

Szent István Egyetem
Állatorvos-tudományi Doktori Iskola

**Kutyák és vadászgörények cardiopathiáinak
kórfejlődése és diagnosztikája az echokardiográfia
tükrében**

Tézisek

Dr. Dudás Györki Zoltán

2010

Témavezető és témabizottsági tagok:

Prof. Dr. Vörös Károly

tanszékvezető egyetemi tanár, az MTA doktora
Szent István Egyetem, Állatorvos-tudományi Kar
Belgyógyászati Tanszék és Klinika

témavezető

Prof. Dr. Gaál Tibor

egyetemi tanár
Murdoch Egyetem, School of Veterinary and Biomedical Science
Faculty of Health Sciences, Pathology Department Murdoch,
WESTERN AUSTRALIA

témabizottság tagja

Dr. Manczur Ferenc

egyetemi docens
Szent István Egyetem, Állatorvos-tudományi Kar
Belgyógyászati Tanszék és Klinika

témabizottság tagja

.....
Dr. Dudás Györki Zoltán

Bevezetés

Kutatásaim az echokardiográfia köré épültek. Ez az a kiegészítő vizsgálati mód, mely a modern orvosi- és állatorvosi diagnosztikában elengedhetetlen bármely szívbetegség gyanúja esetén.

Disszertációmban először írtuk le mesterségesen előidézett krónikus volumenterhelés hatására kialakuló szívelváltozások hosszan tartó, három hónapos echokardiográfias nyomon követését.

Igazoltuk, hogy az általunk kidolgozott és használt bal pitvari átmérő alkalmazható szívbeteg, bal pitvari tágulattal rendelkező kutyákon is.

Vadászgörényeknél nemzetközileg is elsőként írtuk le a szív EKG- és echokardiográfias paramétereit éber állapotban. Ezáltal e fajban egészséges állatokban használható EKG- és echokardiográfias referencia értékeket állítottunk fel.

Volumenterheléssel előidézett szívnagyobbodás karakterizálása echokardiográfias vizsgálatokkal kutyában

A következőkben leírt vizsgálatokat humán célú kutatáshoz kapcsolódva végeztük. A kutyákban is előforduló szívbetegségek rendszeres kardiológiai felügyeletet, egyes esetekben gyógyszeres kezelést is igényelnek. Ez a megállapítás kiemelten igaz kutyák dilatációs cardiomyopathiája (DCM) esetén, annak viszonylag gyakori előfordulása, tünetei és kórlefolyása miatt. A kardiológiai utógondozás része a rendszeresen elvégzett szívultrahangvizsgálat is. Azonban nem rendelkezünk irodalmi adatokkal arról, hogy az ismételt echokardiográfias vizsgálat kimutatható állapotromlás, milyen jelentőséggel bír a szívbetegségek gyógykezelésének, prognózisának pontos megítélésében. Azaz az egyes morfológiai eltérések egyben a gyógykezelés szükségszerű megváltoztatásával járnak-e, vagy a kórjóslatot közvetlenül módosítják-e? A kérdések megválaszolásához kutatásunkban

mesterségesen idéztünk elő a dilatációs cardiomyopathiához hasonló szívbetegséget, és megvizsgáltuk, hogyan és mikor változik a szív morfológiája, funkciója az idő függvényében, lassú lefolyású krónikus szívelégtelenség esetében.

Kutatásunkban 12 egészséges beagle kutyán műtétileg arterio-venosus söntöt hoztunk létre mindkét oldali femoralis ereken. Az így előidézett volumenterheléssel a kutatásunkhoz megfelelő lassú lefolyású krónikus szívbetegséget alakítottunk ki. Az állatokat 12 héten keresztül követtük nyomon, rendszeres echokardiográfiás vizsgálatokat végezve. A kutatás során 1 beagle kutyán a söntök elzáródtak, így 11 állat eredményeit tudtuk figyelembe venni. Megmértük, illetve kiszámítottuk a bal kamra térfogatát, és átmérőjét, a bal kamrafal és a kamrai septum vastagságát, a bal pitvar hossz- és keresztirányú átmérőjét, valamint az FS- (fractional shortening, rövidülési hányados) és EF-értékeket (ejection fraction, ejekciós frakció) is.

