatt. Ugyancsak speciális eszméletzavar az akinetikus mutismus. Ekkor az ébernek tűnő (nyitott szemmel a külvilág ingereit követő) beteg beszéd- és mozgáshiánya, vagyis a környezettel való interakciójának hiánya szembeötlő. Organikus kórok (basalis előagyi károsodás, frontális kérgi sérülés) mellett a motiváció súlyos hiánya okozhatja. Enyhébb, de ugyancsak vigilitási zavarral járó forma a locked-in szindróma (bezáródott beteg). Az ilyen beteg vigilitási funkciói, így percepciója is megtartott, intellektuális károsodása nincs, ugyanakkor a corticalis működést feltételező akaratlagos mozgástevékenységek (így a beszéd is) korlátozottak. Általában egyéb jelzésekkel (például a bulbus mozgásával) kommunikációra képesek.

A valódi tudatzavarokat a tudat tartalmi zavaraiént említi a szakirodalom. Vizsgálatának legegyszerűbb módja a tudat és eszmélet együttes megítélésére szolgáló Glasgow Coma Scale (GCS), 5-1. ábra). A szemnyitást, verbális és motoros tevékenységeket vizsgáljuk és pontozzuk, majd a kapott pontszámból következtetünk az eszméletzavar mélységére és a társuló tudatzavar meglétére. Nem a pontszámok összegét adjuk csak meg, hanem az egyes összetevők értékét is (például GCS=4+6+5).

A tartalmi tudatzavarok közé sorolhatjuk a borult tudatot, vagy homályállapotot (tenebrositas). Ezt leginkább epilepsias rohamot követően észlelhetjük a betegeken, amikor kétségbeesettnek tűnve (egyesekek némi agresszivitással kompenzálva ezt) nézelődnek, miközben nem tudják, mi is történhetett.

Pont	Szemnyitás	Motoros válasz	Verbális válasz
6	<del> </del>	<b>Felszólításra cselekszik</b>	<del> </del>
5	<del> </del>	<b>Fájdalomra lokalizál</b>	<b>Orientált</b>
4	<b>Spontán</b>	<b>Fájdalomra elhárít</b>	<b>Zavartan fogalmaz</b>
3	<b>Felszólításra</b>	<b>Abnormális flexiós tónus</b>	<b>Helytelen szóhasználat</b>
2	<b>Fájdalomingerre</b>	<b>Abnormális extenziós tónus</b>	<b>Érthetetlen hangokat ad</b>
1	<b>Nincs</b>	<b>Nincs; R: relaxált</b>	<b>Nincs; T: tubus</b>

5-1. ábra: Glasgow Coma Scale (GCS)

Ugyancsak tartalmi zavar a commotio cerebri (agyrázkódás) során észlelhető zavar: ekkor a beteg egymást követően többször kérdezi meg azt, ami aktuálisan foglalkoztatja, miközben sem a válaszra, sem a korábbi kérdésre nem emlékszik (congrad amnesia). E perseveratio (ismételgetés) karakterisztikus a kórképre. A valódi tudatzavarok – az eszméletzavarokhoz hasonlatosan – különböző fokozatokban jelentkezhetnek. Legenyhébb formája a zavartság. Ekkor az eszmélet és a percepció megtartott, azonban az integratív funkció az emocionális zavar miatt károsodik. Nem minden külső ingerre adott reakció tekinthető adekvátnak. Gyakran toxikus ágens (például alkohol vagy drogok) által kiváltott állapot, de pszichiátriai kórfolyamat is okozhatja. A súlyosabb formába átmenetet képező megnyilvánulása az oneorid tudatzavar, mely ködös tudatállapotot takar. Súlyosabb forma a gondolkodási inkoherenciával járó confusio, ekkor a kommunikáció és viselkedés elkalandozó, a beteg gyakran összefüggéseket nem akceptálva félrebeszél. Az egyik leggyakoribb tudatzavar az eddigiek között legsúlyosabb forma a borult tudat, a delirium, mely viselkedési és egyéb tudatzavarral (beszéd, gondolkodás) társuló konfúz állapot. Illúziók (inger kiváltotta kóros észlelés) és hallucinációk (inger nélküli kórosérzékelés-képzet) is jellemezhetik. Az állapot időtartama változó, a háttérben álló kórok függvénye. A leggyakoribb kórok a gyógyszermérgezés vagy épp megvonás (alkohol, pszichotrop szerek, narkotikus hatású fájdalomcsillapítók), anyagcserezavar (hypoxia, vitaminhiány, hypothyreosis, hyperglycaemia, metabolikus savbázis eltérés), coma hepatica, hypothermia, hyperpyrexia, intracranialis folyamat (trauma, subarachnoidealis vérzés, meningitis, encephalitis).

## 5.2 Idegrendszeri gyulladásoos betegségek

### 5.2.1 Meningitis, ecephalitis

Meningitisnek a pia mater (lágú agyhártya) gyulladását tekintjük (leptomeningitis). Meningitis kóroka lehet vírus vagy baktérium (leginkább akut), de gombák és paraziták is okozhatnak agyburokgyulladást (krónikus vagy subacut). Kezdeti szakaszában a gyulladás lázzal és meningeális izgalmi jelekkel (köztük tarkókötöttség) jár. Bakteriális fertőzésnél granulocyták, vírus-meningitisben pedig lymphocyták jelennek meg a liquorban. A virális (vagyis asepticus) meningitisben microglia-proliferáció észlelhető, míg a bakteriális formában gennyes beszűrődés jelenik meg, mely a liquorkeringést akadályozva intracranialis nyomásfokozódást eredményez. A gennyes exsudatum terjedése meningoencephalitist okozhat. Bakteriális meningitis leggyakoribb kórokozói a Pneumococcus (*Streptococcus pneumoniae*), a Haemophilus influenzae, és a Meningococcus (*Neisseria meningitidis*), de Staphylococcus aureus is okozhat agyhártyagyulladást.

Az encephalitisek leggyakrabban vírus által okozott agyállományi gyulladások. Jellemző tünetei a hirtelen kialakuló láz, fejfájás, hányinger, hányás, zavartság, levertség és a delirium. Emellett az encephalitis járhat bénulásokkal, epilepsziás görcsrohamokkal.

### 5.2.2 Sclerosis multiplex

A sclerosis multiplex (SM) a demyelinizációval (myelinhüvely pusztulása) járó idegrendszeri kórfolyamatok prototipusa. A központi idegrendszerben a myelinhüvely gyulladása miatt kialakuló, relapszusokkal és remisszióval kísért demyelinizációs betegség. Súlyosbodása exacerbatiók során történik (shubok). Nem csupán a myelinhüvely, hanem az axonok és a neuronok károsodását is észlelhetjük. Habár a relapszusok és remisszió is jellemzi a kórfolyamatot, az észlelhető degeneráció és apoptosis folyamatosan jelen van a kórkép fennállása alatt. A kórok valószínűleg összetett, genetikai hajlam és környezeti tényezők együttes fennállása szükséges a kórfolyamat kialakulásához. A pathogenesis nem tisztázott, azonban myelinhüvely-elleni antitestek jelenléte miatt autoimmun folyamat valószínűsíthető. Mivel a myelinhüvelyt a vér-agy gát izolálva védi az immunrendszertől, a folyamat megindulásához a vér-agy gát sérülése is szükséges. A környezeti tényezők között fertőzések (EBV, chlamydia pneumoniae szerepel, de gyakoribb a SM a mononucleosis-on átesett egyéneknél is), dohányzás, D-vitamin és napfény hiánya, rassz és lakhely említhető. Első tünetek között gyakori a szemtünetek jelentkezése. Ez lehet a látóideg gyulladása, a homályos látás, dyplopia (kettőslátás), és az általában megmaradó szemtekerezgés (nystagmus). Szinte minden betegen jelentkeznek előbb vagy utóbb a mozgáskoordinációs zavarok, így az

egyensúlyzavar, emiatt bizonytalan járás, szédülés. A szenzórium is gyakran érintett, a beteg égő, bizsergő érzést érezhet, de indokolatlan fájdalmak is jelentkezhetnek. Időnként beszédzavar is észlelhető, megváltozott ritmusú, meglassult beszéd a jellemző zavar.

### 5.3 kórfolyamatok

#### 5.3.1 Parkinson szindróma

A Parkinson szindróma (parkinsonismus) a Parkinson kór nem minden tünetét mutató tünetegyüttes, mely szekunder módon alakul ki. A Parkinson kór degeneratív jellegű idegrendszeri betegség, mely elsősorban a törzsdúcok motoros rendszerét érinti, de más idegrendszeri területekre is kiterjedhet (például a Shy-Dräger szindróma, mely esetén a kórfolyamat az autonóm szabályozásra és a kisagyra is kiterjed). A Parkinson kór kórtani alapját a nigro-striatalis pálya dopaminhiánya teremti meg, melynek hátterében a substantia nigra degenerációja áll. A striatumot gátló dopaminerg inerváció kiesés cholinerg túlsúlyt eredményez. Jellemző morfológiai kísérőjele a mikroszkópikus Lewy zárványtestek megjelenése a bazális ganglionokban. Kimutattak familiáris halmozósást, mely az örökletes tényezők meglétére utalhat, de toxikus összefüggéseket is találtak. Két alapformája a folyamat elején általában féloldali, majd szimmetrikussá váló végtagremegéssel járó forma (tremoros forma) és a mozgásszegénységgel, mozgásindítási nehézséggel és izomrigiditással járó akinetikus-rigid forma. Ez utóbbit különösen jellemzi az apró léptű, csoszogó járás (marche à petit pas). Az írás és rajzolóképesség (különösen a kör és sokszögek rajzolása), a micrographia korai kórjelző tünet. A mozgásszegénység az arc mimikai izomzatát is érinti, innen ered a jellemző arckifejezés, pontosabban az arckifejezés hiánya (pókerarc). A gyógyszeres kezelést nehezíti, hogy a hiányzó neurotranszmitter dopamin nem jut át a vér-agy gáton, így szubsztitúciója nehezen oldható meg. Ennek napjainkban is használt módja a prekursor molekula L-Dopa (levodopa) kezelés, mely a dopa-decarboxiláz enzim hatására alakul dopaminná. Ennek az enzimnek több izoformája is ismeretes, így szelektíven gátolható a periférián történő dopa átalakítás (a perifériás dopa-decarboxiláz gátlásával), így csökkenthetőek a mellékhatások. Másodlagos Parkinson szindrómát okozhat trauma, agyi vascularis betegség, encephalitis, egyes gyógyszerek (dopaminerg antipszichotikumok és antiemetikumok).

#### 5.3.2 Alzheimer kór

Az Alzheimer kór corticalis dementiaival járó degeneratív kórfolyamat. Az esetek mintegy 20-25 %-ának hátterében genetikai ok húzódik meg. Szövettani vizsgálatok igazolták az amyloid degeneratio fennállását bizonyos corticalis területeken. Feltűnő emellett a neuronok

mitokondriumainak sérülése, elfajulása, mely később a sejt apoptosishoz vezet. A mitokondriumok működészavara jelentős ATP-hiányt okoz, mely könnyen lehet az idegsejt pusztulás oka. Noha a neuronkárosodás pontos oka és folyamata nem ismert, a legelterjedtebb feltételezett mechanizmus és folyamat a következő lépésekből állhat (Hardy, 1992):

1. Predisponáló tényezők (kisebb-nagyobb agyi traumák, hipoxia, esetleg genetikai faktorok) amiloid képződéséhez vezetnek, melyet elősegít – különösen idősebb korban - a lebontó proteázok csökkent működése.
2. Az amiloid peptidek az extracelluláris térben neurotoxikus aggregátumokat képeznek (a monomer amiloid nem toxikus).
3. Az amiloid aggregátumok az idegsejtek membránfehérjéihez kötődnek (valószínűbb, hogy fehérjék közti kötődéssel és nem receptorális módon).
4. A kötődés hatására  $Ca^{++}$  ionok áramlanak a sejtbe, mely felfüggesztő hatás hiányában (hiszen nem receptorális folyamat eredménye) az ionbeáramlás állandósul.
5. A  $Ca^{++}$  szignál protein-kinázokat (PK-C) aktivál, így általános fehérje-foszforiláció kezdődik, így a mikrotubuláris-rendszer fehérjéi is abnormális helyen foszforilálódhatnak (hiperfoszforileződés), végül a szerkezet összeomlik. A hiperfoszforilált fehérjék lassan neurofibrilláris kötegekké aggregálódnak.
6. A mitokondriumok károsodnak (ez a magas  $Ca^{++}$  szint esetén már bekövetkezik). A kettős membrán felszakad, a sejtlégzés és az ATP képződés leáll, nagy mennyiségű szabad gyök képződik.
7. Energia hiányában megszűnik az axonális transzport. A neuron lassan elveszíti dendritjeit és axonját, majd lassan elhal.

### 5.3.3 ALS

A leggyakoribb motoneuronbetegség, egyben a szisztémás degeneratív betegségek prototípusa. Sporadikus és familiáris formái is ismeretesek. Általában a kezujjak ügyetlenségével indul (az esetek egy részében aszimmetrikusan), majd a tünetek proximális irányba tovaterjednek, izomsorvadással, izomfasciculatioval kísértén. Az alsó végtagi érintettséget követően a törzs- és légzőizmok sorvadásával végződik a terjedés. Autoimmun eredetet feltételeznek a háttérben, melyre az utalhat, hogy a beteg véréből motoneuronokon kötődő immunglobulinokat izoláltak. E mechanizmus mellett felmerül a glutamát-toxicitás lehetősége is.

#### 5.4 Intracranialis nyomásfokozódás

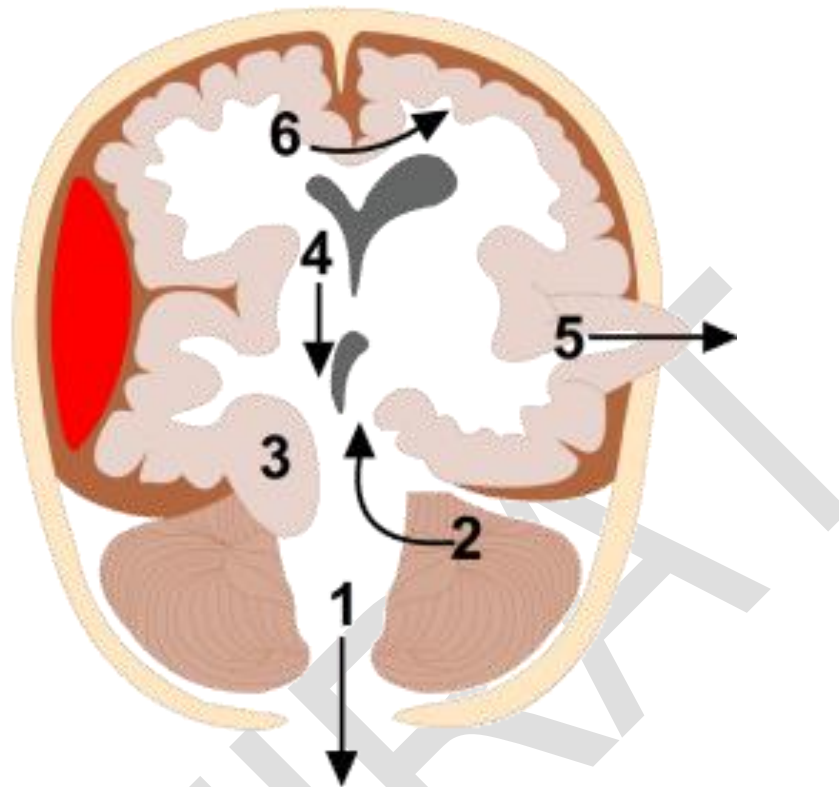
A csonttal (cranium) körülvett, zárt térbe (intracranialis tér) zárt agyállomány, emelkedő nyomás esetén mindössze egy irányba képes továbbterjedni: a foramen magnum nyílásán keresztül csökkenhetne csupán a nyomás. Ekkor azonban a kisbabnyi crebellaris tonsilla a csontperem és az agytörzs közé szorulva nyomja az utóbbit (tonsillaris herniatio), mely a keringés és légzésközpontok lokalizációjának ismeretében életveszélyes állapot. Tünetei: szemfenéki tükrözéssel észlelhető pangásos papilla, kettőslátás, akut esetekben tarkókööttség. Megfigyelhető a Cushing-tünetegyüttes, vagyis az intracranialis nyomás emelkedése következtében kialakuló agytörzsi tünetegyüttes, mely elemei a bradycardia, emelkedett szisztolés vérnyomás alacsony diasztolés érték mellett, valamint a bradypnoe. Az intracranialis nyomásfokozódás oka a vérzés, térfoglaló folyamatok (tumor) és a liquor termelődési és keringési zavarai (hydrocephalus) mellett az agyszövet ödémája. Intracranialis ödéma több okból jöhet létre:

1. Vasogen oedema: hipertóniás krízisben, a megnövekedett filtrációs nyomásgradiens következtében az intravasalis térből folyadék lép ki az intersitium irányába. Emellett gyulladásos betegségekben, agyi contusio és tumorok környezetében is kialakul. Ezekben az esetekben a vér-agy gát károsodik, így az extracellularis térben fehérje halmozódik fel, amely ozmotikus aktivitása következtében szabad víz kiáramlásához vezet. Jellemzően a cortex nem érintett.
2. Interstitialis oedema alakul ki, amennyiben a liquornyomás a kamrákban emelkedik, így az a periventricularis interstitumban gúlik fel. A folyamat kóroka tehát a liquorkeringés zavara, következménye pedig az extracellularis tér expansioja.
3. Az előbbiekkal szemben cytotoxikus oedemában nem az interstitialis, hanem az intracellularis térben halmozódik fel a víz, ezt leggyakrabban metabolikus eltérések (májbetegség, uraemia) okozzák, oxigénhiány (így tranziens globális ischaemia, valamint agyi ischaemiás infarctusok területén) és a következményes laktacidózis miatt képződik.

A nyomásfokozódás következményei az oedema kiterjedésétől és lokalizációjától függően, különböző területi beékelődések (5-2. ábra). Így:

1. Uncalis beékelődés: intracranialis vérzés, sub- vagy epiduralis haematoma, malignus cerebri media elzáródás, tumor, tályog,
2. Centrális beékelődés: a diencephalon tumoros érintettsége, hydrocephalus, meningitis,
3. Falx cerebri alatti beékelődés okai centralis-parietalis térfoglaló folyamatok

4. A cerebellaris tonsillák beékelődését a hátsó scalában elhelyezkedő tumorok, cerebellaris vérzések okozzák.



5-2. ábra: Beékelődési lehetőségek intracranialis nyomásfokozódáskor. 1. Tonsillaris herniatio, 2. felfelé irányuló herniatio, 3. Cingularis herniatio, 4. Centralis herniatio, 5. Transcalvarialis kinyomulás, 6. Uncalis herniatio

### 5.5 Az epilepsia

Az epilepsziabetegség (morbus sacer) esetében is elkülöníthetünk ismeretlen etiológiájú primer (genuin) és szekunder (szimptomatikus) epilepsziákat. Ez utóbbi esetben gyakran nem alakul ki betegség, csupán alkalmi rohamokat okoz a kóroki tényező.

A központi idegrendszer legelterjedtebb excitatoros transzmittere a glutamát, míg a leggyakoribb gátló ingerületátvivő anyagok a GABA (gamma-amino-butirat) és a glicin. Míg a serkentő transzmitter a nyugalmi membránpotenciált gyors nátriumbeáramlással akciós potenciál során depolarizálja, addig a gátló transzmitterek a nyugalmi membránpotenciált csökkentik, a sejten belüli tér negatívítását növelik (hyperpolarisatio), leginkább  $\text{Cl}^-$  beáramoltatással. Az epilepsziás roham során a gátló hatások csökkennek, így az excitatoros hatások kerekednek felül, mely összehangolatlan akciós potenciál viharokhoz vezet. A folyamat hátterében a következő okok képzelhető el:

1. Az ionpermeabilitás a sejtmembrán feszültségfüggő ioncsatornáinak szerkezeti vagy funkcióbeli károsodása miatt megváltozik.



2. A serkentő és gátló szinapszisok eloszlása megváltozik, így a serkentő és gátló hatások aránya is.
3. Amennyiben az extracellularis ionkoncentráció szabályozásának zavara is fennáll, ez a sejtmembrán depolarizációjához hozzájárul.
4. Ugyancsak változik a serkentő és gátló neurotranszmitterek egyensúlya, amennyiben a termelődés, a kibocsátás, a lebomlás vagy a visszavételi mechanizmusok zavara is észlelhető.
5. A célsejt (postsynapticus) membránján lévő receptorok mennyisége, minősége és működési változása ugyancsak megváltoztatja a serkentő és gátló hatások arányát.

A kórfolyamat kialakulásához a fenti hatásokon felül a sejtek szinkronizációs működésének zavara is szükséges.

Az epilepsziás roham zajlása szerint lehet egy gócból induló (fokális) roham, mely teljes zajlása során lokalizált marad (parciális roham), de másodlagosan tovább is terjedhet (generalizálódhat). A rohamok másik csoportja már kezdetekor generalizálódik (primeren generalizált roham). Abban az esetben, ha az egymást követő rohamok között a beteg nem nyeri vissza teljes mértékben eszméletét, status epilepticus-ról beszélünk.



5-3. ábra: A generalizált epilepsziás roham tünetei

Szekunder epilepsziát illetve epilepsziászerű rohamot (epileptiform görcsroham okozhat:

- keringésmegállás
- agyi hipoxia
- hypoglicaemia
- meningitis, encephalitis
- várandósok toxicosisa
- mérgezések (például alkohol)

- posttraumás állapot.

A rohamok lefolyásuk szerint is csoportosíthatóak. Eszerint generalizált rohamokon belül megkülönböztetünk absence rohamot, mely esetében tudatzavar észlelhető, de motoros jelenséget nem mutat a beteg (mintha elbambulna a beteg). Myoclonusos rohamok esetén ismétlődő végtagrágások (myoclonusok) észlelhetőek. Tonusos görcsroham az érintett izomcsoport tónusa megnő, megfeszül, míg a clonusos rohamokban szabálytalan izomrágások észlelhetőek. A tipikus nagyroham (tonusos-clonusos görcsroham) tonusos szakkal indul, melyet clonusos időszak követ (5-3. ábra). Tipikus lefolyása:

- Aura: az epilepsziabetegek egy része előre megérzi közelgő rosszullétét. Ezt a furcsa érzés aurának nevezzük.
- Extrém hangadás (clavor epilepticus) vagy csámcsogás: a roham bevezetésekor, a tonusos szakasz kezdetét jelzi.
- Eszméletvesztés: az aurát rövidebb-hosszabb idővel követi az eszméletvesztés, mely közben a tonusos szakasz zajlik. ennek oka, hogy a roham során a beteg nem tónustalanul összecuklik, hanem megfeszült izomzattal elvágódik, mely gyakran kifejezett hanghatással (puffanás) is jár, továbbá sérülésveszélyt hordoz magában.
- Szem kimeredt, lokalizált roham esetén eltekintés valamelyik irányba: fontos megfigyelni a roham zajlása közben, hiszen a focalis eredetre utalhat.
- Primeren generalizált roham esetén mind a négy végtagra kiterjedő clonusos görcsroham zajlik.
- Parciálisan induló roham esetén motoros agykérgi lokalizációnak megfelelő tünetek, majd általában generalizálódás (pl. Jackson-marsch)
- Enuresis: gyakori a beviselés.
- Habzó száj, nyelv elharapása: a zajló roham közben általában légzésleállítás figyelhető meg (emiatt a beteg el is lilulhat, mely ijesztő a laikus szemtanú számára), így aspiráció nem következik be. A habzás a mimikai és rágóizomzat clonusa miatt következik be.
- Fokozatosan csillapodó convulsio
- Postictalis tenebrozitas. jellegzetes roham utáni tudatzavar a homályállapot vagy kódós állapot. Psychosomaticus nyugtalanság jellemzi az időszakot, mely során a beteg a helyzetet és a környezetét nem ismeri fel.
- Folyamatosan tisztuló tudat.

## 5.6 Neuro-muscularis junctio megbetegedései

Az idegi ingerület a neuro-muscularis junctioban tevődik át a kontraktilis izomrostokra. E struktúrát érintő kórfolyamatok közül a myasthenia gravissal foglalkozunk. Ennek vezető tünete az izomzat fáradékonysága illetve gyengesége. Speciális formája csak a szemizmokat érinti (ocularis myasthenia), de általában generalizált megbetegedés, azonban ekkor sem ritka, hogy a szemizmokra lokalizáltan kezdődik (például ptosis alakul ki). Oka valószínűleg a motoros végtelemez acetil-kolinerg receptorai ellen termelődő auto-antitestek kötődése a receptorhoz. A kórok hatásmechanizmusát igazolja a diagnosztikai módszer: ekkor rövid hatású kolinészteráz-bénítót (edrophonium chlorid - Tensilon) adunk a betegnek (tartósan magas acetil-kolin szintet biztosítva ezáltal, így a kompetíció következtében az antitestet leszorítjuk a kötőhelyről), melynek hatására a beteg ptosisa csökken, beszédhangja erősödik, a mimikai mozgások javulnak. A hatás néhány percen keresztül tart.

## 5.7 A fájdalom kórélettana

A fájdalom a szervezetet érő, azt potenciálisan károsító hatásokra (noxa) bekövetkező alarmíró jelenség, mely ezáltal a szervezet épségének, integritásának megőrzését szolgálja. E szövetkárosító hatásokat érzékelő receptorokat nociceptoroknak nevezzük. E receptorok magas ingerküszöbe biztosítja, hogy a szervezetet biztosan károsító hatásokkal lehessen csak fájdalmat kiváltani. E hatásokat vékony velőhüvelyes ( $A\delta$ ) vagy velőhüvely nélküli (C) rostok vezetik. A C-rostok receptorainak további jellegzetessége, hogy többféle inger (szúrás, hő, kémiai) hatására aktiválódnak (polymodalitás). A szövetkárosodás során termelődő  $PGE_2$  és bradikinin szintén e receptorokon keresztül hatva okoznak fájdalmat. Ezzel szemben az  $A\delta$  afferenciával rendelkező receptorok vagy csak mechanoreceptorok, vagy kizárólag hő-érzékelők, vagyis polymodalitással nem rendelkeznek. Az inger szállító rostok a hátsó gyökön keresztül lépnek be a gerincvelőbe, majd néhány szegmentumot haladnak fel- és lefelé. A szürkeállomány substantia gelatinosa állományában a rostok átkapcsolódnak, de ugyanitt végződnek leszálló, gátló pályák is, melyek gátolni képesek az ingerületátvitelt. Ez a funkcionális jelenség teremti meg az alapját annak, hogy a fájdalom kialakulása (valójában tovavezetése) taktilis ingerekkel (például dörzsölés) gátolható (ezért kapunk oda a sérülés helyére, és nyomkodjuk, dörzsöljük a környezetét). Ezt a mechanizmust kapu-kontroll teóriaként hivatkozza a szakirodalom. A fájdalominger útja ezt követően felszálló pályarendszereken keresztül a thalamusba vezet, ahonnan átkapcsolódást követően (a thalamus az érzékek kapuja), a testtájéki reprezentációnak megfelelően (sensoros humunculus) az érző cortexbe vetül. Itt kell megemlíteni a viscerális fájdalom specialitását. A

zsigerekből érkező fájdalomingert továbbító rostok ingerülete ugyanis nem különül el élesen az adott szelvényen végződő egyéb, bőrfelszíni fájdalomingertől (az adott szelvény által ellátott bőrterület a dermatom), így az érzet mindkét területen kialakul. Ez az anatómiai alapja a kisugárzó (projiciáló) fájdalomnak. Egyes esetekben a zsigeri fájdalmat nem is, csak a kisugárzót éli meg a beteg.

A fájdalommal kapcsolatos legfontosabb kórélettani fogalok:

- Analgesia: a fájdalomérzés hiánya, mely lehet a teljes érzéstelenség (anaesthesia) állapota.
- Hypalgesia: a fájdalomérzés csökkent intenzitása, mely lehet szelektív érzéscsökkenés (hypoesthesia) része is.
- Hyperalgesia: a fájdalomérzet fokozódás, mely döntően a receptor ingerküszöb csökkenésének következménye. Hasonló jelenség például a gyulladásos szövetből érkező kisebb inger kiváltotta intenzívebb fájdalomérzet, melyben az egyes ingerek kumulációja játszik kóroki szerepet.

## 6 A nemi működés zavarai

### 6.1 A női nemi működés kórétana

#### 6.1.1 A menstruációs ciklus zavarai

A fiziológias menstruációs ciklus zavarait, megjelenési formájuk alapján osztályozhatjuk. Ez alapján beszélhetünk a ciklus teljes hiányáról (amenorrhoea), a 35 napnál hosszabb időszakonként jelentkező oligomenorrhoea-ról, és 21 napnál gyakrabban jelentkező polymenorrhoea-ról.

Az amenorrhoea lehet primer (még a menstruáció megjelenése előtt jelentkező) és sekunder, vagyis a más meglévő ciklust érintő zavar (ez esetben a fiziológiának tekinthető climacterium és várandósság kizárását követően értelmezhető). Okai között szerepelhet a fokozott pszichés vagy fizikai terhelés (így a stress is), az ovarium elégtelensége (hiánya a Turner szindróma, valamint a később említendő PCOS), anatómiai-embryologia rendellenesség (ezek között a Müller cső, az uterus hiánya, a vagina fejlődési rendellenességei), a hormonszintézis zavara (hydroxiláz géndefektus: 17-20 liáz, 17-hidroxiláz defektus), autoimmun (például a polyglandularis autoimmun szindróma, melyben ovarium, mellékvese és pajzsmirigy elleni antitestek azonosíthatóak, így 40 éves kor előtt kialakuló menopausa, Addison kór és thyreoditis jellemzi). Ugyancsak menstruációs zavart okoznak a hypothalamo-hypophysealis tengely gonadotropin (FSH és LH) szekréción zavarai, melyek izoláltan is előfordulhatnak, de panhypopituitarismus részeként is (pl. Sheehan szindróma), amenorrhoeát okoznak. Itt jegyezzük meg, hogy a ciklussal egy időben jelentkező erős vérzést menorrhagia-nak nevezzük, ezek általában nem endokrin eredetűek, míg a ciklustól független méhvérség a metrorrhagia. A petefészek működésének leggyakoribb zavara az ovarium polycystas elváltozása (PCOS – polycystas ovarium szindróma, Stein-Leventhal szindróma). Magas LH, alacsonyabb FSH hormonszintek miatt a tüszőrepedés elmarad, az persistál a következő tüszőérés során is, miközben a strómában fokozódik a tesztoszteron szekréció, mely virilizációs tüneteket okozhat.

#### 6.1.2 Várandóssággal összefüggő kórfolyamatok

A várandósság 20. hete után kialakuló gesztációs hypertonia az esetek jelentős részében a szülést követően megszűnik, azonban az esetek mintegy felében preeclampsia fejlődhet ki belőle. Preeclampsziában a hypertonia mellett ismeretlen etiológiai tényező(k) következtében proteinuria ( $\geq 300$  mg/nap) jelenik meg. Számos elmélet ismert a preeclampsia kórokai tekintetében, így az örökletes tényezők mellett a placenta megtapadási és érképződési

rendellenességeit, a cardiovascularis rendszer maladaptív, vasoconstrictios válaszreakcióját, a magzat immunológiai inkompatibilitását döntően autoimmun kórfolyamatokban szenvedő anyákban, a thrombocyta fokozott aktivációját, endothel dysfunctiot gyanítják a kórfolyamat hátterében. Gyakori kísérőtünete az oedema, mely legjellemzőbben a kezekre, arcokra lokalizált, és akár még a proteinuriát is megelőzően jelentkezik. Egyes szerzők gesztózisként vagy várandóssági toxikózisként említik, külön megjelölve a domináló tüneteket: H-hypertonia, E-oedema, P-proteinuria, így EPH-gesztózisról beszélhetünk, minden esetben csak azt a betűt jelezve, mely a beteg esetén észlelhető tünetre utal (például a csak oedemával járó forma az E-gesztózis, míg a hypertóniát és oedemat is eredményező az EH-gesztózis). Egyéb kapcsolódó tünetei közé tartozik a fejfájás, hasi görcsös fájdalom.

Mérsékelt preeclampsia esetén csupán mérsékelt hypertóniát észlelünk, melynek mértéke nem haladja meg a 160/110 Hgmm étéket, a proteinuria pedig nem éri el az 5 g/24 óra mennyiséget. Amennyiben a vérnyomás 160/110 Hgmm fölé emelkedik, vagy a proteinuria meghaladja az 5 g/24 óra mennyiséget, vagy a mérsékelt fokú preeclampsia mellett a jellemző tünetek (thrombocytopenia, haemolyticus anaemia, emelkedett májenzimértékek, oliguria, hyperreflexia, tüdőoedema, cyanosis, tartósuló fejfájás, látászavar, epigastriális fájdalom) közül legalább egy észlelhető, súlyos preeclampsiaról beszélünk. Életveszélyes formája az eclampsia, melynek a tonusos-clonusos, epileptiform görcsrohammal járó gesztózist (preeclampsiat) tekintjük. A preeclampsia legsúlyosabb, életveszélyes formája a HELLP szindróma, melyet Weinstein 1982-ben nevezett el. A HELLP a szindróma három észlelhető fő tüneteinek (1. **h**emolysis, 2. **e**levated **l**iver enzyme levels, vagyis emelkedett májenzimértékek és 3. **l**ow **p**latelet levels, vagyis alacsony vérlemezkeszám) kezdőbetűiből képzett mozaikszó. A haemolysist az anaemia, az emelkedett LDH (>600 U/l) és seBi (21 µmol/l) szint, az emelkedett májenzimek szintjét az AST, ALT, míg a thrombocytopeniát a 100.000 G/l alatti thrombocytaszám jelzi. Legsúlyosabb szövődményei a tüdőoedema, disseminált intravascularis coagulopathia (DIC), a placenta időelőtti leválása, hypertensív krízis és encephalopathia, heveny veseelégtelenség, koraszülés, magzati hypoxia, retardáció és halál.

## 6.2 A férfi nemi működés zavarai

### 6.2.1 Férfi hypogonadismusok

A hypothalamicus releasing hormon (GnRH) elválasztásának zavara hypothalamicus hypogonadismust okoz (Kallmann szindróma). Nem csak primer hypothalamicus eltérés észlelhető. Szerzett eltérést okozhatja encephalitis vagy tumor, mely destruálja a

hypothalamus állományát. Ilyen eltérés a Fröhlich szindróma, melyben a hypogonadismus mellett elhízás is fellép. Hypophyzer hypogonadismus a Leydig sejteket reguláló LH és a Sertoli sejteket szabályozó FSH elválasztás zavaraira vezethető vissza, mely következtében a testis endocrin és spermatogeneticus funkciókat is érinti. E pretesticularis okok mellett testicularis (vagyis a herében fellépő) tényezők is hypogonadismus forrásai lehetnek. Ilyen destruáló tényezők, többek között a krónikus alkoholizmus, a vírusinfekció (például Mumps vírusa), ólommérgezés, tumoros megbetegedések (így például a gonadoblastoma), trauma, irradiatio (leggyakrabban terápiás), autoimmun kórfolyamat, kromoszóma számbéli rendellenessége (Klienefelter szindróma – 47,XXY). Következménye a pubertás előtti időszakban annak elmaradása a pénisz és testisek fejletlensége, a Leydig és Sertoli sejtek számának csökkenése, míg felnőttkorban infertilitást és a libidó csökkenését eredményezheti.

### 6.2.2 Erectilis dysfunctio

Erectilis dysfunctionak nevezzük azt a kórfolyamatot, mely következtében nem jön létre a közösüléshez szükséges mértékű és időtartamú merevedés. Nem soroljuk e kórfolyamatok közé a szexuális funkciózavar egyéb formáit, mint a libido hiányát, az ejaculatio zavarait (például ejaculatio praecox), valamint az orgasmus átélésének eltéréseit (például anorgasmia). Anatómiailag intakt külső nemi szervek melletti erekciós működészavar okai lehetnek éreredetűek, így például arteriosclerosis (Leriche-szindróma), hypotonia vagy épp hypertonia.

Neurogén kórokat jelenthet a neuropathia diabetica, a sclerosis multiplex, esetleg gerincvelői laesio, vagy a penis-t ellátó ideg átvágása (kismedencei műtét szövődményeként). A hypogonadismus is erektilis működészavart okoz, ezen belül különösen a hyperprolactinaemia (endokrin kórok). Egyes gyógyszerek is kórokai lehetnek a funkciózavarnak, így az antiandrogén terápia, az ösztrogének, egyes szedatívumok, trankvillansok, béta-blokkolók, és antihypertensívumok. A reggeli spontán erekciók organikus ok ellen szólnak, így ekkor természetesen különösen nem szabad figyelmen kívül hagyni a psychogén tényezőket, így például a korábban átélt kudarcélmény jelentőségét sem (azonban nem is szabad túlságosan felnagyítani ezeket, mivel a kórokok kisebbik hányadát teszik ki).

Az erectio kialakulásában kulcsszerepet tölt be a nitrogén-monoxid (NO). Valamennyi olyan tényező, mely a NO képződését gátolja, erectilis dysfunctio forrása is egyben, így például az atherosclerosis, a hypertonia, a diabetes mellitus, a veseelégtelenség és a hypercholesterinaemia esetén is emelkedett ADMA (aszimmetrikus dimetil-arginin) szint észlelhető, mely az enzim hamis szubsztrátjaként egy szelektív, endogén NO-szintáz inhibitor.

### 6.3 A nemi érés zavarai

#### 6.3.1 Korai nemi érés (pubertas precox)

Az átlagosnál (fiziológiásnál) korábban bekövetkező pubertás lehet valódi, minden jellegét magában hordozó pubertas precox, valamint csak bizonyos jelleget hordozó inkomplett (partialis) pubertas praecox, mely lányokban vagy az emlő korai (8 éves kor előtti) fejlődésében (korai thelarche, vagy thelarche praecox), vagy a szeméremszőrzet idő előtti (8 éves kort megelőző) megjelenésében (pubaerche praecox) nyilvánulhat meg, míg fiúkban a szeméremszőrzet korai (9 éves kor előtti) fejlődését (adrenarche praecox) okozza. Az előbbieknél ritkábban jelentkező partialis pubertas praecox megnyilvánulási forma a menarche praecox, mely a menses izolált idő előtti megjelenése, mely annyira ritka, hogy észlelésekor ki kell zárni például a vérzés vaginalis okait, akárcsak az ovarium follicularis cystosis elváltozását.

Alapvetően a pubertas praecox két típusát különböztetjük meg, melyek a centrális és a perifériás formák. Az előbbieket gonadotropin-dependens pubertas praecoxnak is nevezik, mivel magas gonadotropin releasing hormon (GnRH) szinttel jár együtt. Ennek hátterében a hypothalamus korai érése, vagy központi idegrendszeri kórfolyamatok állhatnak. Ilyenek például GnRH szekretáló tumorok (például hypothalamicus hamartoma), vagy a corpus pineale körüli daganatok, melyek vagy a hCG (human chorio-gonadotropin) szekréciójával (ez lányok korai pubertását nem okozza), vagy eddig pontosan nem azonosított, pubertást gátló tényezők (például melatonin) csökkentésével eredményeznek korai nemi érést. Ismeretes ectopiás gonadotropin termelő tumorok kóroki szerepe is, így például májtumorokról ismert hCG termelő képessége. Másik forma a nem valódi, vagy perifériás pubertas praecox. Ezek közül az ösztrogéntermelő tumorok és ovarialis cysták mellett a McCune-Albright szindróma érdemel említést, melynél az endokrin zavarhoz a bőr foltos pigmentációja és a csontvázrendszer fibrosus dysplasiája társul, a  $G_s$   $\alpha$ -alegységének mutációja miatt hamisan aktiválódó FSH és LH receptorok következményeként.

A congenitalis adreanlis hyperplasia (CAH) a steroidszintézis autosomalis recessiv öröklődésű zavara, melyet a koleszterin cortisollá történő átalakulását katalizáló öt enzim egyikének (ez lehet a 21-hydroxylase, a 11 $\beta$ -hydroxylase és a 3 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase defektusa) hiánya vagy csökkent működése okoz. A cortisol emiatti csökkent képződése esetén az ACTH szekréciója fokozódik, amely a mellékvesekéreg hyperstimulációját és szöveti túltengését idézi elő. Emellett jellemző tünet a külső nemi szervek hibás differenciálódása (adrenogenitalis szindróma). Gyakoribbak a virilizáló formák



(21- és 11 $\beta$ -hidroxiláz defektus), ritkábbak az elégtelen virilisatiót okozó formák (pl. 17 $\alpha$ -hidroxiláz defektus).

Isosexualis típusnak nevezzük az azonos, míg heterosexualis típusnak az eltérő genetikus és gonadalis nemet, vagyis heterosexualitas esetén (szemben a hétköznapi szóhasználattal) a genetikai nem nem manifesztálódik gonadalis szinten (ilyen például a testicularis feminisatio).

### 6.3.2 Kései nemiérés

A kései nemiérés oka lehet genetikai (például 45,X karyotípus – Turner szindróma), a korábban említett CAH (17 $\alpha$ -hidroxiláz defektus), a hypothyreosis, továbbá a hypopituitarismus, vagyis a hypophysis elégtelenség, mely tekintetében előfordul szelektív, gonadotrop deficiencia is. A Kallmann szindrómáról korábban már szoltunk, ez férfiakban (fiúkban) szintén kései pubertás okozója.

## 7 Kötő- és támasztószövet betegségei

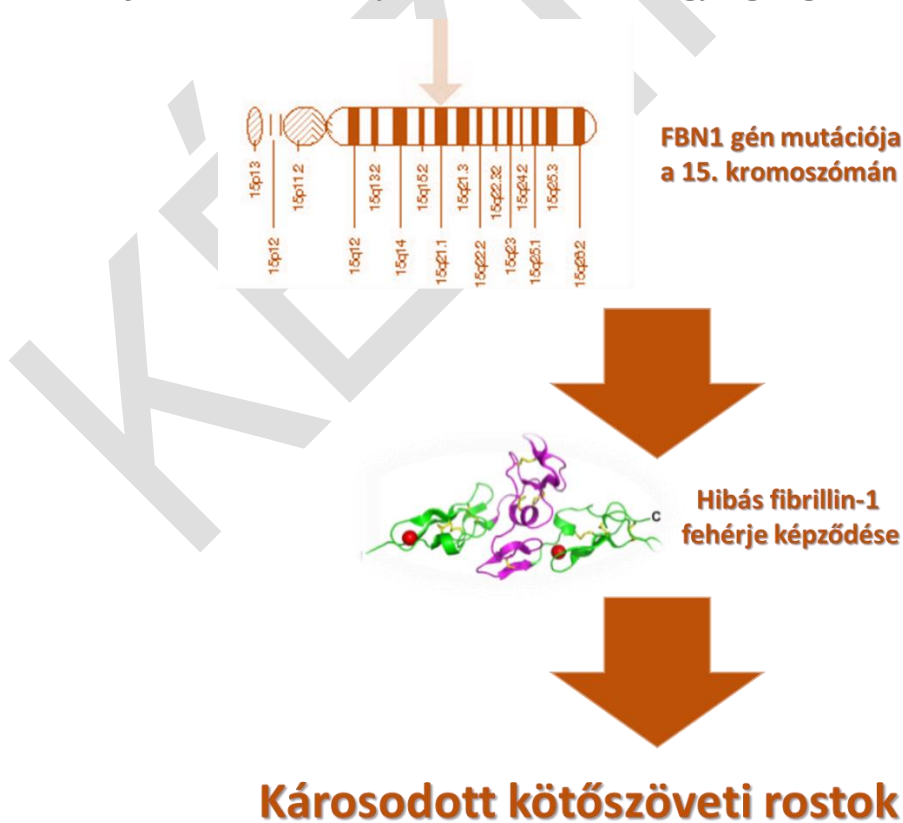
A kötőszövet a sejtek közti intercellularis teret tölti ki, gyakran eltérő sejtféleségeket kötve össze egymással. Alapvetően rostos elemek (kollagén es elasztikus rost) és alapállomány (proteoglikánok és glikoproteinek) képezik. A szövet szilárdságát és nyújtási tulajdonságát e komponensek aránya határozza meg.

### 7.1 Ehlers-Danlos szindróma (EDS)

A tünetegyüttes szokatlanul hajlékony ízületeket, rendkívül nyúlékony bőrt és a kötőszöveti gyengeség miatt sérülékeny szöveteket eredményez. A kollagén rostok szintézisének zavara. Több genotípusa ismert, mindegyik mutáció eltérő súlyosságú elváltozást eredményez. A rendkívüli rugalmasságot időnként előnyükre fordítva gumiemberként fellépő betegek is ismertek. Kórjósolata általában jó, amennyiben a fokozott sérülés- és vérzésveszély megkívánta óvintézkedéseket a beteg betartja. Csak egyes típusainak rossz a prognózisa, ekkor a betegek halálát általában vérzéses szövődmények okozzák.

### 7.2 Marfan szindróma

Autoszomális domináns öröklődésű megbetegedés, mely a fibrillin-1 rost szintéziséért felelős gén mutációjának következménye, ezáltal a kötőszövet gyengeségéhez vezet (7-1. ábra).



7-1. ábra: Az FBN1 gén mutációjának következménye

Habár klasszikus kötőszöveti betegség, a betegek mégis a súlyos kardiovaszkuláris szövödmények érintik leginkább, mivel ezek gyakran közvetlen életveszélyt okoznak. Felismerését segítik a jellemző tünetek: hosszú végtagok, hyperextensibilis ízületek, arachnodaktylia (hosszú ujjak – pókujjúság), előreugró szemöldök, mélyen ülő szem. Jellemző, hogy a karok fesztávolsága meghaladja a testmagasságot. További két, könnyen vizsgálható tünet a Gent nozológia (a Genti Egyetem kutatói által egységes tünettanba foglalt klinikai jelek) alapján:

- Csukló tünet (wrist sign): a hüvelykujj és az ötödik ujj (kisujj) utolsó ujjperce átfedésbe hozható a másik csukló körülfogásakor.
- Hüvelykujj tünet (thumb sign): oppositoba hozott hüvelykujj körme teljes egészében túllóg a tenyér ulnaris (kisujj felőli) szélén a kéz ökölbeszorításakor, a másik kéz segítségével nélkül is (módosított Steinberg-jel).

Az észlelhető kötőszöveti eltérés leginkább az erek subendotheliumát érinti. E betegek esetében gyakori a nagyerek disszekciója (érfal rétegeinek hosszanti szétválása, így a rétegek közé vér áramlik, mely a folyamatot tovább fokozza). Gyakran a betegek halálát a disszekálódott aortából származó jelentős vérvesztés okozza.

### 7.3 Autoimmun kötőszöveti betegségek

Az autoimmun (autoagresszív) betegségek esetén a kötőszövetek érintettsége olyan gyakori, hogy korábban e betegségcsoportot kollagenózisnak nevezték. Természetesen létezik olyan autoimmun folyamat, mely esetén nem tapasztalható a kötőszövetek involváltsága, azonban a legtöbb esetben legalább másodlagos elváltozásként ez előfordul. Tipikusan primer kötőszöveti autoimmun folyamatok a Goodpastur-szindróma (IV. típusú kollagén-ellenes antitestekkel). A legelterjedtebb, kötőszöveti érintettséggel rendelkező szisztémás autoimmun kórfolyamat a szisztémás lupus erythematosus. Legjellemzőbb tünete a vastag bőr (lupus=farkas, bőrfarkas), melyről korábbi nevét is kapta (scleroderma = kemény bőr). A kötőszöveti érintettség alapja a fibroblastok túlzott mértékű aktivitása, ami miatt nagy mennyiségű kollagén képződik.

### 7.4 Fibrosisok

A kötőszövetet érintő szerzett betegségek e típusa a kollagén képződés regulációs zavara, mely során a képződést befolyásoló negatív feed-back elmarad. A prokollagénből lehasadó N-terminalis propeptid nem képes gátolni a kollagén képződését például krónikus májelégtelenséget okozó májcirrhosisban vagy diabetes mellitusban, így az erek

bazálmembránja átépül, megvastagszik. A másik következmény, vagyis a fokozott térháló képződés az LDL lipoprotein kötődésének kedvez, így az atherosclerosis melegágya.

KÉZIRAT

## 8 A vér és a véralvadás kórfolyamatai

### 8.1 A csontvelő kórélettani elváltozásai

A vér sejtjeinek képződése és differenciálódása a csontvelőben zajlik. Az ionizáló sugárzás, organikus oldószerek (például benzol), egyes főleg citosztatikus gyógyszerek, valamint anyagcserezavarok, rosszindulatú megbetegedések tekinthetők a gerincvelő legjelentősebb károsító tényezőinek. A pluripotens őssejt károsodása bekövetkezhet azok pusztulása vagy reverzibilis károsodása következtében. Míg az előbbi esetben következményes aplasticus anaemia jön létre, az utóbbiban nem ritka a restitutio ad integrum. Az őssejtkárosodást követően, időnként malignus transzformációnak lehetünk tanúi. A csontvelő funkcionális zavarai között megkülönböztethetünk csontvelő hypoplasiat és aplasiat, csontvelő hyperplasiat (mely polycytemia vera-t illetve myeloid metaplasia-t eredményez), valamint csontvelő dysplasia-t, mely esetben károsodik a csontvelőfunkció (például paroxysmalis nocturnalis haemoglobinuria), továbbá csontvelő neoplasiat, melyek közé a malignus csontvelőbetegségeket (például chronicus myeloid leukaemia – CML vagy acut formája az AML) sorolhatjuk.

### 8.2 A vörösvértestek betegségei

#### 8.2.1 Az anaemiák

A vörösvértestekben található haemoglobin döntő szerepet játszik az oxigén, és közvetett módon ugyan, de a széndioxid transzportjában is. Mivel e funkció biztosítása folyamatosan szükséges, fiziológiai viszonyok között a vörösvértest képződés és pusztulás egyensúlyban van. Anémiáról (vérszegénység) akkor beszélhetünk, ha a vörösvértet-szám a fiziológiás szint ( $2,4-5,6 \times 10^{12}/l$ ) alá csökken. Helyesebb azonban a funkcionális definíció alkalmazása, mely során az oxigénszállító képességet meghatározó paraméter (haemoglobin-koncentráció) alapján alkotunk diagnózist. E szerint anémiáról beszélünk, amennyiben a haemoglobin koncentrációja nők esetében  $7,4 \text{ mmol/l}$  ( $12,0 \text{ g/dl}$ ), míg férfiakban  $8,3 \text{ mmol/l}$  ( $13,5 \text{ g/dl}$ ) koncentráció alá csökken a vérben. Egyes szerzők a teljes sejtarány (haematocrit - Hct) csökkenésével definiálják a vérszegénységet, ekkor nők esetében 37%, férfiak esetében 40% alatti Hct esetén áll fenn. Elkülönítő diagnosztikájának célja a kórok beazonosítása, így a klinikai klasszifikáció a kórélettani felosztással egybecseng. A mérhető laboratóriumi (leginkább vérkép) paraméterek közül, az anaemiák elkülönítésére a haemoglobin koncentrációt (HGB), az egy vörösvértest átlagos haemoglobin tartalmát (MCH) és a vörösvértest átlagtérfogatát (MCV) használjuk. A HGB – a korábban ismertetett definíció

alapján – kijelöli az anaemia fennállását. A MCH eredménye alapján elkülöníthetünk hypochrom ( $MCH < 28 \text{ pg}$ ), normochrom ( $28 \text{ pg} > MCH < 35 \text{ pg}$ ) és hyperchrom anaemiát ( $MCH > 35 \text{ pg}$ ). Amennyiben a  $MCV < 80 \text{ fl}$  microcyter,  $MCV > 96 \text{ fl}$  macrocyter anaemiáról beszélünk.

#### 8.2.1.1 *Vashiányos anaemia*

Microcyter anaemia, melyben a szükséges vasmennyiség hiányában, a termelődött haemoglobin mennyisége csökken, így a vörösvértestek hypochrommá válnak. A napi vasszükséglet (1,0-1,5 mg), melynek fedezéséhez – a felszívódási lehetőségeket figyelembe véve – 10-15 mg vasbevitel szükséges. Bizonyos helyzetekben (serdülőkor, vérvesztés, így menstruáció közben, tovább várandósság idején) a vasszükséglet másfél-kétszeresére nőhet. A felszívódott vas a vérben transferrinhez ( $\beta 1$ -globulin) kötődik. Vashiány esetén a transferrin szint emelkedik. A pusztuló vörösvértestek haemoglobinjából a vas hasznosításra kerül a RAS rendszerben: ekkor ferritinhez kötődve raktározódik, vagy a vérben transferrinhez kötődve újra felhasználódik. Az előbbieket alapján, a csökkent bevitel (étrendhiba, felszívódási zavar miatt) mellett vashiányhoz vezet a fokozott vasvesztés (leggyakrabban vérzések következtében, mikor is elmarad a vas újrafelhasználása) és vasszükséglet (fokozott vörösvértest-termelés) is. Vashiányos anaemia esetén döntően a haemoglobin termelése csökken, és csak kevésbé a vörösvértestek képződése, mely ismételten felhívja a figyelmet arra, hogy ne a vörösvértestek abszolút száma, hanem a haemoglobintartalom alapján szülessen meg a diagnózis. A vashiánynak csupán egyik tünete az anaemia. Emellett számos más, többé-kevésbé specifikus tünet észlelhető. Ezek lehetnek:

- Bőr és nyálkahártya tünetek: körmökön hosszanti barázdáltság megjelenése (koilonychia), a köröm törékenysége, diffus hajhullás (alopecia), visszatérő szájnyalkahártya aphtak, szájjúg-rhagadok. Jellemző tünetegyüttes a Plummer-Vinson szindróma: a bucca, nyelv, oropharynx és nyelőcső nyálkahártyájának vashiányos atrophiaja, nyelvégés, fájdalmas nyelés.
- Pszichés és/vagy neurológiai eltérések: fejfájás, koncentrációcsökkenés, ingerlékenység, bizarr étvágy (pica) keretében például föld- vagy mészevés.

A fentieken kívül ne feledjük: az anaemia súlyos nehézlégzést és ischaemias eltéréseket és tüneteket okozhat, így ilyen esetekben gondoljuk a lehetőségére!

#### 8.2.1.2 *Megaloblastos anaemia*

A megaloblastos anaemiák nevüket a vörösvértest képződésének előalakjáról (megaloblastok) kapták. A vörösvértestek szintézise során nem áll rendelkezésre elégséges  $B_{12}$  vitamin

(cianokolbalamin) vagy folsav, mely a DNS szintézis zavarát okozza. A szintetikus folyamat így nem megy teljes egészében létre, ezért az előalak felszaporodik a csontvelőben, az érett vörösvértestszám pedig jelentősen csökken a periférián. Speciális formája a vészes vérszegénység (anaemia perniciosa), mely nevét a B<sub>12</sub>, folsav és vasbevitellel szembeni rezisztenciáról kapta. Ekkor ugyanis nem a B<sub>12</sub> vitamin, hanem annak enterális felszívódását lehetővé tevő intrinsic factor (IF) mennyisége elégtelen, melyet a gyomornyálkahártya parietalis sejtjei termelnek. Gyomornyálkahártya atrophia esetén az elégséges mennyiségben bevitt B<sub>12</sub> vitamin nem képes a felszívódásra, így a tünetek B<sub>12</sub> adására nem csökkennek. Ezek: megaloblastos vérképzés, macrocytosis, glossitis, változatos (emiatt aspecifikus) idegrendszeri tünetek és atrophias gastritis (mely inkább kórok, mintsem tünet). Amennyiben B<sub>12</sub> és IF együttes bevitelére sem javulnak a beteg tünetei, felmerül az IF elleni antitestek képződését eredményező autoimmun folyamat lehetősége. Ezek az antitestek az IF nyálkahártyához kötődő felszínéhez kapcsolódnak, így lehetetlenné teszik a B<sub>12</sub>-IF komplex felszívódását.

#### 8.2.1.3 *Sideroblastos anaemia*

A sideroblastos anaemia nevét a speciális festési eljárással láthatóvá tehető, vasat felhalmozott, a sejtmag körül gyűrűalakban rendeződött mitokondriumokat tartalmazó előalakokról (sideroblast) kapta. A vasfelvétel haem-szintézis során gátlódik, azonban e sejtekben ez a down reguláció nem működik, általában genetikai hiba miatt (öröklött forma). Emellett szerzett formával is találkozhatunk (idiopathias refrakter sideroblastos anaemia – IRSA), mely összefüggést mutat az idősebb életkorral, azonban etiológiája nem ismeretes. A másodlagos formák egyéb betegségek mellett alakulnak ki, mint például vérképzőrendszeri daganatos betegségek, toxikus anyagok (alkohol, ólom). A sideroblastos anaemiák leggyakrabban hypochrom formában jelentkeznek.

#### 8.2.1.4 *Haemolyticus anaemiák*

Az emberi vörösvértestek átlagéletkora 120 nap. Amennyiben ez az életciklus lerövidül, a vörösvértestek idő előtti pusztulásával anaemia alakul ki. A túlzott vörösvértest szétesésnek alapjában két oka lehet: egyrészt a vörösvértestek rendellenességeire vezethetőek vissza (korpuszkuláris haemolyticus anaemiák), másrészt külső okokból következhet be (extrakorpuszkuláris haemolyticus anaemiák). A korpuszkuláris okok között olyan elváltozások találhatók, melyek a vörösvértest membrán-rendellenességeit eredményezik (spherocytosis, elloptocytosis, stomatocytosis, sarkantyúsejtes anaemia), enzimdefektusok következményei, melyek leginkább az energiatermelő anyagcsere-folyamatok enzimeit

érintve energiadeficitet, végső soron sejtpusztulást eredményeznek, vagy kóros hemoglobinképződéshez vezetnek (sarlósejtes anaemia, methemoglobinaemia, thalassaemia). Az extrakörpuszkuláris okok között az autoimmun haemolysis mellett meg kell említeni a gyógyszer okozta anaemiákat (ezek között a penicillin intravénás adása, a szulfonamidok, fenotiazinok, kininek, metildopa kezelés), továbbá a leggyakoribb okot a hyperspleniát, mely a megnagyobbodott lép hyperfunkcióját takarja, így az egészséges vörösvértetek szétesésére is sor kerülhet.

#### 8.2.1.5 *Krónikus betegségekhez társuló anaemia*

Krónikus (egy hónapnál hosszabban húzódó) betegségek mellett gyakran találkozunk anemiával. Ennek oka egyrészt a rendelkezésre álló vasmennyiség csökkenése (gátolt a vasmobilizáció a macrophagokból), mérsékelt haemolysis tapasztalható (a vörösvértest élettartama 2/3-ára esik vissza), valamint a csontvelő regeneráló képessége sem intakt. A krónikus vesebetegek esetében észlelhető anaemiát ezen felül az eritropoetinhány is súlyosbítja.

#### 8.2.2 *Polycythaemia*

Azokat az állapotokat, melyekben a vörösvértetszám emelkedik, polycythaemianak nevezzük. Könnyen belátható, hogy a véráram alakos elemeinek elszaporodása a viszkozitás emelkedését eredményezi, így kedvezőtlenül hat a szöveti perfúzióra. Egyik formája a polycythaemia rubra vera, melyet a myeloproliferatív kórfolyamatok között tartunk számon. A sejtek morfológiája normális, magas számukat a hematocrit emelkedése jelzi. E malignus betegség mellett találkozhatunk másodlagos formákkal is (polyglobuliák). Ezeket kivétel nélkül erythropoetikus hatású anyag, gyakran maga az erythropoetin okozza. Lehet fiziológiás válaszreakció része, amikor a csökkent szöveti oxigenizáció (tengerszint feletti magasság növekedése, cardialis vagy pulmonalis kórból kifolyólag) kompenzációjának céljából következik be. Kóros körülmények között hormontermelő daganatok, esetleg hormonkezelés következtében váltható ki. Kedvezőtlen következményei a malignus formáéval megegyeznek.

### 8.3 *A fehérvérsejtek zavarai*

Az emberi vérben a vörösvértetek és vérlemezkék mellett található alakos elemeket, vagyis a valódi sejteket fehérvérsejteknek nevezzük, melyek között morfológiai jellemzői alapján jól elkülöníthetőek a granulocyták (sejtplazma szemcséket, úgynevezett granulomokat tartalmaz), a lymphocyták (nyiroksejtek), a monocyták (egyetlen nagy sejtmagot tartalmaznak) és a macrophagok, melyek nagy fagocitasejtek. A vérben  $4-11 \times 10^9/l$  fehérvérsejt kering, ahogy látható abszolút számok széles határon belül mozog. Ha a fehérvérsejtszám  $4 G/l$  alá csökken



leukopeniáról beszélünk, mely a fertőzésekkel szembeni fokozott érzékenységet jelent. Amennyiben a fehérvérsejtszám 11 G/l fölé emelkedik leukocytosisról beszélünk.

Legnagyobb mennyiségben a festődést nem mutató, apró granulomokat tartalmazó neutrophyl granulocytá található a keringésben (50-70%), míg az eosinophylek (2-5%) és a basophylek (<1%) aránya elenyésző. A második legnépesebb sejtfeleség az immunvédekezésben kulcsszerepet betöltő lymphocytá (20-40%). míg az ugyancsak agranulocytá (vagyis granulomot nem tartalmazó) frakcióba sorolható monocyták aránya 3-6%. A macrophagok az érpályát elhagyják, így arányok nem határozható meg pontosan. Nem csak a macrophagok hajlamosak azonban a kapillárisfalán történő vándorlásra: a neutrophyl granulocyták csak egy hányada marad intravasalisán (keringő neutrophyl-készlet), a sejtek egy része a kapillárisok falán vándorol (marginális készlet), melynek oka a sejt fagocita funkciójában keresendő. Amennyiben számuk a keringésben 1,5 G/l alá csökken granulocytopeniaról (neutropenia), amennyiben 8G/l fölé emelkedik granulocytosisról (neutrophyl leukocytosis) beszélhetünk. Adrenerg stimulus hatására a granulocyták tapadóképesége, így a marginalizáció csökken, melynek következtében a neutrophylszám rövid idő alatt kétszeresére nőhet, tartós szimpatikus aktiváció a termelés fokozásával is a granulocytosis irányába tolja el a sejtmennyiséget. Amennyiben rendkívül gyors sejtkepződés és differenciálódás zajlik, a fiatalabb sejthalakok is a perifériás vérbe kerülhetnek (balra tolt vérvkép, leukaemoid reakció). A granulocytaszám emelkedéséért a sejt felszíni adrenerg receptorok mellett a növekedési faktorok csontvelőre gyakorolt, valamint a sejt differenciálódást befolyásoló hatásai is felelősek. Valamennyi stresszor (emocionális, trauma), valamint fertőzések e mechanizmussal eredményeznek granulocytosis. Fertőzésben azonban nem csak emelkedett granulocytaszám mérhető: a túlzott marginalizáció jelensége miatt súlyos infekciókban a neutrophylek száma az érpályában csökken (reaktív granulocytopenia). Bizonyos tényezők (például ionizáló sugárzás, bizonyos csontvelőre is ható gyógyszerek) csökkentik a granulocytaképződést, autoimmun folyamatok következtében inefektív válnak, míg hypespleniában fokozott pusztulásuk eredményez granulocytopeniat.

A leukocyták számbeli változása mellett funkcionális eltéréssel is találkozhatunk, ekkor bármely eddig megismert funkció (például adhesio, fagocytosis) csökkenése miatt kevésbé alkalmasak a funkciójuk ellátására. E kórfolyamatokat recidív infekciók jellemzik. A szteroidterápia különös figyelmet igényel, ugyanis a leukocytaszám növekedése mellett azok funkcionális zavarát (fagocytá aktivitás csökkenése) is eredményezi.

A neutrophyleknél tapasztaltnal ellentétben az eosinophylek termelődése adrenerg stimulusra csökken. Számbéli emelkedésüket parazitás fertőzésekben és allergiás folyamatokban figyelhetjük meg.

A basophyl granulocytak granulomai savanyú poliszaharidtartalmuk (például heparin) miatt mutatnak basophyl festődést. Számuk thyreotoxikózisban, heveny túlérzékenységi reakcióban és fertőzésekre adott válaszként csökkenhet le (basopenia). Hypothyreoidismusban, valamint myeloproliferatív betegségekből (például polycytemia rubra veraban) számuk megemelkedhet (basoohylia).

A lymphocytak három típusát ismerjük: a sejtes immunitásért felelős T-sejteket, a humorális választ eredményező B-sejteket (plazmasejtek) és a nem antigén-specifikus sejtdestrukciót végző természetes ölő, úgynevezett NK-sejteket. A fiziológiás lymphocytaszám felnőttekben 15 G/l, gyermekekben 3 G/l felett van. A diagnosztika során figyelembe kell venni, hogy az alacsony lymphocytaszám nem minden esetben okoz jelentős csökkenést a teljes fehérvérsejtszámban! Lymphocytopeniaról a lymphocytaszám csökkenésekor beszélünk. Alacsony B-sejtszám mellett az antitesttermelés csökken, míg T-sejtszám csökkenése esetén egyes fertőzésekkel (virális, parazita, gomba) szembeni védelem szenved csorbát. Súlyos lymphocytopenia akár halálos kimenetelű, uralhatatlan fertőzéseket is eredményezhet. Oka lehet kortikoszteroid-hatás, kemoterápiás kezelés, irradiációs terápia, AIDS-et okozó HIV fertőzés, súlyos stressz.

A lymphocytak száma fertőzésre adott fiziológiás válaszként megemelkedik, azonban ez kóros sejtburjánzás (leukemiák és lymphomák) következtében is előfordulhat. Épp emiatt különösen jelentős a mikroszkópos vizsgálat, mellyel a kenetből megállapítható, hogy a sejtek fiziológiás válaszreakció keretében aktiválódott alakok vagy éretlen, kóros sejtek.

Gyakori előfordulása miatt külön kiemelendő a mononucleosis infectiosa (Pfeiffer-féle mirigyláz, „csókbetegség”), melyet Epstein-Bar vírus (EBV), esetleg Cytomegalovírus (CMV) okoz. Jellemző tünete az adenomegalia, splenomegalia hyperspleniával, lázas állapot, és kifejezett lymphocytosis, mely miatt sokszor tévesen leukamiaként diagnosztizálják. Lefolyásának időtartama változó, azonban a gyógyulás kimondásakor figyelembe kell venni a splenomegalia csökkenését, mert ennek fennállásáig fokozott a léruptura veszélye.

#### 8.4 A véralvadás

A vérzéscsillapítás (hemosztázis), mint a homeosztázis fenntartásának egyik fontos mechanizmusa, finoman szabályozott szisztéma. A többi, precízen regulált folyamathoz hasonlóan két, egymással ellentétes hatás egyensúlyán alapul. E két folyamat a véralvadék

kialakulásához vezető prokoaguláció, és a véralvadék destruálásáért felelős antikoaguláció. Amennyiben az egyensúly felborul trombózis (prokoagulációs túlsúly) vagy vérzéses állapot (antikoagulációs túlsúly) alakul ki.

A vérzéscsillapítás lépései:

- Vasokonstriktio: érválasz, mely során a sérült érszakasz előtti erek összehúzódva elzárják a keringés útját, így kevesebb vér jut a sérült szakaszra. A sérülést követően azonnal kialakuló válaszreakció. Fő mediátorai: adrenalin, thromboxán A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>), szerotonin
- Vérlemezke adhézió: másodpercek alatt létrejövő folyamat, mely a vérlemezkek sérült érfalhoz tapadását jelenti, így csökkentve a sérülés nagyságát
- Vérlemezke aktiváció és aggregatio: az előző lépést követő, percekben belül létrejövő folyamat, melyet parakrin és autokrin humorális folyamatok vezérelnek, míg végül kialakul a thrombocita-dugó, mely még nem véralvadék, fibrin és thrombocitán kívül alakos elemet nem tartalmaz (fehér thrombus)
- Koagulációs faktorok aktiválódása: percek alatt megkezdődik a véralvadási kaskád folyamata, melynek első lépései a véralvadási faktorok proteolitikus aktivációja
- Fibrinháló képződése: a véralvadási kaskádfolyamat (koaguláció) végterméke a stabil fibrinháló kialakulása
- Fibrinolízis: a koaguláció folyamatával párhuzamosan induló, a fibrinpolimer elbontását, degradációját eredményező folyamat, abból a célból, hogy a thrombusképződés moderált maradjon, ne eredményezze az ér lumenének teljes, szövetek táplálását megakadályozó mértékű szűkületét.

#### 8.4.1 A thrombocitafunkciók

##### 8.4.1.1 A thrombociták adhéziója

Fiziológiás körülmények között az áramló vér az érfal alkotóelemei közül mindössze az endothel-sejtekkel érintkezik. Amennyiben az endothel megsérül (érsérülés), az addig rejtett, érbelhártya által fedett kollagén és glikoprotein (GP) rostok láthatóvá válnak. A vérlemezkek felszínén található glikoprotein receptorok e rostokhoz kötik a thrombocitát, így egy rétegben vérlemezke fed le az endothelsérülést. E lépés a thrombocitafunkciók első mozzanata: a thrombociták adhéziója (kitapadása).

A folyamat passzív részese a subendotheliális kollagén és glikoprotein (felületi integrinek), melyekhez a thrombocita GP Ia-IIa és GP VI receptorai, továbbá egy intravaszkuláris glikoprotein a vonWillebrand (vWF) faktor képesek kapcsolódni. Ez utóbbi vWF-hoz a

thrombocita a GP Ib-IX-V receptora képes kötődni, így a vWF hídként segíti a kollagén-thrombocita kapcsolódását.

A thrombociták kötődése a kollagénhez (továbbá a glikoproteinekhez és a vWF-hoz) tirozinfoszforilációs kaszkádot indít el, mely során aktiválódik a foszfolipáz C, amit  $IP_3$  képződés, végső soron  $Ca^{++}$  felszabadulás követ. A szabaddá váló  $Ca^{++}$  a troponin-C-hez kötődve a thrombociták kontraktilis fehérjéinek aktiválódásához, azaz roströvidüléséhez vezet, melyet a vérlemezkék alakjának látható változása (jellegzetes dendritikus, csillaghoz hasonlatos alak kialakulása) jelez. Ezzel együtt, az aktív miofilamentum tevékenység eredményeként a thrombociták szekréciós granulumai a külvilág felé ürülnek (degranuláció). Ezzel a lépéssel kezdetét veszi a thrombocita-funkciók második lépése: a thrombociták aktivációja.

#### 8.4.1.2 A thrombociták aktivációja

A folyamat kezdeti lépése, ahogy az előbbiekben láthattuk, a thrombociták alakjának változása, a dendritikus morfológia létrejötte. Ezt kíséri a degranuláció folyamata, mely során a vérlemezkék granulumait tartalmát kiürítik.

Többféle granulum figyelhető meg a vérlemezke plazmájában:

- $\alpha$  granulum (alfa granulum): P-selectin, PF (platelet factor) 4, TGF (transforming growth factor)- $\beta$ 1, PDGF (platelet-derived growth factor), fibronectin, thromboglobulin, vWF, fibrinogen, valamint V és XIII véralvadási faktor tartalmú
- $\delta$  granulum (delta vagy denz granulum): ADP, ATP,  $Ca^{++}$  és szerotonin tartalmú granulum
- $\gamma$  granulum (gamma granulum): lizoszómához hasonló, hidrolitikus enzimeket tartalmazó granulum, a thrombocita funkciókban nem vesz részt
- $\lambda$  granulum (lambda granulum): a thrombus destrukciójában, reszorpciójában játszik szerepet

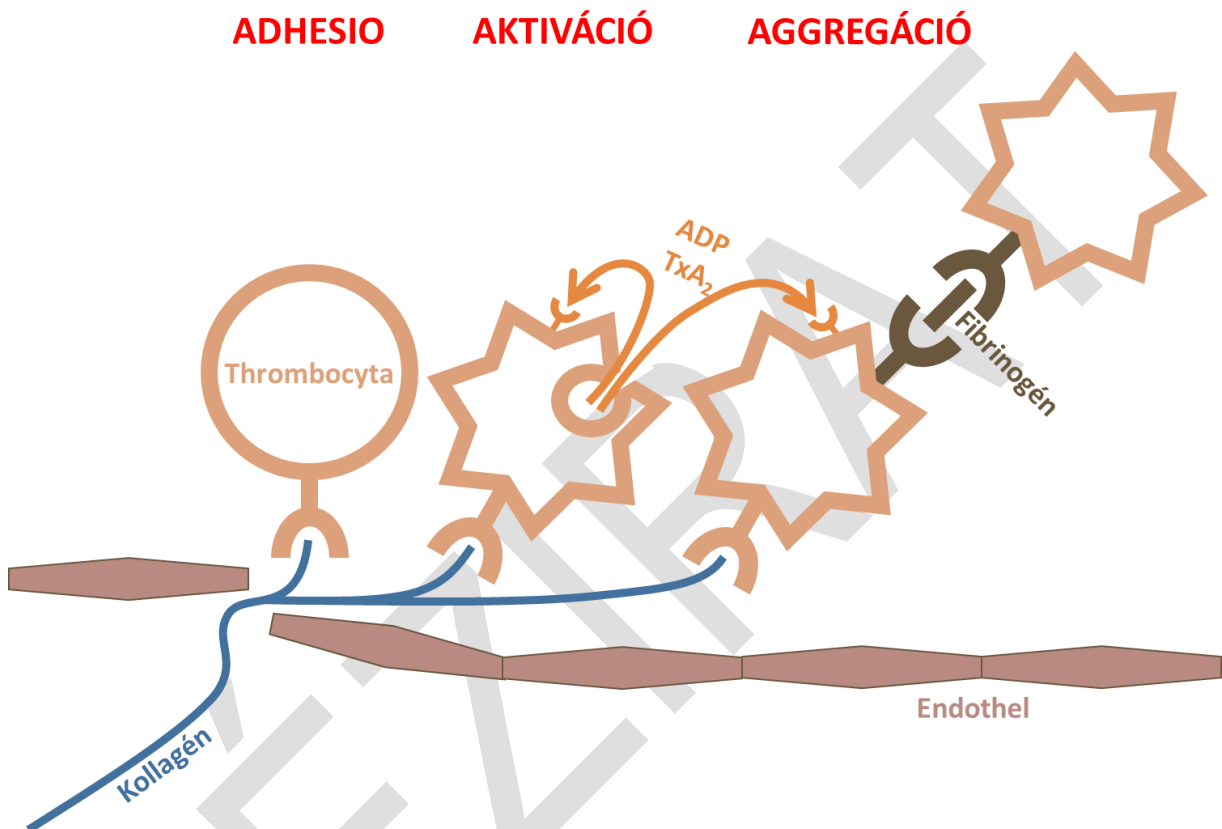
A degranuláció során ürülő hormonok részint a szekretáló vérlemezkén (autokrin hatás), részben a szomszédos thrombociták receptorain (parakrin hatás) kötődve hozzájárulnak azok aktiválódásához. A folyamat jellegéből kifolyólag aktivációs kaszkádként számos vérlemezke aktiválódását eredményezi. Az aktiváció során ürülő thromboxan  $A_2$  a GP IIb-IIIa vérlemezke felszíni receptor aktiválódását is eredményezi, mely a thrombocita-funkciók következő lépésének első mozzanatát jelenti.

#### 8.4.1.3 A thrombocita aggregáció

A thrombociták összecsapódását eredményező lépés feltételezi a thrombociták, valamint a GP IIb-IIIa receptorok aktivációját. Az összecsapódás a folyamat jellemzésére nem pontos kifejezés, hiszen nem koordinálatlan összecsapódásról van szó. Az aktivált vérlemezkéket az

aktív GP IIb-IIIa receptoraik kapcsolják össze fibrinogén vagy vWF közbeiktatásával (8-1. ábra).

Az aggregáció végére létrejön a thrombocitadugó, mely más alakos elemet nem tartalmaz, ezért fehér thrombusként is szokás említeni.



8-1. ábra: a trombocitafunkciók összefoglalása

#### 8.4.2 A koaguláció

Koaguláció alatt a véralvadás folyamatában a véralvadási faktorok kaszkádszerű aktivációs láncolatát értjük (a faktorokat az 8-2. ábra mutatja be), melynek végterméke a stabil fibrinháló, mely nem vízdékony lévén kicsapódik a vizes közeget jelentő vérben, hálószerű felszínén fennakasztva a vér alakos elemeit (vörösvértesteket is beleértve), így stabil vérrögöt alakít ki. Végterméke a vörös thrombus, mely nevét a vörösvértesttartalmáról kapta.

A véralvadás végtermékét jelentő fibrin vízdékony formában, fibrinogénként áramlik a vérben. Nem is lehet másképp, hiszen mivel a teljes érpálya esetén szükségessé válhat a funkciója (bárhol keletkezhet sérülés), egyenletes eloszlása szükséges, vagyis keringenie kell a vérárammal. Amennyiben vízben nem oldódó tulajdonságú lenne, nem lenne képes az egyenletes eloszlásra. (Itt jegyezzük meg, hogy fokozott, egyszerre több helyen zajló

véralvadással járó esetekben épp az eloszlás egyenetlensége okoz súlyos, életveszélyes kórállapotot, hiszen a faktorok felhasználódása miatt fokozott vérzésveszélyt, súlyos vérzéseket eredményezhet. Ekkor észleljük a consumptios coagulopathiát, vagyis a DIC-et).

Szám	Elnevezés	Funkció
I	Fibrinogen	Fibrinháló képzés előmolekulája
II	Prothrombin	Aktív formája az I, V, VIII, XI és XIII. faktorokat aktiválja
III	Szöveti thromboplastin, Szöveti faktor (TF)	Subendothel eredetű, VIIa. kofaktora
IV	Calcium	A plasmamembránok negatív töltésű fosfolipidjeinek kapcsolódását segíti elő.
V	Proaccelerin	Va és Xa $Ca^{2+}$ -al és fosfolipidekkel komplexet képezve aktiválja a FII-t.
VII	Proconvertin	VIIa és TF $Ca^{2+}$ -al és fosfolipidekkel komplexet képezve aktiválja a FIX-et és FX-et.
VIII	Antihaemophilia globulin A	VIIIa és IXa $Ca^{2+}$ -al és fosfolipidekkel komplexet képezve aktiválja a FX-et.
IX	Christmas faktor, Antihaemophila globulin B	VIIIa és IXa $Ca^{2+}$ -al és fosfolipidekkel komplexet képezve aktiválja a FX-et.
X	Stuart-Prower faktor	Va és Xa $Ca^{2+}$ -al és fosfolipidekkel komplexet képezve aktiválja a FII-t.
XI	Rosenthal faktor, Plasma Thromboplasmin Antecedent (PTA)	XIa aktiválja a FIX-et.
XII	Hageman faktor	XIIa aktiválja a FXI.
XIII	Fibrinstabilizáló faktor	XIIIa hálóvá stabilizálja a FIa-t.

