

EGYETEMI DOKTORI (Ph.D.) ÉRTEKEZÉS

**A NYITOTT SZÍVMŰTÉTEKHEZ KAPCSOLÓDÓ NEUROLÓGIAI
SZÖVŐDMÉNYEK
ÉS
A SZÍVMŰTÉTEK JOGI ÉS ETIKAI VONZATAI**

Dr. Herczeg László



Debreceni Egyetem
Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Általános Orvostudományi Kar
Igazságügyi Orvostani Intézet

Debrecen

2007

TARTALOMJEGYZÉK

TARTALOMJEGYZÉK.....	1
RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE.....	3
BEVEZETÉS	4
1. Nyitott szívűműtétek során kialakuló jatrogén szövődmények	4
1.2 A neurológiai károsodás markerei.....	6
1.2.2 Funkcionális képkeltő vizsgálómódszerek.....	7
1.2.3 Morfológiai vizsgálatok	8
2. A Jehova Tanúi vallási közösség jellemzése	9
CÉLKITŰZÉSEK.....	12
BETEGANYAG ÉS MÓDSZEREK	13
1.1 Beteganyag.....	13
1.2 Agyszeletek makroszkópos vizsgálata.....	14
1.4. A cerebroszpinális folyadék vizsgálata	14
2.1. Beteg beválogatás	15
2.2. Műteti körülmények.....	16
2.3. Beleegyező nyilatkozatok.....	16
2.4. Laboratóriumi tesztek.....	16
2.5. Posztoperatív kezelés	17
3. Eredmények értékelése	17
EREDMÉNYEK	18
1.1. A betegek általános jellemzői a morfológiai és hisztopatológiai vizsgálati csoportban	18
1.2. Peri- és posztoperatív körülmények.....	18
1.3. Az agy makroszkópos eltérései	18
1.4. Az agy mikroszkópos eltérései.....	19
2.1. A betegek általános jellemzői az enzimvizsgálatos csoportban	22
2.2. Peri- és posztoperatív körülmények.....	23
2.3. Makroszkópos eltérések	24
2.4. Szöveti eltérések.....	24
2.5. Enzimaktivitások	25
3.1. A betegek általános jellemzői a KIR károsodáshoz vezető okok vizsgálatához választott csoportban	26
3.2. Peri- és posztoperatív körülmények.....	27
4.1. Halálozás a Jehova Tanúi betegcsoportban	29
4.2. Peri-és posztoperatív komplikációk a Jehova Tanúi betegcsoportban.....	30
4.3. Posztoperatív utánpótlás.....	30
MEGBESZÉLÉS.....	33
1.1. A KIR szövődmények patomechanizmusa.....	33
1.1.1. Embólia elmélet.....	33
1.1.2. Alacsony perfúziós nyomás elmélet	35
1.1.3. Reperfúziós elmélet.....	37
1.1.4. Egyéb elméletek	37
1.2. Az enzimvizsgálatok szerepe az agykárosodások diagnosztikájában.....	40
1.3. A kórboncolás szerepe a szívűműtétek minőség-kontrolljában.....	41
KONKLÚZIÓ I.....	43
2. Jehova Tanúin végzett nyitott szívűműtétek tapasztalatai ill. a beavatkozók kapcsán felmerülő etikai és jogi kérdések.....	44
KONKLÚZIÓ II.....	51

ÖSSZEFOGLALÁS	53
SUMMARY	54
KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS.....	55
IRODALOMJEGYZÉK	57
AZ ÉRTEKEZÉS ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ KÖZLEMÉNYEK.....	68
AZ ÉRTEKEZÉSHEZ FEL NEM HASZNÁLT KÖZLEMÉNYEK.....	69
FÜGGELÉK.....	71

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

KIR	központi idegrendszer
DIC	disszeminált intravaszkuláris koagulopátia
TIA	tranzitórikus iszkémias attack
ECC	extrakorporális keringés
CABG	aortakoronáriás bypass műtét
CT	komputer tomográfia
MRI	mágneses rezonancia képalkotás
EEG	elektroencefalográfia
TCD	transzkraniális doppler ultrahang
HITS	high-intensity transient signals
SPECT	egyfoton emissziós komputer tomográfia
PET	pozitron emissziós tomográf
CK-BB	kreatin-kináz agyspecifikus izoenzim
LDH	laktát-dehidrogenáz
LAP	leucin-aminopeptidáz
PK	piruvát kináz
DE OEC	Debreceni Egyetem Orvos és Egészségtudományi Centrum
NYHA	New York Heart Association funkcionális stádiumbeosztás
AMI	akut miokardiális infarktus
ALI	aorta lefogási idő
AoS	aorta sztenózis
MS	mitrális sztenózis
VSD	kamrai szeptumruptúra
Hgb	hemoglobin
Htc	hematokrit
Thr	trombocita
Vvt	vörösvértest
Fvs	fehérvérsejt
ARDS	Akut respirációs disztressz szindróma

BEVEZETÉS

1. Nyitott szívűműtétek során kialakuló jatrogén szövődmények

A modern szívsebészet meglepően jó eredménnyel képes a különböző szívbetegségek korrekciójára. Azonban annak ellenére, hogy a műtétek technikai feltételei rohamosan javultak, e beavatkozások kockázata ma sem csekély. Még a legjobban végrehajtott műtéteknek is lehetnek szövődményeik. Elektív műtétek esetén már előre felkészülhetünk bizonyos szövődmények elhárítására, mint pl. a vérvesztés, anémia, trombózis, légzési elégtelenség, infekció, sebgyógyulási zavar, valamint több, közvetlenül a műtéti manipulációhoz kapcsolódó szövődményre. Miközben a sebészek a beteg szív megmentésén fáradoznak, jatrogén módon okozhatják másik, szintén kritikus fontosságú szerv ill. szervrendszer károsodását. Ez okozhat olyan tünetegyüttest, mely súlyosbítja a beteg állapotát, rontja a gyógyulás folyamatát, ezáltal megnyújtja a hospitalizációt, nehezíti a rehabilitációt, súlyos egészségkárosodáshoz, esetenként a beteg halálához vezethet. Ezek közül kitüntetett jelentőségűek a központi idegrendszer (KIR), különösképpen az agy károsodásai, továbbá ilyen nyitott szívűműtétekhez asszociáltan jelentkező szindrómának tartják a nemrég felismert úgynevezett „kritikus betegség polineuropátiát” (Thiele és mtsai, 1997) és ide sorolhatók a hipoxiás májkárosodás, veseelégtelenség és a disszeminált intravaszkuláris koagulopátia (DIC) bizonyos formái is. Igen korán, már az 1960-as években felismerték, hogy nyitott szívűműtet követően nagy számban alakulnak ki pszichiátriai kórképek vagy neurológiai tünetek, ill. ezek kombinációja. Bár a klinikailag felismert agyi infarktusok aránya ebben a betegcsoportban csak 0,8-6 % (Roach és mtsai, 1996), a posztoperatív neurokognitív funkciózavar általános tünetnek mondható, kb. 80 %. Ez egyes betegeknek a felmérések szerint elhúzódó lehet, akár 1-5 évvel a műtét után is fennáll (Newman és mtsai, 2001). A neurológiai tüneteket és viselkedés-zavarokat szisztematikusan vizsgáló első nagy prospektív tanulmányt nyitott szívűműtéten átesett betegcsoporton (koronária vagy/és billentyű beteg) Tufo és mtsai végezték 1970-ben - meglepő alapossággal (Tufo és mtsai, 1970). Száz, nyitott szívűműtéten átesett beteget vizsgálva azt találták, hogy a szívűműtet követő 15 napon belül 15 % volt a mortalitás, mely betegek közül 13-nak volt kifejezett neurológiai tünete a

halált megelőző napokban. A boncolás során kis, multiplex, a szürke- és fehérállományt egyaránt érintő léziókat találtak, típusos esetben anoxiás léziók a hippocampusban, szöveti vakuolizációval és neuron elhalással, valamint fokális kortikális infarktusos gócok ill. a fehérállományt érintő perivaszkuláris ödéma került leírásra. A túlélők között 44 %-ban fordult elő fokális neurológiai károsodáshoz társuló viselkedészavar, mely a betegek 15 %-ában a hazabocsátás idején is fennállt. Az agykárosodás megnyilvánult enyhe, csak szakképzett vizsgáló által észrevehető formában (intellektuális funkció hanyatlása, elhúzódó kognitív funkciózavar), továbbá változó súlyosságú neurológiai tünetek formájában (patológiás reflexek, liberációs jelek, nisztagmus, faciális parézis, beszédzavar, látótérkiesés, hemiparézis, zavartság, dezorientáció, delírium, stupor, kóma).

Ezt követően számos hasonló témájú közlemény jelent meg a nemzetközi szakirodalomban, azonban kissé más megközelítésben. Ezek a közlemények a KIR szövődményeket élő, többé-kevésbé eltérő beteganyagon vizsgálták, az agyi perfúzió, metabolizmus és viselkedészavar alapján. Boncolási, hisztológiai vizsgálatok nem készültek, így összefüggések a strukturális eltérések és a funkcionális manifesztációk között nem nagyon kereshetők. A KIR károsodása is más-más kritérium rendszer alapján került diagnosztizálásra. Érthető módon a szövődmények gyakorisága is igen széles határok között mozog az irodalomban; egyes szerzők szerint 7-44 % (Slogoff és mtsai, 1982), mások szerint 50 % (Prough és mtsai, 1991), sőt Laursen és mtsai szerint 100 %-ra tehetőek (1986). Koefoed és mtsai (1995) vizsgálatai szerint a KIR szövődmények gyakorisága 5-61 % körülire tehető. A tranzitórius iszkémiás attack (TIA) gyakorisága 2-24 %, súlyos encephalopátia 1-12 %-ban észlelhető, azonban a legsúlyosabb agykárosodások a páciens halálához vezethetnek.

Mára elfogadott az a nézet, hogy a nyitott szívű műtétekhez kapcsolódóan kialakuló KIR károsodások multifaktoriális eredetűek. Fontos szerepet tulajdonítanak az embolizációnak, az úgynevezett alacsony perctérfogat-szindrómának, az extrakorporális keringés (ECC) során észlelt alacsony perfúziós nyomásnak és a pulzatilis áramlás hiányának valamint egyéb befolyásoló tényezőknek is, mint pl. a műtét típusa, időtartama, a beteg kora, társbetegségek jelenléte, posztoperatív kezelés, stb. Ez a lista még korántsem teljes, továbbá nem teljesen egyértelmű, hogy ezek a faktorok egyenként milyen fontossággal bírnak a KIR károsodás létrejöttében.

Az igazságügyi orvostan már a kezdetektől összefonódott a szívsebészettel, hiszen a világon a legelső sikeres szívműtétet 1886-ban a német származású Dr. Ludwig Rehn végezte, aki egy szív jobb kamrai szűrt sérülést látott el sikeresen (Shumacker, 1989). Tekintettel a szakmai körökben akkor uralkodó nézetekre: „Az a sebész, aki a szívhez nyúl, kollégái megvetését vonja magára.” (Billroth), a szívsebészet dinamikusan fejlődni az első hipotermiás műtétek bevezetésével csak 1952-től (Limet, 2006), majd 1953-ban az első szívmotor kipróbálásától kezdett. 1954-től már sikeres aortokoronáriás bypass műtéteket (CABG) végeztek (Zalaquett, 2003). A magyar szívsebészet Európa élvonalához tartozott, már 1959-ben szív-tüdő motoros, nyitott szívű műtétet hajtottak végre - Dr. Kudász József (Szabó és Pintér, 1981). Mivel a 60-es és 70-es éveket a találékonyság, az önmegvalósítás, az egyéni kapcsolatrendszer kiépítése, a nyugat felé nyitás jellemezte, a szívsebészet kibontakozni csak 20 évvel később kezdett (Péterffy, 2000). Ezek alapján érthető, hogy a nemzetközi irodalomban található tanulmányokhoz hasonló felmérések hazánkban eddig nem születtek.

1.2 A neurológiai károsodás markerei

Minden szöveti károsodásnak, így az agyi nekrosis mértékének is igen specifikus és szenzitív mutatói vannak. Ezek a károsodások kimutathatók strukturális, funkcionális és szövettani-biokémiai vizsgálómódszerekkel.

1.2.1 Strukturális képalkotó vizsgálómódszerek

A vizsgálómódszerek közül a strukturális vizsgálómódszerek mondhatók a legkevésbé szenzitívnek.

Komputer tomográfia (CT): Ez a képalkotó eljárás jól használható a masszív cerebrális vérzések korai, valamint a kiterjedtebb infarktusos gócok késői detektálására, azonban nem elég érzékeny a kisebb eltérések, lágyulások korai kimutatására.

Mágneses rezonancia képalkotás (MRI): Viszonylag jól alkalmazható agyi emollíció, ödéma, kevésbé súlyos esetben diffúz extracelluláris ödéma kimutatására fokális eltérések nélkül, továbbá alkalmas a határzónák megítélésére (Pérez-Vela és mtsai, 2005).

Diffúzió-súlyozott MRI: Érzékenyebb a hagyományos MRI-nél, alkalmas az iszkémiás agykárosodás igen korai detektálására (Knipp és munkatársai, 2004), már percekkel az inzultust követően kórjelző (Warach és mtsai, 1995).

1.2.2 Funkcionális képzővizsgáló módszerek

Neurológiai fizikális vizsgálat: A legegyszerűbb és azonnal alkalmazható vizsgálómódszer. Alkalmas a funkció-károsodás mértékének megítélésére, amely alapján következtetni lehet a háttérben meghúzódó strukturális károsodás helyére. Bár általa csak durva, tájékozódó jellegű információhoz jutunk, a fizikális vizsgálat elvégzése nem mellőzhető, mert a későbbiekben a beteg egészségkárosodásának, munkaképesség-csökkenésének a mértékét csak ezen eredmények birtokában lehet meghatározni.

Elektroencefalográfia (EEG): Az EEG hullámmintázatának megváltozása jó mutatója az agyfunkció károsodásának úgy anesztézia alatt, mint éber állapotban. A leggyakrabban látott eltérések a frekvencia-lassulás, amplitúdó csökkenés, elektromos csend, bizonyos esetekben elektromos vihar. Az eltérések lehetnek rövid ideig tartóak, de elhúzódóak is. Az eltérések súlyossága jól korrelál a károsodás mértékével (Stockard és mtsai, 1974).

Transzkraniális doppler ultrahang (TCD): A TCD lehetővé teszi az intakt koponyacsont temporális ablakán keresztül az agyi véráramlás sebességének, azaz, az agyi nagyerek perfúziójának folyamatos, pontos mérését (Newell és mtsai, 1994) és alkalmas az agyi embolizáció nyomonkövetésére az ún. high-intensity transient signals (HITS) detektálása által (Lee és mtsai, 2003; Stroobant és mtsai, 2005).

Egyfoton emissziós komputer tomográfia (SPECT): Ez a funkcionális vizsgálómódszer radiofarmakon segítségével vizsgálja az agyi perfúziót jól reprodukálható módon (Deutsch és mtsai, 1997). A perfúzió megváltozása korrelálható a kognitív funkció megváltozásával.

Pozitron emissziós tomográfia (PET): Relatív jó felbontás mellett kvantitatív információval szolgál az agy metabolizmusáról. Tekintettel a költségtényezőkre, a szív-műtétek utáni neurológiai károsodások rutin diagnosztikájában nem kapott szerepet.

Neuropszichológiai vizsgálatok: A neuropszichológiai diszfunkciók felmérésére (viselkedészavar, hangulatzavar, kognitív funkció deficit, stb.) számos teszt alkalmazható. Ilyenek a figyelemtesztek („Trail making test B” és a „Divided attention teszt”), problémamegoldó tesztek („Trail making test A”), memóriatesztek („Word list immediate”, „Word list delayed”, „Digit span forward”, „Digit span backward”, „Corsi block tapping forward”, „Corsi block tapping backward”), vizuális észlelés tesztek („Horn’s performance test subtest 3”), logikus gondolkodás tesztek

(„Horn's performance test subtest 9”) és érzelmi tesztek („Depresszió Kérdőív”, „Szorongás Kérdőív”, „Önértékelő Depresszió Skála” és „State-Trait Anxiety Inventory”) (Hall és mtsai, 1999; Lee és mtsai, 2003; Knipp és mtsai, 2004).

1.2.3 Morfológiai vizsgálatok

Szövettan: A vizsgált szövetminta fixálását, feldolgozását és különböző festési eljárásokat követően pontosan megmondható a sejt- vagy szövetszintű morfológiai eltérés, és annak típusa. Közvetetten információt szolgáltat a károsodás kialakulásának mechanizmusáról, etiológiájáról.

Enzimvizsgálatok: Az 1990-es években világítottak rá arra, hogy a cerebrospinális folyadék összetételének megváltozása, így a különböző biokémiai markerek pl. agyi enzimaktivitások vizsgálata is hasznos indikátor lehet az agykárosodás mértékének megítélésében (Vazquez és mtsai, 1995).

Az agyi inzultust szenvedett kadaverekben a szérumban mért kreatin-kináz agyspecifikus izoenzim (CK-BB) enzimaktivitás növekedése nem bizonyult megbízható markernek, ugyanis az agykárosodás következményes enzimaktivitás fokozódásán túl a citolízis eredményeként a gasztrointesztinális traktus területéről is kerülhetnek a szérumba enzimek, melyek álpozitivitáshoz vezetnek (Osuna és mtsai, 1992). Azonban a likvorban levő enzimek mind a KIR-ből származnak, mivel a vérben található enzimek nem képesek a vér-agy gáton átjutni. Több tanulmányban találhatunk adatokat arra vonatkozóan, hogy az agyat ért trauma vagy hipoxiás károsodás során a cerebrospinális folyadékban a különböző agyspecifikus izoenzimek aktivitása szignifikánsan emelkedett. A fruktóz 1,6-biszfoszfát aldoláz (vagy egyszerűen aldoláz) egy glikolitikus enzim, amely a glükóz, fruktóz és galaktóz lebontási folyamatában vesz részt, mely során a sejt energiát szabadít fel ATP formájában. Az aldoláz koncentrációja az izomszövetben a legmagasabb. A gerincesekben (Penhoet és mtsai, 1966), köztük az emberben is (Lebherz és Rutter, 1969), 3 különböző osztályba tartozó aldolázt azonosítottak. Az A-aldoláz (izomban), B-aldoláz (májban) és C-aldoláz (agyban) nyúlból tisztításra került és részletesen karakterizálták (Penhoet és mtsai, 1969).

A laktát-dehidrogenáz (LDH) a laktát piruváttá történő konverzióját katalizálja. Ez a leggyakrabban vizsgált enzim olyan esetekben, amikor valamilyen szöveti károsodást kívánunk megítélni. Az enzim számos szövetben megtalálható, pl. szív, agy, máj, vese és vázizom (Danpure, 1984).

A leucin-aminopeptidáz (LAP) döntően a májban előforduló enzim, mely a

fehérjék kémiai kötéseit bontja, ezáltal a fehérjék N-terminális végéről aminosavakat szabadít fel. Az enzimaktivitás emelkedése a vérben májkárosodásra utalhat. Azonban a LAP lényegében minden szövetben kimutatható, így agyspecifikus formája is ismert (Gibson és mtsai, 1991). Az agyban előforduló LAP végzi a KIR bizonyos peptidjeinek ill. fehérjeinek a lebontását. Azt is megfigyelték, hogy ennek az enzimnek szerepe van az axonális károsodás során fehérjedegradációs folyamat eredményeként kialakuló, ún. kerek testek létrejöttében, amelyek nagyon hasonlítanak az alkoholisták májában fellelhető és hasonló módon kialakuló Mallory-testekre.

A piruvát kináz (PK) döntően a vörösvértestekben található enzim, azonban agyspecifikus formája is ismert. Közismert, hogy az energiametabolizmus megváltozik hipoxia/iszkémia alatt. A szövetek nagy energiájú foszfátok formájában konzervált energiája a metabolikus inzultus során hamar csökken, míg az intracelluláris ADP és AMP nő. A glikolitikus enzimek aktivitását a hipoxia és az iszkémia befolyásolja. Úgy tűnik azonban, hogy az agy PK aktivitása nem változik hipoxia/iszkémia alatt, ami arra utal, hogy az agyi PK különbözik az egyéb szövetekben előforduló PK-tól, amelyek aktivitása hipoxia/iszkémia alatt emelkedik (Yapicioglu és mtsai, 2004).