A fisztula műtét előtti (0. hét) és az azt követő 12. héten mért adatokat összehasonlítva, erősen szignifikáns megnagyobbodás volt megfigyelhető a bal kamra térfogat mérésekor: $25,1 \pm 4,2 \text{ cm}^3$ -ről $43,8 \pm 11,2 \text{ cm}^3$ -re ($p < 0.0001$) diastolében, és $8,6 \pm 2,9 \text{ cm}^3$ -ről $16,8 \pm 5,4 \text{ cm}^3$ -re ($p < 0.001$) systolében. Szintén jelentős volt az eltérés az M-módban mért bal kamra átmérőnél: $26,2 \pm 2,7 \text{ mm}$ -ről $32,6 \pm 3,9 \text{ mm}$ -re ($p < 0.0001$) diastolében, és $17,1 \pm 1,6 \text{ mm}$ -ről $20,6 \pm 2,9 \text{ mm}$ -re ($p < 0.001$) systolében. A bal pitvar adatainál szintén szignifikáns eltérést figyeltünk meg a keresztirányú mérésnél (L_{a-r}) ($29,2 \pm 1,5 \text{ mm}$ -ről $33,6 \pm 4,6 \text{ mm}$ -re, $p < 0.01$), de a hosszirányú mérés (L_{a-l}) esetében ez nem volt megállapítható ($25,7 \pm 2,7 \text{ mm}$ -ről $27,9 \pm 3,9 \text{ mm}$ -re). Nem tapasztaltunk szignifikáns különbségeket az FS- és az EF-értékeknél sem. Változatlanak találtuk a bal kamra falának és a kamrai septumnak az adatait is.

A fisztula méretéből, elhelyezkedéséből következően az elváltozások hosszabb idő alatt, fokozatosan változva, súlyosbodva alakultak ki. Jóllehet a kutatás időtartama alatt nem alakult ki klinikai tünetekben is jelentkező szívelégtelenség, azonban a szív paramétereit vizsgálva kimutatható volt a folyamatos változás, a bal kamra és a bal pitvar üregeinek növekvő tágulása. Vizsgálataink során sikerült igazolnunk, hogy a femoralis ereken létrehozott kétoldali söntök mesterséges kialakításával valóban egy, a volumen túlterhelés hatására kialakuló szívnagyobbodás jön létre, amely alkalmas lehet későbbi morfológiai és biokémiai kutatások elvégzésére. A jelen vizsgálat során a rendszeres időközönként elvégzett echokardiográfiás mérésekkel nem csupán az elváltozások mértékét, de azok időbeni lefolyását is sikerült megfigyelnünk. Az echokardiográfiás módszerrel a szíven bekövetkező morfológiai és funkcionális változásokat tehát jól nyomon lehetett követni.

A bal pitvar méreteinek összehasonlítása kétdimenziós echokardiográfiás módszerrel szívbeteg kutyákban

A szív ultrahang-vizsgálat jól standardizált vizsgáló módszer. Ez azt jelenti, hogy az echokardiográfia során bármely eddig leírt emlősfajban és embereken is ugyanazokat a vizsgálati síkokat használják, és ezekben a szív egyes méreteit ugyanúgy mérik le, így többek között a kutyákban is. A bal kamra mérési eljárása sokkal egyöntetűbb, míg a bal pitvar mérésére több lehetőség is létezik. Korábbi kutatásunkban egészséges kutyákon a bal pitvar átmérőjét, a pitvar üregének közvetlenül a mitralis gyűrű feletti szakaszán határoztuk meg. Szerintünk ugyanis ennek a bal pitvari átmérőnek (La_{ama}) a meghatározása egyszerűbb, mint a nemzetközileg használt kétdimenziós echokardiográfiás (2DE) mérés a bal pitvar (anterio-posterior) felezési vonalában. E kutatási eredményeink alapján, egészséges kutyákban a mitralis gyűrű feletti szakaszon mért keresztirányú átmérőt (La_{ama}) alkalmasnak találtuk a nehezebben felkereshető, a pitvar legszélesebb pontján mérhető keresztirányú átmérő (La_{r-l}) helyettesítésére.