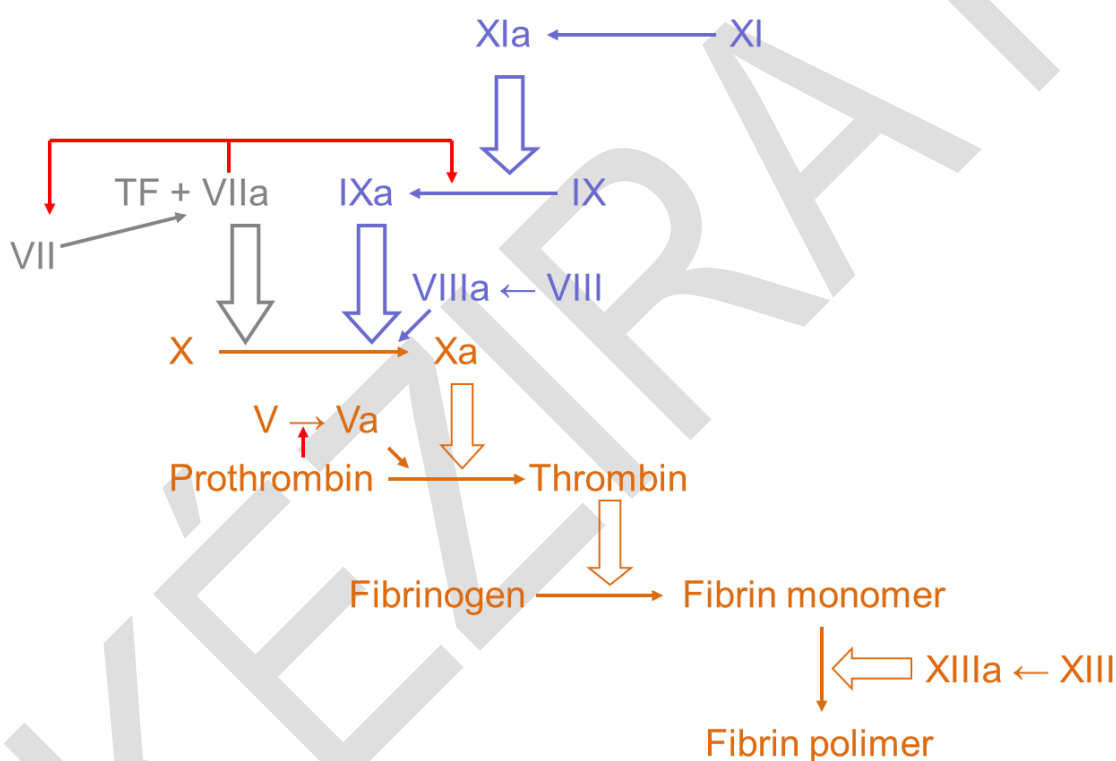
8-2. ábra: A véralvadás faktorai

A vízdékony fibrinogén (FI-Faktor I) proteolízisét a thrombin nevű enzim végzi, mely szintén inaktív állapotban kering a vérrel, és prothrombinból (FII) keletkezik. A prothrombin aktivációját (szintén fibrinolitikus hasítást) a prothrombináz faktorkomplex végzi, melynek elemei: aktivált FX, aktivált FV (FVa) és kalcium. A FV-FVa aktivációt a prothrombin katalizálja, így segítve elő saját aktiválódását (pozitív feed back mechanizmus). A FX aktivációt szintén egy faktorkomplex a FX aktiválódási komplex katalizálja, melynek tagjai a kalcium mellett a FVIII, a FVIIa vagy FIXa. A FX aktivációt végző enzim ugyanis a FVIIa vagy a FIXa, így a két enzim egyike, a komplex többi tagjának jelenlétében képes aktiválni az inaktív FX-et. Itt kell megjegyezni, hogy egyes tumorsejtek olyan cisztein-proteáz enzimek termelésére képesek, melyek szintén a FX-FXa aktiválását végzik (cancer procoagulans), így eredményezve fokozott thrombusképződési hajlamot a tumoros betegségekben. Érdemes megjegyezni, hogy a FVIIa nem csak közvetlenül képes a FX-t aktiválni, hanem a FIX aktiválásán keresztül is. Az FVII kofaktora (hatásának kifejtéséhez szükséges további tényező) a szöveti faktor (tissue factor –TF), mely a vérlémezke funkcióknál már megismert,

fiziológiás körülmények között a vérrel nem érintkező, glikoprotein természetű anyag, melynek intraluminalis megjelenése sérülést feltételez. Ezt az aktivációt tekinti a klasszikus szakirodalom a véralvadási kaszkád aktiválódásának extrinsic útvonalának (8-3. ábra, szürkével rajzolt útvonala).

A FVIIa mellett a FXIa is képes a FIX aktiválására. Ezt a lehetőséget nevezte a régebbi szakirodalom intrinsic útnak (8-3. ábra, kék útvonal), de ez az elnevezés nem helyes, hiszen a FXI aktiválását maga a thrombin, és negatív felszínnel érintkezve aktiválódó FXIIa (Hageman faktor) végzi (kontakt aktiváció), így ez egy már képződött thrombin jelenlétét feltételező, annak képződését azonban fokozó, endogén felerősítő útvonalnak tekinthető!

A véralvadási kaszkád lépéseit szemlélteti vázlatosan az 8-3. ábra.



8-3. ábra: A véralvadási kaszkádmechanizmus vázlatosa. A végső közös út barnával, az extrinsic (szöveti aktivációs) út szürkével, míg az intrinsic (endogén felerősítő) út kékkel jelölve. A pozitív feed back piros nyíllal jelölve.

A hemostázis fő szabályozó fehérjéje a thrombin (FIIa). Szerepét az 8-4. ábra mutatja be (piros és zöld nyilak). Ahogy az ábrán látható, a thrombin nem csupán a fibrinogen proteolízisét végzi, hanem aktiválni képes a FV, FVIII, FXI faktorokat is, ezzel is elősegítve saját képződését (pozitív feed back), mint ahogy a thrombin-aktiválta fibrinolízis inhibitor is aktiválja, mely a fibrin polimer elbontásának megakadályozását (vagy legalábbis annak lassítását) jelenti.

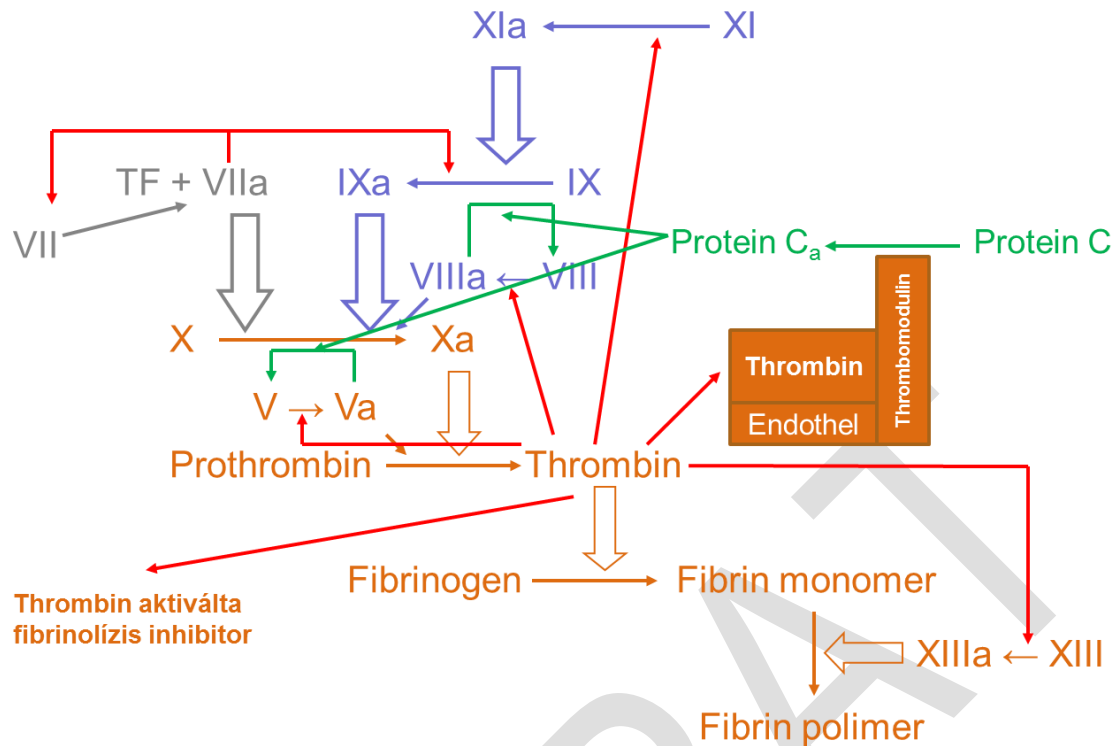
A thrombin fontos hatása a thrombin-thrombomodulin interakció létrejöttékor figyelhető meg: érendothel felszínen, amennyiben a thrombomodulinhoz thrombin kötődik, a Protein C (és Protein S) aktiválódik, mely enzimek FVa és FVIIIa faktorokat inaktiválják, vagyis a thrombin képződését gátolják (negatív feed back). Amennyiben a Protein C nem képes a faktorok (közülük is a FVa) inaktiválására, thrombophylia, vagyis trombólózishajlam alakul ki (Leiden mutációban az FV pontmutációja miatt Protein C rezisztencia alakul ki, vagyis a Protein C nem esz képes a FVa inaktiválására, trombólózishajlamot teremtve ezáltal).

Mindezek mellett a thrombin FXIII legfontosabb aktivátora, melyen keresztül gondoskodik a fibrin polimerizálódásáról, így a stabil hálószerkezet kialakításáról.

A thrombin, mint láttuk a legfontosabb hemosztázis regulátor. Nem meglepő, hogy a FIIa-n keresztül, hatékonyan lehet befolyásolni a hemosztázis intenzitását. A véralvadást gátló legfontosabb endogén mechanizmus az Antithrombin III (ATIII) hatása. Ez a májban termelődő fehérje megköti a thrombint, így csökkentve a plazmaszintjét, lassítva így a hemosztázist. E (ATIII-Thrombin) kötést a heparin képes katalizálni: jelenlétében a hatás ezerszeres! Az ATIII nem csak a thrombin, hanem a FXa megkötésére, ezáltal inaktiválására is képes. Kisebb affinitással ugyan, de az endogén felerősítő (intrinsic) útvonal további faktorai (FIXa, FXIa), valamint a szöveti aktivációs (extrinsic) útvonal FVIIa és TF faktorai is kötődnek az ATIII-hoz.

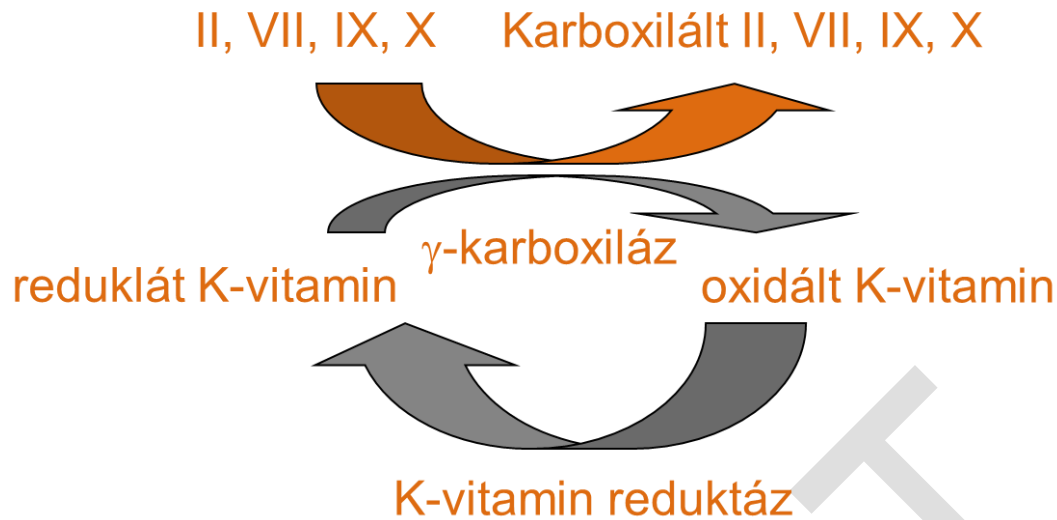
A kis molekulatömegű heparinok (LMWH) a heparinnál rövidebb cukorláncok, melyek tulajdonságai ezáltal különböznek: subcutan is alkalmazhatóak, FXa affinitásuk nagyobb a FIIa-nál, így vérzéses szövődményei csekélyebbek.





8-4. ábra: A véralvadás fő szabályozója a thrombin (FIIa). Pozitív feed back mechanizmusai piros nyilakkal jelölve. A zöld jelezés a negatív feed back lépéseket jelöli, melyek tehát a FIIa képződése ellenébe hatnak.

A véralvadásgátló kezelés másik támadáspontja a kalcium tartalmú véralvadási komplexeket tartalmazó fehérjék, májban történő gamma-karboxilációjához szükséges K-vitamin antagonistizmus (8-5. ábra). Ezen orális antikoagulánsok (kumarinok: warfarin, acenokumarol) az előbbieken alapján a FII, FVII, FIX, FX véralvadási faktorok, továbbá a Protein C és Protein S fehérjék szintézisét gátolja. Ez utóbbi két fehérje azonban nem prokoaguláns, hanem antikoaguláns hatású, így gátlásuk következménye trombózis kialakulásához vezet. Ez történhet a kumarinkezelés kezdetén, amikor a kis felezési idejű protein S és C csökkenésének hatása már észlelhető, míg a prokoaguláns faktorszintézis (a magasabb felezési idő miatt) gátlása még nem. Ennek következtében thrombus alakul ki, melynek következtében, jellemzően a kezelés 3-8. napján a zsírszövet ereiben kis vérrögök keletkezhetnek, amelyek először bőrpír formában jelennek meg, majd 24 órán belül éles határvonalú, kékesfekete színű, nekrotizáló területté alakulnak (kumarin-nekrózis).



8-5. ábra: A kumarinok hatásmechanizmusa: a K-vitamin reduktáz enzim gátlása

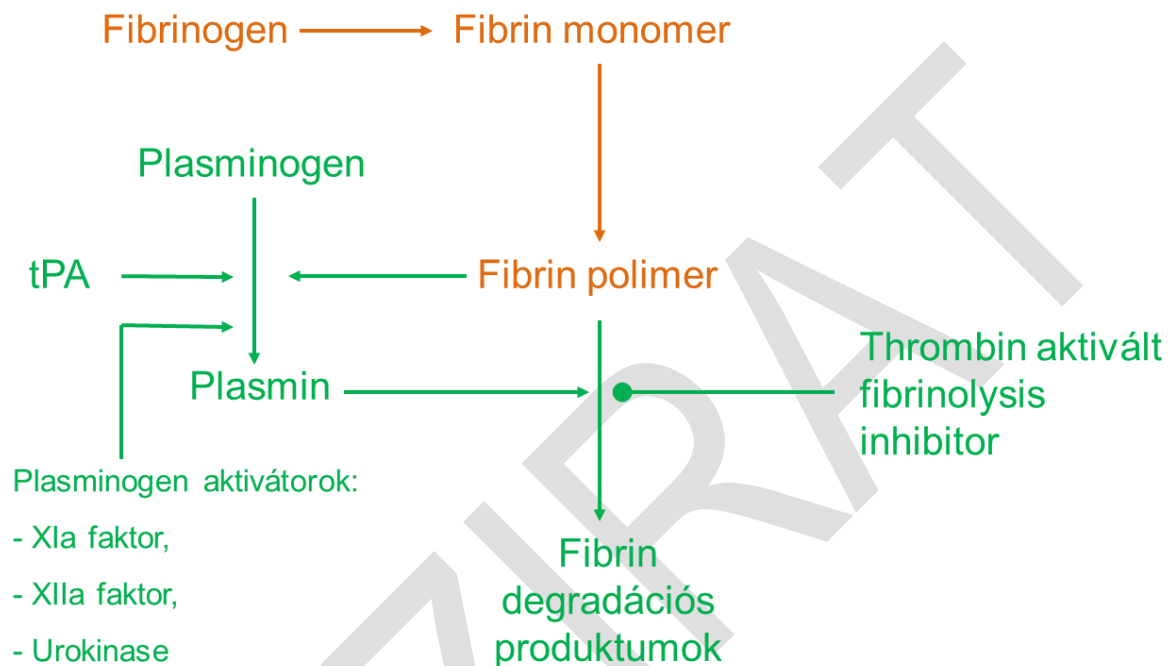
A legújabb orális antikoagulánsok (NOAC) támadáspontjai és hatásmechanizmusa eltér a kumarinokétól: egyrészt a FXa kompetitív, reverzibilis antagonizmusán (Rivaroxaban), másrészt a thrombin (FIIa) szintén reverzibilis, kompetitív antagonizmusán (Dabigatran) alapul. Előnyük a gyors hatáskezdet, biztonságos alkalmazhatóság, stabil dozírozás, valamint a rendszeres INR (international normalised ratio) kontroll szükségtelensége.

#### 8.4.3 A fibrinolízis

Amennyiben a hemosztázis beindulását követően, kontroll nélkül, folyamatosan zajlana, akkor a legkisebb érfalsérülés is az ér elzáródásához, végső soron így szövet pusztuláshoz vezetnek. Épp ezt megelőzendő, a koagulációs rendszerrel párhuzamosan megindul a thrombus (pontosabban a fibrinháló) elbontására irányuló folyamat: a fibrinolízis. A plasminogén aktiváló proteáz enzim hatására plasminná alakul, mely a fibrin polimer lebontását végzi, a diszulfid keresztkötések destrukciója révén. A folyamat végtermékei a fibrin lebontási termékek (fibrin degradation products-FDP), melyek közül a legismertebb, a keringésben dimerizálódott formában jelenlévő D-dimer, melyet vérmintából ki lehet mutatni. Ennek emelkedett plazmaszintje zajló fibrinolízisre utal, melyből a klinikai gyakorlatban indirekt módon következtetünk a thrombotikus folyamat meglétére. A fibrin degradációját hatékonyan gátolja a már korábban említett thrombin-aktiválta fibrinolízis inhibitor. A plasminogén-plasmin reakciót, vagyis a plasminogén aktivációjáért felelős enzimeket plasminogén-aktivátoroknak nevezzük. Ezek egyrészt koagulációs faktorok (FXIa, FXIIa), másfelől egyéb endogén aktivátorok, köztük az urokináz típusú plasminogén-aktivátor (uPA) és a szöveti plasminogén-aktivátor (tPA), melyeket az endothel termel. A tPA termelés fő ingere a bradikinin, míg az uPA inaktív formában, és aktivációjához mér képződött plasmin

(pozitív feed back) és kallikrein szükséges. Exogén plasmin-aktivátorok közül csak a korábban jelentős terápiás szerepet betöltő, streptococcus által termelt streptokinázt említjük. Ez nem proteolízis során, hasítással aktiválja a plasminogént, hanem kapcsolódik hozzá, mely következtében térbeli alakja (konformációja) megváltozik, így aktív formává (de nem plasminná) alakul.

A fibrinolízis folyamatát foglalja össze a következő, 8-6. ábra.



8-6. ábra: A fibrinolízis folyamata

### 8.5 A thromboembóliás kórfolyamatok kórélettani alapja

A keringési rendszer szerepe az, hogy a benne áramló vért, a szív pumpafunkciója által fenntartott nyomáskülönbség mentén a szervekhez, szövetekhez továbbítsa, így biztosítva azok számára az anyagcseréjükhöz szükséges inputokat (tápanyag és energia). Ebből is következik, hogy a keringési rendszer funkciózavarát a szív pumpafunkciós elégtelensége, vagyis a szívelégtelenség mellett, az erek átjárhatóságának csökkenése is eredményezheti. Ez két okból valósulhat meg:

- Külső kompresszió, melyet extraluminális (ér lumenén kívüli) tényező okozza (például tumoros szövetszaporulat, vagy akár kompartment szindróma), így ezekkel nem itt foglalkozunk
- belső obstrukció, mely vagy az elzárás (esetleg szűkítés) helyén képződő vérrög (thrombus), mely esetben trombólízisről beszélünk, esetleg a vérárammal odajutó obstruáló tényező, melyet embólusnak, a folyamatot pedig embolizációnak nevezzük.

Az előbbieken alapján embolizáció csak az artériás rendszerben fordulhat elő, mivel itt az áramlás irányába haladva folyamatosan szűkül az érlumen (míg a vénák esetében áramlás irányába táguló keresztmetszetet láthatunk), így az elzáró tényező addig halad előre, míg a méretének megfelelő keresztmetszetű szakaszon el nem akad. Az embólus, összetétele szerint lehet:

- thromboembolia: vagyis leszakadt vérrög, mely az áramlással haladva az artériás rendszerben elzáródás okoz
- légembólia: ami levegő(buborék), mely általában egészségügyi beavatkozás, sérülés (vénasérülés) vagy kriminális cselekmény (például intravénás kábítószer használat) következtébe jut a vénás rendszerbe, ahonnan a keringéssel az elzáródás helyére áramlik,
- zsírembólia: általában csontsérülés, különösen annak szakszerűtlen ellátása, mozgatása miatt kerül a véráramba,
- idegentest-embólia: így nem kellő körültekintéssel végzett egészségügyi beavatkozások kapcsán, a vénás keringésbe jutó idegentest (például vénás kanüldarab),
- magzatvíz-embólia: leggyakrabban szülési szövődeményként fellépve.

Mindezzel szemben a trombózis mind az artériák, mind a vénák lumenében is megjelenhet. A véralvadás a homeosztázis fontos védőfunkciója, melynek végterméke a thrombus. Abban az esetben, ha érfalsérülés nélkül is bekövetkezik, vagy a véralvadékok elbontó (thrombolitikus) rendszer nem megfelelően működik, érelzáródást, vagyis trombózist eredményezhet. Ez teljes mértékben elzárhatja az ér üregét (úgynevezett occlusiv trombózis) vagy csak jelentősen szűkítheti azt (non occlusiv trombózis). A trombózisra hajlamosító kórfolyamatokat thrombofiliáknak, míg a vérzésre hajlamosítókat hemofiliáknak nevezzük.

A trombózis kialakulásához vezető okokat elsőként Virchow írta le, melyeket, mint Virchow triász említ a szakirodalom. Ennek három tényezője:

- Érfal-sérülés: illetve gyulladás, mely thrombocytá adhéziót, majd aktivációt eredményez.
- A véráramlási viszonyok megváltozása: mely során a lamináris áramlás turbulenssé válik (például érszűkület), továbbá lelassul (stasis).
- Fokozott alvadékonyság: vagyis a thrombophilia és hypercoagulabilitás.

Thrombosis így jellemzőbb a lassú áramlású, vénás oldalon, de érszűkület esetén az artériákban, továbbá a szív szájadékaik közelében is kialakulhatnak. Az artériás keringés ugyanancsak kockázatos területe a szív koszorúserei (coronaria), melyek az aortabillentyű tasakai mögül erednek, ahol turbulens áramlás észlelhető, míg a coronaria eredése szűkületet jelent, így e térség (ahogy a teljes coronaria, hiszen az áramlása nagyrészt a diasztolében

zajlik, mikor lényegesen lassabb sebességgel történhet csak) szintén vérrög képződésének kockázati tényezőitől terhelt.

A véralvadási rendszer legfontosabb kórfolyamatait (thrombotikus folyamatok és vérzéses diatézisek) mutatjuk be a következőkben.

## 8.6 A vérlemezkék és a thrombocytafunkciók zavarai

A vérlemezkék az érsérülésre bekövetkező válaszreakció második védelmi vonalát képezik. Adhéziójukat követően aktiválódnak, majd aggregálódnak. A megtartott thrombocytafunkciók intaktasága elengedhetetlen az összetett funkcionalitáshoz. Amennyiben a vérlemezkék száma csökken thrombocytopeniaról, funkcióbeli elváltozásukkor thrombocytopathiaról beszélhetünk.

### 8.6.1 Thrombocytopeniak

Ezek a trombociták mennyiségi zavarai, mely során a vérlemezkeszám 100 G/l alá csökken (50 G/l alatt a vérzésveszély fokozott). Okai:

- Csökkent képződés: megakaryocyták számának csökkenése (vagy hiánya) a csontvelőben, mely lehet veleszületett (congenitalis), csontvelőt involváló tumor, gyógyszerhatás (pl. citosztatikumok), toxikus ártalom (pl. alkohol), fertőzés (vírus) és vitaminhiány (B<sub>12</sub>, folsav) következménye.
- Fokozott pusztulás: perifériás thrombocytaszám csökkenése, kellő mennyiségű megakaryocytá jelenléte mellett, mely autoimmun folyamat (ITP: immun thrombocytopenias purpura), továbbá fokozott felhasználódás (consumptio) következménye. Ilyen consumptios coagulopathia a DIC (disseminated intravascular coagulation), a TTP (thrombotikus thrombocytopenias purpura, más néven Moschcowitz szindróma) és a HUS (haemolyticus uraemias szindróma, másként Gasser-kór)
- Redistributios thrombocytopenia: vagyis kóros thrombocytá eloszlás: splenomegaliát kísérő hypersplenia esetén.
- Biológiai anyagok és gyógyszerek (mellék)hatása: például: ADP, adrenalin, kollagén, thrombin, TxA<sub>2</sub>

### 8.6.2 Thrombocitopátiák

A trombociták minőségi zavarait thrombocitopátiának nevezzük. Lehet örökletes, vagy szerzett etiológiájú.

- Örökletes thrombocytopathiák: normális thrombocytaszám mellett megnyúlt vérzési idő jellemzi.

- Thrombocita adhesio zavara: például Bernad-Soulier betegség (GPIb hiány) vagy a pseudoWillebrand betegség (vW faktor fokozott kötési miatti consumptio)
- Thrombocita aktiváció zavara: a hormonok ürülését biztosító thrombocyta-release károsodása, melyet veleszületett genetikai károsodás („aspirin-like betegség”)
- Thrombocita aggregáció zavara: például a Glanzmann betegség (GPIIb-IIIa hiány)
- Szerzett thrombocytopathiák
- Myeloproliferatív kórfolyamatok (például polycythaemia rubra vera, CML, myeloma multiplex)
- Uraemia
- Cirrhosis hepatis
- SLE
- Gyógyszerek (például: aspirin, NSAID, penicillin, diureticumok)

### 8.7 A véralvadás kóreltana

A thrombocytafunkciók zajlása közben aktiválódik az alvadási rendszer (koaguláció), melynek zavarai a koagulopátiák.

#### 8.7.1 A koagulopátiák

A véralvadási faktorok örökletes vagy szerzett hiányállapotait koagulopátiának nevezzük.

Örökletes formái a hemofiliák:

- Haemophilia A: X kromoszómához kötötten, domináns módon öröklődő vérzékenység, így csak férfiak lehetnek betegek (a homozigóta beteg nők nem életképesek), a nők így csak konduktorok (közvetítők). FVIII csökkent plazmaszintet eredményez (0,01 E/ml alatt súlyos). Jellemző vérzések: haemarthros haematuria, intramuscularis haematoma.
- Haemophilia B (Christmas-betegség): hasonlóan a haemophilia A-hoz, ez is nemhez kötötten (X kromoszóma), recesszív módon öröklődő betegség, de itt FIX hiány észlelhető.
- Willebrand-betegség: a Willebrand-fehérje mennyiségi (I. típus és a recesszíven öröklődő, teljes hiánnyal járó III. típus) vagy minőségi (II. típus) zavara, mely autosomalis dominans módon öröklődik. Inkább nyálkahártyavérzések (beleértve a gastrointestinalis vérzéseket és metrorrhagia-t is), ritka a haemarthros, purpura egyáltalán nem látható.

A szerzett koagulopátiák legfontosabb kóroka a parenchymálisan dekompenzált májelégtelenség (cirrhosis hepatis in stadium decomp. parenchymatosa), aminek

következtében jelentősen csökkent faktorszintézis, továbbá az epetermelés csökkenése miatt károsodott a zsírok emulgeálása, így csökkent K vitamin felszívódás.

### 8.7.2 A thrombofiliák

A véralvadás fokozódását jelentő zavarával (hiperkoagulabilitás), ezáltal a thrombo-embóliás kórképek kockázatának emelkedésével járó kórállapotokat összefoglalóan thrombofiliának nevezzük.

#### 8.7.2.1 Familiáris thrombofiliák

Az örökletes thrombofiliák közül a leggyakoribbak:

- Antithrombin III hiány: esetleg minőségi zavara, melyről elsőként magyar kutató (dr. Sas Géza) számolt be (Antithrombin Budapest).
- Protein C hiány: mennyiségi (I. típus) és minőségi (II. típus) zavara is ismert.
- Protein S hiány: mennyiségi (I. típus) és minőségi (II. típus) zavara is ismert.
- APC rezisztencia: aktivált protein C (APC) rezisztencia, mely következtében csökken az FVa inaktiváció (FVIIIa inaktivációja nem). Az esetek zömében (85-95 %-ban) FV Leiden mutációja okozza (FV fehérje 506-os helyzetű argininje glutaminra cserélődik). Autosomalis domináns öröklődésű megbetegedés, a leggyakoribb génhibának tekinthetjük Magyarországon is.

#### 8.7.2.2 Szerzett thrombofiliák

A szerzett thrombofiliák esetében kockázati tényezőket említünk, melyek thrombusképződés fokozódására kifejtett hatásának kockázata szerint súlyozva kerülnek bemutatásra. Ezek tehát a következők:

- Jelentős kockázatot jelentő:
  - Kiterjedt trauma: kifejezetten gerincvelő laesioval járó esetekben.
  - Műtét: leginkább ortopédiai jellegű (térd-, csípőízületi).
- Közepes kockázatot jelentő:
  - Malignus neoplasia (paraneoplasia)
  - Centrális vénás kanül megléte
  - Várandósság, postpartum időszak
  - Hormonkezelés (oralis anticonciapiensek)
  - Antiphospholipid(-antitest) szindróma: különféle phospholipid membrán elleni ellenanyagok, vagy az ezekhez társuló fehérjék elleni ellenanyagok emelkedett szintjét lehet kimutatni a szervezetből (pl. anticardiolipin-aCL, apolipoprotein H, vagy keringő anticoagulánsok jelenlétét). Szokták lupus

anticoaguláns szindrómának is nevezni, de nem feltétlenül jár együtt SLE-vel (SLE -szisztémás lupus erythematosus).

- Betegségek: stroke, congestív szívelégtelenség, gyulladásoos bélbetegség, égés, myeloproliferatív kórfolyamatok, nephrosis szindróma.
- Alacsony kockázatot jelentő:
  - Ágyhoz kötöttség, ágynyugalom: legkevesebb 3 napon át, folyamatosan tartó.
  - Utazás (repülés): hosszabb immobilizáció
  - Idős kor
  - Elhízás
  - Varicositas: felszíni vénás thrombosis



## 9 Az immunrendszer kórtana

Ahogy láttuk, az immunrendszer feladata a szervezet számára kártékony „idegen” felismerése és eltávolítása illetve elpusztítása. E működéssel szembeni elvárásunk, hogy a szervezetet nem károsító „idegen” ágensekre ne reagáljon (ennek károsodásakor allergiáról beszélünk). Annak érdekében, hogy a saját tényezőkre ne reagáljanak, fel kell ismerniük a saját „antigént” és immuntoleranciát kell, kialakítson ezzel szemben (ennek zavara során alakul ki az autoimmunitás) ki vele szemben, ugyanakkor azonosítania kell valamennyi kártékony, nem saját „antigén”-t, és immunválaszt kell, hogy kialakítson vele szemben (melynek meghiusulása esetén immunhiányos állapot lép fel). Ugyancsak elvárás, hogy a saját, de módosult (metaplasia-n átesett) sejteket ugyancsak ismerje fel, és reagáljon ezekre, melynek hiányában daganatképződé következik be.

### 9.1 Allergiás válaszreakció

Az allergia (vagy más néven atópia) nem más, mint az antigén (allergén) által kiváltott, a szervezetet károsító fokozott immunreakció. Az atópiás betegek az antigénekre fokozott IgE-termeléssel reagálnak, míg fiziológiás válaszreakció során más immunglobulinok (döntően IgM és IgG) szintézise zajlik. Első lépésként (szenzibilizáció) az allergénnel történt első találkozás során megtörténik az immunrendszer érzékenyítése. Ennek során allergén-specifikus citotoxikus sejtek valamint antitestek keletkeznek, továbbá memóriasejtek is képződnek. Ezt követi a második találkozás alkalmával a túlérzékenységi reakció, mely során a szervezetet károsító reakció zajlik le.

A pathogenézis alapján az allergiás reakció több típusát különböztethetjük meg.

#### 9.1.1 I. típusú túlérzékenységi reakció: azonnali anaphylaxias reakció

Humorális, IgE mediált immunreakció, melyet általában fehérje-természetű vagy fehérjéhez kötődő egyéb kémiai struktúra vált ki. Atópiás egyéneknél magas az IgE szint, ennek tudható be veleszületett hajlamuk az anaphylaxiás reakcióra. Ismételt expozíció esetén egy allergén a sejtek felszínéhez kötött több IgE molekulához kapcsolódik egyszerre, mivel több determináns csoportja (epitópja) van. Az így kapcsolódó antigén hatására aktiválódnak az intracelluláris jelátviteli folyamatok, melynek eredményeként emelkedik az kalciumszint, mely fokozza a hízósejtek szekréciós tevékenységét és mediátorai szintézisét. A válaszreakciót a hízósejtekből és basophylokból felszabaduló mediátorok idézik elő. A behatolási kapunál észlelhető lokális hatások során a korai, vagyis 30 percen belül bekövetkező allergiás reakció keretében a hízósejtek degranulációja során hisztamin,

proteázok és heparin szabadul fel, majd pár perccel később a lipidmediátorok (prosztanoidok, leukotriének) is szintetizálódnak, majd felszabadulnak. Az aktivitás következménye az érpermeabilitás fokozódása, a bronchuskonstrikción és a fokozott váladékképződés. A kései reakció a citokinaktiváció következménye, melynek hatására a gyulladáshoz vezető sejtek száma és aktivitása is fokozódik. Ezek következményeként kialakulhat urtikária, rhinitis, asthma, és Quincke ödéma is. E lokális tünetek mellett generalizáltak is észlelhetők, melyek a közvetlenül érpályába jutó allergén hatására aktiválódó nagyszámú hízósejt és bazofil leukocita aktivitás következménye. Ezek a generalizált értágulattal, permeabilitás-fokozódással összefüggő, sokkfolyamathoz is vezető vérnyomműködés, melynek súlyos, progresszív formája az anaphylaxias shock.

### 9.1.2 II. típusú túlérzékenységi reakció: citotoxikus reakció

Humorális, IgG és IgM mediált immunreakció, melyet általában sejt felszíni allergén vált ki. Az immunreakció citotoxicitás során alakul ki, vagyis abban az érre képes, F<sub>c</sub> receptorral rendelkező sejtek (neutrophyl és eosinophyl granulocita, monocyta, NK sejtek) vesznek részt. A komplementrendszer aktiválódik, melyet fagocitózis követ, a reakció kialakulása így a második kontaktus során így órákat vesz igénybe. Ilyen típusú reakció az Rh (IgG) és ABO (IgM) inkompatibilitási és egyes autoimmun reakciók (Goodpasture szindróma, Graves betegség, myasthenia gravis) is.

### 9.1.3 III. típusú túlérzékenységi reakció: immunkomplex-mediálta reakció

Humorális, IgG és IgM mediált immunreakció, melyet általában szolubilis, vagyis keringésben lévő vagy helyi allergén vált ki. A reakció lényege a szolubilis, vízdoldékony (antigén és antitest által alkotott) immunkomplex lerakódása (vagyis depozíciója) okozza. Generalizált (szérumbetegség) és lokális (Arthus reakció) formája ismert. A szérumbetegség során az immunkomplex-depozíció a komplementrendszer aktiválódását eredményezi (kemotactikus anaphylatoxinok keletkeznek), melynek következtében gyulladáshoz vezető reakció alakul ki. Ennek keretében a hisztaminfelszabadulás megismert tüneteit (vazodilatáció, permeabilitás-fokozódás) eredményezi, emellett leukocita-aktivációt is megfigyelhetünk (hatására szövetkárosodás lép fel). A thrombocyta és koagulációs kaskád aktivációja miatt kialakuló érszűkület és érelzáródás szöveti ischaemiát eredményez, mely a szövetkárosító következményt súlyosbítja. Ilyen típusú betegségek a post-streptococcalis glomerulonephritis (bakteriális antigén és anti-streptococcalis ellenanyag depozíció), a szisztémás lupus erythematosus (DNS és anti-DNS ellenanyag lerakódás), a rheumatoid arthritis (IgM antitest képződése az IgG ellen) és a polyarteritis nodosa. A lokális formában az immunkomplex

lerakódása helyben, az antigén bejutási helyén következik be, ahogy a „farmer tüdő” betegségben észlelhető, amikor az actinomyces-el szembeni hypersensitivitási reakció (immunkomplex depozíció) intersticiális pneumonitist eredményez.

#### 9.1.4 IV. típusú túlérzékenységi reakció: késői típusú hypersensitivitas

Celluláris, T-lymphocytá és monocytá (macrophage) közvetítette immunreakció, mely lokálisan bekövetkező, celluláris következményeket okoz. A celluláris, késői válasz kialakulásának ideje napokban mérhető, melyet a következménye tünetek kialakulási időpontja is követ. Az ismételt bejutó antigént az antigén-prezentáló sejtek (APC) bemutatják a T-lymphocytáknak, majd a szenzibilizált helper és citotoxikus T-sejtek citokint (interleukin, makrofág migrációt gátló faktor, tumor nekrozis faktor) termelnek, melyek a macrophage-okra cytotoxicus hatásúak, így azok fagocitotikus funkcióját és lítikus enzimszekrécióját fokozza, melynek következtében a reakció helyén szövetkárosodás alakul ki. Ilyen reakció a diagnosztikában használt tuberculin teszt (Mantoux próba), mellyel a mycobacterium tuberculosis szembeni késői reakció mutatható ki (melynek meglétéből a fertőzésre vagy a kellően effektív immunitásra lehet következtetni). A betegségek közül kóroki tényezőként a kontakt dermatitisben és a graft kilökődésben, továbbá egyes szervspecifikus autoimmun betegségekben szerepel.

## 9.2 Autoimmunitás

Az autoimmun kórfolyamatok az önfelismerés mechanizmusának zavarai, melyben az autoantigénekkal szembeni immuntolerancia (vagyis válaszképtelenség) genetikai (HLA-DR3, HLA-DR4, HLA-DRB1) vagy környezeti (vírus, gyógyszer, UV hatás) következtében megszűnik. Az autoantigén lehet az immunrendszertől szeparáltan fejlődő struktúra e szeparáció károsodása miatti megjelenése (például myelin bázikus protein, spermium, szemlencse fehérje, illetve a myocardium), megváltozott struktúrájú sejtek (például hepatocytá májcirrhosisban), valamint molekuláris mimikri következménye, melyben az antigén és az autoantigén szerkezeti hasonlósága miatt az antitest az autoantigénnel is reakcióba lép. A genetikai kórok esetén általában az MHC molekulák expressziójának zavarát észleljük, emellett lehetséges az immunkompetens sejtek mutációjának következtében képződő, autoantigének elleni immunválaszt eredményező sejtvonalak megjelenése is. Szisztémás és szervspecifikus formáit különíthetjük el.

### 9.2.1 Szervspecifikus autoimmun betegségek

A kórfolyamatokban egyes sejtfeleségek (parenchyma) ellen képződő autoantitestek keletkeznek, így a sejtkárosodás specifikus. Lehetnek közvetlen sejtkárosodáson alapuló

megbetegedések, melyekben  $T_c$ , macrophage és plazmasejt-aktiváció figyelhető meg. Ilyen kórfolyamat a Hashimoto thyreoiditis (pajzsmirigyet infiltráló immunsejtek), a Goodpasture szindróma (ekkor az antigén a vese glomerulus és a tüdő alveolus ereinek bazálmembránját alkotó IV típusú kollagén), az I. típusú diabetes mellitus (antigén lehet az inzulint termelő  $\beta$ -sejt, a glutaminsav decarboxiláz vagy a tirozin foszfátáz), az anaemia perniciosa (intrinsic faktor ellen képződő autoantitestek) valamint a sclerosis multiplex (antigén a myelin bázikus protein – MBP).

Ugyancsak szervspecifikus károsodást eredményezhetnek stimuláló (például Basedow Graves betegségben a TSH receptorát) és gátló (mint például myasthenia gravisban a motoros véglemezt) antitestek termelődése is.

### 9.2.2 Szisztémás (nem szervspecifikus) autoimmun betegségek

Egyszerre több szervet érintő autoimmun megbetegedés, melyben az autoantigént nem parenchymalis elemek, hanem a sejtekben lévő sejtalkotók képezik. Ilyen autoantigének lehetnek nuclealis (mag) antigének, így például a DNS, vagy a histon, továbbá citoplazmaticus antigének, így foszfolipoid vagy protein. Ezek ellen antitestek (így anti-nuclearis antitestek – ANA, vagy DNS elleni antitestek) termelődnek, majd immunkomplexek keletkeznek, végül aktiválódik a komplementrendszer, melynek elemei lerakódva szövetkárosodást idéznek elő (krónikus intermittáló autoimmun gyulladás jön létre). Prototípusa a szisztémás lupus erythematosus (SLE), melynek fő tünetei a jellegzetes arcpír, a következményes glomerulonephritis, valamint ízületi-, mellhártya-, és szívburokgyulladás.

## 10 A keringési rendszer kórélettana I. – Az érrendszer betegségei

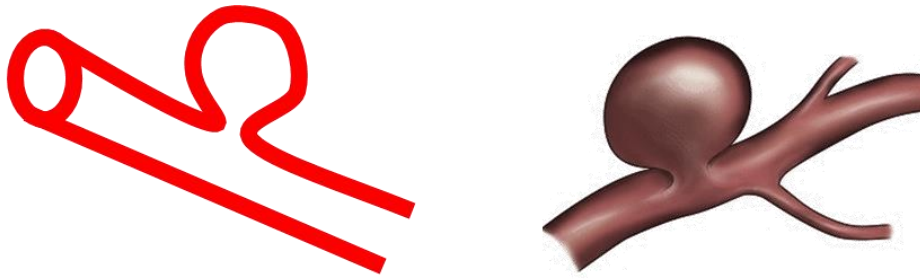
---

A keringési rendszer funkciója az anyagcsere inputjainak (tápanyag és oxigén) szövetekhez szállítása (artériás keringés), az anyagcsere felesleges végtermékeinek (így például a CO<sub>2</sub>) elszállítása, továbbá a légzési gázok kicserélésének biztosítása (kisvérkör, melyek kórélettani szempontból, fiziológiai jellemzői alapján a vénás rendszerhez sorolhatjuk). Magas nyomású rendszernek az artériákat, míg alacsony nyomású szisztémának a vénákat és a kisvérkört tekintjük az érhálózatban. Az erekben lévő vér keringéséhez szükséges nyomáskülönbségről a szív gondoskodik. Ebben a fejezetben a magas és alacsony nyomású keringési rendszerek (együttesen a perifériás keringési rendszer) kórfolyamataival foglalkozunk.

### 10.1 Az artériák betegségei

#### 10.1.1 Aneurysma arteriae

Az aneurysma az érfal, meggyengülése következtében kialakult körülírt tágulata. Leggyakoribb oka az atherosclerosis, azonban kongenitalis érmalformációk is tartoznak ide. Kialakulásuknak e tényezők mellett kedvez az érfal kötőszövetének gyengesége, így kötőszöveti betegségekből – hasonlóan az érdisszekcióhoz – előfordulásuk fokozódik. Emellett kóroki tényezőként említendő az aorta tágulatát eredményező billentyűhiba (aortastenosis, a szűkület mögötti értágulat következtében) és a hypertonia is. Predilekciós helyei a mellkasi és hasi aortaszakasz, alsó végtagi artériák (a. iliaca, a. femoralis, a. poplitea), felső végtagi artériák, valamint a hasi zsigerek artériái (lép és mesenterialis artéria). Alapvető morfológiai formái a körkörös kiboltosodást eredményező orsó alakú aneurysma (fusiformis) és a lokalizált tasakszerű saccularis aneurysma. Fő veszélye, hogy az áramlás az aneurysma belsejében általában turbulens, így az egyenetlen nyomáseloszlás az amúgy is elvékonyodott érfalat tovább keskenyíti, így rendkívül nagy a ruptúra veszélye.



a. Saccularis aneurysma

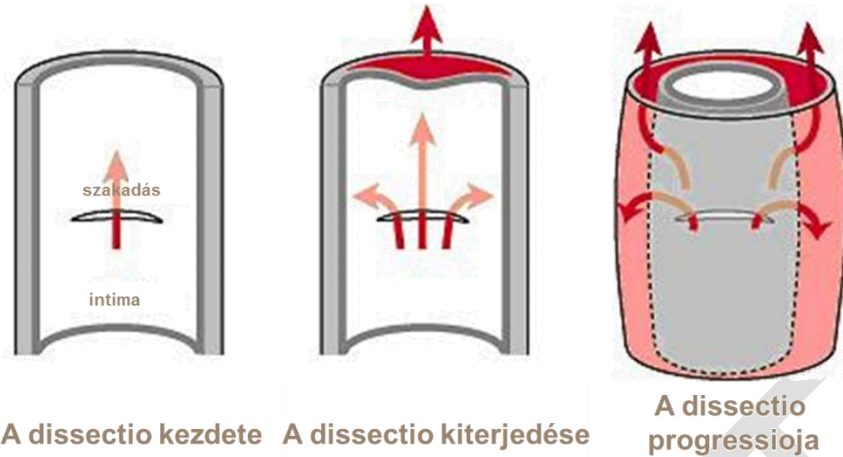


b. Fusiformis aneurysma

10-1. ábra: Az aneurizmák formái: saccularis aneurysma (a) és fusiformis aneurysma (b).

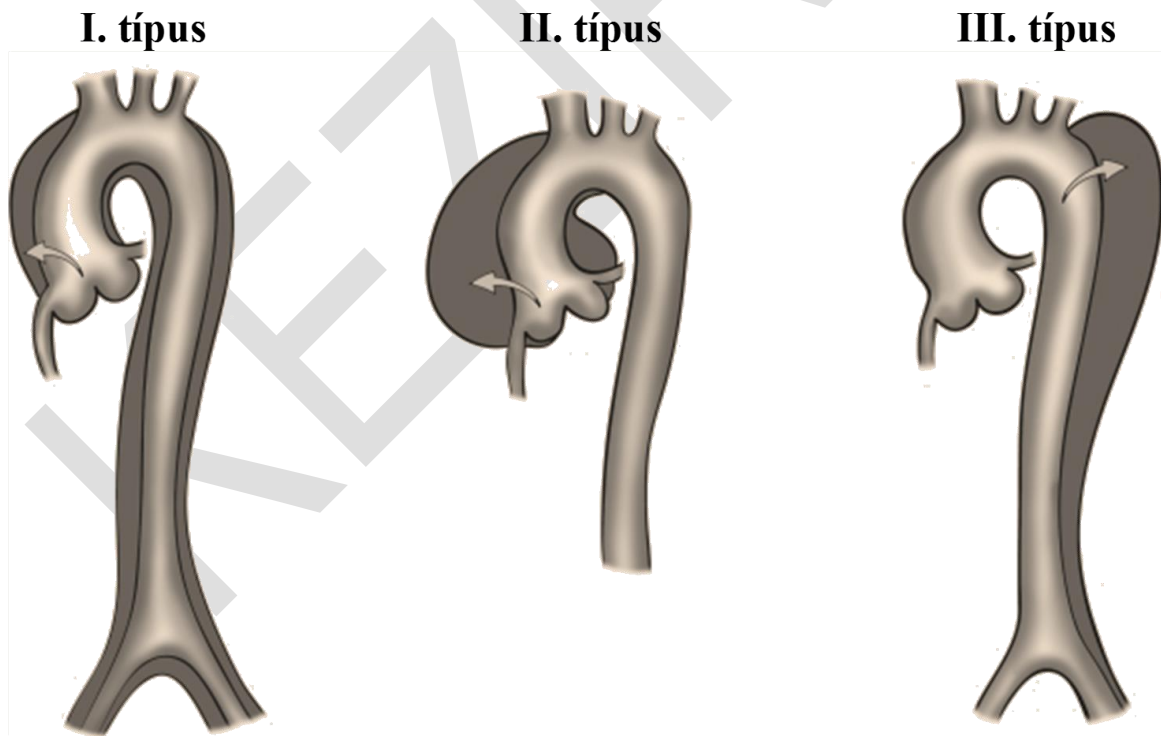
### 10.1.2 Dissectio arteriae

Némely szakkönyv az aneurysmak között említi, azonban a hasonlóság a kóroki tényezők részbeni egyezésében, illetve a malformáció külső megjelenésében azonosítható csak be. Kisebb artériákat is érinthet, ekkor érelzáródásos szövődménye dominál (coronaria-dessectio esetén akut miokardialis infarctus, cerebralis arteria dissectiojakor stroke). Aortán fennállva fenyegető szövődménye a ruptúra. Leggyakoribb kóroka a hypertonia, emellett kötőszöveti gyengeség (például Marfan szindróma), atherosclerosis is állhat háttérben. A kórfolyamat lényege az érfal rétegeinek szétválása: az intima sérülését követően vér áramlik az intima és media rétege közé, mely a két réteget hosszában szétválasztja (10-2. ábra). Új (második) lumen képződik ezáltal, így a folyamat szövődménye is kettős: az ér lumene beszűkül, ugyanakkor a második lumen fala rendkívül elvékonyodik, így jelentős vérzésveszéllyel kell számolnunk.



10-2. ábra: Az érdissectio kialakulása és folyamata

Lokalizációját tekintve deBakey osztályozását említjük. Az I- típus esetén a disszekció az aorta ascendensen kezdődik és ráterjed az arcus aortae-ra, de gyakran az aorta descendens is érintett. A II. típus esetén a disszekció a felszálló aortára korlátozódik, III. típus esetén pedig a leszálló aortán, többnyire az arcus áthajlásánál kezdődik, és innen terjed disztális irányba vagy ritkábban proximál fele az ívre és a felszálló aortára.



10-3. ábra: Az aorta disszekciók deBakey osztályozása.

### 10.1.3 Hypertonia betegség

A magasvérnyomás betegség és szövődményei következtében bekövetkező halálozás világszerte vezető helyen áll. Többek között a koszorúér betegségek, a szívelégtelenség, a

veseelégtelenség, az érdisszekció, agyi keringési zavar kialakulását elősegítve rontja a mortalitási mutatókat. Mindezek miatt a betegség megelőzése, korai felismerése és hatékony terápiája az orvostudomány fókuszában áll. Jelenleg per definitionem hypertoniáról abban az esetben beszélünk, ha a nyugalomban, három különböző időpontban mért szisztolés érték 140 Hgmm, a diasztolés pedig 90 Hgmm vagy afeletti értéket mutat. A pontos definíciót a 10-4. ábra mutatja.

Vérnyomásmérésnél az artériás középnyomás meghatározása is elengedhetetlen, mivel például az akut terápia sikerességét is ennek változásában mérjük. Ez az érték az artériában uralkodó átlagnyomás, vagyis a szisztolés és a diasztolés vérnyomásértékek idő szerint súlyozott átlaga.

Megállapítás	Szisztolés vérnyomás	Diasztolés vérnyomás
	Hgmm	Hgmm
optimális	< 120	<80
normális	<130	<85
magas normális	130-139	85-89
<b>HIPERTÓNIA</b>		
1. fokozat (enyhe)	140-159	90-99
2. fokozat (középsúlyos)	160-179	100-109
3. fokozat (súlyos)	>180	>110
Izolált szisztolés hipertónia	>140	<90

10-4. ábra: A magasvérnyomás betegség diagnosztikus kritériumai

Nyugalmi (70/perc) szívfrekvencia mellett a diasztole körülbelül kétszer annyi ideig tart, mint a szisztole, így az artériás középnyomás (MAP)=(szisztolés vérnyomás+2×diasztolés vérnyomás)/3. A MAP másik értelmezése szerint: MAP=PTF×TPR, ahol MAP: az artériás középnyomás, PTF: a perctérfogat és TPR: a teljes perifériás ellenállás. A képletből is látható, hogy a perctérfogat emelkedése vagy a perifériás érellenállás változása következtében alakulhat ki a hypertonia. A prekapillaris arteriolák falvastagsága az ér lumenéhez képest vastag. Minimális lumencsökkenés jelentős nyomásemelkedést eredményez, így az artériás vérnyomás szabályozásának jelentős része e szakaszon (resistentia artériák) valósul meg. Amennyiben ezen erek tónusa fokozódik, a perifériás ellenállás emelkedik, ami vérnyomásemelkedést eredményez. Fiziológiai körülmények között e tényezők izolált változása nem okoz vérnyomásemelkedést, mivel a másik paraméter fordított irányú eltéréssel kompenzálja azt. A betegség kialakulásához tehát a szabályozás zavara is



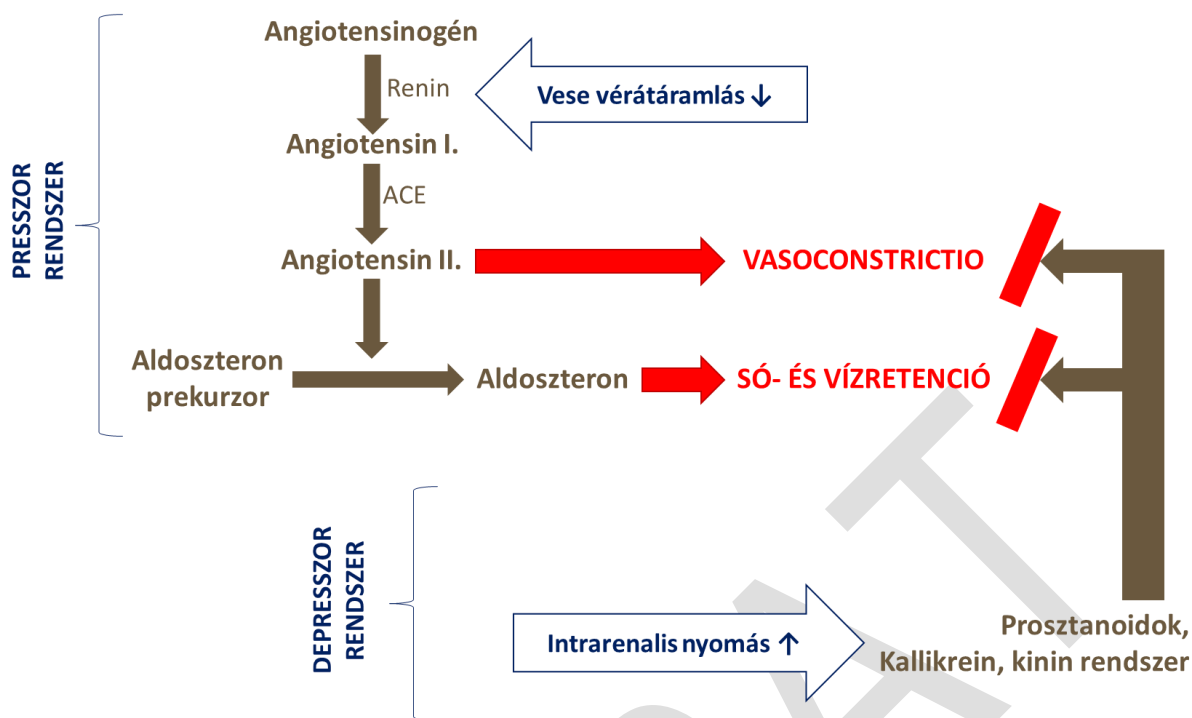
szükséges. A magasvérnyomás betegség nagyobbik hányada (90-95%-a) ismeretlen etiológiájú, úgynevezett esszenciális vagy primer hypertonia. Közvetlen kórok ekkor nem azonosítható be, gyakorlatilag „maradékelv” szerinti diagnózis alkotható, vagyis az valamennyi szekunder kórok kizárását követően állítható fel (nozológiai megközelítés). Kezelése a tünetek, döntően a vérnyomás csökkentésére korlátozódik. Az esetek kisebbik hányada a következményes szekunder hypertonia, ekkor közvetlen kórok beazonosítható, így kezelése nem csupán tüneti, hanem kóroki.

Az esszenciális hypertonia kialakulásában szerepet játszó tényezők:

Genetikai etiológiai tényezők: rassz, azonban ez valószínűleg csak a környezeti együtthatás következménye, a renalis  $\text{Na}^+$  visszaszívás zavara,  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -transzporter zavara,  $\text{Ca}^{++}$  anyagcsere zavara, csökkent stressz-tűrő képesség. A környezeti (genetikai hajlamra tevődő) tényezők között szerepelnek táplálkozási okok (így a túlzó sóbevitel, vagy az inzulin-rezisztencia), káros szenvedélyek (koffein, dohányzás, alkoholizmus), de az életkor is. A betegség kialakulásában szerepet játszó további tényezők közé tartozik a hemodinamikai állapot, a plazmatérfogat, a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer működési aktivitása, a szimpatikus idegrendszeri működés tónusa, a veseműködés intaktsága, továbbá a táplálkozás és a testsúly.

A szekunder hypertoniák kórokai:

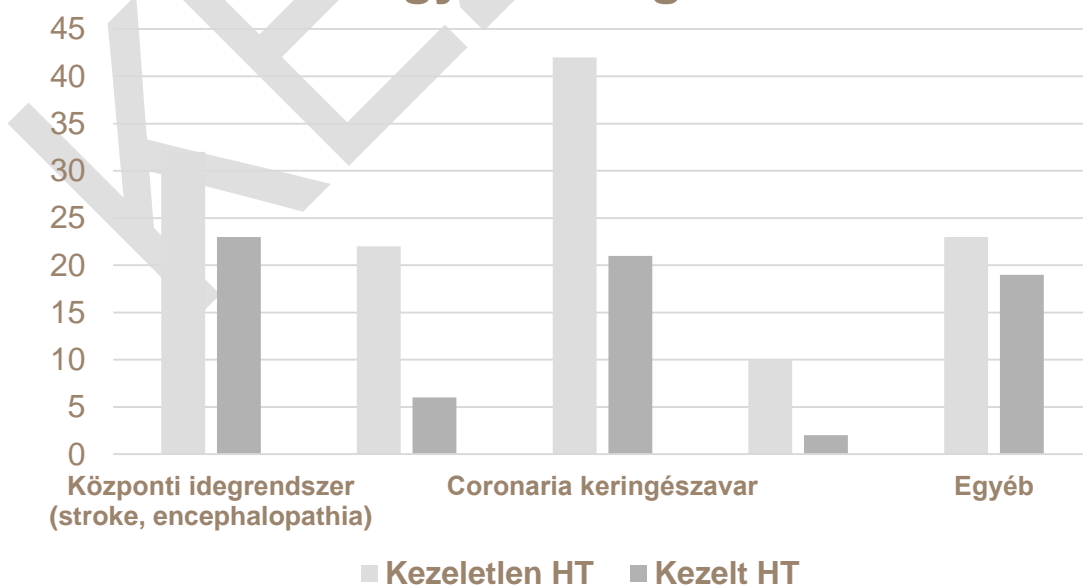
- Renovaszkuláris hypertonia: egyoldali arteria renalis szűkület esetén fokozódik a juxtaglomerularis apparátus renin elválasztása, mely a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (RAAS) aktivációjához vezet (renalis presszor mechanizmus aktiváció). Az ellenoldali vese depresszor mechanizmusa kompenzációs céllal aktiválódik (prosztanoidok), mely kimerülése a hypertonia fenntartásáért lesz felelős (10-5. ábra).
- Endokrin hypertonia: számos hormon bír vérnyomásemelő hatással, így endokrin hypertoniát okoz a fokozott mineralocorticoid hatás (Conn betegség – hyperaldosteronizmus), a glucocorticoid szekréció fokozódása (Cushing szindróma: részben mineralokortikoid, részint RAAS aktiváció útján), a phaeochromocytoma: katekolamin termelés (mellékvese-velő vagy máshol, például GIT), mely extrém magas vérnyomást okozhat. A hyperthyreosis a szimpatomimetikus permisszív hatás következtében főleg szisztolés hipertensiót okoz, míg a hypothyreosis döntően főleg diasztolésat.
- Haemodinamikai eredetű hypertoniák is ismertek. ezek okai lehetnek az atherosclerosis, a hypervolaemia, és a polycythaemia.
- Az intracranialis nyomásfokozódás neurogén hypertoniát okoz.



10-5. ábra: A vese presszor és depresszor szabályozó rendszere

A hypertoniabetegség leggyakoribb szövődményeit mutatja a 10-6. ábra. Jól megfigyelhető, hogy a kezeletlen hypertonia legnagyobb veszélye a stroke, míg a kezelt esetekben a leggyakoribb szövődmény a szívkoszorúér keringészavara, melynek gyakorisága azonban még így is elmarad a kezeletlen esetekben tapasztalttól.

### Szövődmények relatív gyakorisága



10-6. ábra: a kezelt és kezeletlen hypertonia szövődményeinek gyakorisága (Framingham vizsgálat)

#### 10.1.4 Atherosclerosis

Az atherosclerosis (érelmeszesedés) számos halálos kórfolyamat kórokaként az egészségi állapot egyik fő ellensége. A magas mortalitás melletti jellemzője az irreverzibilitás és a progresszivitás, vagyis a folyamat továbbterjed és vissza nem fordítható. Kórétani hátterének feltárása épp ezért is fontos, hiszen az egyetlen hatékony fegyver ellene a megelőzés.

Az elváltozás első lépése az artériák intimájában jelentkezik (sérülés), majd a göcösen lerakódó lipidek, macrophagok és kötőszövetes elemek részvételével a tunica mediara is áttérjedő folyamat, végső soron az erek meszesedésével járó károsodása. A szövödmények gyakoriságát növeli, hogy az atherosclerosis a nagy, elasztikus artériákat (aorta és első szintű ágai) és a közepes, elasztikus-muszkularis ereket (coronaria, agyi artériák, veseartériák, végtagi nagyartériák) érinti. Ezen erek intimájában endothel-sérülés következtében zsírlarakodás (gyakorlatilag zsírtartalmú macrophagok, a habos sejtek) jön létre, melyet kötőszövetes burjánzás vesz körül (myointimalis burjánzás). Az ezt követő calcificatio (mészlerakodás) a folyamat utolsó lépéseként a kialakult plakk elmeszesedését eredményezi, így rendkívül sérülékeny, rigid érfal váltja fel az addig rugalmas falat. A fő lépések tehát:

1. Zsírlarakodás a subendothelialis térben (habos sejtek képződése a macrophagokból)
2. Plakk-képződés a zsíros lerakódás körül, a myointimalis burjánzás következtében (simaizomsejtek és fibroblastok vándorolnak a zsírlarakodás környékére)
3. Plakk komplettálódása, kötőszövetes (kollagén és elasztikus rostokból és mukopoliszacharidból álló) burok kialakulása a kalcifikáció, elmeszesedés során. Ez az ér lumenét jelentősen beszűkíti.

##### 10.1.4.1 Kockázati tényezők

Az atherosclerosis multietiológiájú kórfolyamat, így számos tényező befolyásolja kialakulását. A prevenció jelentőségére tekintettel a kockázati tényezők számbavétele azok befolyásolhatósága alapján célszerű. Eszerint beszélhetünk befolyásolható és nem befolyásolható tényezőkről.

Befolyásolható kockázati tényezőt jelent a dohányzás, a hypertonia, a diabetes mellitus, a hypercholesterinaemia, hyperurikaemia, a mozgásszegény életmód és elhízás, továbbá mentális tényezők, így az egyén stresszreakciója illetve toleranciája. Érdekes adat ugyanakkor, hogy a mérsékelt alkoholfogyasztás protektívnek bizonyul: ezen egyének kockázata 25-45%-al alacsonyabb, mint az absztinenseké.

A nem befolyásolható tényezők között szerepel az életkor, melynek előrehaladtával nő a kórfolyamat megjelenésének kockázata, a férfi nem, familiáris halmozódás és egyes

veleszületett anyagcserezavarok (így a thromboembolias kórfolyamatok kockázatát növelő homociszteinuria).

#### *10.1.4.2 Az atherosclerosis lipidteóriája*

A jelenleg elfogadott, némiképp az idő során (egyesített elméletté) módosult lipidteóriát ismertetjük, mely segítségével az atherosclerosis kórfolyamata jól értelmezhető.

A vérben a nem vízzoldékony lipidek lipoproteinekben szállítódnak. Ezek olyan, foszfolipidekkel határolt struktúrák, melyek kifelé a foszfolipid poláris (hidrofil) feji része tekint kifelé, míg a képződmény belseje felé azok apoláris (hidrofób) farki része helyezkedik el, így képezve a micella hidrofób magját. E mag ideális teret jelent az ugyancsak hidrofób zsírok számára, így azok nagyrészt itt szállítódnak. Kivételt képeznek a zsírsavak, melyek nem lipoproteinekben, hanem a plazmaalbuminhoz kötődve transzportálódnak, valamint a koleszterin, mely bipoláris jellege miatt a micella burkába, a foszfolipid közé épül be, így stabilizálva a struktúrát (akárcsak a sejtmembrán esetében, hiszen épp e funkció miatt esszenciális valamennyi sejt számára a koleszterin). Amennyiben a koleszterin észterifikálódik (az LCAT, vagyis lecitin:koleszterin-acil-transzferáz enzim hatására), az e formájában már a lipoprotein belsejébe kerül (legjellemzőbb esete a diszkoid HDL érése, mikor a gömb alakzat épp a koleszterin észterifikálódásának hatására képződő koleszterin-észter magba történő beáramlásának köszönhetően alakul ki). A lipoproteinek harmadik alkotóelemei a fehérjék (apoproteinek), melyek speciális jelöléseknek foghatóak fel. Az atherosclerosis kialakulása szempontjából jelentős apoprotein az APO-B100, mely a VLDL-LDL frakciók jellemző fehérjéje. A sejtek felépítéséhez nélkülözhetetlen koleszterin két módon kerül a sejtbe: egyrészt enzimatis úton termelődik, másrészt a koleszterin vérbeli szállítását végző lipoprotein (LDL) endocitózissal történő felvételét, majd lizoszómális lebontását követően. Ez utóbbi mechanizmus a sejtek APO-B100 receptorai segítségével történik: mivel ez az apoprotein található az LDL felszínén, a sejtek specifikusan képesek az LDL megkötésére majd endocitózisára. Fontos szabályozó mechanizmus, hogy az APO-B100 receptorral felvett LDL-ből származó koleszterin felfüggeszti a sejtben belüli koleszterin szintézist, továbbá meggátolja további LDL felvételét (a receptorok levételével a sejt felszínéről), így képes megakadályozni a sejtek túlzó koleszterinfelvételét, magas koleszterintartalmát.

Az atherosclerosis kialakulásának főbb lépéseit mutatja be a 10-7. ábra.



10-7. ábra: Az atherosclerosis kifejlődésének folyamata a lipidteória alapján.

Első lépésként az érendothel sérülését kell említeni. Ez különösebb trauma nélkül is bekövetkezhet, például egy kisebb mértékű vérnyomáskiugrás esetén, vagyis mindannyiunkat fenyegeti és érinti is. Nem lesz minden érsérülésből atherosclerosis: a szöveti repair mechanizmusok (immunrendszeri aktiváció, vérzéscsillapító mechanizmusok aktiválódása) csökkentik a kockázatot. Az érflakárosodás hatására, a lumen felől láthatóvá válnak az eddig endothellel fedett adhéziós molekulák (jellemzően glikoproteinek), melyek irányítják a monocyták (és részben a T-lymphocyták) migrációját a szubendothelialis tér irányába (a monocytákat, miután elhagyták az erek lumenét macrophage-nak nevezzük). Az érfalsérülés következtében zajló gyulladáshoz oxigén-szabadgyökök szabadulnak fel, melyek az ugyancsak szubendothelialis térbe áramló LDL oxidálódik (oxyLDL képződik), mely önmagában is kemotaktikus hatású, vagyis további macrophage-ok beáramlását indukálja. Az oxyLDL-nek nem ez azonban a legjelentősebb etiológiai szerepe, ugyanis e forma felvétele nem lehetséges az APO-B100 receptoron keresztül. Mivel az oxyLDL mennyisége nagyon magas, így a macrophage-ok felszínén található, aspecifikus „utcaseprő” (scavenger) receptorok (SR) megkötik és ezt követően a macrophage sejt fagocitálja. A SR-on keresztül sejtbe jutó oxyLDL és koleszterin nem képes a korábban említett szabályozó működésre (nem gátolja a macrophage koleszterintermelését és további LDL felvételét se),

így kontroll nélkül újabb és újabb LDL felvételére kerül sor. A folyamat végre a macrophage sejt megduzzad, plazmájában a nem vízdékony lipidek „zsírcseppekként” kicsapódnak, így hozva létre a habos sejteket. E sejtek lerakódnak a subendothelialis térben (ezáltal jön létre a zsíros csík), majd elveszítve mozgáskéességüket, idővel nekrotizálva pusztulnak. Meg kell jegyezzük, hogy a magas LDL koncentráció növeli az oxyLDL mennyiségét is, így közvetett módon befolyásolja az atherosclerosis kialakulását és súlyosságát (vagyis másodlagos kórok, így önmagában nem elégséges feltétele az atherosclerosis kialakulásának). Az oxyLDL kemotaktikus hatása nem csak a macrophage mozgását irányítja, hanem hatására a tunica media felől a simaizomsejtek is megindulnak a károsodás helyére, melyek a már ott lévő thrombocytaból származó növekedési faktorok hatására fibroblasttá dedifferenciálódnak és kötőszöveti rostok képzésébe kezdenek. Így jön létre a habos sejtek körüli fibrotikus sapka vagy párna. Amennyiben ez a folyamat jelentős mennyiségű kötőszövet képződésével jár, kompenzációs mechanizmusként stabilizálni képes az atheromas plakkot (stabil plakk), amennyiben ez nem kielégítő, a plakk zsírtartalma nagyobb marad, instabil plakkról beszélünk, mely a szövődmények szempontjából lényegesen fenyegetőbb. A plakk-képződés utolsó lépése az atheroscleroticus plakk létrejötte. Ekkor a keringésből származó plazmafehérjék (oszteokalcin, oszteopontin) kalciumot kötnek meg (meszesedik), mely lerakódva a plakkban, jelentősen csökkenti az elasztikus erek rugalmasságát.

#### *10.1.4.3 Az atherosclerosis következményei, szövődményei*

Az atherosclerosisral összefüggő halálozás a folyamat következményeinek és szövődményeknek tudható be. Ezek döntően két hatás köré csoportosíthatóak: egyrészt a kialakuló atheromas (tehát a még el nem meszesedett) plakk is jelentősen szűkíti a nutriciális artériák lumenét, így a folyamattal érintett zsiger ischaemiaja, illetve ischaemias károsodása észlelhető. Ilyenek lehetnek a koszorúér betegségek közül az angina pectoris, vagy a stroke-ok közül a TIA (ld. megfelelő kórélettani fejezetek), illetve különböző szervek ritkábban előforduló ischaemias károsodása. Teljes érelzáródás esetén infarctus alakul ki, bármely szervről legyen is szó. Ez utóbbi nemcsak a plakk lumenbe domborodása miatt következik be, kialakulásában fontos szerepe van a sérülékeny atheroscleroticus plakk lézióinak. Ezek lehetnek a plakk felszínén észlelhető kifeléelyesedés (ulceratio), mely a kolezteintartalmú sejtek nekrozisának (atheromatosis) következménye, de a rendkívül rigid plakk erőbehatás (például vérnyomás-kiugrás) hatására meghasad (plakk-fissura) vagy megreped (plakk ruptura). Mindhárom folyamat következménye az endothel folytonosságának megszakadása, mely miatt a subendothelialis glikoproteinek az ér lumené felé láthatóvá válnak, mely megindítja a thrombocytá-adhesio folyamatát, így a thrombusképződést. Ez viszonylag rövid

időn belül totális érelzáródást eredményezhet. E folyamat az akut myocardialis infarctus kialakulásának leggyakoribb oka (1. típusú AMI, ld. megfelelő kórélettani fejezet).

## 10.2 A vénák betegségei

A vénák betegségei közül – klinikai jelentősége miatt – a thrombosisokkal foglalkozunk behatóbban.

### 10.2.1 Felületes és mélyvénás thrombosis

A vénák lumene több tényezőnek köszönhetően kedvez a thromboembóliás kórfolyamatoknak, ugyanis:

- A vénás rendszerben a nyomás alacsony (alacsony nyomású rendszernek is nevezzük épp emiatt)
- A keringés a vénákban a kisebb nyomásgrádiens következtében lassú.
- A vénabillentyűk szűkítik a vénák egyes szakaszait, így az áramlás többször válik turbulenssé.

Mindezek miatt mind a felszíni, mind a mélyvénák esetében gyakran találkozunk thrombosisos folyamattal. Fontos megjegyezni, hogy a vénás oldalon embolizáció nem fordul elő, hiszen a keringés irányába haladva az erek folyamatosan tágulnak, így a tovasodródo embólus elakadása anatómiai okból kifolyólag nem lehetséges.

A felszíni vénás thrombosis (phlebothrombosis superficialis) leginkább esztétikai zavart okoz (ezt nevezi a köznyelv, helytelenül „visszeresség”-nek), azonban, különösen az elhanyagolt esetekben, a vénás elfolyás akadályoztatása miatt az alsó végtag nehéznek érzése, valamint akár kifejezett fájdalom is jelentkezik panaszként. A felszíni vénák thrombosisa súlyos szövődményt nem eredményez, ugyanis közvetlen elfolyást a nagyvénák irányába nem biztosít: szűk perforans ágakon keresztül vezet a vénás vért a mélyvénákba, így a thrombosisból esetlegesen leszakadó thromboembolus nem tud továbbjutni e perforans ágakon. Kivételt az alsó végtag combhajlat közeli felületes vénás thrombosisai jelentik, ezek ugyanis a hiatus saphenuson keresztül közvetlenül a vena femoralisban jutnak, így az út a proximális irányba szabad előttük (ezeket az eseteket épp ezért klinikailag mélyvénás thrombózisnak tekintjük).

A mélyvénás thrombosis (phlebothrombosis profunda) a korábban említett etiológiai tényezők mellett, gyakori a Virchow triász harmadik elemének, az érfalgyulladásnak (illetve sérülésnek) a jelenléte (ekkor beszélünk thrombophebitis profunda-ról), mely thrombocytá adhesiót, majd aktivációt eredményez. A triász másik két tényezője (emlékeztetőül): a véráramlási viszonyok megváltozása: mely során a lamináris áramlás turbulenssé válik

(például vénabillentyű), továbbá lelassul (stasis), emellett a fokozott alvadékonyság: vagyis a thrombophilia és hypercoagulabilitás. Jellemzően az alsó végtagon jelentkezik, de a felső végtag mélyvénáiban is előfordul. Az érintett végtag a vénás elfolyási akadály, valamint a megnövekvő vénás nyomás miatt ödémásan duzzadt, a bőr feszes, fényes, meleg tapintatú és hyperaemias. A kollaterális vénák tágulnak, a mélyvénák lefutása mentén a beteg fájdalmat jelez. Egyes szerzők karakterisztikusnak tartják, azonban valójában csekély diagnosztikus értékű jel a Homans tünet pozitívítása, mely az érintett alsó végtagon a láb dorsalflexiójakor jelentkező vádli-tájéki fájdalommal nyilvánul meg. Álpozitívítás rendkívül gyakori. A mélyvénás thrombosis a vénás thromboembolia szindróma részfolyamata, akárcsak a legveszélyesebb szövődményének tartott pulmonalis embólia. Ez abban az esetben jön létre, amennyiben hibás betegpozicionálás vagy szakszerűtlen mozgatás (vagy a beteg mozgásának megengedése) miatt a thrombusból thromboembolus szakad le, majd indul el a keringéssel. Szűkebb lument a pulmonalis artériákban talál majd, így ott fog elakadva embolisatiót eredményezni. A helyes betegpozicionálás: a beteg teljes nyugalomba helyezése, a mozgás megtiltása, valamint az érintett végtag megemlése a helyes testhelyzet, ekkor ugyanis az esetlegesen leszakadó embólus nem a tüdő irányába, hanem disztálisan, a láb felé halad majd (akárcsak a pezsgőben a buborék). A diagnózis klinikai becslésére alkalmas pontrendszer (Wells score) alkalmas arra is, hogy az elsődleges és másodlagos kórokokat áttekintsük (10-8. ábra).

Rosszindulatú daganat kezelése az elmúlt 6 hónapban, vagy jelenleg	+1
Alsó végtagi gyengeség, bénulás	+1
Legalább 3 napig tartó ágyhoz kötöttség az elmúlt 4 hétben vagy nagyobb sebészeti beavatkozás az elmúlt 12 hétben	+1
Mélyvénás rendszer menti érzékenység	+1
Az egész alsó végtag duzzanata	+1
Egyoldali vádli-duzzanat > 3 cm a másik oldalhoz képest	+1
Egyoldali, ujjbenyomatot megtartó oedema	+1
Collaterális felszíni vénatágulat	+1
DVT az anamnesisben	+1
Nagyobb klinikai valószínűségű diagnózis megléte	-2

**≥3 pont: magas kockázat (75%);**  
**1-2 pont: közepes kockázat (17%);**  
**<1 pont: alacsony kockázat (3%).**

10-8. ábra: Mélyvénás thrombosis klinikai rizikóbecslése a Wells score segítségével



## 11 A keringési rendszer kórélettana II. – A keringési elégtelenség

Keringési elégtelenségnek azt a számos etiológiával rendelkező, komplex kórélettani folyamatot nevezzük, melyben a keringési rendszer (úgy mint szív és érrendszer) nem képes a szövetek anyagcsere-folyamatai által igényelt oxigén és tápanyagszükséglet kielégítésére. Ahogy azt látni fogjuk, a folyamat legfeljebb mesterségesen osztható két részre, melyek a klasszikus kórélettani distinkció szerint a centrális és perifériás elégtelenségek. E felosztás során a centrális elégtelenségre szívelégtelenségként, míg a perifériásra sokk-ként hivatkozhatunk. E felosztás azonban erőltetett, hiszen a szív és érrendszer egymással összefüggő, sorosan kapcsolt, így egységes és egységesen szabályozott szervrendszer, melynek elégtelensége ezáltal nem osztható ketté. Kóroki szempontból megkülönböztethetünk primeren a szívizomzat pumpafunkciós elégtelenségére visszavezethető etiológiai tényezőt (melyet szívelégtelenségnek nevezünk), valamint az elsősorban érrendszer által befogadott volument érintő változást (ezeket sokknak nevezzük), de belátjuk azt is, hogy a két folyamat szorosan összefügg egymással, sőt egymásban folytatódhat is.