2. A Jehova Tanúi vallási közösség jellemzése

Az orvosi ténykedésnek komoly etikai és jogi vonzatai vannak. Különösen igaz ez a műtétes szakmákra, köztük a szívsebészetre is. Az etikai problémák egyik súlyozott pontja a Jehova Tanúi vallási közösséghez tartozók műtéti ellátása. Ezen betegcsoport szívsebészeti ellátása azért speciális probléma, mert tagjai mindennemű vér és vérkészítmény adását elutasítják. Ennek a problémának a jelentősége nem elhanyagolható, hiszen a Jehova Tanúinak a száma világszerte nő. A Jehova Tanúi vallási közösség gyökerei a XIX. századig nyúlnak vissza, az egyházat Charles Taze Russell alapította 1870-ben. Eredetileg Bibliakutatók voltak, akik 1931-ben vették fel a Jehova Tanúi nevet (Ézsaiás könyve 43:10, „Ti vagytok az én tanuim...”). Jelenleg több mint 235 országban tevékenykednek egyházaik. Tagságuk világszerte 2005-ben kb. 6 600 000 főt számlált, ez Magyarországra vonatkoztatva kb. 22 000 főt jelent. A közösség kinyilvánította, hogy a vértranszfúzió Isten törvényeivel ellenkezik. Ezért a közösséghez tartozók vallási, lelkiismereti

meggyőződésből elutasítják a vér és vérkészítmények elfogadását, beleértve az autológ transzfúziót is. Ezeket az elveket gyermekeikre is kiterjesztik. Elveiket a Biblia négy szakaszának (Mózes 1. könyve 9:4; Mózes 3. könyve 17:12-14; ApCsel 15:29; ApCsel 21:25) értelmezése alapján fogalmazták meg, amit 1945-ben hoztak nyilvánosságra. Ennek értelmében kimondták „csak egy Isten van, mely egy Szellemi Személy, s akinek neve "Jehova". A Biblia Isten szava és igazság. Az Isten által jóváhagyott emberek – akik a Biblia irányadó elveihez ragaszkodnak – örök életet nyernek.” A Biblia tanításai szerint a vér Istennek szentelt, Isten szemében életet jelent, ezért a testbe bejuttatni semmilyen formában nem szabad. A követők vértől való tartózkodása azt a hitet fejezi ki, hogy csak a Jézus Krisztus kiontott vére vezethet a megváltáshoz, másé nem, így még életveszélyes helyzetben sem engedhető meg a transzfúzió az élet fenntartásához. Ennek a tanításnak a megszegése komoly bűn, ami az illető személy kiközösítését vonja maga után. Jézus a vérét áldozta az emberekért, vagyis az életét, ami által örök életet ajándékozott nekik, de csak azoknak az embereknek, akik követik a tanításait. Aki vért kap, annak a pillanatnyi földi élete lehet hogy hosszabb lesz, de ennek az örök élet elvesztése az ára. A *Watchtower Society* a Jehova Tanúi csoport nem profit-orientált szervezete, amelynek 1881-óta célja a Jehova Tanúi irodalmának, tanainak terjesztése, nyomtatása és kiadása. Írásaikból megtudhatjuk, hogy 1961 szeptemberétől a vért, majd novembertől minden nemű vérkészítményt, beleértve a védőoltásokat is, nem kívánatosnak tekintettek. A *Watchtower Society* folyamatosan a transzfúzió negatív hatásait hangsúlyozta. Gyakran idézték egy brazil sebész, Dr. Américo Valério tanítását, aki szerint: *„Az elmebaj, a szexuális perverziók, az elfojtás, az alsóbbrendűségi komplexus, a kisebb bűncselekmények – ezek gyakran jelennek meg transzfúzió után.”* (<http://www.ajwrb.org/science/risks.shtml>). Dr. Alonzo Jay Shadman azt állítja a *„Who Is Your Doctor and Why?”* című könyvében, hogy minden személy vére tulajdonképpen a személy maga, magában hordozza az egyén minden tulajdonságát, köztük a veleszületett gonosztságot, a betegségre való hajlamot, mérgező személyiséget, az evési és ivási habitust, valamint azokat a méreganyagokat, amelyek az öngyilkosságra, gyilkosságra és a lopásra hajlamosítanak (<http://www.minimum.com/p7/engine/auth.asp?n=367>). A negatív reklámhadjárat ellenére a tanok többszörös módosításon mentek keresztül. Jelen álláspont szerint nem kívánatos a teljes vér, vvt, fvs, thr, plazma, friss-fagyasztott plazma, krioprecipitátum, míg egyéb, vérből előállított frakciók (albuminok,

globulinok, FVIII és FIX alvadási faktorok, trombocita faktor 4, hemoglobin és szubsztituensei mint a PolyHeme és Hemopure, az eritropoetin, interferonok és interleukinok) nem feltétlenül elutasítandók (Suess és mtsai, 2001). Mivel ezekről, a többségében vérből előállított készítményekről a Biblia nem nyilatkozik, alkalmazásuk megengedhető és a hívek lelkiismeretük függvényében dönthetnek elfogadásukról. A szervtranszplantációt 1967-ben még kannibalizmusnak tartották, 1980-óta már ez is egyedi mérlegelés alá esik. Hasonló elvek vonatkoznak az csontvelőátültetésre is. A problémát azonban nemcsak a vér és vérkészítmények elutasítása jelenti, hanem az is, hogy vannak olyan beavatkozások, mint pl. az onkológiai kezelések, amelyek szinte minden esetben véradást tesznek szükségessé. A Jehova Tanúi vallási meggyőződést az orvosi tevékenység során messzemenően tiszteletben kell tartani, ugyanakkor az orvosok nem kényszeríthetők bizonyos elektív műtétek/beavatkozások elvégzésére, ha a tervezett beavatkozást vértranszfúzió nélkül nem tartják kivitelezhetőnek. Így bizonyos kezelési módok egyáltalán nem jönnek szóba egy Jehova Tanúi beteg kezelése során. Az ilyen betegeknek a megfelelő alternatív kezelés megválasztása komoly fejtörést okoz. Mivel a Jehova Tanúi betegek tanítása szerint a vér áramlásának a megszakítása sem megengedett, ez tovább csökkenti az alkalmazható gyógyászati technikák tárházát. Elfogadják a hemodilúciót, az intraoperatív cell-saver alkalmazását, a szív-tüdő motort, a dialízist és a plazmaferézist.

Míg a Jehova Tanúi vallási okokból utasítják el a vérátömlesztést, mások félnek a vérátömlesztéssel átvihető fertőzésektől. Van, aki még eddig nem azonosított vagy nem szűrhető kórokozók ilyen úton való terjedésétől tart, van, aki az immunreakciók veszélyétől vagy a vérkészletek relatív csökkenésétől fél. Az autológ transzfúzió egyre gyakoribb alkalmazása ugyan alkalmas a transzfúziós szövődmények nagy részének kivédésére, de a Jehova Tanúinál ez nem jelent megoldást, mert ők az autotranszfúziótól is elzárkóznak. Ezért az 1970-es évektől kívánatosá váltak a vérenélküli műtétek. Intenzív törekvés kezdődött olyan technológiák kifejlesztésére, amely lehetővé teszi a különböző, nagy vérigényűnek tartott műtétek elvégzését transzfúzió nélkül (<http://www2.kumc.edu/sead/Pages/Jehovah.pdf>). A DE OEC Szívsebészeti Klinikáján 1985-től tudatosan törekedtek a szívűtétek során felhasznált konzervvér mennyiségének csökkentésére. Először a hemodilúció rutinszerű használata vált

elfogadottá, majd a műtéttechnika változtatásával és gyógyszeres kiegészítésekkel egy komplex módszer került bevezetésre (Szécsi és mtsai, 1989a, 1989b). A vér nélkül végzett műtétek során szerzett tapasztalatokat ebben a munkában mutatjuk be.

CÉLKITŰZÉSEK

1990-től napjainkig a Debreceni Egyetem Orvos és Egészségtudományi Centrum (DE OEC) Szívsebészeti Centrumában közel 16 000 nyitott szívűműtét végeztek, 5-6 %-os mortalitással. Az elhaltak a DE OEC Igazságügyi Orvostani Intézetében kerültek boncolásra. A boncolásokat magam végeztem illetve ellenőriztem. Vizsgálataink során a nyitott szívűműtétek során a KIR-t károsító hatások megismerését, és azok hatásmechanizmusának tisztázását tűztük ki célul. A következő kérdésekre kerestünk választ:

1. Vizsgálataink arra irányultak, hogy feltérképezzük a makroszkópos és hisztológiai eltérésekkel járó KIR károsodásokat ECC-vel járó nyitott szívűműtét kapcsán.
2. A klinikai kórlefolyás és a bonclelet ismeretében keresni azon etiológiai tényezőket, melyek hozzájárultak az agykárosodás kialakulásához.
3. A négy agyspecifikus enzim - az aldoláz, az LDH, a PK és a LAP - közül melyek aktivitása változik meg a likvorban a nyitott szívűműtét alkalmával az agykárosodások során.
4. Van-e összefüggés az agykárosodás (makroszkóposan és hisztopatológiaiilag detektálható és osztályozható) típusa és mértéke valamint az enzimaktivitás-változás között.

Vizsgálataim második részében arra kerestem választ, hogy:

1. Végrehajthatók-e nyitott szívűműtétek biztonságosan Jehova Tanúi betegeken anélkül, hogy vallási meggyőződésük, elveik és jogaik megsérülnének.
2. A Magyar Köztársaság Alkotmánya és a magyar törvények, hogy foglalnak állást a Jehova Tanúinak „vérnélküli” gyógyításával kapcsolatban - beleértve a kiskorúakat is - elektív és akut betegellátás során.

BETEGANYAG ÉS MÓDSZEREK

1.1 Beteganyag

A morfológiai és hisztopatológiai vizsgálatokhoz az 1990 január és 1992 május között a DE OEC Szívsebészeti Centrumban nyitott szívműtéten átesett és a perioperatív időszakban vagy a posztoperatív 30 napon belül elhalálozott 60 beteg került bevonásra (703/60 - 8,6 % mortalitás). Vizsgálatunk során retrospektív analízist végeztünk, melyhez részletes dokumentáció csak 40 beteg esetében állt rendelkezésünkre. Összesített eredményeinkhez csak ennek a 40 betegnek az adatait használtuk fel. A holttestek a DE OEC Igazságügyi Orvostani Intézetében kerültek boncolásra. A klinikai dokumentáció alapján 1 beteg esetében volt utalás a halál beállta előtt kiterjedt, irreverzibilis agykárosodásra.

A likvor enzimvizsgálatokhoz 14, a DE OEC Igazságügyi Orvostani Intézetében boncolt elhalt került bevonásra, tizenegyen a DE OEC Szívsebészeti Centrumában szívműtéten estek át, a kontroll csoportot három, gyógyszer intoxikáció, krónikus szívelégtelenség és tüdőgyulladás miatt elhalt beteg képezte.

KIR szövődmények etiológiájának vizsgálata: 1993 és 1994 első negyed évére eső 15 hónapos periódus alatt a Szívsebészeti Centrumban nyitott szívműtétre kerülő 601 betegből a műtét során, illetve a posztoperatív szakban 30 beteg hunyt el. Ez 5 %-os mortalitásnak felel meg. Vizsgálatainkba azokat az elhaltakat választottuk be, akiknél a klinikai dokumentációban (kórlap, epikrízis, műtéti leírás) a halál beállta előtt kiterjedt, irreverzibilis agykárosodást kórisméztek. Ez az említett periódusban 10 elhalt vizsgálatát tette lehetővé. A betegek adatait a következő szempontok szerint rendszereztük: kor, nem, funkcionális New York Heart Association stádium (NYHA), alapbetegség és társbetegségek (diabétesz mellitusz, hipertónia, angina pectoris, arterioszklerózis, koronáriszklerózis, akut miokardiális infarktus ((AMI)) az anamnézisben). Az elvégzett műtét típusára külön figyelmet fordítottunk, mivel az alapvető fontosságú lehet a KIR szövődmények létrejöttében. A boncolás és a kórszövettani vizsgálat során olyan morfológiai elváltozásokat kerestünk, melyeknek kóroki szerepe lehetett az agykárosodásban.

1.2 Agyszeletek makroszkópos vizsgálata

A frontális síkban készült agyszeleteket mind friss, mind 24 órás 4 %-os pufferelt formaldehid oldatban történt fixálást követően vizsgáltuk meg. A makroszkópos leírásnál külön figyelmet fordítottunk a látható ödémára és atrófiára, a vérzések és lágyulások lokalizációjára és megjelenésére (fokális, konfluens emollíció, enkefalomalácia alba szeu rubra, státusz lakunárisz, határvóna infarktuszok), az intrakraniális erek lefutására és az agykamrák tágasságára.

1.3. Az agyszövet hisztopatológiai vizsgálata

Az egyenként 2x2x0,5 cm-es szövetmintákat a gírusz centrálisból, a parietális és okcipitális lebeny határvónánál a kortexből, a hippokampuszból, a kapszula internából, a hídból és a kisagyból vettük. A mintákat neutrális 4 %-os formaldehid-oldatban fixáltuk. A paraffinba ágyazott minták metszeteit Hemalaun-Eosinnal, valamint két speciális eljárással festettük (Woelcke-mielin festés és Nissl-festés).

1.4. A cerebrospinális folyadék vizsgálata

A likvort az elhaltak ciszterna cerebello-medulláriszából vettük, steril fecskendővel. Makroszkópos vizsgálat után (tisztá v. szangvinolens) a likvort további feldolgozásig -70°C -on tároltuk. Felolvasztás után az enzimaktivitás-mérések azonnal megtörténtek. Minden mérést HP 8453 típusú spektrofotométer (Hewlett Packard) segítségével végeztünk el.

Az enzimaktivásokat a SIGMA cég úgynevezett optimalizált standard módszerével, gyári SIGMA kiték segítségével határoztuk meg. Minden mérést duplikátumban végeztünk el. LDH enzimaktivitás mérés esetében mind a laktát-piruváttá történő oxidálásának, mind a piruvát-laktáttá történő redukálásának mérése megtörténik. Az enzimaktivitást a NADH 340 nm-en mért moláris extinkciós koefficiense (6,22) segítségével számoltuk és U/l egységben adtuk meg (1 unit az az enzimaktivitás, amely 1 $\mu\text{mol/l}$ NAD képződését katalizálja) (Osuna és mtsai, 1992; Vazquez és mtsai, 1995). A LAP enzimaktivitás esetén 1 unit az az enzimaktivitás,

amely 1 μ mol beta-naftilamidot szabadít fel az L-leucil-beta-naftilamidból 1 óra alatt, pH=7,1 értéknél, 580 nm-en (Osuna és mtsai, 1992; Vazquez és mtsai, 1995). Az aldoláz enzimaktivitását 560 nm-en mért érték alapján határoztuk meg. 1 unit az enzimnek az a mennyisége, amely 1 nanomol fruktóz-1,6-difoszfátot hasít percenként, a kitben biztosított feltételek között (Osuna és mtsai, 1992; Vazquez és mtsai, 1995). A PK enzimaktivitását ugyancsak spektrofotometriás módszerrel határoztuk meg 340 nm-en mért értékek alapján. 1 unit az az enzim aktivitás, amely 1 μ mol foszfoenol-piruvátot piruváttá konvertál percenként, a kitben biztosított feltételek között (Cardenas és Dyson, 1973).

2.1. Beteg beválogatás

1984-től 1999. májusáig terjedő időszakban szív-műtétre került Jehova Tanúi vallási közösséghez tartozó betegek közül 24 került a vizsgálat során beválogatásra, mivel kétséget kizáróan csak ezen betegek esetében tudtuk dokumentációval egyértelműen igazolni vallási hovatartozásukat. A betegek nem szerinti megoszlása a következő volt: 17 nő és 7 férfi. Átlagos életkoruk 54,1 év (25-70 év), átlagos testsúlyuk 59,7 kg (45-98 kg) volt a műtét időpontjában. 3 esetben veleszületett fejlődési rendellenesség, 11 betegnél szerzett billentyű rendellenesség, 7 esetben koszorúér-szűkület és 3 betegnél kombinált billentyűhiba + koszorúér betegség képezte a műtéti indikációt (1. táblázat).

1. táblázat Műtéti típusok

Pitvari sövényhiány zárása	2
Perzisztáló ductusz arteriózus	1
Aorta műbillentyű-beültetés	3
Mitrális műbillentyű-beültetés	4
Aorta+Mitrális műbillentyű-beültetés	2
Aorta műbillentyű-beültetés + Mitrális anuloplasztika	1
Mitrális műbillentyű-beültetés + Tricuszpidális anuloplasztika	1
CABG	7
CABG + Aorta műbillentyű-beültetés	3
<i>CABG - Aortakoronáriás bypass műtét</i>	

2.2. Műtéti körülmények

Egy eset kivételével (zárt szívűműtét során végzett perzisztáló duktusz arteriozusz lekötés) minden betegnél nyitott szívűműtét történt ECC támogatásával. Egy kivétellel minden esetben membrános oxigenátort használtak. A Szívsebészeti Centrumban korábban standardizált módszer került alkalmazásra (Szécsi és mtsai, 1988). A feltöltő folyadék vérkészítményt nem tartalmazott, mennyisége átlagosan 1375 ml (1000-1650 ml) volt. A műtétek során mérsékelt hemodilúciót és hipotermiát (28-33°C) tartottak fenn. A szívizom védelmét hideg (+4°C) krisztalloid kardioplégiás oldat biztosította. Továbbá, ahogyan azt korábban Szécsi és mtsai (1990) korábban kidolgozták, a vérzés mérséklése érdekében aprotinint használtak (közvetlenül az ECC megkezdése előtt a feltöltő folyadékhoz 1 millió egység (ME), altatás indukciót követően 20 perc alatt 2 ME majd 0,5 ME/ó fenntartó adagban a műtét végéig) hozzáadására került sor. Az ECC átlagos ideje 114 perc (33-236 perc), az aortalefogás átlagos időtartama (ALI) 75 perc (17-182 perc) volt. A műtét után 8-16 óráig a mellkasi szívócsövön ürülő vér az oxigenátor tartályába felfogva, steril körülmények között folyamatosan visszaadásra került a betegnek.

2.3. Beleegyező nyilatkozatok

A beavatkozások a helyi Etikai Bizottság jóváhagyásával történtek. A betegek a műtéti módszerről előzetesen részletes felvilágosítást kaptak és beleegyezésüket írásban kifejezték. Mivel a fent bemutatott módszer során a vér áramlásának folytonossága nem szakadt meg, a Jehova Tanúi betegek ezt elfogadták, hitük alapelvei nem sérültek. A betegek arról is nyilatkozatot tettek, hogy szabad akaratuk szerint mindennemű vér és vérkészítmény adásától elzárkóznak.

2.4. Laboratóriumi tesztek

A hemoglobin, hematokrit és trombocita meghatározások a Klinikai Biokémia és Molekuláris Patológiai Intézet laboratóriumában történtek a klinikumban is használt, standardizált módszerek szerint.

2.5. Posztoperatív kezelés

A műtétet követően alacsony hemoglobin- és hematokrit-értékek esetén vaskészítmény és folsav, illetve 2 esetben eritropoetin adására volt szükség.

3. Eredmények értékelése

Az értékeket átlag $\pm$ S.E.M. valamint átlag és minimum-maximum formában fejeztük ki.

EREDMÉNYEK

1.1. A betegek általános jellemzői a morfológiai és hisztopatológiai vizsgálati csoportban

29 férfi és 11 nő került vizsgálatra. A férfiak átlagéletkora 49,4 év, a nők átlagéletkora 60,8 év volt. 19 beteg esetében koronária betegség képezte a műtéti indikációt, 16 esetben szívbillentyű betegség, 4 esetben kombinált koronária + billentyű, 1 esetben pitvari szeptumdefektus miatt történt operáció. A betegek funkcionális kardiális státusz szerinti megoszlását a 2. táblázatban tüntettük fel.