Ugyanakkor kérdéses volt, hogy az általunk alkalmazott La_{ama} mérés szívbeteg, balpitvari tágulattal rendelkező állatok esetében is használható-e. Feltételezésem alapján ugyanis a pitvar a növekedésekor a középvonalban jobban, míg a mitralis gyűrű felett kevésbé tágul ki. Ezáltal az egészséges kutyáknál leírt összefüggés nem biztos, hogy szívbeteg egyedekben is alkalmazható.

Kutatásomhoz a SZIE-ÁOTK Kisállatklinikájának műszeres egységébe kardiológiai vizsgálatra érkező 31 szívbeteg – ebből 26 mitralis endocardosissal (ME) és 5 dilatációs cardiomyopathiás - kutya echokardiográfiás paramétereit rögzítettem és használtam fel. A vizsgálat során megmértem a bal pitvar belső keresztirányú átmérőjét (La_{r-l}), valamint a bal pitvar mitralis gyűrű feletti átmérőjét (La_{ama}) a kamrai végsystole idején. Meghatároztam az aorta átmérőjét (Ao) és a vele egy síkban ábrázolódó bal pitvarrészlet belső átmérőjét (La), majd kiszámítottam az átmérők egymáshoz viszonyított arányát (La/Ao). Ezt az arányszámot használtam a későbbiekben a szív elváltozásának, illetve a bal pitvartágulat súlyosságának megállapításához.

Megállapítottam, hogy bal pitvartágulatos, szívbeteg kutyákban az La_{r-l}/La_{ama} arány nem függ

szignifikánsan az állat testtömegétől ($R^2=0.0006$), és az La_{r-l}/La_{ama} hányados független a szívbeteg egyed életkorától is ($R^2=0.0012$). Az La_{r-l} pitvari harántátmérő és a pitvartágulat súlyosságát jelző La/Ao hányados között szignifikáns, pozitív, lineáris korreláció van ($R^2=0.27$; $p<0.005$): $La_{r-l} = 1.6876 La/Ao + 1.2648$. Az La_{ama} , azaz a közvetlenül a mitralis gyűrű felett mért pitvarátmérő szintén szignifikáns, pozitív, lineáris korrelációt mutat ($R^2=0.21$; $p<0.01$), az La/Ao aránnyal: $La_{ama} = 1.2238 La/Ao + 1.1608$. Ugyanakkor az La_{r-l}/La_{ama} arány nem függ szignifikánsan a szívbetegség súlyosságát kifejező La/Ao hányadostól ($R^2=0.028$). A pitvarátmérők hányadosa állandó: $La_{r-l}/La_{ama} = 1.31159$ (95% konfidencia intervallumban).

Eredményeink alapján látható, hogy a betegség súlyosságától, azaz a pitvartágulat mértékét kifejező La/Ao hányadostól, az La_{r-l} erősebben függ, mint az La_{ama} , tehát az La_{r-l} , érzékenyebben reagál a pitvar tágasság-változására. A két átmérő arányát szívbeteg állatokon megvizsgálva viszont azt állapítottuk meg, hogy a kissé eltérő érzékenység ellenére az La_{r-l}/La_{ama} hányados szignifikánsan nem függ az La/Ao értékétől, azaz az La_{r-l}/La_{ama} arány állandó, független a szívbetegség súlyosságától, a bal pitvartágulat mértékétől. Megállapításaink szerint tehát az egészséges kutyáknál alkalmazott képlet bal pitvar tágulat esetén nem használható, ám helyette szívbeteg egyedekben a pitvarátmérők aránya a következő egyenlettel írható le: $La_{r-l}/La_{ama} = 1.31159$ (95% konfidencia intervallumban). Ennek megfelelően bal pitvartágulatos kutyákban az La_{r-l} kb. 31%-kal nagyobb, mint az La_{ama} , függetlenül a bal pitvartágulat mértékétől. A pitvartágulat súlyosságától független, állandó La_{r-l}/La_{ama} arány alapján tehát kimondhatjuk, hogy szívbeteg kutyákban is használható a mitralis gyűrű felett mért (La_{ama}) átmérő.