### 11.1 A szívizom pumpafunkciójának kórtani jellemzése

#### 11.1.1 A szív pumpafunkciójának elégtelensége: a szívelégtelenség

A szívelégtelenség az a komplex, neurohumoralis aktivációval kísért állapot, amikor a szívizomzat munkája, a *kellő vénás visszaáramlás* mellett, nem képes a szükségletnek megfelelő szöveti perfúziót kielégítő *perctérfogatot* biztosítani. E definíció alapján szívelégtelenséghez vezet a perctérfogat csökkenésén keresztül, figyelembe véve azt, hogy a perctérfogat a löktérfogat (egy összehúzóadás alkalmával a keringésbe juttatott volumen, SV) és a szívfrekvencia (HR) szorzata ( $HR \times SV$ ):

1. A szívfrekvencia csökkenése, tekintettel annak perctérfogatot csökkentő hatására
2. A löktérfogatot csökkentő folyamatok, mivel csökkentik a perctérfogatot ( $\rightarrow$  szisztolés szívelégtelenség)
3. A végszisztolés térfogatot növelő tényezők, mivel gátolja a vénás visszaáramlást ( $\rightarrow$  diasztolés szívelégtelenség)

Annak érdekében, hogy a fenti következményekhez vezető folyamatokat azonosíthassuk, röviden át kell tekinteni a szív mechanikai működését, valamint az egyes körülmények arra

gyakorolt hatásait. Ennek leginkább célravezető módja a kamrai (gyakorlatban a bal kamrát választva modellül) nyomás és térfogat koordináta rendszerben ábrázolt szívciklus (úgynevezett Frank-Starling vagy nyomás-térfogat diagram) tanulmányozása.

### 11.1.2 Nyomás és térfogatviszonyok a szívben

Az izomrostok, aktív működésük során, kétféle módon képesek összehúzódásra:

- **Izometriás összehúzódás** során: az izomrost hossza nem változik, így az energia teljes mértékben a rostfeszülés növekedésére fordítódik. Képzeljük el, amikor a fejlett izomzatunkkal büszkélkedve mutatjuk bicepszünket (*musculus biceps brachii*). Könyökízületben hajlított felső végtaggal gondoskodunk arról az izom hossza ne, csak a feszülése nőhessen (izometriás kontrakció), így egy egérhez (*mus musculus*<sup>1</sup>) hasonlóvá válik.
- **Izotóniás összehúzódás**: mely során a kontrakció energiája teljes egészében a rost rövidüléséhez használandó fel, így a feszülés állandó mértékű marad.

Ezzel ellentétben a bal kamra izomzata esetén:

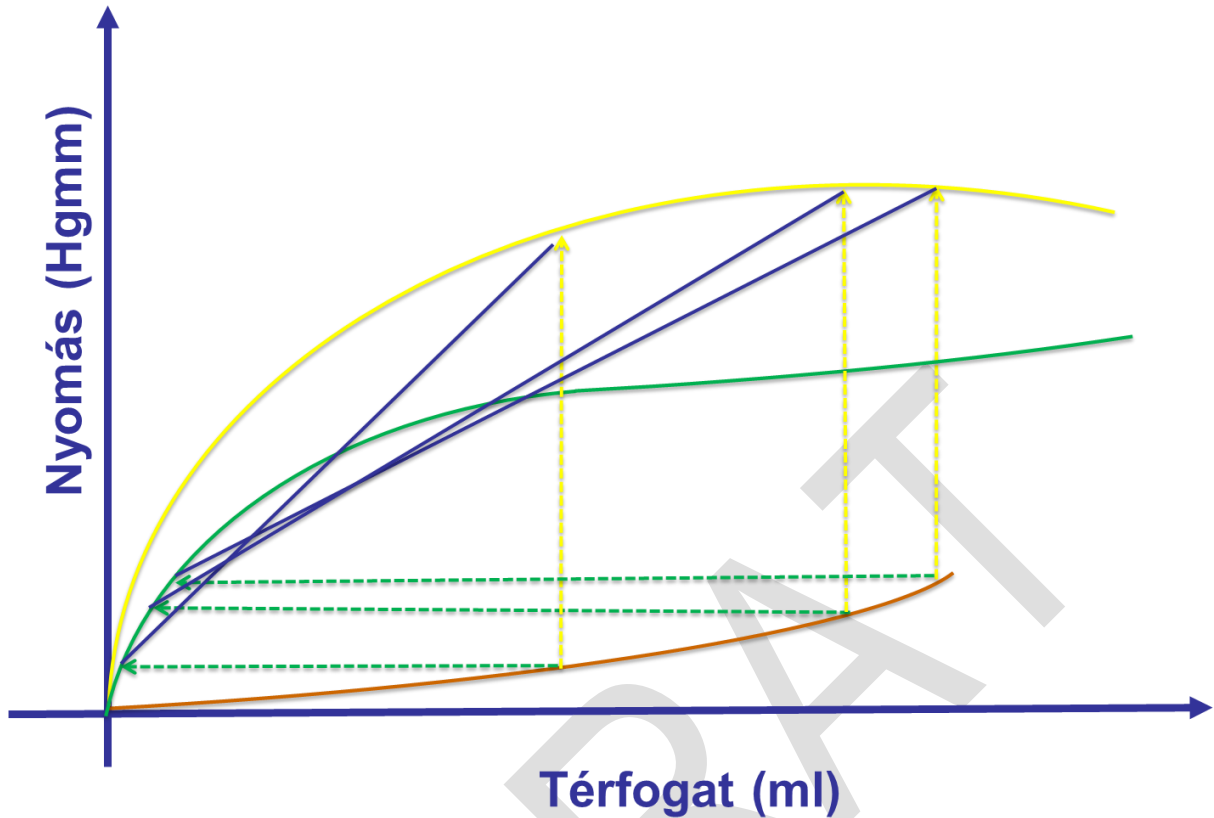
- **Izovolumetriás összehúzódás** történik akkor, amikor valamennyi szíjadék zárt állapotban van (szisztolé elején).
- **Auxotóniás kontrakció**: az aortabillentyű megnyílását követően a vér a kamrából az aortába jut, csökken így a kamrai térfogat. A kamrából kiáramló vér elfolyása nem akadálytalan: az aorta tágulása megakadályozza a folyamatos vérelfolyást, növelve ugyanakkor a bal kamrai nyomást. Az ekkor végbemenő összehúzódást, amikor is a kamrai térfogat csökkenését nyomásnövekedés is kíséri, nevezzük auxotóniának.
- **Izotóniás összehúzódás** nem zajlik: nyitott szíjadékok esetén sem szabad teljesen a kiáramlás, mivel az aorta szélkazan funkciójának köszönhetően az ellenállást képez, így a nyomás (tónus) is változik. Emellett a semilunaris billentyűk kiáramlási akadályt is jelentenek. Mindössze kísérleti körülmények között, az aortáról leválasztott, izolált myocardium ingerlésével kivitelezhető.

### 11.1.3 A balkamrai nyomás-térfogat görbe

Most vizsgáljuk meg, hogyan változik a szívciklus alatt a bal kamrában uralkodó nyomás, illetve a kamra térfogata. Ennek, valamint az egyes kórfolyamatokban bekövetkező nemkívánatos változások ábrázolásának legalkalmasabb eszköze a munkadiagram (nyomás-térfogat görbe – Otto Frank, 1898).

---

<sup>1</sup> Innen ered az izom (*musculus*) elnevezése, valamint a köznyelv által gyakran használt muszkli kifejezés.



11-1. ábra: a munkadiagram segédgörbéi. Barna: nyugalmi nyújtási görbe, zöld: izotóniás maximumok görbéje, sárga: izovolumetriás maximumok görbéje, kék: auxotóniás görbéje.

Izolált szíven első lépésként vizsgáljuk a különböző töltőtérfogatok hatására kialakuló falfeszülést. A különböző térfogaton történő méréseket ábrázoló görbét nyugalmi nyújtási görbének nevezzük (11-1. ábra, barna görbe), eközben ugyanis aktív izomműködés nincs. Ezt a görbét izovolumetriás minimumok görbéjének is tekinthetjük, egyes szerzők így is hivatkoznak rá. A görbe emelkedő jellege nem meglepő: ahogy növeljük a töltőtérfogatot, úgy nő a falfeszülés<sup>2</sup>.

A feltöltött kamrát ezután ingereljük, miközben:

1. Megakadályozzuk a térfogatváltozást (zárjuk a szájadékokat). Ekkor az adott térfogaton, annak változása nélkül elérhető maximális nyomásnövekedés értékét tudjuk mérni. Az e pontokat tartalmazó görbe így az **izovolumetriás maximumok görbéjét** (11-1. ábra, sárga görbéje) jelöli ki.
2. Megakadályozzuk a nyomásváltozást, teljesen szabad térfogatcsökkenést lehetővé téve (azaz ellenállás nélkül, a „szabadba” és nem a jelentős ellenállással bíró keringésbe

<sup>2</sup> Akárcsak egy nylonzacskó esetében: minél többet pakolunk bele, annál nagyobb a füle leszakadásának esélye.



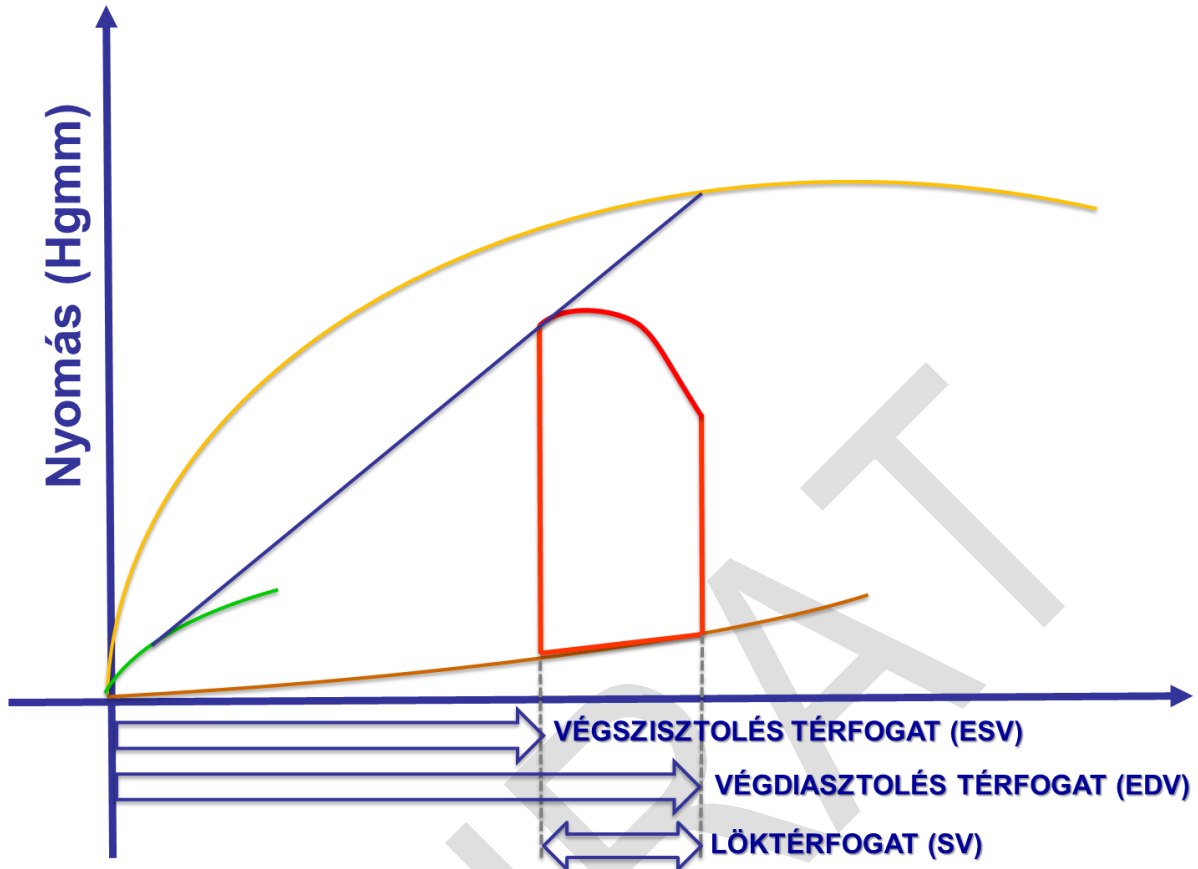
nyomás. Eddig az időpontig (11-2. ábra D pontja) a térfogat nem, csak a nyomás változhat, így **izovolumetriás kontrakció** zajlik (11-2. ábra ①-③ közötti, pirossal jelölt szakasz).

Az aortabillentyű megnyílását követően a kamrai térfogat csökken, miközben a zajló kamrai kontrakció következtében a nyomás (az aorta szélkázán funkciójának köszönhetően) növekszik (**auxotóniás kontrakció** időszaka, 11-2. ábra, ③-R pontjai között). Az ábrán R-el jelölt időpontban a kamrai szisztolét a relaxáció (diasztolé) időszaka váltja fel, melyet további térfogatcsökkenés és nyomáscsökkenés kísér (**auxotóniás relaxáció**, 11-2. ábra, R-④ pontjai között) mindaddig, míg az aortában a kamránál alacsonyabb a nyomás.

Amikor a legmagasabb aortanyomás (szisztolés vérnyomásérték) meghaladja a kamrai nyomást, az aortabillentyű bezáródik, így a további kamrai térfogatváltozás nem lehetséges (11-2. ábra, ④ pontja, melyet a szisztolés vérnyomáshoz tartozó auxotóniás metszéspont jelöl ki).

Megkezdődik tehát az izovolumetriás relaxáció időszaka (11-2. ábra, ④-⑤ közötti szakasza), mely során tehát a térfogat nem változik, de a bal kamrai nyomás rohamosan csökken. Az ekkor mérhető térfogat a **végszisztolés térfogat**.

A bal kamrai nyomás addig csökken, míg a bal pitvar nyomása meg nem haladja, ekkor ugyanis megnyílik a mitrális (bicuspidalis) billentyű, és a pitvarból a kamrába áramló vér a következő kamrai akcióhoz előtölti a kamra üregét, miközben a kamrai feszülés (nyomás) a nyugalmi nyújtási görbének megfelelően változik (11-2. ábra, ⑤-① közötti időszaka, **a kamrai telődés időtartama**).



11-3. ábra: A nyomásdiagram segítségével meghatározható kamrai térfogatok.

A nyomásdiagram felhasználásával a kórtani szempontból fontos kamrai térfogatok is modellezhetőek (11-3. ábra), úgymint:

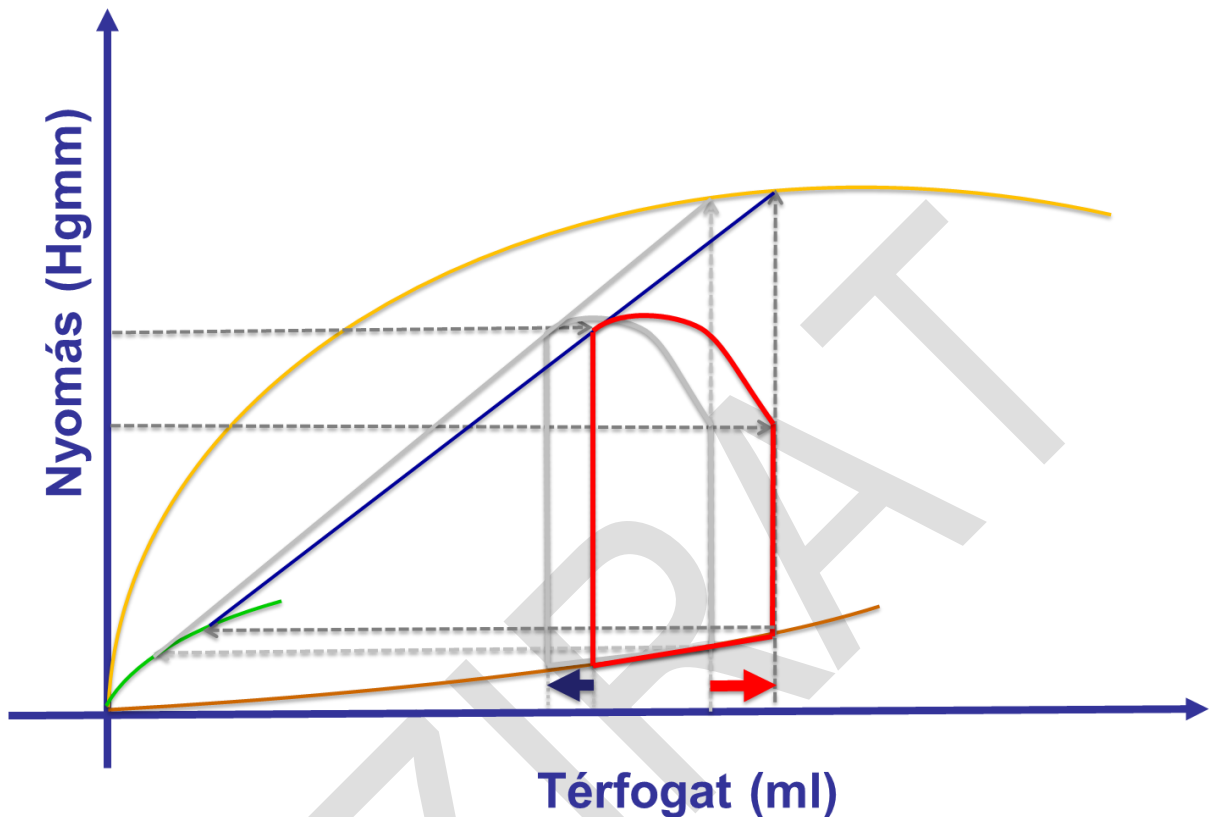
- A **végdiasztolés térfogat**: mely a bal kamrai töltőtérfigatot jelenti,
- a **löktérfogat**: mely az egy kamrai összehúzódás során kilökött vérmennyiség, továbbá
- a **végszisztolés térfogat**, mely a szisztolé végén a kamrában maradó vérmennyiséggel egyenlő.

További származtatott mennyiség az úgynevezett **ejekciós frakció (EF)**, mely megmutatja, hogy egy kamrai akció alkalmával a végdiasztolés térfogat mekkora aránya ürül a nagyvérkörbe ( $EF = SV/EDV$ ).

### 11.1.3.1 A preload

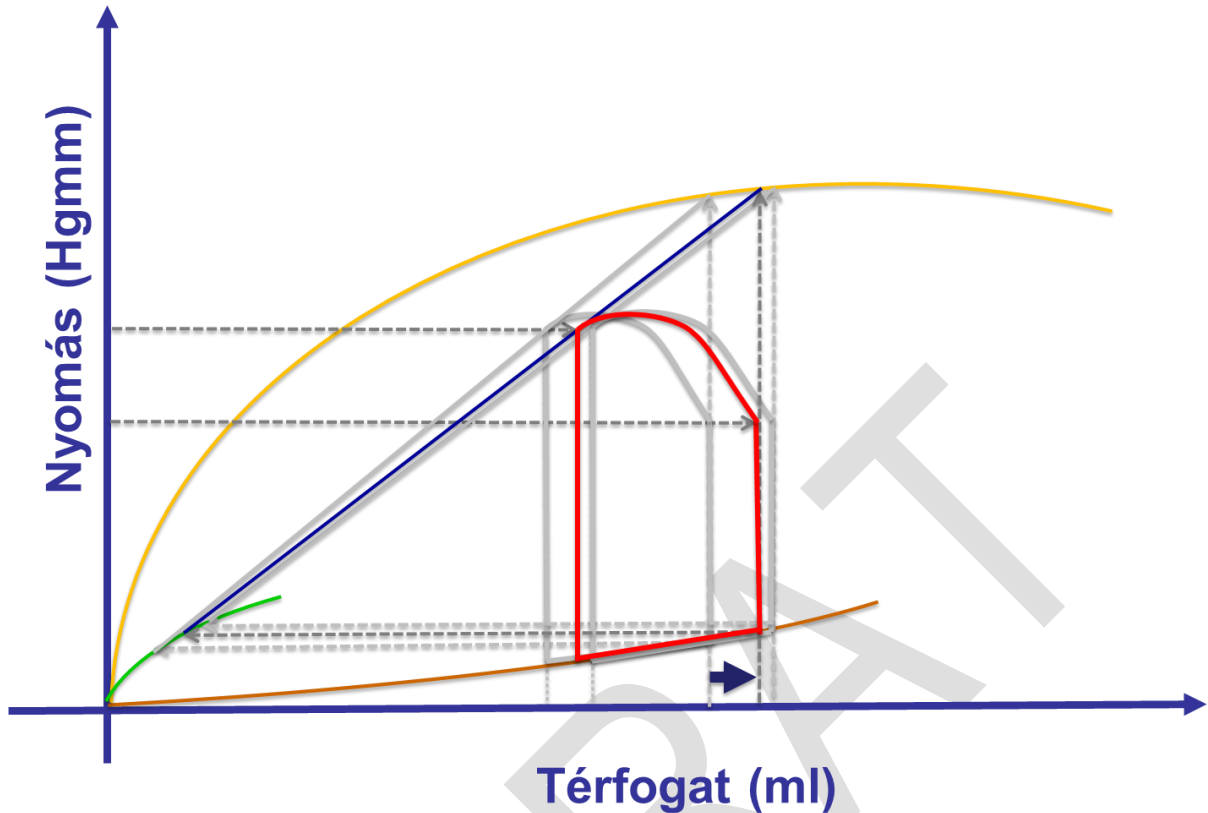
A szívizom végdiasztolés rost hosszúságát meghatározó tényezők összességét preloadnak (előterhelés) nevezzük. Ne feledjük, hogy a kis- és nagyvérkör egymással sorba kapcsolt rendszerek. Ennek megfelelően a nagyvérkörből a jobb pitvarba (majd onnan a kamrába) visszaáramló töltőtérfigat előbb-utóbb a bal kamrában is előterhelés-növekedést eredményez. A rost hosszúságát leginkább a pitvari térfogat, illetve ezen keresztül a vénás töltőnyomás (jobb pitvar esetén a centrális vénás, bal pitvar esetében a pulmonális vénás nyomások)

határozza meg. Amennyiben a visszaáramló vér mennyisége nő, diasztolé alatt fokozódik a kamrába áramló vérmennyiség, így a szisztolé előtti rosthosszúság, azaz a preload. A következőkben e növekedés, bal kamrára kifejtett hatását vizsgáljuk meg.



11-4. ábra: A preload emelkedés (piros nyíl) hatása a bal kamra munkadiagramjára, mely jobbra tolódva kiszélesedik, vagyis megnövekedett löktérfogat (SV) mellett emelkedett végszisztolés térfogattal jár.

Ahogy az a fenti ábrán látható, fokozott vénás visszaáramlás esetén megnő (11-4. ábra, piros nyíl) a szisztolé előtti kamrai térfogat (végdiasztolés térfogat). Ezzel megváltozik a szisztolé kiindulópontja, mely az auxotóniás görbe (kék egyenes) meredekségének csökkenését eredményezi. Ahogy azt a 11-4. ábra mutatja, ennek hatására a diagram kiszélesedik, vagyis a löktérfogat növekedésével emelkedik a kilökött vér mennyisége, ugyanakkor jobbra is tolódik, mely a végszisztolés térfogat emelkedését (kék nyíl) jelzi. Ez a térfogattöbblet a következő összehúzódás preload-ját növeli (11-5. ábra, kék nyíl), mely a löktérfogat és a végszisztolés volumen további növekedéséhez vezet. Ez a folyamat mindaddig zajlik, míg a kamra a teljes előterhelést fokozó volumentöbblettől meg nem szabadul (11-5. ábra).

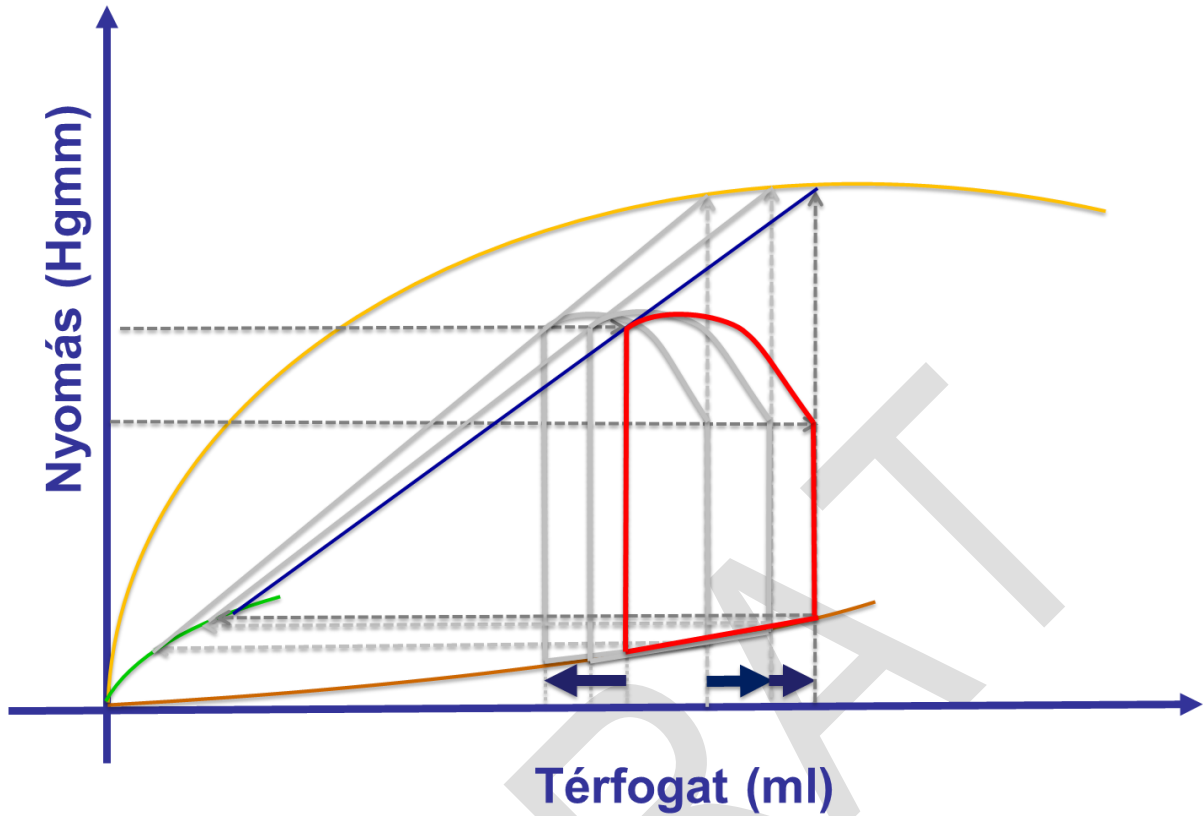


11-5. ábra: A preload növekedésének továbbgyűrűző hatása: a végszisztolés térfogattöbblet a következő ciklusban preload-növekedést jelent (kék nyíl), mely azonban kisebb, mint az előző kamrai akció során (vagyis degresszív jellegű növekedésnek lehetünk tanúi). A folyamat addig tart, míg a diagram a teljes térfogattöbbletet ki nem üríti, így vissza nem tér a nyugalmi helyzetbe.

E továbbgyűrűző hatás felelős az egyszeri volumentöbblet, löktérfogat növekedésével kompenzált kiürítésére. Ahogy arról az 11-5. ábra tanúskodik, a további ciklusokban az előterhelés növekmény (kék nyíl) egyre csökken, vagyis degresszív jellegű növekedést figyelhetünk meg, mely során a munkadiagram fokozatosan visszatér a nyugalmi helyzetébe.

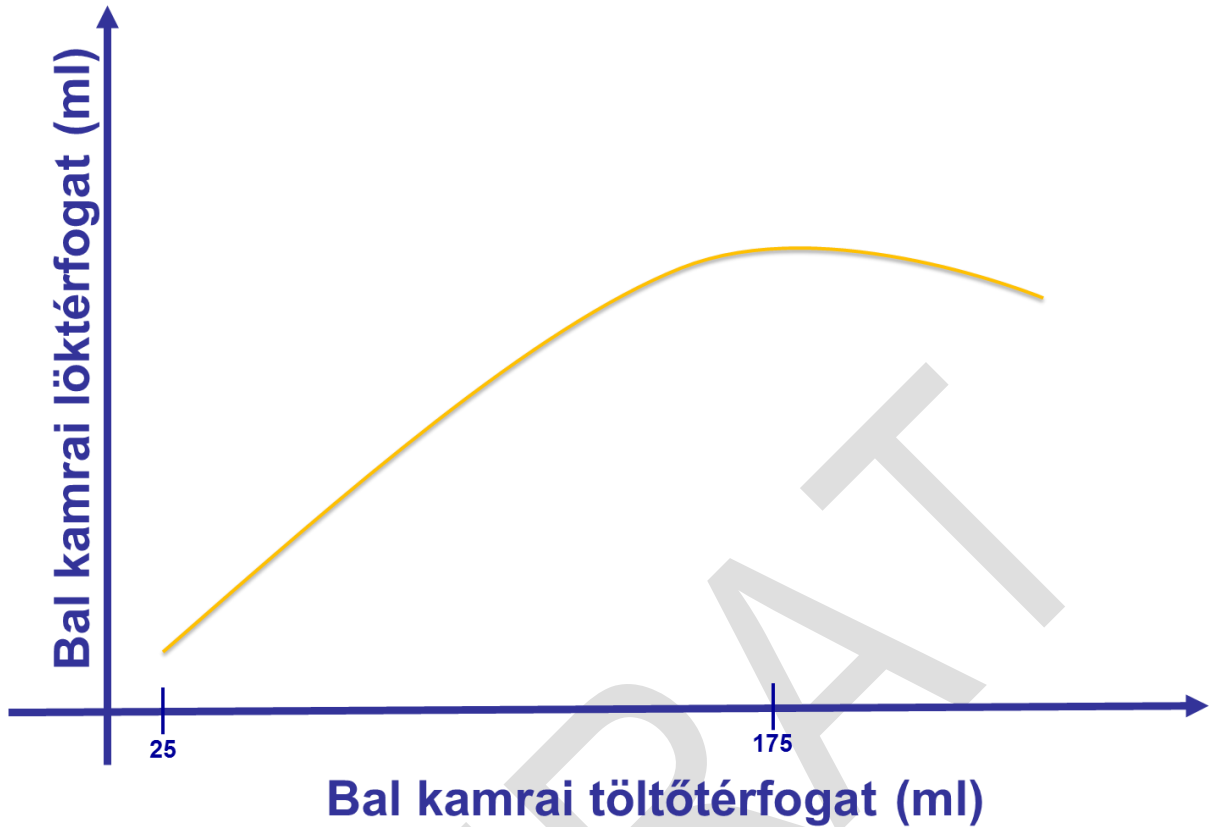
Fontos azonban hangsúlyozni, hogy ez csak átmeneti preload növekedés esetén érvényesül így, amennyiben a visszaáramló volumen tartósan emelkedve növeli a bal kamra töltőtérfogatát, a diagram folyamatosan jobbra tolódik, így a volumentöbblet kumulálódik (11-6. ábra).





11-6. ábra: A tartós preload növekedés kumulálódó hatása: a diagram folyamatosan jobbra tolódik (a jobb oldali jobbra mutató kék nyíl által jelölt volumentöbblet a folyamatosan meglévő preload-többletet növeli), fokozatosan növelve így a végszisztolés térfogatot.

Ezt azért is szükséges külön hangsúlyozni, mivel ahogy az az izovolumetriás maximumok görbéjén (sárga görbe) látható, bizonyos végdiasztolés térfogat felett nem nő tovább, sőt ellenkezőleg, csökken az ejekciós nyomás, mely a volumentöbblet kiürülése ellen hat. Jobban érthető e folyamat, ha a bal kamrai löktérfogatot a töltőnyomás függvényében ábrázolva vizsgáljuk a preload hatását (11-7. ábra).



11-7. ábra: A bal kamrai löktérfogat változása a bal kamrai töltőnyomás függvényében. Megfigyelhető, hogy mintegy 175 ml kamrai töltőtérfogat (végdiasztolés nyomás) mellett a löktérfogat nem nő tovább, sőt épp ellenkezőleg, csökken.

A bal kamrai teljesítményt, mely a löktérfogatot meghatározza, az izomrostokban kialakuló aktin-miozin hidak száma határozza meg. Kis rosthosszúság mellett az aktint tartalmazó vékony filamentumok részben átfedik egymást, így a maximális izomerőnél kisebb kontrakció érhető el. Amikor valamennyi miozin-kötőhely miozinféjet köt az aktinon, maximális izomerőt (így löktérfogatot) észlelhetünk. Tovább növelve a nyugalmi rosthosszúságot (vagyis a preloadot), csökken a lehetséges aktin-miozin hidak száma, egyre több kötőhely marad üresen, egyre több miozinféj található a H (vékony filamentumot nem tartalmazó) zónában.

A fentiek alapján túl hosszan fennálló vagy túlzott mértékű preload-növekedés esetén a munkadiagram oly mértékben jobbra tolódik, hogy az izovolumetriás kontrakció ellenében hatva nem növeli, hanem csökkenti a löktérfogatot (az auxotóniás görbe meredekségének emelkedése miatt).

Amennyiben a preloadot meghatározó tényezőket vesszük számba, a következő hatások ismertetése szükséges:

1. Vénás visszaáramlás

- Vénatágasság: a vénák, különösen a postcapilláris kapacitások<sup>3</sup> tágassága meghatározza a befogadóképességüket. Venokonstriktio fokozza, míg a venodilatáció csökkenti a vénás visszaáramlást (emellett természetesen megnövelve a lumenben elhelyezkedő vérmennyiséget).
- Testhelyzet: a vénás rendszerben uralkodó alacsony nyomás miatt a gravitáció mértéke nagy befolyással bír. Vízszintes testhelyzet növeli, míg függőleges testhelyzet mellett a gravitáció a vénás visszaáramlás ellen hatva, csökkenti a (jobb) kamrai telődést (preloadot).
- Harántcsíkolt izompumpa: az alacsony vénás nyomásviszonyok és nyomásgradiens (ti. a posztkapilláris venulák és a jobb pitvar között) miatt a visszaáramlás hajtóerői különös jelentőséggel bírnak. Ezek között szerepel az ún. vis a laterale<sup>4</sup>, vagyis az oldalról ható erő, úgymint a harántcsíkolt izompumpa, a környezeti nyomásnövekedés (például hasprés). Ezek következtében a harántcsíkolt izomaktivitás (izommunka) fokozódása emeli, míg az inaktivitás csökkenti a vénás visszaáramlást a jobb pitvarba. Mivel azonban a kis- és nagyvérkör egymással sorba kapcsolt rendszerek, ezzel együtt az általunk vizsgált bal kamrai töltőtér fogat is.
- Keringő effektív volumen: egyrészt a vénás visszaáramlásának fokozásán keresztül, mint vis a parte interiore (ld. lábjegyzet), másfelől önmagában a volumenterhelés is növeli a kamrai töltőtér fogatot, míg a volumenhiány a töltőfunkció ellenében hat.
- Intrathoracalis nyomás: a mellkasi szívóhatás a nagyvérköri vénás visszaáramlást fokozza (vis a fronte), így belégzéskor fokozódik, kilégzéskor csökken az. **Ugyancsak figyelembe kell venni, hogy a beteg lélegeztetésekor (PPV<sup>5</sup>) a legalább belégzésben (de gyakran a teljes légzési ciklus alatt,**

---

<sup>3</sup> A kapacitások hasonlóak a nylonzacskóhoz: üres állapotban, összefekvő falukkal kis helyet foglalnak el, üregük gyakorlatilag üres. Vásárláskor azonban gyorsan „tágíthatóak”, üregébe nagy mennyiségű áru fér, melynek a falfeszülés mellett a pénztárcánk tartalma szab csak határt.

<sup>4</sup> Emellett beszélhetünk vis a tergo (hátról ható erők, azaz a kamrai szisztolés pumpaereje által kifejtett tolóhatás), és vis a parte interiore (vagyis a belülről ható erők, azaz a vénákban található vérmennyiség), továbbá vis a fronte (előlről ható erő, mely a pitvari szívóhatást, az intrathoracalis nyomást, az érelenállást és a vér viszkozitását jellemzi) hajtóerőkről.

<sup>5</sup> PPV: pozitív nyomású lélegeztetés

**mint PEEP<sup>6</sup>) pozitív intrathoracalis nyomás létrehozásával egyszer s mind a vénás visszaáramlás ellenébe hatunk!**

- Intrapericardialis nyomás: a pitvari szívóhatás (mint vis a fronte) jelentősen hozzájárul a vénás visszaáramláshoz. Pericardialis tamponade esetén így csökken a kamrai töltőfunkció.

## 2. Pitvari töltőfunkció

- Pitvari szisztolé megléte és minősége: a pitvarok elektromos tevékenysége elengedhetetlen feltétele a mechanikai funkció következtében létrejövő pitvari összehúzódásnak. Amennyiben pitvari kontrakció (pitvari szisztolé) nem jön létre, az jelentősen csökkenti a kamrák telődését a pitvarok felől. Így például pitvarfibrillációban (AF) csökkent kamrai telődéssel kell számolnunk.
- Pitvari kontrakció időzítése: önmagában a pitvari szisztolé megléte még nem garantálja a kielégítő kamratelődést, annak a megfelelő időpontban, a kamrai szisztolával összehangolva szabályos ritmust követve, végül megfelelő időtartamban kell, hogy történjen. Így például retrograd ingerületvezetés esetében hiába jön létre pitvari akció, az e kritériumok egyikét sem elégíti ki, így csökkenti a kamrai telődést.
  - Megfelelő időben: egyes kóros folyamatokban (pl. LGL, I° AV-blokk esetén) a pitvari szisztolé nem megfelelő időpontban keletkezik (túl korán vagy túl későn), így nem képes a teljes pitvari térfogatot a kamrákba üríteni.
  - Szabályos ritmusban: az időzítés fontos tényezője a pitvari és kamrai elektromos (illetve következményes mechanikai) ritmusainak összehangoltsága. Így AV disszociáció (például III° AV-blokkban) esetén jelentős töltőfunkció romlással kell számolnunk, mivel a pitvari és kamrai tevékenység összehangolatlanul, egymástól független módon zajlik.

---

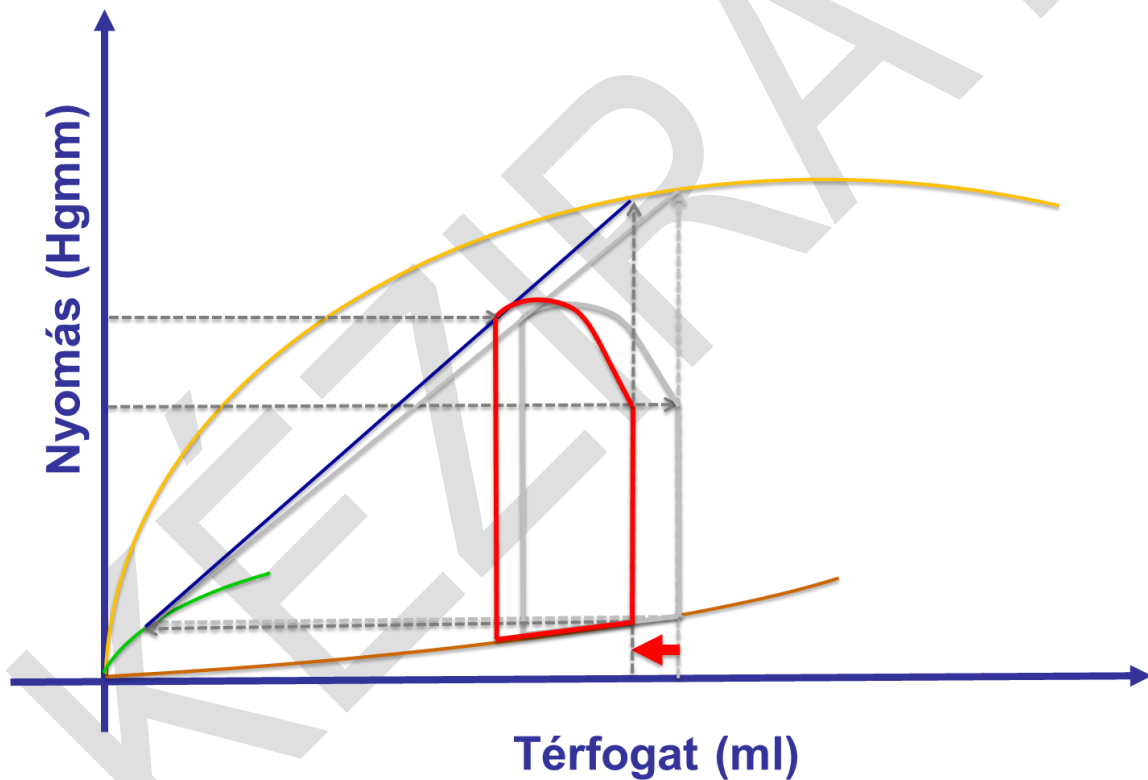
<sup>6</sup> PEEP: Pozitív végkilégzési nyomás fenntartásával történő lélegeztetés, mely során a teljes légzési ciklus alatt pozitív légúti nyomást tartunk fenn.

- Megfelelő időtartam: a fentiekén túl a megfelelő pitvari töltőfunkció a kellő ideig tartó pitvari szisztolét feltételezi, így annak rövidülése (pl. tachycardia esetén) rontja e funkciót.



A betegellátás során, különösen akut szívelégtelen beteg esetében, gyakran csökkentjük az előterhelést gyógyszeres úton. Érdemes tehát megvizsgálni, ez milyen hatással van a nyomásdiagramra.

Ahogy a következő (8. ábra) ábrán látható, amikor a vénás pangás csökkentése céljából csökkentjük a preloadot (például diureticumok alkalmazásával), fel kell készülnünk arra, hogy a pangást eredményező végszisztolés térfogat jótekonny hatású csökkentése mellett (hiszen a görbe balra tolódott), löktérfogat (így perctérfogat) csökkenést (a diagram elkeskenyedik), így a szöveti perfúzió csökkentésével kedvezőtlen hatást is eredményezünk.



11-8. ábra: A preload csökkenésének hatása

Összefoglalva megállapítható tehát, hogy a preload a legfontosabb azonnali kompenzációt lehetővé tevő élettani szabályozó mechanizmus, melyet számos tényező mellett gyógyszeresen is befolyásolunk. A kompenzáló hatása azonban csak akkor egyértelműen előnyös, ha az átmeneti preload növekedés következménye, mely nem jelentős mértékű, továbbá a miokardium a fiziológiás térfogatviszonyok mellett működik. Tartós preload növekedés – mint láttuk – a munkadiagram folyamatos jobbra tolásával a löktérfogat

csökkenését eredményezi, akárcsak a tartósan magas kamrai térfogat mellett jelentkező volumenterhelés (például dilatatív cardiomiopátiában). Ez végső soron a kamra (és ezáltal a pitvar) mögötti területeken a vér feltódulását eredményezve pangásos szívelégtelenség formájában jelentkezik.

A preload (gyógyszeres) csökkentése egyben a löktérfogat csökkenését is eredményezi, mely kihatással lehet a szöveti perfúzióra, ezáltal oxigenizációra.

### 11.1.3.2 Az afterload

A kamrai kontrakció és a vér kamrai ejekciója ellenében ható tényezők összességét afterloadnak (utóterhelés) nevezzük. A kamrai ejekció jellemzésére szolgál az ejekciós frakció, mely (ahogy azt korábban láttuk, 86. oldal) megmutatja, hogy egy kamrai akció alkalmával a végdiasztolés térfogat mekkora aránya ürül a nagyvérkörbe ( $EF=SV/EDV$ ). Fiziológias értéke  $EF=0,55-0,76$  (55%-76%). Fő meghatározó tényezői:

- Aorta impedancia: vagyis az az ellenállás, mellyel szemben a kamra a pumpafunkcióját ellátja. Ez az aortafal szélkazan funkcióját biztosító rugalmassága (elasztikus jellemzője) mellett a vér viszkozitásától és a szisztémás érellenállástól (SVR: szisztémás vaszkuláris rezisztencia) függ. Ez utóbbi a következő képletek jellemzik:

$$SVR_{\text{nagyvérkör}} = \frac{([\text{artériás középnyomás}] - [\text{jobb pitvari nyomás}]) \times 80}{[\text{perctérfogat}]}$$

$$PVR = SVR_{\text{kisvérkör}} = \frac{([\text{a. pulm. középnyomás}] - [\text{bal pitvari nyomás}]) \times 80}{[\text{perctérfogat}]}$$

Ahol: SVR: Szisztémás vaszkuláris rezisztencia

PVR: Pulmonális vaszkuláris rezisztencia

Az artériás középnyomás az artériákban átlagosan uralkodó nyomásértéket jelenti, mely ezáltal a szisztolés és diasztolés vérnyomásértékek idő szerint súlyozott átlaga, figyelembe véve azt a tény, hogy a diasztolé általában a szisztolénál kétszer hosszabb ideig tart nem más, mint:  $1/3 \times \text{szisztolés vérnyomás} + 2/3 \times \text{diasztolés vérnyomás}$ .

- Kamrai falfeszülés: melyet a következő közelítő<sup>7</sup> képlet (Laplace összefüggés) alapján:

$$\text{Falfeszülés} = \frac{[\text{kamrai nyomás}] \times [\text{kamra sugara}]}{2 \times [\text{kamrafal vastagsága}]}$$

a kamra üregének sugara, a kamrában uralkodó nyomás és a kamrafal vastagsága határoz meg.

A fenti összefüggés rávilágít arra, hogy az afterload növekedése által emelkedett kamrai nyomás (nyomásterhelés) kompenzációja elsősorban a kamrafal vastagságának növelésével, vagyis hipertrófiával történik (így nem változik érdemben a falfeszülés). A kompenzáció azonban nem korlátlan, tartósan fennálló nyomásterhelés a kamraüreg kitágulásához (dilatációhoz) vezet.

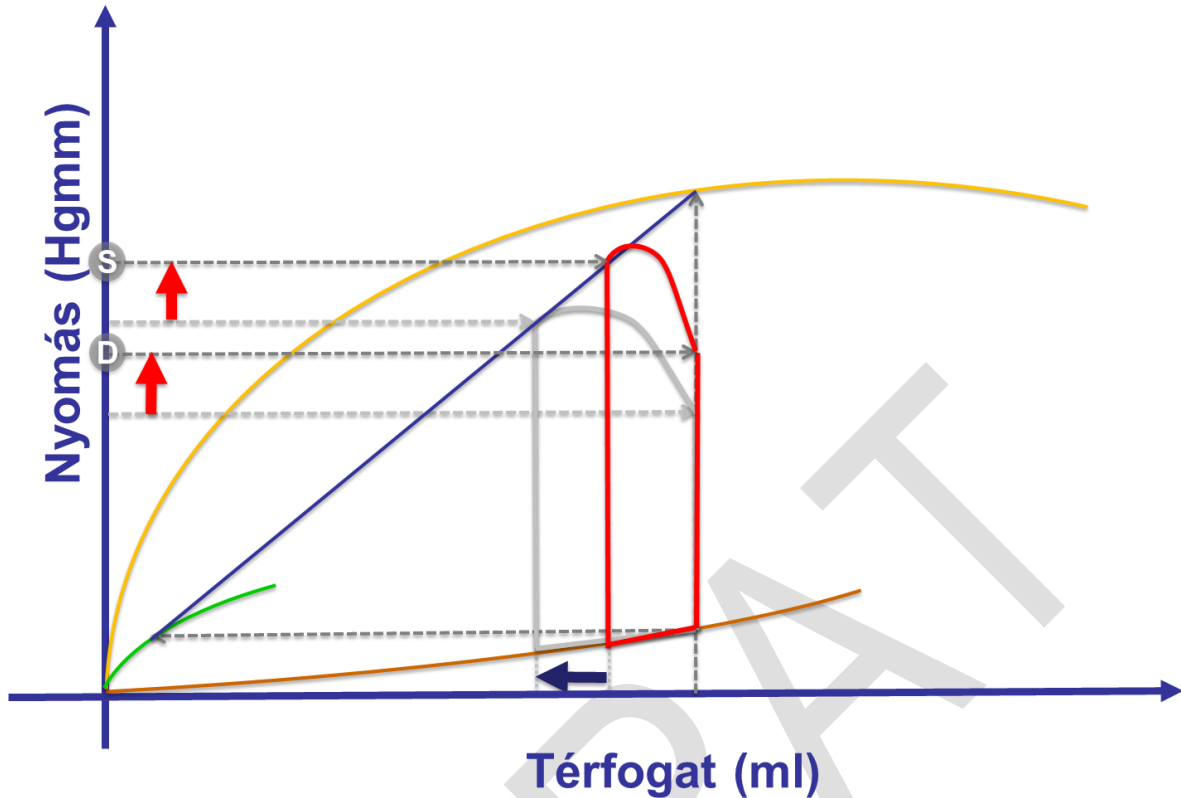
- Preload: meglepő módon a preload is befolyásolja az afterloadot, azonban nem közvetlenül, hanem közvetett módon, mivel változása kihat a kamrai nyomásra és a kamra sugarára is (ld. Laplace összefüggés).

A preload emelkedése ugyanis **volumenterhelésként** a rosthosszúságot növelve (Starling mechanizmus) elvékonyítja a kamrafal izomrétegét, ezáltal növeli az üreg sugarát. Ez (a Laplace összefüggés alapján) a falfeszülés emelkedéséhez vezet, mely azonban nem kompenzálható. Ha mindezek mellett figyelembe vesszük a korábban ismertetett tényt, miszerint a preload növekedésének kompenzációjakor a végszisztolés térfogat is emelkedik, mely növeli a kamrai nyomást, beláthatjuk a volumenterhelés gyorsan szívelégtelenséghez vezet.

A következőkben a nyomás-térfogat görbén vizsgáljuk meg a leggyakoribb afterloadot növelő hatást, vagyis a szisztémás vaszkuláris ellenállás, pontosabban az artériás vérnyomás emelkedésének hatását.

---

<sup>7</sup> A közelítés annak köszönhető, hogy a Laplace összefüggés gömb esetében érvényes, mely feltételnek a kamra ürege (a bal kamra esetén különösen) még a legnagyobb jóindulat mellett sem felel meg.



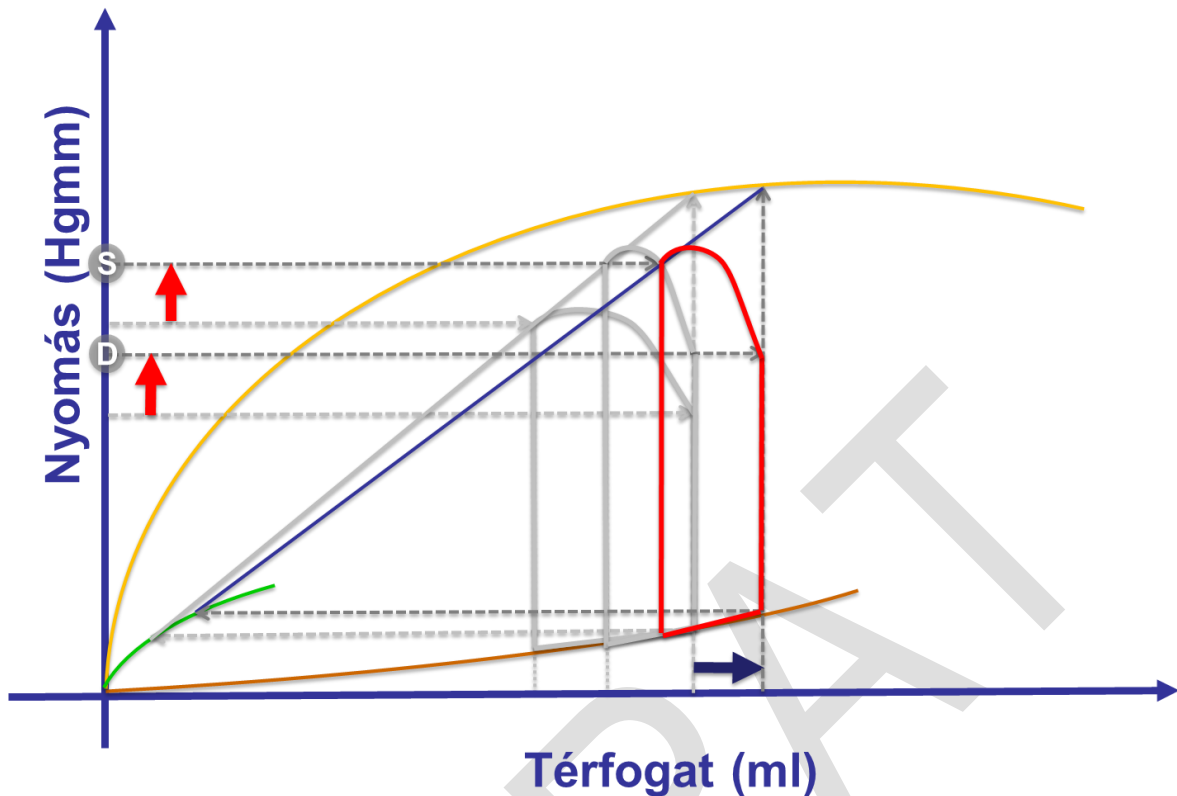
11-9. ábra: Az afterload növekedésének hatása a munkadiagramra. A szisztémás vérnyomás emelkedett értékeit jelölik az S (szisztolés) és D (diasztolés) pontok. Ahogy az látható, emelkedett afterload a munkadiagramot keskenyíti, végül a végszisztolés térfogat megnő.

Ahogy az a fenti ábrán látható, emelkedett szisztolés és diasztolés vérnyomás esetén a következő változások tapasztalhatóak:

- A diasztolés vérnyomás emelkedésének következtében később nyílik meg az aortabillentyű, így hosszabb ideig tart az izovolumetriás kontrakció.
- Ezzel szemben, a szisztolés vérnyomás emelkedése miatt az auxotóniás kontrakció és relaxáció rövidebb ideig zajlik.
- Mindezek eredőjeként a löktérfogat csökken (a görbe elkeskenyedik), miközben a végszisztolés térfogat nő. Mindkét hatás a szív mechanikai teljesítménye ellen hat.

Ahogy azt a preload vizsgálatánál láttuk, a végszisztolés térfogattöbbletmény (11-9. ábra, kék nyíl) a következő ciklusban preload-többletként jelentkezve fejt ki hatását. Ez az afterload esetében sincs másként, így a következő ciklusban a következő ábrán jelzett változás zajlik (11-10. ábra).





11-10. ábra: Az afterload növekedésének következtében észlelhető preload-többlet (kék nyíl) kompenzációja.

Ahogy az látható, és reményeink szerint nem okoz csalódást az Olvasónak, az utóterhelés növekedése, végső soron a munkadiagramot jobbra tolja és elkeskenyíti, így a löktérfogat csökkenését eredményezi úgy, hogy mind a végdiasztolés, mind a végszisztolés térfogat emelkedik.

Összefoglalva megállapítható tehát, hogy az afterload emelkedését nem képes a szívizomzat hatékonyan kompenzálni, az előbb-utóbb, különösen extrém esetben szívelégtelenség kialakulásához vezet. Másfelől közelítve az is látható, hogy az afterload (kompenzatórikus vagy gyógyszeres) csökkentésével, a löktérfogat emelkedésén, a végszisztolés térfogat csökkenésén keresztül hatékonyan növelhető a szívizomzat teljesítménye!

A fentiek tükrében különösen fontos megvizsgálni azon tényezőket, melyek az afterloadot befolyásolhatják:

1. **Aorta-impedancia**<sup>8</sup>: az aortában uralkodó nyomás a kamrai ejekció ellenébe ható legfőbb akadály, így az afterload legfontosabb tényezője. Az ellenállás

- Aortafal rugalmassága (elasztikus tulajdonsága): a kamrából a vér kiáramlása ciklikus ritmicitást mutat, ugyanakkor a szövetek folyamatos perfúzió igényét csak többé-kevésbé egyenlettel véráramlással lehet biztosítani. Ezt hivatott szolgálni az aorta rugalmassága, mely szisztolé alatt tágulva, majd diasztolé során – rugalmasságánál fogva – visszaszűkülve képes mintegy pufferelni az egyenetlen kamrai ejekciót, folyamatos elfolyást biztosítva a nagyvérkör irányába. Ezt a funkciót nevezzük szélkazan funkciónak, melyet az aorta rugalmas tágulékonyasága (elaszticitása) biztosít. E funkció legfőbb ellensége az atherosclerosis, mely során e rugalmasság, így a szélkazan pufferfunkció is elvész, jelentősen csökkentve ezáltal az elaszticitást, növelve így az aorta impedanciát, végső soron az afterloadot. Kifejlődött elváltozást kezelni nem tudunk, különösen a sürgősségi ellátás keretében, így leginkább a megelőzése a fő szerep. Jelentősége az akut gyógyászatban abban áll, hogy együttható tényezőként rontja a szívelégtelenséget, mégpedig egy gyógyszeresen nehezen befolyásolható tényezőként.
- Szisztémás vaszkuláris rezisztencia: a szisztémás (és pulmonális) érellenállás (SVR és PVR) növekedése növeli az aorta-impedanciát, ezáltal az afterloadot. Több tényező változása befolyásolja értékét, melyek a 94. oldalon közölt képlet alapján a következők:
  - Artériás középnyomás (perifériás vaszkuláris rezisztencia): az erek (döntően a prekapilláris arteriolák, azaz a rezisztenciaerek) izomtónusa befolyásolja a bennük áramló véroszlopra kifejtett nyomásukat. Ez alapján az érösszehúzódás (arteriola-constrictio) növeli, míg az arteriola-dilatatio csökkenti az artériás középnyomást, így az impedancián keresztül az afterloadot.
  - Pitvari nyomás: emelkedése csökkenti az artériás és vénás oldal közti nyomásgrádienszt (ld. 94. oldali képlet), így csökkenti az SVR-t és az afterloadot, növeli ugyanakkor a preloadot.

---

<sup>8</sup> Az impedancia általánosságban a váltakozó áramlások ellenállását jelenti. Leggyakrabban, mint váltóáramú elektromos ellenállás használjuk.

- Perctérfogat: a nevezőben helyet foglaló perctérfogat növekedése csökkenti, míg csökkenése emeli az impedanciát és az afterloadot.
  - Vér viszkozitása: az érpályában áramló vér sűrűségi (viszkozitási) tulajdonságai nagymértékben befolyásolja az impedanciát<sup>9</sup>. Minél sűrűbb az áramló vér (haemoconcentratio), annál nagyobb annak ellenállása. A viszkozitás jelentős mértékben csökkenthető haemodilúcióval, vagyis intravénás folyadékbevitellel, amennyiben a bevitt volumen tartósabban az érpályában marad<sup>10</sup>. Ezzel nem csak az impedanciát csökkentjük, hanem a mikrocirkulációt, így a szöveti perfúzió javítása is lehetséges.
2. **Kamrai falfeszülés:** ahogy az sejthető, a kamrai szisztolé közben a falfeszülés, a vérmennyiség ürülése következtében fokozatosan csökken (hiszen a kamra sugara is csökken). Azon tényezők, melyek e csökkenés ellenébe hatnak, vagy gátolják azt, az afterload emelkedését fogják eredményezni. Ezek a következők:
- Kamrai nyomás: a kamraüregben uralkodó nyomás, a Laplace összefüggés alapján is (95. oldal) egyenesen arányos a falfeszüléssel, így minden, kamrai nyomást növelő tényező egyben a falfeszülést és az afterloadot is növeli. Ennek egyik leggyakoribb oka a kamraürülési akadály, mely a falfeszülés mellett a kiáramlási ellenálláshoz (impedancia) is hozzájárul. Ilyen tényezők többek között az aortabillentyű szűkülete (stenosis valvulae aortae), vagy az aszimmetrikus hipertrófiával járó HOCM (hipertrófiás obstruktív kardiomiopátia).
  - Kamra sugara: a kamra sugarával egyenes arányosságot mutató falfeszülés ismeretében nem meglepő, hogy a kamra átmérőjének növekedésével járó dilatáció (dilatatív kardiomiopátia, DCM), akár csak az ugyanazt eredményező preload növekedés, a kamrai falfeszülést, így az afterload növekedését eredményezik.
  - Kamra falvastagsága: a kamra falvastagsága fordítottan arányos a falfeszüléssel. Ennek következtében a DCM-ben, az átmérő növekedése

---

<sup>9</sup> Ahogyan a méz is nehezebben folyik a víznél.

<sup>10</sup> Nem elég tehát krisztalloid oldatok bevétele, melyek volumenhatása csak kismértékű és átmeneti, hanem kolloid oldatok adása (például a részben kolloid tulajdonságú 6%-os HES oldat) szükséges. A jelentős térfogatnövelő oldatokat (volumen-expanderek) tartjuk fenn a sokktalanításhoz!

mellett észlelhető falvastagság csökkenés (elvékonyodás) tovább növeli a falfeszülést.

A szívelégtelenség egyik kompenzációját jelentő kamrai hipertrófia, a kamrafal megvastagodása miatt ugyanakkor csökkenti a feszülést, így az afterloadot is, alkalmassá téve ezáltal a szívizomzat teljesítményének fokozásához<sup>11</sup>.

3. **Preload:** maga a preload is növelni képes az afterloadot, amennyiben a kamra sugarának és nyomásának emelésén keresztül növelni képes a kamrai falfeszülést. Ez a jelenség különösen jelentős mértékű preload növekedés esetében figyelhető meg.

### 11.1.3.3 A kontraktilitás

Ahogy azt korábban láttuk, a preload és afterload befolyásolja a szívizom összehúzódásának erejét. A szívizomzat preload és afterload változásaitól független összehúzódó képességét kontraktilitásnak nevezzük. E fogalom tehát magában foglalja az állandó elő- és utóterhelés mellett működő miokardium izomerejét befolyásoló valamennyi további tényezőt! Egyes szerzők inotrópiának nevezik, azonban a kontraktilitás (a kontrakcióra utalva) jobban kifejezi a fogalom tartalmát.

A kontraktilitást fokozó folyamatok:

1. **Intracellularis  $[Ca^{++}]$  emelkedése:** a kontraktilitás legfontosabb meghatározója az intracelluláris kalcium koncentrációja<sup>12</sup>. E kation kötődése a troponin-C alegységhez (TnC), a tropomiozinhoz troponin-T (TnT) alegységével kötött fehérje konformációjának megváltozását eredményezi, így a troponin-I (TnI) alegység nem gátolja tovább az aktin és miozin filamentumok kapcsolódását, így létrejöhet az izomösszehúzódás. Minél magasabb a  $[Ca^{++}]_{IC}$ , annál kifejezettebb izomösszehúzódás észlelhető. Érdemes tehát számba venni, hogy honnan származhat az intracelluláris kalcium.
  - Extracellularis térből: a neuro-muscularis kapcsolódás alkalmával kétféle úton juthat kalcium a sejten belüli térbe.

---

<sup>11</sup> Számos tényező, így például a megnövekedett izommennyiség fokozott oxigénigénye e kompenzáció hatásának csökkenését eredményezi, árnyalva ezáltal az idilli képet.

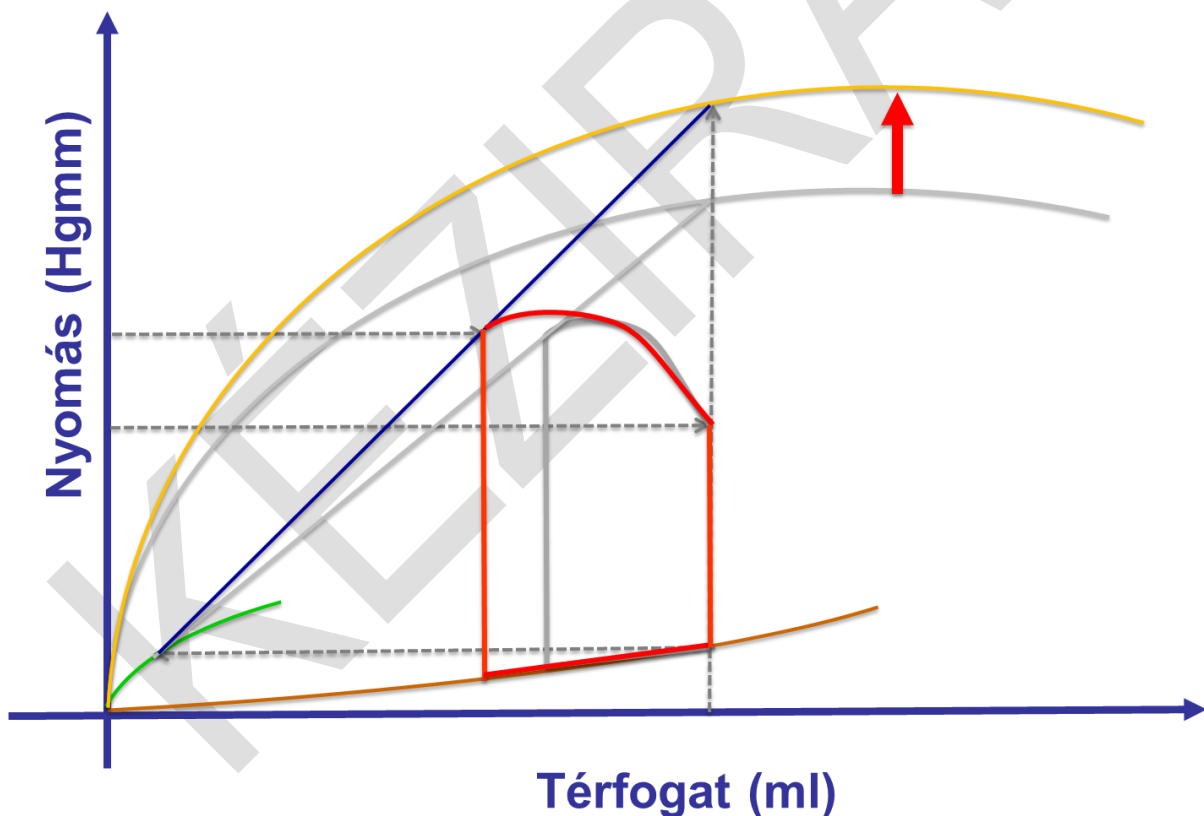
<sup>12</sup> Az ionkoncentrációk alapján igazolható ez az állítás: az extracelluláris tér  $[Ca^{++}] = 2-3 \text{ mM}$ , a sarcoplasmic reticulum  $[Ca^{++}] = 500 \text{ } \mu\text{M}$ , az intracelluláris koncentráció szisztolé alatt  $[Ca^{++}] = 1 \text{ } \mu\text{M}$ , míg diasztolében  $[Ca^{++}] = 0,1 \text{ } \mu\text{M}$ .

- Egyrészt a sarcolemmalis feszültségfüggő kalcium-csatornákon keresztül (LTCC: L-típusú  $\text{Ca}^{++}$ -csatorna, 11-16. ábra, 109. oldal), melyeket a sejtmembránt elérő depolarizációs elektromos potenciál nyit meg, másfelől
  - a döntően  $\beta 1$  adrenoceptorok mediált, cAMP által aktivált  $\text{Ca}^{++}$  csatornákon keresztül (11-16. ábra). E csatornák, a klinikai megfigyelések szerint szívelégtelenségben down-regulálódnak, mely a kontraktilitás csökkenésén keresztül etiológiai tényezőt jelent.
- Intracellularis térből a sarcoplasmikus reticulum (sER)-ből: természetesen a sejten belüli térből is, a kalcium depozícióért felelős kompartmentből, kétféle úton:
- akciós potenciál hatására megnyíló, feszültségfüggő csatornákon keresztül a T- és L-tubulusok területén (RyR: Ryanodine calcium-induced calcium release, 11-16. ábra),
  - kisebb mértékben az  $\text{IP}_3$  mediálta receptorok ( $\alpha 1$  adrenoceptor, angiotensin II receptor, endothelin) hatására nyíló csatornákon keresztül. Szívelégtelenségben e csatornák up-regulációja figyelhető meg, mintegy felerősítését jelölve a kompenzációban résztvevő humorális mediátorok hatásának.
2. **Extracellularis (serum)  $[\text{Ca}^{++}]$  emelkedése:** a megnövekedett koncentrációgrádiens fokozódó kalcium influxot eredményez (pl. hyperparathyreosis, dialysis esetén).
  3. **Szívfrekvencia:** nem extrém tachycardia esetén fokozott kontraktilitás észlelhető (Bowditch jelenség vagy Treppe fenomén: a  $3\text{Na}^+-2\text{K}^+-\text{ATPase}$  nem képes ellensúlyozni a  $\text{Na}^+$  beáramlást, mely akadályozza a  $3\text{Na}^+-\text{Ca}^{++}$  antiporter (105. oldal valamint 11-16. ábra, 109. oldal) működését, emelkedett intracelluláris  $[\text{Ca}^{++}]$ -t eredményezve).
  4. **Kompenzációs pausa:** kompenzációs pausa alatt a fokozott  $\text{Ca}^{++}$  felszabadulás növeli a kontraktilitást.
  5. **Fokozott afterload:** eddig pontosan nem tisztázott mechanizmussal fokozott kontraktilitást eredményez (Anrep effektus).
  6. **Foszfodiészteráz inhibitorok:** a cAMP eliminációjában szerepet játszó enzim gátlói elhúzódo cAMP mediálta hatást eredményeznek, így fokozzák a  $\text{Ca}^{++}$  beáramlást. Ugyancsak cAMP mediált hatásmechanizmus miatt észlelhető a kávéivást (koffein) és a theophyllin alkalmazását kísérő szívdobogásérzés is.

7. **Digitalis:** hasonlóan a Bowditch jelenséghez, a szívglükózid gátolja a  $3\text{Na}^+-2\text{K}^+$ -ATPase működését, így az  $[\text{Na}^+]_{\text{IC}}$  emelkedése miatt akadályozza a  $3\text{Na}^+-\text{Ca}^{++}$  antiporter működését, emelkedett intracelluláris  $[\text{Ca}^{++}]$ -t eredményezve fokozza a kontraktilitást (pozitív inotrop szer).
8. **Kalcium szenziterek:** újabb terápiás készítmények, melyek a TnC kalcium iránti affinitását (11-16. ábra), ezáltal az izom-összehúzóds erejét képesek növelni (pl. SIMDAX - levosimendanum).

A kontraktilitást csökkentő folyamatok: egyrészt a biológiailag hasznosítható energia (ATP) csökkenésén (például miokardiális ischaemia esetén), másrészt az ionáramlások (döntően  $\text{Na}^+$  és azt kísérő  $\text{Ca}^{++}$ ) gátlásán keresztül (például acidózis esetén) érvényesülnek.

Az etiológiai tényezők feltárását követően, nézzük meg, hogyan hat a kontraktilitás változása a munkadiagramra (11-11. ábra).



11-11. ábra: A kontraktilitás növekedésének (piros nyíl) hatása a nyomás-térfogat munkadiagramra.

A kontraktilitás fokozódásakor – az eddig tapasztalttól eltérően – az izovolumetriás maximumok görbéje elmozdul: ugyanazon végdiasztolés térfogaton vizsgálva, nagyobb maximális térfogatonövekedés érhető el (hiszen megnőtt a kontrakció ereje), így az izovolumetriás maximumok görbéje (sárga görbe, 11-11. ábra) felfelé mozdul, ahogy azt a

piros nyíl jelzi. Ezzel – ahogy azt már láttuk – az auxotóniás görbe helyzete is megváltozik, meredeksége nő. Ennek következménye jól megfigyelhető a munkadiagramon:

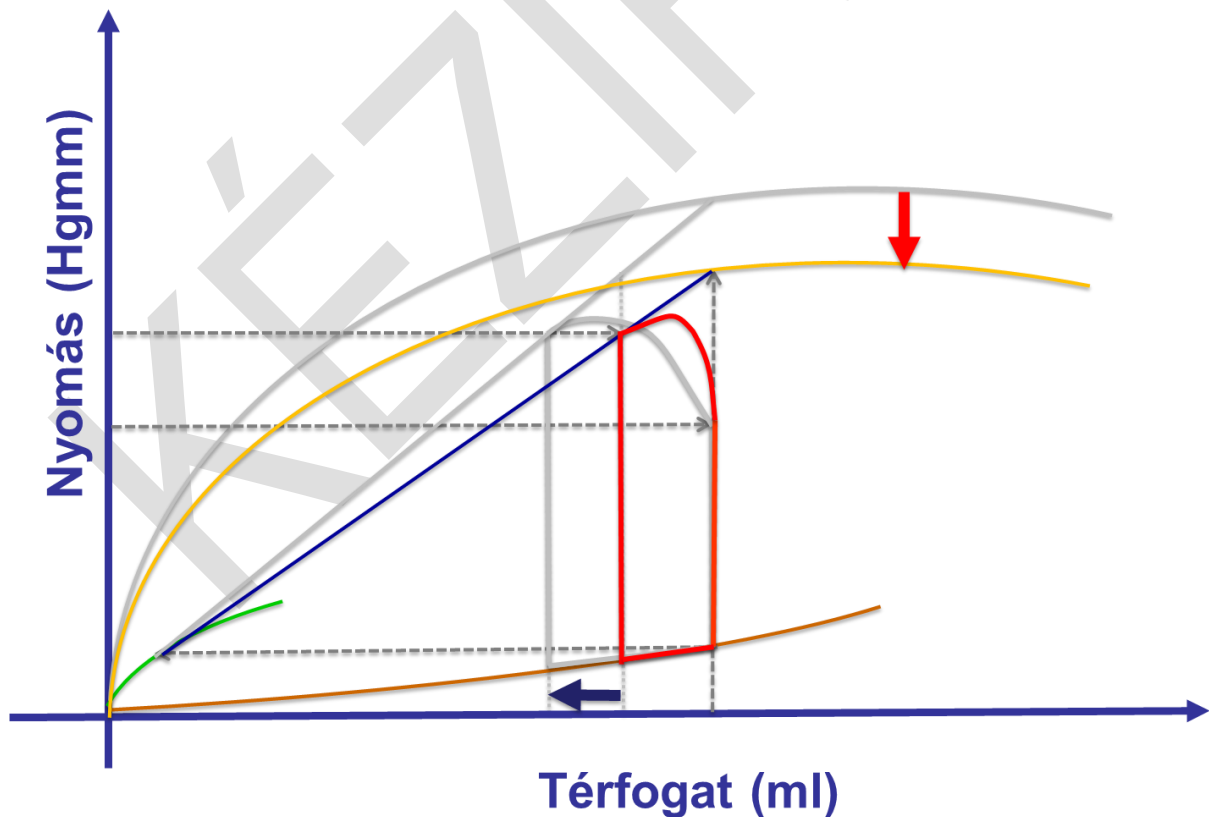
A kontraktilitás növelésével olyan kompenzáció lehetséges, mely során a löktérfogat a végszisztolés térfogat rovására következik be, vagyis nem jár annak növekedésével.

Figyeljük meg (ld. 87. oldal), hogy a preload növekedéséhez kapcsolódó kompenzációs mechanizmus (Frank-Straling) esetén úgy nő a löktérfogat, hogy azt a végszisztolés térfogat növekedése is kíséri, minden korábban említett hátrányával együtt!



Mivel a kontraktilitás fokozásával úgy lehetséges növelni a löktérfogatot, hogy eközben a pangást eredményező végszisztolés térfogat növekedés nem lép fel (épp ellenkezőleg, e térfogat csökken), az orvosi terápia során, szívelégtelenség esetén, gyakran törekszünk a kontraktilitás fokozására pozitív inotróp szerek alkalmazására.

Szívelégtelenséghez vezet a kontraktilitás csökkenése, melynek következményeit a 11-12. ábra munkadiagramja ábrázolja.

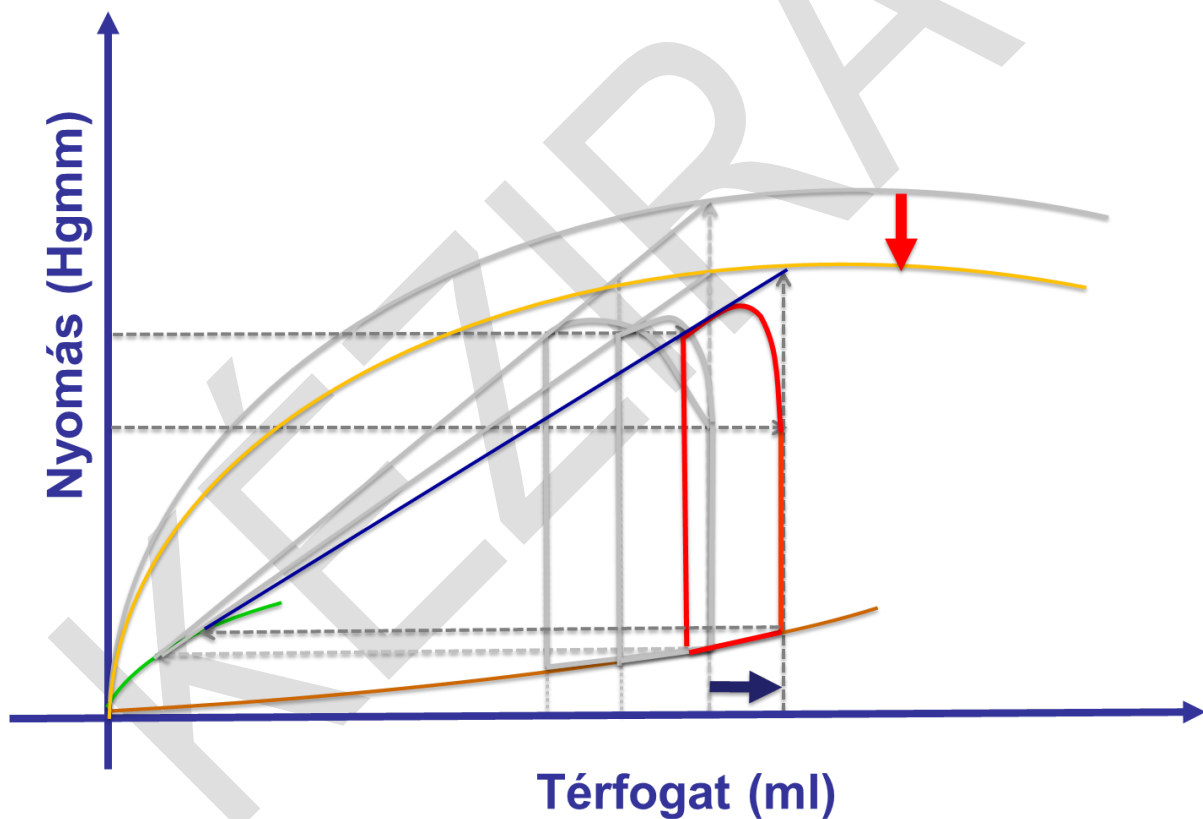


11-12. ábra: A kontraktilitás csökkenésének (piros nyíl) hatása: csökkent perctérfogat, emelkedett végszisztolés térfogat.

A munkadiagramon jól megfigyelhető a kontraktilitás csökkenésének súlyos következménye: az auxotóniás görbe meredekségének csökkenése következtében a löktérfogat csökken, ugyanakkor a végszisztolés térfogat emelkedik.

Figyelembe véve a szisztolé végén többletként kamrában maradó térfogatot, a következő ciklusokban e volumenek, mint preload-többlet szerepelnek (kék nyíl, 11-12. ábra).

