

**SZENT ISTVÁN EGYETEM**

Állatorvos-tudományi Doktori Iskola

**A szív normális és pathológiás fejlődésének összehasonlító morfológiai vizsgálata: nyúlban, kutyában, sertésben és juhban**

Doktori értekezés

Készítette:

Dr. Balogh Emese

Témavezető:

Dr. Sótonyi Péter

Budapest  
2002

Szent István Egyetem  
Állatorvos-tudományi Doktori Iskola

**Iskola vezető:**

Dr. Rudas Péter, DSc  
Egyetemi tanár, tanszékvezető  
SZIE-ÁOTK Élettani és Biokémiai Tanszék

**Témavezető:**

Dr. Sótonyi Péter, kandidátus  
Egyetemi tanár, tanszékvezető  
SZIE-ÁOTK Anatómiai és Szövetani Tanszék

**Témabizottsági tagok:**

Dr. Repa Imre, kandidátus  
Intézet Igazgató  
Kaposvári Egyetem, CT-Diagnosztikai központ

Dr. Vetési Ferenc, kandidátus  
Egyetemi tanár  
SZIE-ÁOTK Kórbonctani és Igazságügyi Állatorvostani Tanszék

-----  
Dr. Rudas Péter

-----  
Dr. Balogh Emese

Készült 8 példányban. Ez a 1. sz. példány.

# Tartalomjegyzék

<b>Rövidítések jegyzéke</b>	<b>5</b>
<b>1. Bevezetés</b>	<b>6</b>
1.1. Célkitűzések	8
<b>2. Irodalmi áttekintés</b>	<b>9</b>
2.1. A szív normális fejlődésmenete	9
2.1.1. A szívcső kialakulása	9
2.1.2. A szív üregeinek kialakulása, sövényképződés	10
2.1.3. A szív izomzatának differenciálódása	20
2.1.4. A szív saját ereinek fejlődése	21
2.1.5. Aortaívek fejlődése	21
2.1.6. A szív ingerületvezető rendszerének fejlődése	21
2.2. A szív pathológiás fejlődése	22
2.2.1. Vena cava anomáliák	22
2.2.2. Pulmonalis vénák anomáliája	22
2.2.3. Dextrocardia	22
2.2.4. Ectopia cordis	22
2.2.5. Pítvari septumdefektusok	22
2.2.6. Ventricularis septumdefektusok	24
2.2.7. A distalis bulbus (bulboventricularis) rendellenességei	28
2.2.8. Proximalis bulbus rendellenességei	30
2.2.9. Egyéb fejlődési rendellenességek	31
<b>3. Anyag és módszer</b>	<b>34</b>
3.1.: A normális szívfejlődés időrendi feltérképezése – nyulakon végzett előkísérletek	34
3.1.1. A szívfejlődés legintenzívebb periódusának meghatározása nyúlban (első modellkísérlet)	35
3.1.2. Az intenzív periódus feltérképezése 8 óránkénti bontásban (második modellkísérlet)	36
3.1.3. A szív fejlődése az alkohollal kezelt anyanyulak embryoiban (harmadik modellkísérlet)	37
3.2. A normális szívfejlődés időbeni lefolyása kutyán	39
3.3. A hús típusú és a mangalica sertés szívének postnatalis morfológiai összehasonlító vizsgálata	40
3.4. Velezületett szívfejlődési rendellenességek kutyákban és bárányokban	41

<b>4. Eredmények</b>	<b>43</b>
4.1. A nyulakon végzett előkísérletek eredményei: a normális fejlődés menet időrendi feltérképezése	43
4.1.1. A szívfejlődés legintenzívebb periódusának meghatározása nyúlban (első modellkísérlet)	43
4.1.2. Az intenzív periódus feltérképezése 8 óránkénti bontásban (második modellkísérlet)	43
4.1.3. A szív fejlődése az alkohollal kezelt anyanyulak embryoiban (harmadik modellkísérlet)	48
4.2. A normális szívfejlődés időbeni lefolyása kutyán	53
4.3. A hús típusú és a mangalica sertés szívének morfológiai, postnatalis összehasonlító vizsgálata	55
4.4. Velezületett szívfejlődési rendellenességek kutyákban és bárányokban	62
4.4.1. Megszületés után 12 órával elhullott bárány szíve	62
4.4.2. Megszületés után 72 órával elhullott bárány szíve	65
4.4.3. Hat hetes németjuhász kutya szívének morfológiája	67
4.4.4. Három hónapos keverék kutya szívének morfológiája	68
<b>5. Megbeszélés</b>	<b>69</b>
5.1. Új tudományos eredmények	84
<b>6. Irodalom</b>	<b>85</b>
6.1. A témából megjelent (vagy megjelenésre hivatalosan elfogadott) tudományos publikációk.	91
<b>7. Összefoglalás</b>	<b>92</b>
<b>8. Mellékletek</b>	<b>94</b>
<b>9. Köszönetnyilvánítás</b>	<b>107</b>