2. táblázat A betegek funkcionális stádiuma a műtét időpontjában

NYHA stádium	Férfi	Nő
II	1	--
III	13	5
IV	15	6
Átlagos életkor	49,4 év	60,8 év

NYHA, New York Heart Association szerinti funkcionális beosztás

1.2. Peri- és posztoperatív körülmények

A vizsgált betegek közül 11 hunyt el a perioperatív periódusban vagy röviddel a műtét után. 1 beteg élt a műtét után 60 napot és egy másik 52 napot. A többi 27 műtött esetében a posztoperatív túlélés 7 nap volt.

A műtéti jegyzőkönyvek szerint az ECC-ben eltöltött átlagos időtartam 193 perc, az ALI pedig 95 perc volt. Ez az időszak hosszúnak tűnhet, de ez azzal magyarázható, hogy 16 esetben háromszoros bypass felvarrására került sor, 4 betegnél pedig szintén időigényesebb kombinált koronária + billentyű műtét történt.

1.3. Az agy makroszkópos eltérései

Az agyszeleteken makroszkóposan minden esetben kisebb-nagyobb fokú ödémás duzzadás volt látható. 28 esetben ez volt az egyetlen szabad szemmel is

megfigyelhető eltérés. 4 betegnél pontszerű, kortikális vérzéses gócok jelentek meg, míg 7 esetben a nagyagyféltekék mélyebben fekvő területein gócos, fehérlágyulás alakult ki. 1 esetben találtunk nagy kiterjedésű, roncsoló agyállományvérzést, míg egy másik betegnél globális fehérlágyulást. A nekrosis mindkét esetben olyan nagymértékű volt, hogy szövettani vizsgálat alkalmával a szöveti struktúrák csak körvonalakban voltak felismerhetők.

1.4. Az agy mikroszkópos eltérései

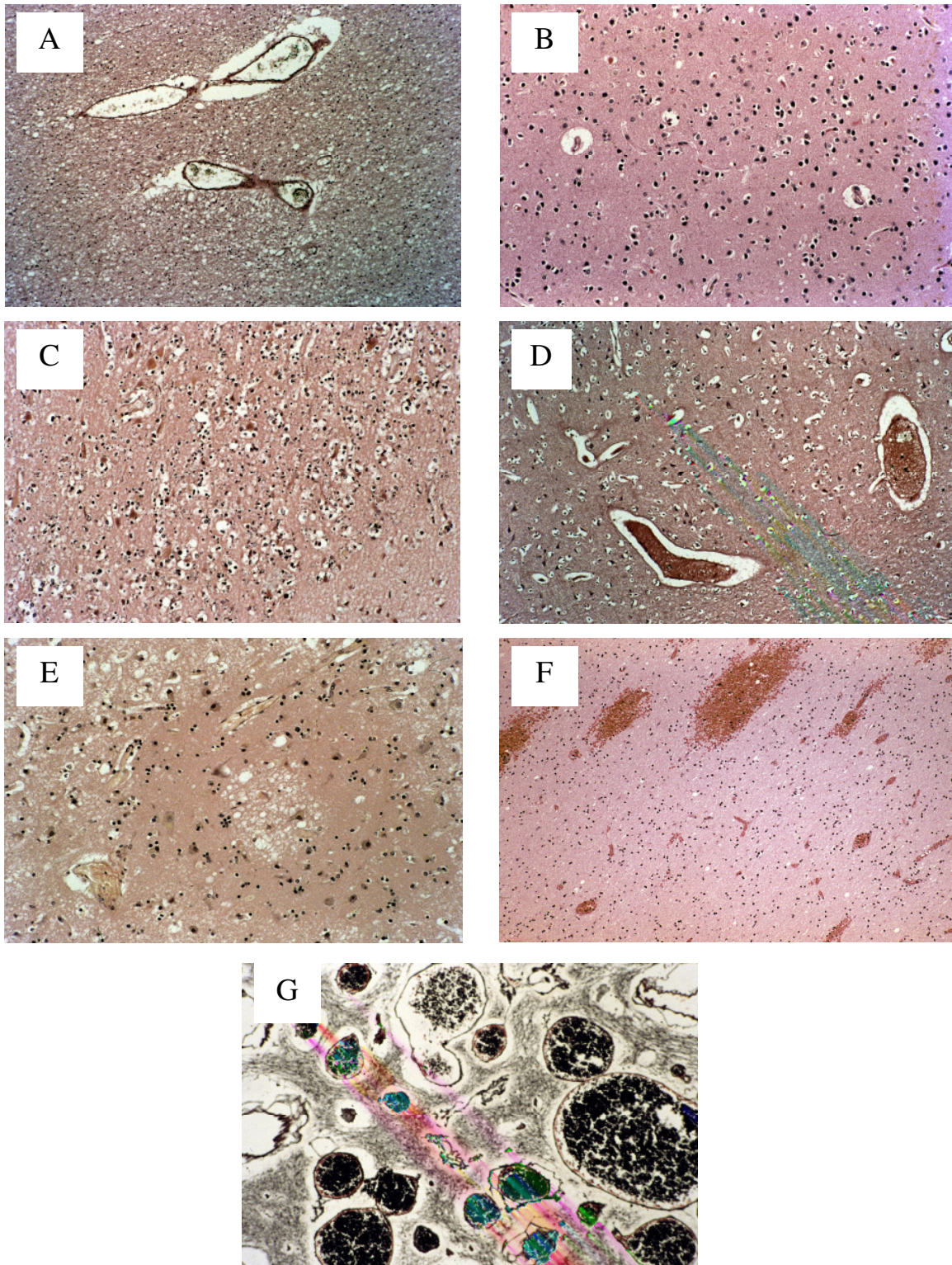
Az agyödémán kívül talált egyéb agyi mikroszkópikus eltérések és a műtéti körülményekre vonatkozó információk a 3. táblázatban láthatók.

A típusos szövettani eltérések az 1. ábrán láthatók. Az agyból vett szövettani mintákban bizonyos fokú agyödéma mindig megfigyelhető volt. Enyhébb ödéma eseteiben az ödéma elsősorban pericellulárisan mutatkozott az oligodendroglia sejtek körül (Buscaino-jel). Súlyosabb ödéma esetén a kiszélesedett perivaszkuláris (Virchow-Robin) teret illetve a fehérállomány szivacsos degenerációját láttuk (1.A. ábra). Esetenként mikrogliózis is megfigyelhető volt, mely nekrobiotikus állapotra utal, továbbá szövettani vizsgálattal jól látható kariopiknózissal jellemezhető (1.B. és C. ábra). 3 esetben az agyödémát jelentős vaszkuláris pangás kísérte (1.D. ábra). A kapszula internából és a hídból származó mintákban sokszor mikroszkópos méretű fehér lágyulások gócot lehetett felfedezni (1.E. ábra). Ezekben a magfestődés eltűnt, ill. 4 esetben a Woelke-féle velőshüvely festés demielinizációt mutatott. Hisztológiai vizsgálatokkal 7 esetben a kéregállományban apró vérzéses gócok mutatkoztak (1.F. ábra), melyek mikroembóliára utalnak. A már korábban említett 1 esetben ezek makroszkóposan láthatóvá, összefolyóvá váltak, mikroszkóppal kifejezett vérzéses nekrozissal kísérve. 1 betegnél a kéregben talált makroszkóposan vérzéses lágyulásnak imponáló elváltozás szövettani vizsgálata angiomatózus malformációt bizonyított (1.G. ábra). A hemangióma mint vaszkuláris nyalábok laza kötegei láthatók az idegszövet között.

3. táblázat A műtéti körülmények és az agy hisztomorfológiai eltérései

AoS, Aorta stenózis; CABG, Aortakoronáriás bypass műtét; Koron.szkl., koronária szklerózis; ECC, Extrakorporális keringés; MS, Mitrális sztenózis; NYHA, New York Heart Association szerinti funkcionális beosztás. ALI, Aorta lefogási idő

Beteg I.D.	Nem	Kor év	Alapbet.	NYHA osztály	Műtét típusa	ECC idő/ ALI (perc)	Szövettan
413/1990	Férfi	59	Koron.szkl.	III	CABG x 2	160/ 100	Kis fehérlágyulásos gócok
563/1990	Nő	66	MS	III	Billentyűcsere	171/ 103	Pontszerű kortikális vérzések
618/1990	Nő	55	MS	III	Billentyűcsere	145/ 96	Kis fehérlágyulásos gócok és hemangioma
823/1990	Férfi	67	AoS + MS	III	Billentyűcsere x 2	166/ 138	Pontszerű kortikális vérzések
1037/1990	Nő	56	Koron.szkl.	IV	CABG x 3	120/ 45	Kis fehérlágyulásos gócok
1068/1990	Nő	51	MS	III	Billentyűcsere	95/ 50	Összefüggő agyvérzés globális nagyagy nekrozissal
98/1991	Férfi	60	Koron.szkl.	III	CABG x 2	43/ 38	Összefüggő kortikális vérzés kiterjedt fehérlágyulással
184/1991	Nő	68	Koron.szkl.	IV	CABG x 3	123/ 56	Nagyagy globális fehérlágyulása
657/1991	Férfi	62	MS	IV	Billentyűcsere	179/ 99	Pontszerű kortikális vérzések
44/1992	Nő	43	Koron.szkl.	IV	CABG x 4	387/ 102	Kis fehérlágyulásos gócok
65/1992	Férfi	57	Koron.szkl.	III	CABG x 2	139/ 39	Pontszerű kortikális vérzések
299/1992	Nő	65	MS + Koron.szkl.	IV	CABG x 2 + komisszurotómia	168/ 87	Kiterjedt fehérlágyulások és reaktív mikrogliózis



1. ábra Nyitott szívűtét kapcsán kialakuló hisztológiai elváltozások az agyban.

A: Pericelluláris ödéma és a perivaszkuláris ún. Virchow-Robin terek kiszélesedése (H.E. festés), B: Reaktív mikroglia (H.E. festés), C: nekrobiotikus állapot kariopiknózissal (H.E. festés), D: Súlyos agyödéma pangásos bővérűséggel (H.E. festés), E: mikroszkópos lágyulós gócok, hiányzó magfestődés (H.E. festés). F: Apró kérgi vérzések- (H.E. festés), G: vérzéses lágyulást utánozó angiomatózus malformáció (ezüst-impregnáció)

2.1. A betegek általános jellemzői az enzimvizsgálatos csoportban

Az epikrízisek, műtéti leírások és boncjegyzőkönyvek áttekintése után egy korban, nemben rizikófaktorok és alapbetegségek tekintetében heterogén csoport adatait rendeztük táblázatba (4.táblázat)

4. táblázat A betegek nem és kor szerinti megoszlása és alapbetegségeik

Azonosító	Nem	Kor (év)	Diab.mell.	Hipertónia	Art.szkl.	Angina pekt.	St.p.AMI
201/96	Ffi	75	-----	+	+	+	+
202/96	Ffi	75	-----	-----	+	+	-----
245/96	Ffi	67	-----	+	+	+	-----
273/96	Nő	66	-----	+	+	+	-----
279/96	Ffi	65	-----	+	+	+	-----
334/96	Nő	53	+	+	+	+	+
335/96	Nő	62	+	+	+	+	+
360/96	Nő	75	-----	+	+	+	+
467/96	Ffi	63	-----	+	-----	-----	-----
479/96	Nő	27	-----	-----	-----	-----	-----
484/96	Ffi	63	-----	-----	-----	-----	-----
572/96	Ffi	87	-----	+	+	-----	-----
575/96	Ffi	83	-----	-----	+	-----	+
609/96	Ffi	52	-----	-----	-----	-----	-----

A tizennégy beteg (5 nő és 9 férfi) átlagéletkora 65,5 évnek adódott. A betegek anamnézisében két kiemelten jelentős rizikófaktorot kerestünk: ezek a hipertónia és a diabétesz mellitusz voltak. 9 esetben volt hipertóniás és két esetben diabéteszes előzmény. 7 esetben CABG-t, 2 esetben billentyű-beültetést, 1 esetben mindkét műtéti típust elvégezték. 1 betegnél aorta disszekció miatt történt exploráció egyéb beavatkozás nélkül. A kontrollként választott 3 beteg halálát intoxikáció, krónikus keringési elégtelenség és tüdőgyulladás okozta.

2.2. Peri- és posztoperatív körülmények

A hipoxiás periódus idejét pontosan jelzik az ALI és az ECC idő (5. táblázat). Az átlagos ALI: 81,1 az átlagos ECC: 121 percnak adódott. A legrövidebb ALI 13 perc, a leghosszabb 125 perc volt, ECC esetén pedig 41 illetve 220 perc.

5. táblázat A szívműtét körülményei

Azonosító	Műtét típusa	ALI (min.)	ECC (min.)
201/96	CABG X 4	89	154
202/96	CABG X 6	83	146
245/96	CABG X 5 + Bill. (mitral)	92	135
273/96	CABG X 3	140	193
279/96	CABG X 4	56	116
334/96	CABG X 6	125	197
335/96	CABG X 4	61	105
360/96	CABG X 7 + re-szternotómia	103	160+60
467/96	Exploráció Ao aneurizma dissz	13	41
479/96	Bill. X 2 (mitral+trikuszp.)	NA	NA
484/96	Bill (aorta)	49	75
572/96	-----	-----	-----
575/96	-----	-----	-----
609/96	-----	-----	-----

CABG, Aortakoronáriás bypass műtét; bill, billentyű beültetés; ALI, Aorta lefogási idő; ECC, extrakorporális keringésben eltöltött idő

A műtéteket követő túlélési idő átlagosan 7,7 nap volt, egy beteg a műtét napján halt meg. A leghosszabb túlélési idejű beteget a műtétet követő 23. napon vesztették el. A posztoperatív időszak történései sem egységesek, van akinél szívelégtelenség, míg másoknál AV-blokk, bradikardia, malignus kamrai ritmuszavar, légzési elégtelenség, vérzéses szövődmény illetve neurológiai komplikációk léptek fel, melyek mindegyike jelentős agyi perfúziós zavarhoz illetve oxigéndeficithez vezetett (6. táblázat).

6. táblázat. Posztoperatív szövődmények és posztoperatív túlélési idő

Azonosító	Posztop. Szövődmények	Posztop. túlélési idő (nap)
201/96	jobb oldali hemiplégia	8
202/96	3.nap: malignus ritmuszavar, graft thrombózis	3
245/96	vérzéses szöv., ismétl. perikard. tamponádok	14
273/96	anaemia, 8.nap: ARDS	10
279/96	6.nap: PM-terápia, légzési elégtelenség	23
334/96	bradikardia, kóma	2
335/96	1.nap: perikardiális tamponád	2
360/96	röviddel a műtét után: reszternotómia, szível.	0
467/96	Aorta aneurizma-ruptura	7
479/96	3.nap: alacsony perctérfogat szindr.	5
484/96	7.nap: III. fokú AV-blokk	11
572/96	-----	0
575/96	-----	0
609/96	-----	0

2.3. Makroszkópos eltérések

Ahogy az a 7. táblázatban látható, minden esetben ödémás duzzadás volt jelen, és 13 esetben ez volt az egyedüli makroszkópos eltérés. Egy esetben a bal oldali hemiszférium kortikálisan és a fehérállományában kiterjedt emollíció volt látható. Az intrakraniális erek lefutása egy esetben sem volt rendellenes, viszont döntő többségben, 11 esetben szklerotikusak voltak. A likvor minden esetben víztiszta volt.

2.4. Szövettani eltérések

A szövettani vizsgálatok során talált eltéréseket a 7. táblázatban tüntettük fel. Minden esetben agyi ödémát írtunk le. Az ödéma enyhébb formájában az oligodendroglia sejt körüli pericelluláris vizenyő (Buscaino-jel, 1.A. ábra); míg súlyosabb eseteiben a kiszélesedett perivaszkuláris tér fehérállománybeli szivacsos degenerációval jelentkezett. Reaktív mikrogliózis 6 esetben igazolódott (nekrobiotikus állapot: jól látható neuronok, amelyeket a nukleáris piknózis körvonalai kísérnek, 1.B. ábra). Gócos vérzést egy esetben találtunk.

7. táblázat Fénymikroszkópos eltérések

	Az agy makroszkópos elváltozásai					Hisztopatológiai elváltozások		
B.szám	Ödéma	Likvor	Vörh. beiv.	Beékel.	Emollíció	Ödéma	Kerek Testek	Reaktív Mikrogl.
201/96	-----	-----	-----	-----	+	+	-----	-----
202/96	+	+	-----	+	-----	+	-----	-----
245/96	+	+	-----	-----	-----	+	-----	+
273/96	+	+	-----	-----	-----	+	-----	+
279/96	+	+	-----	-----	-----	+	+	-----
334/96	+	-----	+	-----	-----	+	-----	-----
335/96	+	+	+	-----	-----	+	+	+
360/96	+	+	-----	-----	-----	+	-----	+
467/96	+	+	-----	-----	-----	+	-----	-----
479/96	+	-----	-----	+	-----	+	-----	+
484/96	+	-----	-----	-----	-----	+	-----	+
572/96	+	-----	-----	-----	-----	+	-----	-----
575/96	+	+	-----	-----	-----	+	-----	-----
609/96	+	+	-----	-----	-----	+	-----	-----

Vörh.beiv.: Vörhenyes beivódás

2.5. Enzimaktivitások

A likvorban mért enzimaktivitásokat a 8. táblázatban foglaltuk össze. Az aldoláz enzimaktivitás 1 esetben kiugróan magas volt (334/96), további 3 esetben kisebb mértékű, de szintén jelentős emelkedést mutatott (334/96, 484/96, 575/96). Az aldoláz emelkedését szinkron követték a LAP aktivitás-fokozódások. Az LDH és PK enzimaktivitás nagymértékű növekedése paradox módon az alacsony vagy normál aldoláz és LAP értékekkel párosultak. A legmagasabb mért értékek aldolázra 26,178 U/l (normál: 2-8 U/l), LAP-ra 19,081 U/l (normál: 1,2-3 U/l), LDH-ra 883,6 U/l (normál: 125-236 U/l), PK-ra 833,3 U/l (normál: 6-19 μ mol/l), míg a legalacsonyabbak 3,531 U/l, 0,385 U/l, 32,2 U/l és 6,51 U/l voltak, ebben a sorrendben.

8. táblázat Enzimaktivitás a likvorban

B.szám	Aldoláz	LDH	PK	LAP
201/96	8,39	883,6	950,0	0,80
202/96	4,30	713,9	714,8	0,39
245/96	16,46	36,6	97,7	2,96
273/96	8,41	121,2	6,51	2,70
279/96	3,53	852,9	770,7	1,27
334/96	22,84	18,6	13,0	19,08
335/96	26,18	122,5	116,0	4,39
360/96	9,74	903,9	913,6	0,69
467/96	11,19	571,0	493,9	0,58
479/96	11,68	860,0	833,3	1,03
484/96	19,66	191,0	404,5	5,65
572/96	15,91	178,2	648,8	3,05
575/96	25,30	32,2	0,0	7,07
609/96	12,00	33,1	89,1	4,40

LAP, leucin-aminopeptidáz; LDH, laktát-dehidrogenáz; PK, piruvát kináz

3.1. A betegek általános jellemzői a KIR károsodáshoz vezető okok vizsgálatához választott csoportban

A betegekre vonatkozó általános információkat, alap és társbetegségeiket ill. a műtét típusát a 9. táblázatban foglaltuk össze.

A 10 vizsgált elhalt között 6 nő és 4 férfi volt, átlagéletkoruk 56 évnek adódott. Hét betegnél CABG műtét történt, közülük 2 egyúttal műbillentyű beültetésen is átesett. 1 esetben szekunder kardiomiopátia és következményes bal kamra dilatáció miatt kellett műbillentyűt behelyezni. 1 esetben történt akut műtét, infarktus után kialakuló kamrai szeptumruptúra (VSD) miatt. 1 esetben pedig pseudoaneurizma (heg) kimetszés történt.