A kontraktilitás csökkenésének továbbgyűrűző hatását mutatja a 11-13. ábra. Az előző ciklusban, többletként jelenlévő volumen (kék nyíl), mint preload-többlet fejt ki hatását. A görbe fokozatosan jobbra tolódik, így folyamatos végszisztolés térfogat növekedést eredményez, gyorsan elérve az izovolumetriás maximum-görbe áthajlási (melytől jobbra, a volumenterhelés már izomfeszülés-csökkenéssel jár) pontját. E tényező hozzájárul az ebben az esetben kifejezetten észlelhető progresszióhoz.



11-13. ábra: A kontraktilitás csökkenésének következtében észlelhető preload-többlet (kék nyíl) kompenzációja.

Ahogy láthatjuk, a kontraktilitás csökkenése drámai teljesítményromlást eredményez, így gyorsan szívelégtelenséghez vezet. Ellenkezőleg: a pozitív inotróp hatás hatékonyan képes növelni a miokardium teljesítményét úgy, hogy a löktérfogat növekedését nem kíséri végszisztolés térfogat emelkedés.



#### 11.1.3.4 A lusitropia

Annak ellenére, hogy a kielégítő kamrai kontrakció alapfeltételei a roströvidülést követő megfelelő relaxáció, e fogalmat sajnálatos módon, indokolatlanul mellőzi a szakirodalom. A lusitropia nem más, mint a szívizomzat elernyedési képessége, melyet a diastoles intracavitalis nyomás időegységre vonatkoztatott esése jellemez (egyes szakirodalmak compliance-ként hivatkozzák, azonban e fogalom sokkal inkább passzív tágulékonyság jellemzésére használatos).

Az elernyedési képességet alapjában két mechanizmus befolyásolja:

1. **Ca<sup>++</sup> visszavétel (reuptake):** a depolarizáció során (az extracelluláris térből vagy a szarkoplazmás retikulum üregéből) citoplazmába jutott kalcium eltávolítás illetve visszavétele a raktárat jelentő szarkoplazmatikus retikulumba a repolarizáció (illetve az azt kísérő relaxáció) során döntően befolyásolja a miokardium elernyedési képességét.

A kalcium eltávolításának irányai és transzporterei:

- SER felé: transzportere a SERCA (sarco/endoplasmic reticulum Ca<sup>++</sup>-ATPase, 11-16. ábra), melyet a phospholambane (PLN, 11-16. ábra) defoszforilált állapotában gátol. Amennyiben a cAMP függő protein-kináz (PKA: protein-kináz A) foszforilálja a phospholambane-t, az eltávolodva a SERCA közeléből, nem gátolja tovább a Ca<sup>++</sup> visszavételét.

Ez alapján belátható, hogy a cAMP intracelluláris koncentrációját emelő mechanizmusok fokozzák a Ca<sup>++</sup> sarcoplasmaticus akkumulációt, így gyorsítja a relaxációt (javítják a lusitropiát) és a következő kontrakció esetén a Ca<sup>++</sup> kiáramlást (vagyis a kontraktilitást).

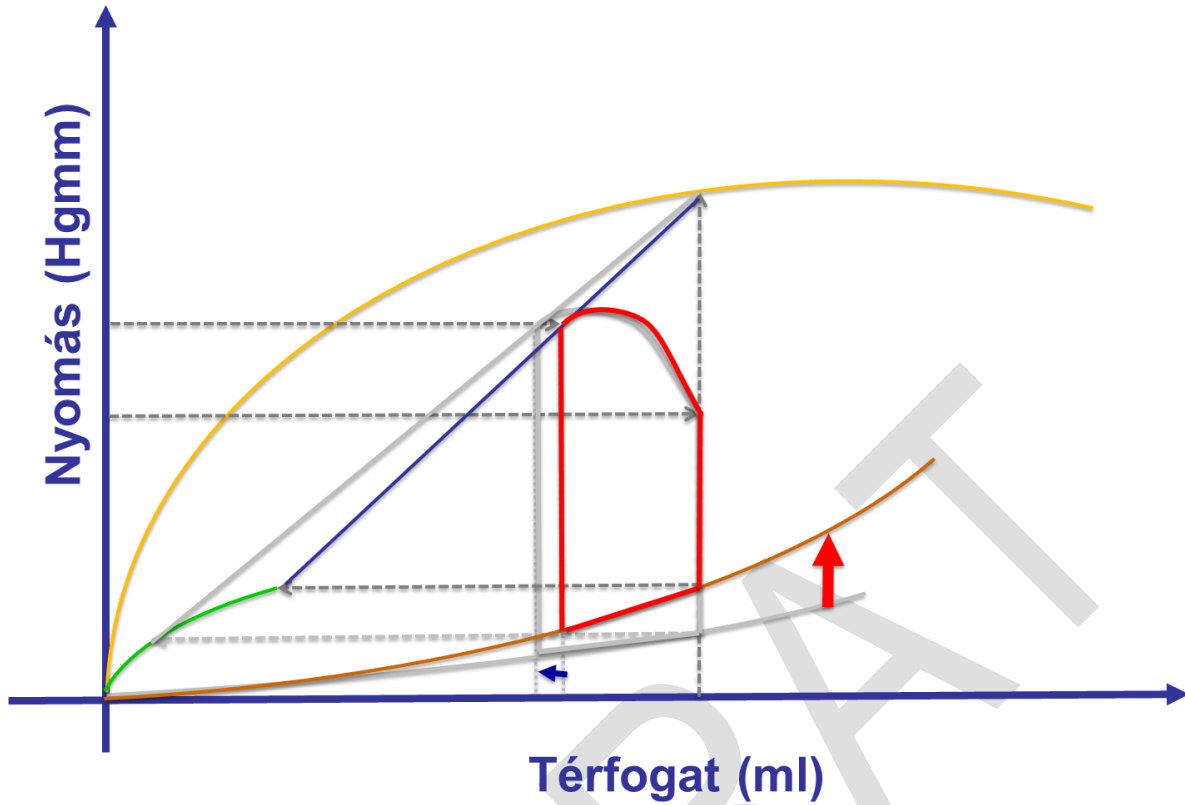
Az is felismerhető, hogy az intracelluláris kalciumszintet emelő mechanizmusok a kontraktilitás növelése mellett a lusitropia csökkenését is eredményezik, így a szívizomzat teljesítménye tekintetében kétirányú következménnyel járnak.

- Extracelluláris tér irányába: kétféle transzportcsatornán keresztül:
  - Na<sup>+</sup>-Ca<sup>++</sup> antiporter: 3 Na<sup>+</sup> beáramlását 1 Ca<sup>++</sup> kiáramlása kíséri. Az intracelluláris térbe került nátriumiont a Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase juttatja az extracelluláris térbe vissza, így ez egy kapcsoltan aktív transzportmechanizmus (11-16. ábra). Ahogy azt korábban láttuk (101. oldal), a Bowditch jelenség és a szívglikozidok e transzportcsatornán keresztül fejtik ki kontraktilitást fokozó következményüket, mely az előbbieket szerint szükségszerűen a lusitropia csökkenésével is jár.

- Sarcolemmalis  $\text{Ca}^{++}$ -ATPase (PMCA: plasmamembrane calcium ATPase, 11-16. ábra), mely aktív transzportfolyamaton keresztül távolítja el az intracelluláris kalciumot.

2. **A miokardium izomtömegének mennyisége:** kamrai hipertrófia esetén, a diasztolé során kamrai relaxációra rendelkezésre álló idő rövid ahhoz, hogy a teljes izomtömeg relaxációja bekövetkezhesen, így ekkor csökken a lusitropia.

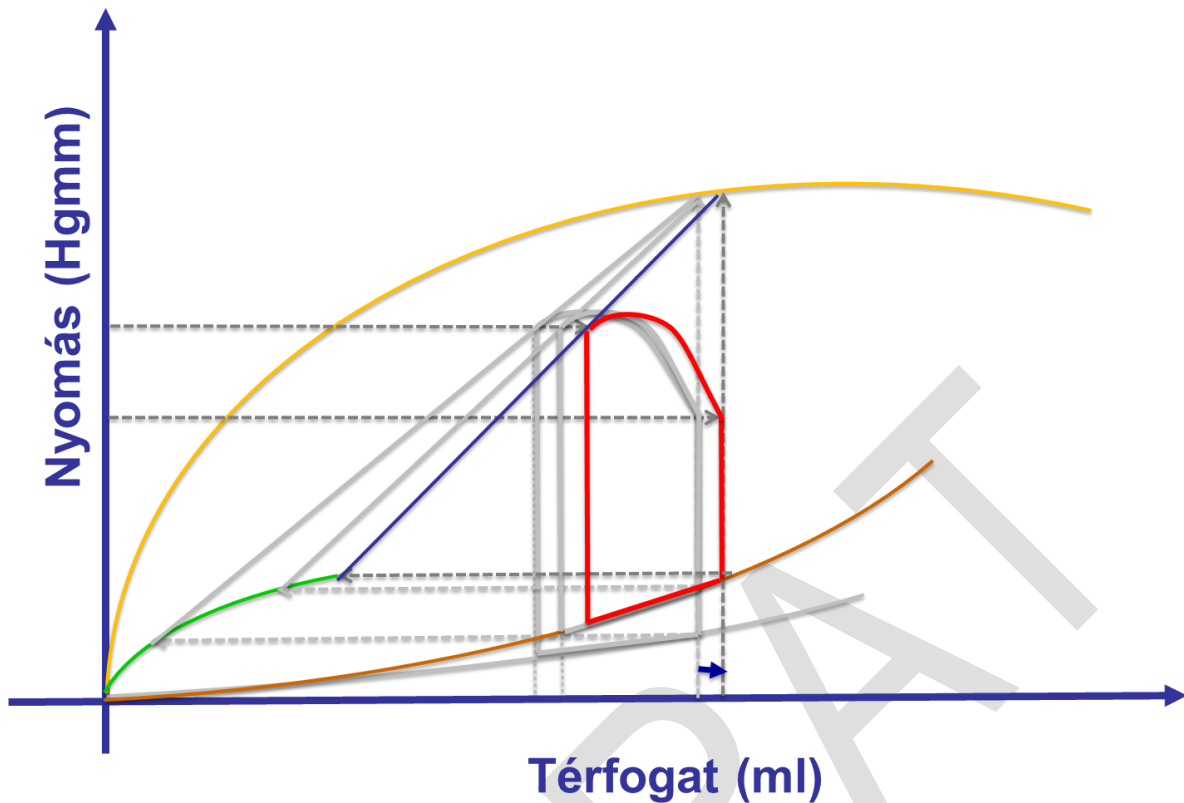
Most vizsgáljuk meg, milyen következményekkel jár a lusitropia csökkenése (11-14. ábra). A lusitropia csökkenését a volumen-térfogat grafikonon a nyugalmi nyújtási görbe megváltozásával lehetséges modellezni. Ugyanazon töltőtérfogathoz tartozó nyugalmi feszülés - az izomelernyedés tökéletlen zajlása miatt – magasabb értékű lesz, mivel a nem relaxált rostok feszülése többletként emeli azt. Ennek megfelelően a nyugalmi nyújtási görbe (barna görbe) felfelé mozdul el (piros nyíl). Ennek következménye az auxotóniás egyenes meredekség-növekedése, mely, mint többször láttuk, a löktérfogat csökkenéséhez vezet. A 11-14. ábrán látható, hogy eközben a végszisztolés térfogat emelkedik, így a miokardiumnak a következő kontrakció alkalmával ismételtén töltőtérfogat-többlettel kell szembenéznie (kék nyíl). A lusitropia csökkenésének hatása tehát hármas: 1.) a löktérfogat csökken, 2.) a végszisztolés térfogat emelkedik, 3.) a végszisztolés és végdiasztolés falfeszülés (nyomás) emelkedik.



11-14. ábra: A lusitropia csökkenésének hatása a nyomás-térfogat görbére.

Vizsgáljuk meg a csökkent lusitropia következményeként, preload-növekményként észlelhető töltőtérfogat-többlet továbbgyűrűző hatását (11-15. ábra).

Az ábrán jól megfigyelhető, hogy a munkadiagram fokozatosan jobbra tolódik, miközben a végszisztolés térfogat, így a következő ciklusban mérhető preload folyamatosan nő úgy, hogy az auxotóniás görbe meredeksége tovább emelkedik, vagyis mindezek mellett a löktérfogat fokozatos és folyamatos beszűkülése észlelhető.

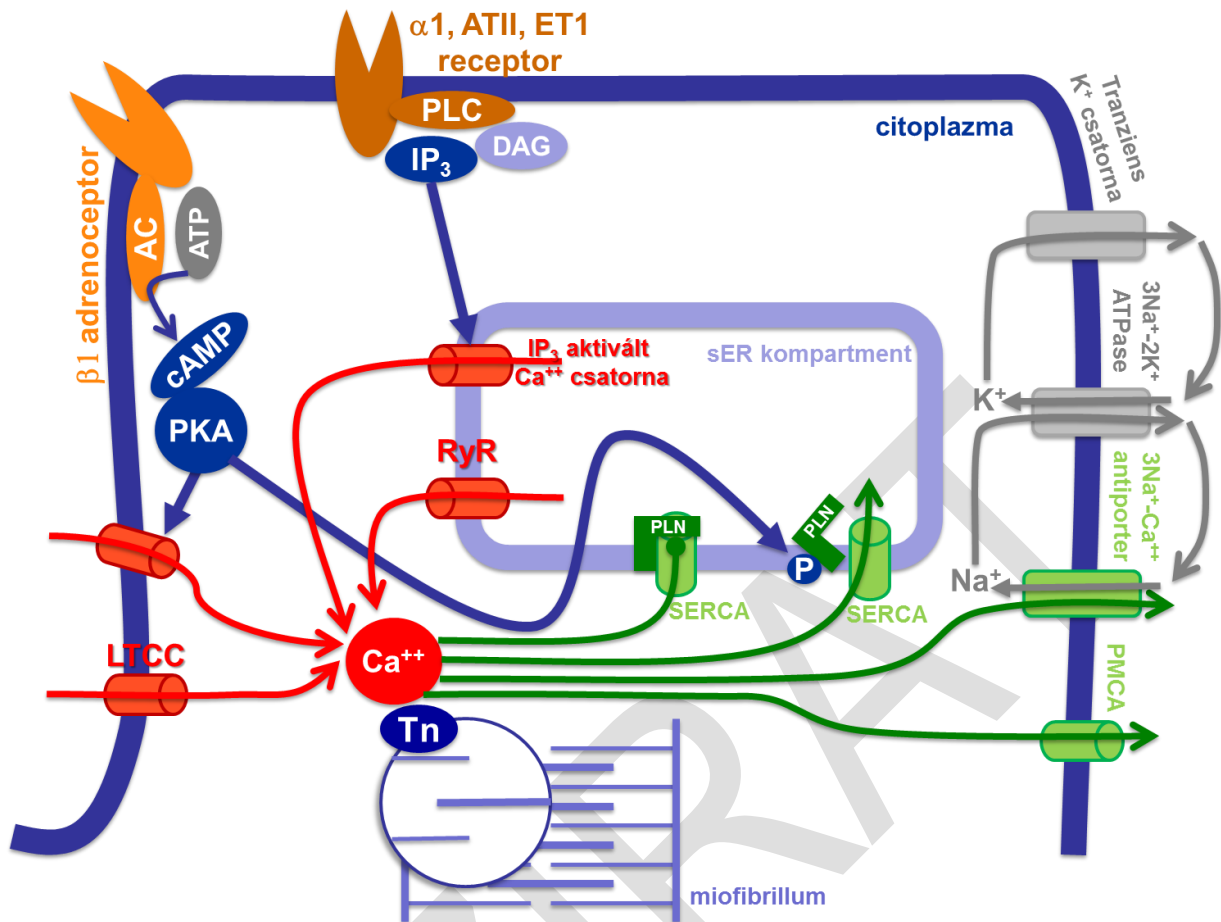


11-15. ábra: A lusitropia csökkenésének következtében észlelhető preload-többlet (kék nyíl) kompenzációja.

Csökkent lusitropia esetén fokozatosan és tartósan emelkedik a végszisztolés és végdiasztolés nyomás. Ez utóbbi jelentősen gátolja a vénás visszaáramlást a pitvarok irányába, torlódásos (congestiv) tüneteket eredményezve (a bal kamrai diasztolés nyomás 18-20 Hgmm fölé emelkedve más tüdőödéma kialakulásával fenyeget). Megfigyelhető, hogy lusitrop zavar esetén a diasztolés nyomásemelkedés mértéke jelentősen meghaladja a löktérfogat-csökkenés mértékét, így ekkor a congestiv tünetek dominanciájával kell számolnunk. A lusitropia elégtelensége diasztolés szívelégtelenség formájában nyilvánul meg!

A lusitropia csökkenése súlyos és progresszív folyamatot eredményezhet, így mindenképp indokolt az elenyedésre gyakorolt hatások mérlegelése.

Ahogy az látható, a lusitropia leginkább az intracelluláris kalcium-koncentrációval korrelál, így transzportrendszerének ismerete elengedhetetlen. A következő ábra (11-16. ábra) ezeket foglalja össze. A pirossal jelölt transzportfolyamatok a kontraktilitás, míg a zöld jelzéssel ellátottak a lusitropia irányába ható ionáramokat ábrázolja.

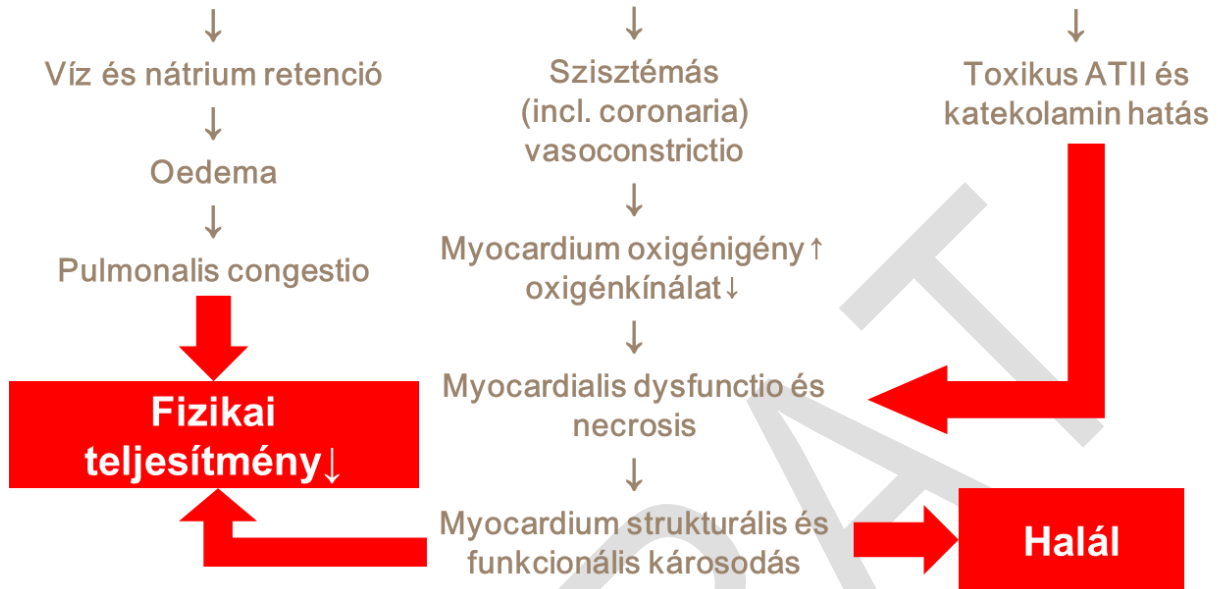


11-16. ábra: A kalcium transzportfolyamatai. A piros nyilak az  $[Ca^{++}]_i$  emelkedésének (kontraktilitást fokozó), a zöld nyilak a  $[Ca^{++}]_i$  csökkentésének irányában ható (lusitropia fokozó) mechanizmusokat ábrázolja. Részletes magyarázat a szövegben. LTCC: L-típusú kalciumcsatorna, RyR: ryanodine calcium-induced calcium release, PMCA: plasmamembrane calcium ATPase, PLN: phospholamban, SERCA: sarco/endoplasmic reticulum  $Ca^{++}$ -ATPase, PLC: foszfolipáz-C, DAG: diacil-glicerol,  $IP_3$ : foszfo-inozitol-trifoszfát, AC: afezilát-cikláz, ATP: adozin-trifoszfát, cAMP: ciklikus adozin-monofoszfát, PKA: proteinkináz-A, Tn: troponin.

#### 11.1.4 A szívelégtelenség patogenezeise

A szívelégtelenség napjainkban elfogadott patológiai modelljének középpontjában a fizikai teljesítmény csökkenése, valamint a folyamat súlyosságát szemléltető módon, a kezelés késlekedése vagy elmaradása esetén bekövetkező halál állnak. A neuroendokrin modell folyamatának vázlatát a következő ábra foglalja össze.

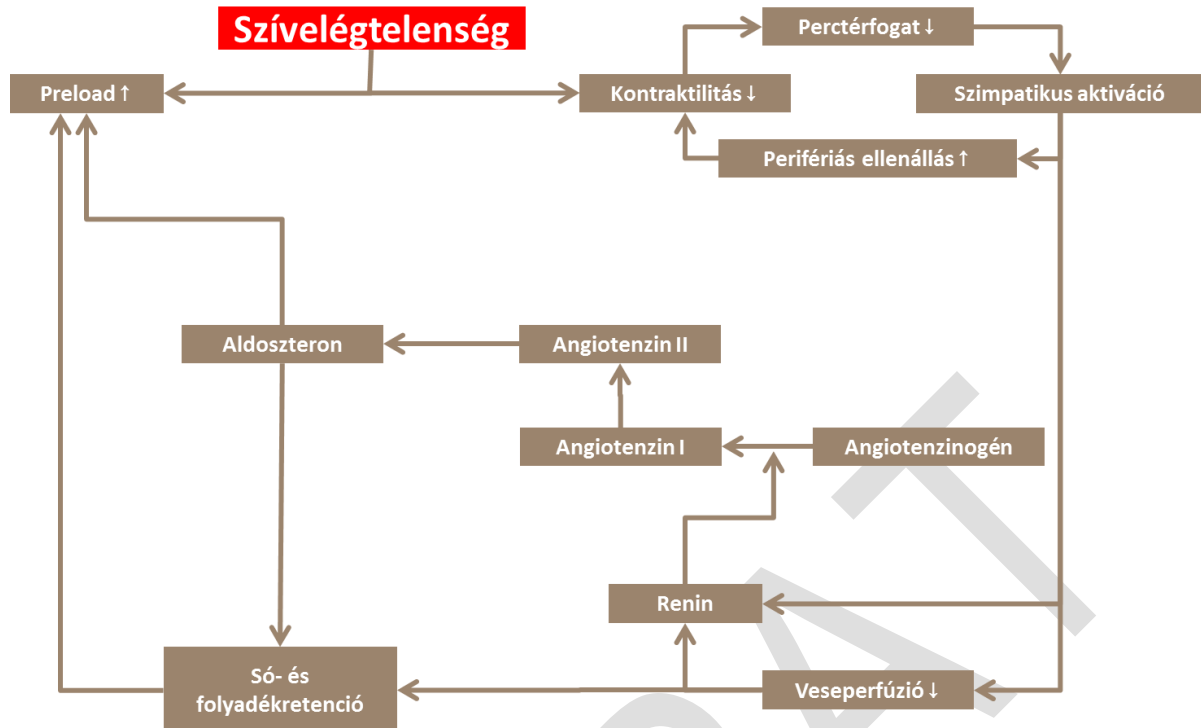
## Tartós neurohumoralis aktiváció



11-17. ábra: A szívelégtelenség neurohumorális modellje

A neurohumoralis aktiváció döntően a renin-angiotenzin-aldoszteron tengely korábban megismert folyamatát jelenti, melynek során toxikus mértékig fokozódó ATII és catekolamin szintek mellett következményes víz- és nátriumretenció, továbbá szisztémás vazokonstriktio észlelhető. E hatások az ödémaképződés mellett a miokardium károsodását eredményezve a fizikai teljesítmény csökkenéséhez, majd a beteg halálához vezethetnek.

A szívelégtelenség következményes folyamatait - melyek annak progresszióját eredményezik – foglalja össze a következő, 11-18. ábra, melyben önrontó körök (circulus vitiosus) azonosíthatóak be.



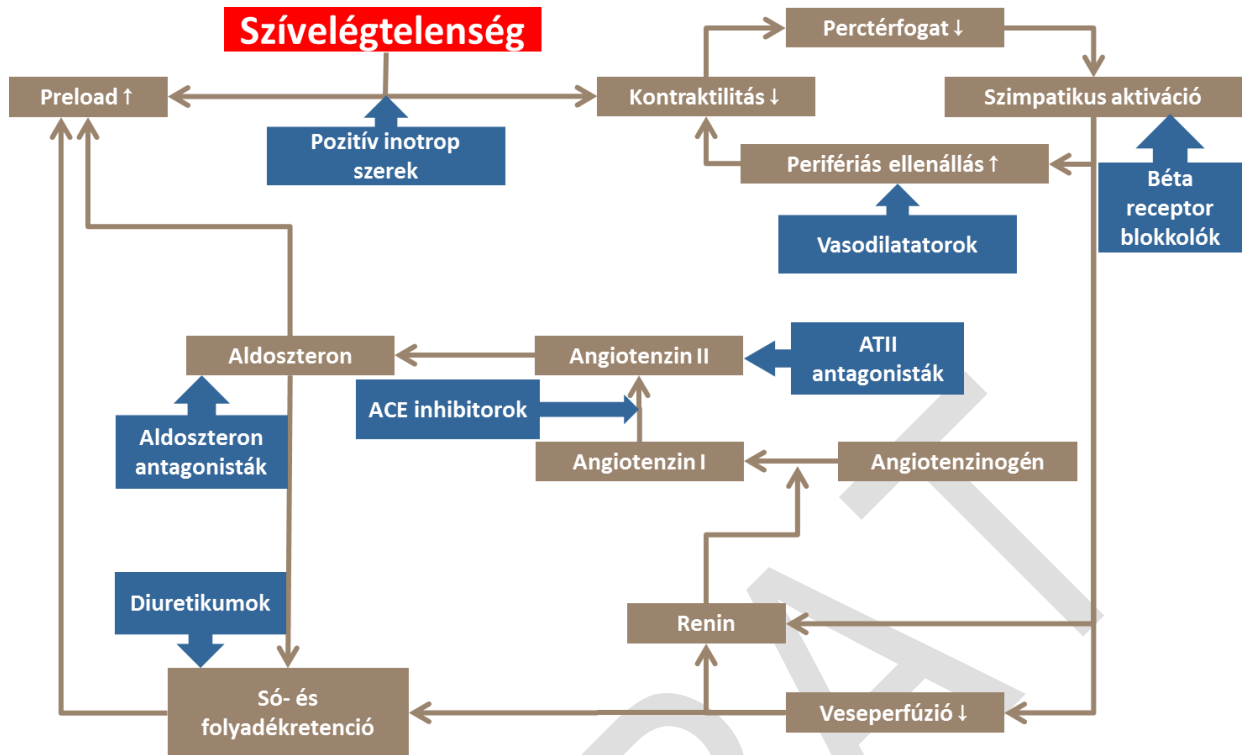
11-18. ábra: A szívelégtelenség progresszióját eredményező önrontó szabályozási körök (circulus vitiosus)

A szívelégtelenség önrontó következményei két fő folyamatként azonosíthatóak: a kontraktilitás csökkenését súlyosbító folyamatok, valamint a pumpafunkció károsodása miatt jellemző preload növekedést<sup>13</sup> rontó folyamatok:

1. A kontraktilitás csökkenése perctérfogat csökkenést eredményez, mely szimpatikus aktivációt eredményezve növeli a perifériás érellenállást (afterload). A miokardium kompenzációja következtében ez végső soron – a kontraktilis diszfunkción keresztül – tovább csökkenti a kontraktilitást.
2. A szimpatikus aktiváció a renin-angiotension-aldoszteron rendszer aktivációját eredményezi, mely növeli a keringő volumet, így a preload növelő diszfunkciót rontja.

Jól beazonosíthatóvá váltak azok a támadáspontok, melyek gyógyszeres befolyásolásai a szívelégtelenség hatékony kezelését teszik lehetővé. Ezeket foglalja össze vázlatosan a következő, 11-19. ábra.

<sup>13</sup> A szívelégtelenség következtében csökken a löktérfogat, így szívciklusról-szívciklusra egyre nő a végszisztolés térfogat, mely a következő mechanikai akció során, mint preload-növekmény jelenik meg.



11-19. ábra: A szívelégtelenség gyógyszeres kezelésének támadáspontjai.

### 11.1.5 A szívelégtelenség klinikai következményei

#### 11.1.5.1 A szívelégtelenség osztályozása

A szívelégtelenséget – klinikai megjelenés alapján – több szempont mentén is osztályozhatjuk. Ezek alapján:

1. Az érintett vérkör alapján megkülönböztethetünk **bal szívfél** és **jobb szívfél** elégtelenséget, továbbá mindkét szívfélre kiterjedő **globális szívelégtelenséget**. Valamennyi formában elkülöníthetünk a kiáramlás elégtelensége által kiváltott, úgynevezett előreható tüneteket (forward failure), továbbá az érintett szívüreg csökkent befogadóképessége miatt kifejlődő visszaható tüneteket (backward failure). Ezeket foglalja össze a következő táblázat:



Bal szívfél elégtelensége	Jobb szívfél elégtelensége
<p><b>Előreható tünetek</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Hypotensio</li> <li>➤ Sápadt, hűvös bőr</li> <li>➤ Acrocyanosis</li> </ul>	<p><b>Előreható tünetek</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Csökkent pulmonalis perfusio</li> <li>➤ Dyspnoe eltűnése a progressio jele!</li> </ul>
<p><b>Visszaható tünetek</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Dyspnoe <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Nyugalmi</li> <li>➤ Terhelési</li> <li>➤ Orthopnoe</li> <li>➤ Paroxysmalis nocturnal dyspnoe</li> <li>➤ Oedema pulmonum</li> <li>➤ Cheyne-Stokes légzés</li> </ul> </li> <li>➤ Pulmonalis pangás (szörtyözrej)</li> <li>➤ Köhögés, köpetürítés (szívbjajsejtek)</li> </ul>	<p><b>Visszaható tünetek</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Telt nyaki (jugularis) vena</li> <li>➤ Perifériás oedema</li> <li>➤ Cardiogen „cirrhosis hepatis” – hepatomegalia</li> </ul>

2. Kórlefolyás szerint, heveny tünetképzés esetén **akut**, hosszan fennálló **krónikus szívelégtelenség**ről beszélhetünk. Ez utóbbi hosszabb-rövidebb időn keresztül, tünetet nem, vagy csak a terheléskor fokozódó perctérfogat igény esetén (**látens dekompenzált szívelégtelenség**) eredményező kompenzált állapotban lehet (**kompenzált krónikus szívelégtelenség**), majd újabb kóroki tényező hatására, vagy a kompenzációt fenntartó mechanizmusok megszűntével dekompenzált állapotba jutnak (**dekompenzált krónikus szívelégtelenség**), mely esetben az akut zajláshoz hasonló rapiditással folyik.
3. A pumpafunkció zavara szerint beszélhetünk az elsődlegesen kontraktilitás csökkenésével járó **szisztolés szívelégtelenség**ről, valamint a lusitropia csökkenése miatt kialakuló **diasztolés szívelégtelenség**ről. Szisztolés szívelégtelenség esetén a kontraktilitás csökkenése elsősorban a kamrai ejekció zavarát okozza, emiatt döntően előreható tünetekkel jár együtt. Ez általában nyomás- és volumenterhelés következménye, mely kompenzációja a kamrai hypertophia és dilatatio. Jellemzően csökkent ejekciós frakcióval járó forma (EF<40%). Ezzel szemben a diasztolés szívelégtelenség a kamrai dilatatio zavara (azaz a csökkent lusitropia következménye), mely a telődési képesség beszűkülése miatt a hátraható hibák dominanciájával jár. Mivel a szisztolés funkció jelentősen nem romlik, az ejekciós frakció jelentősen nem csökken (EF>40%).

Szisztolés szívelégtelenség	Diasztolés szívelégtelenség
Kardiomegalia (nyomás- és térfogatterhelés következménye), perifériás vascularis resistentia↑	Normál szívüregi átmérők, bal kamrai végdiasztolés nyomás ↑
Ejekciós teljesítmény csökkenése (EF<40%)	Intakt ejekciós teljesítmény (EF>40%)
Pulmonalis pangás	Pulmonalis pangás
Diffuse hypokinesis, tág szívüregek (ECHO alkalmával)	Kóros mitrális beáramlási görbe
ISzB, Cardiomyopathia, HT, vitiumok következménye	Aorta-stenosis, HOCM, restrictiv CM, coronariabetegség következménye

### 11.1.5.2 A szívelégtelenség klinikai megítélése

A szívelégtelenség mindennapi életvitelre gyakorolt hatását a New York-i Szívgyógyász Társaság (NYHA) funkcionális besorolása alapján ítéljük meg a klinikumban (11-20. ábra). Amennyiben a beteg mindennapi élete fizikai aktivitásbeli korlátok nélkül zajlik, NYHA I. stádiumról beszélünk. Progresszió esetén ez enyhén korlátozódhat (NYHA II. stádium), vagy nyugalmi panaszok nélkül, jelentős mértékű korlátozottságot eredményezhet (NYHA IV. stádium). Nyugalmi panaszok esetén már NYHA IV. stádiumba sorolandó a beteg.

I	A hétköznapi fizikai aktivitás nem korlátozott
II	A hétköznapi fizikai aktivitás enyhén korlátozott, de nincs nyugalmi panasz
III	A hétköznapi fizikai aktivitás jelentősen korlátozott, de nincs nyugalmi panasz
IV	Enyhe fizikai tevékenység is jelentősen korlátozott, nyugalmi panaszokkal is kísért

11-20. ábra: NYHA funkcionális osztályozás

A progresszió klinikai fokát az Amerikai Kardiológiai Társaság (ACC) és az Amerikai Szív Társaság (AHA) közös rendszere szerint értékeljük (11-21. ábra). Amennyiben a beteg magas rizikóval rendelkezik, azonban sem panasszal sem tünettel, továbbá képalkotó módszerekkel strukturális elváltozás sem mutatható ki, „A fokozat”-ról beszélünk. Amennyiben a strukturális eltérések megjelennek „B fokozat”-ot, amennyiben emellé a tünetek is fellépnek

és pumpafunkciós zavar jelei is értékelhetőek „C fokozat”-ot diagnosztizálunk. Agresszív terápiát igénylő, terminális szívelégtelenség a „D fokozat”-ú működészavar.

A	Magas rizikó szívelégtelenség kialakulására Strukturális szívbetegség (még) nincs Diszfunkció (még) nincs Tünet (még) nincs	
B	Strukturális szívbetegség megjelenik Diszfunkció kialakulóban vagy megjelent Tünet (még) nincs	
C	Strukturális szívbetegség van Diszfunkció van Tünet van	
D	Végstádiumú szívelégtelenség Mechanikus keringéstámogatás Inotrop terápia Transzplantáció	} igénye

11-21. ábra: ACC/AHA funkcionális osztályozás

### 11.1.6 Szívelégtelenséghez vezető strukturális szívbetegségek

#### 11.1.6.1 A cardiomyopathiak

A myocardium pontosan be nem azonosított etiológiájú funkciókárosodását cardiomyopathia-nak nevezzük. A kórokok szerteágazóak, azonban – tán épp emiatt – egyetlen, az organikus és funkcionális következményekkel oksági kapcsolatba hozható kórok nem azonosítható be. Az előzőek okán nem etiológiai, hanem (Goodwin és munkatársai által, az 1970-es években javasolt) morfológiai és funkcionális csoportosát alkalmazva ismertetjük az elváltozásokat.

##### 11.1.6.1.1 Dilatatív cardiomyopathia (DCM)

A dilatatív kardiomiopátia fő jellemzője a szívüreg átmérőjének emelkedése, mely a miokardium falvastagságának növekedésével is járhat, azonban ez elmarad az üreg térfogat növekedésétől. DCM esetén specifikus szövettani elváltozás nem mutatható ki. Ahogy azt

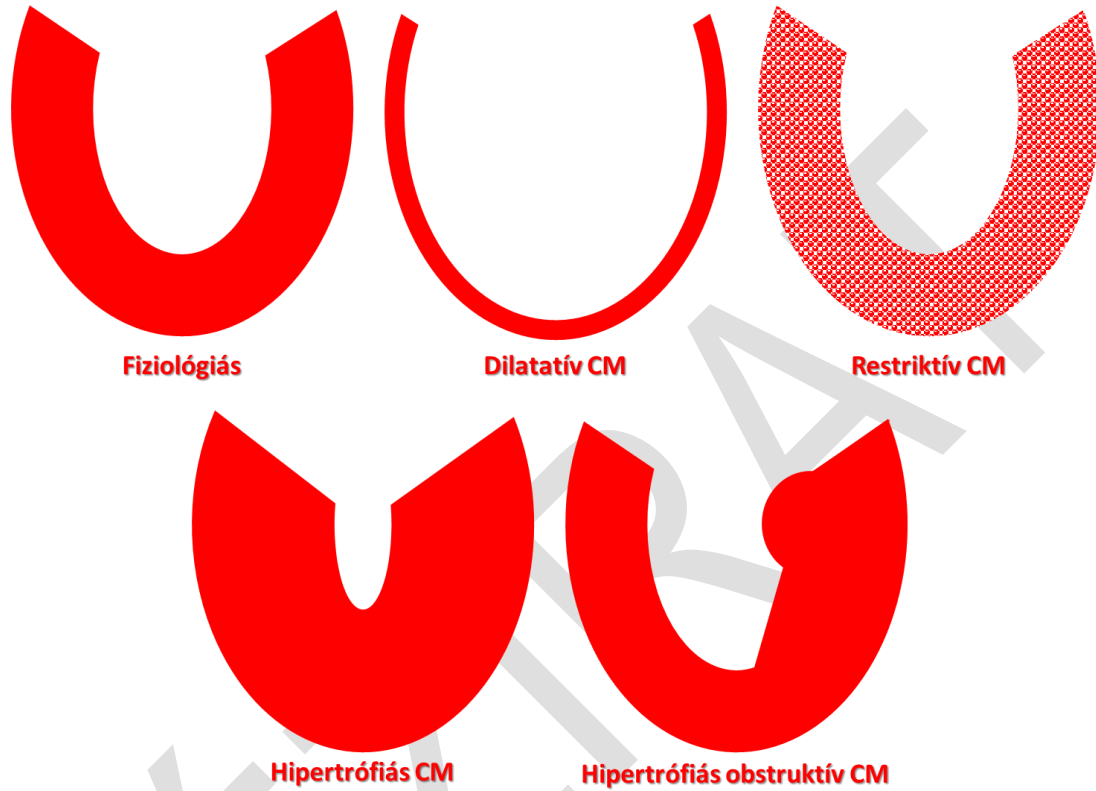
korábban már ismertettük, a bal kamra tágulata (kamra sugarának növekedése) a falfeszülés emelkedését eredményezi, melyet a falvastagság csökkenés súlyosbít, de amennyiben az növekszik (a kamrai hipertrófia miatt), akkor sem képes falfeszülést csökkentő hatásával ellensúlyozni a dilatáció következményét. A megnövekedett falfeszülés a kamrai telődést gátolva végső soron a vér, mögöttes területen történő feltolulásához, vagyis pangáshoz vezet, mely miatt az elváltozást congestiv cardiomyopathia-ként (COCM) is említi a szakirodalom. A tünetek kialakulásához az előzőekben említetten kívül hozzájárul az is, hogy a pitvarokat a kamráktól elválasztó rostos gyűrű (anulus fibrosus) a térfogat növekedése következtében megnyúlik, így bicuspidalis (mitralis) és tricupidalis billentyű-elégtelenség is kialakul. A bal kamrai dilatáció kisvérköri pangást eredményez, mely gyorsan a jobb szívfél elégtelenségét is eredményezi, mivel a pulmonalis vénákban pangó vér pulmonális hipertóniát eredményez, mely a jobb kamrai afterloadját meghatározó tényező. A kórfolyamat kórjósolata nem kedvező, mivel a pangásos szívelégtelenségen kívül, a kamrai dilatáció proaritmiás hatásának köszönhetően, életet veszélyeztető kamrai ritmuszavar (kamrai tachycardia vagy kamrafibrilláció) is kialakulhat. A szívüreg tágulása a falmozgás zavarával is együtt jár, így gyakran észlelhető thrombusképződés az akinetikus (vagy hipokinetikus) falfelületek mögött, mely embóliaforrásként súlyos szövődményeket eredményezhet.

#### 11.1.6.1.2 Hypertrophias cardiomyopathia (HCM)

A hipertrófiás cardiomyopathia a kamrafal, különösen az interventricularis septum megvastagodásával járó strukturális miokardiumbetegség. Habár a megnövekedett izomtömegeből arra következtethetnénk, hogy ez a perctérfogat növekedését eredményezheti, ne feledkezzünk meg arról, hogy ez a folyamat nem kompenzatórikus jellegű, hanem primer elváltozás. Ekkor a megnövekedett izomtömeg lusitropiára gyakorolt (azt csökkentő) hatása kerül előtérbe, mely így nem növeli, hanem épp ellenkezőleg, csökkenti a perctérfogatot, így szívelégtelenséget eredményezhet. Ugyancsak nem elhanyagolható az a tény, hogy a megnövekedett szívizomtömeg a végdiasztolés térfogatot csökkenti (a kamra üregének nagysága a hipertrófia következtében csökken), továbbá oxigénigénye is jóval meghaladja a fiziológiásat, mely a szöveti hypoxián keresztül ugyancsak csökkenti a szív munkáját, így pumpafunkcióját. A klinikai diagnózist az echocardiographias vizsgálat szolgáltathatja, mellyel kimutatható a szeptum megvastagodása, de az EKG regisztrátumon, a bal kamrai hipertrófia jelei mellett észlelt patológiás q-hullám is a sötény megvastagodását jelezheti. E betegséget a kontraktilis fehérjéket kódoló gének mutációi okozzák.

### 11.1.6.1.3 Hypertrophias obstruciv cardiomyopathia (HOCM)

Ebben az esetben, a korábban már részletesen jellemzett HCM okai a kamrafal kifejezett elfolyási akadályt (obstructio) is képező, aszimmetrikus megvastagodását eredményezi. Ennek következtében az előbbieken jelzett következmények mellett a kifolyási akadály afterloadot növelő tényezőként tovább súlyosbíthatja a kialakuló szívelégtelenséget.



11-22. ábra: A cardiomyopathiák (CM) morfológiai és funkcionális formái

### 11.1.6.1.4 Restriktív és obliteratív cardiomyopathia

A szívizomzat szerkezeti megfogyatkozása jellemzi a restriktív cardiomyopathiat. A kamra ürege nem dilatál jelentősen, a falvastagság nem változik érdemlegesen, azonban a kontraktilis elemek mennyisége csökken, így a kontraktilitás jelentősen beszűkül. Leggyakoribb oka az amyloid<sup>14</sup> lerakódás (amyloidosis), mely következtében kezdetben a

<sup>14</sup>Amiloidózisban kóros fehérje úgynevezett amiloid halmozódik fel a szövetekben és szervekben, mely funkcionális károsodást eredményez. Gyakran életveszélyes szervi elégtelenséget eredményez. Oka ismeretlen. Elsődleges amyloidosisban a szervezetben (örökletes módon) a normálistól eltérő fehérje variáns termelődik, másodlagos esetben (mikor másik kórfolyamat következménye, pl. egy fertőzést követően, daganatos betegség,

lusitropia korlátozódik, így diasztolés diszfunkció alakul ki, melyet a kontraktilitás csökkenése (szisztolés elégtelenség) követ. A szívelégtelenség oka döntően a lerakódások következtében merevvé váló kamrafal miatti telődési zavar, így következménye elsősorban diasztolés elégtelenség. Ehhez járul hozzá a későbbiekben, a kontraktilitás csökkenése miatt, a szisztolés elégtelenség megjelenése is.

A nem kontraktilis elemek (leginkább a kötőszövet) felszaporodása jellemzi az obliteratív formát, melynek oka így leginkább a miokardiális fibrózis. Két fő formája ismeretes: a trópuson gyakori helminthiasis miatti fibrózis, és a mérsékelt övre jellemző Löffler-féle endocarditis parietalis fibroplastica (hypereosinophil szindróma). Obliteratív elváltozás esetén a tisztán restriktív cardiomyopathianal jóval kifejezettebb a kontraktilitás zavara, így a szisztolés elégtelenséggel összefüggő tünetképződés.

#### *11.1.6.2 Myocardiumlaesiok (szekunder szívizombetegségek)*

Egyéb szervek kórfolyamatai is eredményezhetnek szívizombetegségeket, melyeket myocardiumlaesionak (vagy régi nomenklátúra szerint szekunder vagy szerzett szívizombetegségnek) nevezünk. Az okok között gyulladásos eredetű kórfolyamatokat (például virális vagy bakteriális infékción, autoimmun és allergiás gyulladás), anyagcsere eltéréseket (hiánybetegségek, hyper- vagy hypothyreosis, köszvény, diabetes mellitus, elektrolit zavar), toxikus okokat (például a nehézfémek vagy az alkohol), örökletes tényezőket, vérellátási zavart és fiziológiás folyamatként az öregedést említhetjük.

Hazánkban a leggyakoribb okok között szerepel az ischaemias szívizombetegség, mely a koszorúér betegség következtében megfogyatkozott szívizomzat miatt, továbbá a kamrafal mozgászavara (akinézis) következtében okoz szívizombetegséget és szívelégtelenséget, a DCM klinikai képét létrehozva. Említést érdemel a peripartalis (várandóssággal összefüggő) szívizombetegség, mely a várandósság terminális időszakában, nem ritkán az egymást gyorsan követő várandósság esetén, illetve a szülést követő öt hónapban alakul ki. Congestív szívelégtelenség képében jelentkezik, bal kamrai elégtelenség dominanciájával, azonban az esetek egy részében a jobb szívfél elégtelensége is kialakul. Habár embóliák és szívritmuszavar kialakulása súlyosbíthatja a kórfolyamatot, korai felismeréssel, hamar megkezdett gyógyszeres kezeléssel jól uralható, teljes sanatio, restitutio ad integrum elérhető.

---

egy-egy vércépző rendszeri betegség során) nagy mennyiségben termelődik fiziológiás fehérje, melynek lebontása során alakul ki a kóros, lerakódni képes fehérje-származék.

Kifejezetten gyakori az alkoholos szívizombetegség. E toxikus eredetű kórfolyamat dilatatív CM kialakulásához vezet. A közvetlen kórokok között az acetaldehid-hatás, lipidfelszaporodás és elektrolitzavarok (például hypokalaemia, hypomagnesiaemia) is beazonosíthatóak. A következmények arányosak az alkoholfogyasztás mértékével, mely jól mutatja a direkt, celluláris toxikus hatás fennállását.

Diabetes mellitusban szenvedők több okból (például a neuropathia miatti cardialis denervatio, az atherosclerosis miatti coronariameszesedés, a microangiopathia miatt) is hajlamosak a szívelégtelenség kialakulására, melyet a kötőszöveti elemek glikozilálódása tovább fokoz. Károsodik a kamra tágulékonyága (lusitrop zavar), de a szisztolés elégtelenség kialakulása is predisponált.

### 11.1.7 Szívritmuszavarok

A szív fiziológias ingerképzésében és/vagy ingerületvezetésében bekövetkező eltéréseket összefoglalóan ritmuszavarnak nevezzük, melyekben a képződő és tovavezetődő szívritmus a fiziológiástól eltér. Ez az eltérés megnyilvánulhat az ingerképzés frekvenciájában, mely esetben ritmosos marad az összehúzóadás, azonban az nem a szinusz csomóból ered vagy nem a fiziológias frekvenciával történik. Ezeket az eltéréseket *dysrhythmianak* nevezzük. Ez elkülönítendő azoktól a kórfolyamatoktól, melyekben az elektromos ingerképzés ritmustalanná válik. Ez utóbbi eltérést *arrhythmianak* nevezzük.

Ahogy azt láthattuk, a fiziológias ingerképző a nodus sino-atrialis (NSA), azaz a szinusz-csomó. Ennek oka, hogy e struktúra képes a legnagyobb frekvenciával spontán ingerképzésre. Szívritmuszavar három mechanizmussal jöhet létre:

- Az alacsonyabb (kisebb spontán ingerképzési frekvenciájú) ingerképző központ ingerképzési frekvenciája a szinusz csomóé fölé emelkedik (*acceleratio*). Ezekben az esetekben a szinusz-csomó egészséges, vagyis a ritmuszavar megszűntekor képes a vezérlés visszavételére. Ezen kórfolyamatokban a szívizomzat motilitása növekedik, úgynevezett hyperdinám ritmuszavar alakul ki.
- A szinusz csomó spontán ingerképzése megszűnik (sinus arrest) vagy az alacsonyabb ingerképző frekvenciája alá csökken, így megszűnik a legmagasabb frekvenciájú ingerképzőnek lenni. Az így kieső ritmust az alacsonyabb ingerképző központ átveszi (*pótritmus*). Ekkor tehát a szinusz ingerképzés károsodott, így nem lehet reális cél a pótritmus megszüntetése, hiszen a szinusz csomó nem képes feladata ellátására. Ahogy belátható, ezekben az esetekben a szívfrekvencia (így a mechanikai működés is) csökken, melyet hypodinám zavarként definiálhatunk.

- Az ingerképző központot elhagyó, tovavezetődő ingerület visszajut oda, így ismételt ingerképzés nélkül újabb akciós potenciált hoz létre az ingerképző központ sejtjein. A folyamat ismétlődve „rövidzárlati kört”-t (ún. **reentry** – újbóli belépés) hoz létre, hyperdinám ritmuszavart fenntartva. Reentry kör kialakulásának több, együttesen fennálló feltétele van:
- Két ingerképző központ között legyen alternatív ingerületvezetési út, vagyis legalább két útvonalon (vagy eltérő ingerületvezetési sebességű rostokon) haladhasson az ingerület,
- legalább az egyik pálya legyen képes ellentétes irányú (retrograd) ingerületvezetésre,
- e pályán unidirectionalis blokk alakuljon ki (vagyis anterográd irányba történő ingerületvezetés ne legyen lehetséges, miközben az ellenirányú, retrográd irányba legyen az),
- az ezen visszajutó ingerület ne refrakter fázisában érje a kiinduló sejteket.

A reentry kialakulhat egy szívüregben (micro-reentry) vagy több szívüreg között (macro-reentry).

#### 11.1.7.1 Ingerületvezetési zavarok

Ezen kórfolyamatokban az ingerképzés helyén keletkező ingerület továbbvezetésének zavara tapasztalható. Ez lehet:

1. az ingerületvezetés lassulása, vagyis **elsőfokú blokk**. Ekkor az ingerületvezetés lassul ugyan, de valamennyi ingerület tovavezetődik.
2. **Másodfokú blokk**: mely esetben egy és egyszerre csak egy ingerület nem vezetődik le. Periodicitását tekintve lehet:
  - a. Mobitz I. típusú, amikor az ingerület átvezetése fokozatosan nyúlik (degresszív módon, vagyis egyre rövidebb szakaszokkal növekedve), majd egy ingerület nem vezetődik le (Wenckebach periodicitás), és
  - b. az előbbinél rosszabb indulatú Mobitz II. típusú, mikor periodicitás és szabályosság nélkül egy ingerület átvezetődése kimarad.
3. **Magasfokú blokk**: mely esetben egymást követően egynél több ingerület átvezetése marad el, de van átvezetett ingerület.
4. **Harmadfokú blokk**: ekkor az ingerületvezetés teljes egészében lehetetlen.

**Intraventricularis vezetési zavar** esetén a His kötegből elágazó Tawara szárok (jobb és az elülső és hátsó kötegekre oszló bal) lassult vezetéssel (inkomplett) vagy teljes blokkal (komplett) járó elváltozásait tapasztaljuk, melyek gyakran koronária-keringészavar következtében jönnek létre. A bal Tawara szár elülső vagy hátsó kötegei önállóan is blokkolódhatnak, ekkor beszélünk bal anterior fascicularis blokkról (helytelenül bal anterior



hemiblokk – left anterior hemiblock LAH) és bal posterior fascicularis blokkról (left posterior hemiblock – LPH). Egyes betegekben több faszcikulus együttes vezetési zavara tapasztalható, így viszonylag gyakori a jobb Tawara szár és a bal anterior vagy bal posterior fasciculus együttes bifascicularis blokkja. Ez különösen idősebb betegekben, az ingerületvezető pályarendszer fibrotikus elfajulásakor (úgynevezett Lenegre-Lev szindróma) jellemző, de fiatal életkorban is előfordulhat. Amennyiben a bifascicularis blokkhoz egyéb ingerületvezetési zavar társul (leggyakrabban elsőfokú AV-blokk), akkor trifascicularis blokkról beszélünk.

Az ingerületvezetés zavarai tehát hypodinám ritmuszavart eredményeznek, mivel lassult, vagy elmaradó ingerületátvezetés a következményük.

#### *11.1.7.2 Nomotop ritmuszavarok*

Nomotop ingerképzésről a szinuszcsomó (nodus sino-atrialis, NSA) és a szinoatrialis ingerületvezető rostokat érintő kórfolyamatok esetén beszélünk. 60/perc alatti frekvenciájú szinusz ingerképzés esetén *sinus bradycardia*-ról, míg 100/perc feletti esetében *sinus tachycardia*-ról beszélünk. Előbbit leggyakrabban a paraszimpatikus (vagus) tónus fokozódása vagy gyógyszerhatás okozza, utóbbi gyakran reflektorikus (például shock-folyamatban a perctérfogat növelését célzó) következmény, mely a szimpatikus inerváció és hormonális hatás következménye, azonban okozhatja hyperthyreosis, gyógyszerhatás, stress, koffein is. Vagus manőverrel (Valsalva) bradycardia hozható létre, de paraszimpatikus túlsúllyal járó időszakokban (például alvás), továbbá sportolóknál nyugalmi állapotban fiziológiás jelenség.

A tachycardiát eredményező szimpatikus, és a bradycardiaért felelős paraszimpatikus tónusok egymást követő ingadozó változásakor *sinus arrhythmia*-t tapasztalunk. Légzés közben (főleg fiatalok esetében) gyakran tapasztalható fiziológiás sinus arrhythmia, mivel belégzéskor szimpatikus, kilégzéskor paraszimpatikus idegrendszeri hatás gyorsítja, illetve lassítja a szinusz ingerképzést.

*Sino-atrialis blokk* esetében az ingerület csak diffúzióval képes a pitvari izomzatra áttérjedni, és mivel a szinusz ingerképzésnek nincs direkt EKG jele, az elsőfokú blokk e vizsgálattal nem is észlelhető. A harmadfokú SA-blokk abban az esetben, ha nem alakul ki pitvari pótritmus, nem különíthető el a szinusz-arresztől.

*Sinus arrestről* akkor beszélünk, ha a NSA ingerképzése teljes mértékben megszűnik. Gyakori oka a miokardialis infarktus, de okozhatja digitalisz túlhatás is. Amennyiben pótritmus nem alakul ki, keringésleállást eredményező *aszisztólia* alakul ki.

Az egyik legsúlyosabb nomotop ingerképzési zavar a **szinuszcsozó-betegség** (SZCSB, vagy sick sinus syndrome – SSS). Az etiológiai tényezők között megkülönböztethetünk intrinsic, a sinuscsomó strukturális károsodásán keresztül kifejlődő kórokokat (degeneratív elváltozások, ischamia, amyloid infiltratio, cardiomyopathia, kötőszövetes betegség vagy congenitalis), valamint extrinsic, az autonóm beidegzés (vago-tonia) zavarain keresztül ható kórokokat. Ez a szinusz csomót érintő megbetegedés több formában is kialakulhat:

- Tiszta bradycardias forma: sinus bradycardia, sinus arrest, SA-block, vándorló PM.
- Binodalis forma: az AV csomó is érintett.
- Bradycardia-tachycardia syndroma: sinus bradycardia – sinus arrest – tachycardia (AF) váltakozik.

### 11.1.7.3 Heterotop ritmuszavarok

A szinusz ingerképzés és szino-atrialis ingerületvezetés zavaraitól elkülönítve, az alsóbbrendű ingerképző központok spontán ingerképződésének fokozódása (acceleratio vagy reentry) következtében kialakuló, illetve az atrio-ventricularis és ventricularis ingerületvezetési zavarokat, mint heterotop ingerképzési és ingerületvezetési zavarokat tartjuk számon. A szinuszcsomó működését pótló pótritmusok tehát nem tartoznak e ritmuszavarok közé.

E ritmuszavarok két, egymástól az EKG kép alapján jól elkülöníthető csoportja a supraventricularis (pitvari, AV junkció illetve His eredetű) és ventricularis (vagyis kamrai) eredetű ritmuszavarokra.

#### 11.1.7.3.1 Supraventricularis heterotop ritmuszavarok

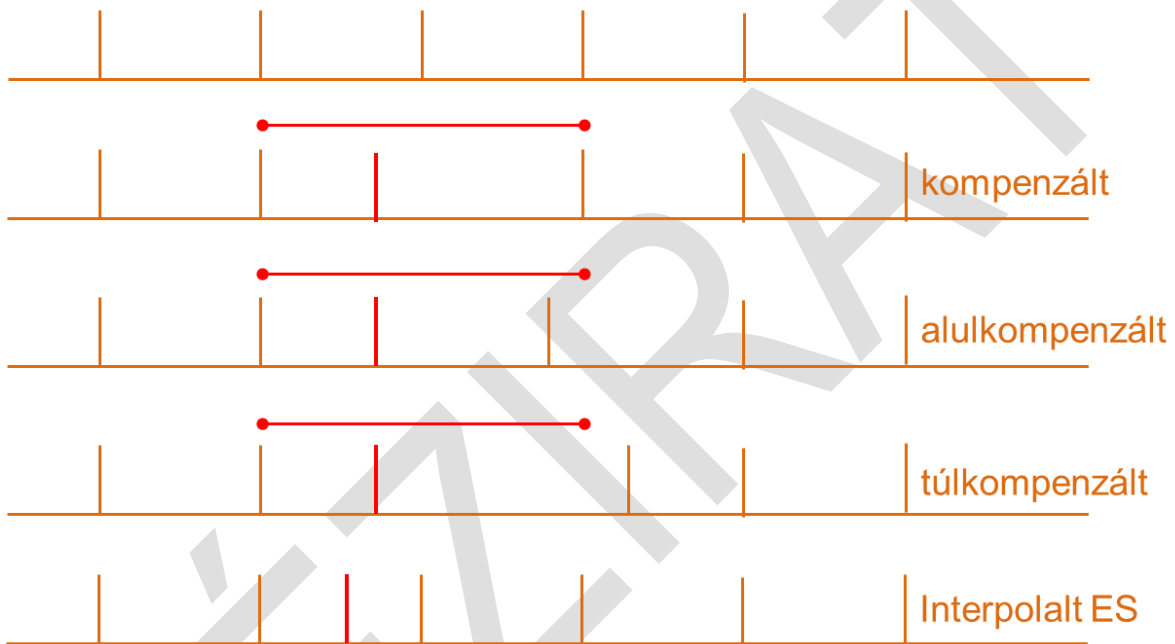
Az egyik leggyakoribb supraventricularis ingerképzési zavar a **pitvarfibrillatio** (atrialis fibrillatio – AF). Ennek elektrofiziológiai oka több, a pitvarokra lokalizálódó micro-reentry kör által keltett 3500-600/perc frekvenciájú pitvari elektromos aktivitás. Okai között gyakran találunk pitvari volument- és nyomásterhelést, pangásos szívelégtelenséget, ischaemias szívbetegséget, de akár hyperthyreosist is. Kórélettani szempontból megkülönböztetünk friss (48 órán belül kialakult, így thrombusképződés kockázatát magában nem hordozó), és krónikus formákat, mely utóbbiak lehetnek folyamatosan fennálló, permanens forma, illetve visszatérő (recurráló), esetleg rohamokban jelentkező, paroxysmalis ritmuszavar. Hemodinamikai szempontból nem előnyös, mivel a pitvari kontrakció elmarad, így csökken a preload. Kritikusan értékelendő formája a magas kamrai frekvenciával járó pitvarfibrilláció (High Frequency Atrial Fibrillation – HFAF). A pitvarfibrilláció jele az EKG regisztrátumon a „f”- hullám, mely elkülönítendő a pitvarlebegést (**pitvari flutter**) jelző, fűrészfog-szerű „F”-hullámoktól. Ez kevésbé gyakori ritmuszavar, mely esetén a pitvari frekvencia

alacsonyabb (240-340/perc). A kamrai frekvencia az átvezetés gyakoriságától függ. Viszonylag gyakori a 2:1 szabályos arányú átvezetés, így a 150/perc körüli kamrai szívfrekvencia. Organikus károsodás nélkül is kialakulhat. Lehet rohamokban jelentkező paroxysmalis, rövidebb időszakokra visszatérően repetitív és állandósult pitvarlebegés, mely utóbbi gyakran pitvarremegésbe (pitvarfibrillációba) vált át (pitvari fibrillo-flattern).

Az atrio-ventricularis nodus (AVN) két, egymástól eltérő sebességű ingerületvezető rostot tartalmaz ( $\alpha$  – lassú rostok és  $\beta$  – gyors rostok), melyek retrográd vezetésre is képesek. Unidirectionalis blokkjuk esetén (a korábbiakban ismertetett okok miatt) makro-reentry jöhet létre rajtuk keresztül úgy, hogy további, járulékos anatómiai ingerületvezető összeköttetés a pitvarok és a kamrák között nem szükséges. Az így létrejövő supraventricularis tachycardia az *AV nodalis reentry tachycardia* (AVNRT). Ettől elkülöníthető a járulékos anatómiai ingerületvezető pályákon keresztül létrejövő *paroxysmalis supraventricularis tachycardia* (PSVT vagy SVPT). Ennek morfológiai alapját a pitvar és kamra között húzódó Kent köteg teremti meg, az ezen keresztül létrejövő kamrai előingerlést (preexcitatio), mint Wolf-Parkinson-White (WPW) szindróma észleljük. Preexcitáció során reentry tachycardia nem jöhet létre (ekkor ugyanis mindkét pálya, vagyis a His és a Kent köteg is a pitvar felől a kamra irányába vezeti az ingerületet), azonban retrográd vezetődés esetén kialakulhat a macro-reentry, illetve a következményeként észlelhető PSVT. A kamrai preexcitációt az EKG-n a delta hullám jelzi, mely az előbbieken alapján PSVT-ben nem lehet észlelhető. Ugyancsak preexcitációt eredményez a James nyáláb, mely a pitvar és a His köteg között húzódik, így nem kamrai, hanem His preexcitációra képes (Lown-Ganong-Levine vagy LGL szindróma). EKG-n delta hullám így nem észlelhető (az ugyanis a kamrai előingerlést jelezné), hanem a pq távolság megrövidülése mérhető (mely a pitvar és kamrai közti gyorsult átvezetést jelzi). PSVT James nyálábon keresztül is kialakulhat. Ahogy látható, PSVT vagy AVNRT kialakulhat egészséges egyéneken is, azonban a pitvarfibrillációnál említett etiológiai tényezők fokozzák kialakulásának kockázatát. A magas (akár 250/perc) kamrai frekvenciát a beteg megéri, tartós fennállás esetén súlyos haemodinamikai következményekkel kell számolni. A beteg akár saját maga is alkalmazhat vagus-tónust fokozó manővereket (így például Valsalva), mely sikerességének esélye annál nagyobb, minél előbb próbálkozik vele a páciens.

Említést érdemel a *vándorló supraventricularis pacemaker* jelenség, mely során az ingerképző zóna (pacemaker), nevének megfelelően vándorol, vagyis egyes ütések eltérő helyről erednek. Az EKG-n különböző morfológiájú és irányú p hullámok láthatóak. Nem aggasztó eltérés fiatal atlétákban észlelve.

*Supraventricularis extrasystole*ról beszélünk, ha a supraventricularis eredetű ütés a fiziológiásan várható ütést megelőzve alakul ki. Amennyiben az extrasystole (ES) p hulláma a fiziológiás morfológiát követi, akkor szinusz vagy NSA közeli pitvari eredet valószínűsíthető, attól eltérő, de a II. elvezetésben pozitív kitérésű hullám esetében NSA-tól távolabbi, de pitvari, negatív kitérésű esetében AV junctionális ES valószínű. A kamrai komplexumok valamennyi esetben fiziológiás morfológiájúak. Az ES előtti és utáni idő összege két teljes sinusciklus idejével egyezik (kompenzáció). Amennyiben ez az időszak hosszabb, mint a két sinusciklus túlkompenzált, ha rövidebb, akkor alulkompenzált ES-ról beszélünk. Különösen aggasztó a kompenzációs szünet (pauza) nélküli, úgynevezett interpolált ütés (11-23. ábra).



11-23. ábra: a kompenzáció lehetőségei. Az extrasystole piros függőleges vonallal jelölve.

ES leggyakrabban tüdőbetegségekben, pitvari hypertrophiában észlelhető, de egészségesekben is előfordul (koffeinfogyasztás és dohányzás, továbbá szimpatomimetikum hatása erős predisponáló tényezők). Önmagukban prognosztikus jelentőségük nincs, azonban komplex ritmuszavart válthatnak ki. Bradycardia esetén gyakoribb a SVES.

#### 11.1.7.3.2 Ventricularis heterotop ritmuszavarok

Viszonylag gyakori a *kamrai extrasystolia* (ventricularis extrasystolisa – VES). Ennek klinikai formái lehetnek:

- Sporadikus: időszakosan jelentkező, egyedi ES-k
- Bigeminia: minden második ütés ES
- Trigeminia: minden harmadik ütés ES
- Quadrigeminia: minden negyedik ütés ES, stb.

- Kapcsolt: két ES követi közvetlenül egymást
- Triplet: három ES követi közvetlenül egymást
- Salve: 3-5 tagból álló, egymást követő ES
- nsVT: nem tartós (non sustained) kamrai tachycardia. A triplet és a salve ide tartozik.

A kamrai accelerált ritmus a tartósuló (sustained) kamrai tachycardia (sVT). Morfológia alapján megkülönböztetünk azonos képpel járó monomorf és különböző extraütéseket eredményező polymorf formákat. A kamrai extrasystole egészségesekben is előfordul, de kialakul szívizominfarktusból vagy szövődményeként, a miokardiális reperfusio alkalmával, mitralis prolapsus esetén, és szívelégtelenségben is. Gyakran bigemin jelleggel jelentkezik, ennek oka a bigeminia törvénye. E szerint a VES kialakulásának a hosszú RR idő (két R hullám közti távolság) kedvez. A kompenzációs pausa hosszú RR-t eredményez, így újabb VES kialakulásának kedvez, mely miatt így bigeminia alakul ki. A beteg gyakran nem az extraütést, hanem az azt követő kompenzációs szünetet éli meg (úgy érzi, „mintha megállna a szíve”). Kritikus jelenség, ha az extrasisztole R hulláma az előző ütés t hullámára vetül (R a t-n jelenség), mivel ekkor reentry kör jöhet létre, mely kamrafibrillációba torkollhat.

A **kamrai tachycardia**, mint láttuk legalább 3 egymást követő VES. Lehet nem tartósuló (nsVT) vagy állandósuló (sVT). Klinikai szempontból megkülönböztetünk pulzussal (vagyis mechanikai működéssel) járó formát (pVT) és pulzus nélküli kamrai tachycardiát (pnVT), mely keringésmegállással jár. A kamrai tachycardia EKG képe szabályos, alapvonallal nem járó morfológiát mutat. Speciális formája az orsószzerűen észlelhető, tehát periodikus képet mutató **torsade de pointes VT** (TdP VT), mely gyakran hypomagnesiaemia vagy hypokalaemia következménye.

A **kamrafibrilláció** (ventricularis fibrillatio – VF) viszonylag jól kezelhető oka a keringésmegállásnak. leggyakrabban ischaemias okból jön létre.

### 11.2 A perifériás keringési rendszer elégtelensége: a sokk

Sokknak nevezzük a szövetek inadequat vérellátását, mely a szervek működési elégtelenségéhez, sejt-, szövet- és szervkárosodáshoz vezet. Amennyiben időben nem avatkozunk be a folyamatába, progresszív jellegének köszönhetően a beteg halálát eredményezi. A keringési sokk középpontjában tehát a szövetek perfúziójának károsodása áll, mely a keringési rendszer elégtelenségének súlyos károsodását jelzi. Épp ezért nem indokolt a keringési sokkot külön kórképként kezelni, azt inkább a keringési elégtelenséget eredményező kórfolyamatok egyik, de kétségtelenül terminális stádiumaként kell tekintenünk. A kórokok tehát nem csupán a perifériás keringés zavarai között keresendők! E definíció alapján

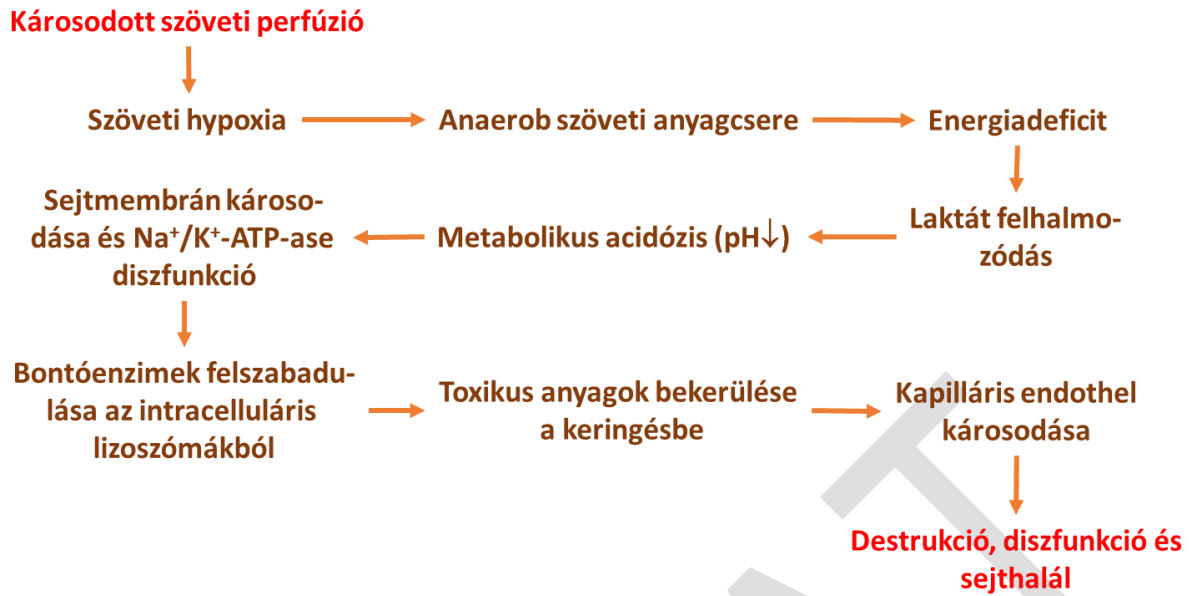
beszélhetünk a centrális keringészavarként definiált szívelégtelenség, már perifériás perfúziózavart is eredményező stációjában kardiogén sokkról, de így nyer értelmet a hipovolémia sokkot eredményező kórokként történő említése.

### 11.2.1 A sokk folyamata

A sokk progresszív folyamatjellegét az okozza, hogy a multietiológiai tényezők által károsított szöveti perfúzió, irreverzibilis lépések végeredményként a sejtek destrukciójához, működési diszfunkciójához, végső soron sejthalálhoz vezet. A sokkfolyamat reverzibilitása tehát nem sejtszinten biztosítható, hanem a terápiának, a folyamat gyors megállításával, a sejtpusztulással érintett terület nagyságának volumenbeli csökkentése lehet döntően a célja.

A folyamat főbb stációit mutatja be a 11-24. ábra. A csökkenő szöveti vérátáramlás következménye a szöveti hypoxia, mely a változatlan anyagcsere melletti energiaigényt csak anaerob folyamatok során termelődő energiával képes, jelentős energiadeficit mellett, részlegesen biztosítani. A folyamatban felszaporodó tejsav metabolikus acidózist eredményez, mely a sejt külső és belső határolómembránjainak károsodását eredményezi, döntően a permeabilitás fokozódásán, az energiaigényes transzportfolyamatok intenzitásának csökkenésén és a  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATP-ase működési zavara miatt, melyet az anaerob körülmények között rendelkezésre álló ATP mennyiség csökkenése okoz.

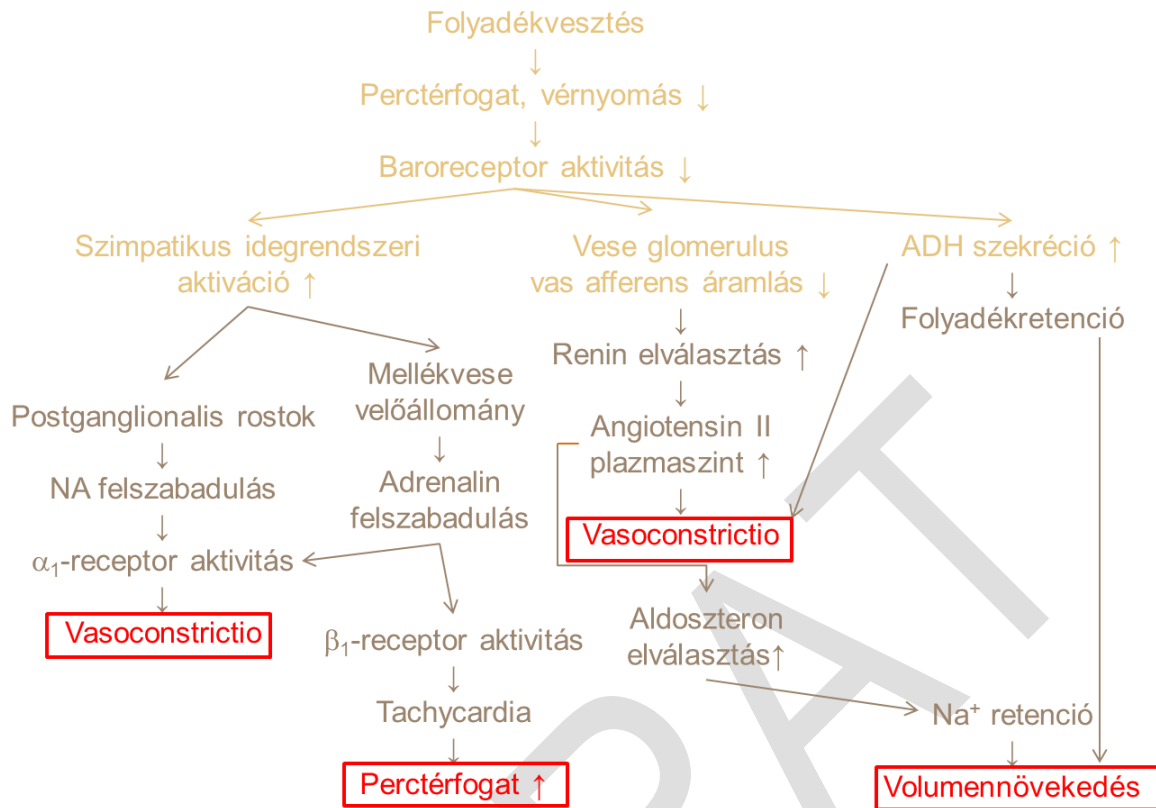
A belső (így lizoszómális) membránok transzportzavara miatt sejtalkotókat destruáló molekulák szabadulnak fel, és kerülnek a sejtbe, továbbá az extracelluláris (interstitialis és intravasalis) térbe, melyek a kapilláris endothel (további) károsodását eredményezhetik. Ez tovább rontja a szöveti keringést, csökkenti az effektív keringő volument, így súlyosbítja a folyamatot.



11-24. ábra: A sokk kórélettani folyamatának főbb lépései

Az említett folyamatot, élettani kompenzációs mechanizmusok fékezni próbálják (11-25. ábra), melyek intenzitása rendkívüli mértékben függ a szervezet általános állapotától (így a meglévő, társult betegségektől), továbbá a biológiai életkortól. A perctérfogat (és vérnyomás) csökkenése hatással van a baro- és volumenreceptorokra, így aktiválódik a neuroendokrin rendszer, melynek során adrenalin és noradrenalin, továbbá ADH elválasztást, valamint a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer aktivációját észleljük. Ezek hatásaként vasoconstrictio, volumennövekedés, és végső soron a perctérfogat emelkedése tapasztalható, mely ellensúlyozza a perctérfogat-csökkenést.

E mechanizmusok a folyamatot, kezdetén fékezik ugyan, de hosszú távon a progresszióhoz is hozzájárulnak. A kompenzáció néha az ellátót is megzavarja, hiszen korán észlelt, zajló sokkfolyamat kompenzált fázisában a vérnyomás emiatt nem, hogy nem csökken, hanem még emelkedik is.

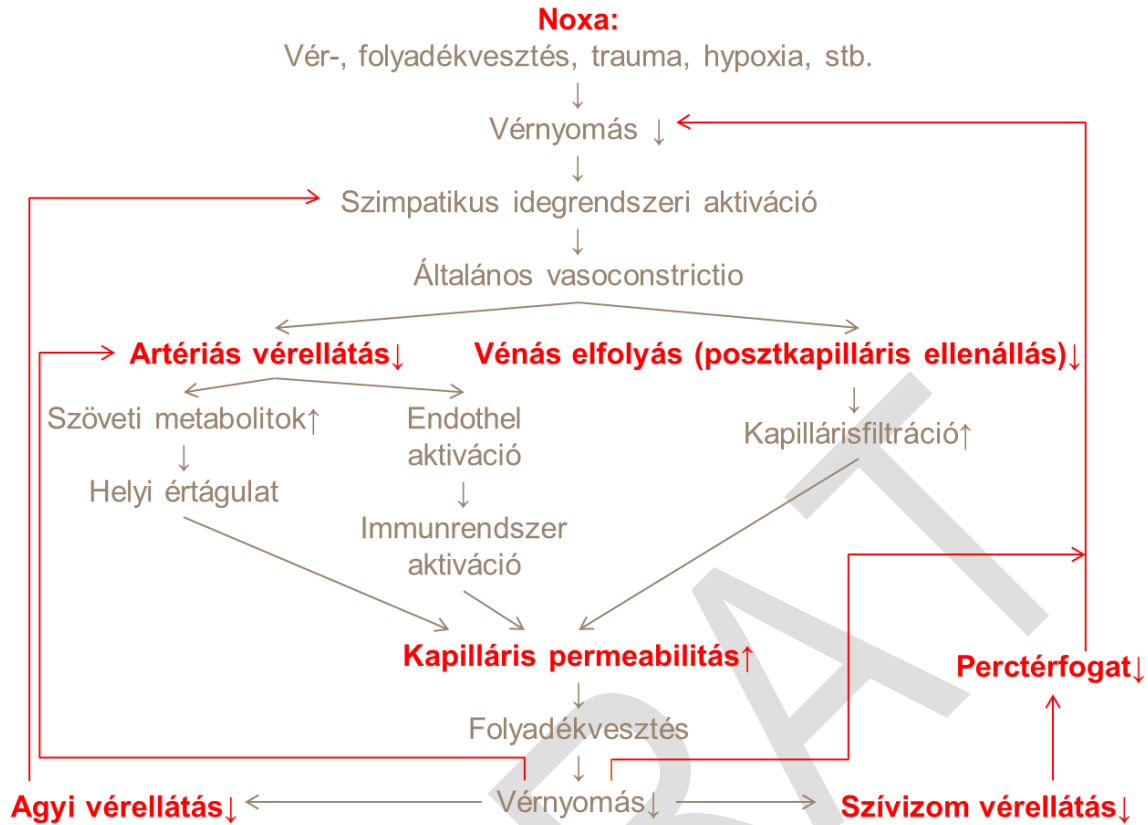


11-25. ábra: Kompenzációs mechanizmusok volumenesztés esetén, a keringési sokk kezdeti időszakában.

