

Egyetemi doktori (PhD) értekezés tézisei

Alapvető intervenciós kardiológiai módszerek megvalósíthatósági tanulmányai lovakban

Dr. Szilvia Kovács

Témavezető: Dr. Bakos Zoltán Ph.D., DipECEIM, MRCVS



ÁLLATORVOSTUDOMÁNYI EGYETEM
Állatorvostudományi Doktori Iskola

Budapest

2024

Egyetemi doktori (PhD) értekezés tézisei

Alapvető intervenciós kardiológiai módszerek megvalósíthatósági tanulmányai lovakban

Dr. Szilvia Kovács

Témavezető: Dr. Bakos Zoltán Ph.D., DipECEIM, MRCVS

ÁLLATORVOSTUDOMÁNYI EGYETEM
Állatorvostudományi Doktori Iskola

Budapest

2024

Témavezető:

.....

Dr. Bakos Zoltán Ph.D., DipECEIM, MRCVS

Lógyógyászati Tanszék és Klinika

Állatorvostudományi Egyetem

.....

Dr. Kovács Szilvia

A doktori értekezés előzményei és célkitűzései

A lovakban élettani és kóros ritmuszavarok egyaránt előfordulnak. A kóros szívritmuszavarok elsősorban elsődleges ingerképzési vagy ingerületvezetési zavarokként fordulnak elő, de kialakulhatnak másodlagosan a szív szerkezetének változásai, metabolikus és endokrin rendellenességek, szisztémás gyulladás, alacsony vérnyomás, vérzés, vérszegénység, ischaemia, toxikózis, valamint különféle gyógyszerhatások következményeként is. A szívritmuszavarok vizsgálata különösen fontos az általuk okozott hemodinamikai változások (csökkent vérnyomás, csökkent véráramlás és perfúzió) és az elektromos instabilitás (fibrilláció, hirtelen szívhalál) miatt.

A lovak szívritmusát az 1910-es évek óta elektrokardiográfiával vizsgálják, az első elektrokardiogram lóról 1913-ban készült. A 1960-as évektől kezdve rádiótelemetriás eszközök segítségével lehetőség nyílt lovak elektrokardiogramjainak felvételére mozgás közben, és az 1980-as évekre kiterjedt ismeretek álltak rendelkezésre a lovaknál előforduló fiziológiás és patológiás ritmuszavarokról. A gyógyszeres és a transzvéna elektromos kardioverzió (TVEC) mellett az utóbbi időben intervenciós módszereket is fejlesztettek lovakban. Sok technikai probléma nehezíti a humán intervenciós módszerek adaptálását e fajra. Nem csak a nagyobb mellkasi dimenziók és a szív mérete tér el, de jelentősek a szív ingerületvezető rendszerének különbségei is.

A disszertáció három témakörrel foglalkozik, amelyek célkitűzései a következők.

I. fejezet: ebben a fejezetben két különböző ritmuszavarban végzett farmakológiai kardioverzióval kapcsolatos saját tapasztalatainkat tárgyaljuk, kiemelve a lovaknál alkalmazott intervenciós kardiológiai módszerek fejlesztésének fontosságát.

II. fejezet: A beültethető szívmonitorokat gyakran alkalmazzák átmeneti ritmuszavarok diagnosztizálására, katéteres beavatkozásokat követően a ritmuszavarok esetleges kiújulásának kimutatására, vagy a neurológiai és a szív eredetű megbetegedések elkülönítésére az ájulásos tüneteket mutató lovakban. Kutatásunk során egy beültethető szívmonitort validáltunk lovakban a nemzetközileg elfogadott Televet 100 telemetrikus és Holter EKG készülék (Jorgen Kruuse A/S, Langeskov) segítségével. Vizsgáltuk a rövid és hosszú távú szövődmények kialakulását, illetve a készülék diagnosztikai képességeit különböző szakágakban használt lovaknál.