9. táblázat A betegek nem és kor szerinti megoszlása, alapbetegségeik és a műtét típusa

Klinikai adatok	116/ 1993	424/ 1993	522/ 1993	954/ 1993	1066/ 1993	74/ 1994	135/ 1994	248/ 1994	279/ 1994	320/ 1994
Kor (év)	59	64	67	31	71	47	52	69	56	44
Férfi			+		+				+	+
Nő	+	+		+		+	+	+		
NYHA	III	III	IV	IV	IV	III	IV	III	IV	akut
Diab.mell.	+	+						+		+
Hipertónia	+	+		+	+	+	+	+		+
Angina P.		+	+		+	+		+	+	
Art.szkl.	+	+	+		+	+	+	+	+	
St.p.AMI			+		++	+	+++		+	+
Műtét típ.	CABGx2 +Ao bill.	CABGx2 +Ao bill.	CABGx3	Mitr.bill.	CABGx4	CABGx3	Aneur. Rezek.	CABGx3	CABGx4	Septum Rekon.

CABG, Aortakoronáriás bypass műtét; NYHA, New York Heart Association funkcionális stádium beosztás

3.2. Peri- és posztoperatív körülmények

Reszuszcitációt igénylő keringésösszeomlás 4 alkalommal következett be. 6 beteg pedig a beavatkozások után súlyosan hipotóniássá vált, katekolamin ill. intraaortikus ballonpumpa behelyezésre szorult. Légzési elégtelenséget, elégtelen szaturációs értékeket 3 esetben észleltek. A boncletek tanulsága szerint 6 beteg szívizomzatában volt infarktus utáni hegesedés, közülük 3 perioperatív infarktuson is átesett. Két betegnél alakult ki hiperglikémiás állapot, mindkettő az ismert diabétesz mellituszban szenvedő 4 beteg közül került ki. A 4 esetben jelentkező anúriás állapot közül 1 volt alapbetegség következménye, a többi másodlagosnak tekinthető a hipotónia és a csökkent filtrációs nyomás miatt. Két betegnél lépett fel gasztrointesztinális vérzés. Az egyik esetben általános sokszervkárosodás részjelenségeként, mint terminális iszkémiás nyálkahártyavérzés jelentkezett, míg a másik esetben tartós szondatáplálás előzte meg. Három elhalt esetében az intrakraniális érlemeszesedés feltűnően súlyos volt. Megfigyeléseinket a 10. táblázatban tüntettük fel.

10. táblázat A betegek jellemzői a posztoperatív időszakban

Posztop. Tünetek	116/ 1993	424/ 1993	522/ 1993	954/ 1993	1066/ 1993	74/ 1994	135/ 1994	248/ 1994	279/ 1994	320/ 1994
Reszuszcitáció	+	+	+						+	
Hipotónia		+	+		+	+	+	+	+	
Légzési elégtel.		+						+	+	
Periop. inf.					+	+	+			
Krón. inf. hege			+		+	+	+		+	+
Hiperglikémia	+							+		
Diab. mell.	+	+						+		+
Anúria		+		+	+			+		
G.I. vérzés	+									+
Intrakran.art.szkl			+		+	+				
Túlélés (nap)	10	9	5	9	9	5	0	10	40	27

116/1993. Klinikailag baloldali hemiplégia alakult ki, majd szoporo-komatózus lett. Boncoláskor embóliás eredetű vérzéses gócok voltak a jobb oldali nagyagyfélteke fali és tarkólebenyének kortexében, valamint mko. az agyalapi szürkemagvakban hipoxiás, vérzés nélküli elhalások jöttek létre.

424/1993. Klinikailag ARDS, 2 alkalommal szívmegállás lépett fel. A boncoláskor súlyos diffúz agyödémát, valamint a cerebellum tonzillákon és a hippokampusz területén beékelődés nyomait találtuk.

522/1993. A műtét alatt keringésösszeomlás következett be, a klinikai neurológiai vizsgálatok agyhalottnak nyilvánították. Az agy boncolása során jobb oldalon nagyagy nekrozist találtunk, igen súlyos általános érlemeszesedés mellett.

954/1993. A műtét során diffúz hipoxiás agykárosodás alakult ki, amit részben metabolikus eredetűnek véltek. A boncolás és a szövettan az agykéreg és az agyalapi szürke magvak heveny hipoxiás károsodására utaló elváltozást igazolt.

1066/1993. A neurológiai vizsgálat agykérgi működést nem tudott igazolni. A boncolás során diffúz hipoxiás agykárosodást, elhalást észleltünk. A hídban másodlagos „csíkvérzések” voltak. Súlyos agyalapi verőér meszesedés volt megfigyelhető. A szívizomban kiterjedt szubakut infarktus és régebbi infarktus utáni hegesedés.

74/1994. A műtét után 2 nappal bal oldali hemiplégia alakult ki. Neurológus ponto-mezenkefalikus embóliát véleményezett. Boncoláskor a hídban 2 cm átmérőjű fehér lágyulás, a szívizomban hátsó fali szubakut miokardiális infarktus valamint az artéria vertebrálisok és a bazilárisz súlyos szklerózisa került felismerésre.

135/1994. A műtét után éber tudata nem tért vissza. Boncoláskor diffúz agykárosodás, anterolaterális szubakut miokardiális infarktus, pseudoaneurizma kimetszés utáni állapot.

248/1994. A 2. posztoperatív napon jobb oldali faciális parézis és anizokória lépett fel. Boncoláskor ponto-mezenkefalikus és kortikális keringési elégtelenség. Kifejezett miokardium degeneráció volt észlelhető.

279/1994. A műtét után néhány órával kamrafibrilláció jelentkezett. Többször újraélesztették, diffúz agykéreg károsodás klinikai tünetei jelentkeztek. Boncoláskor agysorvadás, diffúz hipoxiás károsodás, agyödéma. Kiterjedt mellkasi gyulladás, összenövések, szívben infarktus utáni hegesedés.

320/1994. 2 nappal a műtét után hemiplégiás lett, később bulbáris érintettség és diffúz agyi károsodás tünetei is kialakultak. Boncoláskor a híd kiterjedt fehér lágyulása, bal oldalon a nagyagy kéreg kiterjedt, embóliás lágyulása és diffúz hipoxiás agykárosodás látszott. Interventrikuláris szeptumon 7 cm legnagyobb átmérőjű „Gortex folt”. Degenerálódott szívizom, kétoldali bronhopneumónia.

4.1. Halálozás a Jehova Tanúi betegcsoportban

A 24 operáción átesett beteg közül ketten haltak meg a korai posztoperatív szakban, azaz 30 napon belül. Egy instabil anginával sürgős koszorúér műtétre kerülő 53 éves betegnél alacsony perctérfogat szindróma alakult ki. A beteg a mechanikus keringéstámogatás ellenére a második posztoperatív napon elhunyt. Egy másik, aorta- és mitrális műbillentyű beültetésre került 66 éves férfi betegnél cerebrovaszkuláris szövődmény következtében alakult ki eszméletvesztés, majd anúria és pneumonia, végül a 8. posztoperatív napon sokszervi elégtelenség alakult ki, végül beállt a halál.

Egy aorta műbillentyű beültetésen átesett beteg szorult elhúzó gépi lélegeztetésre, mely okból konikotómia végzésére volt szükség. Ezt a beteget állapotjavulás miatt a 26. posztoperatív napon a területileg illetékes intenzív osztályra helyezték át, azonban 6 héttel a műtét után szeptikus szövődmények miatt meghalt.

4.2. Peri-és posztoperatív komplikációk a Jehova Tanúi betegcsoportban

Három esetben jelentkezett nem végzetes szövődmény. A műtét utáni 2. illetve 9. napon, két betegnél fenyegető tamponádot okozó perikardiális folyadékgyülem miatt perikardium-fenesztrációt kellett végezni. Egy betegnél a műtétet követő órákban jelentős mennyiségű vérzés miatt re-szternotómia történt. A vérzésforrást az artéria mammária ág képezte, mely ellátásra került, a hematómát eltávolították. Ennél a betegnél az igen alacsony, életét veszélyeztető hemostátusz miatt újabb felvilágosításra került sor, és a reoperáció előtt beleegyezett az életmető vértranszfúzióba. 5 egység vvt massa beadására volt szükség.

Életet nem fenyegető, de jelentősen csökkent hemostátusz paraméterek miatt 12 betegnél gyógyszeres terápia indult. Nyolc betegnél 3x1 tbl. Tardyferon® és 3x2 tbl. Folsav, 4 betegnél 3x1 tbl. Sorbifer Durules® és 3x2 tbl. Folsav. Két beteg esetében a fenti gyógyszereket eritropoetin (kezdő dózis: 150 E/ttkg, heti három alkalommal) adásával is ki kellett egészíteni.

A posztoperatív szakban minden beteg szubkután adott alacsony molekulatömegű heparin kezelésben is részesült. Ez fokozta ugyan a vérzési hajlamot, de adása a tartós antikoagulálást igénylő betegeknek a therápiás INR szint beálltáig, illetve a bypass műtéten átesett betegeknek a lábadozásig (átl. 4-5 nap) indokolt volt. A laboratóriumi vizsgálatok során magas illetve szubterápiás INR érték, valamint jelentős vérzésveszélyt jelentő kórosan megnyúlt alvadási idő nem volt észlelhető. Tromboembóliás szövődmény nem került leírásra.

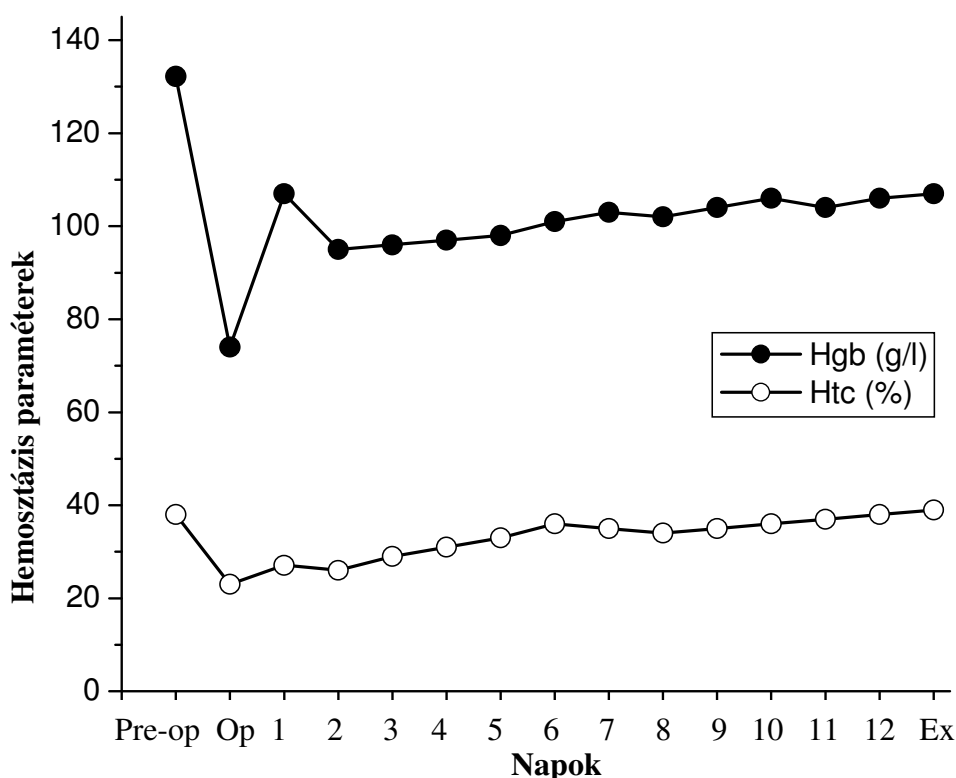
4.3. Posztoperatív utámkövetés

A 21 túlélő beteget a műtétet követő átlagosan 37,6 hónapban (2-172) volt lehetőségünk utámkövetni. Az átlagos ápolási napok száma 15 nap (10-28 nap), a posztoperatív ápolási napok száma 11 nap (8-26 nap) volt. A bentfekvés alatt mért hemostátusz paraméterek változását a 2. ábrán tüntettük fel. A műtét előtt a mért értékek a következő képpen alakultak: hemoglobin (Hgb) 134,2 g/l (112-166 g/l), hematokrit (Htc) 36 % (35-50 %). A hemostátusz értékek az ECC során mutatták a legjelentősebb csökkenést: Hgb 74 g/l (51-113 g/l), Htc 23 % (16-37 %), mely a hemodilúcióval magyarázható. Közvetlenül a műtét után mért értékek javulást mutattak, Hgb 107 g/l (65-145 g/l), Htc 27,1 % (17-40 %). Az ezt követő

posztoperatív 1. napon újabb csökkenést volt észlelhető, mely valószínűleg a posztoperatív vérzéssel és a hemolízissel magyarázható. A 2. naptól a Hgb és a Htc lassú emelkedést mutatott. Az 5. nap körül az értékek elérték a közvetlenül műtét után mért értékeket. Ez követően az elbocsátásig további folyamatos lassú emelkedés volt megfigyelhető.

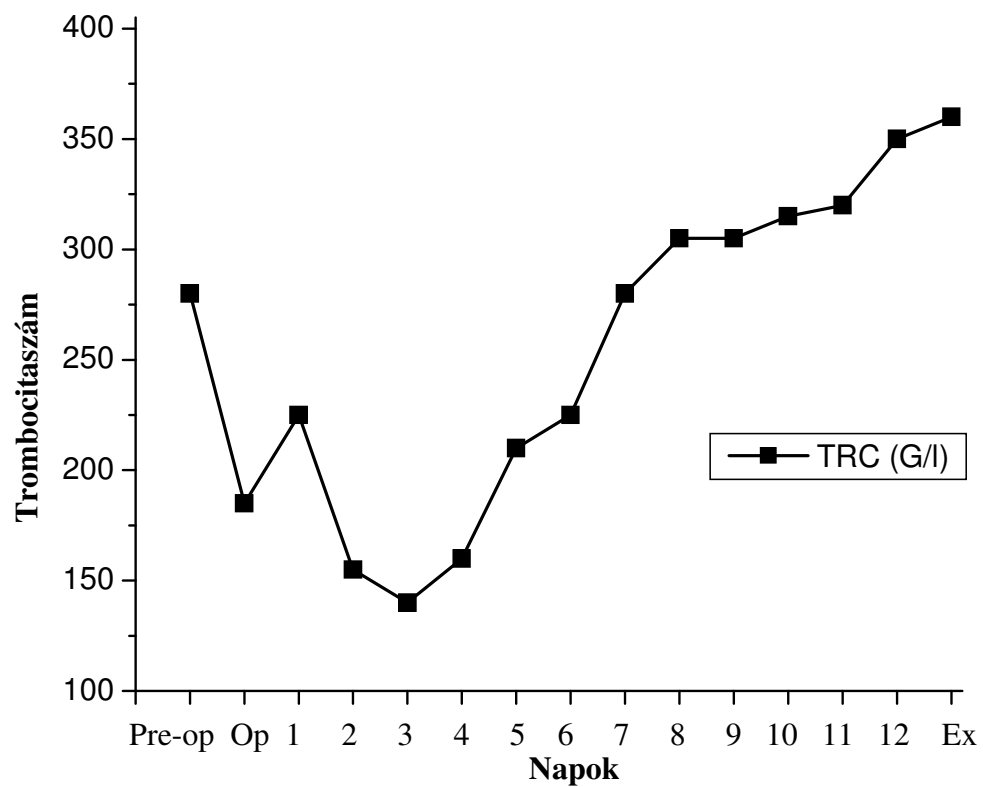
A trombocita (thr) szám változása a 3. ábrán látható. A műtétet követően igen jelentősen lecsökkent, részben az ECC ismert thr károsító és hígulást okozó hatása, részben a hemodilúció következtében. A thr szám a legalacsonyabb értéket a 3. posztoperatív napon mutatta, ezt követően viszonylag gyorsan elérte, majd a 7. naptól meghaladta a kiindulási preoperatív mért értékeket. A távozás napján a kiindulásinál mintegy 30-40 %-kal magasabb értékek kerültek dokumentálásra.

Műtét után a betegek korábbi általános állapota fokozatosan javult, a funkcionális NYHA stádium 3,06-ról 1,62-re változott.



2. ábra Preoperatív, perioperatív és posztoperatív hemoglobin és hematocrit értékek.

Az értékek átlagként vannak feltüntetve. $n=21-24$. Ex, emisszió; Hgb, hemoglobin; Htc, hematokrit; Op, operáció; Pre-op, preoperatív



3. ábra Preoperatív, perioperatív és posztoperatív trombocitaszám.

Az értékek átlagként vannak feltüntetve. n=21-24. Ex, emisszió; Op, operáció; Pre-op, preoperatív; TRC, trombocita

MEGBESZÉLÉS

Nyitott szívműtéten átesett betegek posztmortem vizsgálatainak során a következő megfigyeléseket tettük: a) Szívműtétek kapcsán diffúz és gócos agykárosodások egyaránt kialakulhatnak b) Ezek manifesztálódhatnak mind vérzés mind lágyulás formájában. c) Az agykárosodások hátterében multifaktoriális ok valószínűsíthető, de az elváltozások döntően generalizált hipoxiás állapot, embolizáció vagy a kettő kombinációjának következtében alakultak ki. d) A diffúz agykárosodások hátterében alacsony agyi perfúziós nyomás valószínűsíthető, míg a gócos eltérések inkább embolizáció eredményeként jöhetnek létre. e) Az érbetegség az agy fehérlágyulására hajlamosít, míg a billentyűbetegeknél inkább a vérzéses, embóliás, a kortextben jelentkező szövődmények a gyakoribbak. f) A diabétesz és hipertónia fennállása kifejezetten magas kockázati tényezőként szerepel.

1.1. A KIR szövődmények patomechanizmusa

A KIR nyitott szívműtétek során létrejövő károsodását több szerző körültekintően, körülményeket és előzményi adatokat figyelembe véve (nem, kor, diabétesz, hipertónia, műtéti típus és idő, klinikai állapot – NYHA osztály) tanulmányozta. Napjainkban az általánosan elfogadott nézet, hogy a bekövetkező KIR szövődmények multifaktoriálisak, azaz több okra vezethetők vissza.

1.1.1. Embólia elmélet

A szívműtétek során létrejövő KIR szövődmények okait vizsgálva a legtöbb bizonyíték az embóliás mechanizmus mellett szól. Régen úgy gondolták, hogy a szív bármilyen kis mozgatása (pl. disztális anasztomózis felvarrásakor CABG során) képes embolizációt okozni és hasonló következménnyel járnak az aortán végzett manipulációk is. Ha ez így lenne, akkor a szíven és az aortán végzett manipulációk minimalizálásával a szívműtétet követő „agyi ködösség” könnyen kiküszöbölhető lenne. A gyakorlat azonban azt mutatja, hogy a manipulációk minimalizálása nem oldja meg az embolizáció problémáját. A non-invazív TCD módszert alkalmazva lehetőség adódott az agyi mikroembolizáció intraoperatív nyomonkövetésére. Ezek a vizsgálatok kimutatták, hogy a szívmotorral végzett nyitott szívműtétek során

nagyszámú mikroembolizáció detektálható (Lee és mtsai, 2003; Bowles és mtsai, 2001; Stroobant és mtsai, 2005). A TCD-vel észlelt nagyszámú embolizáció valószínűleg alulbecsült, mert a TCD az összes embolizációnak csak töredékét detektálja. Részletes szövettani vizsgálatok arra utalnak, hogy az agyat érő embolizációk száma CABG során eltérheti a 15 milliót is (Moody és mtsai, 1990). Vizsgálataink során észleltünk apró gócos kérgi vérzéseket. Mivel ezek mikroembólia következtében szoktak kialakulni, ezek az elváltozások is embóliás szövődményként értékelhetők. Braekken és mtsai (1997) a mi tapasztalatainkkal egyezően leírják, hogy ezek az agykérgi gócos vérzések szívbillenytű műtét után gyakrabban jönnek létre. Kétséget kizáróan azonban nem állítható, hogy embólia következtében jöttek létre az elváltozások, mivel az adott agyterületet ellátó erekben az embólust nem sikerült felfedezni. Stockard és mtsai (1974) sem tudtak kimutatni sem tromboembóliát, sem zsírembóliát. Úgy tűnik, hogy az antikoagulálás szabályainak pontos betartása mellett az embolizáció csak ritkán trombotikus eredetű. Azonban biológiai és nem biológiai anyagok egyaránt okozhatnak embóliát (Babikian és Caplan, 2000). Az a valószínűbb, hogy az embóliaforrást nyitott szívműtét esetén intravénás kanülök, fecskendők vagy a szív-tüdő készülékből elszabadult légbuborékok, a beavatkozás alatt leszakadó szövetdarabkák képviselik. Nyitott szívműtéten átesett majd elhalálozott betegek agyának szövettani vizsgálata során több szerző írt le a kis kapillárisokat és arteriolákat érintő dilatációkat, úgynevezett SCAD-okat (Moody és mtsai, 1990; Challa és mtsai, 1998); az újabb tömegspektrometriás mérések arra utalnak, hogy ezek háttérében is embolizáció áll, amelynek a forrása az oxigenátorból származó alumínium és szilikon szemcsék (Challa és munkatársai, 1998). Az általunk vizsgált betegek közül, akiknél klinikailag embolizációra utaló neurológiai góctünetek megjelenését észlelték, valamennyi a műtétet követően 2-3 nappal alakult ki, így nem valószínű, hogy a szívmotor vagy „sebészeti hiba” lenne az embólia forrása. Ellenben kamrafibrilláció, AMI és poszt-miokardiális infarktus szívizom ruptúra szerepel a dokumentációban.