A korábban vázolt folyamatot további „önrontó körök”, úgynevezett „circulus vitiosus”-ok súlyosbítják (11-26. ábra), melyek egy részét épp az előbb említett kompenzáció indítja be.

A vazokonstriktio ugyanis nem csak növelni képes a vérnyomást, így a szöveti perfúziót, hanem elhúzódó és generalizált esetben éppen rontja azt! Ekkor a szűkület miatt a szövet vérellátása romlik (a kisebb érátmérő miatt), a vénák területén fellépő érösszehúzódás pedig elfolyási akadályt jelent, így a kapillárisokon keresztüli filtráció irányába hat. Végző soron az érpermeabilitás fokozódik, mely miatt folyadékvesztés lép fel az intersticium irányába, így csökken az effektív keringő volumen, romlik a szöveti (így a szívizomzat és az agyszövet) perfúziója. E következmények pedig a folyamat további gyorsulását eredményezik! Ezt a terminális szakaszt, a terápiás kudarcok miatt a sokk (terápia-) refrakter stádiumának is nevezzük.





11-26. ábra: A sokk folyamatának progresszióját eredményező, önrontó regulációs körök (circulus vitiosus).

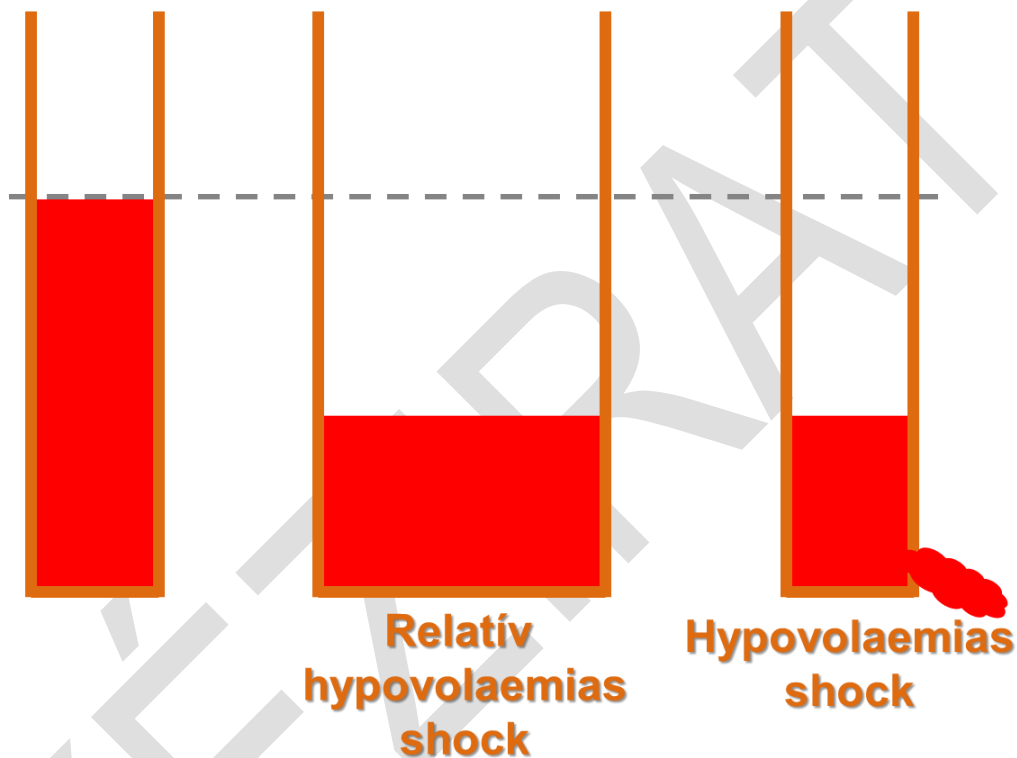
### 11.2.2 A sokk etiológiája

A sokk klasszikus, kórélettani felosztása az etiológiai okokon, valamint annak következményein alapul. Ezek alapján elkülöníthető:

- Kardiogén sokk: mely a szív pumpafunkciós elégtelenségének következménye, így a szívelégtelenség progressziós következményének tekinthető, ezáltal a perifériás erek tónusával (vazokonstriktív és vazodilatációs mértéke tekintetben) nem jellemezhető. E ponton is belátható, hogy a keringési elégtelenség centrális és perifériás felosztása nem teljes mértékben lehetséges, így nem is szakszerű megoldás! Ehelyett inkább a következő klasszifikációt javasoljuk (per definitionem): A keringési elégtelenség lehet a szív pumpafunkciójának elégtelensége (szívelégtelenség), továbbá a teljes keringési rendszer érintő forma, azaz: sokk. A szívelégtelenség, amennyiben a perifériás keringés elégtelenségével is együtt járó állapotá súlyosbodik, kardiogén sokkot eredményez. Épp ezért ezt nem tárgyaljuk itt, hanem utalunk a szívelégtelenség fejezetben leírtakra.
- Perifériás (nem kardiogén) sokk

- Hipovolémiás sokk: valamennyi sokkfolyamat alaptípusa. Ebben az esetben vezethető le legkomplexebb módon a folyamat progresszív jellege (11-25. ábra és 11-26. ábra). Hátterében vér, plazma és folyadékvesztés állhat
  - Haemorrhagias sokk: általában trauma következtében fellépő, rövid idő alatt jelentős vérvolumen elvesztését követi. Nem csak sérülés okozhatja azonban, sokszor gasztro-intesztinális vérvesztés vagy (leginkább hasi vagy mellkasi aorta tájéki) aneurizma megrepedését követi.
  - Plazmavesztéses sokk: legjellemzőbb kiterjedt égés esetén, valamint lágyrészkontúziók alkalmával.
  - Folyadékvesztéses sokk: leginkább hányás, hasmenés esetén, kifejezett verítékezéskor, mint perspiratio insensibilis, továbbá diabetes insipidusban kell gondolni rá.
- Relatív hipovolémiás sokk: ebben az esetben a volumenhiány relatív, azt a megnövekedett érkapacitás okozza, mely a vazodilatáció következménye. Az alábbi kórokok tehát a vazodilatáción keresztül okoznak relatív volumenhiánnyal járó sokkfolyamatot (11-27. ábra).
  - Anafilaxiás sokk: az immunrendszer aktiválódását kísérő, rezisztencia erekre kiterjedő vazodilatáció következménye
  - Neurogén (spinális) sokk: gerincvelői harántlézió során a gerincvelői eredetű szimpatikus tónus elvesztése az erek vazokonstriktív tónusának elvesztését eredményezve az érkapacitás megemelkedését okozza. Hasonló patomechanizmussal okozhat sokkot egyes gyógyszerek, akár relatív túladagolása (így anesztézia során is). Ilyen szerek az altatószerek, ganglionbénítók,  $\alpha$ -adrenoceptor antagonistái, egyes nyugtatók.
  - Toxikus sokk: Baktériumok által termelt vagy bakteriális eredetű toxinok, valamint az immunrendszer aktivációjakor keletkező citokinek közvetlen simaizomra gyakorolt hatása következtében vazodilatáció lép fel, mely sokkot eredményezhet.
  - Hyperdinamias septicus sokk: speciális sokkforma, mely az összes korábitól különbözik. Ebben az esetben ugyanis a folyamat elején keringési hyperdinamiat tapasztalhatunk, vagyis a perctérfogat

emelkedése észlelhető. Ennek oka általában a magas lázas állapotot eredményező bakteriális infekciókat követő szeptikus folyamatok, melyek gyakran sérülésekkel, égéssel függenek össze. E formában generalizált vazodilatációt észlelünk, mely létrejöttében minden bizonnyal a NO (nitrogén-monoxid) is fontos szerepet játszik, mely az immunsejtekben és a simaizomsejtekben található, indukálható NO-szintetáz (iNOS) enzim működésének következménye.



11-27. ábra: Abszolút és relatív hypovolaemias sokkok sematikus ábrázolása. Míg az előbbinél a volumenhiány, addig az utóbbinál az érpalya térfogatának növekedése a fő etiológiai tényező.

A fentiekén túl beszélünk **reperfúziós sokkról** és **traumás sokkról** is. Nagyobb vérellátási területek tartós vértelenségét követő reperfúziója során, az ott felszaporodott toxinok keringésbe jutása vazodilatációt, így sokkot eredményez. A traumás sokkot talán nem is indokolt külön kórokként említeni, mivel az szinte valamennyi, korábban ismertetett etiológiai tényező kombinációjaként fogható fel.

A sokk másik, döntően kompenzációs mechanizmus és intenzitás szerinti felosztása során megkülönböztethetünk vazokonstrikcióval kompenzált sokkformákat (például a hipovolémás sokk), valamint vazodilatációval járó sokkot (mint például a neurogén, a szeptikus és

anafilaxiás sokkok). Ezt a felosztás azért nem javasoljuk, mert míg a vazokonstriktó kompenzáció következménye, addig a vazodilatáció maga a kórok, vagyis nem azonos szempontok (sem kórok sem következmény szerint) alapján történik meg a felosztás.

### 11.2.3 A sokk klinikai következményei

A sokk stádiumbeosztását megalapozó tüneteit foglalja össze a 11-28. ábra. Ahogy az jól látható, a sokk kezdeti, I. és II. stádiumában a vérnyomás nem esik, sőt a diasztolés érték némileg emelkedett is. A pulzusszám csak 750-1500 ml vér elvesztésekor kezd kompenzatórikusan emelkedni, így sem a vérnyomás, sem a pulzus nem alkalmas a sokkfolyamat korai felismerésére és monitorozására. A legérzékenyebb klinikai jelnek a percdiurézis csökkenése tekinthető, így ennek hospitalis körülmények közötti monitorozása megkerülhetetlen!

<b>A shock foka:</b>	<b>I.</b>	<b>II.</b>	<b>III.</b>	<b>IV.</b>
<b>Vérvesztés (ml)</b>	<b>-750</b>	<b>750-1500</b>	<b>1500-2000</b>	<b>&gt; 2000</b>
<b>keringő volumen %-a</b>	<b>- 15</b>	<b>15-30</b>	<b>30-40</b>	<b>&gt; 40</b>
<b>Pulzusszám (/min)</b>	<b>&lt; 100</b>	<b>&gt; 100</b>	<b>&gt; 120</b>	<b>&gt; 140</b>
<b>Vérnyomás</b>				
<b>Systoles</b>	→	→	↓	↓↓
<b>Diastoles</b>	→	↑	↓	↓↓
<b>Pulzus-nyomás</b>	→↑	↓	↓	↓
<b>Kapilláris-újrátelődés</b>	<b>Normális (&lt; 2 s)</b>	<b>&gt; 2 s</b>	<b>&gt; 2 s</b>	<b>Nincs</b>
<b>Légzésszám (/min)</b>	<b>14-20</b>	<b>20-30</b>	<b>30-40</b>	<b>&gt; 35</b>
<b>Vizelet-elimináció (ml/h)</b>	<b>&gt; 30</b>	<b>20-30</b>	<b>5-05</b>	<b>Alig</b>
<b>Végtagok</b>	<b>Normális színű</b>	<b>Sápadt</b>	<b>Sápadt</b>	<b>Sápadt és hűvös</b>
<b>Vigilitás</b>	<b>Éber</b>	<b>Félelem/ agresszivitás</b>	<b>Félelem/ agresszivitás</b>	<b>Zavart/ eszméletlen</b>

11-28. ábra: A sokk stádiumai és jellemző tünetei

A szisztémás klinikai hatások ismertetésekor, a mikrocirkulációra gyakorolt effektusok mellett (melyekről korábban már esett szó), az immunrendszer reakcióiról mindenképpen szólni kell. A sokk bármely formájáról is legyen szó, több-kevesebb hatással, de az immunrendszeri reakciók mindig megfigyelhetőek, mely döntően a szövetkárosodással függ össze. Emellett a hatás mellett a toxikus és septicus esetekben a bakteriális és egyéb toxinok immunrendszert aktiváló hatását is figyelembe kell venni. A sejtkárosodás következtében aktiválódó komplementrendszer, ciklo-oxigenáz enzimet indukáló hatására prosztanoidok

(prostaglandinok, thromboxan), míg a lipoxigenáz aktivitás fokozódása következtében a leuktrinének mennyisége is megnövekszik. E parakrin (és részben autokrin) hatások következtében aktiválódnak a granulociták, melyekből a mediátorok mellett, a noxát destrualó enzimek és szabadgyökök szabadulnak fel. Ez utóbbiak inaktivációja, a jelentős mennyiségük miatt nem elégséges, mely további szövetkárosodáshoz vezet. A szintén nagyobb mennyiségben képződő NO-ból szabadgyökök hatására, rendkívül agresszív peroxinitrit (ONOO<sup>-</sup>), mely tovább súlyosbítja a következményeket.

Szeptikus sokk forrása lehet a gasztrointesztinális rendszer is, így nem meglepő, hogy más etiológiából kifolyólag zajló sokkfolyamat jelentős, döntően intesztinális következményekkel is jár. A szöveti hypoxia által érintett epithelialis sejtek barrier-funkciója károsodik, mely kedvez a pathogének inváziójának, így a baktériumok és az általuk termelt toxinok az érpályába (vagy a nyirokkeringésbe) juthatnak. A keringés centralizálása a hypoxiat tovább ronthatja, nem beszélve a többé-kevésbé megtartott szekréciós tevékenység mellett sérülő abszorpció következményéről, mely a folyadékvesztésben csúcsosodik ki, fokozva így a hypovolaemiát.

A máj, sokkfolyamatban betöltött központi szerepe vitathatatlan, mely döntően a kóros irányba elmozduló anyagcsere-folyamatokban nyilvánul meg. A katabolikus folyamatok következtében megnő az aminosavak mennyisége, melyek a májban dezaminálódva megemelik a karbamidszintet. Az elimináció azonban nem teljes, így valamennyi aminosav mennyisége felszaporodik a vérben. A fokozott izomdestrukció a fehérjék lebomlása mellett az anaerob glükóz anyagcsere végtermékeként a piruvát és laktát mennyiségét is megnöveli, melyek a májban a glukoneogenezis irányába eltolódó szénhidrát anyagcsere szubsztrátjait is jelentik. Ezt a folyamatot a hyperglykaemia jelzi, melynek fő oka az adrenalin, kortizol és glukagon megnövekedett mennyisége. Ezen kívül a májban termelődő akut fázis proteinek mennyisége is felszaporodik. Ezek a C-reaktív protein (CRP), az alfa<sub>1</sub>-antitripszin, a cörüloplazmin, a transzferrin. E peptidek az alvadási és a komplement rendszer aktivációját is jelzik. Nem csupán a szénhidrát, hanem a lipidanyagcsere is változik sokkfolyamatban, a lipogenezis fokozódik.

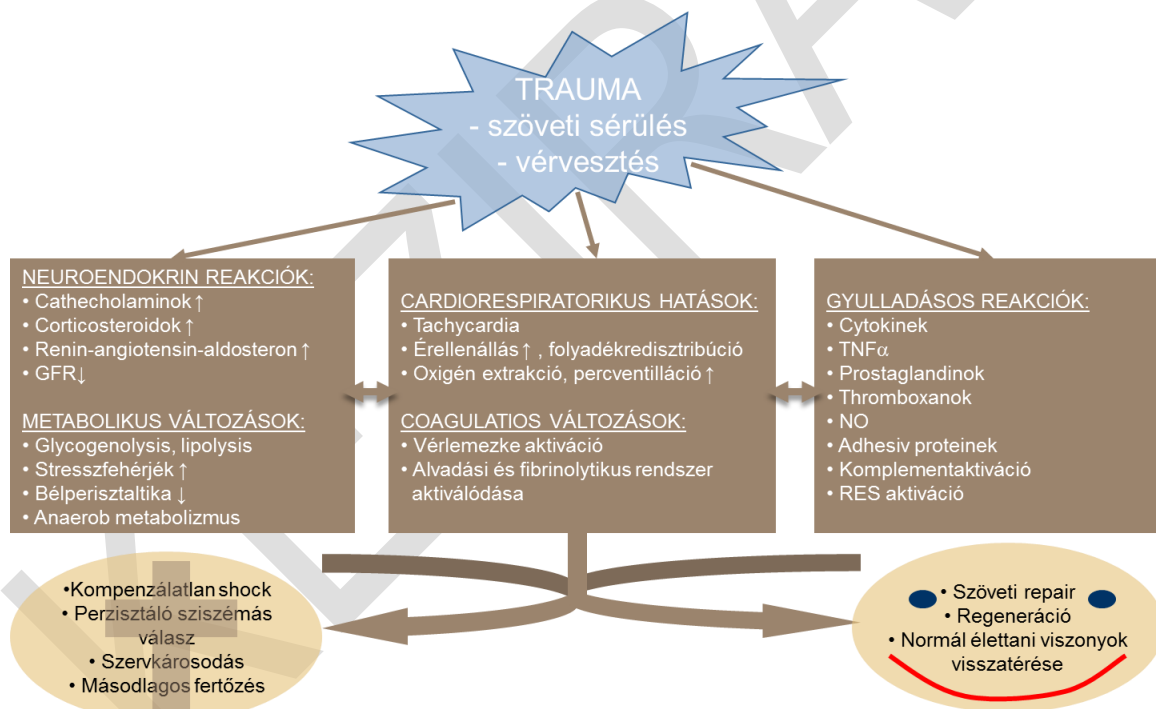
A máj méregtelenítő funkciója a folyamat végén csökken, a bilirubin-anyagcsere károsodik, így sárgaság és májelégtelenség alakul ki.

Az izomszövet az anaerob anyagcsere energiadeficitét a glükózfelvétel fokozásával törekszik ellensúlyozni, mely azonban nem lehet kielégítő, így az a kínálat fokozódása alatt mindvégig fennmarad. A fennálló hiányt a fehérjék lebontásával törekszik ellensúlyozni, így az aminosavak mennyisége növekszik a vérplazmában. Az anyagcsere változást az endokrin

rendszer szabályozza, azt a mellékvese (velő és kéregállomány egyaránt) közvetíti, így nő az adrenalin és a kortizol szekréciója. Az előbbi folyamatok a szívizomzatot is érintik, így a szívelégtelenség hamar kialakul, vagy tovább romlik, annak ellenére, hogy a keringés centralizációjával, a koronáriák tágulatával törekszik a szervezet a koszorúsér keringését fenntartani.

A vesék a perfúziós nyomás csökkenésére rendkívül érzékenyek. Az energiaigényes tubuláris transzportfolyamatok is könnyen károsodnak. Elsőként emiatt a vese koncentrálóképesége szűkül be, melyet rögtön követ a filtráció zavara, valamint a RAAS rendszer és az ADH elválasztás fokozódása következtében a reszorpció fokozódása. Végeredményként a vizeletelválasztás fokozatos csökkenését tapasztalhatjuk (11-28. ábra).

A kapilláris-endothel károsodása következtében a tüdőben ARDS alakul ki, melyet filtrációs nyomás emelkedésétől függetlenül kialakuló interstitialis pulmonalis oedemaképződés jellemez. A folyamat progressziójakor légzési elégtelenség alakul ki.



11-29. ábra Lorraine N. Tremblay et al. 2001 után, módosítva

A fenti folyamatokat foglalja össze sematikusán a 11-29. ábra. Amennyiben a sokk kompenzálatlan marad, a szisztémás tünetek perzisztálnak, a szervkárosodás jelei beazonosíthatóak rossz életkilátásokkal kell számolnunk. Kielégítő szöveti repairmechanizmusok, megfelelő regenerációs folyamatok esetén van esély az elváltozások minimalizálására, a folyamat izolálására, így a reverzibilitás megteremtésére.

## 12 A keringési rendszer kórélettana III. – Az egyes szervek ischaemias betegségei

---

### 12.1 A miokardium keringésének kórtana

A keringést biztosító koronária artériák funkcionális végartériáknak tekintendők, vagyis az egyes ágak között csak minimális anasztomózis alakul ki. Az egyes ágak ellátási területei azonban átfedik egymást, így azok széli részei a szomszédos területekről még perfúzióban részesülhetnek (penumbra). A végartériák a kamraizomzaton a perikardium felől az endokardium irányába haladva perforáns ágakká oszlanak. Ennek következménye, hogy a szívizomzat kontrakciója során észlelhető falfeszülés komprimálja az artériákat, így szisztolében a keringés ezeken az ereken keresztül lehetetlen. Ez leginkább a subendothelialis, kisebb keresztmetszetű erek által ellátott területeket érinti, vagyis az oxigénhiány következményeivel is a subendothelialis miokardium-területeken találkozunk elsőként. E sajátos morfológiából következően a koszorúserek keringése a diasztolé időszakában a legintenzívebb. Ezt szolgálja a koszorúsér szájadékainak anatómiai elhelyezkedése is: az aortabillentyűk tasakjai mögötti terület ugyanis diasztolében telődik leginkább, épp akkor, amikor a koronária elfolyása sem akadályozott. A jelentős miokardiális oxigénigényt a keringés csak úgy képes biztosítani, hogy a szívizomzat nyugalmi viszonya között is csaknem teljes az oxigén-kihasználás (75-80%), így az oxigénkínálat növelése kizárólag a keringés intenzitásának emelésével lehetséges. Ez nagyrészt a lokálisan felszabaduló anaerob „indikátorok” (például laktát, adenozin) parakrin hatásának betudható vazodilatáción keresztül valósul meg. Nem szabad azonban megfeledkezni arról sem, hogy az oxigénszükségletért legtöbbször felelős tachycardia a koszorúsér keringését rontja, hiszen rövidíti az arra lehetőséget nyújtó diasztolét, mely az oxigénkínálat csökkenését is eredményezi.

A szívizom szöveti hipoperfúzió által okozott oxigénellátási zavarát miokardiális ischaemianak nevezzük. Az ekkor észlelhető tünetegyüttesek alkotják az ischaemias szívbetegségeket (ISZB).

Átmeneti formája az angina pectoris, míg tartós fennállása miokardialis nekrozissal, szövetelhalással járó miokardialis infarctusként (infarcere=eltömeszelés) jelentkezik.

#### 12.1.1 Angina pectoris

Átmeneti miokardiális ischaemia mellkasi szorító fájdalommal (angina pectoris) kísért, légszomjjal és általában veritékezéssel járó reverzibilis kórállapotot eredményez, melyet

szívkoszorúér görcsnek (angina pectoris, AP) nevezünk. Az angina pectoris-t, a beteg részéről nem minden esetben fájdalomként, hanem sokszor különböző módon jellemzett mellkasi érzésként jellemzett panasz kíséri. Általában mellkasi nyomás, vagy mellkasi szorító érzés, esetleg csavaró, égő szenzáció. Gyakran említi a beteg, hogy olyan, “mintha megcsavarták volna...” vagy “mintha követ tettek volna...”, esetleg “mintha belül megszorították volna...”.

Klinikailag stabil formájára jellemző, hogy retrosternalis, ritkábban epigastrialis fájdalom nyaki kisugárzással, mely nyomó, csavaró, feszítő, égő érzés vagy fájdalom, gyengeséggel, rossz közérzettel, kimerültség érzéssel. Általában előlről hátrafelé valamint a bal vállba és karba sugárzik és fizikai terhelés, étkezés, étkezést követő fizikai aktivitás váltja ki vagy súlyosbítja. Általában 2-10 perc hosszan tart, pihenésre, relaxálásra illetve nitroglicerinnel minden esetben csillapodik vagy megszűnik.

Különleges formája a Prinzmetal (variáns vagy vazospasztikus) angina, mely a coronaria vasospasmusnak következménye. Ez a – szokásos - subendocardialis ischaemia helyett, subpericardialis ischaemiát eredményez, mely az EKG-n az infarktushoz hasonló eltérést (ST eleváció) eredményez, így nehezíti az attól való elkülönítést (AP-ban általában ST szakasz depresszió észlelhető).

### 12.1.2 Miokardialis infarktus

A miokardialis infarktus (MI) tartós ischaemia következtében létrejövő miokardiális sejthalál, vagyis nekrosis. Reperfúziós terápiás beavatkozás nélkül a szívizom egy adott területének irreverzibilis szívizomkárosodását okozza. A nekrosis az ischaemiát mintegy 20 perccel követően megkezdődő folyamat, mely néhány óra elteltével már kimutatható. Az ischaemiával érintett terület definitív elhalása 2-4 órán belül bekövetkezik, a kollaterális keringés meglététől, az elzáródás jellegétől (állandó vagy intermittáló), a miokardium aktuális oxigénigényétől, a sejtek hypoxia-érzékenységtől függően.

Az etiológiai tényezőket a MI típusain keresztül ismerhetjük meg:

- 1. típusú MI (spontán myocardialis infarctus): Az instabil atherosclerotikus plakk ruptúra (repedés), ulceráció (fekélyesedés), fissura (hasadás), coronaria disszekció (érfal szétválás) talaján kialakuló intraluminalis thrombusképződés, esetleg vasospasmus következménye, mely a miokardium véráramlás csökkenéséhez, a disztális (subendothelialis) szakaszon myocyták nekrosisához vezet.
- 2. típusú MI (másodlagos, ischaemias imbalance következtében kialakuló myocardialis infarctus): Oka a megnövekedett oxigén igény és/vagy elégtelen oxigén kínálat okozta egyensúlyhiány. Kiváltó potenciális kórokok: coronaria endothel dysfunkció, coronaria



spazmus, coronaria embolisatio, anaemia, tachy-/bradyarrhythmia, légzési elégtelenség, hypotensio, hypertensio bal kamrai hipertrófiával vagy anélkül.

- 3. típusú MI: hirtelen szívhalál, az infarktus jeleivel. Hirtelen szívhalál, szívmegállással, gyakran a myocardiális ischaemia jeleivel, illetve a következő eltérésekkel kísérve: új ST eleváció vagy új balszár blokk (LBBB), és/vagy friss thrombus képe a coronarographián és/vagy boncolási anyagban, DE a halál előbb bekövetkezett, minthogy vérmintát lehetett volna szerezni, vagy mielőtt észlelhető lett volna a biomarkerek eltérése.
- 4. típusú MI: Percutan coronaria interventioval (PCI) összefüggő MI. A katéteres kezelés közben, vagy az annak során behelyezett sztent trombózisa következtében később is bekövetkezhet ismételt MI. Ez alapján megkülönböztethető:
  - 4a típusú MI: PCI asszociált MI, vagyis a beavatkozás során alakul ki,
  - 4b típusú MI: sztent thrombosis következtében kifejlődő MI.
- 5. típusú MI: Coronaro-arterialis bypass graft (CABG) asszociált MI: az előzőhöz hasonlóan, terápia rövid vagy hosszú távú következményeként kialakuló MI.

Ischamia következtében – az energiahány miatt – károsulnak a sejtmembrán transzporfolyamatai, sérül a sejt integritása. Ennek egyenes következménye az intracelluláris enzimek és fehérjék kikerülése az intersticiumba, majd az intravazális térbe. Ez a kórélettani folyamat az alapja a klinikai diagnosztika alapját (manapság sine qua non-ját) képező kardialis biomarker kimutatásnak. Ennek legelfogadottabb képviselői a kardiospecifikus troponin T és I (ld. izomműködés), a CK-MB (kreatin-kináz MB frakciója), és a mioglobin. Az LDH (laktát-dehidrogenáz) enzim kimutatását napjainkban nem elfogadott, tekintettel arra, hogy specifitása erősen megkérdőjelezhető.

A miokardialis infarktussal összefüggő legjellemzőbb panasz a beteg által általában mellkasi szorításként (angina pectoris) jellemzett sztenokardia (sztenokardiform fájdalom). A sztenokardia az ischaemiat jelzi, így angina pectorisban is fellép, azonban MI esetén állandósul, nyugalomban is jelentkezik és pihenésre sem csillapodik. Meg kell jegyeznünk, hogy gyakran találkozunk néma (ú.n. silent) MI-al is, mely panasszal nem jár. A mellkasi fájdalom MI-ra utal, így instabilnak tekintendő, amennyiben:

- Új keletű (elsőként jelentkező) angina
- Nyugalomban jelentkező angina pectoris
- Prinzmetal (variáns, vasospasticus) angina: mely a koronária spazmusának következménye, így nem a disztális, hanem a proximális koronáriák szűkületét eredményezi.

- Crescendo (rosszabbodó) angina, mely során a panaszok:
  - kisebb terhelésre jelentkeznek, vagy
  - korábbiaknál erősebb, vagy
  - korábbiaknál tartósabb, vagy
  - eltérő lefolyású és karakterisztikájú

A fenti esetek bármelyikében a beteget MI-ban szenvedőként kell ellátni mindaddig, míg annak ellenkezőjét (általában órákkal később) nem bizonyítjuk!

A MI leggyakoribb rövidtávú szövődményei között említendő a kamrafibrilláció (különösen reperfüziós károsodásként), a kardiogén sokk, a miokardium ruptúrája, és a reinfarktus. Hosszú távú következmények a szívelégtelenség, a szívüreg aneurizmája, a billentyűket rögzítő papilláris izomzat elégtelensége miatti billentyű (bicuspidalis és tricuspidalis) diszfunkciók, továbbá az akinetikussá váló izomfal mögötti területen kialakuló fali thrombus, mely embóliaforrást jelent.

### 12.2 Az agyi vérrellátás zavarai

Az agy speciális anatómiai helyzete, mégpedig az, hogy egy csontosan zárt térben (koponya) helyezkedik el, nagymértékben befolyásolja a véráramlást és annak szabályozását. A túlzó vérnyomás emelkedés az intrakraniális nyomás emelkedéséhez vezetne, így agyszövetet károsító hatással bírna, melyet a cerebrospinalis folyadék (liquor) hivatott pufferelni (ekkor csökken termelése, így az össztérfogat legfeljebb minimálisan emelkedik csak). Az idegszövet aktív anyagcseréje rendkívül energia-, így oxigénigényes, ezáltal kifejezetten érzékeny a perfúzióra. Emellett a szöveti keringés szabályozását az intracranialis nyomás állandó szinten tartásával kell biztosítani. Poiseuille folyadékokra alkalmazható, a keringési rendszerben csak korlátozottan érvényesíthető összefüggése szerint az áramlás egyenesen arányos az artériás és vénás nyomások közötti különbséggel (perfúziós nyomás), az ér sugarának negyedik (!) hatványával, és fordítottan arányos a vér viszkozitásával (tapadóságával). Amennyiben a perfúziós nyomás 40 Hgmm alá csökken, az agyi véráramlás csökkenése észlelhető. Ennek oka lehet az artériás vérnyomás csökkenése vagy a vénás nyomás emelkedése is. Az is megfigyelhető, hogy minimális értágulat is jelentős áramlásnövekedéssel jár. Ne kerülje el a figyelmünket a hemodilúció (vagyis a vér folyékonyságának elősegítése, hígítása például infúziós oldatokkal) lehetősége sem: a keringő vér viszkozitásának csökkentésével növelhető a perfúzió!

### 12.2.1 Az agyi keringés autoregulációja

Az előbbieket szerint a szabályozás legjelentősebb mechanizmusa az ér keresztmetszetének szabályozása. Ez egyrészt myogén reflexen, a Bayliss-effektuson keresztül valósul meg, vagyis az erek simaizomzata az ér lumenében uralkodó nyomás csökkenésére vasoconstrictioval, míg növekedésére vasodilatatioval válaszol. Az érfal tágulékonyságának csökkenése (például atherosclerosisban) jelentősen csökkenti a keringés alkalmazkodóképességét.

A másik regulációs tényező a metabolikus szabályozás. A fokozott szöveti anyagcsere végtermékei vasodilatátor hatással bírnak, vagyis intenzív oxigénigény biztosítását az értágítással elért perfúzió növeléssel törekszik e mechanizmus biztosítani. Ilyen metabolitok a CO<sub>2</sub>, az adenozin, a K<sup>+</sup> és H<sup>+</sup> ionok, továbbá a pO<sub>2</sub> csökkenése.

A harmadik regulációs mechanizmus az idegi szabályozás, vagyis az agyi erek autonóm beidegzése. Létezése nem vitatott, azonban ennek jelentősége a mai napig megosztja a kutatókat annak ellenére, hogy mind vasoconstrictor, mind vasodilatator transzmittereket és receptorokat sikerült kimutatni.

Az előbb említett szabályozó mechanizmusok működése magyarázza az agyi erek széles autoregulációs tartományát, vagyis azt, hogy fiziológiás viszonyok mellett 70 Hgmm és 140 Hgmm artériás középnyomás értékek között a véráramlás állandónak (mintegy 50 ml/100g/perc) bizonyul.

Az imént részletezett, precíz regulációnak köszönhetően az agyi anyagcsere csökkenése szinte minden esetben az agyszövetet ellátó ér elzáródása vagy beszűkülése, és nem a vérnyomás ingadozása következménye (azt ugyanis képes a szervezet, viszonylag széles tartományban kompenzálni), mely esetben azonban rövid időn belül ki is alakul, mivel az idegszövet anaerob anyagcserére gyakorlatilag képtelen.

### 12.2.2 Stroke cerebri

Stroke (agyi érkatasztrófa, szélhúdás) az agyi keringési zavarok összefoglaló csoportja, mely lehet csökkent vérátáramlás (ischaemias stroke, az esetek kb. 80 %-a) és vérzés (haemorrhagias stroke, az összes stroke mintegy 20 %-a) következménye.

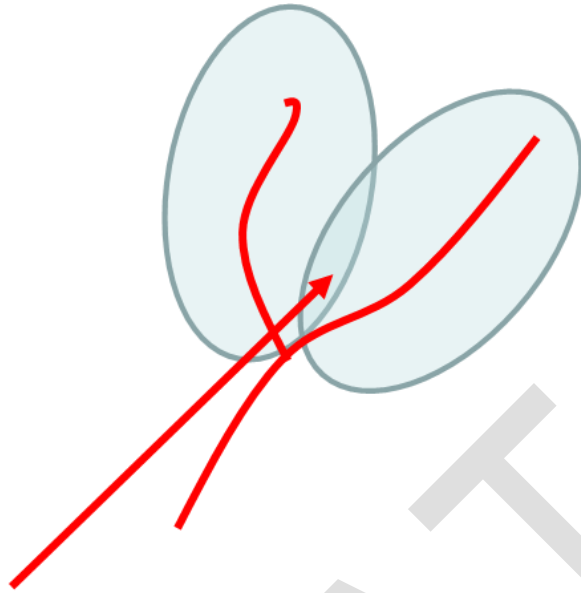
A stroke nem betegség, hanem neurológiai tünet, mely szinte minden esetben meglévő (általában belgyógyászati) alapbetegség következménye.

Az agyi keringési zavarokat általában a tünetek fennállása szerint ítéljük meg. Ez a jellemzően kórélettani megközelítés azonban klinikai szempontból csalóka: lehet, hogy a csillapodó tünetekkel bíró beteg kórfolyamata háttérében súlyosabb stroke húzódik meg, mint

a drámaiabbnak tűnő, tartósan fennálló tüneteket mutató betegnél. A tünetek megjelenése és csillapodása alapján megkülönböztethető megjelenési formák:

- TIA (Transient Ischemic Attack): 24 órán belül (de tipikusan 1 órán belül) múló tünetek.
- RIND (Reversible Ischemic Neurological Deficit): 24 óránál tovább tartó, de 72 órán belül múló tünetek
- PRIND (Prolonged Reversible Ischemic Neurological Deficit): 24 óránál tovább tartó, de 1 héten belül múló tünetek

Az ischaemias folyamat tünetei általában érellátási területre lokalizálódnak, melyek közül leggyakrabban az arteria cerebri media tájéki stroke-al találkozunk. Az ischaemias folyamatoknál mindenképp meg kell említeni a penumbra (árnyékszóna) jelenséget. Az agyi artériák, leszámítva a circulus arteriosus Willisii-t, anasztomózistól mentes, funkcionális végartériák. A szomszédos érellátási területek azonban átfedést mutatnak. Ezeket az átfedéseket nevezzük penumbrának, melyek vérellátása a szomszédos artériából is biztosított, amennyiben megfelelő a perfúziós nyomás. Ha a vérnyomást túlzó mértékben csökkentjük stroke esetén, a penumbrát ellátó, szomszédos érterület ellátási zónája csökken, így elveszítjük az árnyékszóna keringését, növelve ezáltal a stroke-al érintett agyállomány nagyságát. Épp ez indokolja klinikusi reflexiótól eltérő ajánlást, mely megtiltja az agresszív vérnyomáscsökkentést agyi keringési zavar esetén.



## **Penumbra: érellátási területek által átfedett határzóna. Védelme elsődleges!**

*12-1. ábra: A szomszédos érellátási területek átfedő zónái jelölik ki a penumbrát*

A vérzéses etiológia topográfiai közelségben lévő agyi területekről okoz tüneteket. Roncsoló agyállományi vérzést eredményező formáját apoplexia cerebri-nek nevezzük. A kamrába törő állományi vérzés rossz prognózist jelent.

### **12.3 A tüdő vérellátása és zavarai**

#### **12.3.1 A tüdő keringésének sajátosságai**

A tüdő szervezetünk egyetlen olyan struktúrája, melyen mind a nagyvérkör, mind a kisvérkör átfolyó vérkeringést tart fenn. A pulmonalis artéria a jobb kamrából ered, így a kisvérkör artériás oldalát testesíti meg. Ez az érrendszer azonban a tüdő szövetének ellátásához legfeljebb minimális mértékben járul hozzá. Mivel a pulmonalis artéria O<sub>2</sub> és tápanyag (leginkább glükóz) tartalma alacsony, nem alkalmas a tüdő parenchyma-jának táplálására. Ezt a funkciót a nagyvérkör artériáin keresztül látja el a keringési rendszer. Ezek az ágak (arteriae bronchiales) az intercostalis artériák hörgőket kísérő ágai, melyek kellő oxigenizációjának és tápanyagtartalmának köszönhetően alkalmas a tüdőszövet táplálására.

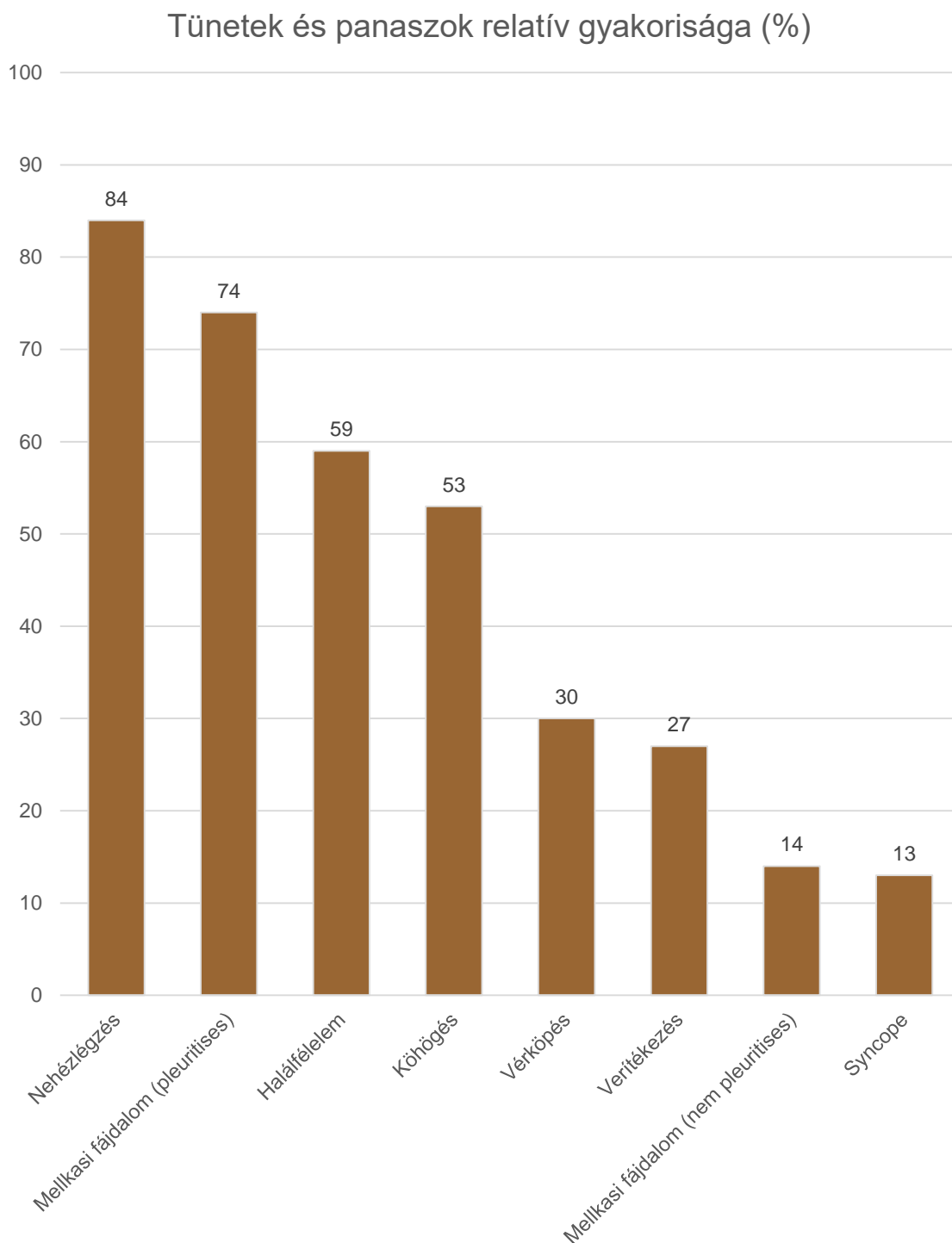
#### **12.3.2 A pulmonalis embólia**

Az akut tüdőembólia egy súlyos, sokszor az életet közvetlenül veszélyeztető kórfolyamat, ezért időbeni diagnózisa és megfelelő terápiája életmentő lehet. Kóroka a pulmonalis artéria valamely ágának elzáródása ennek következtében egyrészt gázcsere károsodást (végső soron a szöveti oxigenizáció romlását), továbbá súlyos hemodinamikai következményeket (jobb szívfél akut nyomásterhelése) eredményez, mely utóbbi a magas halálozási arány legfőbb oka.

A pulmonális artéria azonban, ahogy azt korábban láttuk nem nutriális ér, a tüdő szövetének vérellátásában alig vesz részt (ezt a bronchialis artériák rendszere végzi), így elzáródása a tüdőszövet pusztulását (pulmonalis infarctus és nekrozis) csak minimális mértékben eredményezi.

A tüdőembólia leggyakrabban thromboembolisatio következménye. Különösen gyakori embóliaforrásként az alsó végtag mélyvénáinak thrombózisa szerepel. A thromboembolus által elzárt területen kezdetben intakt ventilációt találunk, így a tüdőembólia a holtter ventilációt növeli, így emelkedik a ventilatio-perfusio hányadosa. Ezt kompenzálja a kialakuló hypoxia következtében bekövetkező bronchuskonstriktio. Az ép területekre a perctérfogat nagyobb hányada jut (hiszen az érelzáródás miatti területet a keringés kénytelen kihagyni), így itt a ventilatio-perfusio arány és a vér diffúziós kontaktideje is csökken, mely fokozza a hypoxaemiát. Idővel, a tüdőembóliával érintett területen csökken a surfactant termelés, mely atelectasia kialakulását eredményezi.

A jellemző klinikai tüneteket és panaszokat mutatja gyakoriság szerinti sorrendben a következő, 12-2. ábra.



12-2. ábra: Tünetek és panaszok relatív gyakorisága pulmonalis embóliában

### 12.3.3 Pulmonalis hypertonia

A pulmonalis keringés, azaz a kisvérkör kis nyomású, így szükségszerűen magas kapacitású rendszer (hiszen csak így képes alacsonyabb nyomáson a nagyvérkörrel megegyező perctérfogat keringetésére). A fiziológiás artériás nyomás a kisvérkörben 18-25/6-10 Hgmm, melynek megfelelő artériás középnyomás 10-12 Hgmm. Pulmonális hypertoniáról akkor

beszélünk, ha a szisztolés nyomásérték 30 Hgmm, vagy a középnyomás értéke 20 Hgmm fölé emelkedik.

A pulmonalis hypertonia drámai, de általában nem heveny módon zajló, előrehaladott állapotában súlyos hemodinamikai következményekkel járó, az ellátó számára minden esetben terápiás kihívást jelentő kórfolyamat. Az átlagos túlélési idő a primer PH diagnózis pillanatában nem haladja meg a három évet. Az esetek jelentős részében ismeretlen etiológiájú, esszenciális (primer) pulmonalis hypertensio-val (PPH) találkozunk a klinikus, mg néhány esetben egyéb kórfolyamat beazonosítható etiológiai tényezőt jelent (szekunder pulmonalis hypertonia).

#### *12.3.3.1 Primer pulmonalis hypertonia*

Jellemzően fiatalok, és döntően a nők betegsége. Jellemző tünetei a terhelésre, majd nyugalomban is fellépő nehézlégzés, mellkasi fájdalom, terhelésre kifejezett szívdobogáérzés, esetleg kollapszusig súlyosbodó szédülések. Emellett megfigyelhető a köhögés, melyet gyakran haemoptoe kísér.

A patogenezis folyamatát mutatja be a 12-3. ábra. A hypertensiot fenntartó érszűkület a vazodilatátor hatású transzmitterekkel szembeni rezisztenciának tudható be.





12-3. ábra: Az esszenciális pulmonalis hypertonia pathogenezise (Módosítva átvéve: Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med. 2004;351:1425-1436)

### 12.3.3.2 Secunder pulmonalis hypertonia

E másodlagos kórfolyamatok egyrészt a pulmonalis artériák elzáródása, másfelől a vénák szűkülete miatti pangás (congestio) következtében (venoocclusiv kórokok) is létrejöhetnek. A leggyakoribb vénás (postcapillaris) és artériás (precapillaris) elzáródáshoz vagy szűkülethez vezető kórokokat foglalja össze a következő táblázat (12-4. ábra):

Artériás (precapillaris) etiológiájú pulmonalis hypertoniák	Vénás (postcapillaris) etiológiájú pulmonalis hypertoniák
Légúti megbetegedések következményeként kialakuló hypertonia: <ul style="list-style-type: none"> <li>– COPD</li> <li>– Tüdőfibrosis</li> <li>– Kötőszöveti betegségek</li> <li>– Neoplasia</li> </ul>	Megemelkedett balkamrai végdiasztolés nyomás miatt kialakuló PH: bal kamrai pumpafunkciós elégtelenség, esetleg pericarditis következménye.
Pulmonalis embolisatio következményeként kialakuló PH	Megemelkedett bal pitvari nyomás miatt kialakuló pulmonalis hypertonia: mitralis vitium vagy bal pitvari thrombus, esetleg myxoma következménye.
Autoimmun pulmonalis vasculitis	

következményeként kialakuló PH: – Wegener granulomatosis – SLE – Churg-Strauss szindróma – Polyarteritis	
Alveolaris hypoventilatio miatt kialakuló PH: – Pleuracallus – Mellkasdeformitás – Alvási apnoe – Neuromuscularis betegségek	
Egyék okok: – kongenitális – Magaslati tartózkodás – Haemoglobinopathiak	

12-4. ábra: A pulmonalis hypertonia secúnder okai

## 13 A légzőrendszer kórélettana

A tágabb értelemben megfogalmazott légzés azt a folyamatot írja le, mely során a külvilág légteréből és a szövetekből származó gázok kicserélődnek (légzési gázok). E folyamat öt lépésre osztható, úgymint:

1. Ventiláció: tulajdonképpeni légcseré, mely során a külvilág légterének és az alveolusok gázelegyének kicserélődés értjük. Tisztán mechanikai folyamatról beszélhetünk, mely során a zárt légterben található gázelegyekre érvényes törvényszerűségek érvényesek (így a Boyle-Mariotte és Avogadro törvények), vagyis a gázelegy nyomása és térfogata fordítottan arányos ( $p \times V = \text{állandó}$ ). A mellkasi tárfogat növelésekor (belégzés) a gázelegy nyomása esik, ekkor nyitva a légutakat (gégét) a levegő a nyomás kiegyenlítődének irányába mozogva a külvilág felől az alveolusokba áramlik. Kilégzés során a fordított fizikai folyamat zajlik.
2. Alveoláris diffúzió: az alveolus üregébe áramlott légzési gázok (oxigén és szén-dioxid) a kapillárisok lumene és a léghólyagok ürege között, a parciális nyomásviszonyoknak megfelelően megoszlanak, az egyensúlyi állapot (parciális nyomás kiegyenlítődése) elérése érdekében. A nyomásviszonyok ismeretében, az előbbieken alapján az oxigén a kapillárisok, míg a szén-dioxid az alveolusüreg irányába mozog.
3. Alveoláris perfúzió: vagyis a léghólyagok vérellátása, mely alapvető feltétele az alveolus ürege és az alveolust körülvevő kapilláris hálózat közötti gázcsere (diffúzió).
4. Szöveti perfúzió: a gázcsere (alveoláris diffúzió) követően a keringés a szövetekhez jut, ahol kielégítő mikrocirkulációs átáramlás (perfúzió) megteremti a lehetőségét a gázok ismételt (vagyis szöveti) diffúziójának.
5. Szöveti diffúzió: Kielégítő szöveti perfúzió és a légzési gázok megfelelő parciális nyomásai esetén, a szövetek területén lezajlik a kapilláris és szövet közti gázmegoszlás (diffúzió), mely során – a parciális nyomásviszonyokat figyelembe véve – az oxigén a szövetek, míg a szén-dioxid a kapillárislumen felé áramlik.

Ahogy látható, a folyamat középpontjában a diffúzió (alveoláris és szöveti) áll, mely a két felszínhez vezető, úgynevezett konduktív struktúrák és folyamatok (alveoláris diffúzió esetén ezek a ventiláció és az alveoláris perfúzió, szöveti diffúzió esetén a szöveti mikrocirkuláció, vagyis a perfúzió) intaktságát feltételezi. Az alveoláris diffúzió lehetőségét a tüdő, illetve

adott területei ventilációjának és perfúziójának arányával ( $V/Q$ ) jellemezzük. Ez fiziológias viszonyok között is eltérést mutat az apikális és bazális tüdőterületek között, kóros viszonyok között kialakuló aránytalanság azonban egyértelműen diffúziós elégtelenséghez vezethet. A bázistól a csúcs felé haladva csökken a térfogategységre eső ventiláció és a perfúzió is, azonban ez utóbbi jelentősebb mértékben, így a  $V/Q$  arány a tüdőcsúcs felé haladva növekszik. A kívánatos arány ( $V/Q=1$ ) helyett így a tüdőben átlagosan a ventiláció és perfúzió aránya 0,8 körüli (a kisvérköri vérátáramlás  $\approx 5$  l/perc, míg a ventiláció  $\approx 4$  l/perc,  $V/Q = (4 \text{ l/perc})/(5 \text{ l/perc}) = 0,8$ ).

A fentiek alapján a légzőrendszer betegségeit a következő kórtani csoportosítás szerint érdemes taglalni:

1. Légzésszabályozási zavarok
2. A ventiláció zavarai
3. A ventiláció/perfúzió arány eltolódásával járó kórfolyamatok
4. Az alveolaris diffúzió zavarai

### 13.1 A légzésszabályozás rendellenességei

Az automatikus légzőtevékenység központjai a nyúltvelő és híd formatio reticularis-ában találhatóak. Itt két magcsoportot különböztethetünk meg: az egyik a belégzést, míg a másik a kilégzést indítja. A belégzőközpont spontán (intrinzik) aktivitását a  $p\text{CO}_2$  tartja fenn, a két központ kölcsönösen aktiválják és gátolják egy, mely létrehozza a nyugalmi légzés ritmicitását. A belégzőközpont működését a híd pneumotaxikus (belégzést gátló) és apneusias (belégzést serkentő) központjai befolyásolják, A légzés ritmusosságát kémiai és mechanikai ingerek befolyásolják. A kémiai szabályozást vizsgálva két belégzést indító ingert különböztethetünk meg, melyek a hypoxia és a hypercapnia. A központi idegrendszer területén (centrális kemoreceptorok)  $p\text{O}_2$  érzékeny receptorok nem találhatóak. A nyúltvelő területének pH érzékeny receptorai valójában a  $p\text{CO}_2$  változásra érzékenyek: amennyiben nő a  $\text{CO}_2$  oldódása, emelkedik a szénsav koncentrációja, így magasabb lesz a  $[\text{H}^+]$ , vagyis csökken a pH. A pH csökkenés hatására belégzés indul. E receptorok gyorsan adaptálódnak, vagyis tartósan magas  $p\text{CO}_2$  esetén nem indít belégzést a pH csökkenése. A glomus caroticum és aorticum tájékán található (perifériás) kemoreceptorok, az előbbiekkal szemben a  $p\text{O}_2$  csökkenésére érzékeny, nem adaptálódó készülékek. Az oxigénnyomás csökkenésén kívül a pH csökkenését, a  $[\text{K}^+]$  emelkedését is érzékelik. Ingerüket a nervus vagus és glossopharyngeus érző rostjain keresztül vezetik a központi idegrendszer légzőközpontjába. Mivel e receptorok nem adaptálódnak, globális légzési elégtelenségben az egyetlen belégzési

inger a hypoxia lesz (mivel a hypercapnia ingerét az adaptálódó nyúltvelői receptorok nem érzékelik már).

A mechanikai szabályozás közül kiemelkedik a Hering-Breuer reflex fenntartásáért felelős receptorok, melyek a légutak simaizomzatában található, nyújtási, lassan adaptálódó receptorok, ingerlésükkel (vagyis a légutak feszülésével) a következő légvétel megakadályozható. Ez, a nervus vagus afferentációjával zajló reflex a hyperventilatiót akadályozza meg. Számos egyéb mechanikai receptor is található a légzőrendszerben, melyek döntően fiziológias körülmények között a túlfeszülés megakadályozását hivatottak szolgálni.

A komplex légzésszabályozásnak köszönhetően a légzés egyenletes mintázattal jellemezhető, mely során a légzés frekvenciája, mélysége és ritmicitása folyamatos. Amennyiben bármely tényező a fiziológias mechanizmusokon túl megváltozik, kóros légzésmintázatról beszélhetünk. Ezek közül a legfontosabbakkal foglalkozunk csupán.

#### 13.1.1 Periodikus kóros légzésmintázatok

A periodikus jelleggel megváltozó légzésmintázat periodicitása a központi idegrendszer lokális károsodására, vagy globális kórfolyamat központi idegrendszeri manifesztációjára utal (például mérgezés).

##### 13.1.1.1 Cheyne-Stokes légzés

Gyakorlatilag kétszeres periodicitást ismerhetünk fel e mintázatot vizsgálva: egyrészt apnoés és tachypnoes időszakok váltják egymást, másrészt azonban a tachypnoes időszakokon belül hypoventilatio-hyperventilatio-hypoventilatio váltakozik, vagyis a légzés volumene fokozatosan emelkedik, majd csökken, miután apnoes időszak következik. A leggyakoribb kóros légzésmintázat. Alvás során egészségesekben is megfigyelhető, azonban kóros mintázatként szívelégtelenségben és központi idegrendszeri lézióban azonosítható. Oka a korábban említett feedback szabályozás instabilitása.

##### 13.1.1.2 Biot légzés

A Biot légzés szintén periodikus mintázatú, itt apnoes és hyperventiláló-tachypnoes időszakok váltják egymást. A jellegzetes mintázat miatt ataxiás légzésnek is nevezzük, melyet leggyakrabban nyúltvelői sérülések, kisagyi és agytörzsi vérzések okoznak. Ugyancsak előfordul kisagy-híd szögleti térfoglalást kísérő intracranialis nyomásfokozódás következményeként is.

##### 13.1.1.3 Apneusias légzés

Időnként a Biot légzéssel alternálva fellépő apneusias légzés nevét a változó amplitúdójú légzéseket megszakító belégzés-végi, néhány másodperces szünetekről (apneusia=belégzési

helyzetben bekövetkező légzésleállás) kapta. Híd-tájéki (különösen annak rostralis területeit érintő) sérülések esetén karakterisztikus.

### 13.1.2 Kussmaul légzés

A nem periodikus légzésmintázatok prototípusa. Jellemzője a hyperventilatio és tachypnoe együttes fennállása, a beteg mély levegőt kapkodva lélegzik. Oka döntően anyagcsere-elterésben azonosítható be, leginkább az acidózis irányába eltolódó sav-bázis egyensúly közvetlen következménye. Egyrészt mérgezések (szalicilátok, metanol), és acidotikus állapotok (ketoacidózis, laktát-acidózis) eredményezik. Nehézlégzés szubjektív panaszát általában nem eredményezi, azonban egyéb tényezők esetén (például urémiában szívelégtelenséggel és anémiával együtt járva) súlyos dyspnoe-s panaszokat is okozhat. A Kussmaul légzés gyakorlatilag a metabolikus acidózis respiratórikus kompenzációjának tekintendő, amennyiben a hyperventilatio következtében hatékonyan képes csökkenteni a  $p\text{CO}_2$ -t.



13-1. ábra: Kussmaul légzésmintázat és okai

### 13.1.3 A terminális légzőmozgás

Egyesek terminális légzésnek nevezik, azonban légzésnek nem tekinthető, mivel e tevékenységet hatásos levegőáramlás nem kíséri. A légzésnek tűnő mozgás hasonlatos a békáknál tapasztalható légvételhez, vagyis olyan, mintha a beteg harapná a levegőt. Sürgősségi ellátással foglalkozó szakirodalmak gasping-nak (zihálás) vagy gaspoló „légzés”-nek nevezik. A keringésmegállás egyértelmű jelének tekintjük.

### 13.1.4 Alvási apnoe-hypopnoe

Alvás alatti légzészavaroknak azokat a kórfolyamatokat nevezzük, amelyeknek lényege az ébrenlétihez képest csökkenő oxigénellátás vagy megváltozó légzésmintázat, mely során

általában légzéssel kapcsolatos kellemetlen hangjelenség alakul ki (és ez az egyén és/vagy a környezete számára is kellemetlen).

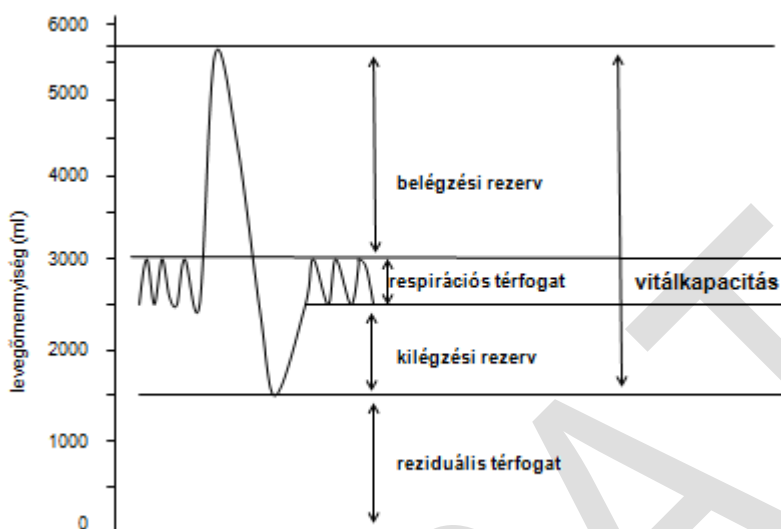
Két alapvető megjelenési formája ismert. A centrális apnoe alkalmával nem csupán a légáramlás nem kielégítő, hanem a teljes légzési tevékenység hiányzik. E formában valószínűleg a légzési ingerek képződésébe tapasztalható az alapvető zavar, a légzőizmok működése megszűnik, illetve szinkronizáltan csökken. A kemoszenzitivitás éjszakai csökkenése során a kemoreceptorok érintettsége valószínű. Ezt eredményezik a nappali hypoxiát okozó megbetegedések (pl. COPD, pulmonalis hypertonia). Másik kórokként az izomműködés elégtelensége azonosítható be (például neuromuscularis betegségekben, mint a myasthenia gravis, vagy progresszív izomdystrophiák). A restriktív tüdőbetegségek, továbbá a mellkasfal deformitását eredményező kórfolyamatok szintén hozzájárulnak a centrális apnoe kialakulásához. Súlyos alvás alatti hypoxiát okoz az alveolaris hypoventilatio is, amely kövérséggel együtt alakul ki (Pickwick-szindróma, vagy újabb nevén obesitas hypoventilatio syndroma - obesity hypoventilation syndrome). A leggyakoribb centrális alvás alatti kóros légzésmintázat a Cheyne–Stokes légzés.

Másik, obstruktív formája az elzáródásos alvási apnoe/hypopnoe szindróma (OSAH). Definíció szerint az obstruktív apnoe szindróma felső légúti szűkület következtében jelentkező desaturatio és felriadás sorozat, amely horkolással és nappali álmosággal jár. Elzáródásos apnoének azt a minimálisan 10 mp-es eseményt tartjuk, mely során légáramlás nem, de heves, összerendezetlen légzőizom-tevékenység kimutatható. Megdöbbentő tény, hogy a 35–65 év közötti férfiak 4%-át érinti. OSAH esetén a légzőközpontok és légzőizmok aktivitása intakt, azonban légáramlás időszakosan nem detektálható. Ilyen, légutat szűkítő tényezők lehetnek a nagy tonsilla, az orrkagylók megvastagodása, az uvula méretének megváltozása vagy a nyelv szokatlan nagysága. Hosszútávú hatásai nem alábecsülendők: a napközbeni kialvatlanság mellett hypertóniát okozhat (az intrathoracalis nyomásingadozás miatt), a thromboembolias események előfordulását növeli, gastro-oesophagealis refluxot eredményezhet.

### 13.2 A ventiláció zavarai

A ventiláció vizsgálata során a légzés mechanikai működését értékeljük, mely a légzésfunkciós vizsgálatokkal történik. Régebben ez a légzés során kicserélődő levegőmennyiség térfogatának mérésével történt, napjainkban azonban az áramlás-térfogat grafikon meghatározását preferáljuk. Az egyes tüdővolumenek és kapacitások (kapacitás alatt

a fiziológiában legalább két térfogat összegét értjük) könnyebb megértése miatt a régebbi módszert is ismertetjük (13-2. ábra).

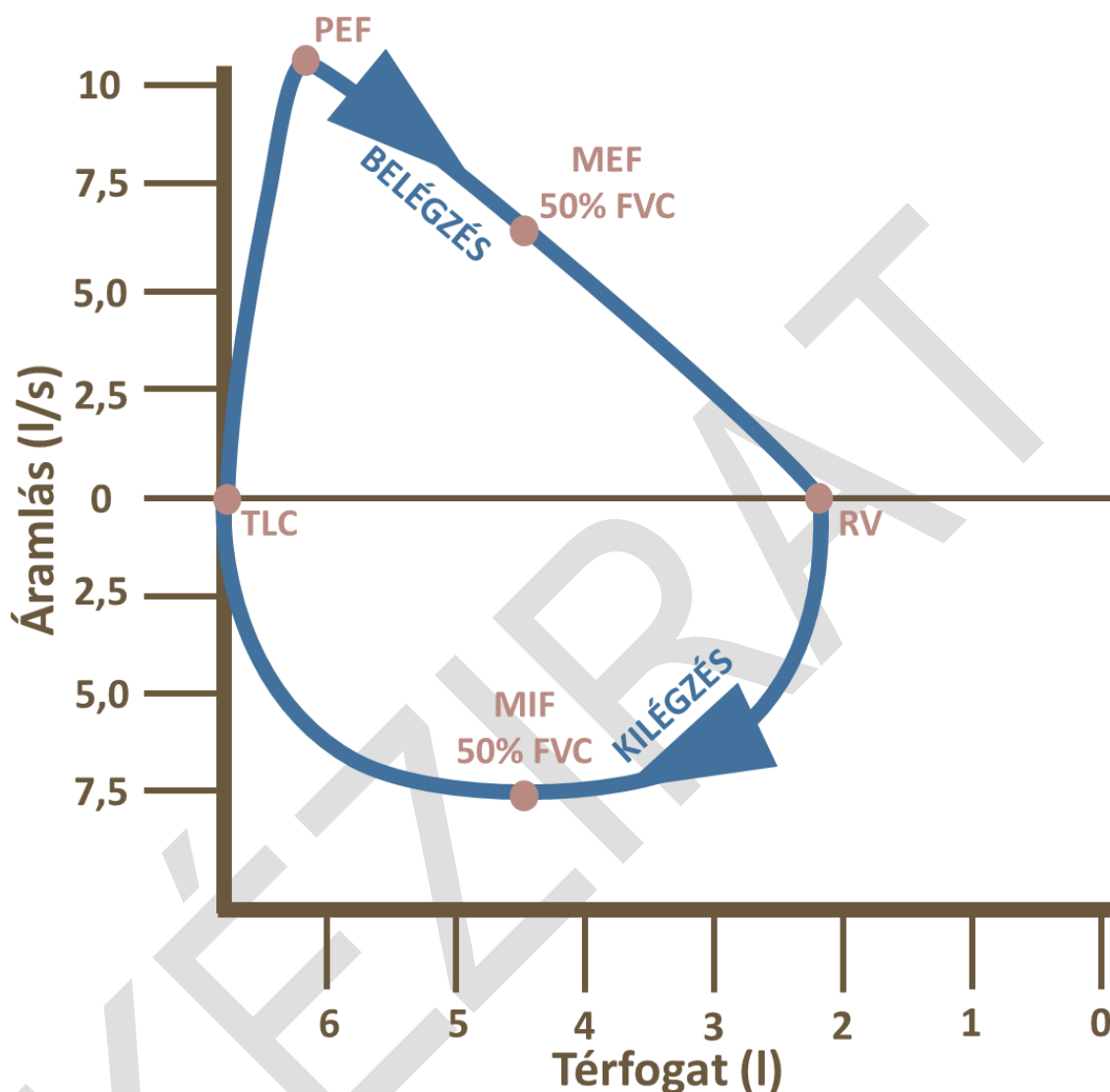


13-2. ábra: A légzésfunkciós vizsgálat eredménye: spirogram.

A fent ábrázolt spirogramról statikus és dinamikus térfogatok valamint kapacitások olvashatóak le. A nyugalmi légzési volumen (respiratorikus térfogat, tidal volumen, VT) 500-600 ml. Erőltetett belégzésben mérhető a belégzési tartaléktérfogat (inspiratorikus rezerv volumen=IRV), mely 2500-3000 ml, míg erélyes kilégzéskor a mintegy 1000 ml-nyi kilégzési tartaléktérfogat (expiratorikus rezerv volumen=ERV). A maximális belégzés után kilélegezhető levegőmennyiséget (vagyis  $VT+IRV+RV$ ) mérve megkapjuk a tüdő átlélegezhető térfogatát reprezentáló vitálkapacitást (VC). Ennek kilégzését követően még marad levegő a légutakban, mely nem lélegezhető ki (annak porccal merevített területén található), melyet residualis volumennek (RV) nevezünk. A tüdő teljes levegőmennyisége (a totálkapacitás=TLC) a vitálkapacitás és a residualis volumen összege ( $VC+RV$ ). További fontos paraméter a residualis volumen és a kilégzési tartaléktérfogat összegéből származtatható funkcionális reziduális kapacitás ( $FRC=RV+ERV$ ), mely a nyugalmi kilégzést követően tüdőben maradó levegőtérfogatként értelmezhető. Az eddig tárgyalt statikus térfogatok mellett legalább egy dinamikus (vagyis időegységre vetített) paraméter meghatározása szükséges. Ez az 1 másodperc alatt erőltetve kilélegezhető térfogat (forszírozott expiratorikus volumen 1 másodperc alatt= $FEV_1$ ). Ennek meghatározása nem a klasszikus légzésfunkciós vizsgálattal történik (ekkor a RV nem mérhető), hanem gázdilutios eljárással válik mérhetővé (általában rosszul diffundáló Hélium segítségével). A további



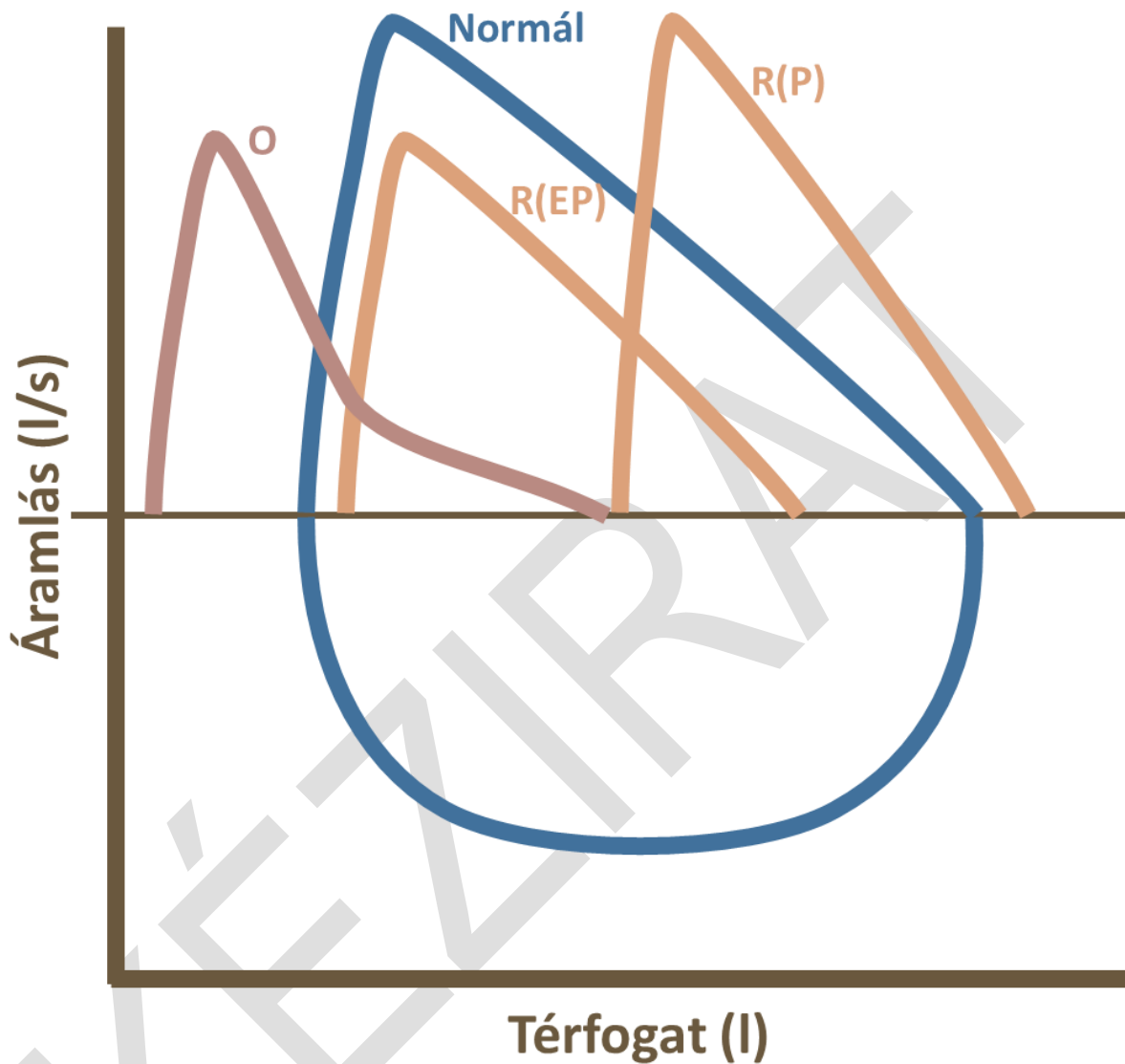
dinamikus paraméterek (például csúcsáramlás értékek) az áramlás-térfogat hurokgörbéről (13-3. ábra) olvashatóak le.



13-3. ábra: Légzésfunkciós vizsgálat során felvett áramlás-térfogat hurokgörbe.

A grafikon vízszintes tengelyén feltüntetett térfogaton a görbe szélessége kijelöli a maximális belégzést követően kilélegezhető levegőmennyiséget (forszírozott vitálkapacitás=FVC, mely a teljes tüdőkapacitás és a rezidualis volumen különbsége). Ennek 75%, 50% és 25%-nak kilégzésénél a függőleges tengelyen mérhető maximális áramlások a maximális kilégzési áramlások (maximal expiratory flow=MEF)  $MEF_{75}$ ,  $MEF_{50}$ ,  $MEF_{25}$  értékei. A kilégzés során mérhető maximális csúcsáramlás a PEF (peak expiratory flow). Ugyancsak meghatározható a belégzési csúcsáramlás (peak inspiratory flow=PIF), valamint a maximális belégzési áramlások  $MIF_{25}$ ,  $MIF_{50}$  és  $MIF_{75}$  értékei. A módszer a paraméterek mérésén és

meghatározhatásán túl a diagnosztikát közvetlenül is szolgálja: a hurok alak- és helyzetváltozásából a légzőrendszeri betegségek némelyikére közvetlenül is következtethetünk (13-4. ábra).



13-4. ábra: Áramlás-térfogat hurokgörbe alak- és helyzetváltozásából levonható diagnosztikus következtetések: O: obstruktív légúti betegség balra tolja és keskenyíti a kilégzési görbét; R(EP): extraparenchymalis restriktív légúti betegség; R(P): parenchymalis restriktív légúti betegség képe.

A fenti mérhető paraméterek alapján a légzésmechanikai eltérést okozó kórfolyamatok három csoportba sorolhatók:

1. Amennyiben a mérhető vitálkapacitás csökken (az elvárt érték 70%-a alá), míg a FEV1 értéke nem változik **restriktív**, vagyis a tüdő légzőfelületének csökkenését eredményező **légúti kórfolyamattal** állunk szemben,

2. amennyiben a  $FEV_1$  csökken az elvárt érték 70%-a alá, azonban a vitálkapacitás nem változik, súlyos kilégzési nehezítettséggel állunk szemben, így **obstruktív** (vagyis légúti szűkülettel járó) **légúti kórfolyamat** zajlik. Megjegyezzük, hogy gyakran hivatkozott mutatószám a vitálkapacitás arányában megadott  $FEV_1$  érték ( $FEV_1/VC$ ), mely a Tiffenau index. Normálértéke 80% (0,8), mely azt jelzi, hogy a vitálkapacitás 80%-át kilélegezzük a kilégzés első másodpercében.
3. Amennyiben mindkét hangsúlyos paraméter ( $FEV_1$  és  $VC$ ) csökken, kevert légúti kórfolyamat zajlik, mely mind légzőfelszín csökkenést, mind légúti szűkületet egyidejűleg okozni képes.

### 13.2.1 Obstruktív légúti betegségek

Az obstruktív légzőrendszeri betegségek, ahogy azt korábban láthattuk a légutak szűkületét eredményezve akadályozzák a légcserét. Következtében döntően a kilégzés válik nehezítetté (expiratorikus dyspnoe), mely miatt a  $FEV_1$  (és a Tiffenau index) jelentős mértékben csökkenhet. Több, egymástól sokszor nehezen elkülöníthető, hiszen egymással összefüggő kórfolyamat tartozik ebbe a csoportba. Két jellemző kórfolyamat együttes megjelenése annyira jellemző, hogy közös kórképként említjük. A krónikus obstruktív légúti betegség (chronic obstructive pulmonary disease = COPD, vagy krónikus aspecifikus légúti betegség = KALB) ugyanis olyan krónikus betegség, amelyet krónikus bronchitis-szel (B-típus) és/vagy emphysemával (A-típus) összefüggő obstrukció jellemez. E kórfolyamat jellemzően progresszív lefolyású és csak részlegesen reverzibilis elváltozásokat eredményez.

#### 13.2.1.1 Krónikus bronchitis és aspecifikus légúti betegség (KALB)

A krónikus bronchitis – per definitionem – olyan kórfolyamat, mely során rekurrens bronchialis hypersecretio jelentkezik produktív köhögéssel kísértén úgy, hogy legalább két egymást követő évben, évente legalább három hónapon keresztül (legfeljebb kisebb megszakításokkal) folyamatosan fennáll. A kórfolyamat, akárcsak a definíció szorosan összefügg a COPD-vel, akárcsak a kórtani jellemzőik, így ezeket együtt tárgyaljuk. A kóroki tényezők (melyek egy rész még igazolásra szorul) felsorolása a következő táblázatból olvasható ki (13-5. ábra).

Környezeti tényezők	Genetikai tényezők
- dohányfüst inhalációja	- $\alpha 1$ -antitripszin hiánya
- passzív dohányfüst-belégzés	- kis születési testtömeg
- toxikus por- és gázbelégzés	- gyakori gyermekkori légúti infekciók

- levegőszennyezés (különösen SO <sub>2</sub> , NO <sub>2</sub> )	- familiáris halmozódás
- alkohol	
- alacsony szociális/gazdasági státusz	

13-5. ábra: A COPD kóroki tényezői

A táblázatban szereplők közül egyértelműen a dohányfüst kóroki szerepe tűnik bizonyítottan leghangsúlyosabbnak. A belégtett kóroki tényezők (füst és gázok) a légutak irritációját, gyulladást okoznak. Fokozott reakció esetén következménye a parenchyma pusztulása (emphysema kialakulása) és a kislégutakat jellemző fibrózis miatti szűkület. A folyamat progresszív jellegű, melyben szerepe van a tüdőszövet szöveti átépülésének (remodelling), illetve az ehhez vezető növekedési faktorok felszabadulásának. A progresszió folyamatának kulcs tehát az irritatív folyamatra adott, kórosan fokozott gyulladást váltó változásban keresendő. Emellett további etiológiai tényezőt jelent a fehérjebontó proteázok, és azok működését gátló antiproteázok egyensúlyának felborulása, mely az alveolusfal destrukcióját, így az emphysemas komponens kialakulását eredményezheti. COPD klinikai gyanúja merül fel, amennyiben:

- 40 éves kor feletti
- dohányos (fumator) betegnél
- progresszív, fizikai terhelésre fokozódó, naponta jelentkező, majd perzisztáló nehézlégzés (légszomj, fulladás)
- krónikus köhögés (produktív vagy improduktív, esetleg alternáló) és
- krónikus köpetürítés áll fenn.

Ezekben az esetekben a gyanút légzésfunkciós vizsgálattal szükséges igazolni.