# Rövidítések jegyzéke

**AV:** Atrioventricularis

**AV- csomó:** Atrioventricularis csomó

**C:** Körméret (koszorúsbarázda hossza)

**C/RL:** Fej-farok hossz (crown-rump length)

**FIV:** Foramen interventriculare

**HE:** Haematoxylin-eosin

**HW<sub>a</sub>:** Abszolút szívtömeg

**HW<sub>r</sub>:** Relatív szívtömeg

**L:** Hosszméret (a koszorúsbarázda és a szívcsúcs között)

**LV<sub>wth</sub>:** Bal kamra izomzatának vastagsága

**LVW/ LWVTH:** Bal kamra tömeg

**LW:** Állat testtömege

**MÁB:** Munkahelyi Állatkísérleti Bizottság

**RV<sub>wth</sub>:** Jobb kamra izomzatának vastagsága (koszorús barázda alatt 1-2 cm-el)

**RVWTH:** jobb kamra tömege

**SA-csomó:** Sinoatrialis csomó

**Sept<sub>wth</sub>:** Sövény izomzatának vastagsága

**SEM:** Scanning Elektronmikroszkóp

**TGA:** Nagyértranszpozíció (Transposition of great arteries)

**TRSEHS:** Bal trabecula septomarginalis hossza

**TRSEHD:** jobb trabecula septomarginalis hossza

**TRSESZD:** jobb trabecula septomarginalis szélessége

**TRSESZS:** bal trabecula septomarginalis szélessége

# 1. Bevezetés

A gyakorló állatorvos egyre több esetben találkozik komplex szívfejlődési rendellenességekkel, amelyek felismerését az utóbbi években a vizsgálati és diagnosztikai módszerekben végbement erőteljes fejlődés teszi lehetővé. Ezek a fejlődési rendellenességek emberben már régóta ismertek, velük párhuzam vonható. Az embryológia alapos ismerete segíthet megérteni a komplex fejlődési rendellenességek pathogenesisét és etiológiáját, ismeretével állítható fel a pontos klinikai diagnózis.

A kutatás célja a kutya szív fejlődésének pontosabb megismerése, melyhez a nyulat mint modellállatot használtam, hiszen annak időrendi lefolyása jelenleg még ismeretlen. Jelentős morfológiai eltéréseket az irodalmi adatok alapján már ismert humán (Streeter, 1942., 1948.), csirke (Steding, 1980.), egér (Evans, 1973.), ló (Van Neikirk, 1975.), szarvasmarha (Greenstein, 1958.), juh (Bryden, 1972.), sertés (Patten, 1948.) embryok szívéhez képest nem várhatóak, mivel azok anatómiailag igen hasonlóak egymáshoz.

További cél volt az emberi és egér fejlődésmentről rendelkezésre álló adatok összehasonlítása az általam vizsgált nyúl és kutya fejlődésmenettel. Felmerül a kérdés ugyanis, hogy összehasonlíthatóak-e a különböző fajok fejlődési stádiumai testforma, gesztációs nap és szívfejlődés szempontjából is, valamint, hogy meg lehet-e határozni olyan összefüggést a gesztációs periódus, valamint az embryonális élet hossza alapján, amely segítségével kísérlet nélkül meghatározható és stádiumokra osztható lenne a szív fejlődésének legintenzívebb szakasza más állatfajok esetében is.

A humán szakirodalom az embryok fejlettségi stádiumainak összehasonlítására használja a Streeter-féle horizonokat (Streeter, 1942., 1948.), amelyek jelölése római számokkal történik. Mindegyik horizon az embryonális fejlődésnek egy-egy két napos intervallumát jelöli (ember esetében 0-56. nap). Ezzel együtt adja meg az embryo hosszát mm-ben, vagyis az O'Rahilly-féle C/RL-t (crown-rump length, vagyis fej-farok hossz). Mindezen felül a fejlettséget a XIV. horizonig az őscsigolyák (somita) számához is viszonyítja.

A kutya és a nyúl esetében egyenlőre ilyen adatok nem állnak rendelkezésre, a fejlődésnek csak a morfológiai menete ismert, illetve a somiták száma vehető alapul az azonosításhoz.

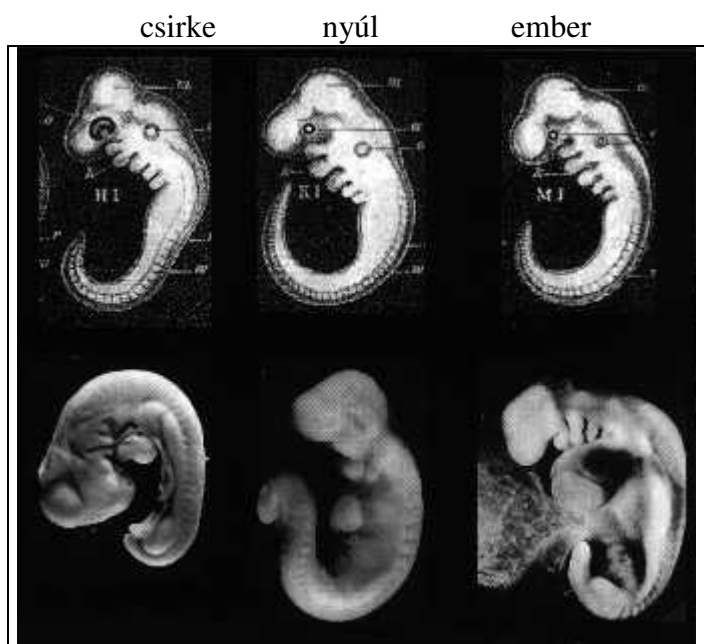
Mindezek figyelembe vételével a szív fejlődése a következő nagyobb egységekre bontható morfológiai szempontokból:

1. A szívcső kialakulása.
2. A szív üregeinek kialakulása, sövények képződése:
  - a. a pitvarok kialakulása,
  - b. az atrioventricularis szájadékok kialakulása,
  - c. a kamrák kialakulása,
  - d. az atrioventricularis billentyűk kialakulása,
  - e. a kiáramlási pálya fejlődése.
3. A szívizomzat differenciálódása.
4. A szív saját ereinek fejlődése.
5. Aortaívek fejlődése.
6. A szív beidegzése.

Feltételezhető, hogy szoros a párhuzam a kutya és az ember szívének fejlődésmenete között, azonban az egyes állatfajok egymással és az emberrel egyszerre nem hasonlíthatóak össze, mert ugyan a testforma összehasonlítható — bár ebben is jelentős különbségek tapasztalhatóak — az embryonális élet hossza és egyes szervrendszerek fejlődésének

legintenzívebb periódusai a vemhesség teljes idejéhez képest jelentősen különbözhetnek egymástól. A fészeklakó és fészekhagyó állatfajok megszületésükkor jelentős különbségeket mutatnak az idegrendszerük fejlettségében, amely szorosan összefügg (Sadler, 1999.) a szív fejlődésével.

Az első ábrán, a felső sorban különböző állatfajok azonos fejlődési stádiumai szerepelnek a Haeckel-féle elmélet szerint, melyet még 1874-ben állított fel a gerincesek embryonális fejlődésével kapcsolatban. Elmélete szerint a korai stádiumokban minden gerinces faj ugyanazon a törzsfajlárdési soron megy keresztül, ennél fogva a testforma azonos fejlődési stádiumban megegyező minden faj esetében. A tudomány mai állása szerint ez nem helytálló. Az ábra második sorában a valós testformák láthatóak.



*1. ábra: korai embryonális fejlődési stádiumok különböző fajokban*

I. sorban: azonos fejlődési stádiumban lévő csirke, nyúl és humán embryok morfológiai jellegzetességei Haeckel szerint.  
 II. sorban: azonos fejlődési stádiumban lévő csirke, nyúl és humán embryok morfológiai jellegzetességei a tudomány mai állása szerint.

A normális fejlődés menet időpontok szerinti bontásban kellő viszonyítási alapot jelent a fejlődési rendellenességek pathogenesisének és etiológiájának megismeréséhez.

A fejlődés menet időrendi feltérképezése után a munka további célja volt a különböző fejlődési rendellenességek kialakulásának időpontjának meghatározása, így ugyanis felderíthetőek lehetnének a kórok is. Számos leírás és klinikai betegállományról készült statisztika (Patterson, 1971., Patterson, 1972.) foglalkozik a kórformák kialakulásának okaival, rávilágítanak, hogy egyre nagyobb számban fordulnak elő fejlődési rendellenességek. Tenyésztési kísérletek igazolták egyes betegségek fajtához vagy nemhez kötött öröklődését (Patterson, 1972.).

Számos olyan anyagról található leírás, amelynek teratogén hatása van. Cél volt annak megállapítása, hogy egy biztosan embryokárosító, de speciális hatásokkal legkevésbé rendelkező anyag egyszeri, nagy dózisa, a fejlődés adott stádiumában, milyen pathológiás útra terelheti a fejlődés menetét, abból milyen fejlődési rendellenességek alakulhatnak ki, amelyek

a megszületés után diagnosztizálhatóak, és ezen rendellenességek létrejötte a fejlődés mely időpontjához köthető.

Amennyiben meghatározható a kutya szívfejlődési rendellenességeinek kialakulása, azok mely időpontokhoz köthetőek, akkor a vemhesség alatt gyűjtött információk segítségével később visszamenőleg következtetés vonható le a kórokra nézve is. A kutyán keresztül közelebb lehet jutni a humán kórformák kialakulásához is, hiszen az emberrel együtt élő kutyája, azonos hatásoknak van kitéve, a bennük leírt szívfejlődési rendellenességek között szoros párhuzam vonható, mind a klinikai formáikat, mind gyakoriságukat tekintve. Az eddigi teratogenitás vizsgálatok során elvégzett állatkísérletek legnagyobb hibája, hogy a kísérleti körülmények nagyban eltérnek az ember természetes környezetétől, illetve a kísérleti állatok érzékenysége az egyes anyagokra igen eltérő lehet.

További kérdés, hogy sertés esetében, vannak-e jelentős morfológiai különbségek azonos fajú, de különböző fajtájú (genotípusú) egyedek között, amelyek életteljesítményüket befolyásolhatják, illetőleg genetikailag lehet-e ellenállóbb egy fajta a másiknál fejlődési rendellenességek szempontjából. Ezek az adatok szelekciós szempontból hasznosak lehetnek az állattenyésztők számára.