Külön figyelmet érdemel annak a vizsgálata, hogy amennyiben embolizáció hozza létre az agykárosodást, akkor melyik agyfélteke van nagyobb veszélynek kitéve, azaz hol van az embolizáció predilekciós helye. Stockard és mtsai (1974) az agykárosodást jobb oldali túlsúllyal, míg mások (Berlit és mtsai, 1986; Oder és mtsai, 1991; Kaps és mtsai, 1995; Lee és mtsai, 2003; Weinstein, 2001) bal oldali túlsúllyal észlelték. Ez utóbbi háttérében felvetődött, hogy esetleg az aorta aszcendens

kanulálásából származik. Azonban Stroobant és mtsai (2005) ECC-vel járó műtéteknél nem észleltek oldalbeli különbséget, csak az un. off-pump műtéteknél (ennél műtéti típusnál nem is történik aorta kanulálás), ott is a jobb oldal rovására.

Érdekes módon a legtöbb mikroembolizáció a műtét olyan fázisában észlelhető, amikor a beteg szívmotoron, azaz ECC-n van és semmiféle sebészi manipuláció nem történik. Ezen megfigyelés alapján logikusnak tűnik hogy a szívmotor használatának kiküszöbölésével drámaian csökkenthető az agyi mikroembolizáció gyakorisága is, ezért nagy várakozással tekintettek a szívmotor nélküli, un. off-pump szívűtétek elé. Valóban, a szívmotor nélküli műtétek bevezetésével jelentősen csökkent a mikroembolizáció gyakorisága (Boule és mtsai, 2001; Lee és mtsai, 2003; Stroobant és mtsai, 2005), azonban az agyi történések száma nem csökkent a várt mértékben és az off-pump műtetre került betegek sem mentesek a neurokognitív funkció csökkenésétől. Valószínű tehát, hogy az ECC-től független tényezők is nagy kockázati tényezőként szerepelnek. Ezt az elméletet támogatja az a megfigyelés is, hogy azok a betegek, akiknél posztoperatív neurokognitív funkciócsökkenés észlelhető, nem kapnak kevesebb mikroembolizációt mint akik nem mutatnak kognitív funkció zavart (Stroobant és mtsai, 2005). A kognitív funkciózavar tehát nem embolizációval magyarázható.

1.1.2. Alacsony perfúziós nyomás elmélet

Már az 1960-as években voltak utalások arra, hogy az ECC alatt kialakuló alacsony vérnyomásnak szerepe lehet a KIR szövődmények létrejöttében. Az első célzottan végzett vizsgálatok Stockard és mtsai (1974) nevéhez fűződnek. 75 nyitott szívűtetre kerülő beteget vizsgáltak, különös figyelemmel arra a 15 betegre, akiknél ECC alatt jelentős perfúziósnyomás-esést észleltek. A többcsatornás intraoperatív EEG monitorozás alapján arra a megfigyelésre jutottak, hogy az alacsony perfúziós nyomáshoz kapcsoltan 53 %-ban alakult ki KIR funkciózavar. Ezt jól tükrözte az EEG hosszabb-rövidebb ideig tartó megváltozott hullámmintázata. A hullámmintázat megváltozásának a mértéke és az agykárosodás jól korrelál egymással, miszerint a minél jobban ellapuló elektromos mintázat súlyosbodó kortikális károsodást jelez. Több vizsgálat alapján úgy tűnik, hogy 50 Hgmm-es perfúziós nyomás alatt az EEG nagyon gyakran válik izoelektromossá a hipotermia, a magas perfúziós áramlás és magas parciális oxigénnyomás ellenére (Arfel és Weiss, 1962; Kavan és mtsai, 1959; Juneja és mtsai, 1972). Ezért ECC alatt mindenképpen ajánlatos az artériás középnyomást 50 Hgmm fölött tartani, hogy olyan agyi perfúziót biztosítsunk, amivel

fenn tudjuk tartani legalább a spontán EEG aktivitást. Úgy tűnik, hogy ez az 50 Hgmm nagyon alulbecsült érték. Régebben úgy gondolták, hogy az alacsony vérnyomás nem befolyásolja számottevően az agy vérellátását az autoregulációs folyamatok kompenzáló tevékenysége folytán (Paulson, 2002). Azonban ismert például, hogy hipotóniás egyéneknél (nők esetében 100 Hgmm, férfiak esetében 110 Hgmm alatti szisztolés vérnyomásérték alatt) gyakran észlelhetők pszichés és testi tünetek, mint pl. fáradékonyság, motiváció csökkenés, depresszió, összpontosítási zavar, fejfájás, szédülés, palpitáció, légszomj, nyugtalanság, kognitív funkciókárosodás (Duschek és Schandry, 2007). Egyértelműen még nem igazolt, de az is elképzelhető, hogy az alacsony vérnyomásnak oki szerepe van a neurodegeneratív betegségek, a demencia létrejöttében (Guo és mtsai, 1996; Heijer és mtsai, 2003). Arra ellenben már van bizonyíték, hogy a hipotónia agyi funkciózavart idéz elő (Duschek és mtsai, 2006). Ez azért van, mert a szervezet csak meghatározott vérnyomástartományban képes állandó szinten tartani az agyi perfúziót. Irodalmi adatok szerint ez az autoregulációs tartomány 60 Hgmm-től 150 Hgmm-es artériás középnyomásig terjed (Paulson, 2002). Amennyiben az artériás középnyomás a 60 Hgmm-es érték alá csökken, megnő az oxigénextrakció és amikor kimerül a kompenzáció, irreverzibilis agykárosodás is bekövetkezhet. Újabb vizsgálatok szerint már ez a 60 Hgmm-es középnyomás sem elegendő arra, hogy az agy perfúzióját a normotenziósok agyi perfúziójának szintjén tartsa (Duschek és Schandry, 2004). Tekintettel arra, hogy az esetek döntő többségében hipertóniás betegek kerülnek szívműtétre, esetükben ez a vérnyomáscsökkenés jelentős agyi perfúziós deficithez vezet. A kísérleti adatok alapján az agyi autoreguláció alsó határa 70 Hgmm fölött valószínűsíthető (Larsen és mtsai, 1994; Olsen és mtsai, 1995) és egyre több ellenérv sorakoztatható fel az ellen, hogy az agyi perfúzió 60 Hgmm-es középnyomásig stabil marad (Drummond, 1997). Tufo és mtsai (1970) úgy találták, hogy amennyiben műtét során az artériás középnyomás 60 Hgmm fölött marad, az agykárosodás 27 %-ban fordul elő, ha azonban 40 Hgmm vagy az alatti, akkor drámaian, 78 %-ra emelkedik. Az általunk végzett vizsgálatok arra utalnak, hogy a confláló agyi emolliáció illetve a roncsoló agyvérzéssel járó, vörös lágyulással kísért esetben a károsodás oka általában nem embolizáció, hanem inkább agyi hipoperfúzió mert a) az esetek többségében nem a tipikus helyen (kapszula interna) fordult elő, hanem a kortexben, b) a műtétre kerülő betegek körültekintő antikoaguláns terápiában részesültek. Ezt látszik megerősíteni az

általunk illetve Maruyama és mtsai (1989) által tett megfigyelés is, hogy a boncolások során embóliaforrást egy esetben sem sikerült találni. Valószínűleg a globális agyi iszkémiás nekrosis etiológiája is hasonló, a klinikai adatok alapján elhúzódó ECC idő vagy egyéb okból kialakuló generalizált agyi keringési elégtelenség hozhatta létre. Szintén magyarázatul szolgálhat az ECC alatt az agyban bekövetkező vérkeringés-csökkenés (ideális körülmények között a szisztolés vérnyomás 90 Hgmm körüli) a hídban és kapszula internában talált mikroszkópos lágyulós gócok kialakulására is. ECC során azonban nemcsak az alacsony perfúziós nyomás jelent problémát, hanem a pulzatis áramás hiánya is, amely tovább rontja a képet. Azt a feltételezést, hogy az alacsony perctérfogat-szindróma és alacsony perfúziós nyomás komoly következményekkel járhat, az a tény is alátámasztja, hogy nemcsak izoláltan a KIR károsodásait észlelhetjük, hanem egyéb hipoxiás szervkárosodások (pl. vese, pankreász) is megfigyelhetők egy általánosan jelen levő noxa következtében kialakuló generalizált károsodás részeként.

1.1.3. Reperfúziós elmélet

A Stockard és mtsai (1974) által végzett vizsgálatok alapján a reperfúzió során alkalmazott nyomás és a neurológiai kimenetel jól korrelál egymással. Vizsgálatukban a posztoperatív utánpótlás rámutatott arra is, hogy a KIR funkciózavar és az EEG eltérések nem minden esetben reverzibilisek. Bár az iszkémia képes közvetlenül károsítani a neuronokat (Levy és mtsai, 1975), többek feltételezése szerint az irreverzibilitás hátterében egy no-reflow fenomén állhat (Ames és mtsai, 1968), melynek elindításáért a vaszkuláris mechanizmus felelős, mikor a duzzadt endotél és perivaszkuláris sejtek az intravazális perfúzió jelentős csökkenését idézik elő. A parenhimás fázis csak ezt követően alakul ki.

1.1.4. Egyéb elméletek

Természetesen nemcsak az agyi véráramlás csökkenés mértéke, hanem a véráramlás-csökkenés fennállásának időtartama is számottevő tényező a károsodás kifejlődésében. Tufo és mtsai (1970) szerint a 2 órát meghaladó CABG műtét 2-3-szoros emelkedést mutat a KIR szövődmények tekintetében. Továbbá a pre- és posztoperatív tényezők esetleges befolyásoló szerepével is számolnunk kell. Számos tanulmány vizsgálta az életkor szerepét a KIR szövődmények létrejöttében. Többen úgy vélik, hogy az agykárosodás összefügg a növekvő életkorral és az artériás nyomás csökkenésével, mivel ez utóbbit különösen az idősök tolerálják rosszul. Tufo és mtsai (1970) vizsgálatai szerint a nyitott szívű műtétet járó

agykárosodás 39 év alatt 23 %, azonban 50 év fölött már 69 %. Ez az emelkedett KIR szövődmény arány az 50 év feletti korosztálynál stationer módon észlelhető, függetlenül a műtét időtartamától. Szintén komoly rizikótényezőnek tartják az idős kort amerikai (Grondin és mtsai, 1989), svájci (Zurbrugg és mtsai, 1990) és taiwani (Hou és mtsai, 1992) szívsebészek, azonban az ő vizsgálataikban a kritikus korosztályt a 65 - 70 év fölöttiek jelentik. Úgy gondolják, hogy nő ugyan a műtéti kockázat és a KIR szövődmények száma, de a beteg életkora önmagában nem jelent kontraindikációt. Mullany és mtsai (1987) úgy vélik, hogy idős páciensek esetében is biztonságosan kivitelezhető a revaszkularizációs műtét, de a kombinált koronária + billentyű műtétek után a szövődmények száma és a mortalitás magasabb. Az általunk vizsgált betegcsoport átlagéletkora 60 év alatti volt, ebből adódóan az idős betegek magasabb rizikójára vonatkozóan nem tudunk következtetéseket levonni. Azonban tudván azt, hogy egy műtét kockázatát az alapbetegség (hipertónia, diabétesz mellitusz, stb), a rizikófaktorok, a beteg funkcionális stádiuma, a végzendő műtét típusa, a beteg kora, stb. együttesen adják meg, így az Euroscore rendszert használva már a műtét előtt megbecsülhető adott beteg esetén a beavatkozás kockázata. Az utánvizsgálatok azt bizonyítják, hogy a kockázatban talán a beteg korának van a legnagyobb jelentősége. Emiatt az idősebb betegeket a DE OEC Szívsebészeti Centrumában is kímélik a nagyobb és hosszadalmas invazív beavatkozásoktól, és lehetőség szerint ezeknél a pácienseknél a kisebb kockázatú motor nélküli műtéti megoldást, vagy ha lehetőség van rá, invazív kardiológiai beavatkozást választják. A műtétek típusát tekintve, a kombinált koronária + billentyű műtétek viszonylag alacsony esetszámban voltak képviselve, így eredményeink értékelésekor nem volt módunk rizikóra vonatkozó következtetéseket levonni.

A már említett svájci munkacsoport (Zurbrugg és mtsai, 1990) vizsgálta, hogy a betegek nemi hovatartozása jelent-e rizikófaktor. Mi a vizsgálataink során ilyen jellegű összehasonlítást nem végeztünk. Érdekes módon, sem a szívűtét előtt meglevő szimptomák, sem a preoperatív NYHA nem korrelál az agykárosodás megjelenésével, azonban az emelkedett pulmonális rezisztencia asszociációt mutat a KIR szövődményekkel (Tufo és mtsai, 1970). Szintén nem volt befolyásoló hatása a perfúziós folyadék összetételének, a perfúziós folyadék áramlási sebességének valamint billentyűk esetében a kalcifikáció meglétének vagy hiányának. Azonban nincs kizárva, hogy az anesztézia, keringő farmakonok, az alvásmegvonás vagy

maga a hospitalizáció hatással vannak az agyi keringésre illetve a sejtm metabolizmusra.

Hall és mtsai (1999) azt vizsgálták, hogy van-e olyan élettani paraméter, amellyel már a szívműtét előtt azonosítani lehetne azokat a betegeket, akik fokozott műtéti kockázatnak vannak kitéve neurológiai szempontból. Azt az érdekes megfigyelést tették, hogy azoknál volt gyakori a posztoperatív kognitív funkciózavar, akiknél az agyi perfúzió már alapállapotban csökkenést mutat. Ez azért érdekes, mert sok, egyébként alacsony rizikójúnak minősülő betegnél csökkent volt a kiindulási kortikális perfúzió és ezeknél jelentős további intraoperatív perfúziócsökkenést észleltek. Ezek a betegek a posztoperatív teszteken is rosszabbul teljesítettek. Ennek az lehet a magyarázata, hogy a csökkent agyi perfúzió alapállapotban még kompenzálható, de ezeknél minimális a kortikális rezerv és kicsi a tolerancia a további neurológiai károsodás iránt.

Eredményeink alapján a kiértékelésnél rendkívül fontos lehet ezek nyomomonkövetése (ARDS, AV-blokk, PM-terápia, reanimáció, stb.), hiszen ezek a már hipoxiás károsodáson átesett agy további jelentős állapotromlásához vezetnek (rárakódó, szuperponálódó organikus és funkcionális elváltozások emelkedett enzimaktivitási-értékekkel; 6 táblázat; B:335/96, B:479/96, B:484/96, B:245/966, B:279/96). Úgy tűnik például, hogy a magas vércukor szinttel rendelkező betegek lényegesen rosszabbul tolerálják a relatív agyi hipoxiával járó állapotokat, mint azok, akiknek a vércukor szintje a normál tartományban van (Settergren és mtsai, 1982; Forsman és mtsai, 1990; Lanier, 1991). Fontos lehet, hogy a nyitott szívműtéten átesett betegek májszöveve közvetlenül sokszervi elégtelenség részeként reverzibilisen, irreverzibilisen károsodhat vagy esetleg indirekt módon a központi idegrendszeri károsodás következtében zavart szenvedhet a vegetatív beidegzése is. Mindez megváltoztathatja az endogén inzulin-szenzitivitást is, ami a vércukor-anyagcsere felborulásával járhat. Állatkísérletes vizsgálataim során igazolódott, hogy nyúlban a máj részleges krónikus denervációjával humán II. típusú diabétesz-szerű állapot hozható létre. Ismert továbbá, hogy hiperglikémia esetén az agy oxigén igénye nagyobb és érzékenyebb is a rossz oxigén szaturációra (Lanier, 1991). A normál vércukor szinttel rendelkező betegeknél kialakult agykárosodások döntően vérzéses lágyulások voltak, melyek feltehetően embóliás eredetre vezethetők vissza (Taylor és mtsai, 1980; Pederson és mtsai, 1982; Henrickson és mtsai, 1983). A fentiekben tárgyalt és az egyéb rizikófaktorok megismerését azért tartjuk fontosnak,

mert ismeretükben a szövődmények megelőzhetősége és kezelhetősége hatékonyabb lehet, valamint a műtéti indikációs határok is módosulhatnak.

1.2. Az enzimvizsgálatok szerepe az agykárosodások diagnosztikájában

Több tanulmány rávilágított, hogy az agyat ért trauma során a cerebrospinális folyadékban az aldoláz, LDH, LAP és a kreatin-kináz BB izoenzim (CK-BB) aktivitása szignifikánsan emelkedett (Osuna és mtsai, 1992; Vazquez és mtsai, 1995). Bár a nyitott szívműtétek körülményei, szövődményei és az agyi traumák semmiképpen nem szinonimái egymásnak, az agy szívműtétek során is bizonyos fokig egy fajta traumának van kitéve.

Jelen munkánkban összefüggést kerestünk négy agyspecifikus enzim - az aldoláz, az LDH, a piruvát kináz és a LAP - likvorban mért enzimaktivitás-változása és az agyat ért (makroszkóposan és hisztopatológiailag detektálható és osztályozható) károsodás között. Minden beteg likvora mutatott kisebb-nagyobb fokú enzimaktivitás-emelkedést. Azt figyeltük meg, hogy 2-2 enzimpár, az LDH és a piruvát kináz valamint az aldoláz és a LAP értékek együtt mozognak. Az aldoláz és a LAP aktivitásfokozódás legkifejezettebben diabéteszes és hipertóniás betegekben tűnt ki, mely arra enged következtetni, hogy a magas vérnyomásban szenvedők és a cukorbetegsége kevésbé tolerálják a hipoxiás állapotot. Azonban az enzimaktivitások változásait nem tudtuk korreláltatni egyéb tényezőkkel, mint pl. a műtét típusa, műtéti szövődmények, a műtét időtartama, túlélési idő. Japán szerzők megfigyelése szerint (Muraoka és mtsai, 1986; Maruyama és mtsai, 1989) nyitott szívműtét során a hosszabb ALI és a hosszabb ECC-ben eltöltött idő gyakrabban vezet neurológiai szövődményekhez, és az időtartam szorosan korrelál a neurológiai szövődmények gyakoriságával és azok súlyosságával (Muraoka és mtsai, 1986; Kuroda és mtsai, 1993). A mi enzimvizsgálati eredményeink ezt nem minden esetben látszanak megerősíteni, sőt, érdekes módon rendkívül alacsony LAP aktivitást találtunk az egyetlen és legsúlyosabb organikus agyi elváltozást – leukoencefalomaláciát – mutató esetben (221/96). A négy enzim esetén kapott eredmények valamint az agy makroszkópos és hisztológiai elváltozásai alapján felvetődött az az elképzelés, miszerint a CABG műtétek nagyobb kockázati tényezőt jelentenek, mint a billentyűműtétek. (B:335, B:479/96). Ezt a felvetést japán szerzők is megerősítik (Kuroda és mtsai, 1993). Azonban Tufo és mtsai (1970) vizsgálatai ezt nem

támasztják alá. A már korábban említett szempontok (kor, nem, műtéti idő, stb.) szerint értékelt adatok sokszor erőszakos és kényszeredett összefüggések felállításához vezethetnek. Például a magas LDH- és piruvát enzimaktivitás-értékek a legalacsonyabb LAP- és aldoláz értékekkel párosulnak. (1. és 2. táblázat; B:202/96, 479/96, 201/96).