Két fenotípusban manifesztálódik: ezek az emphysemas (A típus vagy „pink puffer” – „rózsaszín fűjtató”) és a bronchitises (B típus vagy „blue bloater” – „kéken pöfögő”) típus. Ahogy a találó angol hasonlat is jelzi, a két típus alapvető jellemzőket mutat, ezeket foglalja össze a következő táblázat:

Jellemző	Emphysemas típus (A)	Bronchitises típus (B)
Testalkat	asthenias	piknikus (korpulens)
Az első panaszok megjelenése	50-75 év	40-50 év
P <sub>A</sub> CO <sub>2</sub>	normáltartományban	emelkedett
Kezdeti tünet	effort nehézlégzés	köhögés
Cianózis	nem jellemző	jellemző

Nehézlégzés	súlyos	enyhe
Sputum (köpet)	kevés vagy nincs, inkább mucosus	bőséges, purulens
Cor pulmonale kialakulása	ritka, csak a terminális állapotban vagy az exacerbatiók során	gyakori
Testtömegvesztés	jelentős mértékű, gyakori	legfeljebb enyhe, ritkán

13-6. ábra: A COPD fenotípusainak jellemzői

Ahogy látható, a „pink puffer” típusra inkább az emphysema jellemző, az idősebb, sovány testalkatú betegeket érinti, progressziója lassú, terhelésre nehézlégzést eredményez. Ezzel szemben a „blue blutter” típusban az obstrukció dominál, így a piknikus alkatú betegek kifejezetten cianotikusak, bőséges köpetet ürítenek, szívelégtelenségig fokozódó jobb szívfél terhelés tapasztalható.

### 13.2.1.2 Emphysema

Emphysema alatt a ductus alveolarisok falának destrukcióját értjük, melynek következménye azok permanens kitágulása. Kialakulásában döntő etiológiai tényező a proteolitikus enzimek aktivitásának fokozódása, mely az antiproteáz aktivitás csökkenésével hozható kapcsolatba. Ennek hátterében döntően az  $\alpha$ 1-antitripszin hiánya áll, mely genetikai okokra vezethető vissza. A szerzett formákban ezt az eltérést értelemszerűen nem mutatható ki. Ekkor leggyakrabban a proteáz-antiproteáz egyensúly felborulása tapasztalható, leginkább inhalációs ártalmak (dohányfüst, por, gázok) következménye, melyek gátolják az antiproteázok aktivitását. Több morfológiai típusa ismert. Ezek:

- Centrolobularis emphysema: ekkor a felső lebenyekben, illetve a felső szegmensek alsó lebenyeiben alakul ki az alveolaris destrukció, a bronchioli terminalesokhoz közel. Leginkább dohányosokra jellemző forma.
- Panlobularis emphysema: az egész aciner szerkezet érintett, már a kialakuláskor is. Általában  $\alpha$ 1-antitripszin hiányban.
- Distalis (periacinaris, paraseptalis, sub-pleuralis) emphysema: A distalis alveolusokban és ductusokban, különösen a felső lebenyekben fordul elő. Gyakran subpleuralisan, vagy a fibrotikus interlobularis septum mentén. Fiatal spontán kialakuló pneumothoraxban szenvedő egyénekre jellemző.

### 13.2.1.3 Asthma bronchiale

Reverzibilis légúti obstrukcióval járó krónikus megbetegedés. Definíció szerint az asthma bronchiale rohamokban jelentkező (exacerbatiókkal terhelt), gyógyszerre vagy spontán szűnő diffúz hörgőobstrukció miatt kialakuló nehézlégzés. A hörgőszűkület mellett bronchialis

hyperreaktivitás jellemzi. A légutak gyulladás okozta oedemájának következtében létrejövő reverzibilis légúti obstrukció, tipikus („wheezing”-ziháló jellegű) nehézlégzéssel kísért. Az előbbieken túl fokozott váladékképződés és simaizomkontrakció figyelhető meg. Etiológiai tényező nem teljes mértékben tisztázottak. Gyakran társul allergiás betegségekkel (rhinitis, conjunctivitis). Sokszor az első asthmas rohamot vírusfertőzés előzi meg, mely potenciális kóroki tényező voltára utal. Az asthma folyamata több szakaszra osztható. A korai (15 percen belül kialakuló) fázis, IgE-mediált, míg a késői (4-8 óra elteltével jelentkező) ismeretlen mechanizmusú. Többféle immunsejt jelenléte igazolja a gyulladást. Ezek között találhatóak macrophagok, eosinophil granulociták, hízósejtek és T-lymphocyták, illetve gyulladást mediátorok, úgymint cytokinek, növekedési faktorok. Ezen felül enzimek és szabadgyökök játszanak lényeges szerepet a kórfolyamat kialakulásában. Általában antigén, kémiai anyagokkal történő kontaktus indukálja kialakulását. Az akut fázisban az allergén hatására a hízósejtek degranulációja tapasztalható, mely során a kulcsfontosságú mediátorok ürülnek (hisztamin, bradikinin, leukotriének, prosztaglandinok, tromboxán, kemotaktikus faktorok). Hatásuk a légúti simaizomsejtek kontrakciójában (korai bronchospasmus), a vaszkuláris permeabilitás fokozódásában és a fokozott mucintermelődésben nyilvánul meg. A felszabaduló mediátorok eosinophil aktivációt eredményeznek, melyek a gyulladást okozó progresszióját okozva károsítják a légutak epithelsejtjeit és a ciliákat. E folyamat következménye az idegvégződések felszínre kerülése, a citokintermelés fokozódása, mely a gyulladást tovább progressziójához vezet. Végül a bronchospasmus fokozódik, a paraszimpatikus tónus emelkedik, mely a bronchospasmust tovább rontja. Az asthma bronchialeban szenvedő beteg egy jelentős hányadában a folyamatot kiváltó antigén (allergén) nem azonosítható be, így ilyenkor nem extrinsic, hanem intrinsic asthmaról beszélhetünk.

Az asthma bronchiale exacerbatiojának tipikus szakaszai:

- **Indukció:** a specifikus antigen IgE termelődést vált ki, mely fokozza a hízósejtek aktivitását, így végül mediátorok (tryptase, PGD<sub>2</sub>, Leukotrien C<sub>4</sub>) szabadul fel.
- **Jelátvitel:** folyamatában a cytokinek T-lymphocyták (közvetítő) aktivációját, melyek az IL-2 termelését váltják ki. Ezek kötődve az IL-2 receptorokhoz fokozzák a kemotaxis, az immunrendszer aktivációjának intenzitását, végül a folyamatot indító IgE termelésének fokozódását érik el.
- **Migratio:** az immunrendszer sejtjeinek migrációs fázisa, mely során a macrophagok, eosinophilek, lymphocyták, monocyták mobilizálódnak, majd számos transzmitter (LTB<sub>4</sub>, PAF, IL-5, IL-8; IL-1, TNF $\alpha$ ) hatására megjelenő adhéziós molekulák

(ELAM-1, ICAM-1, Mac-1) játszanak további döntő szerepet. A transzmitterek hatására fokozódik a gyulladásos reakció.

- **Gyulladásos sejtaktiváció:** a cytokinek tovább növelik a Leukotrién-C<sub>4</sub> mennyiségét, melynek brochospasmus, valamint a permeabilitás fokozódása lesz a következménye.
- **Gyulladás okozta bronchus-összehúzódás:** kiindulópontja az epithelsejtek sérülése, melynek következtében az antigén a mélyebb rétegekbe penetrál, így erősödik a brochospasmus, és a simaizomsejt proliferációja. A dilatatív mediatorok (PGE<sub>2</sub>, NO) termelődése mindeközben gátolt.
- **Resolutio:** a rohamok általában reverzibilisek, azonban lassan, de progrediál a betegség.

### 13.2.2 Restriktív légúti betegségek

A restriktív légzőrendszeri kórfolyamatok közös jellemzője, hogy valamennyi ilyen kórkép csökkenti a tüdő légzőfelületét, így a mérhető vitálkapacitást. Ugyancsak az átlélegezhető levegőtérfogat csökkenését eredményezi a légzőmozgások csökkent amplitúdója, így ezeket a kórfolyamatokat is a restriktív zavarok közé sorolhatjuk. E definíció alapján ide sorolható kórfolyamatok az interstitális tüdőbetegségek jelentős része (pneumonia, pneumonitis, allergiás alveolitis, tüdőfibrózis és a károsanyaginhaliáció következtében kialakuló pneumoconiosis), a tüdő expansióját érintő pneumothorax, akárcsak a műtéti tüdőszövet-resectio, de a kisvérköri (interstitialis) pangás is. A különböző mellkasdeformitások (például maga a kyphoscoliosis is), pleurabetegségek a légzési kitérés elégtelenséghez vezetnek, akárcsak a hasra (is) lokalizálódó elhízás. A neuro-muscularis ingerületátvitelt érintő betegségek (például myasthenia gravis, Guillain-Barré szindróma, ALS – amyotropias lateralsclerosis) a légzőmozgások gátlásával szintén restriktív jellegű légzésmechanikai eltéréseket eredményeznek.

### 13.2.3 A tüdő tágulékonyságát (compliance) befolyásoló kórfolyamatok – a respiratórikus distress

A tüdő tágulási képességét (tágulékonyság) az egységnyi nyomásváltozással létrehozható térfogatváltozással jellemezzük, mely a compliance. Amennyiben a compliance csökken, a tüdő tágulékonysága (rugalmassága) csökken. Amennyiben a csökkenés jelentős mértékű, ugyanazon levegőmennyiség belégzéséhez (vagyis térfogatváltozás eléréséhez) nagyobb nyomáskülönbség (vagyis légzési munka) szükséges. A megfelelően magas compliance kialakulásához elengedhetetlen az alveolusokat belülről borító felületaktív anyag (surface active agent=surfactant) jelenléte és megfelelő koncentrációja. Kisebb térfogaton e

folyadékfilm vastagabb réteget képezve még hatékonyabban növeli a tágulékonyságot (mintegy nyitva tartva az alveolust). Az alveolus tágulásakor a folyadékfilm vékonyodik, így a felületi feszültséget csökkentő hatása egyre csökken, ezzel párhuzamosan a compliance növelő hatása is mérséklődik. Surfactant hiányában az alveolusok felületi feszültsége kilégzéskor nem csökken kellően, így a compliance rendkívül nagy lesz, az alveolusok alig képesek a tágulásra, így összeesve (kollabált állapotban maradva) nem nyílnak meg. Ezt nevezzük atelectasia-nak. Respiratoricus distress alatt akut légzési elégtelenséget értünk. Etiológiailag különböző formái az újszülöttkori, infantilis respiratoricus distress (IRDS) és az acut respiratoricus distress (ARDS).

### *13.2.3.1 Újszülöttkori respiratoricus distress syndroma (IRDS)*

A surfactant-ot a II. típusú alveoláris pneumocyták termelik, fő összetevője a dipalmitoyl-phosphatidil-cholin. A magzati élet során e folyadék – légzőtevékenység hiányában – az amnionfolyadékba jut, melynek megjelenése a surfactant-termelés megbízható jele, a tüdő érettségének jó indikátora. Az amnionfolyadék lecitinkoncentrációjának meghatározásával felismerhetőek azok a helyzetek, amikor a surfactant termelése elmarad, vagy elégtelen. Ennek oka lehet bioszintetikus utak éretlensége, esetleg a termelődő surfactant inaktiválódása, de előfordul a kóros légzésmechanika okozta fokozott surfactant igény, melyet a rendelkezésre álló mennyiség nem fedez. Emellett a surfactant inszufficienciája miatt kialakuló IRDS metabolikus okokra is visszavezethető, különösen ilyenek az acidosis, a hypoxia, továbbá a csökkent pulmonalis véráramlás.

### *13.2.3.2 Acut respiratoricus distress syndroma (ARDS)*

Egyes szerzők adult (felnőttkori) légúti disztressz szindrómának nevezik, azonban napjainkban ezt az elnevezést nem fogadjuk el, ugyanis ez a forma fiatalokban is előfordul, a fő különbség az IRDS és ARDS között nem demográfiai, hanem etiológiai tényezőkben azonosítható be. Az akut légúti disztressz szindróma két alapvető ismérve az atelectasia és a pulmonalis vizenyő (oedema), mely nem a filtrációs nyomás növekedésének eredménye (mint a kardiális eredetű tüdőödéma esetén), hanem megtartott filtrációs nyomás mellett jön létre. Az ARDS-re jellemző és a cardialis oedema másik fő különbsége, hogy disztressz esetén fehérjében gazdag folyadék kerül az interstitiumba és az alveolusokba. Ebből is látható, hogy a vizenyő fő etiológiai tényezője a kapillárisok destrukciója, nem pedig a filtrációs nyomás növekedése. Mind az atelectasia, mind a tüdőödéma következménye a compliance csökkenése lesz, mely szinte az egyetlen hasonlóság, melyet az IRDS-el mutat. Az ARDS-ben zajló fő kórétettani folyamatért az alveolaris macrophage-ok és a neutophyl granulocytak aktivációja



felelős. Az etiológiai tényezők végső következményként az endothelt károsítják. Általában „következmény-betegség”, a fő kiváltó okok között szerepel a legtöbb sokkforma, égési sérülések, traumás eltérések, egyes fertőzések (pneumoniák kórokozói), toxikus ágensek (döntően gázok inhalációja), gyógyszer (abúzszer) túladagolása (például heroin), urémia, metabolikus acidózis, DIC.

#### 13.2.4 Alveoláris hypoventilatio és hyperventilatio

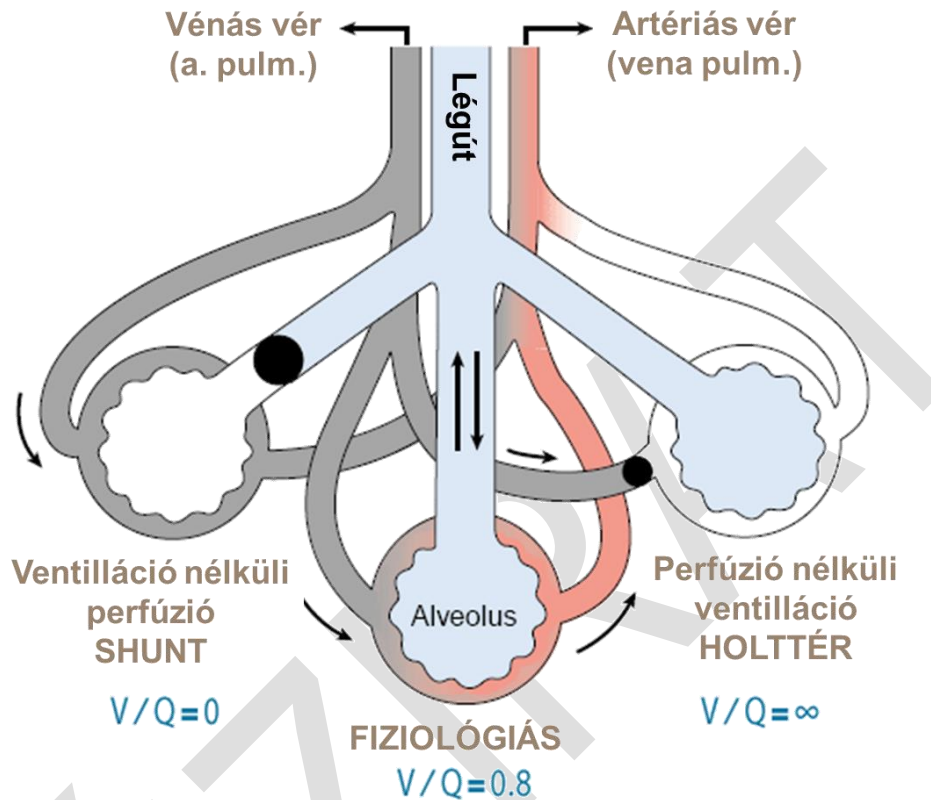
A ventilációs zavarok között meg kell említeni az alveoláris zavarokat, hiszen az alveolusok átszellőztetésének biztosítása tekinthető a ventilatio céljának.

A tüdő pumpafunkciós (ventilációs) elégtelensége döntően hypercapniát ( $p_a\text{CO}_2$  emelkedést), míg a parenchymalis eltérések leginkább hypoxiát ( $p_a\text{O}_2$  csökkenés) eredményeznek. Alveoláris hypoventilatio következménye tehát a hypercapnia, így a  $p_a\text{CO}_2 > 44$  Hgmm. A hypoventilatio okai szerteágazóak. Előfordul primer (vagyis ismeretlen etiológiájú) kórfolyamatként, mikor a légzésszabályozás autonóm rendszere zavarának oka nem azonosítható be. Az alveoláris hypoventilatio tüdőbetegségek (így például obstruktív légúti betegségekre, illetve súlyos restriktív eltérésekben) következménye is lehet, azonban más rendszereket érintő kórfolyamatok (központi idegrendszeri daganatok, gyulladásozós betegségek, vasculáris elégtelenség, valamint neuromuscularis betegségek), állapotok (metabolikus alkalózis, alvás, mellkasdeformitások) és gyógyszerhatás (morfin, egyes narkotikumok és szedatívumok) is eredményezhetik. Fő tünete a hypercapnia, emellett eltérő súlyosságú hypoxia is kialakul. A beteg cyanotikus, cor pulmonale, nem egyszer jobb szívfél elégtelenség is jellemezheti.

Alveoláris hyperventilatio esetén az alveolusok átszellőztetése olyan intenzív, mely hatására a  $P_a\text{CO}_2$  jelentős mértékben csökken ( $P_a\text{CO}_2 < 36$  Hgmm). Leggyakrabban pszichés, emocionális okokra vezethető vissza, melynek hátterében félelem, szorongás, nyugtalanság áll. Súlyos hiba azonban elsőként e leggyakoribb okra gondolni, hiszen súlyosabb kórfolyamatok is eredményezhetnek alveoláris hyperventilatiót úgy, mint például metabolikus acidózis (Kussmaul légzésmintázat), agytörzsi léziók, intracranialis haemorrhagia, pulmonalis embolia, de akár a lázas állapot is. E mechanikai légzésszavar következménye a respiratórikus alkalózis, mely mivel növeli a plazma pH értékét, növeli a plazmafehérjék kalciumkötő képességét is, így csökken a plazma szabad kalcium tartalma, mely a jellegzetes kísértőtünet (a kézfejen látható pseudo-tetánias jel, az özfej kéztartás) kialakulásához vezet, emellett száj körüli, végtagi zsibbadást és izomgyengeséget is eredményez.

### 13.3 Ventilációs/perfúzió arány eltolódását eredményező kórfolyamatok

Ahogy a korábbiakban már láthattuk, a ventiláció/perfúzió aránya fiziológiás viszonyok között is eltérést mutat az apikális és bazális tüdőterületek között, kóros viszonyok között ez tovább fokozódva (13-7. ábra) egyértelműen diffúziós elégtelenséghez vezet.



13-7. ábra: A ventiláció/perfúziós arány változásának alapesetei

Minden olyan esetben, melyben a légút egy körülhatárolható szakasza teljes egészében elzáródik, ventiláció nélküli perfúziót (vagyis sönt-keringést) észlelünk, így a  $V/Q$  hányados itt 0 (13-7. ábra, bal oldali folyamata). Ennek következménye az lesz, hogy a tüdőből távozó vér a söntön átjutó, nem oxigenizált vérrel keveredve kisebb oxigéntelítettséggel hagyja el a légzőrendszert, így a szövetek oxigenizációja romlik.

Minden olyan kórfolyamat, mely az alveolaris perfúziót csökkenti, vagyis a pulmonalis artéria szűkületét, még inkább elzáródását okozza, olyan ventiláló alveolusokat eredményez, melyekből a légzési gázok diffúziója a perfúzió hiányában nem lesz lehetséges (vagyis megtartott ventiláció mellett a perfúzió nulla, azaz  $V/Q$  arány nem értelmezhető, illetve rugalmas definíció alapján  $V/Q=\infty$ ). Ezekben az esetekben holtter-ventilációról beszélünk (13-7. ábra, jobb oldali folyamata). Ennek kórtani következménye kevésbé a  $p_{aO_2}$  csökkenésben, sokkal inkább az alveolaris ventiláció csökkenése miatt a  $p_{aCO_2}$  emelkedésében azonosítható be, mely a légzésmechanika hatékonyságcsökkenésének

következménye. Jellemző holttér-ventilatio emelkedéssel járókórfolyamat a pulmonalis embólia, melyet a belégzett levegő oxigén arányának ( $F_{iO_2}$ ) növelésekor elmaradó oxigénszaturáció-emelkedés is jelez.

$$V_{\text{gas}} = A \times D \times \frac{P_1 - P_2}{T}$$

#### 13.4 Az alveolaris diffúzió zavarai

Kielégítő alveoláris perfúzió és ventilatio esetén, mivel az odaáramló vér és a belégzett levegő közötti gáztenzió-különbség ezt biztosítja, létrejön a légzési gázok diffúziója, melyet az alábbi képlettel jellemezhetünk:

Vagyis a gázok diffúzióját a membrán felülete (A), annak vastagsága (T), a filtrációs nyomásgrádiens ( $P_1 - P_2$ ) befolyásolja (D: egy konstans).

Amennyiben a nyomáskülönbség ellenére a diffúzió nem jön létre, diffúziós zavarról beszélünk. Ahogy a fenti képletből is látható, ennek okai lehetnek:

Diffúziós felület csökkenése a diffúziós út hosszabbodásán keresztül (alveolo-kapilláris blokk): fibrotikus szövet, vagy alveolaris sejtek proliferációja, az alveolokapillaris membrán megvastagodása, interstitialis oedema, exsudatum megjelenése, illetve az ellenkező oldalon intraalveolaris oedema, vagy exsudatum jelenléte. Ugyancsak csökken a diffúzió a kontaktidő rövidülésekor, azonban a normálisan a kontaktidő 1/3-a is elégséges a kielégítő gázcseréhez. Csökkenti a gázcserére rendelkezésre álló időt például az izommunka.

## 14 A kiválasztó és vizeletelvezető rendszer kórtana

### 14.1 A vese betegségei

A vese számos funkciót betöltő szerv. Fő szerepe a szervezet számára vízdékony mérgező anyagok eltávolítása, vagyis a méregtelenítés (kiválasztó működésével). Mivel a toxikus és a még nem ismert toxikus anyagok száma végtelen, ezt a feladatot úgy látja el, hogy elsőként egy szűrőn (filteren) keresztüli nyomásvezérelt szűrést végez (filtráció), mely szűrletből visszaszív mindent, ami szükséges a szervezet számára (reabszorpció), így a nem szükséges, potenciális mérgező materiák ürülni tudnak. Emellett kevésbé ismert, de jelentős funkciói közé tartozik a kalcium felszívódás fokozása (a vese proximális tubularis sejtjei által elválasztott calcitriol hatásán keresztül, mely a napfény hatására átalakuló D<sub>3</sub> vitaminból képződik itt), a vörösvértest képzés serkentése (erythropoietin termelés), továbbá a vérnyomás és elektrolit-háztartás szabályozása (renin-termelésen keresztül). Az endokrin működések eltéréseiről e fejezetben nem beszélünk, mindössze a veseműködés fő funkcióinak (filtráció, reabszorpció és szekréció) zavaraiával foglalkozunk.

A veseműködés beszűkülése lehet hirtelen jelentkező folyamat eredménye (akut veseelégtelenség), mely az esetek nagy részében reverzibilis eltérés, vagy lassan, esetenként lappangva, alattomosan kialakuló krónikus veseelégtelenség, mely kivétel nélkül maradandó zavart eredményez.

#### 14.1.1 Akut veseelégtelenség

Az akut veseelégtelenség (ARF – acute renal failure vagy AKI – acute kidney injury) rövid idő alatt (napok, legfeljebb hetek) a veseműködés progresszív romlását eredményező kórfolyamat. Mivel az egyes funkciók károsodása nem egyidejű és nem is azonos mértékű, a tünetek is rendkívül szerteágazóak. Egyes formái oligo- és anuriával járnak, míg más esetekben kifejezett polyuria észlelhető. Az órától-napokig tartó vesefunkció csökkenés eredményeként a vese képtelen kiüríteni a nitrogéntartalmú salakanyagokat és fenntartani a folyadék-elektrolit háztartást. A károsodás következtében megnő a szérum kreatinin szintje ( $>44\mu\text{mol/l}$   $< 72$  óra), emellett azotemia (nitrogén tartalmú salakanyagok felhalmozódása) jellemző: emelkedett szérum karbamid és kreatinin szintje. Ezzel párhuzamosan általában csökken a vizelet mennyisége (oliguria:  $<500$  ml vizelet egy nap alatt, anuria:  $<100$  ml vizelet egy nap alatt), de ez nem minden esetben jellemző. Az ARF klinikai megjelenési formái:

- Aszimptomatikus: panaszok nélkül emelkedett szérumszintű kreatinin szint, emellett vizeletvizsgálat során tapasztalhatóak eltérések.
- Szisztémás jelekkel járó időszak: láz, arthralgia, pulmonális elváltozások a jellemző panaszok
- Csökkent vesefunkció jelei és tünetei: csökkent vagy megszűnt vizeletürítés (esetek 70%-a, vagyis nem oliguriás az összes eset 30%-a), lágyéktáji fájdalom, ödéma, hipertónia, valamint elszíntelenedett vizelet
- Veseelégtelenség jelei és tünetei: anaemia miatti gyengeség, fáradékonyság, étvágytalanság, hányás, mentális státusz megváltozása, ingerlékenység, valamint az oedema megjelenése

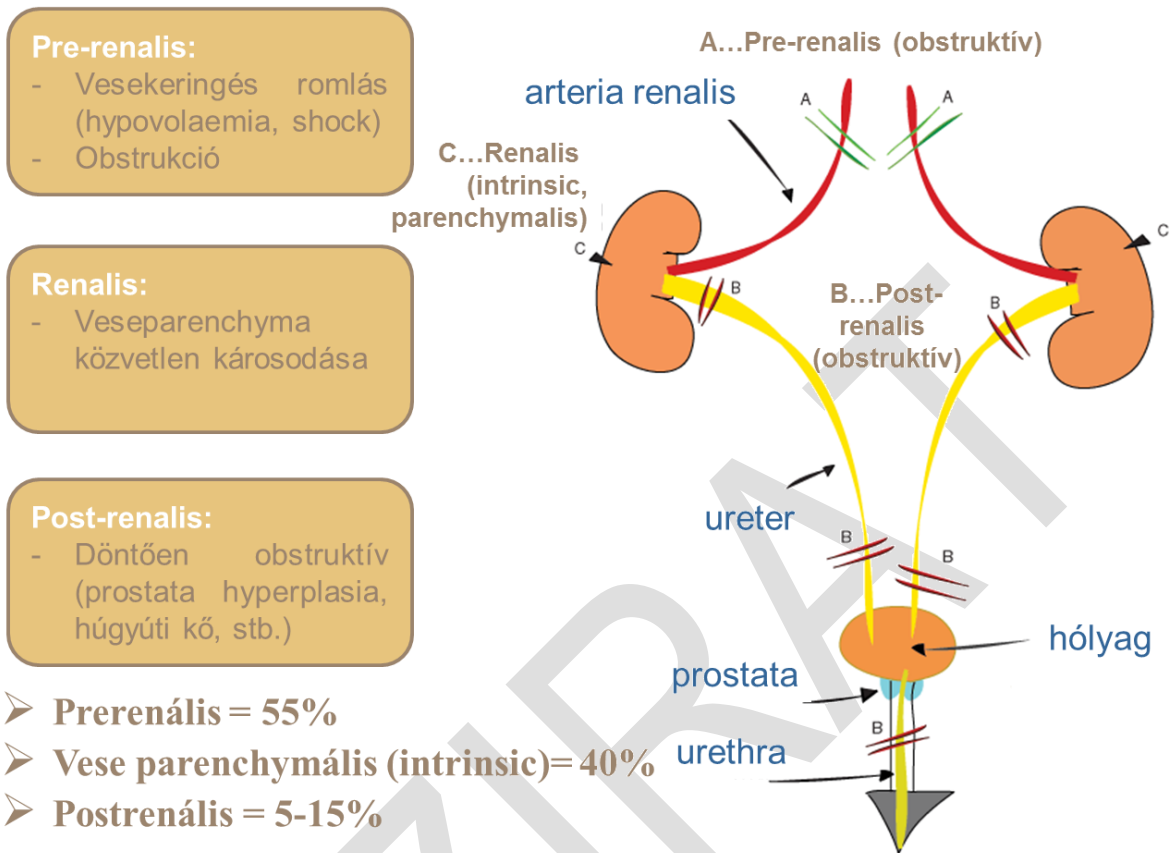
Az akut veseelégtelenség stádiumai:

- Iniciális fázis: órától-napokig tartó szakasz, mely a károsító hatás megjelenésétől a tünetek megjelenéséig húzódik.
- Oliguriás fázis: GFR csökkenés következménye, mely 1-7 nappal a károsító hatás után kezdődik és 10-14 napig (vagy hónapokig) tart, vizelet fajsúly (1.010), vörösvértest, fehérvérsejt jelenik meg ezalatt a vizeletben. Emellett további eltérések is tapasztalhatóak, így folyadékretenció, metabolikus acidózis, hyponatraemia, hyperkalaemia, amenorrhoea,  $Ca^{++}$  hiány, hyperphosphataemia, salakanyag felszaporodás (BUN↑, kreatinin↑), neurológiai zavarok.
- Diuretikus fázis: ekkor – nevéből is adódóan - megnő a vizelet mennyisége (1-3 l/nap), emiatt hypovolaemia, hypotónia, hyponatraemia, hypokalaemia, dehidráció alakulhat ki. Általában 1-3 hétig tart.
- Gyógyulási fázis: megkezdődik a GFR növekedése, a szérumszintű karbamid és kreatinin szint csökken. Mintegy 12 hónap kell az állapot stabilizálódáshoz.

Egyes esetekben az akut veseelégtelenség esetén is indokolt lehet a vesepótló kezelés (dialízis). Ennek indikációi egy magánhangzókat ABC-rendben felsoroló acronym (AEIOU) segítségével könnyen felidézhetőek. Így a dialíziskezelés indikációját jelentik az **a**cidosis (metabolikus), **e**lektrolitzavarok (közülük a hyperkalaemia), **i**ntoxikáció (dializálható mérgezőanyag esetén, például lítium), **o**verload (vagyis folyadéktúltöltés esetén, tüdőödéma tünetei mellett, kongesztív szívelégtelenségben), **u**raemia (pericarditis, alternáló mentális státusz esetén).

Akut veseelégtelenséget pre-renalis, renalis és post-renalis kórfolyamatok okozhatják. A pre-renalis tényezők a vese vérátáramlásának csökkenésén keresztül eredményezik a glomeruláris filtráció csökkenését, ezáltal veseelégtelenséget, a renalis okok a vese parenchymáját

közvetlenül károsítják, míg a post-renalisak a vizelet elvezetési zavarát okozva eredményezik a veseelégtelenséget (14-1. ábra).



14-1. ábra: Az akut veseelégtelenség etiológiai tényezői

#### 14.1.1.1 Pre-renalis veseelégtelenség

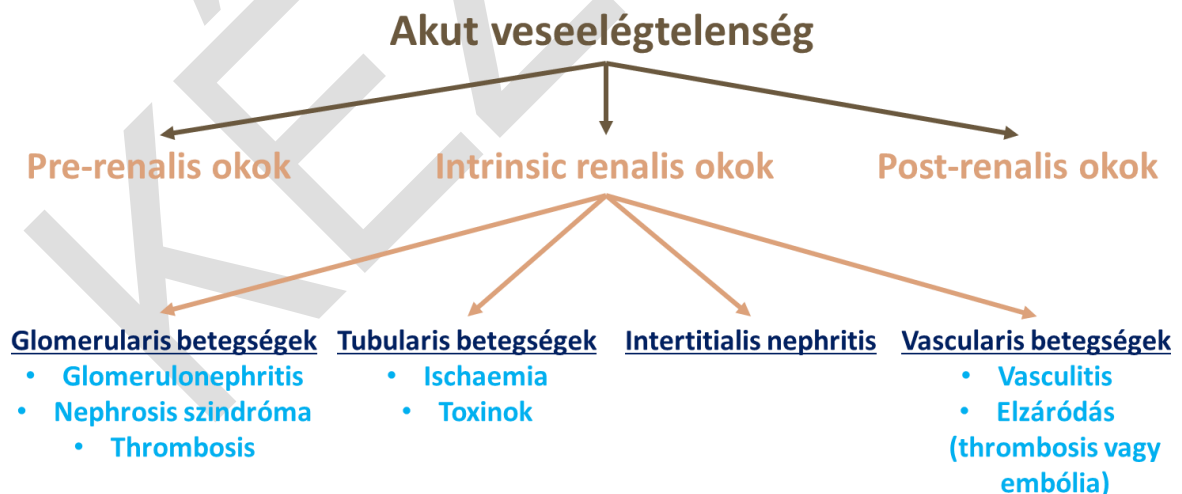
A vese perfúziójának csökkenését eredményező kórokokat pre-renalis kórokoknak tekintjük. Ez lehet hypovolaemia következménye, amikor a csökkent intravasalis térfogat, alacsony vérnyomást eredményez, mely nem biztosít kellő perfúziós nyomást a glomeruláris filtráció végbemeneteléhez. Ez lehet vérzés, folyadékvesztés, csökkent folyadékbevitel vagy fokozódott diuresis következménye. Nem szabad figyelmen kívül hagyni a harmadik térbe (savós hártyák közti tér, vagyis a testüregek és a zsigerek ürege felé), valamint az extracelluláris térbe történő folyadékvesztést (például ascites képződése, pancreatitis, égés, peritonitis). Másik tényező a szisztémás hypotonia, melyet a perctérfogat vagy a perifériás érellenállás csökkenése (azaz a vasodilatatio) eredményezhet. Előbbi fordul elő például szívelégtelenségben (heveny szívizomelhalás következményeként is), pericardialis tamponád következtében, de akár pulmonalis embolia kapcsán is. Utóbbit bakteriális szepszis, anaphylaxia, valamint vérnyomáscsökkentő gyógyszerek (túl)hatása okozhatja. Kicsit másképp hatnak az ACE-inhibitor és ARB (angiotenzin II receptor blokkoló) hatású szerek,

ezek ugyanis a szisztémás vasodilatatio mellett az efferens arteriolán is hatva módosítják a vese vérátáramlást. Ugyancsak kiemelendő (nem szisztémás vérnyomáscsökkentő) gyógyszer az aszpirin és más nem-szteroid gyulladáscsökkentő (NSAID) szerek, melyek az afferens arteriolákat szűkítve csökkentik a vese vérátáramlást. A renovascularis kórokok az arteria renalis stenosisát foglalják össze, mely szekunder módon létrejöhet fibro-muscularis dysplasia, vagy akár hepato-renalis szindróma következtében.

A csökkenő veseperfúzió következménye a csökkent glomerulációs filtrációs ráta (GFR), azonban ez a vérátáramlásnál (RBF: renal blood flow) kevésbé, így a filtrációs ráta (GFR/RBF) emelkedik. A GFR csökkenés miatt csökken az urea és kreatinin kiválasztása, így nő ezek mennyisége a plazmában (azotémia). A tubulusokban később a GFR csökkenése miatt lassul a folyadékáramlás, mely miatt a kis tömegű urea jobban vissza tud jutni a véráramba, míg a kreatin szinte teljes egészében, visszaszívódás nélkül ürül a vizelettel (vagyis a vérben az urea/kreatinin arány jelentős mértékben megnő). Emellett emelkedik a  $\text{Na}^+$  és a víz reabszorpciója, így kevés, magas osmolalitású vizelet képződik (oliguria).

#### 14.1.1.2 Renalis veseelégtelenség

A veseparenchyma károsodása, emiatt csökkenése következtében is létrejöhet akut veseelégtelenség. E tényezők lehetnek vascularis okok, interstitialis folyamatok, valamint glomeruláris vagy tubuláris károsodások (14-2. ábra).



14-2. ábra: Az intrinsic renalis veseelégtelenség okai

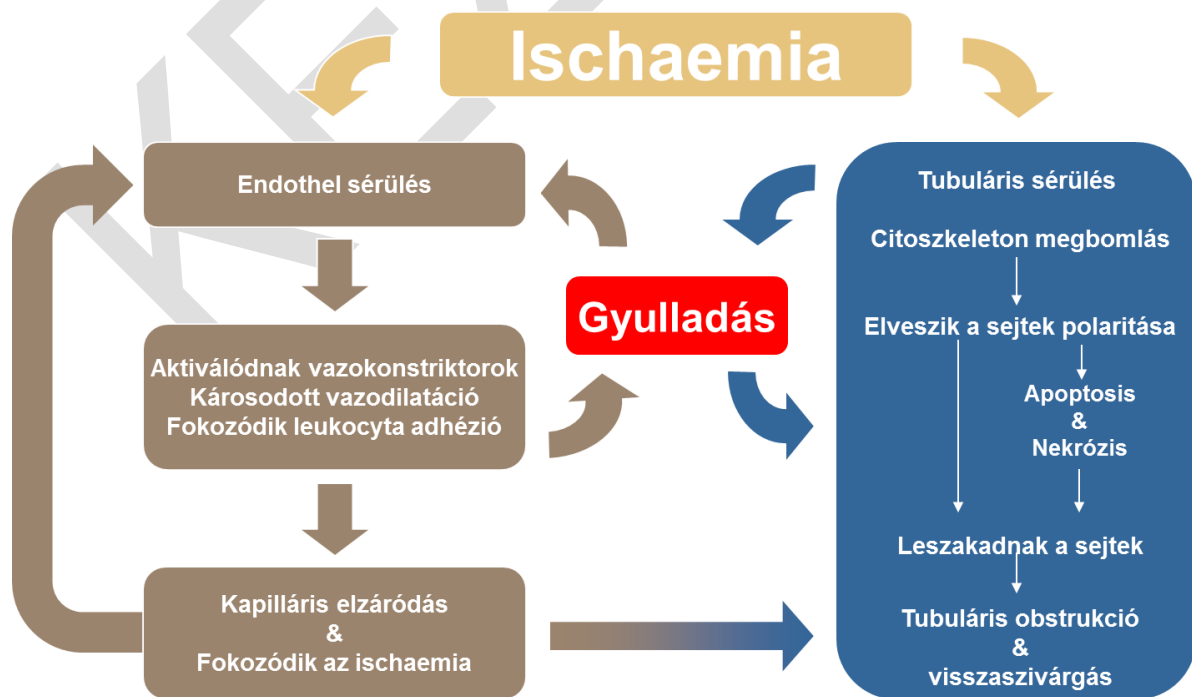
Gyakorlatilag e fejezetben a vese saját betegségeit ismertetjük, hiszen mind a pre-renalis, mind a post-renalis veseelégtelenség a vesétől eltérő szervek megbetegedéseinek következményei.

A glomeruláris betegségek alapján kétféle tünetegyüttest okozva jelentkeznek: a nephrosis szindróma a glomeruláris kapilláris károsodásának következménye, mely emiatt kifejezett (3,5 g/nap) proteinuriával jár, így csökken a plasma proteintartalma (hypoproteinaemia), emiatt (hiszen a plazma onkotikus nyomása csökken) kifejezett oedema és hyperlipoproteinaemia. Háttérben a podocyta lábnyúlványok funkcionális zavara (minimal change – minimális elváltozás betegség), diffúz glomeruláris bazálmembrán-megvastagodás (membranosus nephropathia), valamint nem immun eredetű (mesangialis sejteken kialakuló), csak bizonyos glomerulus-csoportokat fokálisan érintő permeabilitásváltozás (fokális szegmentális glomerulosclerosis), továbbá bazálmembrán proliferáció (membranoproliferatív vagy mesangiocapillaris glomerulonephritis) állhat. Szekunder módon amyloidosis, diabetes mellitus, SLE, egyes gyógyszerek (NSAID), heroinhasználat, továbbá vírusos fertőzések (hepatitis C, hepatitis B, HIV) okozhatják. A hyperlipoproteinaemia oka másodlagos: egyrészt a HDL frakció emelkedett ürítésére, másrészt az albumin csökkent plazmaszintje indukálta fokozott fehérjeszintézis (köztük apoproteinek) következménye, mely súlyos szövődményként atherosclerosist okozhat. A másik jellemző tünetegyüttes a nephritis szindróma, mely hirtelen jelentkező, makroszkópos haematuriával (vér megjelenése a vizeletben), mérsékelt proteinuriával, enyhe, döntően periorbitalis oedemával, hypertóniával, a GFR átmeneti csökkenésével, valamint oliguriával jár. Oka a glomerulusok fertőzős (így Streptococcus, Pneumococcus, Staphylococcus, Meningococcus, Toxoplasma, Malaria és vírusfertőzések) és nem fertőzős, így elsődleges és másodlagos (SLE, Henoch–Schönlein purpura) immunkomplex eredetű gyulladása. A folyamat kezdetén leukocyta infiltráció tapasztalható, melyet (antigén-antitest) immunkomplex depozíció követ, végül aktiválódik a komplementrendszer. A kórfolyamat lefolyását tekintve beszélhetünk acut nephritis szindrómáról, rapidan progrediáló (félholdképződéssel járó) glomerulonephritis-ről, valamint tünetszegény aszimptomatikus és krónikus glomerulonephritis-ről. Etiológia szerint is osztályozhatjuk a kórfolyamatokat, így a nephritis szindróma lehetnek:

- Anti-glomeruláris bazálmembrán (GBM) betegségek: leggyakrabban post-streptococcal GN, Goodpasture szindróma okozza
- Anti-neutrophil cytoplazmatikus antitestek glomerulonephritissel: ANCA-pozitív GN (ANCA = anti-neutrophil citoplazma-antitest), Wegener granulomatosis, Churg-Strauss szindróma, mikroszkópos polyangitis
- Immun komplex GN: lupus, postinfekciós, cryoglobulinaemia, elsődleges membranoproliferatív glomerulonephritis



A tubularis vesekárosodás legsúlyosabb formája a tubulushám nekrozisával járó forma (acut tubularis necrosis, ATN). Ennek oka döntően ischémias károsodás, például súlyos hypotonia, sokkfolyamat vagy a kiserek trombózisa (TTP, HUS), de ezt akár embolisatio is okozhatja. Számos anyag közvetlen tubuluskárosító hatású, így léteznek endogén toxinok, így például Hem pigmentek (myoglobin, hemoglobin), myeloma multiplex esetén könnyű láncok, tumor lízis szindrómában kristályok. Az exogén toxinok között gyógyszerek (például aminoglikozidok, litium, amphotericin B, pentamidin, cisplatin, ifosfamid) említhetőek, továbbá nehézfémek (pl.: ciszplatin, higany) és egyes kristályok (pl., nagydózisú C-vitamin bevitel következtében kialakuló, továbbá acyclovir, indinavir, methotrexate, etilén-glikol). Kiemelendő a radiokontraszt anyagok tubulusokat károsító, toxikus hatása, így beszűkült vesefunkció esetén e hatást acetyl-cysteine preventív alkalmazásával (mellyel a kontrasztanyag eltömeszelő hatása csökkenthető) törekszünk kiküszöbölni. Akut tubularis nekrozisban a vesefunkció csökkenésének patomechanizmusának első lépése a tubularis obstrukció, mely lehet az interstitialis oedema, a gyulladós vagy nekrotikus sejttörmelék, esetleg a kicsapódott fehérjék kicsapódásának a következménye. Ezt követően a tubularis sejtek a basalmembránról leválnak, majd a glomerulus filtrátum visszaszívárog a sejtektől megcsupasztott tubularis bazalmembránon keresztül. Ezt a folyamatot fokozza, hogy a tubularis obstrukció miatti nyomásemelkedés egyik irányból, a glomerularis filtrációs másik irányból gyakorol nyomást a tubularis hámra, melynek az nem képes ellenállni (14-3. ábra).



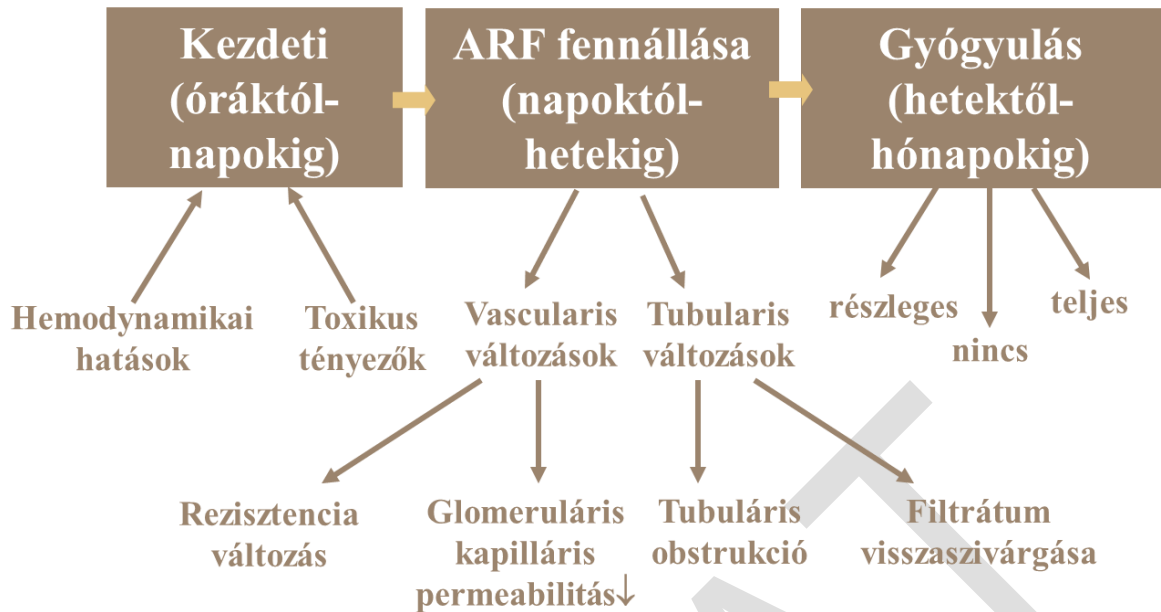
14-3. ábra: Az akut tubularis nekrozis pathogenezise és progressiója

A tubularis károsodás speciális esete, az akut pyelonephritis, részben interstitialis érintettséggel is jellemezhető. Egyes gyógyszerek (NSAID, szulfonamid, diuretikum, görcsoldók, antiepileptikumok, ACE inhibitorok, H<sub>2</sub> receptorblokkolók) vagy heveny fertőzések (Streptococcus, Staphylococcus, E. coli, EBV, CMV, HIV), de az esetek egy részében be nem azonosítható kórok (idiopathias forma) interstitialis oedemat okoz, a gyulladáshoz vezető folyamat kortikális és medulláris fehérvérsejt infiltrációval, később fokális tubuláris sejtnekrózissal jár. A fertőzés lehet haematogen (véráram útján odajutó kórokozók következménye) vagy aszcendáló, ekkor a fertőző ágens (leggyakrabban E. coli, Proteus vagy Enterobacter törzsek) a húgyutakon halad retrográd irányba. A folyamat elesettséggel, magas lázzal és hidegrázással, hasmenéssel, hányingerrel, hányással jár. Súlyos következménye (akut veseelégtelenség) miatt mindenképpen hospitalizációt indokol.

Interstitialis renalis veseelégtelenséget eredményezhetnek bizonyos gyógyszerek (penicillinek, cephalosporinok, NSAID, proton-pumpa gátlók, allopurinol, rifampin, indinavir, mesalamin, szulfonamidok), infekciók (pyelonephritis, vírusos nephritisek), depozitumok (nephrocalcinosis, hyperuricaemia), allergia, valamint szisztémás betegségek (Sjögren szindróma, sarcoidosis, lupus, lymphoma, leukemia, tubulonephritis, uveitis).

Vascularis betegségek a glomeruláris filtrációs nyomás csökkenését eredményezik, így csökken a glomeruláris filtráció (akárcsak pre-renális folyamatoknál láthattuk, azonban ott nem primer vesebetegség következményeként). A filtrációs nyomáscsökkenését vagy a preglomeruláris (afferens) erek vasoconstrictioja, vagy a postglomerularis (efferens) arteriolák dilatatioja eredményezheti. Ezeken túlmenően minden olyan elváltozás, mely a glomerularis erek permeabilitását csökkenti, egyszer s mind a GFR csökkenését is eredményezi. Vascularis kórokok tehát döntően a vese ischaemias megbetegedései, veseartéria thrombosisa vagy embolisatioja lehetnek, továbbá az érpermeabilitás csökkentésén keresztül egyes vasculitisek.

Az akut intrinsic veseelégtelenség, etiológiától függetlenül három, egymástól jól elkülöníthető szakaszból áll. Az első, kialakulási szakaszban a betegség tüneteinek gyors kifejlődését figyelhetjük meg. Az első szakaszt követően, napok elteltével következik a második, fennállási szakasz, mely legfeljebb hetekig tart. Ennek során következményes vascularis, glomerularis és tubuláris elváltozásokat tapasztalhatunk. A harmadik regenerációs szakaszban a vesefunkció szanációja zajlik, mely lehet restitutio ad integrum, de gyakran csak defektussal megy végbe (14-4. ábra).



14-4. ábra: Az akut intrinsic (renalis) veseelégtelenség lefolyása

#### 14.1.1.3 Post-renalís veseelégtelenség

A post-renalís veseelégtelenség a vizeletelvezető rendszer elzáródása (obstrukciója), majd a kialakuló vizelet pangás következtében létrejövő kórfolyamat, mely hydronephrosis kialakulásához vezethet. Felosztása több szempont alapján lehetséges, egyrészt az obstrukció szintje szerint különböztethetünk meg felső traktus (ureter) és alsó traktus (hólyagkimenet és urethra) elzáródásokat, valamint elkülöníthetjük ezeket az obstructio foka szerint (részleges vagy teljes) is. Az elzáró tényező lehet intrarenális, mely közül leggyakoribb az akut vesekő nephropathia, de protein, vér és gennylerakódás is eredményezhet obstructiot. Az extrarenális okok közül kiemelendő a vesemedence- vagy ureterkő, rög, daganat, papilláris nekrosis, és a retroperitoneális fibrózis. A húgyhólyagot érintő extrarenális okok lehetnek a BPH (benignus prostata hyperplasia), neurogén hólyag, a prosztata rosszindulatú daganata, egyes gyógyszerek (például triciklikus antidepresszánsok, ganglion blokkolók), hólyagtumrok, hólyagkövesség, hólyagvérzés. Az uretra esetében felmerülő extrarenális ok lehet a szűkület, tumor, valamint iatrogenia (sebészi lekötés).

Kezdetben a post-renalís obstructio nem teljes, csak szűkületnek tekinthető. Elsőként a vese koncentráló (medulláris) működése károsodik, így a veseelégtelenség elején általában polyuria figyelhető meg. Ezt erősíti az afferens arteriolát tágító proszttaglandin hatás miatt fokozódó glomeruláris filtráció. Ugyancsak a polyuria irányába mutat a visszaszívódási funkciók károsodása miatt bekövetkező ozmotikus diurézis (hiszen ozmotikusan aktív molekulák maradnak a szűrletben). Tartós és teljes elzáródás esetén a glomeruláris filtráció végül csökken (ahogy azt a tubuláris elzáródásnál már láttuk), így oliguria alakul ki.

A kimenetel szempontjából a legtöbb esetben funkcionális gyógyulás (az obstrukció megszűnte utáni 7-10 napban) érhető el. Néhány esetben azonban az obstrukció megszüntetése után súlyos veseelégtelensége marad vissza (e betegek akár dialízisre is szorulhatnak). A részleges gyógyulást ebben az esetben a plazma kreatinin jól jelzi (általában 264  $\mu\text{mol/l}$  felett marad). Egyes esetek krónikus elégtelenségben végződnek: a krónikus obstrukciók maradandó GFR csökkenéshez és a tubuláris funkciók károsodásához vezethetnek. Ez lehet a vese koncentrálókéességének csökkenése, melynek következménye a polyuria (az aquaporinok csökkent expressziója miatt), vagy a filtráció ráta csökkenése (ez azonban limitálja a súlyosabb nátrium veszteséget) és a disztális típusú renális tubuláris acidózis hyperkalaemiával (a csökkent mértékű disztális hidrogén és kálium szekréció következtében).

#### 14.1.2 Krónikus veseelégtelenség

Míg az akut veseelégtelenséget hirtelen kezdett, a vizeletmennyiség gyors csökkenése, a tubuláris sejtkárosodás és regeneráció valamint általában a reverzibilitás jellemez, addig a krónikus veseelégtelenség lassú, progresszív folyamat, mely irreverzibilis károsodásokat eredményezve nephron-vesztéssel (pusztulással) jár, és alattomos, hiszen akár 75%-os vesefunkció-vesztés is kialakulhat a diagnózis felállításáig.

A progresszív, krónikus vesefunkció romlás következményei a végtermék metabolitok kiválasztásának károsodása, a víz és az elektrolitok eliminációjának csökkenése, a hormontermelés (EPO, renin, prosztaglandin, aktív D vitamin) inszufficienciája. A diagnózis felállításához szükséges a vese parenchyma károsodásának kimutatása (patológias elváltozások verifikációja vagy károsodást jelző markerek megléte, így vér, vizelet, képalkotó vizsgálatok), valamint a GFR csökkenése ( $<60$  ml/min minimum 3 hónapon keresztül). A krónikus veseelégtelenség indikátora GFR csökkenése. A fiziológiás GFR (vizelet kreatinin clearance alapján) 125 ml/min, de végstádiumú veseelégtelenségben (end-stage kidney, ESK) ez 15 ml/min alá csökkenhet (14-5. ábra).

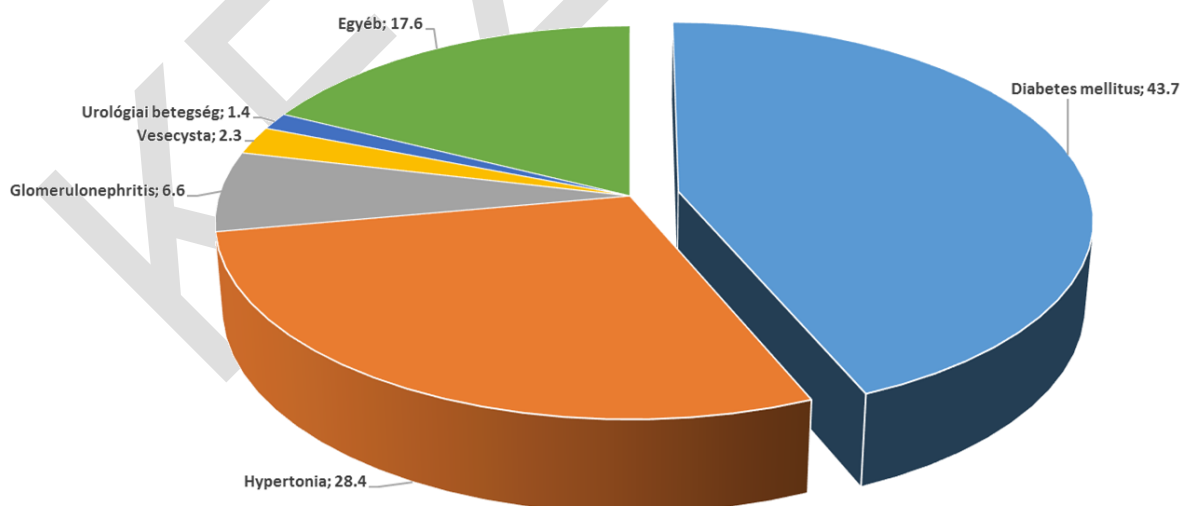
<b>1. stádium</b>	<b>Vesekárosodás, GFR normál vagy <math>\uparrow</math></b>	<b>GFR <math>\geq 90</math> ml/min</b>
<b>2. stádium</b>	<b>Vesekárosodás, GFR enyhén <math>\downarrow</math></b>	<b>GFR 60-89</b>
<b>3. stádium</b>	<b>GFR mérsékelten <math>\downarrow</math></b>	<b>GFR 30-59</b>
<b>4. stádium</b>	<b>GFR súlyosan <math>\downarrow</math></b>	<b>GFR 15-29</b>
<b>5. stádium</b>	<b>Végstádiumú vese</b>	<b>GFR <math>&lt;15</math> (vagy dialízis)</b>

14-5. ábra: A krónikus veseelégtelenség stádiumai és indikátora

Az etiológiai tényezők közül leggyakoribb a diabetes mellitus (az esetek több, mint a harmada). Emellett említünk nem diabeteses etiológiai tényezőket, melyek glomeruláris betegségek, tubulo-interstitialis betegségek (TIN), vascularis és cystosus elváltozások. Részletesebben a kórokok:

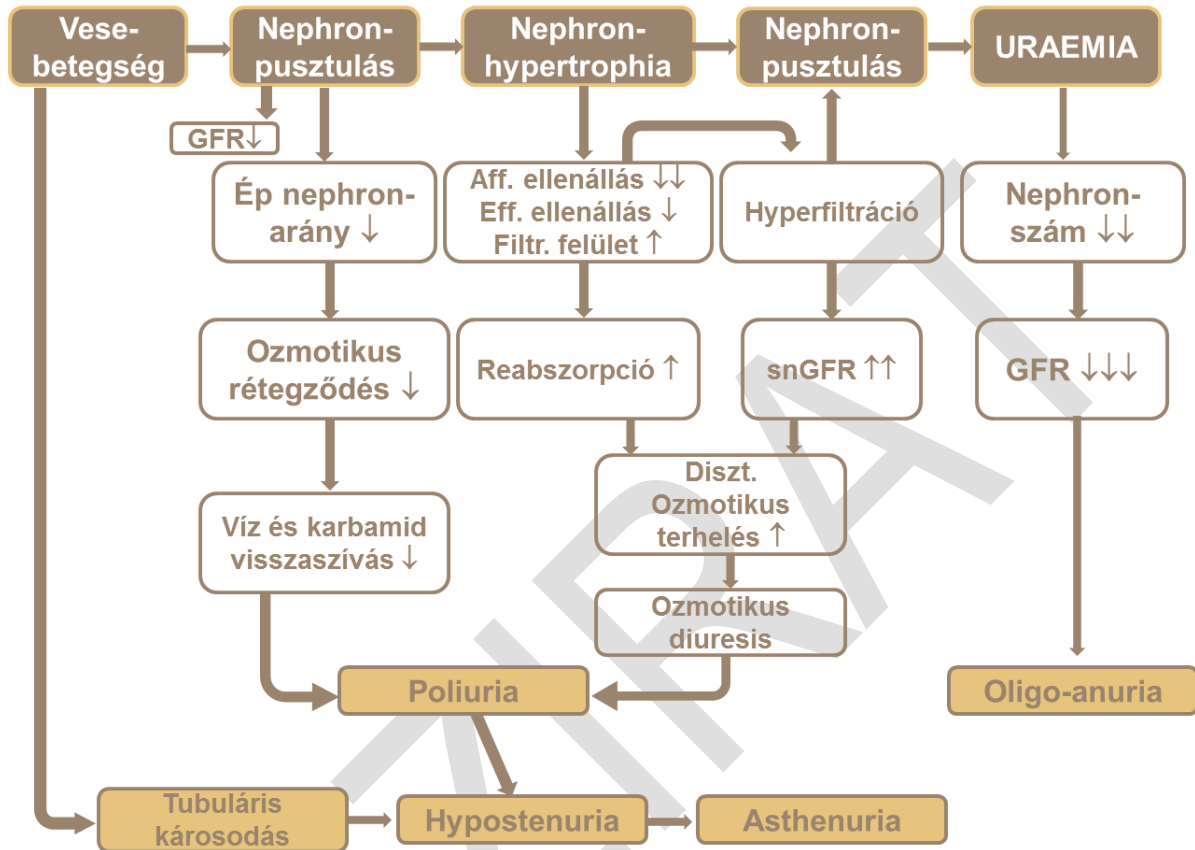
- Glomeruláris:
  - Nephritis: PIGN (Postinfectious glomerulonephritis), MPGN (Membrano-proliferative Glomerulonephritis)
  - Nephrosis: FSGS (Focal segmental glomerulosclerosis), Membranosus, Amyloidosis
- Tubulo-interstitialis (TIN):
  - Analgézis (NSAID),
  - vesico-ureteralis reflux,
  - krónikus obstructio
- Vascularis:
  - vasculitis,
  - hypertonia,
  - RAAS diszfunkció
- Cystás: ADPKD (Autosomal dominant polycystic kidney disease)

Az egyes kórokok relatív gyakoriságát mutatja a következő, 14-6. ábra.



14-6. ábra: A krónikus veseelégtelenség etiológiai tényezőinek gyakorisága (Adatok forrása: Health, United States, 2011: table 51. End-stage renal disease patients, by selected characteristics: United States, selected years 1980–2010. Centers for Disease Control and Prevention)

Klinikai manifesztációját egyrészt retenciós zavarok (így többek között karbamid, kreatinin, fenolok, hormonok, elektrolitok, víz), másrészt szisztémás, teljes szervezetet érintő tünetképződés (uraemia) jelzi. A végbemenő kórélettani folyamatokat a 14-7. ábra segítségével mutatjuk be.



14-7. ábra: A krónikus veseelégtelenség pathogenesise (Szollár (szerk.): Kórélettan, Semmelweis Kiadó, 2005 alapján)

## 14.2 Húgyúti kövesség

A vizeletelvezető rendszer betegségeinek jelentős részét az akut post-renalis veseelégtelenség okainak ismertetése során már bemutattuk. E fejezetben ezért döntően a húgyúti kövességről lesz szó.

A vesekövesség döntően a férfiak betegsége (az esetek 2/3-a férfibeteg), becslések szerint a populáció 1-5 %-át érinti, továbbá gyakori az ismételt kőképződés is. Jellegzetes klinikai tünetei (görcsös vese- vagy ureter-tájéki fájdalom, mely a köldök irányába vagy a szeméremajkakba/herébe sugárzik ki, emellett vérvizelés, hányinger szinte minden esetben kíséri) ismeretében a kő helyzete is gyakran meghatározható. A beteg számára a fájdalom rendkívül kellemetlen, azonban sokkal veszélyesebb a szövődménye, mely a pyelonephritis (ezt hirtelen felszökő magas láz és az azt kísérő hidegrázás jelzi). Kórélettani alapját a kőképző anyagok túltelített oldata képezi. Ezek a kalcium (hyperkalciúria), az oxalát

(hyperoxalúria) és a húgysav (hyperuricosuria). A kőképződés további feltétele a kicsapódás felszínének megteremtése, vagyis a húgyutakban fibrin, mucopolysaccharid, baktérium, gyulladásos fehérvérsejtek rendelkezésre állása. A kőképződésnek kedvez továbbá a folyadékáramlás meglassulása, vagyis a húgyúti pangás, mely általában külső kompresszió (például várandósság, vagy más hasüregi szervek megnagyobbodás, daganata lehet). Ugyancsak a kialakulást segíti a vizelet nem megfelelő minőségi összetétele, így a kevés folyadékbevitel miatt koncentrált vizelet, a savas (xantin és húgysav kövek) vagy lúgos (foszfát- és karbonátkövek) vegyhatás (például húgyúti infekciók következtében), továbbá a kőképződést gátló tényezők (magnézium, pirofoszfát, citrát, peptidek: Tamm-Horsfall fehérje, uropontin) mennyiségének csökkenése. Megfigyelhetők szekunder kóros tényezők is, melyek befolyásoló hatással bírnak úgy, mint az életkor, testmozgás, genetikai jellemzők, de az időjárási és éghajlati viszonyok is befolyásolják a kövesség kialakulását, akár csak a táplálkozási szokások.

#### 14.2.1 Kalciumkövek

A húgyúti kövek 70 %-a kalcium kő, melyből 60% oxalát-, 10% foszfát-al történő sóképzés következménye. A kalcium-oxalátkő savanyú közegben képződik. Oka lehet a kőmagképző húgysav mennyiségének növekedése a vizeletben (hyperurikozuria), a hypercalcuria, mely lehet a hyperparathyreosis és csont-metasztázis következménye is, a kalciummal vízoldékony komplexképzésre, így a vizelettel történő ürülésre képes, vagyis a kalcium mennyiségét csökkentő citrát mennyiségének csökkenése (hipocitráturia), mely metabolikus (renális tubuláris) acidózis, hypokalaemia következtében alakulhat ki, vagy bakteriális infekció (baktérium lebontja a vizelet citrát tartalmát) következménye. Az oxalát vizeletbe kerülésének fokozódását (hyperoxaluria) okozhatja a fokozott bevitel (például sóska, spenót, petrezselyem fogyasztása), fokozott felszívódása a vastagbélben (például a bélsár magas zsírtartalma, mivel ekkor székllettel ürülő kalciumszappan képződik, vagyis a kalcium-oxalát nem tud képződni és ürülni, így az oxalát felszívódás fokozódik), továbbá a fokozott képződése (veleszületett glicin-anyagcsere zavar).

A kalcium-foszfát kövek képződésének a lúgos vizelet kedvez, így húgyúti fertőzésekben gyakrabban képződik. Általában nagy, érdes felszínű kövek, melyek felveszik a kitöltött üreg alakját (öntvénykövek). Hypercalcuria, D-hypervitaminózis, hyperparathyreosis, vagy extrém tejtúlfogyasztás esetén kialakuló tej-alkáli szindróma állhat hátterében.

### 14.2.2 Húgysav kövek

Savas közegben ( $\text{pH} < 7,5$ ) képződő kőféleség. A vizelet  $\text{pH}$ -jának az urát-koncentrációjánál nagyobb a kialakulásra gyakorolt hatása. A húgysav (urát) a nukleinsavak lebontási végterméke (purin  $\rightarrow$  hypoxantin  $\rightarrow$  xantin  $\rightarrow$  urát), így szérumszintjének emelkedését a sejtsejtésés, tumorok, citosztatikus kezelés és köszvény is okozhatja. Emellett a purin-bevitel növelése (például húsfogyasztás) fokozza az urát képződését. A húgysav a vizeletbe kiválasztódik, azzal ürül, de oldódni benne nem képes, így minimális koncentrációnövekedés is kicsapódást eredményez.

### 14.2.3 Cisztin kövek

Ritkán előforduló, autoszómális recesszíven öröklődő betegség következménye, melyben a cisztin, ornitin, lysin, és arginin renális reabszorpciója károsodik. Ezek közül a cisztin vízdékonysága a legkedvezőtlenebb, így az kicsapódva kőképződést eredményez. Fiziológias körülmények között a fenti bázikus aminosavak filtrálódnak, majd aktív transzporttal visszaszívódnak, de ez az aktív transzporter telítődik, így fokozott ürülésekor nem képes a teljes mennyiséget reabszorbeálni. A kőképződés csak élethosszig tartó terápiával (Alacsony metionin tartalmú diéta, Penicillin, a vizelet mennyiségének növelése, vizelet alkalinizáló adása) előzhető meg.

### 14.2.4 Struvit (magnézium-ammónium-foszfát) kövek

Lúgos közegben, így általában húgyúti fertőzés következtében alakulnak ki, melyekben kórokozóként Ureaplasma urealyticum, Proteus, Staphylococcus, Klebsiella, Providencia, Pseudomonas törzsek azonosíthatóak be. Ezek karbamid dezamináló ureázt termelnek, így nő a vizelethidrogén-akceptor ammóniatartalma, melynek következtében emelkedik a  $\text{pH}$  (csökken a  $[\text{H}^+]$ ). Akárcsak a húgyúti fertőzések, nem meglepő módon a struvit kövek is nőkben gyakrabban fordulnak elő. Ezek a kövek nagyok, öntvényjellegűek és agancsszerűen növekedve szinte mindig beterjednek legalább két calyxba.



## 15 A sav-bázis egyensúly zavarai és kompenzációs lehetőségei

A szervezetünk alapvető életműködései fehérjék által vagy azok közreműködésével zajlanak. A biokémiai reakciók katalizátorai, a sejtek közötti kommunikáció kulcsmolekulái, a sejtmembránok fő alkotóelemei is a fehérjék. Hibátlan működésükhöz megtartott térbeli alakjuk (konformációjuk) szükséges, így a szervezeti környezet kialakítása során ezek viszonylagos állandóságának biztosítása szükséges (homeostasis). Ennek egyik tényezője a  $H^+$  koncentrációja, mely a fehérjeműködés intakttságának biztosítása céljából érzékenyen szabályozott tényező.

A  $[H^+]$  jellemzésére a pH (pondus hydrogenii = hidrogén potencia) mennyiséget használjuk. Számítása a következő képlet szerint történik:  $pH = -\lg[H^+]$ , így a fiziológiás hidrogén-ion koncentráció ismeretében ( $[H^+] = 40 \text{ nmol/l}$ )  $pH = -\lg 40 = 7,40$  adódik. Az ennél alacsonyabb pH érték (emelkedett  $[H^+]$ ) az acidaemia (acidózis) ugyanis a tüneteket is okozó acidaemia, míg a pH e fölé emelkedése az alkalaemia (tünetekkel járó esete az alkalózis).

Savaknak nevezzük az olyan vegyületeket, melyeket  $H^+$ -t képesek leadni (hidrogéndonorok), így növelik a  $[H^+]$ -t, míg a lúgok épp ellenkezőleg,  $H^+$  megkötésére képesek (hidrogénakceptorok), így csökkentik a környezeti  $[H^+]$ -t. E savak és lúgok hatása miatti pH ingadozások minimalizálásával biztosítható az isohydria, vagyis a  $[H^+]$  állandóságának biztosítása (pH=7,4 érték körül). Ez az állandóság a szervezet különböző mechanizmusokkal (ld. később) törekszik biztosítani. A pH ugyanis folyamatosan változik a működő szövetben, hiszen az anyagcsere során számos sav és lúg képződik, továbbá kívülről is viszünk be szervezetünkbe ilyen anyagokat. Az anyagcsere során képződő savas hatású metabolitok között találunk szerves savakat (a methionin, cystein, cystin oxidációjakor keletkező szulfátok, az arginin és lizin oxidációja során keletkező sósav, valamint a foszfortartalmú nukleinsavak oxidációja során a foszfátok), és szerves savakat (így a glukóz anaerob katabolizmusakor keletkező laktát, valamint az inkomplett zsír oxidáció során képződő ketonsavak) is. Bázisok is képződnek az anyagcsere során, így az aszpartát és glutamát metabolizmus végtermékeként aminosavak, valamint a citrát, a laktát és az acetát anyagcseréjekor keletkező szerves anionok. Ugyancsak az anyagcsere savas termékének tekintendő a szén-dioxid is, mely vízben oldódva szénsavat képez.

### 15.1 Sav-bázis egyensúly eltolódását kompenzáló mechanizmusok

Amennyiben az isohydia sérül, a  $[H^+]$  a fiziológias tartományt elhagyja ( $7,35 < [H^+] < 7,46$ ), kompenzációs mechanizmussal törekszik a szervezet visszaállítani azt. Ennek eszközei a pufferek, egyes transzcellularis transzportmechanizmusok és savas vagy lúgos komponensek kiürítése vagy annak visszatartása.

#### 15.1.1 Pufferrendszerek

Pufferpárt egy gyenge sav és annak (erős bázissal történő reakciója során keletkező) alkáli sója képezi, mely ezáltal  $[H^+]$  emelkedéskor hidrogénakceptorként viselkedve savvá, míg  $[H^+]$  csökkenéskor hidrogendonorként sóvá alakul, így kompenzálva az eltérést. Pufferpár létrejöhet erős sav és gyenge bázis reakciópárjaként is. A szervezetben a  $pH=7,4$  értéken, vagy akörül működő pufferek hasznosak. Azt, hogy egy puffer mely  $pH$ -n áll be egyensúlyi koncentrációba, a Henderson-Hasselbach egyenlet alapján állapítható meg:



$$K = \frac{[H^+] \times [A^-]}{[HA]}$$

$$\lg K = \lg [H^+] + \lg \frac{[A^-]}{[HA]}$$

$$-\lg [H^+] = -\lg K + \lg \frac{[A^-]}{[HA]}$$

$$pH = pK + \lg \frac{[A^-]}{[HA]}$$

Itt  $K$  értéke a disszociációs állandó, vagyis a sav bomlási képességének erősségét jelzi. Minél kisebb a  $pK$  értéke, annál nagyobb a disszociáció mértéke. Gyenge savnak  $-2 < pK < 12$  savakat tekintjük. A képletből látható, hogy az egyensúlyi  $pH$  értéke a só ( $[A^-]$ ) és a sav ( $[HA]$ ) mennyiségi változásával is befolyásolható. A szervezet főbb pufferei az extra- és intracellularis térben találhatóak. A továbbiakban a legfontosabbakat ismertetjük.

##### 15.1.1.1 Szénsav-bikarbonát puffer

Részben extracelluláris (ekkor nátriumsó képződik:  $NaHCO_3$ ), részben intracelluláris (ekkor káliummal történik a sóképzés:  $KHCO_3$ ). A savas komponens mindkét esetben a szénsav ( $H_2CO_3$ ). Egyensúlyi egyenlete:



$$\text{pH} = 6,1 + \lg \frac{[\text{HCO}_3^-]}{[\text{H}_2\text{CO}_3]}$$

$$\text{pH} = 6,1 + \lg \frac{[\text{HCO}_3^-]}{0,03 \times \text{pCO}_2}$$

A szénsav-bikarbonát puffer a legjelentősebb pufferünk, a teljes pufferkapacitás feléért felelős. Másik jelentőségét az adja, hogy a puffer egyes elemeinek koncentrációja gyorsan és finoman szabályozható: a  $\text{pCO}_2$  a légzőrendszerben, míg a  $\text{HCO}_3^-$  a vizelettel üríthető, illetve tartható vissza, így e pufferrendszerében a legfontosabb szabályozható pufferünk is.

#### 15.1.1.2 Foszfát puffer

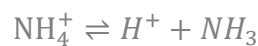
Szintén extra- és intracelluláris térben is előforduló puffer (intracellulárisan káliumsó, extracellulárisan nátriumsó képződik).



$$\text{pH} = 6,8 + \lg \frac{[\text{HPO}_4^-]}{[\text{H}_2\text{PO}_4]}$$

Intracellulárisan, különösen a csontszövetben és a vesében hatásosabb, mint extracelluláris pufferként.

#### 15.1.1.3 Ammónia puffer



$$\text{pH} = 8,9 + \lg \frac{[\text{NH}_3]}{[\text{NH}_4^+]}$$

A vesében szabályozható ammóniaszintézissel befolyásolható mennyiségű, így kapacitású puffer.

#### 15.1.1.4 Egyéb pufferek

Ezek között mindenképp meg kell említeni a fehérjepuffereket, melyek az intra- és extracellularis tér fehérjéit tartalmazzák (azok hisztidinjének imidazolgyűrűje protondonorként működik  $pK=6,8$ ).

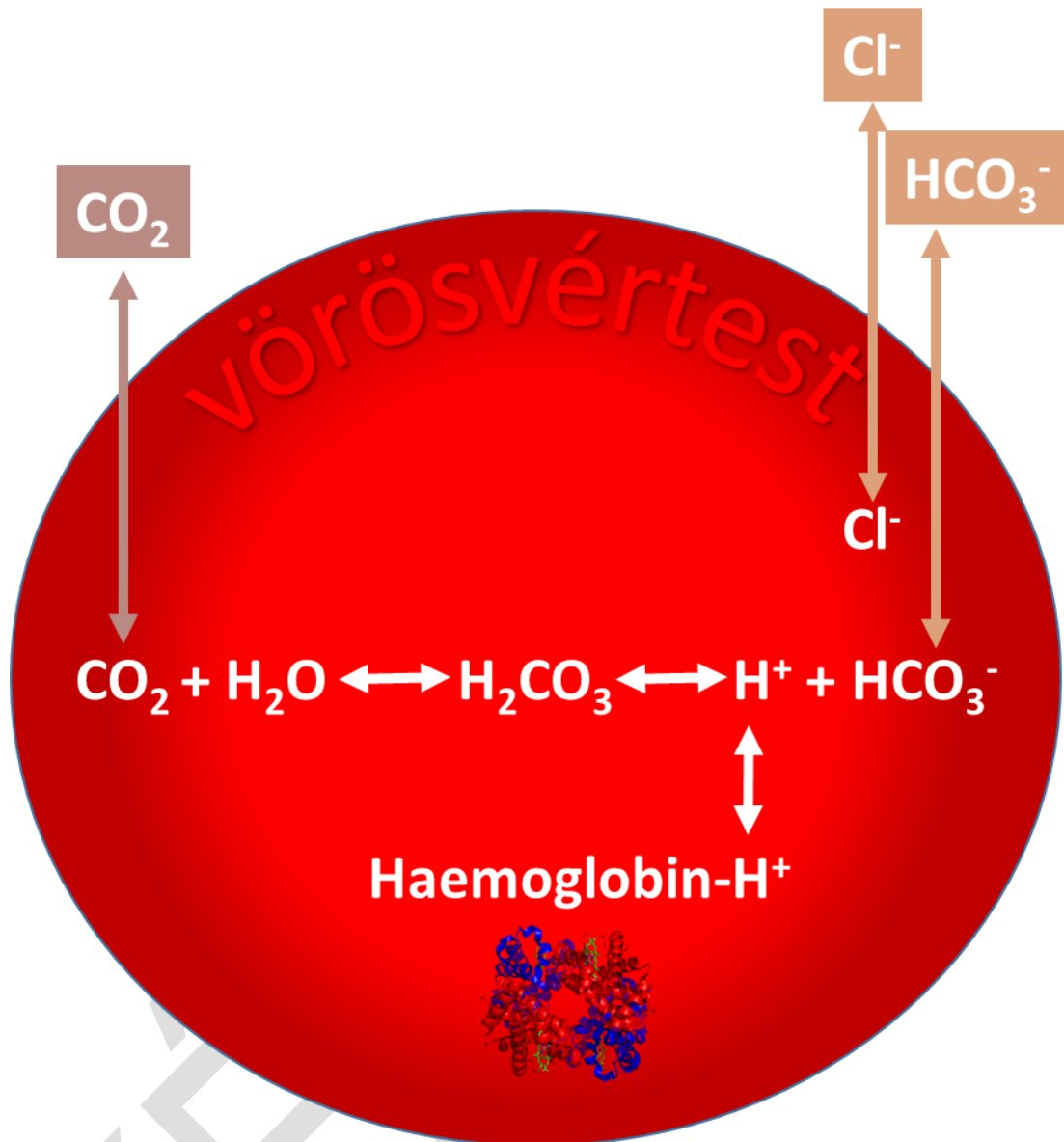
A vesében további pufferként szerepelnek a kreatinin ( $pK=5,0$ ) és az urea ( $pK=5,8$ ) pufferek. Kiemelkedően fontos fehérjepuffer a hemoglobin (38 hisztidint tartalmaz), mely a teljes pufferkapacitás 35%-ért felelős, így a második legjelentősebb. Ennek egyenlete:



$$pH = 8,2 + \lg \frac{[HB]}{[HHB]}$$

$$pH = 6,6 + \lg \frac{[HB_{oxy}]}{[HHB_{oxy}]}$$

Ahogy látható a deoxy-hemoglobin  $pK$  értéke nagyobb, mint az oxy-hemoglobin, ami jelzi, hogy nagyobb affinitással köti a  $H^+$ , mint a deoxy-hemoglobin (ezt nevezzük Haldene effektusnak, vagyis hypoxiás környezetben, mely általában  $pCO_2$  emelkedéssel is jár, javul a hemoglobin protonkötő képessége, mely hozzájárul a vízben oldott  $CO_2$  transzportjához). E puffer működésének lényege, hogy a vízben oldódó  $CO_2$ -ből a vörösvérttestben szén-sav képződik (szén-sav-anhidráz), mely gyorsan disszociál ( $H^+ + HCO_3^-$ ), a bikarbonát visszajut a plazmába (eközben  $Cl^-$  áramlik a vörösvérttestbe), a  $H^+$  pedig hemoglobinhoz kötődik. Ahogy a mechanizmusból következik, respiratórikus acidózisban (fokozott  $HCO_3^-$  kiáramlás) hypochloraemiával is jár (fokozott  $Cl^-$  beáramlás).