Ezen kívül vizsgálatokra került sor a fejlődési rendellenességek szempontjából legveszélyeztetettebb két állatfaj vonatkozásában: a juhoknál, ahol 0.3%-ban fordulhat elő szívfejlődési rendellenesség; illetve a kutyák esetében, ahol 1%-ban fordulhat elő szívfejlődési rendellenesség (Latslaw, 1987.). A talált rendellenességek morfológiája és a normális fejlődés menet összehasonlítása alapján következtetések vonhatóak le, hogy a vemhesség mely szakaszában érhet embriokárosító hatás az egyedre.

Az előzőekben leírtak alapján az alábbi célkitűzéseim voltak:

## 1.1. Célkitűzések

1. Az állatorvosi szakirodalomban hiánypótló irodalmi áttekintés készítése a szív normális és pathológiás fejlődéséről.
2. A kutya és a nyúl embryo szívfejlődésének időrendi megismerése.
3. Összehasonlíthatóak-e egymással a különböző fajok fejlődési stádiumai testforma, gesztációs nap és szívfejlődés szempontjából is?
4. Létezik-e összefüggés a gesztációs periódus és az embryonális élet hossza, valamint a szív fejlődésének legintenzívebb periódusa között, amely segítségével stádiumokra osztható lenne a szív fejlődése más állatfajok esetében is, akár további vizsgálatok elvégzése nélkül?
5. A különböző fejlődési rendellenességek kialakulásának vizsgálata az embryonális élet adott időpontjaiban nyúl és kutya esetében.
6. Az azonos fajú, de különböző genotípusú sertések szívében vannak-e jelentős morfológiai, fejlődéstani eredetű különbségek, amelyek befolyásolják azok életteljesítményét, illetve, hogy az egyes genotípusok között lehet-e genetikailag ellenállóbb az egyik a szív fejlődési rendellenességeivel szemben?
7. A szívfejlődési rendellenességek előfordulása, leírása a két legveszélyeztetettebb állatfaj: a juh és a kutya esetében.

## 2. Irodalmi áttekintés

### 2.1. A szív normális fejlődésmenete

#### 2.1.1. A szívcső kialakulása

**Angiogén sejtsomók:** az endoderma a felette helyeződő mesoderma zsigeri lemezét indukálja és annak sejtjei angioblastokká differenciálódnak. Az angioblastok proliferálnak és csoportokba rendeződve kialakítják az angiogén sejtsomókat, amelyek cranialis irányba szaporodnak és a velőlemez előtt létrehoznak egy patkó alakú érhálózatot. Az érhálózat centrális részét nevezzük cardiogén mezőnek, a benne formálódó üreg a későbbi pericardialis üreg. Az érhálózat erei összeolvadnak és létrehozzák a páros endocardiumcsövet. Az érhálózattól lateralisan újabb angiogén sejtsomók jelennek meg, mindkét oldalon, amelyek összeolvadva létrehozzák az aorta dorsalisokat. A két endocardiumcső és az aorta dorsalisok közötti összeköttetést az aortaívek biztosítják. A velőcső záródása és cranialis irányba történő rapid növekedése magával húzza a cardiogén mezőt és a későbbi pericardialis üreget, így azok ventrocaudalis irányba elmozdulnak, a nyaki görbület illetve a fejlődő agy területe alá kerülnek.

**Endocardium csövek:** cranialisan az endocardiumcsövek a dorsalis aortákban folytatódnak, a kiáramlási pályát képezve ezzel, míg caudalisan a beáramlási pályát a vv. vittelinák alkotják. Az embryo lefűződése miatt az endocardium csövek az embryo mellüregébe kerülnek és a két cső egyre közelebb kerül egymáshoz, mígnem középen találkoznak és fúzionálnak craniocaudalis irányban.

**Egyenes szívcső:** az így kialakult egységes cső a pericardium üregébe domborodik, melynek dorsalis falához kezdetben a dorsalis mesoderma rögzíti, majd annak felszívódása után a szívcsövet cranialisan az aorta dorsalis, caudalisan a v. vittelina rögzíti a pericardiumban. Az egyenes endocardium cső tagoltságának megjelenésekor körülötte a mesenchyma megvastagszik és a myoepicardiumot hozza létre, amelyből a későbbi myo- és epicardium származik. A myoepithel sejtek és az endocardium endothel sejtjei között található a szív szikállománya (egy sejt nélküli zóna, amely az első kontrakciókhoz szükséges).

A szívcső differenciálódásával az alábbi régiók jelennek meg:

1. Sinus venosus: a jobb és bal vénás szarvakat jelenti. Cranialisan a pitvarban folytatódik, caudalis irányból vénák nyílnak bele.
2. Páros, primitív pitvar: később összeolvadnak és az atrium commune-t alkotják.
3. Sulcus atrioventricularis: a pitvart és a primitív kamrát választja el egymástól.
4. Primitív kamra: a későbbi bal kamra.
5. Sulcus interventricularis: a primitív kamra és a bulbus cordis között.
6. Bulbus cordis: a szívcső legcranialisabb része. Craniocaudalis irányban a következő részei különülnek el:
  - a. bulbus (primitív jobb kamra)
  - b. conus cordis
  - c. truncus arteriosus (pericardiumon kívül)
  - d. aortaszák