A tanulmányozott esetek alacsony száma miatt messzemenő következtetéseket semmiképpen sem lehet levonni, mégis a kapott eredményeket a fenti szempontok szerint vizsgálva azt feltételezhetjük, hogy az agyspecifikus enzimek érzékeny jelzői lehetnek az agykárosodás mértékének – és egy reprezentatív (nagy esetszámú, minden tekintetben heterogén) betegcsoportot vizsgálva, megfelelő statisztikai módszerekkel dolgozva az enzim-aktivitási értékek kitűnő prognosztikai jelzői lehetnek a nyitott szívműtéten átesettek vonatkozásában.

1.3. A kórboncolás szerepe a szívműtétek minőség-kontrolljában

Manapság a diagnosztikus képalkotó eljárások gyors fejlődésének korában sokan megkérdőjelezik a boncolás szükségességét a pontos diagnózis felállításában. Azonban a tapasztalat azt mutatja, hogy ahhoz, hogy csökkentsük a nem kívánt szövődményeket, és tanuljunk a korábban rosszul felmért esetekből, részletes információra van szükség a szívműtétet követően a korai posztoperatív időszakban elhalálozott betegekről. Ehhez hozzátartozik a halál okának pontos meghatározása és a perioperatív komplikációk felismerése. Mindkettő teljesíthető boncolással és az azt követő posztmortem vizsgálatokkal. A múltban a kórboncolást széles körben elfogadott standard vizsgálómódszernek tekintették az egészségügyi intézményben bekövetkezett halálesetek elemzésében. Ezzel szemben az utóbbi években a legtöbb országban az ilyen kórboncolások száma drámaian csökkent. Hogy ez a szemléletváltás mennyire tekinthető helyesnek, arra Rastan és mtsai (2005) által szívműtét után elhalálozott betegcsoporton végzett prospektív tanulmány adja meg a választ. Összehasonlítva a klinikai és a boncolási eredményeket, a szerzők arra az eredményre jutottak, hogy a klinikai diagnózisok számos esetben nem állják meg a helyüket és/vagy hiányosak. Az összehalálózást tekintve például a klinikusok az esetek 30 %-ában helytelen kórismét jelölnek meg halálokként. Szervrendszerek szerint vizsgálva, a kardiális és cerebrális halálokat, közvetlenül a műtéti beavatkozásból eredő halálokat és a fatális tüdőembóliát, amennyiben

felismerik a klinikusok, a diagnózis rendszerint a boncolás után is megállja a helyét (85, 86, 97 és 81 %, ebben a sorrendben). Ezzel szemben, ha légzőszervi, hasi történés okozta és a sokszervi elégtelenséget jelölnek meg halálokként, azok csak 54, 65, ill. 66 %-ban kerülnek megerősítésre a kórboncolás során. A kardiális halálokokat tekintve, jó arányban és helyesen ismerik fel az AMI-hoz asszociált halált, ellenben bár jó arányban gondolnak nem AMI-hoz kapcsolt akut szívelégtelenségre mint halálokra, -csak nem a megfelelő betegeknél- az esetek közel felében ez helytelen klinikai diagnózis. A hirtelen szívhalálra pedig 4-szer gyakrabban gondolnak, mint az indokolt, a diagnózis 75 %-ban helytelen. A légzőszervi okok közül 50 %-kal ritkábban gondolnak ARDS-re mint kellene és akkor is az esetek 40%-ában tévesen. A pneumónia gyakoriságát túlbecsülik, közel 3-szorosára és a megjelölt betegeknél 70 %-ban nem kerül boncolással megerősítésre. A durva agyi történéseket (nagyobb stroke, vérzés) jó arányban és helyesen ismerik fel a klinikusok, azonban nem elégszer gondolnak perikardiális tamponádra, halált okozó vérzéses szövődményre, pankreatitiszre és tüdőembóliára, amikor gondolnak rá, akkor legalább helyes a diagnózis. Megdöbbentően magas a klinikailag fel nem ismert posztoperatív komplikációk aránya, 77,8 %. A kisebb méretű tüdőembólia 92 %-ban, mélyvénás trombózis 90 %-ban, veseinfarktus 94 %-ban, lépinfarktus 84 %-ban, kisebb agyvérzés 79 %-ban, bélperforáció 72 %-ban, béliszkémia 62 %-ban, akut pankreatitisz 56 %-ban, míg az artériás embolizáció 53 %-ban marad felismeretlen a boncolásig. Szintén magas a felismeretlen kísérbetegségek aránya (58 %), pl. korábbi mélyvénás trombózis, korábbi tüdőembólia, perifériás okkluzív érbetegség, májcirrózis, krónikus pankreatitisz, jó- és rosszindulatú daganatok, stb. Ezeknek 20 %-ban terápiás konzekvenciája is lett volna a műtéthez kapcsolódóan. A műtéti manipulációhoz kapcsolódóan kialakult szövődmények (szívbillentyű trombózis, szívüregi trombus, perikardiális tamponád, vérzés, billentyű endokarditisz, billentyű műtét utáni jatrogén jobb koronária szájadék szűkület, stb.) 18 %-ban nem kerülnek felismerésre.

A fentiek alapján jól látható, hogy a klinikai diagnosztika még a leg gondosabb odafigyelés ellenére is elég pontatlan. Első ránézésre ezek a számok magasnak tűnhetnek, de ennek a magyarázata az lehet, hogy a klinikusok általában a problémás esetek szekcióját kérik, mivel a boncolástól várják az új információkat ill. az eset pontos mibenlétének tisztázását. Az a tény sem elhanyagolható, hogy a klinikusok és a patológusok eltérő szemlélettel közelítik meg az alapbetegséget,

annak szövődményeit, ill. különbség van a halál közvetlen okának megjelölésében is. Az orvosi ellátás minőségének javítása, valamint a megfelelő külső és belső minőségbiztosítás csak a klinikai diagnózisokra nem alapozható. Különösen igaz ez a műtétes szakmákra. A különböző pontrendszerek és rizikóbecslések, amelyek a műtétek eredményeinek jobb összehasonlíthatósága érdekében lettek kialakítva, viszont pontos információkat igényelnek. Ez utóbbi pedig kórboncolás nélkül elképzelhetetlen.

KONKLÚZIÓ I.

Nyitott szívműtétek során az agykárosodások hátterében levő etiológiát vizsgálva azt mondhatjuk, hogy az agy szövettani vizsgálatával talált elváltozásai generalizált hipoxiás állapot, embolizáció, vagy a kettő kombinációjának következtében egyaránt kialakulhattak. A szövődmények incidenciájának és számának csökkentése szempontjából szükséges lenne az ECC-ben eltöltött idő csökkentése, illetve a megfelelő vérnyomás és agyi keringés biztosítása a beavatkozás teljes időtartama alatt és hogy pontosan meghatározzuk és kiküszöböljük az embóliaforrásokat. A lehetséges rizikófaktorokat és azok morbiditás, mortalitás fokozó hatásait tekintve további vizsgálatok szükségesek, hogy már az operáció előtt felismerhessük a kockázatnak kitett betegeket. Mivel a műtétek során bizonyos kockázati tényezők nem elháríthatók, vannak próbálkozások a KIR farmakológiai protekciójával mint pl. az instenon vagy Nycomed® perioperatív adásával. Ez a szer Chernov és mtsai (2006) vizsgálatai szerint CABG során képes kivédeni az agyi perfúzió csökkenését és a következményes neurokognitív funkciózavar kialakulását. A kedvező hatásprofil azzal magyarázható, hogy a szer komponensei (ethamivan, hexobendin és ethophyllin) stimulálják a légző és vazomotor központot, aktiválják a formáció retikuláriszt és a limbikus rendszert, stimulálják az anaerób glikolízist, javítják a cerebrális és miokardiális sejtek metabolizmusát, a szív kontraktilitását, ami jobb agyi keringéshez vezet (Saletu és Grunberger, 1980).

2. Jehova Tanúin végzett nyitott szívűműtétek tapasztalatai ill. a beavatkozók kapcsán felmerűlő etikai és jogi kérdések

A homológ transzfűzió jól ismert veszélyeinek ismeretében a műtètes szakmákban egyre gyakrabban alkalmaznak autológ transzfűziót (Frey és Messmer, 1996). Autológ transzfűzióra nem minden körűlmények között van lehetőség és bizonyos patofiziológiai állapotokban nem is alkalmazható. Szintén speciális problémát jelent a Jehova Tanúinak szívsebészeti ellátása, akik mindennemű vért és vérkészítményt – beleértve az autológ transzfűziót is – elutasítanak. Érthető tehát hogy megnőtt az érdeklődés a vér nélküli műtėti technikák iránt. A gondos sebészeti technika, a fokozott gondossággal végzett vérzésekcsillapítás, az aprotinin alkalmazásának lehetősége, a feltöltő folyadék csökkentése, a véralvadási faktorok fokozottabb védelmével megnőtt a vér nélküli műtétek biztonságossága. 1988-ban a *Watchtower Society* létrehozott egy belső osztályt, az un. *Hospital Information Services*-t, amely olyan orvosokat, sebészeket magába tömörítő Kórházi Összekötő Bizottságokat hozott létre (*Hospital Liaison Committees*), akik a Jehova Tanúi betegek orvosi ellátását végzik. A világon 2003-ban kb. 200 kórház hirdetett ilyen vérnélküli programot, és 2006-ban kb. 1535 Kórházi Összekötő Bizottság végez koordináló tevékenységet. Tudósok ezrei bújják az újonnan megjelenő szakmai folyóiratokat újabbnál újabb vérnélküli sebészeti alkalmazható módszerek után kutatva. Mivel világszerte egyre nagyobb számban hajtanak végre műtéteket, köztűk nyitott szívűműtéteket, vér illetve vérkészítmény adása nélkül (Chikada és mtsai, 1996), a nagyobb tapasztalat miatt a Jehova Tanúinak sebészeti ellátása is egyre nagyobb biztonsággal vállalható. Különösen fontos szerep hárul az aneszteziológusra, akinek kulcsszerepe van abban, hogy az illetékes vallási képviselűvel együtt a vérnélküli sebészet legfrissebb kutatási eredményeit szem elűtt tartva kiválasztanak a leoptimálisabb kezelési módot. Ez reálisnak tűnik, hiszen már vannak elérhető, alkalmazható módszerek, készítmények, mint pl. a cell-saver technika, PolyHeme, Hemopure, eritropoetin, aprotinin. A DE OEC Szívsebészeti Centrumában a vizsgált periódusban 24 Jehova Tanúi betegen végeztek szívűműtétet. A tapasztalatok azt mutatják, hogy az orvostudomány minden törekvése ellenére, beleértve a gondos sebészeti technika, a vérzést megelőző aprotinin és a vérképzést serkentő eritropoetin alkalmazását, a vér nélküli szívűműtétek csak abban az esetben végezhetők el viszonylag biztonságosan, amennyiben az operációt

megelőzően a beteg testsúlya meghaladja a 20 kg-ot, a Hgb 100 g/l fölött van, a Htc 35 % fölötti, és a beteg kórelőzményében nem szerepel fokozott vérzési hajlam, máj- és vesebetegség, vér- és vérképzőszervi betegség, illetve sokszervi megbetegedés. A nemzetközi megfigyelésekhez hasonlóan, az általunk készített tanulmány is azt találta, hogy a perioperatív időszakot vizsgálva, a hemostátusz értékek ECC során a legalacsonyabbak. Htc esetén ez az érték nem lehet alacsonyabb mint 15 %, mivel ez alatt a Htc érték alatt már nem biztosítható a kevert vénás vér 50 % feletti oxigenizációja a perfúzió ideje alatt (Szécsi és mtsai 1989a és 1989b). Összességében tehát megállapítható, hogy a Jehova Tanúi betegek szívsebészeti kezelése a „rutin eljárástól” eltérő néhány speciális módszer alkalmazásával viszonylag biztonságosan elvégezhető, még komoly műtéti kockázatot jelentő szívsebészeti beavatkozások esetén is. Ezek az eredmények alátámasztják a Cooley és mtsai (1964), valamint Ott és Cooley (1977) eredményeit. Stamou és mtsai (2006) a 1990-2004 közötti időszakban nyitott szívműtétre kerülő Jehova Tanúi és nem Jehova Tanúi betegek perioperatív kimenetelét vizsgálva azt is kimutatta, hogy a Jehova Tanúi betegcsoportban a betegellátás minősége nem szenved semmilyen hátrányt. Nem gyakoribb a stroke, az AMI, a pitvarfibrilláció, az elhúzóódó lélegeztetés, az akut veseelégtelenség sem a vérzés miatt végzett re-exploráció. Multivariancia analízisük arra is rámutatott, hogy a műtéti halálozás valamint az intenzív ápolási idő is kontrollcsoportéhoz hasonló. Egyre nő azon közlemények száma is, amelyek sikeres, szintén nagy vérigényű de transzfúzió nélkül elvégzett műtétekről számolnak be, például major traumák (Varela JE és mtsai 2003 J Trauma), urológiai műtétek (Roen és Velcek, 1972), csípőprotézis beültetés (Nelson és mtsai, 1990), idegsebészeti műtétek (Suess és mtsai, 2001) és májtranszplantáció esetén (Jabbour és mtsai, 2004).

Ideális esetben a beavatkozás vér, vagy vérkészítmény adása nélkül sikeresen végrehajtható. Azonban ha mégis úgy alakul a beteg állapota, hogy vér vagy vérkészítmény adása nem mellőzhető, akkor a beteg gyógyítása külön orvostikai és lelkiismereti problémát jelent a kezelőorvosoknak. El kell ugyanis fogadnunk a betegek abba vetett hitét, hogy a vérkészítmények elfogadása megfosztja őket a halhatatlanságtól. Ugyanakkor a beteg által aláírt véradás elutasításáról szóló nyilatkozat nem mentesíti az orvost a rá rótt felelősség alól, jelen esetben az alól, hogy ha bizonyítást nyer, hogy a beteg egészségkárosodását, esetleg halálát az elmulasztott transzfúzió okozta. A gyakorló orvosok számára ez a

szituáció azért jelent különös problémát, mert nem egyértelmű hogy az orvos kötelessége, felelőssége és joga hogyan alkalmazandó az ilyen helyzetekben. Nincs egy elfogadott, mindenki által követendő séma. Ebből adódóan az orvostársadalom is megosztott. Van, aki úgy véli, hogy nekünk orvosoknak nincs jogunk döntéseket hozni a betegünk feje felett, az viszont kötelességünk, hogy a betegnek teljes körű felvilágosítást adjunk arról, hogy bizonyos beavatkozások, mint pl. a vérátömlesztés, el nem végezése milyen kockázatot jelent és milyen következményekkel jár. A beteg kívánságának figyelmen kívül hagyása teljesen etikátlan, az orvosi eskü semmibe vételét jelenti. A betegnek ugyanis joga van visszautasítani bármilyen vizsgálatot vagy kezelést, amennyiben megérti az azok elmaradásából származó következményeket. Ez azt jelenti, hogy nincs morális alapunk arra, hogy lemondjunk a páciensről, még abban az esetben sem, ha a második, harmadik, vagy negyedikként választandó legjobb kezelési módot kell megtalálnunk a számára. A betegnek sincs könnyű dolga, hiszen egy orvoscsoporthoz áll vele szemben és nincs lehetősége arra, hogy olyan alternatív ellátóhelyet keressen, amely tiszteletben tartja az elveit. Arról sem szabad megfeledkezni, hogy néha helytelen de nem feltétlenül elítélhető módon, az orvos „önös érdekeit” tartja szem előtt és a kevesebb munkával járó egyszerűbb megoldást választja, ahelyett hogy egy időigényes, bonyolult, nehezen kivitelezhető, költségesebb és bizonytalan kimenetelű kezelési alternatívát keressen. A bíróságok ügyeit végignézve, voltak olyan esetek, hogy egy Jehova Tanúi vallási közösséghez tartozó beteg visszautasította a vértranszfúziót, amelynek következtében meghalt. Az elhunyt hozzátartozója feljelentést tett a kezelőorvos ellen, de az ügyet a bíróság elutasította. Bár tudomásunk szerint eddig egyetlen olyan bírósági döntés sem született, amely elmarasztalta volna az orvost azért, mert tiszteletben tartotta a Jehova Tanúi vérvisszautasításról szóló deklarációját, a bíróságok is megosztottak a felelősség kérdésében. A Colombiai Alkotmánybíróság szerint pl. ezt a megengedő orvosi viselkedést elsőrendű gyilkosságnak tekinti, mondván, hogy a vallásszabadság nem abszolút, vannak korlátozások. Az olyan vallási elv követése, amely egy ember életével játszik, jogilag nem megengedhető.

A legkiélezettebbek azok a sürgősen vért igénylő, az életet közvetlenül veszélyeztető élethelyzetek, amikor nincs idő a vérnélküli technika alkalmazására, csak az azonnali transzfúzió jelentene megoldást. A Jehova Tanúi ilyenkor is azt szokták kérni a kezelőorvostól, hogy tartsa tiszteletben az ő személyes

meggyőződésüket, vért ne adjanak és a lehető legjobb alternatív kezelési módot alkalmazzák. Azonban gyakran kiskorúak kerülnek ilyen helyzetbe. Ilyenkor megkérdezi az orvos a szülőtől, hogy hagyná-e tudatosan meghalni a gyermekét, ha tudja, hogy a transfúzió megmenthetné. A *Watchtower Society* az ilyen helyzetekre is kész válasszal szolgál, miszerint a szülőnek azt kell válaszolnia, hogy: „Követelném, hogy az orvostudomány tegyen meg minden lehetségeset a gyermekem életének megmentése érdekében, de vért ne adjon.” Ennek az elvnek a következtében sokan haltak meg világszerte transfúzió hiányában. Ha a történelmet nézzük, akkor megállapíthatjuk, hogy vallási okokra visszavezethetően sokan haltak meg; úgy tűnik, hogy ennek ma sincs vége, csak manapság a helyszín a kórházak kórtermei és a bíróságok termei.

A magyar jogrendszer erről a témáról a következő képpen foglal állást:

Az állampolgárok alapvető jogai és kötelességei az Alkotmányban vannak rögzítve (1949. évi XX. Törvény).

Az 54.§. rögzíti, hogy „A Magyar Köztársaságban minden embernek veleszületett joga van az élethez és az emberi méltósághoz, melyektől senkit nem lehet önkényesen megfosztani”.

60.§. „A Magyar Köztársaságban mindenkinek joga van a gondolat, a lelkiismeret és a vallás szabadságára. Ez a jog magában foglalja a vallás vagy más lelkiismereti meggyőződés szabad megválasztását, vagy elfogadását és azt a szabadságot, hogy vallását és meggyőződését mindenki vallásos cselekmények, szertartások végzése útján vagy egyéb módon akár egyénileg, akár másokkal együttesen nyilvánosan, vagy magánkörben nyilváníthassa, gyakorolhassa vagy taníthassa.”

Az 1997. évi CLIV. törvény az egészségügyről 15-23.§-a foglalkozik a betegek önrendelkezéshez való jogával, valamint az ellátás visszautasításának jogával .

15.§. „A beteget megilleti az önrendelkezéshez való jog, ...”

„Az önrendelkezési jog gyakorlása keretében a beteg szabadon dönti el, hogy kíván-e egészségügyi ellátást igénybe venni, illetve annak során mely beavatkozások elvégzésébe egyezik bele, illetve melyeket utasít vissza, ...”

16.§. „A cselekvőképes beteg... megnevezheti azt a cselekvőképes személyt, aki jogosult helyette a beleegyezés, illetve a visszautasítás jogát gyakorolni...”

17.§. „A beteg beavatkozásokba történő beleegyezését vélelmezni kell, ha a beteg egészségi állapota következtében beleegyező nyilatkozat megtételére nem képes és a nyilatkozat beszerzése késsedelemmel járna, a beteg egészségi állapotának súlyos vagy maradandó károsodásához vezetne”

„A beteg beleegyezésére nincs szükség abban az esetben, ha a beteg közvetlen életveszélyben van.”

18.§. „Amennyiben egy invazív beavatkozás során annak kiterjesztése válik szükségessé, csak akkor végezhető el, ha ennek elmaradása súlyos terhet jelentene.”