Echokardiográfiás és elektrokardiográfiás vizsgálatok klinikailag egészséges, éber vadászgörényekben

Magyarországon is egyre népszerűbb a vadászgörények házi kedvencként való tartása, és klinikánk Egzotikus Osztályán gyakran látunk el különböző betegségben szenvedő egyedeket. Ennek során többször talákoztunk szívbeteg görényekkel is, ami felkeltette érdeklődésünket ezen állatfaj kardiológiai diagnosztikája iránt. Embernél és házi emlősállatoknál ismeretes, hogy az echokardiográfiás (szívultrahang-), valamint az elektrokardiográfiás (EKG-) vizsgálatok a legalkalmasabbak az egyes szívelváltozások

pontos felderítésére. Ugyanakkor nem találtunk szakirodalmi adatot ezeknek a vizsgálatoknak altatás nélküli alkalmazásáról vadászgörényekben. Mindez arra inspirált, hogy PhD-kutatásaimat kiegészítsem a vadászgörényekre vonatkozó vizsgálatokkal is.

Kutatásunkban a SZIE Állatorvos-tudományi Kar Belgyógyászati Klinikára érkező klinikailag egészséges vadászgörényeket vizsgáltunk. Éber állapotban, egy eddig nem használt rögzítési technika – ún. „lógatásos” módszer - segítségével EKG-vizsgálatokat végeztünk, és szintén éber állapotban kiviteleztük az echokardiográfiás vizsgálatokat is. Összesen 43 vadászgörény EKG-vizsgálata során hat elvezetésben – Einthoven I-II-III, Goldberger-féle aVR, aVL, aVF – leírtuk a hullámok előfordulását, irányítottságát és egyéb jellemzőit, valamint az egyes hullámok egymáshoz való viszonyát. Összesen hét állatnál jobb oldalfekvésben is elvégeztük a EKG-vizsgálatokat, a testhelyzet esetleges befolyásoló hatásának kiderítésére.

Összesen 46 görénynél végeztünk echokardiográfiás vizsgálatokat. Eddig nem használt 2DE mérési eljárással határoztuk meg a bal pitvar méretét, a bal kamrai kiáramlási pálya síkjában. Ezenkívül megállapítottuk a bal kamra, az aorta és a tr. pulmonalis fiziológias méreteit.

Kutatásunk során igazoltuk, hogy mind az EKG-vizsgálat, mind az echokardiográfia jól alkalmazható éber vadászgörények esetében is az egyes szívelváltozások diagnosztizálására, és EKG-, valamint echokardiográfiás referencia értékeket állítottunk fel – nemzetközileg elsőként - éber vadászgörények vizsgálatához. Megállapítottuk, hogy a „lógatásos” rögzítési testhelyzet nem befolyásolja az EKG-görbék alakját, és jól használható az EKG-vizsgálat során.

Új tudományos eredmények

1. Igazoltuk, hogy a femoralis ereken létrehozott kétoldali arterio-venosus söntök mesterséges kialakításával kutyákban idült volumen túlterhelés hatására kialakuló szívnagyobbodás jön létre.
2. Elsőként írtuk le a mesterségesen előidézett, krónikus volumenterhelés következményeinek tartós – 3 hónapon keresztül - echokardiográfiás nyomon követését kutyában. Munkánk során új adatokat szolgáltatunk a szív egyes paramétereinek időrendi változására.
3. Az általunk tanulmányozott szívbetegségeket illetően megállapítottuk, hogy mind La_{r-l} , - mind az La_{ama} átmérő szignifikáns, pozitív, lineáris korrelációt mutat a betegség súlyosságával, azaz a pitvartágulat mértékét kifejező La/Ao hányadossal. Kimutattuk továbbá, hogy az La_{r-l} erősebben függ az La/Ao hányadostól, mint az La_{ama} , tehát a bal pitvar a középvoalban nagyobb mértékben tágul. A két pitvari átmérő a következő képletekkel jellemezhető:

$$La_{r-l} = 1.6876 La/Ao + 1.2648; (R^2=0.27; p<0.005)$$

$$La_{ama} = 1.2238 La/Ao + 1.1608; (R^2=0.21; p<0.01)$$

4. A két bal pitvari átmérő arányát (La_{r-l} / La_{ama}) szívbeteg állatokon megvizsgálva megállapítottuk, hogy a kissé eltérő érzékenység ellenére az La_{r-l} / La_{ama} hányados nem függ szignifikánsan az La/Ao értékétől ($R^2=0.028$). Ezek szerint az La_{r-l} / La_{ama} arány állandó, azaz független a szívbetegség súlyosságától, és az ezt tükröző bal pitvartágulat mértékétől. Mindezek alapján kimondható, hogy szívbeteg kutyákban is használható a mitralis gyűrű felett mért (La_{ama}) átmérő. Az összefüggés a következő egyenlettel írható le:

$$La_{r-l} / La_{ama} = 1.31159 \text{ (95\% konfidencia intervallumban)}$$

5. Megállapítottuk, hogy bal pitvartágulatos, szívbeteg kutyákban az La_{r-l} / La_{ama} arány nem függ szignifikánsan az állat testtömegétől ($R^2=0.0006$), és az La_{r-l} / La_{ama} hányados független a szívbeteg egyed életkorától is ($R^2=0.0012$).

6. Nemzetközileg elsőként írtuk le éber görények echokardiográfiás paramétereit, és határoztunk meg referencia értékeket vadászgörények rutin klinikai szívultrahang-vizsgálatához.
7. A nemzetközi szakirodalom adatait tekintve elsőként írtuk le egészséges vadászgörények EKG-jellemzőit éber állapotban, és ezek segítségével fiziológias referencia értékeket határoztunk meg a későbbi klinikai vizsgálatok számára.
8. Kidolgoztunk egy új rögzítési eljárást görények EKG-felvételeinek elkészítéséhez, amely során az állatot a martájékon megfogva, a levegőben tartva függőlegesen lógattuk. A korábbi, szakirodalomban alkalmazottakhoz képest ez sokkal jobban alkalmazható módszer, és az állat stabil rögzítését teszi lehetővé. Igazoltuk, hogy ez a testhelyzet nem befolyásolja az EKG-görbét, így nem módosítja azok kiértékelését.

Az értekezés témakörében megjelent, illetve közlésre elfogadott közlemények jegyzéke

Dudas Györki Z, Kollár A, Manczur F, Kékesi V, Vörös K (2007): Echocardiographic characterisation of cardiac dilatation induced by volume overload in a canine experimental model. Acta Vet. Hung., **55**, 41-50.

Dudás-Györki Z, Bende B, Hetyey Cs, Manczur F, Reiczigel J, Vörös K (2009): Two-dimensional echocardiographic measurements of the left atrium in dogs with cardiac disease. Acta Vet. Hung., **57**, 203-215.

Vörös K, **Dudás Györki Z**, Hetyey Cs (2008): Újabb ismeretek a kutyák dilatációs cardiomyopathiájáról. 1. rész. Előfordulás, kóroktan, kórfejlődés. Magyar Állatorv. Lapja, **130**, 336-342.

Dudás Györki Z, Vörös K, Hetyey Cs (2008): Újabb ismeretek a kutyák dilatációs cardiomyopathiájáról. 2. rész. Tünetek, kórjelzés, gyógykezelés. Magyar Állatorv. Lapja, **130**, 404-412.

Dudás Györki Z, Szabó Z, Manczur F, Vörös K: Echocardiographic and electrocardiographic examination of clinically healthy, conscious ferrets. Közlésre előzetesen elfogadva: J. Small Anim. Pract. 2010. május.