**Görbült szívcső:** a szív bulboventricularis része gyorsabb ütemben nő, mint a pericardium. Mivel cranialisan az aortaívek, caudalisan a septum transversum rögzítik a növekedés során görbül. A hosszanti növekedést a sejtek alakváltozása okozza. A szívcső bulboventricularis

vége ventrocaudalisan és jobbra irányul, a caudalis vége dorsocranialisan és balra. Még mielőtt az S-alakú forma kialakulna a szívcsőn behúzódások keletkeznek, amelyek a szívet 3 fő részre különítik el: bulbus, kamra, primitív pitvar. A sulcus bulboventricularisnak megfelelően belülről a crista bulboventricularis határolja a primitív foramen interventricularret. A szívcső bulboventricularis része U-alakú. Az U-betű jobb szárát a bulbus cordis, a bal szárát a primitív kamra alkotja. A görbülés miatt a pitvar és a sinus venosus a szívcső görbületétől dorsalisán helyeződik. A páros sinus venosus kitágul és a sinus szarvban folytatódik.

**Primitív négyüregű szív:** a görbület kialakulásakor a páros pitvar összeolvad és az atrium commune alkotja, mialatt a pericardium üregébe süllyed. Ebben a stádiumban a szívcső fala belül sima, kivételt ez alól csak a bulboventricularis nyílás közvetlen közelébe eső területek képeznek, ahol a trabeculatio már megkezdődik, majd a primitív kamrára is ráterjed. A bulbus proximalis részéből alakul ki a jobb kamra. A bulbus distalis része megnyúlik és mindkét kamra kiáramlási pályáját képezi, a truncus arteriosus, mely mindkét nagyér (aorta, a. pulmonalis) eredési helyéül szolgál.

## **2.1.2. A szív üregeinek kialakulása, sövényképződés**

### **2.1.2.1. A pitvar differenciálódása**

**A pitvari septum kialakulása:** az atrium commune a primitív kamrától cranialisan, a bulbus cordistól dorsalisán helyeződik. A truncus arteriosus az atrium commune tetején fekszik, és azon benyomatot képezve indukálja a pitvari septum képződését. 14-16 somitásban kezdődik meg a pitvar differenciálódása, egy kis membránszél, később sarló alakú membrán, a septum primum megjelenésével. A septum primum a közös pitvar craniodorsalis faláról ered és tér az endocardium párnák felé, így a pitvart jobb és bal üregre osztja. A membrán szabad széle a foramen primumot alkotja. (2. ábra/C, D, G, H) Mielőtt a septum primum összeolvadna az endocardium párnákkal, fenesztráció jelenik meg (2. ábra/E, F) a felső részén. Az apró nyílások összeolvadnak és a foramen secundumot alakítják ki (2. ábra/G, H). A jobb pitvar üregének a sinus szarv beolvadása miatti megnagyobbodásakor egy másik membrán nő a jobb pitvar cranioventralis faláról a septum primum jobb oldalán, az úgynevezett septum secundum (2. ábra/I, J). Növekedése során befedi a foramen secundumot, de annak szélével nem nő össze. Nem nő össze sem a septum primummal sem az endocardium párnákkal. Szabad széle a foramen ovalet alakítja ki (2. ábra/K, L). A septum primum, mint billentyű, a foramen ovale fölött megmarad (2. ábra/ K, L), születés után összenő a septum secundummal és a septum atri commune-t alkotják.