III. fejezet: A lovaknál végzett elektrofiziológiai vizsgálatok és katéteres beavatkozások fejlődésével szükségessé vált a lovak szívének részletes anatómiai és szövettani leírása. Jelen tanulmány célja a tüdővénák és azok szájadékainak vezetési rendszerének anatómiai, szövettani és immunhisztokémiai vizsgálata volt, különös tekintettel az ún. „myocardial sleeve” területére. Célunk volt az adrenerg és noradrenerg idegek azonosítása, valamint a korábban embernél leírtak szerint vizsgáltuk a lovak szívében előforduló gap junction fehérjéket.

I. fejezet

Lovak pitvarremegésének gyógykezelése szájon át adott kinidin-szulfáttal.

Esetismertetések

A pitvarfibrilláció viszonylag gyakori és jelentős ritmuszavar a lovaknál, de a magyar szakirodalomban hiányoznak a klinikai megjelenéssel, diagnózissal és terápiával kapcsolatos információk. Tanulmányunk célja az volt, hogy bemutassunk öt olyan pitvarfibrillációs esetet, amelyet szájon át beadott kinidin-szulfáttal kezeltek. Öt felnőtt lovat, amelyeknél a szív auskultációja alapján pitvarfibrilláció gyanúja merült fel, további kivizsgálásra és terápiára utaltunk. Négyüknél terheléses intolerancia is jelentkezett. A korábbi fizikális vizsgálatok, a hematológia és a biokémia alapján kizárták a szisztémás betegségeket. A bemutatáskor valamennyi ló derűs, éber és reagáló volt, és nem mutatták szívelégtelenségre utaló jeleket. A pitvarfibrillációt nyugalmi elektrokardiográfiával igazolták, minden esetben bázis-apex elvezetéssel. Négy esetben orális kinidin-szulfáttal történő kardioverzióra tettek kísérletet, amelyet nasogastricus szondán keresztül adtak be. Ez a kezelés két vagy három adag után sikeres volt két lónál, amelyek szinuszritmusban maradtak a kórházból való elbocsátásig. A négy-nyolc héttel később végzett utólagos elektrokardiográfia mindkét esetben szinuszos ritmust mutatott ki. Eredményeink rávilágítanak a szív auskultációjának és EKG-jának fontosságára a terheléses intoleranciában szenvedő lovak esetében.

Kamrai tachycardia sikeres gyógykezelése szájon át adott propranolollal három ló esetében

A szívritmuszavarok viszonylag gyakoriak lovaknál, de a kamrai tachycardia ritkán fordul elő, ezért terápiájáról a magyar irodalomban kevés információ áll rendelkezésre. Tanulmányunk célja három, szájon át adott propranolollal sikeresen kezelt kamrai tachycardia esetének bemutatása volt. Három lovat emelkedett pulzusszámmal és kólikára emlékeztető tünetekkel küldtünk lovasklinikánkra további kivizsgálás és terápia céljából. A gasztrointesztinális és szisztémás betegségek kizárása után az egységes kamrai tachycardiát nyugalmi elektrokardiográfiával igazolták, bázis-apex elvezetéssel. A kardioverziót minden esetben lidokainnal kezdtük meg, amelyet először bolusban, majd folyamatos infúzióban adtunk be. Ez a kezelés átmenetileg lelassította a ritmust, de nem tudta átalakítani a ritmust. Amint a

folyamatos infúziót visszavonták, gyorsan és spontán visszatért a kifejezett tachycardia. Ezért a humán szakirodalom és a lovaknál jelentett dózisok alapján a propranolol szájon át adták be. Ez a terápia később a szinuszritmusra való átálláshoz vezetett. Minden ló intravénásan kristályos folyadékot és egyéb támogató kezelést kapott. Két állatnak intravénásan dexametazon-nátrium-foszfátot is adtak. A konverziót és a sikeres felépülést követően a lovakat elbocsátották, és az orális propranolol-terápiát otthon folytatták a nyolc nap és egy hónap közötti különböző időtartamig. A négy-nyolc héttel későbbi szívgyógyászati kontrollvizsgálat minden esetben szinuszos ritmust mutatott. Eredményeink rávilágítanak az EKG elvégzésének fontosságára a 70-80/ütés/perc értéket meghaladó nyugalmi tachycardia esetén.