20.§. „A cselekvőképes beteget megilleti az ellátás visszautasításának joga”...
...„csak közokiratban utasíthat vissza.”

21.§. „Amennyiben a cselekvőképtelen és korlátozottan cselekvőképes beteg esetén az ellátás visszautasítására kerül sor, az egészségügyi szolgáltató keresetet indít a beleegyezés bíróság általi pótlása iránt.”

22.§. „A cselekvőképes személy közokiratban visszautasíthat egyes vizsgálatokat, beavatkozásokat, ...”.

23.§. „A 20.§. (3) bekezdése szerinti beavatkozás megszüntetésére, illetve mellőzésére csak abban az esetben kerülhet sor, ha a beteg erre irányuló akarata világosan és meggyőző módon kideríthető.”

1997. évi CLIV. törvény indokolása az egészségügyről

A 15-19. §.-hoz:

A törvény általános jelleggel biztosítja a betegek számára az önrendelkezés jogát. Az önrendelkezéshez való jog alkotmányos alapokon nyugszik.

Az önrendelkezési jog tartalmát illetően a törvény meghatározza azokat az összetevőket, amelyek e jogot alkotják. Ezek szerint e jog gyakorlása keretében a beteg jogosult eldönteni, hogy kíván-e egészségügyi ellátást igénybe venni, és az ellátás során mely beavatkozások elvégzéséhez járul hozzá, illetve melyeket utasít vissza.

Az önrendelkezési jog érvényesülésének legfontosabb biztosítója, hogy ahhoz a beteg kényszertől és fenyegetéstől mentes, megfelelő tájékoztatáson alapuló beleegyezést adjon.

Fontos garanciális szabály, hogy az önrendelkezési jog alapján a beteg a beavatkozás elvégzéséhez való hozzájárulást visszavonhatja.

A törvény teljes körűen meghatározza azokat az eseteket, amelyek fennállása esetén a beteg beavatkozásba beleegyező nyilatkozatától el lehet tekinteni.

A törvény kiemelten kezeli invazív beavatkozás esetén azt a helyzetet, amikor a beavatkozás megkezdése előtt nem látható körülmény időközbeni felmerülése miatt a beavatkozás kiterjesztése válik szükségessé. Ebben az esetben a kiterjesztett beavatkozásra is - ide értendő a vérátömlesztés is - csak a beleegyező nyilatkozat megléte esetén kerülhet sor.

A 20-22. §.-hoz:

A törvény a cselekvőképes beteg számára biztosítja az ellátás visszautasításának jogát. Abban az esetben ha az ellátás elmaradása esetén súlyos vagy maradandó károsodás következne be, a beteg az ellátást csak nyilatkozatban utasíthatja vissza.

A cselekvőképtelen vagy korlátozottan cselekvőképes beteg önrendelkezési jogát törvényes képviselője vagy az általa erre feljogosított személy gyakorolja.

Amennyiben viszont az erre feljogosított személy az ellátást úgy utasítja vissza, hogy az a beteg egészségi állapotát hátrányosan befolyásolja, a törvény hatósági (gyámhatóság, bíróság) eljárásokat iktat be a rendeltetésszerű joggyakorlás elősegítésére.

A törvény cselekvőképes személy számára biztosítja azt a jogot, hogy esetleges cselekvőképtelensége esetére egyes beavatkozásokat megtilthasson.

A 23.§.-hoz:

Amennyiben a beteg valamilyen beavatkozást visszautasít, nem szabad őt semmilyen eszközzel sem kényszeríteni arra, hogy döntését megváltoztassa, és további ellátása során nem alkalmazható vele szemben semmilyen hátrányos megkülönböztetés.

Összegezve: A cselekvőképes beteg kényszerszertől és fenyegetéstől mentes megfelelő tájékoztatás után jogos eldönteni, hogy kíván-e egészségügyi ellátást igénybe venni, és az ellátás során mely beavatkozások elvégzéséhez járul hozzá, ill. melyeket utasít vissza. Abban az esetben, ha az ellátás elmaradása miatt súlyos károsodás, esetleg halál következne be, a beteg az ellátást csak nyilatkozatban utasíthatja vissza.

A cselekvőképtelen vagy korlátozottan cselekvőképes beteg önrendelkezési jogát törvényes képviselője vagy az általa erre feljogosított személy gyakorolja. Amennyiben az erre feljogosított személy az ellátást úgy utasítja vissza, hogy az a cselekvőképtelen vagy korlátozottan cselekvőképes beteg egészségi állapotát hátrányosan befolyásolja, a törvény hatósági eljárásokat iktat be, és bíróság útján azonnal pótolhatja az elmaradt beleegyezést. Ezen a ponton jelenik meg az egészségügyi ellátó erkölcsi, etikai felelőssége, hogy mikor és mi módon fordul a törvény a hatósági eljárás irányába, a bíróság felé.

Tisztában kell lenni azzal, hogy a vérnélküli műtét kifejezés nem jelenti azt, hogy a vérkomponensek sem kerülnek alkalmazásra a műtétek során. A *Watchtower Society* szerint vér és bizonyos vérkészítmények adása tiltott, míg más szintén vérből előállított készítmény adása engedélyezett (Suess és mtsai, 2001). Ez további problémákat vethet fel. Érdeemes pl. azon elgondolkozni, hogy a *Watchtower Society* honnan veszi a Biblia alapú engedélyezést ezen vérfrakciók illetve vérből előállított készítmények használatára, hiszen a Bibliában sehol sem találhatunk azok megengedésére való állításokat vagy utalásokat. A *Watchtower Society*-nél az a tanítás van jelenleg érvényben, hogy csak azok a vérkomponensek engedélyezettek, amelyek egyébként is képesek átjutni a placentáris barrieren terhesség alatt. Ezeket a felekezet tagjai is nyugodt szívvel elfogadhatják, mivel Jehova Isten is hagyja, hogy ezek a vér komponensek az anyából a gyermekbe átjuthassanak. Isten pedig nem vétene a saját törvénye ellen. Ez logikusnak tűnik, azonban a tanítás értelmezése és alkalmazása a mai világban már nem teljesen állja meg a helyét, hiszen az orvostudomány számos bizonyítékkal alátámasztotta, hogy praktikusán minden vérkomponens átjut a placentáris barrieren (Walknowska és mtsai, (1969); Simpson és Elias, 1993, 1994; Lo, 1996)

Megkérdőjelezhető továbbá, hogy tényleg csak kis frakciójú vérkomponensek engedélyezettek-e a *Watchtower Society* által. Ugyanis az albumin, amely engedélyezett, 2,2 %-át teszi ki a térfogatnak, míg a tiltott fvs és thr frakció 1,0 ill. 0,17 %-át. Sőt, a hemoglobin, amely szintén engedélyezett, 14,8 %-a a térfogatnak. További ellentmondás fedezhető fel a haemofíliások kezelését végiggondolva is. A *Watchtower Society* nem engedélyezi a híveknek még a saját vérkészítmények lefagyasztását sem, ugyanakkor a hemofíliások kezelésében

használatos készítmények előállításához szükséges masszív mennyiségű vér gyűjtése és fagyasztása engedélyezett. Ezt a problémát a rekombináns technikával előállított véralvadási faktorok tűnnek áthidalni, azonban a költségtényező jelentős limitációt jelent. Az ellentmondások feloldásának az lenne egy egyszerű módja, hogy ha Biblia „ne egyél vért” kifejezését szigorúan szó szerint értelmeznék és nem átvitt értelemben alkalmaznák. Ezáltal a vértranszfúzió elfogadhatóvá válna. Az orvosok ugyanis a vérkészítményeket nem parenterális táplálási céllal adják, hanem kimondottan csak a hiányzó komponenseket pótolják. Ez rendszerint vvt koncentrátumot jelent a megfelelő oxigéntranszport biztosításához.

Nemcsak az átlagpopuláció, de még a Jehova Tanúi tagok körében sem teljes az egyetértés a vérhez és vérkészítményekhez való viszonyulás tekintetében. Egyre több támadás éri a *Watchtower Society-t* (*Associated Jehovah's Witnesses for Reform on Blood*), hogy meg kellene változtatni a vérefogadásra vonatkozó tanításokat. 1982-ben egy a Dr. Larry J. Findley és Paul M. Redstone (http://en.wikipedia.org/wiki/Jehovah's_Witnesses_and_blood) által készített felmérés alapján kiderült, hogy a hívek 12 %-a hajlandó lenne transzfúziót elfogadni a doktori tanítások ellenére. A hitközösség mostohán bánik a szabályaikat nem tisztelőkkal, például ha egy tagot kizártak egy korábban tiltott, de jelenleg engedélyezett vérkészítmény elfogadása miatt, akkor a tag nem kerül automatikusan visszafogadásra. A legbonyolultabb helyzeteket a Jehova Tanúi gyermekeinek orvosi ellátása teremti. Az Egyesült Államokban sok gyakorló orvos egyetért abban, hogy igenis meg kell keresni az összes lehetséges vér-mentes alternatívát amennyiben azt a gyermek törvényes képviselője kéri. Azonban néhány államban a törvény előírja, hogy kiskorúaknál vért alkalmazzon a kezelés során, amennyiben szakmailag úgy ítéli meg, hogy az szükséges az azonnali halál vagy súlyos tartós egészségkárosodás elkerüléséhez.

KONKLÚZIÓ II.

A modern orvostudománynak köszönhetően, bizonyos kritériumok betartása mellett gyakorlatilag bármilyen műtéti beavatkozás, így a nyitott szív-műtétek is biztonságosan végezhetők vér, illetve vérkészítmények adása nélkül. Ez lehetőséget nyit a Jehova Tanúi vallási közösséghez tartozó betegeknek arra, hogy

rajtuk is megfelelő műtéti beavatkozást végezzen el a sebész. A Magyar Köztársaság Alkotmánya és az 1997. évi CLIV. törvény az egészségügyről rögzíti a betegek önrendelkezési jogát, ami lehetőséget ad a Jehova Tanúi közösség tagjai számára, hogy kezelésük során a vér és vérkészítmények elfogadását elutasíthassák. Jogrendszerünk szabályozza ezen speciális esetekben az egészségügyi személyzet működését és egyúttal óvja is őket a büntetőjogi felelősségükben. Emellett jogorvoslat keretében védelmet nyújt a cselekvőképtelen és korlátozottan cselekvőképes pácienseknek az egészség védelméhez való alkotmányos jog gyakorlásában.

NO BLOOD TRANSFUSION !	
As a God-fearing Christian and a believer of Jehovah's word, the Bible, I hereby demand that blood, in any way, shape or form, is NOT to be fed into my body; however, blood substitutes may be used in case of extreme loss of blood.	
'YOU MUST NOT EAT THE BLOOD OF ANY SORT OF FLESH' LEVITICUS 17:14 NW	
Signature	
Witness	(Over)

ÖSSZEFOGLALÁS

Az értekezésben a DEOEC Szívsebészeti Klinikáján nyitott szívműtéten átesett, majd elhalálozott betegek vizsgálatát végeztem, különös tekintettel a szövődményként fellépő szervi károsodásokra – elsősorban a központi idegrendszeri (KIR) szövődményekre. A témán belül külön fejezetet kapott a Jehova tanúi betegeken végzett beavatkozások, illetve azok jogi és etikai problémái.

Vizsgálataim során feltérképeztem a makroszkópos és mikroszkópos eltérésekkel járó KIR károsodásokat ECC-vel járó nyitott szívműtétek kapcsán. A klinikai kórlefolyás és a bonclelet ismeretében kerestem azokat az okokat, amelyek hozzájárultak az agykárosodások létrejöttéhez. Négy agyspecifikus enzim – az aldoláz, az LDH, a PK és a LAP – közül melyek aktivitása változik meg a likvorban a műtét során szenvedett agykárosodások következtében? Van-e összefüggés az agykárosodás típusa és mértéke, valamint az enzimaktivitás –változás között? Végezhető-e nyitott szívműtét biztonságosan Jehova tanúi betegeken anélkül, hogy vallási meggyőződésük, elveik és jogaik megsérülnének? Tanulmányoztam, hogy a Magyar Köztársaság Alkotmánya és a magyar törvények hogyan foglalnak állást a Jehova tanúinak „vérnélküli” gyógyításával kapcsolatban.

A nyitott szívműtéten átesett betegek postmortem vizsgálatával az alábbi megfigyeléseket tettük: Szívműtét kapcsán diffúz és gócos agykárosodás egyaránt kialakulhat, mely manifesztálódhat mind vérzés, mind lágyulás formájában. Az agykárosodások hátterében multifaktoriális ok valószínűsíthető, de az elváltozások döntően generalizált hypoxiás állapot, embolisatio, vagy a kettő kombinációjának következtében alakul ki. A diffúz agykárosodás hátterében alacsony agyi perfúziós nyomás valószínűsíthető, míg a gócos eltéréseket embolizáció okozza. Az érbetegség az agyállomány fehér lágyulását, míg a billentyű betegségek inkább a vérzéses embóliás, az agykéregben jelenlévő elváltozásokat okozzák. A cukorbetegség, a magas vérnyomás, valamint az időskor – különösen ezek együttes előfordulása - magas kockázati tényezőként szerepel. Különös problémát jelent a Jehova tanúinak szívsebészeti ellátása, hiszen mindennemű vér és vérkészítmény befogadását – beleértve az autológ transzfúziót is – elutasítanak. A Jehova Tanúi betegek szívsebészeti kezelése is viszonylag biztonságosan elvégezhető a „rutin eljárástól” eltérő néhány speciális módszer alkalmazásával és a magyar jogrendszer kellő alapossággal foglal állást ebben a kérdésben.

SUMMARY

The dissertation gives an account of the investigation into cases when patients having undergone open heart surgery at the Department of Cardiac Surgery of UD MHSC died. Special attention was paid to complications affecting the central nervous system (CNS) in the first place. A separate chapter was devoted to interventions performed in the case of Jehovah's Witnesses, and also the legal and ethical problems of such operations.

In my study, I have surveyed the damage to the CNS accompanied with macroscopic and microscopic changes during open heart surgery supported by ECC. In the knowledge of the clinical course of the disease and findings of autopsy I looked for the causes of brain damage. I studied which of the four brain-specific enzymes (aldolase, LDH, PK and LAP) shows activity changes in the CSF due to brain damage suffered during the operation. Is there any relationship between the type and extent of brain damage and the changes in enzyme activity? Can open heart operations be safely performed in Jehovah's Witnesses without the violation of their religious beliefs, principles and rights? I studied what the constitution and laws of the Republic of Hungary say about the "bloodless" treatment given to Jehovah's Witnesses.

The postmortem examination of patients having undergone open heart surgery enabled us to observe the following: Both diffuse and focal brain damage may emerge in association with heart surgery. This can appear both as haemorrhage and emollition. Multifactorial causes are likely to be in the background of brain damage, but the changes basically result from generalised hypoxia, embolisation or the combination of the two. Low cerebral perfusion pressure and embolisation are blamed for diffuse brain damage and focal changes, respectively. Vascular disease causes the emollition of cerebral white matter, while valvular diseases may result in embolic changes of the cerebral cortex. Diabetes, hypertension and old age – and especially their combination – present a high factor of risk. Surgical treatment of Jehovah's Witnesses poses a special problem, since they refuse any blood and blood product, including autologous transfusion. However, the cardiac surgical intervention of Jehovah's Witnesses can be safely performed by using a few special techniques developed based on the 'routine protocol'. The Hungarian Constitution and laws strictly outline the standard operating protocols in these cases.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Először is Dr.Vaszily Miklós főorvos Úrnak mondok köszönetet, aki kitalálta 1985. év elején, hogy nézzük meg „mi történik a nyitott szívűtét után elhaltak agyában”?

Köszönöm Prof.Dr.Buris Lászlónak és Prof.Dr.Péterffy Árpádnak, hogy támogattak abban, hogy minél több ismeretet szerezhsek a nyitott szívűtétéken átesettekkel kapcsolatban.

Köszönöm Dr.Varga Mihálynak, előző főnökömnek, - akivel együtt végeztük a munkámban is írt reperfúziós elmélettel kapcsolatos vizsgálatainkat - baráti támogatását törekvéseimben, munkámban.

Nem tudom kellőképpen megköszönni Dr.Barta Judit hathatós segítségét az értekezés összeállításában, megszerkesztésében. Nélküle sokkal nehezebb lett volna a munkám elkészítése.

Köszönöm Dr.Sarkadi Lászlónak – a mindig nyugodt, megfontolt és igen alapos munkatársamnak – a sok, önzetlen segítségét.

Köszönettel tartozom Dr.Szokol Judit és Dr.Gergely Péter munkatársaimnak, akik szintén segítettek részben az értekezés megszerkesztésében és jelentős részt vállaltak az elhaltak vizsgálatában, boncolásában is.

Köszönöm Dr. Horváth Gézának a szakmaközi együttműködést és a részletes, szívsebészeti technikákkal kapcsolatos információkat.

Köszönet illeti Édesapámat, Dr.Herczeg László ny. osztályvezető főorvost, c. egyetemi docenst, aki - különösen fiatalabb koromban - egyengette utamat a medicina rögzös útján.

Végül, de nem utolsó sorban köszönet illeti minden munkatársamat, akik valamilyen módon segítettek a munkámban, illetve a nehéz időszakokban levették a terhet a vállamról és a munkámban közvetlenül segítségemre lévő kollégáimról.

IRODALOMJEGYZÉK

- Ames A., Wright R.L., Kowada M., Thurston J.M., Majno G. (1968) Cerebral ischemia. II. The no-reflow phenomenon. *Am. J. Pathol.* 52: 437-53.
- Arfel G., Weiss J. (1962) The electroencephalogram and deep hypothermia. *Ann. Chir. Thorac. Cardiovasc.* 1: 666-74.
- Babikian V.L., Caplan L.R. (2000) Brain embolism is a dynamic process with variable characteristics. *Neurology.* 54: 797-801.
- Berlit P., Eckstein H., Krause K.H. (1986) Prognosis of cardiogenic cerebral embolism. *Fortschr. Neurol. Psychiatr.* 54: 205-15.
- Bowles B.J., Lee J.D., Dang C.R., Taoka S.N., Johnson E.W., Lau E.M., Nekomoto K. (2001) Coronary artery bypass performed without the use of cardiopulmonary bypass is associated with reduced cerebral microemboli and improved clinical results. *Chest.* 119: 25-30.
- Braekken S.K., Russell D., Brucher R., Abdelnoor M., Svennevig J.L. (1997) Cerebral microembolic signals during cardiopulmonary bypass surgery. Frequency, time of occurrence, and association with patient and surgical characteristics. *Stroke.* 28: 1988-92.
- Cardenas J.M., Dyson R.D. (1973) Bovine pyruvate kinases. II. Purification of the liver isozyme and its hybridization with skeletal muscle pyruvate kinase. *J. Biol. Chem.* 248: 6938-44.
- Challa V.R., Lovell M.A., Moody D.M., Brown W.R., Reboussin D.M., Markesbery W.R. (1998) Laser microprobe mass spectrometric study of aluminum and silicon in brain emboli related to cardiac surgery. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 57: 140-7.

- Chernov V.I., Efimova N.Y., Efimova I.Y., Akhmedov S.D., Lishmanov Y.B. (2006) Short-term and long-term cognitive function and cerebral perfusion in off-pump and on-pump coronary artery bypass patients. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 29: 74-81.
- Chikada M., Furuse A., Kotsuka Y., Yagyu K. (1996) Open-heart surgery in Jehovah's Witness patients. *Cardiovasc. Surg.* 4: 311-4.
- Cooley D.A., Crawford E.S., Howell J.F., Beall A.C. Jr.(1964) Open heart surgery in Jehovah's Witnesses. *Am. J. Cardiol.* 13: 779-81.
- Danpure C.J. (1984) Lactate dehydrogenase and cell injury. *Cell. Biochem. Funct.* 2: 144-8.
- Deutsch G., Mountz J.M., Katholi C.R., Liu H.G., Harrell L.E. (1997) Regional stability of cerebral blood flow measured by repeated technetium-99m-HMPAO SPECT: implications for the study of state-dependent change. *J. Nucl. Med.* 38: 6-13.
- Drummond J.C. (1997) The lower limit of autoregulation: time to revise our thinking? *Anesthesiology.* 86: 1431-3.
- Duschek S., Meinhardt J., Schandry R. (2006) Reduced cortical activity due to chronic low blood pressure: an EEG study. *Biol. Psychol.* 72: 241-50.
- Duschek S., Schandry R. (2004) Cognitive performance and cerebral blood flow in essential hypotension. *Psychophysiology.* 41: 905-13.
- Duschek S. Schandry R. (2007) A motiváció és az agyi teljesítmény csökkenése krónikus hypotóniában. *Orvostovábbképző szemle.* 2: 39-45.
- Forsman M., Tubylewicz Olsnes B., Semb G., Steen G (1990) Effects of Nimodipine on Cerebral Blood Flow and Neuropsychological Outcome After Cardiac Surgery *British Journal of Anaesthesia.* 65: 514-20.