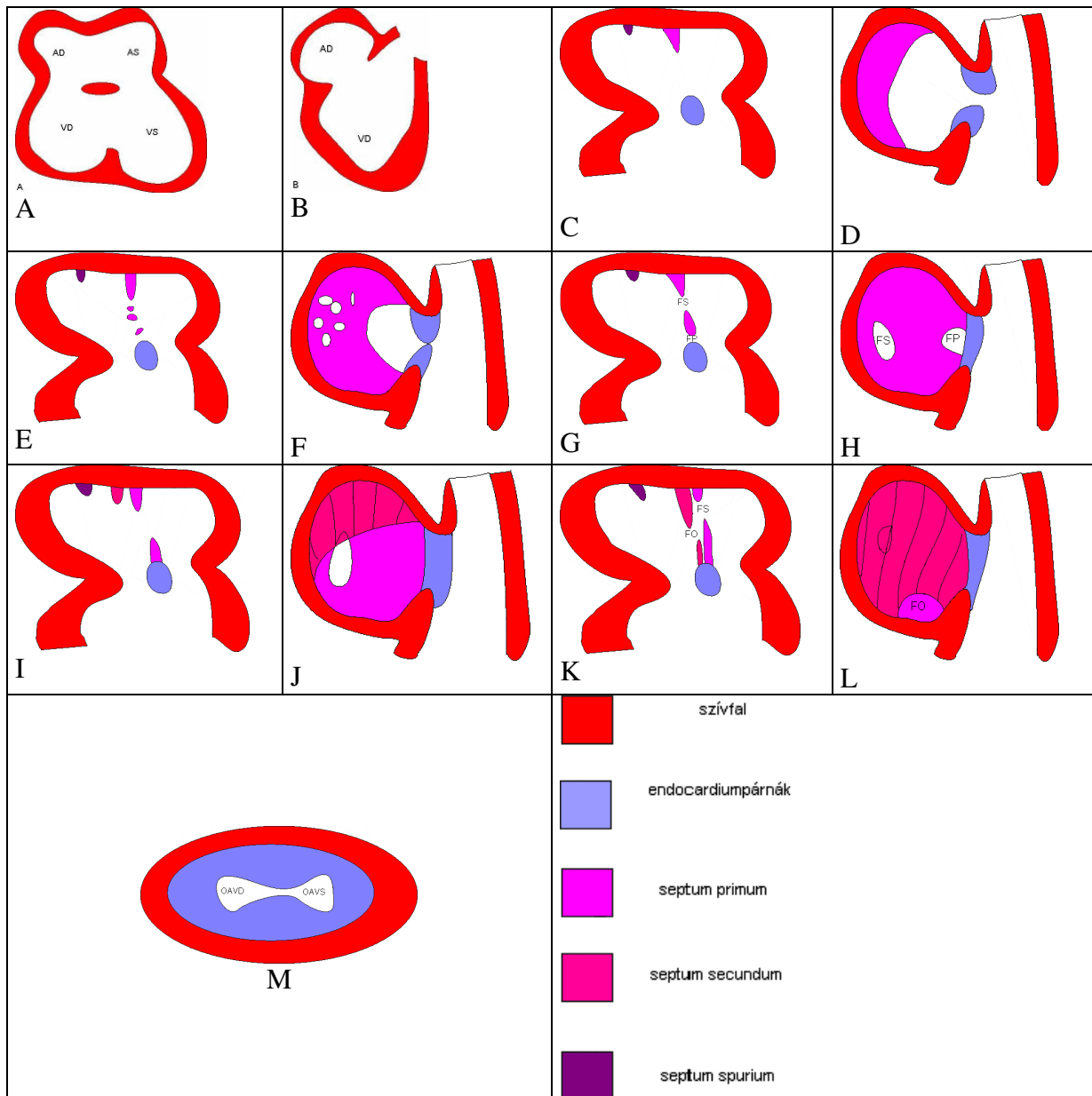
**A jobb pitvar kialakulása:** hasonlóan a pitvarhoz a sinus venosus is páros struktúra jobb és bal szarvakkal. Mindkét szarv három eret vesz fel: a v. vittelinat, a v. umbilicalist és a v. cardinalis commune-t. A sinus venosus és a primitív pitvar közti nyílás, a sinoatrialis orificium, kezdetben középen helyeződik, majd fokozatosan jobbra tolódik, végül egyenesen a jobb pitvarba nyílik. Közben a jobb sinus szarv megnagyobbodik, a jobb v. cardinalis communis v. cava cranialissá, a jobb v. vittelina v. cava caudalissá fejlődik, a v. umbilicalis elzáródik. Ezzel ellentétben a bal sinus szarv vénái degenerálódnak, így a bal sinus szarv mérete csökken, belőle a sinus coronarius és a v. obliqua atri sinistri fejlődik. Belülről a sinoatrialis nyílást két billentyű szegélyezi, a jobb és a bal vénás billentyű. A jobb vénás billentyű a sinus venosus jobb szárának a pitvar falába történő beolvadása és betüremkedése során keletkezik és növekszik az invagináció fokával arányosan. A bal vénás billentyű a septum primum elkülönült lemezeként jelenik meg. Dorsalisán a két billentyű találkozik és a septum spuriumot képezik. A bal szarv nyílása a jobbé alatt található, ez a sinus coronarius bejárata. Később a jobb sinus szarv beolvad a táguló jobb pitvarba. Ahogy növekszik a pitvar a sinus venosus sima fala ventrolateralis irányba tolja a primitív jobb pitvar gerendázott falát, amely a későbbi jobb fülcsét alkotja. A pitvar sima falú része lesz a sinus venarum. A sinus

venarum és az auricula közti határt a sinoatrialis nyílás jobb oldalán helyeződő crista terminalis jelzi.

**A bal pitvar kialakulása:** 17-20 somítás stádiumban a bal pitvar cranialis falán a v. pulmonalis communis kezdeménye megjelenik. 26-29 somítás stádiumban az atrioventricularis nyílás egységes, körülötte a szív szikállománya atrioventricularis endocardium párnákká differenciálódik. Nagy mennyiségű angioblast övezi a tüdő telepét és a fejlődő bronchusokat. A v. pulmonalis kezdemény a bal pitvar cranialis faláról a tüdőtelep felé nő. A véna a septum primum kezdeménye mellett balra, a sinus venosus bal billentyűjétől kissé caudalisan helyeződik. 30-33 somítás stádiumban az a. pulmonalis összeköttetésben van a pulmonalis aortaívvel. A foramen primum még kis nyílásként található meg. A v. pulmonalisban üreg képződik és a bal pitvart összeköti a tüdő felől fejlődő erekkel. 34-35 somítás stádiumban a foramen primum bezárul és a foramen ovale kialakul. A v. pulmonalis communisban megindul a keringés a tüdő felől a bal pitvarhoz. Későbbi stádiumokban a bal pitvar tágulása miatt a v. pulmonalis törzse rövidül, beolvad a pitvar falába, végül 5-7 pulmonalis véna külön-külön nyílik a bal pitvarba, közben a pitvar gerendázott részét ventrolateralis irányba tolja, amely a bal fülcsét alkotja majd.