II. fejezet

Beültethető hurokrögzítő hosszú távú használata EKG-felvételre lovaknál

Absztrakt

A szívmonitorok által a beépített emberi algoritmus segítségével rögzített lehetséges ritmuszavarok a következők: az összes epizód száma, kamrai tachycardia, aszisztolé, bradycardia, pitvari tachycardia, pitvarfibrilláció, valamint a pitvari tachycardiában vagy pitvarfibrillációban töltött idő százalékos aránya. A beültethető szívmonitor (loop recorder) hosszútávú használatáról korábban leírták lovakban, azonban pontos diagnosztikai szerepe még mindig nem tisztázott. Kutatásunk célja az volt, hogy megvizsgáljuk a Reveal XT szívmonitor hosszú távú alkalmazhatóságát és a szívritmuszavarok kórjelzésében betöltött szerepét felnőtt lovaknál. Jelen kísérletben 12 felnőtt lóba ültettünk be Reveal XT szívmonitort (Medtronic Inc., Minneapolis) álló helyzetben, bódításban, a ventralis hasfal bőre alá. A populációra számított adatrögzítés medián időtartama 1169 nap volt. Az aszisztolé és a bradikardia hamis pozitív észleléseinek száma minden ló esetében rendkívül magas volt. A pitvarfibrilláció esetében öt lónál fordult elő hamis pozitív, egy lónál pedig hamis negatív észlelés. A jelen vizsgálat azt mutatta, hogy a Reveal XT szívmonitor hosszú távú használata megvalósítható, jól tolerálható, és a készülékek megbízhatóan, szövődmények nélkül működtek. A humán algoritmus nem volt használható a vizsgált populációban az aritmiás epizódok automatikus detektálására. A készülék képes volt a lovaknál a pitvarfibrillációt felismerni, de a rögzített AF-terhelés pontatlan volt, és a tárolt EKG-kat kézzel kellett értelmezni. Mivel a szívmonitor humán elemző algoritmusának eredményeink alapján nem képes azonosítani a bradyarrhythmiákat lovaknál, ez a műszer nem alkalmas az epizodikus összeomlás etiológiájának pontos meghatározására ebben a fajban.

III. fejezet

A szív ingerületvezető képleteinek morfológiai és szövettani vizsgálata a vena pulmonalisok bal pitvari szájadékainak területén kadáver lószívekben

A pitvarfibrilláció a leggyakoribb, teljesítménycsökkenést okozó szívritmuszavar lovakban. Nemrégiben bizonyítottá vált, hogy a pitvarremegést az emberekhez hasonlóan lovakban is kiválthatják a vena pulmonalisok szájadék felől érkező kóros ingerületek. A kóroktan pontosabb megismerése új gyógykezelési módszerek bevezetésére kínál lehetőséget. A terápia lovakban korábban kizárólag gyógyszeres, később emellett elektromos kardioverzió alkalmazásával történt, változó sikerrel. A humán kardiológiában rutinszerűen alkalmazott, intracardialis katéterekkel kivitelezett ablációs módszerek közül a rádiófrekvenciás eljárást már használják lovakban. A vena pulmonalisok szájadékainak izolálásához azonban további ismeretekre van szükség. A módszer fejlesztéséhez elengedhetetlen a lovak bal pitvarának és a tüdővénák szájadékainak szövettani vizsgálata, amely kiterjed az ingerületvezető rendszer vizsgálatára is. A vizsgálatainkat 83 egészséges ló szívéen végeztük el. Meghatároztuk a vena pulmonalisok szájadékainak számát, helyeződését és átmérőjét. Az szájadékok területéről 58 mintát gyűjtöttünk és ezekből metszetet készítettünk. A szövettani metszetek hematoxin-eozin festése után igazoltuk a pulmonalis vénákban található szívizom hüvely (myocardial sleeve) jelenlétét lovakban. Az ingerületvezetésben szerepet játszó szövettani elemek kimutatását immunhisztokémiai módszerrel végeztük. A vénák falában kimutattuk az adrenerg és noradrenerg idegrostok jelenlétét – a korábban humán mintákon leírt – S100 és tirozin-hidroxiáz immunperoxidáz jelölés segítségével, míg az ingerületvezetésre alkalmas szöveti elemek jelenlétét a connexin-43 és connexin-45 jelöléssel vizsgáltuk. A vena pulmonalisok szájadékainak száma átlagosan 4,5 volt (4 ostia: 46 ló, 5 ostia: 31 ló, 6 ostia: 6 ló). A fő ostiumok átmérői (átlag \pm SD) a következők voltak: I. vénában: $20,2 \pm 7,0$ mm, II. vénában: $32,7 \pm 7,1$ mm, III. vénában: $33,4 \pm 5,9$ mm, IV. vénában: $18,1 \pm 4,5$ mm. A szájadékok átmérői 3,0 és 28,0 mm között változtak ($11,5 \pm 5,5$ mm). Korai elágazódást 26 lónál (31,3%) és 30