15-1. ábra: A vörösvértest haemoglobintartalma, mint puffer

### 15.1.2 Transzcelluláris transzportmechanizmus

Egyes szakkönyvek e mechanizmust is a pufferrendszerek közé sorolják tekintettel arra, hogy [H<sup>+</sup>] emelkedéskor csökkenti, míg csökkenéskor növelni képes a protonkoncentrációt. Ezt a folyamatot azonban nem sav-bázis reakció során, hanem membrántranszport-fehérje segítségével végzik a sejtek, így nem indokolt pufferként történő számontartása. A folyamat lényege egy H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> antiporter működése, így acidaemiában ([H<sup>+</sup>]↑) hidrogénfelvétel mellett hyperkalaemia (káliumleadás), míg alkalaemiában ([H<sup>+</sup>]↓) hidrogénleadás és káliumfelvétel, így hypokalaemia alakul ki. Az ioncsere kapacitása 0,1 pH csökkenés esetén mintegy 0,5 mmol/l szérum káliumszint-emelkedést tesz lehetővé. Elmondható, hogy a mechanizmus acidózisban hatékonyabban működik, mint alkalózisban, akárcsak metabolikus zavarban, mint respiratórikusban.

### 15.1.3 Savak vagy bázisok kiürítése vagy visszatartása

Az egyes savas vagy bázikus komponensek koncentrációjának szabályozásával a pH is befolyásolható (ld. Henderson-Hasselbach egyenlet), így az ürítés vagy visszatartás képes a pH változtatására. E szabályozásban két rendszer: a légzőrendszer és a kiválasztó szervrendszer.

A pufferrendszerek közül a szénsav-bikarbonát puffer az egyetlen, melynek mindkét komponensének koncentrációja befolyásolható:

$$\text{pH} = 6,1 + \lg \frac{[\text{HCO}_3^-]}{0,03 \times \text{pCO}_2}$$

A  $\text{HCO}_3^-$  a vesén keresztül, míg a  $\text{pCO}_2$  a légzőrendszeren át szabályozható.

#### 15.1.3.1 A tüdő szerepe

A légzés mélysége (ventilatio) és a  $\text{pCO}_2$  (szén-dioxid parciális nyomás) között szoros kapcsolat áll fenn. Hyperventilatio esetén a  $\text{pCO}_2$  csökken, míg hypoventilatióban a  $\text{pCO}_2$  emelkedik. A  $\text{pCO}_2$  csökkenés (hyperventilatio)  $\text{H}_2\text{CO}_3$  csökkenést eredményez, így a pH emelkedik (alkalaemia), míg a  $\text{pCO}_2$  emelkedése (hypoventilatio)  $\text{H}_2\text{CO}_3$  emelkedést eredményez, így a pH csökken (acidemia). A légzőrendszer segítségével tehát a metabolikus (!) sav-bázis zavarok gyorsan kompenzálhatóak: metabolikus acidózisban a kialakuló hyperventilatio (Kussmaul légzés) növeli a pH-t, míg a metabolikus alkalózis hypoventilatióval kompenzálható, mely csökkenti a H-t. Ez utóbbi kompenzáció csak korlátok között lehetséges: 55 Hgmm-es  $\text{pCO}_2$  felett az nem lehetséges, hiszen ekkor belégzést indító reflexek lépnek működésbe.

#### 15.1.3.2 A vese szerepe

A vese, tubuláris működésén keresztül hatékonyan szabályozza a vér hidrogén-ion koncentrációját. A veseműködés során a bikarbonát visszaszívása, szekréciója és szintézise is megvalósul:

- filtrált  $\text{HCO}_3^-$  reabszorpció: dominánsan a proximalis tubulusban (80% itt szívódik vissza)
- $\text{HCO}_3^-$  termelés: a gyűjtőcsatorna  $\alpha$ -intercalaris sejtjeiben
- $\text{HCO}_3^-$  szekréció: gyűjtőcsatorna  $\beta$ -intercalaris sejtjeiben

A vesében – a légzőrendszerrel ellentétben – lassú kompenzáció történik.

A fentiekén túl a proximalis tubulusban  $\text{NH}_3$  szintézis zajlik ( $\text{NH}_3 + \text{H}^+ \rightleftharpoons \text{NH}_4^+$  puffer), mely további pufferkapacitással ruházta fel a vesét. További pufferkapacitást a disztális tubulus biztosítanak a foszfát ( $\text{pK}=6,8$ ), kreatinin ( $\text{pK}=5,0$ ) és urát ( $\text{pK}=5,8$ ) pufferek.

Acidózisban a  $\text{H}^+$  szekréciója fokozódik, így növelve a pH-t. A  $\text{NH}_3$  szintézise fokozódik, így kötve meg a hidrogén-iont ( $\text{NH}_3 + \text{H}^+ \rightarrow \text{NH}_4^+$ ). Ekkor fokozódik a bikarbonát reabszorpciója és szintézise is. A disztális tubulus és gyűjtőcsatorna területén a  $\text{H}^+$  szekréció fokozódik (megteremti a titrálható aciditás alapját). A vese teljes savürítő képessége meghatározható a következő képlettel:

$$\text{teljes savürítés} = [\text{titrálható aciditás} + \text{NH}_4^+\text{szekréció} - \text{HCO}_3\text{-vesztés}]$$

Alkalózisban a  $\text{H}^+$  reabszorpciója és a bikarbonát szekréciója fokozódik.

## 15.2 A sav-bázis egyensúly zavarai

A szervezet sav-bázis egyensúlyának zavarait két dimenzió mentén osztályozzuk, melyek a pH eltérés iránya, valamint a primer eltérést okozó működészavar. Ez alapján megkülönböztetünk respiratorikus acidózist, respiratorikus alkalózist, valamint metabolikus acidózist és metabolikus alkalózist, továbbá kevert sav-bázis zavarokat.

### 15.2.1 Respiratorikus acidózis

Alveolaris hypoventilatio következtében a  $\text{pCO}_2$  emelkedik, így a pH csökken, vagyis acidózis alakul ki. A szén-dioxid parciálisnyomásának emelkedése következtében ugyanis a Henderson-Hasselbach egyenletben a hányados nevezője növekszik, így a hányados értéke csökken, vagyis a pH csökken.

$$\text{pH} = 6,1 + \lg \frac{[\text{HCO}_3^-]}{0,03 \times \text{pCO}_2 \uparrow}$$

Globális (II. típusú) légzési elégtelenségben szövődményként respiratorikus acidózissal kell számolni, hiszen minden esetben, per definitionem  $\text{pCO}_2$  emelkedéssel jár. Ne feledjük tehát, hogy gyakran kevert tünettannal jár, hiszen légzési elégtelenség esetén a betegek hypoxyasak is lesznek!

Kompenzációja a  $[\text{HCO}_3^-]$  növelésével lehetséges (így nem változik a hányados értéke), mely metabolikus folyamatot jelez: a bikarbonát egyrészt a haemoglobinból áramlik a plazmába (cellularis kompenzáció), másrészt a vese bikarbonátot tart vissza (renális kompenzáció).

A beteg tüneteit a hypoxia (gyakran megelőzi a hypercapnia tüneteit), a  $\text{pCO}_2$  emelkedése és a légzésszabályozás folyamata eredményezi, így ezek: nyugtalanság, szorongás, dyspnoe, myoclonus, és izomgörcsök. A beteg konfúz, gyakran delírium észlelhető, nem ritkák a

hallucinációk sem. A tudatzavar gyakran (főleg akut kezeletlen esetben) kómáig súlyosbodhat.

Krónikusan fennálló respiratorikus acidózisban a celluláris kompenzáció önmagában nem elégséges, így ekkor a renális kompenzáció intenzitása fokozódik ( $H^+$  szekréció és  $NH_3$  szintézis, továbbá  $HCO_3^-$  retenció zajlik).

A jelentősebb kórélettani következmények:

- A centralis cyanosis következtében fokozódik az erythropoetin elválasztás, melyet secunder polycytaemia kísér
- Hypoxaemia és hypercapnia együttes fennállásával jellemzett globális légzési elégtelenségben a pulmonalis arteriolák vasoconstrictioja észlelhető, melynek következményeként pulmonalis hypertensio lép fel, mely növeli a jobb kamra afterload-ot, így jobbszívfél elégtelenség eredményez, mely tartósan fennállva jellegzetes myocardialis morfológiaiváltozást eredményez (cor pulmonale chronicum).
- Amennyiben a hypercapnia súlyosbodik (például alvás közben, amikor amúgy is csökkent a légzőfunkció) a  $pCO_2$  tovább emelkedik (nocturnalis hyperkapnia), mely reflexen cerebralis vasodilatatiót eredményez. Ennek tünetei és következményei: papillaris oedema, a fejfájás, fokális neurológiai tünetek, abnormális reflexek megjelenése.
- Amennyiben vagy az alkalmazott terápia, vagy az intenzív kompenzáció miatt hirtelen csökken az acidózis, a túl magas  $[HCO_3^-]$  miatt metabolikus alkalózis alakul ki, melynek kompenzációja hypoventilatioval, hypovolaemiával és hypokalaemiával jár. A gyors korrekció emellett alkalizálja a liquor cerebrospinalist, mely görcsrohamokat provokálhat.

A  $pCO_2$  emelkedésének okai:

- Légzőközpont csökkent stimulációja miatt a belégzés késik perifériás vagy centrális kemoreceptorok zavara (metabolikus alkalózis, perifériás vagy központi idegrendszeri receptorkárosodás), vagy az agytörzsi respiratorikus motoneuronok működészavara (agytörzsi trauma, intracranialis nyomásfokozódás miatti beékelődés, agytörzsi infarctus, demyelinisatiós folyamatok, encephalitis, gyógyszerhatás) miatt.
- Neuromuszkuláris rendszert (légzőizomzatot) érintő kórfolyamatokban, mint a gerincvelő vagy a perifériás ideg léziója (cervicalis gerinctruma, neuropathia, polyomyelitis), a légzőizmok funkciókárosodása (muscularis dystrophiák, myasthenia gravis, krónikus myopathia).
- A ventiláció zavara miatt mellkasfal rendellenességekben (kyphosis, scoliosis, kyphoscoliosis, továbbá hydrothorax, PTX, haemothorax, khylothorax, empyema,



spondylitis ankylopoetica, valamint az obesitas) és a tüdő valamint a légutak kórfolyamataiban.

### 15.2.2 Respiratórikus alkalózis

Az alveolaris hyperventilatio hatékonyan csökkenti a  $p\text{CO}_2$ -t, így ennek következtében (az oldat szénsavmennyiségének csökkentésén keresztül) pH emelkedést, vagyis respiratórikus alkalózist eredményez. A beteg megfigyelése és a háttérben zajló kórélettani folyamatok azonosítása rendkívül fontos, hiszen a hyperventilatio elkülönítendő a hyperpnoe-tól, mely szapora légvételek (tachypnoe) mély mellkasi kitérésekkel, azonban ezt alveolaris hyperventilatio általában nem kíséri (mivel az nem szükségszerű következménye, gondoljunk csak a pulmonalis oedema állapotára, amikor a légzőfelszín csökkenése miatt alveolaris hyperventilatio a hyperpnoe ellenére nem észlelhető).

Hypoxaemia kompenzációja gyakran eredményez alveolaris hyperventilációt, így sokszor respiratórikus alkalózissal kísért. Olyan kórfolyamatok, melyek hypoxaemiával járnak, előbb-utóbb sav-báziseltérést (alkalózis) eredményez. Pulmonalis betegségek (pneumonia, pneumonitis, fibrosis, pulmonalis oedema, embolia pulmonum, pneumothorax, valamint krónikus tüdőbetegségek) és kardialis kórfolyamatok (bal szívfél elégtelensége) e módon eredményeznek respiratórikus alkalózist. A pulmonalis pangás (bal szívfél elégtelensége), mind előreható elégtelenségként (a hypoxia miatti kemoreceptor stimuláción keresztül), mind a hátraható elégtelenség következményeként (pulmonalis pangás miatt nő a pulmonalis nyomás, mely baroreceptor stimulációt eredményez, emellett csökken az oxygenisatio, mely a kemoreceptor ingerlését eredményezi) hyperventilációt okoz. Metabolikus okok közül a metabolikus acidózis emelendő ki, melynek kompenzációja alveolaris hyperventilációval történik, de a májelégtelenségben képződő toxikus metabolitok is ingerlik mind a perifériás, mind a centralis kemoreceptorokat. Neurológiai kórokok (leginkább psychogén vagy híd területi ischaemias eltérések), a lázas állapot (különösen septikaemiában), valamint gyógyszerek (szalicilátok) és hormonok (például hyperthyreosis a fokozott oxigénigény miatt, illetve várandósság vagy progesteron adása, melyek közvetlen neurostimulativ hatással rendelkeznek).

Hyperventilációt kísérő respiratórikus alkalózis esetén, kompenzációs mechanizmus részeként az albuminhoz kötődő  $\text{H}^+$ -ok disszociálnak, ami javítja az albumin  $\text{Ca}^{++}$ -kötő képességét. Ennek következtében csökken a plazma szabad (vagyis biológiailag hozzáférhető) kalciumtartalma, mely tünetképző: a beteg ujjai, szája zsibbad, izomgyengeségről panaszkodik, kézfeje az izomgörcs miatt özfej-tartásban rögzül (pseudotetania).

### 15.2.3 Metabolikus acidózis

Metabolikus acidózis alapjában két okból jöhet létre. Egyfelől csökkenhet a  $\text{HCO}_3^-$  mennyisége, mely a Henderson-Hasselbach egyenlet hányadosának nevezője, így csökken a hányados értéke, azaz a pH (acidózis alakul ki).

$$\text{pH} = 6,1 + \lg \frac{[\text{HCO}_3^-] \downarrow}{0,03 \times p\text{CO}_2}$$

A másik lehetőség, hogy új sav kerül a keringésbe, mely megnöveli a  $\text{H}^+$  koncentrációt, így csökkenti a pH értékét.

Vegyük észre, hogy amennyiben bikarbonátvesztés áll az acidózis hátterében, akkor a szabadabbá váló, azzal só képző,  $\text{Na}^+$  ionok a megemelkedő mennyiségű  $\text{Cl}^-$ -al képeznek só (NaCl), vagyis megnő a kloridion mennyisége a vérben. Amennyiben azonban új sav kerül a rendszerbe, az kiszorítja onnan a  $\text{HCO}_3^-$  ionokat, és az új sav anionja képez a  $\text{Na}^+$ -al só, azaz nem nő a kloridion mennyisége, hanem a nem mért új anion mennyisége emelkedik. Ez teremti meg az alapját a metabolikus acidózis elkülönítésének, vagyis az úgynevezett anionrés (anion gap) értékelésének.

A vérgázvizsgálat alkalmával a plazmában kationok ( $\text{Na}^+$  és  $\text{K}^+$ ), kisebb mennyiségben kétszeres kationok ( $\text{Ca}^{++}$ ,  $\text{Mg}^{++}$ ) és elenyésző mennyiségben egyéb, nem mért kation található. Az anionok legnagyobb mennyiségét a  $\text{Cl}^-$  teszi ki, emellett  $\text{HCO}_3^-$  és nem mért anionok (plazmafehérjék, egyéb organikus anionok, szulfát és foszfát) is találhatóak. Ez utóbbiak szolgáltatják az anionrés, vagyis a nem mért aniontartalmat (pontosabban az ezek hiánya miatt jelentkező töltéshiányt).

Az anionrés (AG) a következő képlettel határozható meg:

$$\text{AG} = (\text{Na}^+ + \text{K}^+) - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-)$$

Normálértéke (vagyis a nem mért anionok mennyisége): 8-16 mmol/l

Az előző gondolatmenet alapján, amennyiben a  $\text{HCO}_3^-$  mennyisége áll az acidózis hátterében, a mért  $\text{Cl}^-$  mennyisége növekszik úgy, hogy az anionrés nem változik (hyperchloraemias normális anionréssel járó metabolikus acidózis).

Ha a pH csökkenését új sav megjelenése okozza, a  $\text{Cl}^-$  mennyisége nem változik, azonban a csökkent  $\text{HCO}_3^-$  mennyiség helyét az új anion tölti ki, mely az anionrés növeli (normochloraemias emelkedett anionréssel járó metabolikus acidózis) (15-2. ábra).

Fiziológiás	Metabolikus acidózis fiziológiás anion réssel hiperklorémiával	Metabolikus acidózis emelkedett anion réssel Hiperklorémia nélkül																								
$\Sigma + = 154$ $\Sigma - = 154$ mmol/l	$\Sigma + = 154$ $\Sigma - = 154$ mmol/l	$\Sigma + = 154$ $\Sigma - = 154$ mmol/l																								
<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center;"><math>\text{Na}^+ = 142</math></td> <td style="width: 50%; text-align: center;"><math>\text{Cl}^- = 109</math></td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;"><math>\text{HCO}_3^- = 26</math></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><math>\text{K}^+ = 4</math></td> <td style="text-align: center;"><b>Anion rés</b></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Egyéb = 8</td> <td></td> </tr> </table>	$\text{Na}^+ = 142$	$\text{Cl}^- = 109$		$\text{HCO}_3^- = 26$	$\text{K}^+ = 4$	<b>Anion rés</b>	Egyéb = 8		<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center;"><math>\text{Na}^+ = 142</math></td> <td style="width: 50%; text-align: center;"><b><math>\text{Cl}^- = 119</math></b></td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;"><b><math>\text{HCO}_3^- = 16</math></b></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><math>\text{K}^+ = 4</math></td> <td style="text-align: center;"><b>Anion rés</b></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Egyéb = 8</td> <td></td> </tr> </table> <p style="text-align: center;">Intesztinális vagy renális <math>\text{HCO}_3^-</math> vesztés</p>	$\text{Na}^+ = 142$	<b><math>\text{Cl}^- = 119</math></b>		<b><math>\text{HCO}_3^- = 16</math></b>	$\text{K}^+ = 4$	<b>Anion rés</b>	Egyéb = 8		<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center;"><math>\text{Na}^+ = 142</math></td> <td style="width: 50%; text-align: center;"><math>\text{Cl}^- = 109</math></td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;"><b><math>\text{HCO}_3^- = 16</math></b></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><math>\text{K}^+ = 4</math></td> <td style="text-align: center;"><b>Anion rés</b></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Egyéb = 8</td> <td></td> </tr> </table> <p style="text-align: center;">„Új” sav kerül a keringésbe (laktát, keton, szalicilát)</p>	$\text{Na}^+ = 142$	$\text{Cl}^- = 109$		<b><math>\text{HCO}_3^- = 16</math></b>	$\text{K}^+ = 4$	<b>Anion rés</b>	Egyéb = 8	
$\text{Na}^+ = 142$	$\text{Cl}^- = 109$																									
	$\text{HCO}_3^- = 26$																									
$\text{K}^+ = 4$	<b>Anion rés</b>																									
Egyéb = 8																										
$\text{Na}^+ = 142$	<b><math>\text{Cl}^- = 119</math></b>																									
	<b><math>\text{HCO}_3^- = 16</math></b>																									
$\text{K}^+ = 4$	<b>Anion rés</b>																									
Egyéb = 8																										
$\text{Na}^+ = 142$	$\text{Cl}^- = 109$																									
	<b><math>\text{HCO}_3^- = 16</math></b>																									
$\text{K}^+ = 4$	<b>Anion rés</b>																									
Egyéb = 8																										

15-2. ábra: Az anionrésértelmezése: kationok és anionok egyensúlya a plazmában.

Az emelkedett anionréssel járó metabolikus acidózis okai a savbevitelben keresendők. Ezek lehetnek szalicilátok (aspirin), etanol (ecetsav képződik belőle), metanol (hangyasav képződik) és etilén-glikol (oxálsav keletkezés) mérgezések, vagy emelkedett endogén savmennyiségek, így a laktátacidózis (A típus: szöveti oxigenizáció csökkenése miatti anaerob anyagcsere következménye, így szívmegállásban vagy sokkban B típus: megtartott szöveti oxigenizáció mellett kialakuló laktátacidózis például epileptiform görcsrohamot követően). Ugyancsak anionrés emelkedést eredményez a diabéteszes, alkoholos és éhezési ketoacidózis, továbbá a csökkent renális savkiválasztás is (RTA – renális tubuláris acidózis I. típusa).

Normál anionréssel, így hypercloraemia metabolikus acidózis a következménye a fokozott  $\text{HCO}_3^-$ -vesztéssel járó állapotoknak, így a gastrointestinalis vesztés hasmenéssel (egyészerek a vizelet anionrés meghatározását tartják szükségesnek az elkülönítéséhez, azonban az alapos anamnesis és egyéb vizsgálatok ezt indokolatlanná teszik, így ennek ismertetésétől eltekintünk), ureterosigmoidostomia (bikarbonát vesztés  $\text{Cl}^-$  helyett), vékonybél-pancreas fistula (bikarbonátban gazdag nedv vesztése). Parenteralis táplálás során az organikus anyagok lebontása során acidózis léphet fel. Renális elváltozás a csökkent  $\text{NH}_4^+$  szekréció miatt szintén metabolikus acidózist okoz.

Kompenzációja döntően respiratórikus: hyperventilatioval törekszik a szervezet a  $p\text{CO}_2$ -t s csökkenteni.

#### 15.2.4 Metabolikus alkalózis

A plasma  $\text{HCO}_3^-$  emelkedése metabolikus alkalózist eredményez. A Henderson-Hasselbach egyenlet számlálója emelkedik, így a hányados értéke és a pH is emelkedik.

$$\text{pH} = 6,1 + \lg \frac{[\text{HCO}_3^-] \uparrow}{0,03 \times p\text{CO}_2}$$

Ennek oka lehet a fokozott  $\text{H}^+$  vagyis savvesztés vagy a fokozott  $\text{HCO}_3^-$  bevitel. Előbbire példa a hypovolaemiával járó savvesztés, így hányás (víz és sósavvesztés), antidiuretikus terápia (vízvesztés, NaCl és  $\text{K}^+$  veszteség, melynek következménye a fokozódó renális  $\text{H}^+$  ürítés), cisztikus fibrózis (víz és kloridvesztés), valamint a vese tubulusainak működészavarai (általában vízvesztés és  $\text{Cl}^-$  veszteség). A kloridvesztés NaCl bevitelre reagál. A hypovolaemiával nem járó savvesztésben kloridvesztés (így NaCl érzékenység) nincs. Példaként a Conn és a Cushing szindrómák említhetők, melyekben fokozott  $\text{K}^+$  és  $\text{H}^+$  kiválasztást eredményeznek a vese disztális tubulusaiban. A fokozott  $\text{HCO}_3^-$  bevitelre példaként a tej-alkáli (Burnett) szindróma említhető, mely túlzott kalciumbevitellel (savköttő vagy tej formájában) jár, emellett fokozott  $\text{HCO}_3^-$  visszaszívással jár és vesekárosodást eredményez. A metabolikus alkalózis iatrogén módja a fokozott parenteralis bevitel (Ringer vagy bikarbonát infúziós oldatokkal).

Kompenzációja respiratórikus lehet, de az alveolaris hypoventilatio csak erősen korlátozott lehetőség (ld. korábban).

#### 15.2.5 Kevert sav-bázis eltérések

Kevert sav-bázis zavarokban az acidózis és alkalózis, a kompenzatórikus mechanizmusokon túl, egymással kombináltan fordul elő.

Tipikus esetei:

- Hyperthyreosisban a fokozott anyagcsere miatt emelkedett  $\text{O}_2$  igényt hyperventilatioval fedezzük, mely következtében a  $p\text{CO}_2$  csökken, így respiratórikus alkalózis alakul ki. Emellett ugyanakkor a hypoxia anaerob anyagcserét eredményez, mely laktát-felszaporodást okoz, aminek metabolikus acidózis a következménye.
- Az acetil-szalicilát túladagolás közvetlen kemoreceptor (centrális és perifériás) stimuláción keresztül hyperventilatiót okoz, így csökken a  $p\text{CO}_2$ , melynek következménye

respiratórikus alkalózis. A szalicilat, mint sav ugyanakkor anion gap emelkedéssel járó metabolikus acidózist is eredményez.

- Maga a hypoventilatio is kevert eltérést eredményez, ugyanis a  $p\text{CO}_2$  emelkedés miatt respiratórikus acidózis alakul ki, ugyanakkor a kísérő  $p\text{O}_2$  csökkenés miatt laktátfelszaporodás, vagyis metabolikus acidózis is fellép.

### 15.3 A sav-bázis egyensúly zavarainak diagnosztikája

Az artériás vérgáztenziók és ionkoncentrációk meghatározását követően az alábbi diagnosztikus lépésekkel tisztázható a sav-bázis egyensúly eltérése.

#### 1. Acidemia vagy alkalemia?

$\text{pH} > 7.45 \Rightarrow$  alkalózis

$\text{pH} < 7.35 \Rightarrow$  acidózis

$7,35 < \text{pH} < 7,45 \Rightarrow$  normális v. kompenzált

#### 2. Elsődlegesen metabolikus vagy respiratórikus?

$\text{P}_a\text{CO}_2 > 45 \text{ Hgmm} \Rightarrow$  respiratorikus acidózis

$\text{P}_a\text{CO}_2 < 35 \text{ Hgmm} \Rightarrow$  respiratorikus alkalózis

$[\text{HCO}_3^-] > 25 \text{ mmol/L} =$  metabolikus alkalózis

$[\text{HCO}_3^-] < 20 \text{ mmol/L} =$  metabolikus acidózis

#### 3. Anion réssel járó metabolikus folyamat?

$12,0 \text{ mmol/l} < \text{AG} = [\text{Na}^+] + [\text{K}^+] - [\text{Cl}^-] - [\text{HCO}_3^-] < 16,0 \text{ mmol/l}$

#### 4. Adekvát respiratórikus kompenzáció történik?

$1,5 \times [\text{HCO}_3^-] + 6 < \text{Elvárt } p\text{CO}_2 \text{ tartomány} < 1,5 \times [\text{HCO}_3^-] + 10$

Metabolikus folyamatok respiratórikus kompenzációjának hatékonyságát az elvart (kalkulált)  $p\text{CO}_2$  meghatározásával értékeljük. Amennyiben a mért  $p\text{CO}_2$  a kalkulált tartományba esik, a respiratórikus kompenzáció megfelelő.

#### 5. Egyéb metabolikus eltérés észlelhető-e?

$[\text{HCO}_3^-]_{\text{korrigált}} = [\text{HCO}_3^-] + \text{AG} - 12$

A korrigált  $[\text{HCO}_3^-]$  meghatározásával kiszámoljuk a sav-bázis eltéréskor elvárt bikarbonát-koncentrációt. Amennyiben eltérés tapasztalható, egyéb metabolikus zavar fennállására kell, hogy gondoljunk (kevert sav-bázis eltérés).

KÉZIRAT

## 16 A táplálkozás, táplálékfelvétel és energiaegyensúly zavarai

---

A táplálkozás során biztosítjuk a szervezet számára szükséges tápanyagok bevitelét, melyek az anyagcserefolyamatok szubsztrátjait és az ahhoz szükséges energiát hivatottak biztosítani. A táplálkozás tehát mennyiségi és minőségi szükségletekkel bíró folyamat. Mennyiségi elvárásainak kielégítését az éhség, míg a minőségi összetétel megfelelőségét az étvágy biztosítja. A táplálkozást érintő kórfolyamatok is mennyiségi és minőségi zavarokra oszthatjuk fel.

### 16.1 A táplálékfelvétel és zavarai

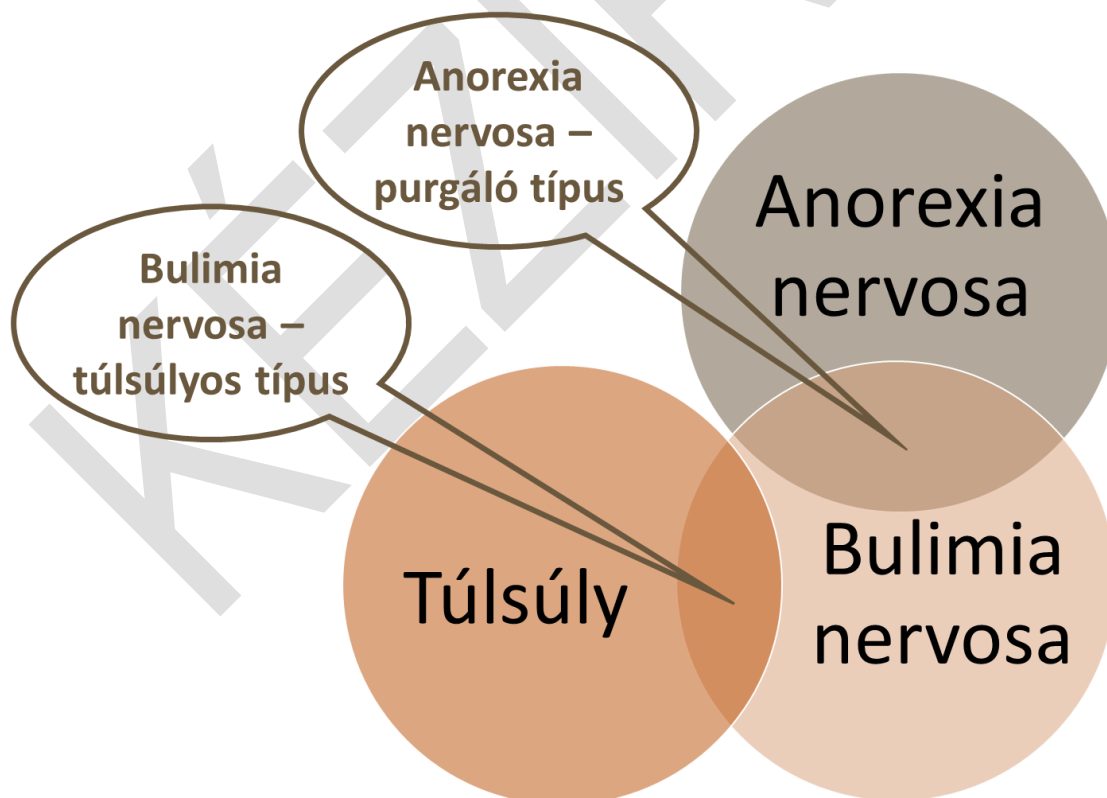
A táplálékfelvétel a biológiai energiaszükségleten túl pszichés folyamat következménye is. Gyakran épp e komponens károsodása vezet a táplálkozási zavar kialakulásához. Ilyen mechanizmussal alakulnak ki az anorexia nervosa és a bulimia betegségek.

#### 16.1.1 Anorexia nervosa

Az anorexia nervosa (an-orexis = a vágy elvesztése) olyan pszichés zavar, mely nem csupán a táplálkozásra való készlettel hiánya, hanem gyakran az ételtől, az általa okozott elhízástól való félelem vagy inkább szorongás, hiszen a súlyos önértékelési zavar miatt valódi oka e félelemnek nincs. A betegek jelentős része ugyanis kórosan sovány, a fiziológias testtömeg 85%-a alá soványodhat ( $BMI < 17,5 \text{ kg/m}^2$ ), azaz a testtömeget kórosan ítélik meg. Túlnyomóan a fiatal nők betegsége, akikben másodlagosan menstruációs zavarok (akár amenorrhoea) alakulhatnak ki. Okát eddig nem sikerült beazonosítani, de több alaptípusa ismeretes. A koplaló (önsanyargató) típusban a beteg folyamatosan diétázik, koplal, túlzó testedzéseket végez. A másik a purgáló (falánk) típus, ahol a táplálékfelvétel megtörténik, de az azt követő büntudat miatt hánytatás, laxatívumok alkalmazása, vízhajtás, vagy beöntés alkalmazása (enema) követi. Ez utóbbi formának súlyos hypokalaemia, só-vízháztartási zavar lehet a következménye, így súlyos dehidráció, mely akár veseelégtelenséget is eredményezhet. A hypalbuminaemia miatt ödémák alakulnak ki, emellett az izomtömeg is csökken, mely gyengeséget eredményez. A mozgásszervi következményeket súlyosítja a csökkenő csontsűrűség, mely osteoporosishoz vezet. A haj száraz, hullik, a bete bőre szintén szárazzá válik. A szív működés lassul, a vérnyomás alacsonnyá válik, a kollapszushajlam fokozódik. A szív pumpafunkciójának zavara gyakran szívelégtelenség kialakulásához vezet.

### 16.1.2 Bulimia

A bulimia (nervosa) „ökörétvágyat” vagy finomabban kifejezve farkaséhséget jelent. Kényszerbetegségnek tekinthetjük, mely rohamokban jelentkező túlevési készlettel jár (lucullusi örömöknek hódol), de mivel ezek általában önhánytatással járnak együtt, a környezetnek gyakran nem tűnik fel. A beteg sok táplálékot fogyaszt rövid időn (2 órán) belül. Definíció szerint legalább heti 2 alkalommal jelentkező és 3 hónapon keresztül fennálló nagyfokú táplálékfelvétel. A betegnek ez ugyanakkor akaratgyengeégének tartva, büntudatot okoz, így ez nem élvezetet okoz, hanem rosszérzést szül, mely a purgáló típusú anorexiához hasonlatosan hánytatással és egyéb ürítési funkciók fokozására alkalmas tevékenységgel jár együtt. Gyakran társul egyéb abúzzsal (alkohol, kábítószer). Következményei az anorexiához hasonlóan súlyosak lehetnek. A gastrointestinalis panaszok egy része a hány(tat)ás következménye (oesophagitis, fogzománc-károsodás, metabolikus alkalózis, akár aspirációs pneumonia). Esetenként a nyelőcső ruptúrája is előfordul. A hashajtás dehidrációhoz, elektrolitzavarokhoz vezethet, mely arrhythmya forrása lehet, sőt emiatt szívelégtelenség is kialakulhat, és mindkettő következményeként a klinikai halál is beállhat.



16-1. ábra: A táplálkozási zavarok összefüggései



### 16.1.3 Kényszeres túlevés (NES = night eating syndrome, éjszakai evés szindróma)

Abban az esetben áll fenn a bulimiához hasonló kórkép, ha a következők közül legalább három tünet áll fenn: Sokat, gyorsan, titokban és olyankor is eszik, amikor nem éhes, önértékelési zavarok, depresszió, vagy az evés miatti bűntudat.

A bulimia nervosától a kompenzáló magatartás és cselekvéssor hiánya különbözteti meg. A beteget bűntudata, valamint önértékelése az orvoshoz kényszeríti, mivel szeretnék, ha testtömegük normális lenne.

### 16.1.4 Inverz anorexia nervosa betegség

Döntően a fiatal (17-25 év) férfiakat érintő betegség, mely a többi táplálkozási zavarhoz hasonlatos módon a testkép zavarával jár együtt, azonban ekkor a betegek túlságosan soványnak tartják magukat. Érdekes megfigyelés, hogy e betegeknél a szimbolikus gondolkodás hiányzik, egyértelműek az operatív gondolkodás dominanciája észlelhető. Csak csekély metakommunikációra képesek, kommunikációjukat a rövid tömondatok jellemzik, a szemkontaktus szinte teljesen hiányzik („Clint Eastwood szindróma”). A táplálkozási zavar túlzott fehérjebevitelben, extrém ételpárosításokban merül ki, gyakori táplálékiesztítő-fogyasztás mellett. A kalóriabevitel számítása túlzó mértéket ölt, emellett szigorú edzésprogram összeállítására hajlamosak. E kórfolyamatban a személyiségzavar súlyosabb, mint a táplálkozási zavar.

## 16.2 A vitaminok, avitaminózisok

Vitaminnak (vitamin=vitális aminosav) olyan, nem táplálék jellegű, szerves vegyületeket tekintünk, melyeket az emberi (állati) szervezetek, normális életműködésükhöz és növekedésükhöz igényelnek. A szervezet energia-átalakító folyamatainak katalizátorai, az anyagcsere-folyamatok nélkülözhetetlen szereplői. Tévhit, miszerint a szervezet nem képes szintetizálni a vitaminokat, ugyanis van kivétel: például a D-vitamin főként az UV-sugárzás hatására termelődik a szervezetben. A vitaminok egy része a szervezetben fehérjékhez kapcsolódik és enzimeként vesz részt a biokémiai folyamatokban. Ezeket a vitaminokat prosztesztikus vitaminoknak nevezik, mivel ezek az enzimek koenzimjébe vagy prosztesztikus csoportjába beépülve fejtik ki hatásukat. Másik csoportjukat induktív vitaminoknak nevezzük, melyek élettani szerepe még nem minden részletében tisztázott.

Provitaminnak azokat a biológiai aktivitás nélküli vegyületeket nevezzük, melyek a szervezetben vitaminná képesek alakulni. Az antivitaminok ezzel szemben azok a vegyületek, melyek a vitaminok antagonistái és a koenzimeként működő vitaminok hatását gátolják, például kompetitív antagonizmussal.

A vitaminok mennyiségi zavarai lehetnek a hypovitaminosis, vagyis csökkent vitaminmennyiség (általános tünetek: súlycsökkenés, fáradtságérzés, fertőzésre való hajlam), a vitaminhiány, azaz az avitaminosis (jellegzetes, specifikus tünetekkel jár vagy betegségeket okoz) és a vitamin túladagolás, vagyis a hypervitaminosis.

A továbbiakban a fontosabb vitaminok néhány jellemzőjét és kóros állapotait ismertetjük.

### 16.2.1 A vitamin (retinol)

Az A vitamin csak az állati termékekben található, elsősorban a tengeri halakban és azok májában, a tejben, a vajban, a tojássárgájában, a vesében, a tüdőben és májban fordul elő. A növények csupán provitaminjait tartalmazzák. Az A1-vitamin mintegy 12 karotinoid típusú vegyületből keletkezhet, amelyek közül  $\alpha$ -,  $\beta$ - és  $\gamma$ -karotin, továbbá kriptoxantin a legfontosabbak. Szerepe a szürkületi látást lehetővé tevő rodopszin szintézise, de fontos szerepe van az ajkak és a tüdő nedvesen tartásában, a testszövetek megfelelő növekedésében és szerepe van az immunvédekezésben is. Az egészséges bőr megőrzésében betöltött szerepét krémek és kenőcsök gyártása során használják ki. Hiányában szürkületi vakság vagy farkasvakság alakul ki, a hámsejtek fokozottan elszarusodnak, a bőrfelület kiszárad, a szem szaruhártyájának kiszáradása észlelhető. Fiatalkorban lassítja a csontok növekedését és a fogzománc kialakulását.

### 16.2.2 B1 vitamin (Thiamin)

Vízben jól oldódó, azonban hőre érzékeny vegyület. A piruvát-dekarboxiláz enzim koenzime, így aszénhidrát-anyagcserében szerepe vitathatatlan. Részt vesz a cukrok bontásában, valamint létfontosságú szerepet tölt be az idegrendszer, az izmok és a szív fiziológiai működésében. Fő forrásai a máj, teljes kiőrlésű liszt, barna kenyér, hüvelyes zöldségek, élesztő.

Hiánya a tejsav és a piroszőlősav (piruvát) felhalmozódását okozza. Jellemző tünetek: neuraszténias tünetek, étvágytalansággal, a szívizomzat pumpafunkciós elégtelensége, keringési elégtelenség léphet fel. Ennek enyhébb megnyilvánulásaként a beteg fáradtságról, gyengeségről, depresszióról panaszkodik, valamint gyomor-bélrendszeri problémákról számol be. Súlyosabb formája a Beriberi betegség, mely mostanában főképp a keleti országokban fordul elő. Tünetei: ideggyulladás, izomgyengeség, álmatlanság, a végtagokon kezdődő és végül az egész szervezetre kiterjedő ödémaképződés, majd bénulások és a szív működés zavara következtében beáll a halál. Kezelésének felfedezése érdekes és tanulságos történet: Christiaan Eijkman (holland belgyógyász, katonaeorvos; 1858.08.11–1930.11.05) idejében ezt a betegséget fertőző eredetűnek gondolták, mert a gyarmatokon tömegesen jelentkezett.

Eijkman felfigyelt arra, hogy a fogház udvarán tartott tyúkok, amelyek a fogház lakóihoz hasonló tüneteket mutattak, egyik napról a másikra meggyógyultak. Az ok után kutatva kiderítette, hogy a tyúkok táplálkozását megváltoztatták. Addig a foglyok által is fogyasztott hántolt rizst ették, gyógyulásukat az idézte elő, hogy takarékosági okokból az olcsóbb hántolatlan rizst kapták. Eijkman kísérletet végzett feltevése igazolására, és bebizonyította, hogy a rizs héjában levő anyag hiánya a felelős a beriberi kialakulásáért.

### 16.2.3 B2 vitamin (Riboflavin)

Hőre nem érzékeny, fényhatásra azonban könnyen bomlik egy fotokémiai reakció során, amely az oldallánc leszakadásával jár, és amelynek során biológiailag inaktív származékok keletkeznek. A szervezetben a flavin-mono-nukleotid (FMN) és a flavin-adenin-dinukleotid (FAD) kofaktora (ezeket az enzimeket összefoglalóan flavoproteineknek is hívják.), így részt vesz a biológiai oxidációs folyamatokban. Az ember napi B2-vitamin-szükséglete 1,5–2,0 mg, fő forrásai a máj, a vese, a hal, a tojás és tejtermékek és a különféle zöldségfélék. Az ember bélflórája is termel riboflavint, ezért hiánytünetek ritkán fordulnak elő. Hosszantartó, széles spektrumú antibiotikum-kezelés azonban elpusztítja a bélflórát, így riboflavin-hiányt idézhet elő. Ez bőrelváltozást, szemlencse-elváltozásokat, szemviszketést, szemégést, szemvörösödést, továbbá emésztési zavarokat, valamint kirepedt ajkakat okozhat. Közrejátszhat az ízületi gyulladás kialakulásában, általános fáradtságérzést eredményezhet. Növekedési faktornak bizonyult, amelynek hiányában az állat fejlődése megállt, szőrzete kihullt és vérszegénység lépett fel.

### 16.2.4 B3 vitamin (Nikotinsav, niacin)

A PP (pellegra-preventiv)-faktor kémiai szerkezetét tekintve nikotinsav, amelyet más néven niacinnak is hívunk; a természetes anyagokban pedig a nikotinsav-amidot, a niacin-amidot találjuk meg. (Az élő szervezet a nikotinsavat könnyen tudja amidálni.). A niacin egy része fehérjéhez kötött formában található, mely nem hasznosul (például gabonákban). A nikotinsav-amid a piridinenzimek dinukleotid jellegű koenzimjébe (NAD, NADP) épül be. Fontos szerepe van a gyomornedv sósavjának képzésében, a vér koleszterinszintjének csökkentésében, és értágító hatással is rendelkezik. Sok található a gabonamagvak héjában, az élesztőben, a májban, a vesében, az állatok és a halak húsában, a tejben, a tojásban és a zöldségfélékben. A nikotinsav-amid (PP-vitamin, niacin) hiánybetegsége a pellagra, amely elsősorban azoknál jelentkezik, akik főként kukoricából készült ételeket fogyasztanak. A betegség általános fáradtsági tünetekkel kezdődik, később kialakul az emésztőcsatorna működésének zavara, a száj és a nyelv nyálkahártyájának gyulladással berepedése, majd a

bőrfelületeken jelentkező érdesség, gyulladás és hámlás. A felsorolt tünetek nikotinsav-amid adagolására elmúlnak, de ezen kívül még triptofán, tiamin és riboflavin bevitele is szükséges a teljes gyógyuláshoz.

#### 16.2.5 B5 vitamin (Pantoténsav)

Savas jellegű, vízben jól oldódó vegyület, amely ellenáll a fénynek és az oxigénnek. Erős savak és lúgok hatására inaktiválódik. A pantoténsav biológiai hatását a szervezet anyagcseréjében a koenzim-A alkotórészeként tölti be, így az energiatermelés nélkülözhetetlen enzime, mivel a zsírok és a szénhidrátok egymásba átalakulásának irányítója. Hiányában fáradékonyság, nyugtalanság kíséretében izomgörcsök lépnek fel, esetenként emésztési zavarok jellemzik.

#### 16.2.6 B6 vitamin (Pyridoxin, pyridoxal-5-phosphate)

A piridoxin elnevezés három, rokonvegyületet foglal össze: a piridoxolt, a piridoxált és a piridoxamint, amelyek mindegyike szubsztituált piridinszármazék. A szervezetben pyridoxal-5-phosphate formájában tárolódik. Fontosabb B6 vitaminforrások a hús, a máj, a tojássárgája, a zöldségek és a hüvelyesek, de a bélben élő baktériumok is termelik. Biológiai szerepe az intermedier aminosav-anyagcserében van, ahol foszforsavészterei különböző enzimek (aminotranszferázok, aminosav dekarboxilázok stb.) koenzimjei. Feleslege inaktív piridoxinsavvá oxidálódik, és így ürül ki a szervezetből. Hiánya a pellagrára emlékeztető tüneteket idéz elő: a száj és a szem kivörösödik, gyulladás lép fel, a bőr cserepes lesz és hámlik, a szőrzet pedig kihullik.

#### 16.2.7 B7 vitamin (Biotin, H vitamin)

A biotin hőre nem érzékeny, erős savak és lúgok, valamint oxidálószerrek azonban bontják, és fény hatására is lassan inaktiválódik. A biotinmolekula kéntartalmú gyűrűs részből és valeriánsav oldalláncból áll. A két ötagú heterogyűrűből álló váz a karbamid és a tiofénygyűrű összekapcsolódásából alakul ki. Az aldehid formája (biotinál) is biológiailag aktív, és képes biotinná oxidálódni. Fő forrásai a máj, a vese, a tej, a tojássárgája, a szója, a zöldségfélék, a dió, valamint az élesztő, továbbá a bélflóra is képes biotint szintetizálni. Funkcióját az enzimek proszitetikus csoportjaként fejt ki oly módon, hogy az enzimfehérjék peptidláncában lévő lizinrészhez kapcsolódik. Így számos karboxiláló enzim koenzimje, amelyeknek reguláló szerepük van a szénhidrát- és lipid-anyagcserében. A biotin jelenlegi ismereteink szerint a DNS replikációban és a transzkripcióban is részt vesz. Hiánya étvágytalanságot, bőrgyulladást (innen ered a H-(Haut)-vitamin elnevezés), a szőrzet kihullását és a bőrfelület elzsírosodását idézi elő.

### 16.2.8 B9 vitamin (Folsav, M-vitamin)

A folsav felszívódása a mesterséges készítményekből jobb, mint a természetes forrásokból (máj, a vese, a hús, a különböző gombák, a spárga, a kelbimbó és a levélzöldségek). A bélflóra is hozzájárul az emberi szervezet normális működéséhez szükséges napi szükséglet kielégítéséhez. A folsavnak a sejtekbe történő felvételéhez és raktározásához B12 vitamin szükséges. A szervezet jó folsav-ellátottsága mellett elfedheti a B12-vitamin hiányában kialakuló tüneteket mely különösen vegetáriánus táplálkozás esetén lehet veszélyes. A folsav a B12-vitaminnal együtt a vörös- és fehérvérsejtek, valamint a vérlemezkék képződésének a szabályozója. Szerepe van az emésztő rendszer nyálkahártyájának kialakításában is. Létfontosságú a magzati gerincvelő egészséges kifejlődéséhez a fogantatás utáni első három hónap során. Csökkentheti a szívinfarktus kockázatát mivel egy aminosav, a homocisztein szintjét csökkenti. Hiányában megaloblasztos anaemia, neurológiai eltérések (perifériás neuropathia, myelopathia, funikularis myelosis), vegetatív idegrendszeri és pszichiátriai zavarok (álmatlanság, ingerlékenység, feledékenység, depresszió) alakulhatnak ki.

### 16.2.9 B12 vitamin (Cobalamin)

A B12-vitamin szerkezetének alapja a porfirinvázhoz hasonló korrinyűrű, amely a kobaltatom köré épül. A kobalthoz 5,6-dimetil-benzimidazol és vagy egy cianid-, vagy egy hidroxil-, vagy egy nitritgyök kapcsolódik. Mindhárom változat vitaminnak tekintendő. A B12 vitamint kizárólag a mikroorganizmusok állítják elő, növényekben nem található, a növényevő állatok szükségletét a belekben lévő mikroorganizmusok termelik. Az ember a nagy fehérjetartalmú állati eredetű táplálékkal hozzájut a szükséges B12-vitaminhoz. A gyomor és a vékonybél nyálkahártyája által kiválasztott glikoproteinhez (intrinsic faktor) kapcsolódva szívódnak fel. Az esetek többségében vitaminhiány akkor lép fel, ha nem képződik a kobalaminokat szállító intrinsic-faktor, így a táplálékban jelen lévő vitamin nem tud bejutni a szervezetbe. A kobalaminok koenzim formájában kapcsolódnak be a fehérjék, a szénhidrátok és más nitrogéntartalmú anyagok anyagcseréjébe. A B12-vitamin részt vesz a nukleinsavak felépítésében, befolyásolja a szervezet fehérjeszintézisét, elősegíti az aminosavak fehérjékbe való beépülését és fokozza ezek hasznosítását. Hiányában megaloblasztos anaemia alakulhat ki, valamint pszichiátriai zavarok (álmatlanság, ingerlékenység, feledékenység, depresszió) is felléphetnek.

### 16.2.10 B15 vitamin (Pangaminsav)

Az élő szervezet fontos metilező szere. Fiziológiai jelentősége a sejtek és szövetek oxigén-anyagcseréjének elősegítésében, továbbá méregtelenítő és lipotróp hatásában van. Kémiai

összetétele: a D-glükonsav dimetil-glicinnel képzett észtere. Ételeink közül a gabonamagvakban, a májban és az élesztőben, továbbá a melaszban fordul elő nagyobb mennyiségben.

#### 16.2.11 C vitamin (Aszkorbinsav)

A C-vitamin a glükóz oxidációs termékének, a 2-keto-gulonsavnak L-konfigurációjú laktonja. A 2-keto-gulonsav is vitaminhatású, a D-aszkorbinsav biológiai hatása viszont jelentéktelen. Szent-Györgyi Albert biokémikus az 1930-as években izolálta a C-vitamint, munkásságát 1937-ben orvosi és élettani Nobel-díjjal ismerték el. A felnőtt ember átlagos napi C-vitamin-szükséglete a munkavégzéstől függően mintegy 45–80 mg. A C-vitamin-felesleg a szervezetből távozik ugyan a vizelettel, de túlzott mértékű fogyasztása (a vesekő kialakulása miatt) káros az egészségre. A hivatalos álláspont szerint egészséges ember napi C-vitamin-szükségletét a helyesen összeállított és jó konyhatechnikával elkészített ételekkel még a tél végi és tavaszi hónapokban is fedezni lehet. Aszkorbinsavban gazdag zöldség- és főzelékfélék: a zöldpaprika, paradicsom, burgonya, fejes saláta, és a káposztafélék (káposzta, brokkoli, kelbimbó, karfiol), friss gyümölcsök (elsősorban áfonya, som, szeder, ribizli, csipkebogyó, narancs, citrom, grapefruit). A zöldségféléket lehetőleg nyersen, salátának elkészítve, vagy pároltan célszerű fogyasztani. Az aszkorbinsav erős redukálószer, emellett az emésztőcsatornában elősegíti a vas és kalcium felszívódását, közreműködik a kötőszövetek kollagénjének képződésében, a mellékvese hormonjainak szintézisében, a szerotonin nevű szöveti hormon termelésében és a tirozin oxidatív lebontásában. Hiánybetegsége a scorbut (a C-vitamin és egyes bioflavonoidok együttes hiánya), melynek jellemzői az általános gyengeség, a légszomj, a zavart szív működés, az izom- és csontfájdalmak, a fogíny nagyfokú vérzékenysége, majd a pontszerű bevérzések az alsó végtagokon, amit az vált ki, hogy a hajszálerek könnyen megsérülnek és véráteresztővé válnak. A csontok törékenyek lesznek, az ízületek megduzzadnak, a fogak meglazulnak és kihullanak, a sebek csak rendkívül nehezen gyógyulnak, végül bekövetkezik a halál. C-vitamin hiánya miatt ma már csak ún. tavaszi fáradság alakul ki, amelynek következtében a szervezet ellenállóképessége csökken, és nő a meghűléses betegségekkel szembeni fogékonyság.

#### 16.2.12 D vitamin (Cholecalciferol)

A növényi (ergoszterin) és állati (7-dehidrokoleszterin) eredetű provitaminokból keletkezik UV-sugarak hatására. A mértéktelen besugárzás inaktíválja a vitamint, sőt toxikus szterinek keletkezését eredményezi. A 7-dehidrokoleszterin szteránvázas vegyület, ami a bőr alatti zsírban lévő koleszterin kísérőjeként található meg. Napfény vagy mesterséges besugárzás

hatására D3 vitaminná (kolekalciferollá) alakul. A természetben előforduló D vitaminok többsége D3 vitamin (D2 vitamint csak néhány halmájolaj-féleségben sikerült kimutatni). A halmájolaj kivételével az élelmiszerek csak csekély mennyiségű D vitamint tartalmaznak. Jelentősebb mennyiségben a kaviárban és a lazacban, a vajban, a csirke-, liba-, sertés-, marha- és borjúmájban található meg. Mindennapi élelmiszereinkben elsősorban a provitaminok találhatóak meg, melyekből legtöbbet a tej, a vaj, a máj és a tojássárgája tartalmaz.

Gyermekeknek és várandós anyáknak szükségük van mesterséges D vitamin készítményekre, mert a napsugárzás hatására nem tud bennük elegendő vitamin szintetizálódni. A D vitamin a kalcium és a foszfor felszívódását és a csontokba való beépülését szabályozza. Hiányában az angolkórnak (rachitis) nevezett tünetcsoport alakul ki a rosszul táplált és napfényhiányban élő gyermekeknél: a csont kalciumtartalma csökken, ennek következtében a beteg csontjai megpuhulnak és a test súlya alatt elgörbülnek. A rachitises gyermekek növekedése sem normális: fejlődésükben visszamaradnak, kistermetűek lesznek. D vitamin adagolásával ezek az eltérések megelőzhető, illetve megfelelő arányú kalcium- és foszforbevitellel részben vagy teljesen kiküszöbölhető. A D vitamin túladagolása (mivel zsírolédkony vitaminként ez előfordul) miatt a csontok törékennyé válnak, magasabb lesz a vér kalciumszintje és idősebbekben meggyorsul az érfalak elmeszesedése. A túladagolás veszélye miatt is fontos megjegyezni, hogy napfényben eleget tartózkodó felnőtteknek nincs szükségük D vitamin kiegészítésre.

### 16.2.13 E vitamin ( $\alpha$ -tocopherol)

A tokoferolok kémiaiilag egy oxigéntartalmú kettős heterogyűrűből (kromángyűrű) és egy fitil-oldalláncból állnak. Az egyes változatok a kromángyűrűn lévő mellékcsoportok számában és elhelyezésében különböznek egymástól. Biológiaiilag legaktívabb a három metilcsoportot tartalmazó  $\alpha$ -tokoferol; a két metilcsoportos  $\beta$ - és  $\gamma$ -tokoferol hatása ennek csak 30–50%-a, az egy metilcsoportot tartalmazó  $\delta$ -tokoferolé pedig mindössze 1–3%. A tokoferolok sárgás színű olajok, amelyek csak zsírokban és zsíroldő szerekben oldódnak. Oxidatív hatásra érzékeny, redukáló tulajdonságú vegyületek, ezért levegőn és napfényen biológiai aktivitásukat elvesztve bomlanak. Különösen sok van belőle a hüvelyesek magvaiban, a gabonamagvak csíraolajában, a vajban és a levélzöldségekben. Antioxidáns hatású vegyületek, az esszenciális zsírsavakat és a membránlipideket védik az oxidációtól (a legnagyobb antioxidáns hatással a  $\gamma$ - és a  $\delta$ -tokoferol rendelkezik). Gyulladásgátló, illetve mérséklő hatásuk is van, emellett csökkentik a véredények permeabilitását, befolyásolják a kollagén képződését. Hiányában meddőség alakulhat ki, vérszegénység és izomsorvadás lép fel, az anyagcserében is zavarok keletkeznek.

#### 16.2.14 K1 vitamin (Phylloquinone), K2 vitamin (Menaquinone)

A K1 és K2 vitaminok 2-metil-naftokinon-származékok. A gyűrűs rész szerkezete mindkét molekulában azonos, különbség az oldalláncukban van. A K1 vitamin főként a növényi, a K2 vitaminsorozat tagjai állati eredetű élelmiszerekben találhatóak, a bél mikroflórája K2 vitaminokat termel. Legnagyobb mennyiségben a zöld levelekben, a parajban és a káposztában, az állati eredetű élelmiszerek közül pedig a májban fordul elő K-vitamin. A K vitaminok (fillokinon) a véralvadási faktorok szintézisében játszanak szerepet ( $\gamma$ -carboxylatio), hiánya súlyos vérzékenységet okoz, ami elsősorban a gyomor- és bélrendszerben léphet fel. Az ember bélflórája elegendő K-vitamint szintetizál, ezért egészséges szervezetben nem lép fel hiánybetegség. Csecsemők K-vitamin-ellátása emésztőcsatornájuk sterilitása miatt rossz, ezt az időleges hiányt mesterségesen kell pótolni. Gyógyszeresen, kompetitív antagonizmussal (kumarin-származékok) véralvadás-gátlás idézhető elő.

#### 16.3 Az éhezés (marasmus)

Éhezés alatt az energiaegyensúly negatív eltolódását értjük, vagyis mindazon állapotokat, melyekben az energiabevitel nem fedezi az energiaigényt. Ez egyrészt a csökkent bevitel, másfelől a fokozott energiaigény miatt alakulhat ki. Ez utóbbi fokozott aktivitás vagy leadás következménye lehet. Az éhezés lehet specifikus, bizonyos táplálékok irányába megnyilvánuló, aminek következtében vitamin-, ásványi anyag- vagy fehérjehiány alakulhat ki. Előfordul kórfolyamatok tüneteiként is, ilyen például a húsdundur, mely gyomordaganatok esetén gyakori tünet. Ez utóbbi eltéréseket inkább az étvágy zavarának tekinthetjük, hiszen a táplálkozás minőségi eltéréseit érintik.

A továbbiakban az általános és teljes éhezéssel foglalkozunk, mely az energiatartalmú tápanyagok teljes hiánya. Meg kell jegyeznünk, hogy a víz, vitamin, ásványianyag bevitel ekkor definíció szerint nem korlátozott, hiszen ez pár napon belül a beteg halálhoz vezetne. A tápanyagok mennyiségének csökkenésével különböző fázisait különíthetjük el. Első két fázisa még nem az éhezés folyamatához tartozik. Az utolsó táplálékfelvételt követő 12 órán belüli időszak a posztprandialis fázis, mely során a vér glükózszintje állandóságának biztosítása történik, hiszen ez könnyen hozzáférhető, a sejtek számára könnyen bontható és hasznosítható. Az étkezést követő 12-48 órával a vér glükózszintje folyamatosan csökken, hiszen a felszívódása már nem történik. Hypoglicaemia nem alakul ki, mert csökken a pancreas  $\beta$ -sejtek aktivitása, így az insulin elválasztása, ezzel párhuzamosan a fokozódó  $\alpha$ -sejtműködésnek köszönhetően nő a glucagon termelése és szekréciója. Mindezeknek



köszönhetően a cukorszükséglet biztosított a szervezett raktározott készleteiből (hepatikus glikogén bontásával - glükogenolízis), továbbá egyéb tápanyagokból (fehérjék, lipidek) történő glükózszintézissel (glükoneogenezis). Az éhez első, valódi fázisa a nem adaptív (korai) fázis. Az utolsó táplálékfelvételt követő második naptól, mintegy egy héten belül jellemző szakasz. Ilyenkor az obligát-glükózfelhasználó sejtek (neuronok, vörösvértestek) cukorszükségletének biztosítása a glikogénraktárak kiürült állapota miatt kizárólag glükoneogenezissel megoldott, ez azonban a fehérjevesztés áldozatául eső specifikus fehérjék mennyiségének csökkenésével jár. Az inzulindependens cukorfelhasználó sejtek (vagyis a nem-obligát glükózhasznosítók) energiaellátása a szabad zsírsavak mitokondriális  $\beta$ -oxidációjából biztosított. A végtermék acetik-CoA (acetyl-coenzim-A) a citrátkörben nem képes ATP szintézisre fordítani insulin hiányában (a citrát szintetáz enzim működése inzulinfüggő), így mennyisége felszaporodik, majd a májban belőle acetoacetyl-CoA képződik, mely a ketontestek szubsztrátját jelenti (acetecetsav, aceton,  $\beta$ -OH-butirát). Végző soron a raktározott zsírmennyiség jelentős mértékben lecsökken, a további energiaigény csak a fehérjék bontásából fedezhető.

Az utolsó étkezést követő első hét végétől az addigi jelentős fehérjefogyás miatt a szervezet törekszik a proteinek védelmére, így ebben az adaptív szakaszban az energiatranszmisszió szubsztrátjai a ketontestek lesznek. ezek az energiaigény 70%-át képesek fedezni, és mivel átjutnak a vér-agy gáton, a neuronok glükózigényét is csökkentik, mivel ezek oxidációjával is képesek az energiaigényük fedezésére. Ennek előnye a fehérjefelhasználás mérséklése. A túlélési esélyt a szervezet fehérjetartalma szabja meg. A beteg halálát végző soron a szervezet strukturális fehérjéinek elvesztése (így például kontraktilis fehérjék hiányában a légzőtevékenység lehetetlen), valamint az immunrendszer gyengülése miatti infekciók eredményezik.

#### 16.4 Az elhízás

A táplálékfelvétel és az energiafelhasználás egyenlege a tápláltság. Amennyiben a táplálékfelvétel emelkedik vagy az energiafelhasználás csökken, elhízás következik be. A zsírszövetbeli zsír megszorodása az elhízás. Mértéke és diagnózisa a BMI (Body Mass Index - testtömegindex) meghatározáson alapul (WHO, 2000), mely alapján

$$BMI (kg/m^2) = \frac{\text{testtömeg (kg)}}{\text{testmagasság (m)}^2}$$

Enyhe elhízásról akkor beszélünk, ha a  $30 \text{ kg/m}^2 < \text{BMI} < 34,9 \text{ kg/m}^2$ , súlyos elhízást  $35 \text{ kg/m}^2 < \text{BMI} < 39,9 \text{ kg/m}^2$  közötti érték esetén találunk, a kóros elhízás definíció szerint  $\text{BMI} > 40 \text{ kg/m}^2$ .

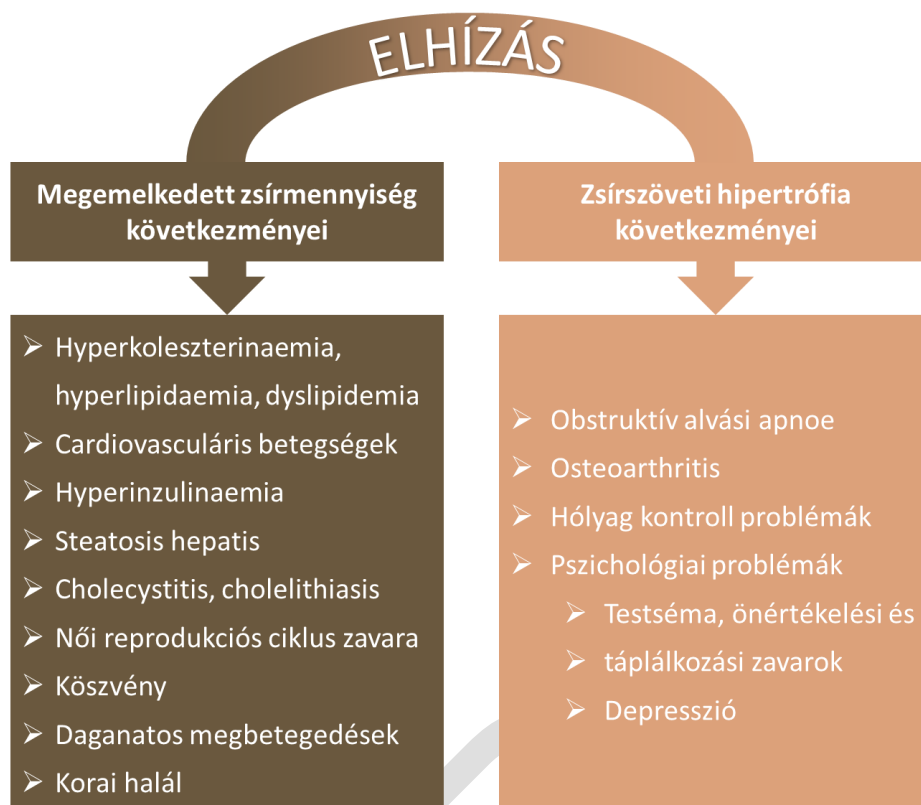
A zsírszaporulat elhelyezkedése alapján két típusa különíthető el: a has körül felhalmozódó, visceralis zsírmennyiség megszapordásával is járó forma (android vagy a köznyelvben alma típus), mely gyakran szövődményekkel jár, nagy, inzulinrezisztens inzulin-mediálta antilipolízis, valamint a megemelkedett adrenerg receptorszám miatt fokozott adrenerg lipolízis jellemzi, így fokozódik a szabad zsírsavak felszabadulása. Ez a döntően férfiakat érintő forma kifejezett egészségügyi kockázatot jelent. A másik forma (gynoid – nőies, vagy a köznyelvben körte típusnak nevezett) többnyire a csípőre, farpofára és a combra terjedő zsírszaporulatot eredményez. Fő jellemzője a lassult anyagcsere: a zsírsejtek zsírfelvétele könnyített, azonban a leadás csupán csekély mértékű, az adipocyták ebben a formában azonban nem inzulinrezisztensek. Szövődményei viszonylag ritkák, egészségügyi kockázata az android formánál lényegesen kisebb.

Az elhízás okai lehetnek egyrészt veleszületettek, melyek döntően genetikai károsodás következményei. Ezek érinthetik a táplálékfelvételt reguláló, fehérjetermészetű hormonokat (leptin vagy leptin-receptor mutációja, POMC vagy receptorának mutációja, esetleg szintézisének zavara – prohormon convertase 1), vagy akár az adipocytákat, azok differenciálódását (differenciálódási faktor mutáció), mennyiségét és a zsír metabolizmusát befolyásoló eltérések. A szerzett formák között az elhízás bekövetkezhet a táplálékfelvétel és energiaegyensúly zavaraként, amikor a tápanyag (és energia) bevitele fokozódik úgy, hogy csökken a fizikai aktivitás, vagyis az energiefelhasználás, így összességében a szükséglet meghaladó mértékű energiabevitelre kerül sor. A másodlagos elhízás legtöbbször endokrinológiai okokra vezethető vissza. Ezek közül kiemelendők a hypothyreosishoz (csökkent anyagcsere következtében), a Cushing szindrómához, a PCOS (polycystas ovarium szindróma) asszociált csökkent szexuáliszteroid mennyiséghez, az inzulinrezisztenciához társuló elhízások. Ugyancsak említést érdemel az időskorhoz kapcsolódó elhízás, melynek okai a GH termelés, a szexuáliszteroidok elválasztásának csökkenésére, az emelkedett cortisolszinttel, az izomtömeg csökkenésével és a zsírszövet eloszlásának változásával, tömegének növekedésével magyarázható. Meg kell említeni a gyógyszer okozta elhízásokat, melyek glükocorticoid, antiepilepticum, antidiabetikus gyógyszere, továbbá antipsychoticumok, antidepresszánsok szedésével hozhatóak összefüggésbe. Emellett kórokként a dohányzás elhagyása (fokozódó étvágy és psyches pótcselekvés igénye miatt), az ülő (döntően TV vagy számítógép előtt) életmód, egyes étkezési szokások (chips-fogyasztás,

nassolás), rendszeres túlevés („energiabombák” a rendszertelen táplálkozás során, gyorséttermi ételek, cukrozott üdítőitalok fogyasztása).

Az elhízás patomechanizmusának kiindulópontja, hogy az (abszolút vagy relatív) energiatöbblet hatására a viscerális zsírszövetek száma és mérete (vagyis a bennük tárolt triglicerid mennyisége) emelkedik, azaz hyperplasiaja észlelhető. A zsírszöveti hormonok mennyisége és aránya megváltozik, így fokozódik a táplálékfelvétel, csökken az inzulinérzékenység (adiponektin elválasztás csökken), ugyancsak emiatt csökken a lipoprotein-lipáz aktivitással bíró szövetek zsírsav-felvétele. Ugyancsak fokozza a táplálékfelvételt a zsírszöveti leptin-elválasztás csökkenése, a resistin-szekréció fokozódása, mely az inzulinrezisztenciát is fokozza (innen a neve). Összességében elmondható, hogy az energiaegyensúly set-pointja (elvárt értéke) az emelkedett szinten rögzül, így az egyensúlyt a nagyobb mennyiségben jelenlévő inzulin és leptin sem képesek helyreállítani (vagyis rezisztencia alakul ki).

Az elhízás következményei túl a betegnek általában okozott, akár depresszióig fokozódó pszichés panaszok mellett nemegyszer életet veszélyeztető, súlyos szövődmények lehetnek. A felszaporodott lipidek dyslipidaemiát okoznak, emelkedett triglicerid és koleszterinszinttel. Előbbi szövődményeként pancreatitis, míg utóbbi miatt atherosclerosis alakulhat ki. Az atherosclerosis következménye súlyos koszorúér keringési zavar (szívizominfarktus, angina pectoris), emellett hypertoniabetegség, agyi ischaemias betegség (stroke), valamint thromboembolias kórfolyamatok lehetnek. A megváltozott epetermelés miatt epeúti megbetegedések is gyakoribbak, így a cholecystitis, cholelithiasis. A megnövekedett testtömeg csont és ízületi betegségeket okozhat. A következményeket strukturáltan mutatja be a következő, 16-2. ábra.



16-2. ábra: Az elhízás következményei

## 17 A gastrointestinalális rendszer kórélettana

A gastrointestinalális rendszer, csőhöz hasonló csatornáján továbbítja a táplálékot (motilitási működés), mely során emésztőnedvek elválasztásával (szekréciós működés) alkotórészeire bontja azt annak érdekében, hogy a felszívódás megtörténhessen, s így energiát biztosíthasson a sejtek számára.

Kórállapotai is e funkciók károsodását eredményezhetik, így beszélhetünk motilitási, szekréciós és felszívódási zavarokról. Bármely funkciót is tekintjük elsődlegesnek, az általában a többi működés zavarát is eredményezheti. A továbbiakban primer eltérések szerint ismertetjük a gastro-intestinalis rendszer betegségeit.

### 17.1 A gastro-intestinalis rendszer motilitási zavarai

#### 17.1.1 A szájüreg betegségei

A tápcsatorna kezdeti szakasza a szájüreg. Az itt előkészített táplálék aztán a nyelés folyamán továbbítódik a gyomorba. E folyamat zavaraival foglalkozunk e fejezetben, vagyis itt kerülnek ismertetésre a szájüreget érintő kórfolyamatok. Ennek kapcsán kell megemlíteni a szájüregi fejlődési rendellenességet, mely a nyelést is megghiúsíthatja, de mindenképp megnehezíti. Ide tartoznak a szájpad fejlődési zavarai, vagyis az archasadékok (szájpad- és

ajakhasadék), mely eltérések a szájüreg teljes zárását teszik lehetetlenné, mint ahogy a virális, bakteriális vagy gombás gyulladással betegségei, akár csak a daganatai és sérülései is nehezítik azt. A táplálék nem megfelelő előkészítését eredményezik a szájüreg megbetegedései. Ezek közé soroljuk a nyelv egyes kórfolyamatait, így a fejlődési rendellenességeket (mely érintheti a nyelvet és a nyelvfeket is), a gyulladással megbetegedéseket (virális, bakteriális, esetleg legyengül szervezetben vagy immunrendszeri elégtelenség esetén gombás eredetű), továbbá a daganatos kórfolyamatokat. A szájnyálkahártya betegségei ugyancsak korlátozzák a táplálék felvételét s előkészítését, így a gyulladással és a deprimált immunrendszer esetén (agranulocytosis) gyakoribb nyálkahártyafekélyek esetén. A fogak (fogszuvasodás – caries, valamint a fogbélgyulladás – pulpitis) és a fogágy betegségei (parodontitis, parodontosis) túl a rágótevékenység korlátozásán, még gyulladással gócként szerepelve egyéb szervek megbetegedéseit is okozhatják (így endocarditist, ízületi gyulladást, esetlen glomerulonephritist). A fog- és fogágybetegségek fő kóroka a nem megfelelő szájhygiénia mellett (mely esetben könnyebben képződhet bakteriális plakk) a nikotin, a nem megfelelően kezelt diabetes mellitus, a várandósság, illetve a fogcsikorgatás (bruxismus) is. A nyálmirigyek betegségei döntően befolyásolják a táplálék továbbjutási és emészthetőségi esélyeit, így jelentős zavarokat eredményezhet a nyál megkevesbedése (így például az autoimmun eredetű Sjögren szindrómában), vagy akár a nyáleválasztás fokozódása (például veszettségben – rabies, lyssa). A gyulladással nyálmirigybetegségek közül csak példaként említjük a mumps (parotitis epidemica) betegséget. Speciális gyulladás a szájüreg-garat határán, a torokszorosban található lymphaticus szövet (Waldeyer féle lymphaticus garatgyűrű) gyulladása, az angina, mely a nyelést a fájdalom miatt nagyban megnehezíti.

A rágás eltéréseinél a rágóizmok görcse (trismus) emelendő ki, melyben elsősorban a musculus masseter tartós összehúzódását tapasztaljuk. A tetanusz első tünete is lehet, de akár epileptiform görcsroham is előfordul, azonban általában lokális folyamat eredménye, így például szájsebészeti beavatkozásokat követően, gyulladással (tonsilla vagy peritonsillaris gyulladás) esetén lép fel. Ugyancsak rágászavart eredményeznek a krónikus harapási eltérések, mely a fogazat, csontozat és izomzat együttes anatómiai eltérése.

### 17.1.2 A nyelés zavarai

A nyelési nehezítettséggel járó nyelészavarokat dysphagia-nak nevezzük, mely esetén késik a tápanyag (szilárd vagy folyékony) lejutása a gyomorba. Általánosságban megállapítható, hogy vagy mechanicus obstrukció esetleg kompresszió okozza (erre jellemző lehet a fájdalmas nyelés – odynophagia), vagy pedig valódi motilitási zavar (primer vagy szekunder perisztaltikus kontrakciók kialakulásának vagy progressziójának zavara) következménye. Itt

érdeemes megemlíteni a globus hystericus betegséget, mely gombócérzés a torokban igazi dysphagia nélkül.

#### *17.1.2.1 Oropharyngealis dysphagia*

Az oropharyngealis (pre-oesophagealis) dysphagia a nyelés orális akarattalagos, valamint a pharyngealis fázis akarattól függetlenül végbemenő működéseinek zavara. Az orális fázis eltérései nagyrészt (a korábban a szájüregi eltérésekről szóló fejezetben ismertetett okokból következően) a bolus (falat) méretezési és továbbítási zavarai. A szájüregből a garatba irányuló továbbítási zavarok lehetnek neurológiai vagy harántcsíktizomzatot érintő zavarok. A beteg a nyelési nehezítettséget a nyak flexiójával, esetleg az evőeszköz segítségével a falat hátra juttatásával törekszik kompenzálni. A pharyngealis fázis eltéréseit a tumorok okozta obstrukció mellett a továbbítás zavara okozhatja, mely általában idegrendszeri (agyérbetegségek, polimyositis, Parkinson-kór, amyotrophiás lateral sclerosis vagy központi idegrendszeri tumor) vagy neuromuscularis betegségek (például myastenia gravis) következménye. Az eltérés következménye általában az aspiratio (bolus légutakba jutása) valamint a nasalis regurgitatio.

#### *17.1.2.2 Oesophagealis dysphagia*

Az oesophagealis dysphagia a nyelőcső simaizomzatának mechanikus motilitási zavara, vagy a korábban már említett mechanizmusok miatti obstrukció következménye. A motilitási zavarok között említjük az achalasia (relaxációs zavar) folyamatát, melyben a vagus rendszer denervatioja (a plexus myentericus Auerbachii idegképleteinek elvesztése a nyelőcsőben) következtében a peristaltica kiesése (aperistalsis) és az alsó oesophagealis sphincter (LES) elernyedésének nyelési zavarra észlelhető. Következésképpen a szilárd és folyékony táplálék oesophagealis retenciója, mely a dysphagia mellett könnyen vezethet aspiratio, regurgitatio és mellkasi fájdalom kialakulásához. Itt kell megemlíteni a „Diótörő” oesophagus (Nutcracker oesophagus) betegséget, melyben a peristaltica fiziológiásan zajlik ugyan, de a csúcsnyomás rendkívül magas ( $> 200$  Hgmm), emellett a nyelőcső összehúzódás ideje is igen hosszú ( $\geq 7.5$  sec). Következésképpen angina-szerű mellkasi fájdalom lehet.

#### *17.1.2.3 Diverticulumok*

Két predilectios helyen fordul elő dysphagiával járó diverticulum. A pharyngo-oesophagealis (Zenker) diverticulum – nevéből is kifolyólag – a garat és nyelőcső határára alakul ki. Itt található a felső oesophagealis sphincter (UES), melynek elernyedési zavara emelkedett hypopharyngealis nyomást eredményez, mely a garatfalat kidomborítva diverticulum kialakulásához vezet. Következésképpen a dysphagia mellett az emésztetlen étel regurgitációja,

főleg a beteg előrehajlásakor vagy lefekvésekor, emiatt köhögés és foetor ex ore (halitosis), aspiráció és akár aspirációs pneumonia is lehet.

Distalisabb helyzetű a motoros (peristalticus) zavar következtében kialakuló nyomásnövekedés következményeként képződő középső oesophagealis és epiphrenicus diverticulum. Másik lehetséges kialakulási mechanizmusa a tractios (vongálásos) hatás, melyet a mediastinalis képletek (döntően nyirokcsomók) nyelőcsőhöz tapadása fejt ki annak falára.