### **2.1.2.2. Az atrioventricularis szájadék kialakulása**

A bulbus cordis proximalis részéből alakul ki a jobb kamra. Ennek következtében az áramlás útja a primitív pitvarból a bal kamrán keresztül a jobb kamrába vezet. A pitvar és a jobb kamra között direkt összeköttetés még a görbület kialakulása után sincs. Az atrioventricularis szájadék jobbra terjeszkedik, így kapcsolatba kerül mind a jobb, mind a bal kamrával. Ezalatt a proximalis bulbus kitágul és a bulboventricularis perem visszahúzódik. Az atrioventricularis szájadékban megjelennek a mesenchyma duzzanatai, az endocardium párnák. Ezek a duzzanatok alakítják ki a szájadék jellegzetes „homokórához” hasonló alakját (2. ábra/M). Később az cranialis és a caudalis endocardium párna összenő és kialakul a jobb és a bal atrioventricularis szájadék. A bal a bal kamrába, a jobb a jobb kamrába nyílik. Az atrioventricularis szájadék jobbra tolódási folyamata az oka annak, hogy a conus cordis a foramen interventriculare fölé kerül, amely ekkor még nyitott. Ezek az összenőtt endocardium párnák felelősek a pitvarban a foramen primum záródásáért, a septum primum szabad szélével való fúziójuk révén. A szájadék körül a mesenchyma proliferálódik és a billentyűk vitorláját képezi.



2. ábra: A pitvari septum kialakulása

- A) coronalis metszet, B) sagittalis metszet, C, D): a septum primum megjelenése, E, F): a septum primum fenesztrációja, G, H) a foramen primum és secundum kialakulása, az endocardiumpárnák összenövése, I, J) a septum secundum megjelenése, a foramen primum bezáródása, K, L) a foramen ovale kialakulása, M) a jobb és bal atrioventricularis szájadékok kialakulása  
 AD) atrium dextrum, AS) atrium sinistrum, FO) foramen ovale, FP) foramen primum, FS) foramen secundum, OAVD) ostium atrioventriculare dextrum, OAVS) ostium atrioventriculare sinistrum TA) truncus arteriosus, VD) ventriculus dexter, VS) ventriculus sinister

### 2.1.2.3. A kamrák kialakulása

Az újonnan formálódott bulboventricularis görbület – a primitív jobb és bal kamrák – mint a szívcső kidudorodása jelenik meg. Kívülről a sulcus interventricularis választja el őket, míg belülről a bulboventricularis perem. Az atrioventricularis szájadék vándorlása során a proximalis bulbus megnövekszik és a jobb kamrát képezi. Ezt követően mindkét kamra növekszik. A kamrák növekedését a belső falak kiöblösödése és a myocardium centrifugális növekedése okozza, melyek következtében megjelenik a trabeculatio. A jobb és bal kamrai falak egymással szemben növekedve, egymáshoz feküdve alakítják ki a kamrai sövényt, amely intenzív növekedésnek indul, miután a kamrák falának növekedése megáll.



### *Az interventricularis septum fejlődése*

A septum membranaceum pars interventricularisa a jobb alsó és felső atrioventricularis (AV) párnákból származik. A pars atrioventricularis a bulboventricularis szájadék záródása során alakul ki. A foramen interventriculare széleinek arányos növekedése hozza létre a dorsalis sima septumot. A dorsalis trabeculált septum a kamrák növekedésével alakul ki. A crista supraventricularis ventralis része, azaz a conoventricularis septum, a conoventricularis redő ventralis részéből származik. A crista supraventricularis középső része (1. és 3. conus redőkből származik) alkotja a conus septumot.

A bal oldalról nézve a kamrai sövény négy részre osztható (3. ábra/B):