- Frey L., Messmer K. (1996) Transfusion therapy. *Curr. Opinion Anesthesiol.* 9: 183-7.
- Gibson A.M., Biggins J.A., Lauffart B., Mantle D., McDermott J.R. (1991) Human brain leucyl aminopeptidase: isolation, characterization and specificity against some neuropeptides. *Neuropeptides.* 19: 163-8.
- Grondin C.M., Thornton J.C., Engle J.C., Schreiber H., Cross F.S. (1989) Cardiac surgery in septuagenarians: is there a difference in mortality and morbidity? *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 98: 908-14.
- Guo Z., Viitanen M., Fratiglioni L., Winblad B. (1996) Low blood pressure and dementia in elderly people: the Kungsholmen project. *BMJ.* 312: 805-8.
- Hall R.A., Fordyce D.J., Lee M.E., Eisenberg B., Lee R.F., Holmes J.H. 4th, Campbell W.G. (1999) Brain SPECT imaging and neuropsychological testing in coronary artery bypass patients: single photon emission computed tomography. *Ann. Thorac. Surg.* 68: 2082-8.
- Heijer T., Skoog I., Oudkerk M., de Leeuw F.E., de Groot J.C., Hofman A., Breteler M.M. (2003) Association between blood pressure levels over time and brain atrophy in the elderly. *Neurobiol. Aging.* 24: 307-13.
- Henrickson L., Hjelms E., Lindeburgh T. (1983) Brain hyperperfusion during cardiac operations. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 86: 202-8.
- Hou S.H., Chu S.H., Hung C.R., Tsai C.H., Lin F.Y., Wang S.S., (1992) Open heart surgery in geriatric patients. *J. Formos. Med. Assoc.* 91: 1088-95.
- Jabbour N., Gagandeep S., Mateo R., Sher L., Strum E., Donovan J., Kahn J., Peyre C.G., Henderson R., Fong T.L., Selby R., Genyk Y. (2004) Live donor liver transplantation without blood products: strategies developed for Jehovah's Witnesses offer broad application. *Ann. Surg.* 240: 350-7.

Juneja I., Flynn R.E., Berger R.L. (1972) The arterial pH, pCO₂ and the electroencephalogram during open heart surgery. *Acta. Neurol. Scand.* 48: 169-75.

Kaps M., Seidel G., Berg J. (1995) Is there a hemispheric side preference of cardiac valvular emboli? *Ultrasound Med. Biol.* 21: 753-6.

Kavan E.M., Brechner V.L., Walter R.D., Maloney J.V. (1959) Electroencephalographic patterns during intracardiac surgery using cardiopulmonary bypass; a comparison of two anesthetic agents. *AMA Arch. Surg.* 78: 151-6.

Knipp S.C., Matatko N., Wilhelm H., Schlamann M., Massoudy P., Forsting M., Diener H.C., Jakob H. (2004) Evaluation of brain injury after coronary artery bypass grafting. A prospective study using neuropsychological assessment and diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 25: 791-800.

Koefoed B.G., Gullov A.L., Petersen P. (1995) Cerebral complications of surgery using cardiopulmonary bypass. *Ugeskr. Laeger.* 157: 728-34.

Kuroda Y., Uchimoto R., Kaieda R., Shinkura R., Shinohara K., Miyamoto S., Oshita S., Takeshita H. (1993) Central nervous system complications after cardiac surgery: a comparison between coronary artery bypass grafting and valve surgery. *Anesth. Analg.* 76: 222-7.

Lanier W.L. (1991) Glucose Management During Cardiopulmonary Bypass: Cardiovascular and Neurologic Implications. *Anesth. Analg.* 72: 423-27.

Larsen F.S., Olsen K.S., Hansen B.A., Paulson O.B., Knudsen G.M. (1994) Transcranial Doppler is valid for determination of the lower limit of cerebral blood flow autoregulation. *Stroke.* 25: 1985-8.

- Laursen H., Bodker A., Andersen K., Waaben J., Husum B. (1986) Brain edema and blood-brain barrier permeability in pulsatile and non-pulsatile cardiopulmonary bypass. *Scand. J. Thor. Cardiovasc.* 20: 161-6.
- Lebherz H.G., Rutter W.J. (1969) Distribution of fructose diphosphate aldolase variants in biological systems. *Biochemistry.* 8: 109-21.
- Lee J.D., Lee S.J., Tsushima W.T., Yamauchi H., Lau W.T., Popper J., Stein A., Johnson D., Lee D., Petrovitch H., Dang C.R. (2003) Benefits of off-pump bypass on neurologic and clinical morbidity: a prospective randomized trial. *Ann. Thorac. Surg.* 76: 18-25.
- Levy D.E., Brierley J.B., Silverman D.G., Plum F. (1975) Brief hypoxia-ischemia initially damages cerebral. neurons. *Arch. Neurol.* 32: 450-6.
- Limet R. (2006) The beginnings of cardiac surgery *Rev. Med. Liege.* 61: 812-9.
- Lo Y.M.(1996) Application of PCR for fetal cell detection. *Early. Hum. Dev.* 47: S73-7.
- Maruyama M., Kuriyama Y., Sawada T., Yamaguchi T., Fujita T., Omae T. (1989) Brain damage after open heart surgery in patients with acute cardioembolic stroke. *Stroke.* 20: 1305-10.
- Moody D.M., Bell M.A., Challa V.R., Johnston W.E., Prough D.S. (1990) Brain microemboli during cardiac surgery or aortography. *Ann. Neurol.* 28: 477-86.
- Mullany C.I., Clarebrough J.K. White A.L., Wilson A.C., (1987) Open heart surgery in the elderly. *Aus. NZJ Surg.* 57: 733-7.
- Muraoka R., Yokota M., Aoshima M., Kyoku I., Nomoto S., Kobayashi A., Nakano H., Ueda K., Saito A., Hojo H. (1986) Subclinical changes in brain morphology following cardiac operations as reflected by computed tomographic scans of the brain. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 91: 329-38.

- Nelson C.L., Nelson R.L., Cone J. (1990) Blood conservation techniques in orthopaedic surgery. Instr. Course. Lect. 39: 425-9.
- Newell D.W., Aaslid R., Lam A., Mayberg T.S., Winn H.R. (1994) Comparison of flow and velocity during dynamic autoregulation testing in humans. Stroke. 25: 793-7.
- Newman M.F., Kirchner J.L., Phillips-Bute B., Gaver V., Grocott H., Jones R.H., Mark D.B., Reves J.G., Blumenthal J.A. (2001) Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass surgery. N. Engl. J. Med. 344: 395-402.
- Oder W., Siostrzonek P., Lang W., Gossinger H., Kollegger H., Zangeneh M., Zeiler K., Deecke L. (1991) Distribution of ischemic cerebrovascular events in cardiac embolism. Klin. Wochenschr. 69: 757-62.
- Olsen K.S., Svendsen L.B., Larsen F.S., Paulson O.B. (1995) Effect of labetalol on cerebral blood flow, oxygen metabolism and autoregulation in healthy humans. Br. J. Anaesth. 75: 51-4.
- Osuna E., Perez – Carceles M.D., Luna A., Pounder D.J. (1992) Efficacy of cerebrospinal fluid biochemistry in the diagnosis of brain insult. Forensic Science International. 52: 193-5
- Ott D.A., Cooley D.A. (1977) Cardiovascular surgery in Jehovah's Witnesses. Report of 542 operations without blood transfusion. JAMA. 238: 1256-8.
- Paulson O.B. (2002) Blood-brain barrier, brain metabolism and cerebral blood flow. Eur. Neuropsychopharmacol. 12: 495-501.
- Pederson T., Hatteland K., Semb B.K.H. (1982) Bubble extraction by various arterial filters measured in vitro with Doppler ultrasound techniques. Ultrasound. Med. 8: 97-104.

- Penhoet E., Rajkumar T., Rutter W.J. (1966) Multiple forms of fructose diphosphate aldolase in mammalian tissues. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 56: 1275-82.
- Penhoet E., Kochman M., Rutter W.J. (1969) Isolation of fructose diphosphate aldolases A, B, and C. *Biochemistry.* 8: 4391-5.
- Perez-Vela J.L., Ramos-Gonzalez A., Lopez-Almodovar L.F., Renes-Carreno E., Escriba-Barcena A., Rubio-Regidor M., Ballenilla F., Perales-Rodriguez de Viguri N., Rufilanchas-Sanchez J.J. (2005) Neurologic complications in the immediate postoperative period after cardiac surgery. Role of brain magnetic resonance imaging *Rev. Esp. Cardiol.* 58: 1014-21.
- Péterffy Á. (2000) A magyar szívsebészet létrejötte, fejlődése és jelenlegi helyzete. *Cardiologia Hungarica.* 3: 107-14
- Prough D.S., Rogers A.T., Stump D.A., Roy R.C., Cordell A.R., Phipps J., Taylor C.L. (1991) Cerebral blood flow decreases with time whereas cerebral oxygen consumption remains stable during hypothermic cardiopulmonary bypass in humans. *Anesth. Analg.* 72: 161-8.
- Rastan A.J., Gummert J.F., Lachmann N., Walther T., Schmitt D.V., Falk V., Doll N., Caffier P., Richter M.M., Wittekind C., Mohr F.W. (2005) Significant value of autopsy for quality management in cardiac surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 129: 1292-300.
- Roach G.W., Kanchuger M., Mangano C.M., Newman M., Nussmeier N., Wolman R., Aggarwal A., Marschall K., Graham S.H., Ley C. (1996) Adverse cerebral outcomes after coronary bypass surgery. *N. Engl. J. Med.* 335: 1857-63.
- Roen P.R., Velcek F. (1972) Extensive urologic surgery without blood transfusion. *N. Y. State J. Med.* 72: 2524-7.

- Saletu B., Grunberger J. (1980) Antihypoxidotic and nootropic drugs: proof of their encephalotropic and pharmacodynamic properties by quantitative EEG investigations. *Prog. Neuropsychopharmacol.* 4: 469-89.
- Settergren G., Ohgvist G., Lundberg S., Henze A., Bjork V.O., Persson B. (1982) Cerebral blood flow and cerebral metabolism in children following cardiac surgery with deep hypothermia and circulatory arrest, clinical course and follow-up of psychomotor development. *Scand. J. Thor. Cardivasc.* 16: 209-15.
- Shumacker H.B. Jr. (1989) When did cardiac surgery begin? *J. Cardiovasc. Surg.* 30: 246-9.
- Simpson J.L., Elias S. (1993) Isolating fetal cells from maternal blood. *Advances in prenatal diagnosis through molecular technology. JAMA.* 270: 2357-61.
- Simpson J.L., Elias S. (1994) Isolating fetal cells in maternal circulation for prenatal diagnosis. *Prenat. Diagn.* 14: 1229-42.
- Slogoff S., Girgis K.Z., Keats A.S. (1982) Etiologic factors in neuropsychiatric complications associated with cardiopulmonary bypass. *Anesth. Analg.* 61: 903-11.
- Stamou S.C., White T., Barnett S., Boyce S.W., Corso P.J., Lefrak E.A. Comparisons of cardiac surgery outcomes in Jehovah's versus Non-Jehovah's Witnesses. *Am. J. Cardiol.* 98: 1223-5.
- Stockard J.J., Bickford R.G., Myers R.R., Aung M.H., Dilley R.B., Schauble J.F. (1974) Hypotension-induced changes in cerebral function during cardiac surgery. *Stroke.* 5: 730-46.
- Stroobant N., Van Nooten G., Van Belleghem Y., Vingerhoets G. (2005) Relation between neurocognitive impairment, embolic load, and cerebrovascular reactivity following on- and off-pump coronary artery bypass grafting. *Chest.* 127: 1967-76.

- Suess S., Suess O., Brock M. (2001) Neurosurgical procedures in Jehovah's Witnesses: an increased risk? *Neurosurgery*. 49: 266-72.
- Szabó Z., Pintér E. József Kudász (1904-1981) (1981) *Orv. Hetil.* 122: 2199-200.
- Szécsi J., Homolay P., Medgyessy I., Vaszily M., Batonyi E., Péterffy Á. (1988) A method for reducing blood requirements for open heart surgery *Orv. Hetil.* 129: 547-8, 551-3.
- Szécsi J., Batonyi E., Liptay P., Orosi P., Medgyessy I., Péterffy Á. (1989a) Early clinical experience with a simple method for autotransfusion in cardiac surgery. *Scand. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 23: 51-6.
- Szécsi J., Aranyosi J., Péterffy Á. (1989b) A simple method for intraoperative autotransfusion in cardiac surgery. *Acta. Chir. Hung.* 30: 97-9.
- Szécsi J., Batonyi E., Redai I., Szabó Z., Herman K., Liptay P., Medgyessy I., Péterffy Á. (1990) Effect of acute aprotinin (Gordox) therapy on hemostasis in heart surgery patients, with special reference to hyperfibrinolysis. *Orv. Hetil.* 131: 2809-14.
- Taylor K.M., Devlin B.J., Mittra S.M., Gillan J.G., Brannan J.J., McKenna J.M. (1980) Assessment of cerebral damage during open heart surgery. *Scand. J. Thor. Cardiovasc. Surg.* 14: 197-203.
- Thiele R.I., Jakob H., Hund E., Genzwuerker H., Herold U., Schweiger P., Hagl S. (1997) Critical illness polyneuropathy: a new iatrogenically induced syndrome after cardiac surgery? *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 12: 826-35.
- Tufo H.M., Ostfeld A.M., Shekelle R. (1970) Central nervous system dysfunction following open-heart surgery. *JAMA*. 212: 1333-40.

- Varela J.E., Gomez-Marin O., Fleming L. E., Cohn S.M. (2003) The risk of death for Jehovah's Witnesses after major trauma. *Trauma*. 54: 967-72.
- Vazquez M.D., Sanchez – Rodriguez F., Osuna E., Diaz J., Cox D.E., Perez – Carceles M.D., Martinez P., Luna A., Pounder D. J. (1995) Creatine kinase BB and Neuronspecific Enolase in CSF in the Diagnosis of Brain insult. *The American Journal of Forensic Medicine and Pathology*. 16: 210-4.
- Vazquez M.D., Sanchez-Rodriguez F., Osuna E., Diaz J., Cox D.E., Perez-Carceles M.D., Martinez P., Luna A., Pounder D.J. (1995) Creatine kinase BB and neuron-specific enolase in cerebrospinal fluid in the diagnosis of brain insult. *Am. J. Forensic Med. Pathol*. 16: 210-4.
- Walknowska J., Conte F.A., Grumbach M.M. (1969) Practical and theoretical implications of fetal-maternal lymphocyte transfer. *Lancet*. 1: 1119-22.
- Warach S., Gaa J., Siewert B., Wielopolski P., Edelman R.R. (1995) Acute human stroke studied by whole brain echo planar diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Ann. Neurol*. 37: 231-41.
- Weinstein G.S. (2001) Left hemispheric strokes in coronary surgery: implications for end-hole aortic cannulas. *Ann. Thorac. Surg*. 71: 128-32.
- Yapicioglu H., Satar M., Kayrin L., Tutak E., Narli N. (2004) Pyruvate kinase activity in cerebral hemispheres and cerebellum-brainstem of normal and hypoxic-ischemic newborn rats. *Cerebellum*. 3: 152-5.
- Zalaquett R. (2003) Fifty years of the heart-lung machine. Report on the pioneers and heroes and about the circumstances that led to the great invention, which allowed the treatment, and in many cases, the cure of heart illnesses. *Rev. Med. Chil*. 131: 1337-44.
- Zurbrugg H.R., Muhlemann W., Althaus U. (1990) Risk factors for neurologic complications in aortocoronary bypass surgery *Helv. Chir. Acta*. 57: 255-9.

1949. évi XX. törvény: A Magyar Köztársaság Alkotmánya. 54§., 60§.

1997. évi CLIV. törvény: az egészségügyről. 15-23§.

(<http://www.ajwrb.org/science/risks.shtml> accessed:2007.06.07).

(<http://www.minimum.com/p7/engine/auth.asp?n=367> accessed: 2007.06.07).

(<http://www2.kumc.edu/sead/Pages/Jehovah.pdf> accessed: 2007/06/06) Clinical strategies for avoiding and controlling hemorrhage and anemia without blood transfusion in Critically Ill Patients

(http://en.wikipedia.org/wiki/Jehovah's_Witnesses_and_blood accessed: 2007.06.07.)

AZ ÉRTEKEZÉS ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ KÖZLEMÉNYEK

Peer-reviewed közlemények:

Herczeg L., Gorombey S., Vaszily M. (1996) Morphological damage to the central nervous system (CNS) following open heart surgery. Forensic. Sci. Int. 79: 103-11.
IF: 1,577

Herczeg L., Szokol J., Horváth G., Vaszily M., Péterffy Á. (2006) Open-heart surgery and Jehovah's Witnesses. Med. Law. 25: 233-9.

Rapid comunication:

Herczeg L., Buherenkova T., Szilvássy Z., Peitl B. (2007) Diabetes induced by partial hepatic sensory denervation in conscious rabbits. Eur. J Pharmacol. 2007 May 3; [Epub ahead of print]
IF: 2,477

Idézhető absztraktok:

Herczeg L., Szokol J., Horváth G., Vaszily M. Open heart surgery in Jehovah's witnesses (13th World Congress on Medical Law, 2000 Aug. Helsinki, Finland)

Gergely P., Herczeg L., Szokol J. Morphological Damage to the Central Nervous System Following Open Heart Surgery (6th International Symposium on Forensic Sciences, 2003 Liptovský Ján - Slovak republic)

AZ ÉRTEKEZÉSHEZ FEL NEM HASZNÁLT KÖZLEMÉNYEK

Peer-reviewed közlemények:

Kelenhegyi Cs., Herczeg L. (1982) Kétoldali ophthalmia metastatica esete. Szemészet. 119: 163-6.

Jónás J., Czakó Z., Árvai É., Horváth G., Herczeg L. (1982) Asthma bronchiale utánzó trachea cylindroma. Pneumonológia Hung. 35: 549-53.

Kiss I., Morocz I., Herczeg L. (1984) Localization and frequency of degenerative changes in the knee joint: evaluation of 200 necropsies. Acta Morphol Hung. 32: 155-63.

Münnich D., Simon C., Herczeg L. (1987) Áttekintés az Európában is gyakrabban előforduló bakteriális bélfertőzésekről és azok kezeléséről. Medicus Universalis. XX/3: 139-41.

Szabó B., Herczeg L., Csorba S., Jezerniczky J., Makay A., Jászberényi J. (1987) A gluten-enteropathiás betegek klinikai állapotának és bélnyálkahártyájuk szöveti képeinek összefüggései. Gyermekgyógyászat. 38: 427-35.

Ember I., Varga Cs., Herczeg L., Raposa T. (1992) Szekunder tumorok állatkísérletes modellje. In vivo citosztatikus kezelési protokollok karcinogén-leukemogen hatása. Magyar Onkológia. 2: 87-97.

Ember I., Raposa T., Varga C., Herczeg L., Kiss I. (1995) Carcinogenic effects of cytostatic protocols in CBA/Ca mice. In Vivo. 9: 65-9.

Herczeg L., Varga M. Reperfusional hemorrhage of the myocardium in sudden death cases after coronary bypass surgery. (előkészületben).

Herczeg L. Enzyme activity changes in the liquor that accompany morphological brain damage (előkészületben).

Review közlemények:

Zsadanyi J., Lakatos L., Herczeg L. (1991) Fatal outcome of Kawasaki syndrome in a 4-week-old infant. Orv Hetil. 132: 2101-3.

FÜGGELÉK