#### 17.1.2.4 Gastro-oesophagealis reflux (GORB, GERD)

Gastro-oesophagealis refluxról beszélünk, amikor a gyomortartalom (gyomorsav, epe vagy pepsin) visszajutva a nyelőcsőbe a beteg számára panaszokat okoz. Szövődménye a nyelőcső marásos sérülése miatti gyulladása (reflux oesophagitis), mivel a visszajutó sav a nyálkahártyát károsítja. A regurgitáció oka az alsó oesophagealis sphincter (LES) tartós relaxációja, csökkent nyomása vagy nem kellő záróműködése, esetleg a gyomornyomás növekedése (térfogatnövekedése miatt, melyet okozhat nagy mennyiségű ételtartalom, pylorus-szűkület miatti lassult ürülés, vagy gastroparesis, például diabetes mellitusban), vagy az abdominális nyomás emelkedése (obesitas, acites, várandósság, vagy akár szűk ruházat). Szekunder kórokként hiatus hernia, dohányzás, rendszeres koffein vagy alkoholfogyasztás, nagyobb mennyiségű csokoládé, vagy zsíros táplálék elfogyasztása. Az oesophagealis nyálkahártya sérülése előfordulhat a refluxos gyomortartalommal való fiziológiás kontaktus esetén is, azonban ennek lehetőségét nagyban növeli a kontaktusidő emelkedése. Tünetei közé tartozik a gyomorégés (pyrosis, az oesophagusba visszajutó savas gyomortartalom miatt), mellkasi fájdalom és/vagy dyscomfort-érzés (krónikus nyálkahártyairritatio miatt), excessiv böfögés, mely gyakran rögtön étkezés után jelentkezik. Szövődményei közé az oesophagitis-en kívül a pepticus nyelőcső strictura (gyulladás és következményes fibrosis okozta szűkület), nyelőcső motilitászavar (dysmotilitas), valamint a Barrett oesophagus, mely az epithel metaplasticus elváltozása (vagyis a nem-szarusodó laphám helyét hengerhám, columnaris epithelium foglalja el). A korai felismerés jelentőségét az adja, hogy precancerosus (rákelőző) állapota az adenokarcinoma kifejlődésének. A reflux következtében fekélyesedés (ulceratio) és vérzés is kialakulhat (különösen nagy kiterjedésű laesio esetén).

#### 17.1.3 A hányás

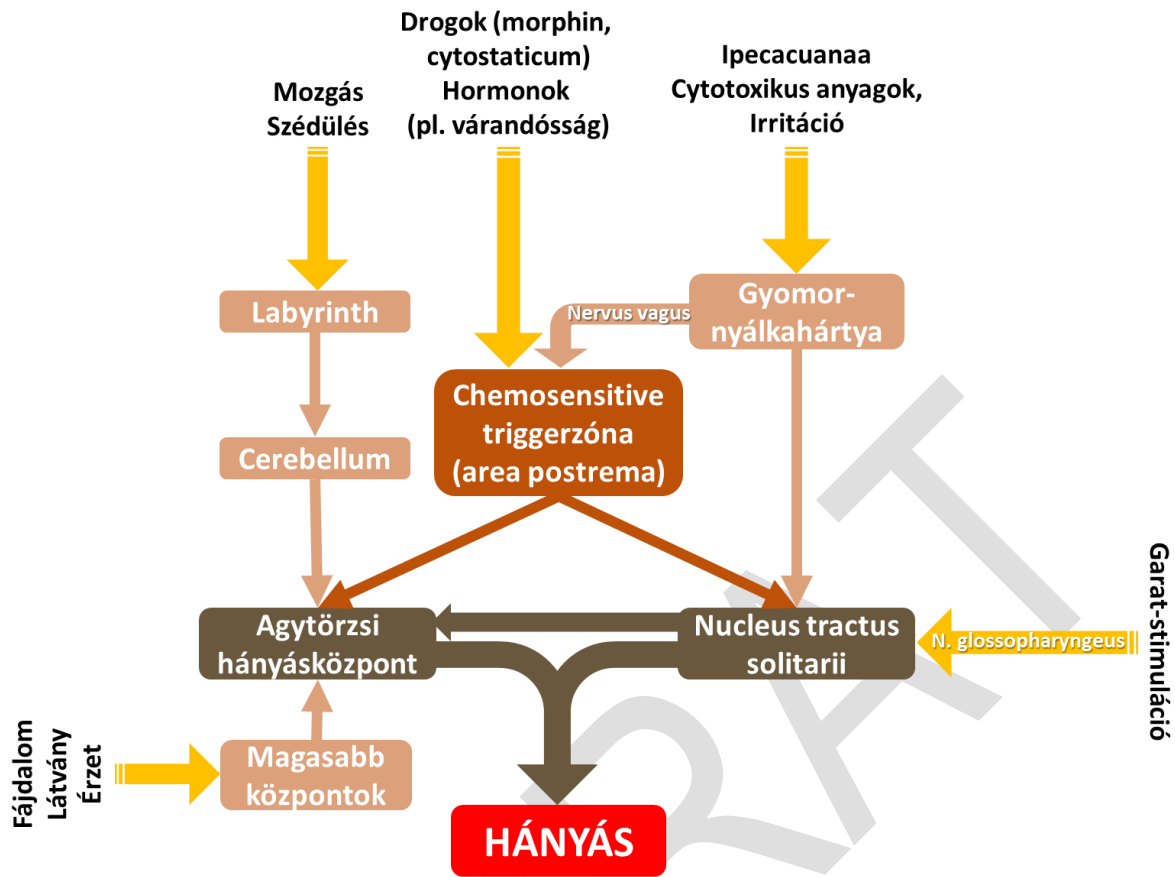
Hányásnak (emesis, vomitus) a nyelőcső, a gyomor és esetleg a vékonybél tartalom szájon át történő távozása, általában robbanásszerű kiürülése. Általában megelőzi egy bizonytalan érzés, mely a közelgő hányásra utal, ezt hányingernek (nausea) nevezzük. Hányinger nélküli

hányás a sugárhányás (projektil hányás). Okai között (intra)peritonealis okok (gastrointestinalis obstructio, peritonealis irritáció, gyulladás, infectio), extraperitonealis rendellenességek (cardiopulmonalis megbetegedések, egyensúlyozó szervrendszerizgalma, intracranialis nyomásfokozódás és pszichiatriai betegségek) mellett endokrin és anyagcsereokok (várandósság, mellékvesekéreg elégtelensége, uraemia és ketoacidózis) és toxinok (például ethylalkohol, májelégtelenség, illetve kemo- és antibiotikus terápiás szerek, egyes antiarrhythmicumok) húzódnak meg általában (17-1. ábra).

Az emesist gyakran nausea vezet be, mely paraszimpatikus túlsúllyal jár, így közben csökken a vérnyomás, veritékezés léphet fel, a beteg sápadttá válik, izomgyengeségre panaszkodhat. Ezt követően a hányás folyamatát a nyáleválasztás fokozódása, valamint a gyomor és vékonybél perisztaltikus mozgásának retrográd kontrakciókra történő változása indítja meg. Ezt követően a pylorus-sphincter záródik, a felső oesophagealis sphincter relaxál. Eközben a glottis zárul, a légyszájpad pedig elzárja az orrüreg felé vezető utat. Ezt követi a rekeszizom, a hasizmok és az intercostalis izmok erőteljes kontrakciója, melyet követően megnyílik a száj és a regurgitált tartalom kiürül.

A hányásnak alapján három típusát különíthetjük el, így beszélhetünk centrális hányásról, mely a központi idegrendszer érő hatások következtében jön létre, általában hányinger nem előzi meg, így gyakran projektil jellegű (sugárhányás). A hányadék ekkor általában savanyú kémhatású és ízű, félig emésztett táplálékot tartalmaz. Másik formája az oesophagealis hányás, melynek oka a dysphagia, nausea ekkor sem jellemző, ugyanakkor a hányadék inkább lúgos, de ugyancsak emésztetlen táplálékot tartalmazhat. Harmadik típus a gastricus hányás, melyet általában nausea előz meg, a hányadék savas jellegű és emésztett tápanyagot tartalmazó.





17-1. ábra: A hányás okai és mechanizmusa

Külön meg kell említeni a vérhányást (haematemesis), mely lehet a nyelőcsőből eredő, ekkor friss, piros színű, vagy a gyomorból származó savhematin, mely kávézacc-szerű hányadékot eredményez. Meg kell jegyezni, hogy a gyomor eredetű hányadék is lehet friss piros színű, amennyiben a gyomorban töltött kontaktidő rövid, mely nem teszi lehetővé a savhematin kialakulását (vagyis masszív vérhányáskor). A haematemesis következményei súlyosak: gyakran rövididőn belül a beteg halálát eredményező sokkfolyamatot indít el.

A hányás szövődményei részint a nem természetes úton távozó tápanyagnak és testnedvnek tudhatóak be, így a dehidráció (mely prerenalis azotemia oka lehet), a hypokalémia, és a metabolikus alkalózis, valamint kónikus fennállás esetén tápanyag hiányállapotok. Ritka szövődmény a Boerhaave szindróma, mikor erős fájdalommal kísért hányást követően oesophagus perforatio (általában a bal mellkasfélbe) és ruptura követ. Oka a megnövekedett intraoesophagealis nyomás. Másik súlyos szövődménye lehet a Mallory-Weiss szindróma, mely erőltetett hányás, ismétlődő öklendezés következtében jelentkezik, és a nyelőcső-gyomor átmenet nyálkahártyáját érintő, mucosalis szakadásként illetve berepedésként jellemezhető kórok következtében létrejövő súlyos vénás vérzés. A vérzés gyakran spontán megszűnik, azonban akár sebészeti beavatkozás is szükségessé válhat.

#### 17.1.4 A gyomor motilitási zavarai

A gyomor motilitási zavarai közül az ürülési rendellenességekkel foglalkozunk. Ezek bekövetkezhetnek elzáródásos etiológiával (pylorus-stenosis), vagy elzáródás és szűkület nélkül. Ez utóbbit, vagyis a gyomor ürülésének mechanikus elzáródás nélkül jelentkező és legalább három hónapja fennálló zavarát gastroparesisnek (gyomorhűdés) nevezzük. Az esetek mintegy fele idiopathias, vagyis háttérben nem azonosítható elsődleges kórok. Leggyakoribb azonosítható oka a diabetes mellitus (mind az 1-en, mind a 2-es típus huzamos fennállása hajlamosító tényező), mely az esetek negyedét teszi ki. Emellett nyelőcsőbetegségek (például GERD, achalasia), endokrin kórok (hypo-, és hyperthyreosis, Addison-kór, porphyria), anyagcserebetegségek, neuromuscularis betegségek (például Parkinson-kór, stroke, agytörzsi vagy gerincvelői laesiók), fertőzések (például HIV), autoimmun kötőszöveti betegségek (scleroderma, amyloidosis, SLE), sebészeti beavatkozások (gastrointestinalis beavatkozások, szív-, és tüdőtransplantatio), egyes rosszindulatú daganatok, és az anorexia nervosa szerepelhetnek kórokként.

Kóroka minden valószínűséggel a Cajal-féle interstitialis sejtek által dominált ritmusgeneráló területének autonóm neuropathiája, melyre a gyomor ürülését befolyásoló hormonális működés is hatást gyakorol (ilyen hormonok a cholecystokinin, a glukagonszerű peptid 1, az amilin és ghrelin).

A pylorus stenosisa kezdetben fokozza a gyomorfalli simaizomműködést, majd idővel a gyomorürülés tartós akadályoztatottsága miatt felhalmozódó gyomortartalom kitágítja a gyomor üregét, így létrejön az atónia.

#### 17.1.5 Bélmotilitási zavarok

A bél motilitási zavarai részben csökken, részint azonban fokozott perisztaltikus tevékenység következményei.

A csökkent motilitás kórokai a gastroplegia-nál említettekkel nagyrészt egybeesnek. A gyors tranzit, vagyis fokozott motilitás okai lehet a nyálkahártya gyulladása, mely fokozza a perisztaltikát. Az emiatt gyorsuló passage egyértelműen kedvezőtlen a felszívódásra, így növeli a béltartalmat, mely a bélfalra gyakorolt nyomás miatt tovább növeli a perisztaltikus tevékenységet.

Amikor a kevésbé emésztett, nagy volumenű gyomortartalom hirtelen bejut a vékonybélbe, az előbbi mechanizmus következtében szintén perisztaltikus vihart vált ki, melyet korai dumping szindrómának nevezünk. A falfeszülés növekedését tovább fokozza, hogy ekkor a nagyobb ozmotikus koncentrációjú bélsár folyadékot mobilizál a lumen irányába. Ilyen korai dumping-et eredményezhet gyomorműtét (resectio) utáni állapot, de akár vagotónia is. A gyorsult

passage miatt jelentősen csökken a glükóz felszívása, így a béltartalomnak magas marad a cukorkoncentrációja. Ennek következménye fokozott inzulinkirámlás, majd következményes hypoglikaemia lesz. Ez az étkezést követően 1-3 órával alakul ki, így kései dumping-szindrómának nevezzük.

A vastagbélre a korábban már ismertetett hatások szintén befolyást gyakorolnak, melyek közül a vegetatív tényezők külön kiemelendők. A paraszimpatikus tónusfokozódás ugyanis itt jelentős spazmust képes kialakítani (spasticus megacolon), mely a peristalticus működést gátolja is. A plexus myentericus veleszületett körülírt hiánya jellemzi a megacolon congenitumot, mely ezáltal kitágult vastagbélszakasz megjelenését eredményezi. A plexus myentericus hiányában ugyanis a bélsár aboralis irányba történő továbbítása lehetetlenné válik, így az felgyűlik a lézió mögött, kitágítva a vastagbél üregét.

Ugyancsak bélmotilitási zavart okoz a bélelzáródás (ileus), melyet külön alfejezetben tárgyalunk.

#### 17.1.6 Ileus

A bélelzáródásokat klasszikusan mechanikai akadályoztatás (mechanikus ileus) vagy anélküli formákra osztjuk. Az utóbbiakat adinamiás ileusnak is nevezhetjük, mely lehet paralyticus (vagyis az izomzat bénulásának következménye), spasztikus (vagyis tartós izomösszehúzódnál által kiváltott, például nehézfém-só mérgezés, veseelégtelenség vagy porfiria következtében), valamint vascularis (a belek vérellátási zavara által kiváltott, leggyakrabban a mesenterialis erek thrombosisa illetve szűkülete miatt létrejövő) ileus. A mechanikus ileus az obstruálótényező lokalizációja szerint csoportosítható. Így lehet ez bélen kívüli, külső komprimáló tényező (például összenövés, sérvek, leginkább a vékonybélre terjedően), bélfal elváltozás által kiváltott (döntően a vastagbélre jellemző, daganat, divertikulózis, gyulladás okozhatja), és bélen belüli obstrukció (például cysticus fibrosis miatti sűrű bélsárképződés, vagy nagyméretű epekő által okozott epekő-ileus). Mechanikus ileust okozhat a herniatio, különösen kizáródott esetekben, a bél megcsavarodása (volvulus), főleg gyermekkorban az invaginatio (bél beleszorulása a mögöttes szakaszba) következménye az intussusceptio.

Az obstrukció közelében a bél lumenében felhalmozódik a gáz (egyrészt lenyelt, másrészt a baktériumok anyagcsereje során képződik) és a folyadék, mely részben a fokozott nedvelválasztás eredménye. Emiatt a bél falára nagyobb nyomást fejtenek ki, így romlik a bél keringése, valamint permeabilitása (a peritoneum felé) fokozódik. Endotoxinok szabadulnak fel az ischaemia és a bakteriális tevékenységnek köszönhetően. A folyamat reflexesen kiváltott hányás alakul ki (leginkább magasan elhelyezkedő bélelzáródás esetén). Ugyancsak

viszonylag gyakran, a folyamat terminális időszakában észlelhető tünet a miserere (bélsárhányás). A hányás következménye súlyos folyadék és elektrolitdeficit, emiatt hypovolémia és shock (mely lehet hypovolémiás és szeptikus mechanizmusú). Végeredményként sokszervi elégtelenség alakul ki. További tünetek a görcsös hasi fájdalom, a felfúvódás, a székrekedés, továbbá a flatus távozásának teljes megszűnése. A klinikai tünetek közül kiemelendő a natív hasi röntgenvizsgálaton észlelhető niveau, mely a korábban részletezett levegőképződés és folyadéktalálkozását jelzi.

#### 17.1.7 A székletürítés zavarai

A fiziológiás székelés gyakorisága naponta háromszori és heti háromszori alkalom közötti intervallumban mozog, produktumának mennyisége 200 g/24 óra, víztartalma körülbelül 75%, konzisztenciájára jellemző a formált, pépes állag.

Változása lehet mennyiségi (hasmenés vagy székrekedés) és minőségi. Hasmenésnek (diarrhoea) nevezzük a napi háromszori ürítésnél gyakoribb frekvenciát, mely híg székletürítéssel jár. Kritérium még a 200 g/nap mennyiséget és 90-95%-ot víztartalmat meghaladó széklet távozása. Megkülönböztetünk akut és krónikus hasmenéseket. Az akut, vagyis négy hétnél rövidebb ideje tartó hasmenés, melynek oka döntően (90%-ban) fertőzés, de előfordul nem fertőzőes heveny hasmenés is, melyet gyógyszer (például antibiotikum), toxin okozhat.

Perzisztens diarrhoea-nak nevezzük a 2-4 hét közötti időtartamú hasmenéseket, míg az ennél is tovább húzódó folyamatot krónikus diarrhoeának nevezzük. Ennek egyik formája (és egyben kóroka) az ozmotikus hasmenés: ilyenkor a bélsár ozmotikus koncentrációja emelkedik (például az el nem bomló laktóz miatt, vagy magas ozmotikus koncentrációjú, rosszul felszívódó oldatok, mint például mannitol, latulóz, szorbitol fogyasztásakor). Ugyancsak krónikus hasmenés oka lehet a zsírok (bontási vagy emulgeálási elégtelenség miatt) felszívódási zavara miatt kialakuló steatorrhea (zsírszékelés), a szekretoros hasmenés (például karcinoid tumorok által fokozott szekréció, vagy egyes laxatívumok hatásának következtében), és a krónikus gyulladós diarrhoea.

#### 17.1.8 Irritábilis bél szindróma (colon irritabile, IBS)

Az IBS az emésztőrendszer alsó traktusának krónikus, organikus eredetű, neurológiai hátterű betegsége, mely hasfájással, meteorizmussal jár, emellett emésztési és székletürítés zavarokat eredményez.

A definíció és a diagnosztika az úgynevezett III. római feltételeken nyugszik. Ez alapján a beteg panaszai legalább 6 hónapja kezdődjenek, és legalább az utóbbi 3 hónapban jelen

legyen a visszatérő hasi fájdalom (vagy dyscomfort-érzés), amely havonta legalább 3 napon át megjelenik, s amelyhez az alábbiak közül két vagy több tünet csatlakozik: székürítés után csökkenő panaszok, melyek összefüggenek a széklet gyakoriságának vagy formájának változásával. A fájdalom mellett jelentkező tünetek alapján három formát különíthetünk el: hasmenéses, székrekedéses és alternáló (váltakozva jelentkező) hasmenéses és székrekedéses formák. Etiológiai tényező között pszicho szociális faktorok, bélmotilitási zavarok, viscerális hyperszenzitivitás és egyes neurotranszmitterek egyensúlyának felborulása szerepelhetnek.

Multietiológiájú kórfolyamatként számos kóroki tényező együttes jelenléte eredményezi az irritábilis colon szindróma kialakulását. Ezek súlya, vagyis befolyásoló képessége eltérő. Mindenképp meg kell említeni a tápcsatorna már meglévő motilitási zavarait, annak hyperszenzitivitását és hiperreaktivitását, a vastagbél gyulladását és permeabilitási zavarát, valamint a fájdalommal kapcsolatos kórétani változásokat. A betegség további fontos kiváltója a fokozott stressz. A fokozott érzékenység azt jelenti, hogy az élettani mértékű, egészségesekben még panaszt sem okozó bélfalfeszülés is fájdalomérzetet vált ki (allodynia).

## 17.2 A gyomor-bél rendszer szekréción zavarai

### 17.2.1 Peptikus fekélybetegség

A peptikus fekélybetegség krónikus karakterű kórfolyamat, fő ismérve a fekély (ulcus), melyet legalább a submucosaig, de mindenképp a muscularis mucosae rétegen túl terjedő szövethiány jellemez. Azokat az elváltozásokat, melyek a muscularis mucosae rétegét el nem érő szövethiányt eredményeznek, erózióknak nevezzük. Gyakorlatilag a teljes tápcsatornában jelentkezhet ulcus, ahol a (só)sav és a pepsin együttes hatás károsítani képes a mucosát. Leggyakrabban a duodenumban (bulbusában), és a gyomorban (antralis felszínén) észlelhető, ritkábban ugyan, de megjelenik a nyelőcsőben is. Annak érdekében, hogy e két agresszív tényező hatásával szemben a nyálkahártya sérülékenysége alacsonyabb legyen, defenzív mechanizmusokkal (tényezőkkel) erősített védelemmel zajlik a protekció. Ezek közé tartozik a gyomor nyálkahártyájának védelmét betöltő nyák szekréciónja, mely a mucosalis bicarbonát-szekréciónnal neutralizálja a mucosa-n átdiffundáló sósavat, , melyet a mucosa intakt vérátáramlása képes felhígítani, valamint a pufferek segítségével ellensúlyozni. A mucosa pusztulása súlyos ulceratiót eredményezne, így annak megújulási képessége, az epithel regeneratiója ugyancsak fontos defenzív tényező. Végül mindenképp említést érdemel az endogén prostanooidszintézis, ezen belül is kiemelkedően a prosztaciklin, mely fokozza a nyák és a bikarbonát szekréciónját, valamint a mucosa vérátáramlását. Minden olyan tényező, mely a defenzív mechanizmusok károsodását eredményezi, fekélybetegség kialakulásához vezethet.

Ilyenek a stressz, a dohányzás, az epesav regurgitációja, valamint gyógyszerek, mint például a nem-szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID), vagy a glukocorticoidok. Természetesen nem csak a védőmechanizmusok károsodása, hanem agresszív tényezők is elősegítik a fekélyképződést. Ezek között tartjuk számon magát a sósavat és a proteolyticus enzimeket (pepsin), az epefolyadék, a mucosalis ischaemia, az oxigén-szabadgyökök, maga az acidózis, az alkohol (ethanol), továbbá a korábban már említett NSAID szerek és nem utolsósorban a *Helicobacter pylori* infectio. A parietalis sejtek sósav termelődésének fokozódását okozza a vagus-túlsúly (parasympathicus izgalom), valamint a gastrin elválasztás fokozódása (endocrin hatás), melyben szerepe lehet az alkoholfogyasztásnak, a koffeinbevitelnek, erős fűszeres táplálkozásnak, továbbá a hisztaminfelszabadulásnak (paracrin mechanizmussal). Ugyancsak fokozott gastrin-termeléssel jár a Zollinger-Ellison szindróma, mely a hasnyálmirigy valamint a duodenum gastrinomája (gastrin-termelő tumora). A *Helicobacter pylori* infectio kórtani jelentősége mára nagyrészt tisztázottá vált. A Gram-negatív kórokozó speciális jellemzője az ureáz aktivitás, mely enzim működésekor ammónia képződik (ez az infectio kimutatásának egyik lehetőségét is megteremti), ami biztosítja a kórokozó túlélését a savas közegű gyomorban. Annakis leginkább a legkevésbé savas régióit preferálja, így leggyakrabban az antrum tájékát választja colonisatioja helyszínéül. Itt lúgos szigeteket hoz létre, melynek következtében megnő a bazális gastrin-elválasztás (a pH emelkedésének következtében csökken ugyanis a szomatosztatin-elválasztás), így a sav- és pepsinszekréció fokozódik, mely a duodenalis fekélybetegség kialakulását okozza ezen agresszív tényezőknek betudhatóan. A gyomorfekély megjelenését döntően annak következtében idézi elő, hogy a nyálkahártyához adhéralódva a nyálkahártya-barriert károsítják, krónikus gyulladást tartanak fent, így a gyomorcarcinoma kialakulási esélyei is fokozottak.

A gastricus ulcus (gyomorfekély, *ulcus ventriculi*) kialakulásáért jellemzően a defenzív tényezők károsodása, míg a duodenalis ulcus (nyombélfekély, *ulcus duodeni*) kialakulásáért az agresszív tényezők fokozódása felelős.

Stresszhatás (nagyobb sebészeti beavatkozás, szepszis, sokkfolyamat, trauma, pszichés terhelés) következtében, a stressz által kiváltott adaptációs szindróma részjelenségeként kezdetben (a sympathoadrenalis fázisban) csökken, majd (a cholinerg szakaszban) fokozódik a gyomor szekréciós tevékenysége, így az agresszív tényezők fokozódása következtében ulceratiót eredményez.

A fekélybetegség legsúlyosabb szövődménye a gastrointestinalális vérzések kialakulása, melyek gyakran halálos szövődménynek bizonyulnak. Nem kevésbé veszélyes következmény a perforatio.

### 17.2.2 Heveny pancreatitis

A pancreas kettős elválasztású mirigyként mind endocrin (insulin és glucagon), mid exocrin szekrécións tevékenységet is végez. Belső elválasztású enzimszekréciónsának napi mennyisége átlagosan 25 ml/ttkg. A szekrétum tartalma oldószer (víz és ionok), emellett enzimek, így amiláz, lipáz, foszfolipáz, nukleáz, valamint proteolitikus enzimek, mint a trypsin, chymotrypsin, elasztáz, karboxipeptidáz (melyek inaktív zimogén formában szintetizálódnak és a duodenumban aktiválódnak), valamint ezek működéséét gátló proteáz inhibitorok. Heveny gyulladása az acut pancreatitis. Ennek során potenciálisan reverzibilis gyulladás jelenik meg a korábban funkcionálisan és morfológiailag ép hasnyálmirigyben. Az kialakuló ischemia következtében a pancreatitis súlyosabb (vérzéses vagy necrotizáló) formába alakulhat át. Még súlyos esetekben a gyulladás, keringési sokkot okozva vese-, légzési-, és sokszervi elégtelenséget eredményezve klinikai halálhoz vezethet. Kialakulásának kulcsmozzanata, hogy a pancreasban a zymogéneket az aktiváló hidrolázok idő előtt aktiválják. A proteáz-aktivációt némiképp ellensúlyozzák a keringő antiproteázok (pancreaticus és szérum trypsin-gátló,  $\alpha_2$ -macroglobulin,  $\alpha_1$ -antitrypsin, antichymotrypsin, C1-észteráz-gátló), azonban ennek ellenére is előbb-utóbb bekövetkeznek a nemkívánatos következmények, így a komplement és kininek (kallikrein, bradykinin és kallidin) aktivációja, mely ödémaképződéshez, gyulladós válaszreakció kialakulásához, majd vaszkuláris instabilitáshoz, végül DIC, keringési shock és veseelégtelenség kialakulásához vezethet. A chymotrypsin aktiváció vaszkuláris következményekkel, a foszfolipáz A<sub>2</sub> aktivációja cytolyticus hatása akut respirációs distressz szindróma (a surfactant degradációja miatt), valamint koagulációs nekrosis kialakulásával járhat. Az elastase aktiváció tehető nagyrészt felelőssé a pancreatitis vérzésszövődményeinek kialakulásáért, hiszen az erek elasztikus komponenseinek destrukcióját okozza. A pancreas körüli zsírszövet necrosisához vezet az idő előtti lipázaktiváció.

Kórokai közé tartozik az alkoholizmus, az epeúti kövesség, egyes hyperlipidamiák (I., IV., V.), hypercalcaemia, örökletes tényező (például a tripszinogént kódoló szakasz génmutációja miatt az enzim inaktiválhatatlanná válik, vagy akár a cysticus fibrosis), vírális infectio (mumps, virushepatitis, coxsackie-, echo-, cytomegalovirus, HIV), baktériumtoxinok (Mycobacteriumok, Mycoplasma, Salmonella, Shigella, Campylobacter, E. coli, Brucella, Legionella, Leptospira), valamint toxinok (alkohol, diuretikumok, béta-blokkoló, ACE gátló, steroidok, ópiátok). A beteg jellemző panaszai és tünetei közé tartoznak a tartós epigastrialis, övszerű fájdalom, hányinger, hányás (általában a hasnyálmirigy tokjának feszülése okozza), paralyticus ileus (a fájdalom, a peritonealis izgalom vagy a hypokalaemia miatt), valamint a

láz. Súlyos szövődménye a shock, ami a masszív vérplasma exsudatio és vérzés miatti hypovolaemia, valamint a kinin felszabadulása miatti hypotensio következménye. Gyakori szövődmény a hyperglükémia és a következményes glükózúria, mely a stresszreakció következtében emelkedett katekolamin és glükokortikoid szintnek és a csökkent inzulin szekréció következménye. A szöveti faktorok szabaddá válása miatt aktiválódik a koagulációs kaskád, így kialakulhat a consumptios coagulopathia (DIC). Ennek észlelhető jelei a Cullen (periumbilicalis ecchymosis) és a Grey-Turner jel (lumbalis haematoma). A pleuro-pulmonális szövődmények között említendő a pleuralis folyadékgyülem, mely jellemzően bal oldali, mivel a pancreas oedemas duzzanatának direkt következménye. Az esetek nagy részében (kb.20 %) icterus alakul ki, leggyakrabban a pancreas-fej érintettségének következményeként a ductus choledochus kompressióját jelezve.

Kómáig súlyosbodó eszméletzavart, enyhébb formáiban stuport, izomgörcsöket, tetániát okoz a szövődményesen kialakuló hypocalcaemia, mely a szabaddá váló zsírsavak kalciummal történő szappanképződés következménye.

### 17.3 A felszívódás rendellenességei - malabsorptio



## 18 A májműködés zavarai

### 18.1 A májbetegségek tünetei

A máj számos élettani funkciót ellátó szerv, melynek szervrendszerhez rendezése épp ezért legfeljebb erőltetett módon lehetséges. Számos anabolikus és katabolikus folyamat központja, emellett szerepet játszik a detoxikációban és a tápanyagok felszívódásának megkönnyítésében is. Kiválasztási szervként is említhetjük, de számos tápanyag raktáraként is fontos szerepet tölt be. Gyakorlatilag anyagcsereszervként fogható fel, melyet klasszikusan a gastrointestinalis rendszerhez kapcsolódóan szokás taglalni.

A szénhidrát anyagcserét a glikogén raktározásával támogatja, melyet a glikogenezis során állít elő és a glikogenolízis alatt bont le. Mindezekkel közreműködik a normál vércukorszint fenntartásához, a sejtek glükózzal történő ellátásához. Kóros körülmények között e funkció zavara hypoglycaemias epizódokhoz vezethet.

A máj működése elengedhetetlen a lipoproteinek szintézisében és elosztásában. Itt zajlik az endogén lipidtranszport lipoproteinjeinek szintézise (apoproteinek és koleszterin), emellett a máj a HDL által végzett reverz koleszterintranszport célállomása, mivel képes a koleszterin epével történő kiválasztására, mely korlátozott lehetőség ugyan, de az egyetlen esély a szervezet koleszterinszintjének csökkentésére. Az epefesték (bilirubin) szintézise mellett az epesavak képzése is itt zajlik. Májelégtelenségben a koleszterinszintézis csökken, az epesavak szintézisének csökkenése miatt a zsír felszívódása zavart szenved, így steatorrhea alakul ki, valamint elmarad a zsírolékony vitaminok felszívódása is.

A fehérjék anyagcseréjének is fontos közreműködője, ugyanis azok szintézise és lebontása is zajlik itt, többek között az albumin, egyes véralvadási faktorok (fibrinogén, prothrombin, V, VII, IX, X, XI, XII, XIII. véralvadási faktorok valamint a plazminogén), melyek fontos szintetikus lépésének, a  $\gamma$ -karboxilációnak az egyetlen lehetséges helyszíne, emellett transzportfehérjék (haptoglobin, transferrin, caeruloplasmin) forrása. A lebontás végtermékeként urea képződik itt, mely aztán a vizelettel ürül. A fehérje-anyagcserében betöltött funkció károsodásakor bekövetkező hypalbuminaemia oedemák kialakulásához vezet, a véralvadási faktorszintézis zavara vérzéseket okoz. A károsodott aminosav-metabolizmus és ureaszintézis következményeként hepaticus encephalopathia alakulhat ki.

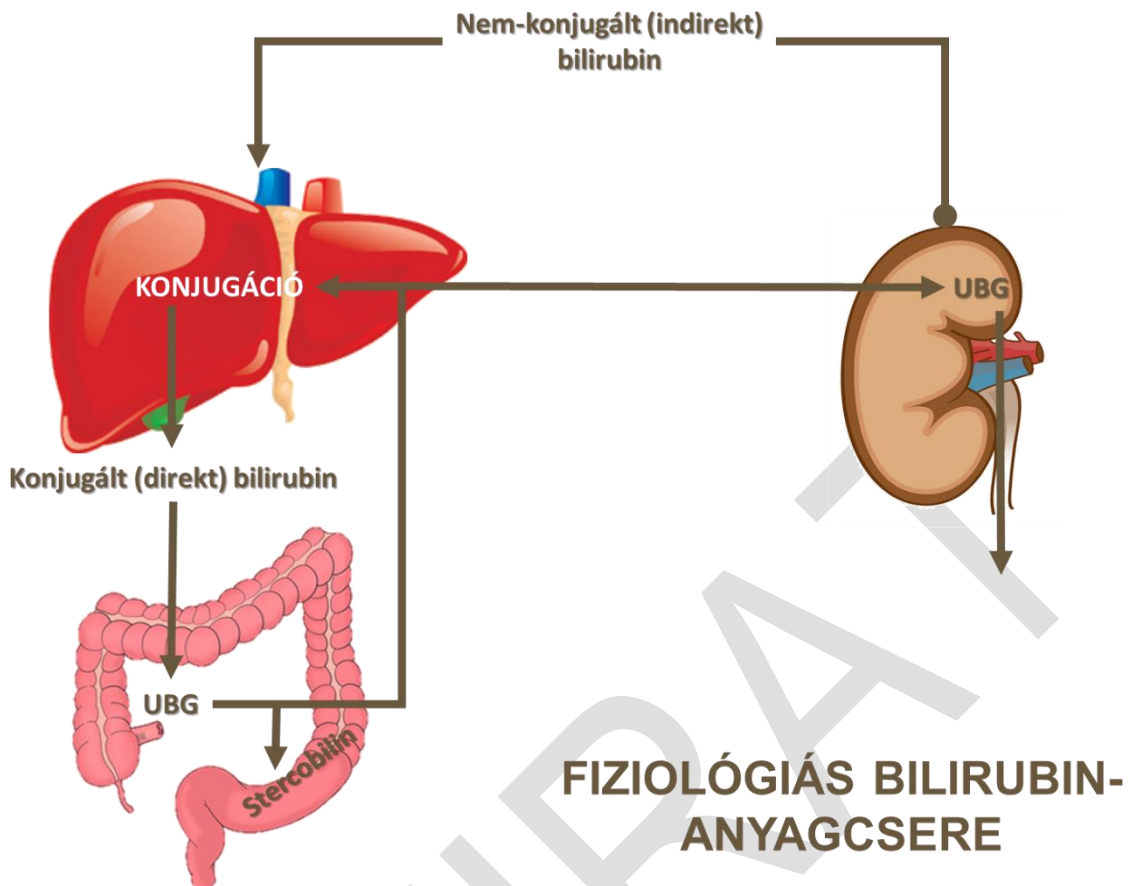
Méregtelenítési funkciója során egyrészt a méreganyagok vízdékonnyá tételében (konjugáció során), másrészt kiválasztó funkcióján keresztül vesz részt. A bilirubin és epesavak szintézisét és kiválasztását végzi a tápcsatorna irányába, így a szteránvázis anyagok (koleszterin, szteroid hormonok) ürítését is segíti. A konjugáló működéssel egyfelől a

bilirubin, másrészt a gyógyszerek ürülését segíti elő, azok vízdékonnyá tételével. Az epeelválasztással a zsír emulgeálását is elősegíti, így biztosítja azok, és a zsírban oldódó vitaminok (A, D, E és K vitaminok) felszívódhatóságát. Ez utóbbiak, továbbá a B<sub>12</sub> vitamin és a vas raktározásában is szerepet játszik. A detoxikáló funkció zavara során a károsodott bilirubin szintézis és csökkent ürítése miatt sárgaság (icterus) alakul ki, a szteroid hormonok inaktivációs és kiválasztási zavara oedema és ascites kialakulásához (emelkedett aldoszteronszint), menstruációs zavarhoz (fokozott androgénszint nőkben) és gynecomastiahoz valamint testicularis atrophiahoz (emelkedett oestrogentartalom férfiakban) vezethet.

A szerteágazó etiológia és összetett pathogenesisük miatt a továbbiakban két tünet, az icterus és az ascites kialakulásával foglalkozunk részletesebben.

### 18.1.1 Hyperbilirubinaemiák – az icterus

A vörösvértestekből származó hemoglobin, továbbá a szöveti eredetű haemoproteinek (myoglobin, citokróm p-450) a reticulo-endothelialis sejtek macrophagjai (szöveti macrophagok) felveszik és több lépésben (hem-biliverdin-bilirubin) vízben nem oldódó bilirubinná alakul (a HEM oxigenáz és biliverdin reduktáz enzimek katalízise mellett), mely e tulajdonsága miatt, miután kikerül a vérplazmába csak albuminhoz kötötten képes transzportálódni (bilirubin-albumin komplex). Ekkor a bilirubin még nem konjugálódott a májban (nem konjugált bilirubin). Erre a hepatocytákban kerül sor, ahol glukuronációval képződik az ezáltal vízdékonnyá váló konjugált bilirubin. Ezt követően a (már konjugált) bilirubin az epe canaliculusokba választódik ki (multidrog rezisztencia protein – MRP-2 ABC transzporter), amivel ürülni képes. A laboratóriumi kimutatás alapján képező kémiai reakció (diazoreakció van den Bergh reagenssel) a nem konjugált bilirubin esetében csak alkohol jelenlétében megy végbe (úgynevezett indirekt reakciót adó bilirubin, vagy röviden indirekt bilirubin), míg a konjugált forma direkt reakciót mutat (direkt bilirubin). A klinikumban ez utóbbi elnevezés terjedt el, mely a laboratóriumi diagnosztika értelmezését is megkönnyíti. A konjugált bilirubin az epével a duodenumba ürül, majd a vastagbélbe jutva (a vékonybélből ugyanis nem szívódik vissza, mivel valódi exkréciós produktum) deglukuronálódik ( $\beta$ -glukuronidáz enzim hatására), majd redoxi reakciók során számos származék képződik (ezek mindegyikét furcsa módon epefestéknek nevezzük), melyek közül az urobilinogént és stercobilinogént említjük, mely utóbbi stercobilinné oxidálódva barna színűvé válik és ürülve a széklet hasonló színét adja. Az urobilinogén visszaszívódik és a májban bilirubinná visszaalakulva ismét ürül, kisebb része pedig, vízdékonnyá lévén a vizelettel ürül (innen ered a neve).



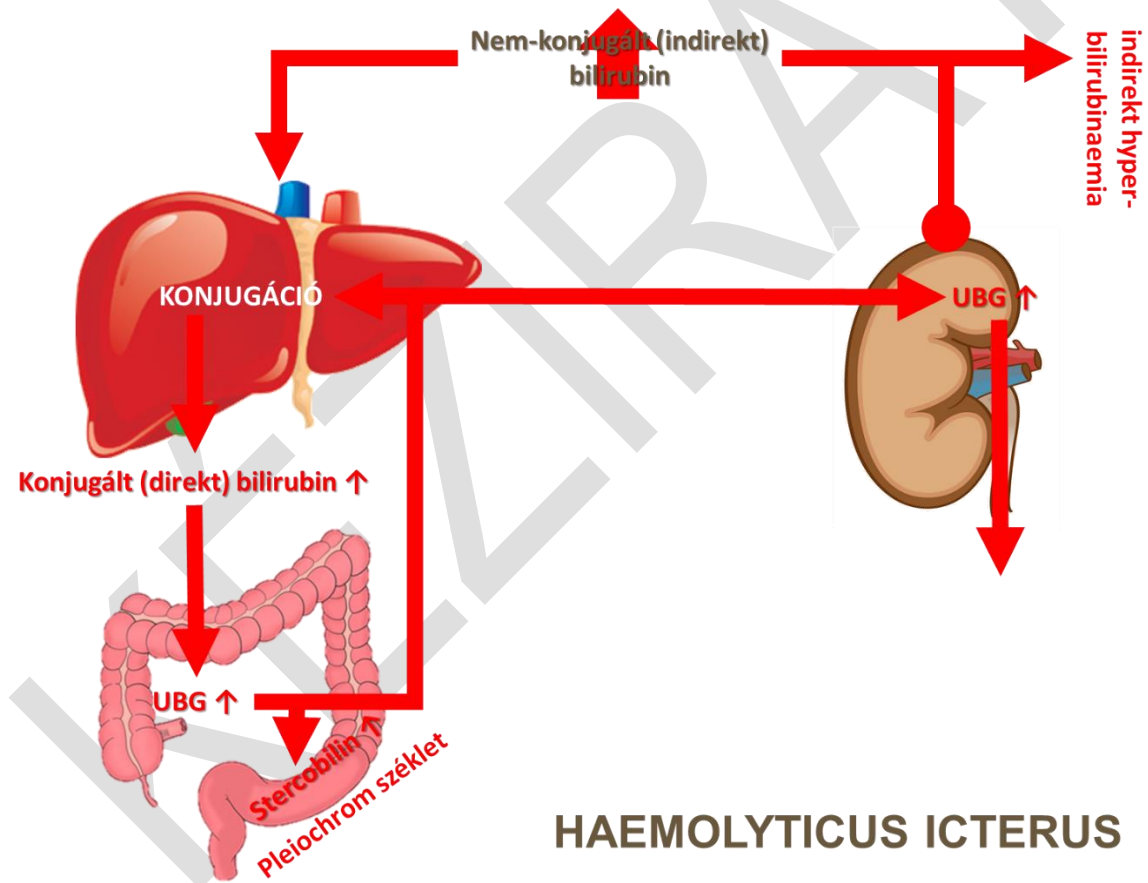
18-1. ábra: A bilirubinanyagcsere vázlata: fiziológias viszonyok

Hyperbilirubinaemiának nevezzük, ha a szérum összbilirubin koncentrációja ( $seBi$ )  $> 17 \mu\text{mol/l}$  (fiziológiásan a  $seBi_{\text{direct}} < 5 \mu\text{mol/l}$   $seBi_{\text{indirect}} < 12 \mu\text{mol/l}$ ). Klinikai jele az icterus (sárgaság), Ekkor általában  $seBi > 35 \mu\text{mol/l}$ . Az emelkedett, de ezalatt maradó bilirubin-koncentráció esetén ( $17 \mu\text{mol/l} < seBi < 35 \mu\text{mol/l}$ ) subicterusról beszélünk, mikor a bőr jellegzetes sárgás elszíneződése még nem minden esetben és nem egyértelműen (legfeljebb az elsőként elszíneződő sclerák inspectiojakor) észlelhető. Az icterus önmagában azonban egy önálló tünet, azt ne csak hyperbilirubinaemia okozhatja, hanem számos más oka is lehet, így például magas karotintartalmú étel fogyasztása (például sárgarépa vagy papaya), veseelégtelenség (urochromok felszaporodása), az Addison kór valamint a porphyriák is. A továbbiakban a hyperbilirubinaemiák (icterusok) etiológiai osztályozását ismertetjük.

#### 18.1.1.1 Haemolyticus icterus

Oka a haemolysis, melyet az anamemiákról szóló fejezetben ismertettünk. Mind az extracorporealis mind az intracorporealis etiológia ahhoz vezethet, hogy a vörösvértestek pusztulásának fokozódása miatt jelentősen megemelkedik a lebontandó haemoglobinnemesség. A máj konjugálóképessége eléri maximális kapacitását, így az érben az összes

bilirubin mellett az indirekt (konjugálatlan) bilirubin szintje is magas, emellett emelkedett a szabad (a korlátozott kapacitás miatt le nem bontott) haemoglobin, a vas, valamint a széteső vörösvértestből származó kálium és LDH-1 plazmaszintjei is. A széklet jellemzően sötét, ugyanis konjugáció zajlik, epe ürül, stercobilin képződik, továbbá mivel magas az urobilinogén szintje is a vizeletben is emelkedett mennyiségben találjuk, emellett haemoglobinuria (a magas szabad haemoglobin-koncentráció miatt) is megfigyelhető. Másodlagos következmény a reticulocytosis, mely a fokozott vörösvértest-képzést jelzi, a pusztult elemek pótlása céljából. Akut haemolyticus krízis (hirtelen vörösvértest-pusztulás, például inkompatibilis vér transfúziója miatt) esetén mindezek mellé még hidegrázás, láz, veritékezés, nehézlégzés, tachypnoe, hypotensio, allergiás reakcióként pruritus, urticaria, kipirulás társulhat, emellett a beteg fejfájásról, hányingerről, hányásról számolhat be.



18-2. ábra: Bilirubin anyagcsere haemolysis esetén. Következmény: indirekt hyperbilirubinaemia, pleiochrome széklet, emelkedett vizelet urobilin szint

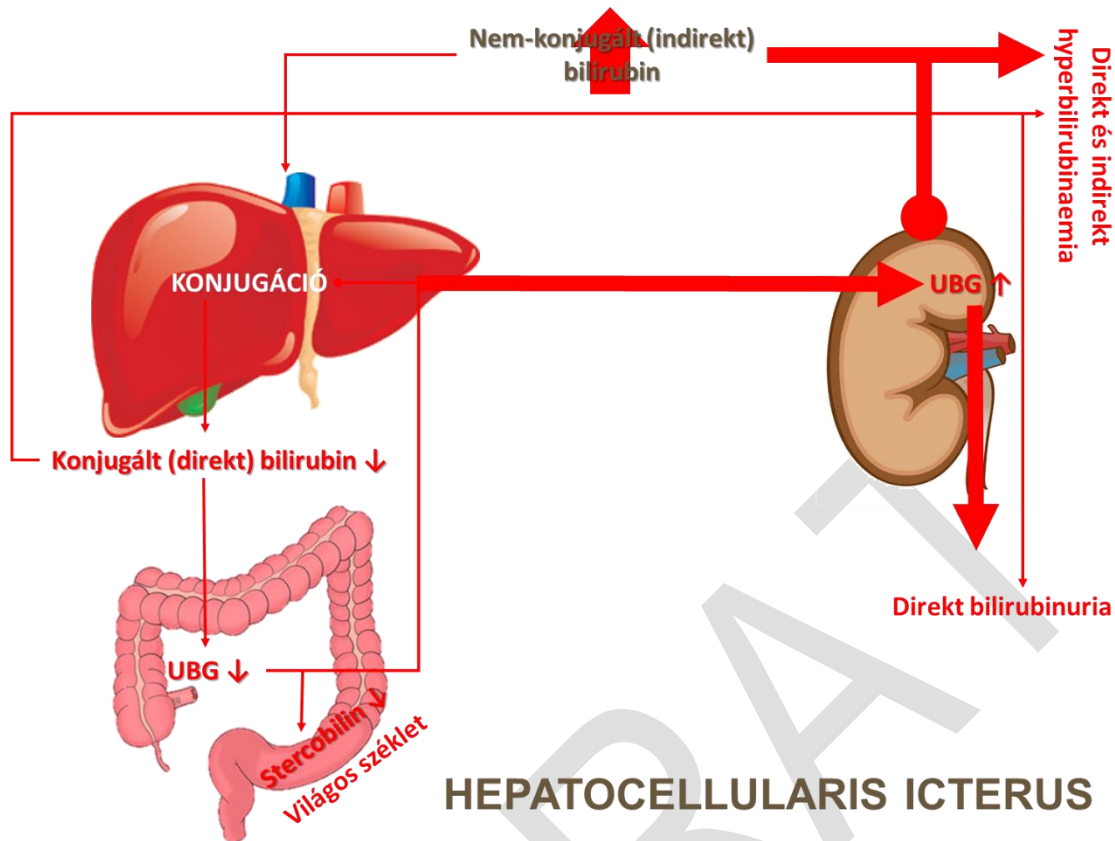
### 18.1.1.2 Hepatocellularis icterus

Olyan hyperbilirubinaemia, melyet a májsejt elégtelensége, vagyis a máj parenchymas funkciózavara eredményez. Ennek következtében károsodik a nem konjugált bilirubin felvétele a májsejtbe, továbbá annak konjugációja és canalicularis transportja. A felvétel

elsősorban a veleszületett Gilbert kórban, valamint egyes gyógyszerek, így például a kontrasztanyag hatására, továbbá májbetegségek (hepatitis, cirrhosis hepatis) következtében károsodik. A konjugáció zavarát veleszületett enzimdefektusok (így a glukuronil transferáz hiánya - Crigler-Najjar szindróma, valamint az enyhébb manifesztációjú Gilbert kór, és a glukuronil transferáz csökkent funkcióját eredményező újszülöttkor – icterus neonatarum, a hyperthyreosis) és szerzett betegségek, így a hepatitis vagy a cirrhosis hepatis okozhatják. A májsejtek funkciózavara miatt csökken a bilirubin-konjugáció, így a vérben emelkedett marad az albuminhoz kötött, nem konjugált bilirubinfrakció, mely a vizelettel sem tud ürülni, ezért jön létre az icterus. A széklet világos (acholias), mivel a konjugáció és a canalicularis secretio elmarad, ugyanezen okból kifolyólag a vizelet is világosabb.

Amennyiben azonban a májsejt funkciózavarában a canalicularis transport károsodása dominál, a direkt (konjugált) bilirubin mennyisége is emelkedik a vérben, mely mérhető módon megjelenik a vizeletben is. Ebben az esetben, vagyis a konjugált bilirubinszint emelkedése esetén a vizelet sötétebb lesz, hiszen az urobilinogén kiválasztása fokozódik, tekintettel arra, hogy a máj nem képes az enterohepikus körforgás során a visszavételére.

Parenchymalis májkárosodásra (vagyis a konjugációképesség zavarára) utaló, a nem konjugált bilirubinszint emelkedése mellett egyéb eltérések lehetnek az ASAT és ALAT enzimek szérumszintjének emelkedése. Ezzel ellentétben döntően obstructios károsodásra utal az úgynevezett obstrukciós enzimek (alkalikus-foszfataz, GGT) emelkedése és a direkt hyperbilirubinaemia.

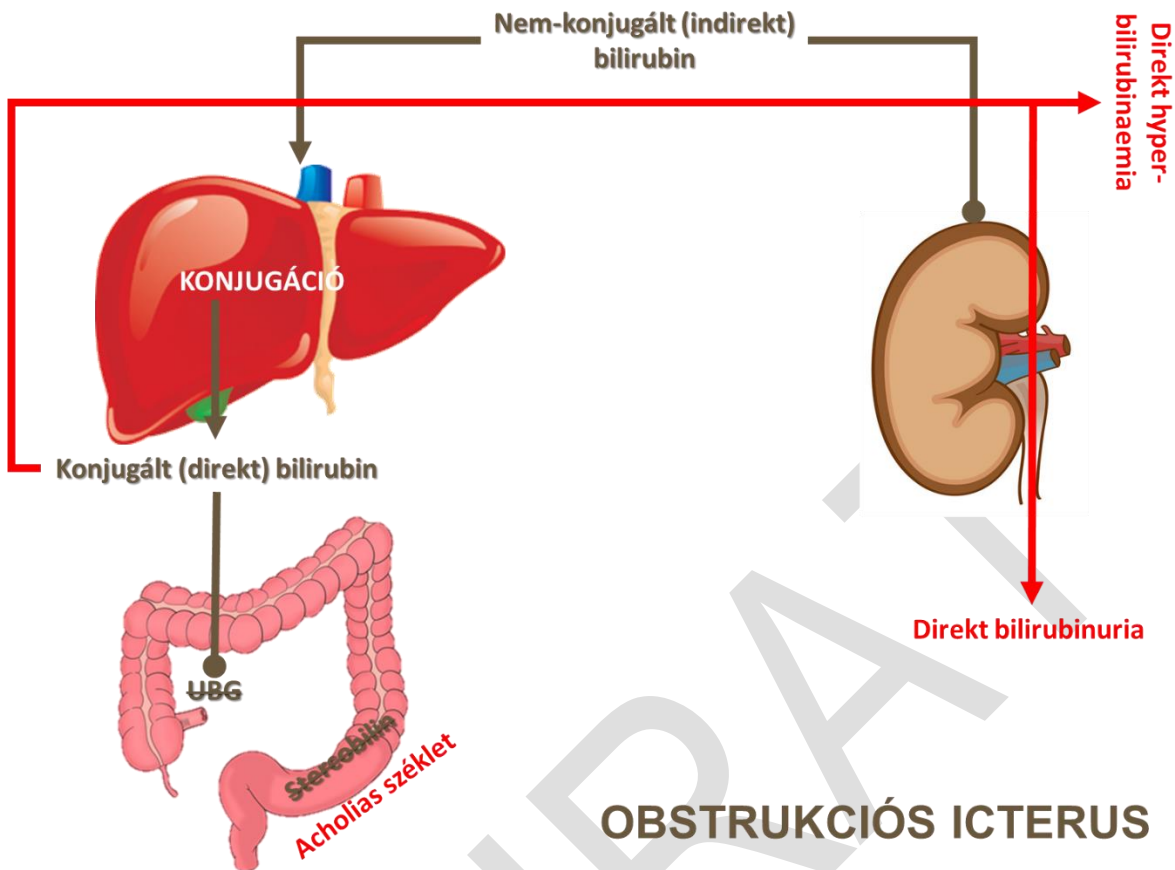


## HEPATOCELLULARIS ICTERUS

18-3. ábra: Bilirubin anyagcsere hepatocellularis károsodás esetén. Következmény: direkt és indirekt hyperbilirubinaemia, világos székelt, direkt bilirubinuria és emelkedett vizeleturobilinogén szint.

### 18.1.1.3 Obstructio icterus

Oka epe-elfolyási akadály a májon belüli (intrahepaticus) vagy azon kívüli (extrahepaticus) epeutakban. Intrahepaticus epeúti szűkület vagy elzáródás veleszületett oka lehet epeúti fejlődészavar, míg szerzett elváltozásként hepatocellularis, obstrukciót is okozó betegségek (például hepatitis oedemával, cirrhosis kötőszövetes átépüléssel) említhetőek. Az extrahepaticus elzáródás leggyakoribb oka az epeúti kövesség, de előfordul epeúti tumorban, pancreasbetegségekben (pancreatitis, tumor, mely közül a legjellegzetesebb a pancreas-fej tumora esetén jelentkező panszmentes icterus), de előfordul parazitás fertőzésekben is. Az obstrukciós enzimek (ALP, GGT) emelkedettek, a bilirubin-konjugáció zavartalan (amennyiben nincs súlyos hepatocellularis károsodás), így a vérben a konjugált (direkt) bilirubin mennyisége emelkedik meg (mivel az a canaliculus irányába az obstrukció következtében emelkedett nyomás miatt nem tud távozni, visszajut a keringésbe). A széklet világos (acholias = epementes). Mivel nem ürül konjugált bilirubin a székletbe, nem képződik stercobilin, de urobilinogén sem. Emiatt a vizelet UBG-t nem tartalmaz, azonban a keringésbe visszajutott, vízdékony konjugált bilirubin nagy mennyiségben ürül.



18-4. ábra: Bilirubin anyagcsere epeúti obstrukció esetén. Következmények: direkt hyperbilirubinaemia, acholias széklet (és zsírszékelés), direkt bilirubinuria.

#### 18.1.1.4 Konjugált és nem-konjugált hyperbilirubinaemia

Ebben az alfejezetben a korábban ismertetett etiológiai felosztás helyett az észlelt tünetekből levezethető, fenomenológiai szempontból ismertetjük.

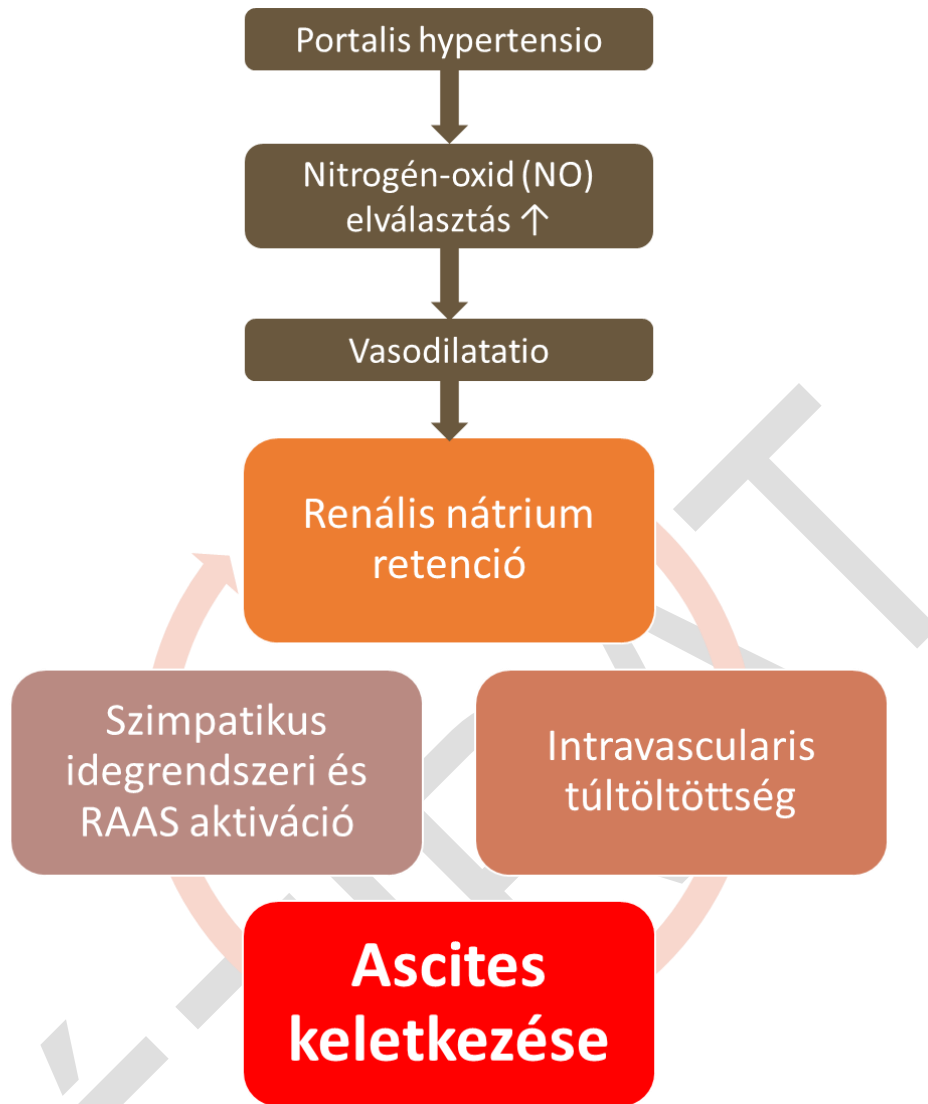
A konjugált hyperbilirubinaemia, vagyis a konjugált, direkt reakciót adó bilirubin szérumszintjének emelkedése arra utal, hogy a májsejtek funkciója többé-kevésbé megtartott, azonban a vízdékony bilirubinforma nem tud ürülni az epeutakba. Ez egyrészt csökkent bilirubinszekréció következtében (például májsejtbetegségben vagy veleszületett kórokok esetén), másrészt epeúti elzáródásban észlelhető. A széklet ilyenkor acholias, a vizeletbe direkt bilirubin kerül.

Nem-konjugált hyperbilirubinaemia akkor észlelhető, amikor a májsejt konjugálóképessége májsejtkárosodás miatt csökken, vagy kapacitása nem elégséges a fokozott vörösvértest szétesés miatt emelkedett bilirubin glukuronizálásához. A széklet színe ilyenkor általában normális, legfeljebb világosabb lehet, hiszen stercobilint tartalmaz. Urobilinogén visszazajlik, így a vizelettel ürülni képes. A nem-konjugált bilirubin albuminhoz kötött, így a vizeletbe nem képes bejutni. Haemoglobinuria előfordulhat.

### 18.1.2 Az ascites

Az ascites (hasvízkór) a peritoneum lemezei között (vagyis a valódi hasüregben) történő folyadékfelszaporodást jelent. Ennek első lépése általában a vena portae (májkapuér) nyomásának megemelkedése, mely a következményes pangás (emelkedett kapilláris hidrosztatikus nyomás) miatt a venulákból folyadékkilépést (transsudatum megjelenését) eredményez. Leggyakoribb oka a máj szöveti (kötőszöveti) átépülése, mely megnöveli az intrahepaticus nyomást. Ezt a folyamatot súlyosítja a máj funkciózavara miatt csökkenő albuminszint, ami az intravasalis onkotikus tényezők megkevesbedését eredményezi, mely ugyancsak a folyadékkilépés irányába hat. A folyadékkilépés következtében csökken a keringő térfogat, melynek hatására fokozódik a szimpatikus tónus, aktiválódik a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer, csökken a pitvari natriuretikus peptid (ANP) elválasztása, fokozódik az ADH termelés mely hatások folyadékretenciót eredményeznek, ami azonban fokozza az ascites mennyiségét (18-5. ábra). Ugyancsak súlyosbító tényező, hogy a májkárosodás miatt csökkent a só-víz háztartást szabályozó hormonok májbeli inaktivációja is, valamint az, hogy a májban zajló kötőszöveti átépülés miatt nyirokkeringési zavar is észlelhető.





18-5. ábra: Az ascites patomechanizmusa

## 18.2 Hepatitis

A májparenchyma gyulladós betegségét hepatitisnek nevezzük. Gyulladást okozhatnak toxikus ágensek (például az alkohol, hepatotoxikus gyógyszerek közül egyes antiepileptikumok, antituberklotikum, valamint direkt mérgek, mint az arzén, foszfor, széntetraklorid). Emellett további kórokként azonosíthatóak be az autoimmun folyamatok és anyagcserebetegségek is, így a vasdepozícióval járó haemochromatosis, a réz lerakódását eredményező Wilson-kór, de a glikogéntárolási betegségek (glycogenosis) vagy a cyticus fibrosis (mucoviscidosis), a porphyria (ekkor a haem szintézisének zavara miatt porphyrin rakódik le), és az  $\alpha$ 1-antitripszin hiánya.

Leggyakoribb oka mégis az élő kórokok miatti gyulladás. Ilyenek lehetnek a spirohéták (mely leptospirózist okoz), gennykeltő baktériumok, a mycobacterium, egyes protozoonok, gombák és hystoplasma is. Prevalenciája miatt kiemelkedő kórok a vírusok, illetve az által okozott

virushepatitsek. Vírusos májgyulladást okozhatnak az Epstein-Bar vírus (EBV), a herpes, rubeola, coxsackie, vagy a cytomegalovírus (CMV) is, valamint a szervspecifikus hepatitis vírus A (HAV), B (HBV), C (HCV), D, E, F (teoretikus), G.

VÍRUS	A	B	C	D	E	G
<b>Típusa</b>	RNS	DNS	RNS	Inkomplett RNS	RNS	RNS
<b>Incubatio</b>	15-45 nap	60-90 nap	15-160 nap		14-60 nap	
<b>Behatolási kapu</b>	GIT	Parenteralis	Parenteralis	Parenteralis HBV koinfectio vagy superinfectio	GIT	Parenteralis HCV koinfectio
<b>Pathogenesis</b>	Enyhe	Súlyos	Közepesen súlyos	Koinfectio: enyhe, Superinfectio: súlyos	Enyhe	Enyhe
<b>Krónikussá válás</b>	Nincs	Van	Van	Superinfectio-ban van	Nincs	Nincs

18-6. ábra: Az egyes hepatitis vírusok néhány jellemző tulajdonsága

A heveny májgyulladás tünetei közül kiemelendők a vérvizsgálattal észlelhető eltérések, mivel specifikus tünete nincs a betegségnek, csak általános (hányinger, étvágytalanság, hőemelkedés, fáradékonyság és gyengeség) és aspecifikus (sárgaság, májtáji fájdalom) tünetek észlelhetők. A főbb laboratóriumi eltérések között szerepel a szérum konjugált és nem-konjugált bilirubinszint emelkedés, az albuminmennyiség csökkenése. Májsejt-pusztulást jelez a LDH, ASAT, ALAT emelkedés, obstrukciós tényezők jelenlétét pedig az ALP és GGT enzimek emelkedése jelzi, mely általában a betegség kezdetén jelentős, mivel a gyulladás során kialakuló oedema a fő obstruáló tényező. A vizeletben bilirubin mutatható ki, az urobilin koncentrációja emelkedett, mely azonban az obstrukció függvénye (abban ugyanis hiányozhat is). A széklet általában hypochrom. Másodlagos eltérésként nagy kiterjedésű, bőr alatti vérzések (suffusio) láthatóak, a kialakult véralvadási zavar miatt, mely a faktorszintézis, továbbá a zsíroldékony K-vitamin felszívódás csökkenésének vagy hiányának az indikátora. Krónikus formái között krónikus perzisztáló (CPH) és krónikus aktív hepatitis (CAH) különíthetünk el. Ez utóbbiban antimitochondriális autoantitestek gyakran kimutathatóak.

### 18.3 Cirrhosis hepatis

Májcirrhosis alatt a máj irreverzibilis kötőszövetes átépülését, a parenchyma megfogyatkozását (májzsugor) értjük. Számos betegség végstádiuma, melyben a májlebenyke-szerkezet teljes mértékben átalakul, mivel a sejtpusztulást követően kialakuló

kötőszövetes regenerációs göbök az eredeti lebenyhatárokat nem respektálják. Súlyos következményei tehát egyrészt a parenchyma (hepatocytá) pusztulásra, másrészt a portális hipertonia kialakulására vezethetőek vissza. Leggyakoribb etiológiai tényezőke az alkohol, azonban számos más tényező következtében is kialakulhat. Ezek lehetnek epeangás okai (primer biliaris cirrhosis, sclerosáló cholangitis, tartósan fennálló extrahepaticus epeelfolyási akadály), anyagcsere-betegségek (haemochromatosis, Wilson-kór,  $\alpha$ 1-antitripszin hiány, glycogenesisok, fruktóz-intolerancia, porphyria cutanea tarda, mucoviscidosis), keringési zavarok (vena hepatica elzáródás, Budd-Chiari szindróma, jobb szívfél elégtelenség), vírus- és autoimmun hepatitis, toxinok és persze ismeretlen okú idiopathias forma.

### 18.3.1 Genetikai eredetű májbetegségek

#### 18.3.1.1 Haemochromatosis

Autoszomális recesszíven öröklődő megbetegedés, mely a duodenalis vasfelvétel fokozását eredményezi, így megnő a szervezet vaskészlete. Ez vaslerakódáshoz vezet, többek között a májban, a pancreasban, a szívben, a hypophysis mellső lebenyében, valamint az ízületekben. Szekunder formája is ismeretes, ekkor fokozott vasbevitel (például gyakori transfúziók, ineffectív erythropoesis) vagy vasfelvétel vezet a depozícióhoz. Krónikus májbetegség következménye is lehet.

#### 18.3.1.2 Wilson betegség

Az ATP-dependens fémion transzporter gén zavarát okozó autoszomális recesszív öröklésű betegség, mely a réz epébe történő gátolt ürülését okozza, emiatt réz akkumulálódik a májban, mely a vérbe kerül, majd a vizelettel ürül. A cöruoplasmin nem képes rézet felvenni, ezért hamar degradálódik, ennek megfelelően az emelkedett rézszint mellett alacsony cöruoplasmin-szint jellemzi. A réz-akkumuláció többek között az agyban (bazális ganglion degenerációja – hepatolenticularis degeneráció-, intencionális tremor, athetosis, dysarthria, dysbasia jellemzi), májban (máj nekrózis és cirrhosis hepatis alakul ki a réz szabadgyök-generáló tulajdonsága következtében), vesében, corneában mutatható ki

#### 18.3.1.3 $\alpha$ 1-antitripszin hiány

Az  $\alpha$ 1-antitripszin egy máj által az endoplasmaticus reticulumban termelt, majd a Golgi apparátusba jutó szerin-proteáz inhibitor, amely a neutrophil elasztáz, cathepsin G és proteináz 3 proteolitikus aktivitását gátolja. Egyéb faktoroknak köszönhetően nem minden hordozóban alakul ki a betegség, azonban amennyiben ez bekövetkezik (általában a fehérje egy aminosav cseréjének következtében: glycin-lysin csere, mely miatt a fehérje az

endoplasmaticus reticulumban akkomodálódik), az inhibitor aktivitása a tizedére esik vissza. A pathogenesis nem ismert pontosan.

### 18.3.2 A cirrhosis hepatis pathogenesis

Kóroktól függetlenül a károsodás folyamatát ugyanazon folyamatok eredményezik. Az idült gyulladás következményeként a hepatocyták mellett található (egyébként A-vitamint raktározó) hepaticus csillagsejtek (vagy másik nevén Ito-sejtek) aktiválódnak, melyet gyulladásos mediátorok (citokinek és szabályozó molekulák, így például IL-1, IL-6, a TGF- $\beta$ ). Ennek következtében e sejtek osztódnak, fibroblastokká differenciálódnak, majd fokozott mennyiségű kötőszövetet képeznek. A májsejtek környezete tehát fokozatosan kötőszövetesen átépül, döntően kollagénrostok veszik körbe a hepatocytákat és az érkepleteket, így fokozatosan nő az intrahepaticus ellenállás, melynek egyenes következménye a portális hipertensio. A pusztuló májsejtek regenerálódnak ugyan, de a lebenyes szerkezet – a rostosan átépült pericellularis tér miatt - újbóli kialakítására nem képesek. Emiatt a portális hipertonia fokozódik, mivel a portális képlethármas a lebenyhatárokról az újonnan képződő szövetek közé szorul. Emiatt a vena portae és az intrahepatikus epeutak külső kompresszió alá kerülnek (a harmadik portális képlet, az arteria hepatica a lumenében uralkodó magas nyomás miatt kompresszióval nem érintett). Végso soron a máj működészavar két folyamat végeredménye: egyrészt a májsejtek pusztulása (parenchymalis elégtelenség/dekompensáció), másrészt a portális hipertensio (vascularis elégtelenség/dekompensatio) okoz tüneteket.

### 18.3.3 A portális hipertensio

A vena portae nyomásának emelkedését aktív mechanizmusok, reverzibilis hatása szabályozhatja, vagy kóros eltérések passzív módon, irreverzibilisen okozhatja.

Az aktív, szabályozó mechanizmusok között egyrészt a kontraktilis simaizomelemek (portális vénákban és hepaticus erekben), másrészt vasospazmust eredményező anyagok hatásait (vasokonstrictor hatású neurotranszmitterek, PGF<sub>2 $\alpha$</sub> , TxA<sub>2</sub>, valamint vasodilatatorok csökkent hatása, mint például ACh, VIP, NO, PGE<sub>2</sub>) azonosíthatjuk.

A passzív, irreverzibilis károsodásért felelős tényezők lehetnek prehepaticus okok, így a vena portae thrombosisa, a lépvéna thrombosisa vagy lépbeli AV fistula kialakulása splenomegaliában), és intrahepaticus elváltozások. Ezek közé olyan, presinusoidalis tényezőket sorolhatunk, mint a krónikus aktív HBV, HCV hepatitis (CAH), biliáris cirrhosis, myeloproliferatív betegségek, sarcoidosis, tuberculosis, Wilson kór, haemocromatosis, amyloidosis, valamint a májhilus daganatos betegségei. Sinusoidalis okok között szerepel a cirrhosis hepatis (az Ito sejtek által termelt kötőszövet okozta átépüléssel), és a toxikus

(például akut alkoholos hepatitis) eltérések. Postsinusoidális ok a vena centralis elzáródása leggyakrabban gyulladásose sejtek, granumonák által. Posthepaticus, vagyis májon kívüli okként említjük a vena cava inferior és a hepatica thrombosisa vagy tumoros beszűródése, melyek az intrahepaticus nyomást emelik, vénás elfolyási nehezítettséget eredményezve, emellett még cardialis okok (jobb szívfél elégtelenség e, krónikus pericarditis, tricuspidalis billentyű elégtelenség) húzódnak meg a háttérben.

Szisztémás okok is húzódnak a portális hypertensio háttérében, melyek a portális keringés vérbőségét és ezáltal nyomásemelkedését eredményezik úgy, mint a splanchnicus erek tágulatának kórokai, melyek vagy az értágulatot fokozzák, vagy a vasoconstrictiot csökkentik. Ugyancsak szisztémás ok a hyperdynam keringés (például szimpatikus aktiváció hatására) és a só-víz retenció (RAAS aktiváció, ADH hormonhatás következtében) is.

A portális hypertensio következményei összetettek. Egyrészt kollaterális vénatágulat tapasztalható, ugyanis azokban a páratlan hasüregi zsigerekben, melyek vérét a vena portae gyűjti össze, bizonyos területek vénás összefolyásáért a vena cava inferior a felelős. Ez azt jelenti, hogy a két érrendszer között anatómiai összeköttetések (porto-cavalis anastomosis) kialakulásának esélye van. Ilyen shunt-öt találunk a rectum tájékán, ahol az alsó harmad vérét a vena cava inferior (VCI), míg a felső harmadét a vena portae gyűjti, így a középső harmad tájékán port-cavalis shunt alakul ki. Ugyancsak hasonló alakul ki az umbilicalis vénák területén is, melyek a magzati korból maradt porto-cavalis anastomosisok. Nem szabad megfeledkezni a nyelőcső vénás keringéséről sem: az alsó harmad vérét a vena portae gyűjti, míg orális szakaszaiból a vena cava superior (VCS) a fő gyűjtőér. Itt is porto-cavalis shunt alakul ki, azonban ne a VCI és a vena portae között, hanem az utóbbi és a VCS között. Sokan említik a retroperitonealis shutöt, mely azonban ritkán okoz kórélettani következményt.

Amennyiben a vena portae nyomása megemelkedik, a vénás vér – ahol lehetősége nyílik rá – az alacsonyabb nyomású rendszer felé halad. Épp e lehetőséget teremtik meg a porto-cavalis anastomosisok, melyeket a vénás vér a vena cava rendszere felé törekedve kitágít. Ennek következménye a végbél tájéki shunt esetén a rektális vérzés (haematochesia), umbilicalis anastomosisok tágulatakor caput medusae (radier irányú, köldök körüli vénatágulat, mely nem keverendő össze a cavo-cavalis anasztomózis kitágulásakor észlelhető „hosenträger” vénák megjelenésével), míg az oesophagealis shunt tágulásakor komoly, életet gyakran veszélyeztető vérzésforrást (haematemesis) eredményez.

További nem kívánt következménye a portális hypertensionak a pangás, mely a lépben kialakulva splenomegalia-t, a gyomorban fellépve emésztési zavart, míg a bélrendszerben területén emésztési és felszívódási zavart okoz.

Harmadik említendő következmény az ascites kialakulása, melyről korábban már részletesen szóltunk.

#### 18.3.4 Cirrhosis hepatis parenchymalis decompensatioja – a májelégtelenség

A parenchymalis decompensatio azon tünetek összessége, melyet a kompenzálatlan májsejtpusztulás következményeként észlelhetünk a betegen.

Ezek egy csoportja anyagcsereváltozás. A csökkent fehérjetermelés miatt oedema alakul ki (albumin csökkenése), anaemia lép fel (transportfehérjék fogyása), súlyos alvadási zavar észlelhető (károsodott faktorszintézis). A szénhidrátanyagcsere zavara hypoglicaemiával (a glycogenraktárak megfogyatkozása és a glukoneogenezis csökkenése miatt) vagy hyperglicaemiával (csökken a hepaticus glükózfelvétel a csökkent vérátáramlás miatt) járhat. Zsírmáj (steatosis hepatis) jöhet létre, mivel a trigliceridek felhalmozódnak a májban. Emellett magas koleszterintartalmú, kóros lipoprotein (LP-X) képződik, mely károsítja a vörösvértestmembránt, így azok vesztik osmotikus resistenciájukat. A cholestasis az epesavak elszaporodását eredményezi a vérben (ez viszketést, pruritust okoz), melyből a parenchymalis zavar miatt csökken a májsejtek epesav-felvétele is. A fokozott só- és vízretenció ascitesképző következményéről már szóltunk. Az avitaminózis különböző tüneteket eredményez: farkasvakság (A vitamin), polyneuritis (B vitamin), hypocalaemia (D vitamin), véralvadási zavar (K vitamin). A hormonok (döntően szteroidok) inaktivációja csökken, melynek következményeként oedema, gynekomastia, a szőrzet kihullása, a here atrófiája alakulhat ki.

Az anyagcsereeltérések mellett idegrendszerre toxikus vegyületek felhalmozódása miatt kialakul a coma hepatica (vagy hepaticus encephalopathia). Ennek fő oka a detoxikáló funkció elégtelensége miatt nem kielégítő a máj ammóniából történő karbamid szintézise, így csökken a vizelettel történő karbamid ürítés és ezáltal emelkedik a vér ammónia szintje. Másik kóros tényezőt a porto-cavalis shunt-ök kialakulása jelenti, mely következtében a portális vér a máj megkerülésével jut a szisztémás keringésbe. Az encephalopathiat kiváltó tényezők lehetnek az emelkedett koncentrációban jelenlévő ammónia, merkaptán, fenol, zsírsavak, GABA, aromás aminosavak (triptofán, tirozin, fenilalanin), vagy a csökkent tartalmú elágazó láncú alifás aminosavak (leucin, izoleucin, valin). A folyamatot súlyosbítja a bélbaktériumok ammóniatermelése, továbbá a fehérjedús étrend, emellett az alkalózis kialakulása (ehhez hozzájárul a hyperventilatio), valamint iatrogen hatásként sedatívumok, analgetikumok alkalmazása, illetve a túlzott diuretikus kezelés miatt kialakuló hypovolaemia és elektrolit-eltérés. Az ammónia kulcsfontosságú a folyamatban, ugyanis gátolja a Szent-Györgyi-Krebs ciklust, ezzel hátráltatva az energiatermelést, emellett az idegrendszerben glutaminná alakul, mely nem tud átjutni a vér-agy-gáton, így felszaporodik, és ozmotikusan

aktív anyagként agyödémát eredményez. Az ammónia mindemellett serkenti a gátló pályákat és gátolja a serkentőket.

#### 18.4 Epehólyag kövesség

Az epehólyagban az epe alkotórészeiből keletkező kristályos szerkezetek az epekövek. Ezek lehetnek koleszterinkövek (a kövek  $\frac{3}{4}$ -e), fekete és barna pigmentkövek. Koleszterinkő képződésére predisponáló tényezők az idősebb életkor, a női nem, az elhízás, a diabetes mellitus, a zsíryanycsere zavara, valamint a várandósság, bizonyos gyógyszerek szedése. A fekete pigmentkő általában az epehólyagban képződik (haemolysisben, cirrhosisban vagy pancreatitisben szenvedő betegeknél), míg a barna pigmentkövek az epeutakban is képződhetnek.

A koleszterinkő képződésében három tényező játszik kulcsszerepet: koleszterinszuperszaturáció (koleszterinszekréció fokozódása vagy epesav koncentráció csökkenése miatt), epehólyag motilitási zavar és fokozott kőképződési (nucleatios) hajlam.