vénánál találtunk (I. vénában: 14, II. vénában: 9, III. vénában: 5, IV. vénában: 2). A szövettani vizsgálatok megerősítették, hogy minden tüdővénában található szívizom eredetű izomszövet. Minden vénában S100 és TH pozitivitást igazoltunk, amely megerősítette az adrenerg és noradrenerg idegrostok jelenlétét a myocardial sleeve területén. Connexin 43 és connexin 45 pozitívítás is kimutatható minden vénában, amellyel a réskapcsolatokat azonosítottuk. A pulmonalis vénák szájadékainak leírása elősegíti az ablációs technikák fejlődését. Az immunhisztokémiai vizsgálataink alapján, az újabb módszerek kidolgozásakor tekintettel kell lenni arra, hogy az összes vena pulmonalis szájadékban ingerületvezető rendszerrel átszőtt szívizomszövetet találunk.

Új tudományos eredmények

1. A Reveal XT hurokrögzítő hosszú távú in vivo alkalmazása lovaknál megvalósítható, jól tolerálható, és az eszközök komplikációk nélkül, megbízhatóan működtek.
2. Az emberi algoritmus nem használható a lovak ritmuszavaros epizódjainak automatikus felismerésére. A készülék képes volt a lovak pitvarfibrillációjának kimutatására, de a rögzített AF-terhelés pontatlan volt, és a tárolt EKG-kat kézzel kellett értelmezni.
3. A pulmonális véna ostiumairól lovak esetében részletes számadatokat ismertettünk, beleértve az ostiumok pontos átmérőjét és a korai elágazás változásait.
4. A szövettani eredmények megerősítették, hogy a lovak összes tüdővénaájának antrumában szívizomhüvelyek találhatóak.
5. Immunhisztokémiai eredményeink alapján a lovak összes tüdővéna ostiumában a teljes szívizomhüvelyben jelen van a vezető szövet.

A doktori értekezés alapjául szolgáló publikációk

1. Bakos, Z., Kovács, S. (2019). Pitvarfibrilláció kezelése lovaknál szájon át alkalmazott kinidin-szulfáttal. Magyar Állatorvosok Lapja, 141(5) 259-269.
2. Kovacs, S., Dixon, J., Bakos, Z. (2019). Kamrai tachycardia sikeres kezelése orális propranolollal három lónál. Magyar Állatorvosok Lapja, 141(2) 67-77.
3. Kovács, S., Bakos, Z. (2022). Az intervenciós kardiológia módszerei a lovaknál. Magyar Állatorvosok Lapja, 144(12) 707-718.
4. Kovács, S., Bodo, G., Zs. Toth, F., Neder, L., Bakos, Z. (2024) Long-term use of an implantable loop recorder in horses. Acta Veterinaria Hungarica,
5. Kovács S, Racz B, Sotonyi P, Bakos Z. A ló pulmonalis vénák pitvari izomhüvelyének vezetési rendszerének morfológiai és szövettani vizsgálata. Equine Vet J. 2023:1-9. doi: 10.1111/evj.13996. PMID: 37658818.