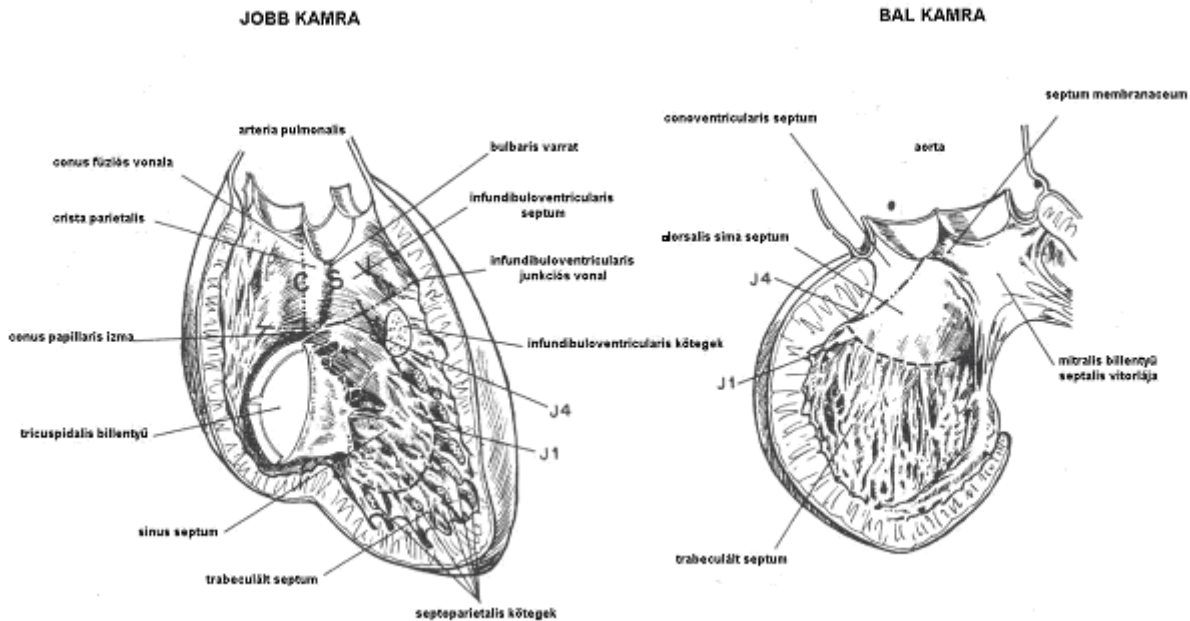
1. Septum membranaceum: a septum alapi részét tölti ki, a ventralis vége a jobb aortabillentyű közepének síkjában van.
2. Ventralis septum: a septum membranaceum és a bal kamra ventralis fala között helyeződik.
3. Dorsalis sima septum: az izmos septum cranialis 1/3-1/2 része. Ventralisan a ventralis septum határolja. Craniodorsalisan a mitralis billentyű dorsomedialis eresztékéhez tér.
4. Dorsalis trabeculált septum: a kamrai septum csúcs felőli részének 1/3-2/3-t adja. Felülete gerendázott. Ventralisan a bal kamra ventralis fala határolja. Dorsalisan a bal kamra rekesz felé eső fala határolja. Craniodorsalisan egy nyúlványa a dorsalis sima septum és a bal kamra rekesz felé eső fala közé ékelődik be.

A dorsalis sima és a dorsalis trabeculált septumot „dorsalis septum”-nak nevezzük.

A jobb oldalról nézve a kamrai sövény részei a következők (3. ábra/A):

1. A septum membranaceum pars interventricularisa a tricuspidalis billentyű septalis vitorlája alatt van. A pars atrioventricularis a septalis billentyűtől cranialisan helyeződik, a jobb pitvar alapját képezi és elválasztja a bal kamrát a jobb pitvartól.
2. A conus m. papillarisa a sövény felőli fal része, amelyhez a szomszédos angularis és septalis billentyűktől térnek a chordae tendinae-k, az infundibulum és a jobb kamra határán van.
3. A jobb kamrai infundibulum (conus) a jobb kamra azon része, amely a pulmonalis billentyű síkja alatt és a linea infundibuloventricularis között helyeződik. A linea infundibuloventricularis a conus papillaris izmát és a septum membranaceum felső szélét összekötő vonal.
4. A crista supraventricularis az izmos septumnak a pulmonalis billentyűk és a septum membranaceum közé beékelődött része. Hozzá tartoznak a parietalis és septalis kötegek vele szomszédos területei valamint a kamrai septum septalis kötegtől ventralisan helyeződő kis részlete. Tehát lényegében a crista supraventricularis az infundibulum septalis és parietalis falának kis területét jelenti. A crista supraventricularet cranialisan a jobb és bal pulmonalis billentyűk, caudalisan az infundibuloventricularis vonal határolja. Dorsalisan összefügg a jobb kamra parietalis falával. A parietalis köteg a jobb kamra ventralis fala mentén, a tricuspidalis billentyűtől a kamrai septumhoz, a pulmonalis billentyűk alatt felfele ívelő izomköteg. A parietalis köteggel hegyes szöveget zár be az úgynevezett septalis köteg, amely caudalisan irányul a septum mentén a pulmonalis billentyűk felé. A két köteg csatlakozása a bulbaris varratot képezi, amely a bal pulmonalis billentyűtől caudalisan helyeződik. A crista supraventricularis legventralisabb része a subpulmonalis infundibulum és a bal kamra közé ékelődik, mint septum conoventricularis. A crista supraventricularis centralis része, az úgynevezett embryonális conus septum, a jobb és a bal pulmonalis billentyűk középsíkjai között fekszik. A crista dorsalis széle az infundibulum és a parietalis fal közé ékelődik.
5. A trabecula septomarginalis (moderátor köteg) egy izomköteg vagy kötegek összessége, amely előre tér a septalis köteg caudalis részétől. Keresztül halad a jobb kamra üregén és a jobb kamra szabad falán tapad.

6. A dorsalis septumot a jobb oldalról az izmos septum azon része képviseli, amely elválasztja a jobb kamra caudalis részét az infundibulumtól. Bár a teljes felülete trabeculált, sima és tarbeculált részét csak a bal kamra felől lehet elkülöníteni.



3. ábra: A kamrai septum részei (Goore nyomán, 1970)

#### *A/ foramen interventriculare (FIV)*

Amint azt a neve is jelzi, kapcsolatot teremt a két kamra között. A fejlődés alatt folyamatosan újraalakul, így három anatómiai formáját (Goore és mtsai., 1970.a.) lehet megkülönböztetni: FIV 1, FIV 2, FIV 3 amelyek kb. 300 $\mu$  átmérőjűek.

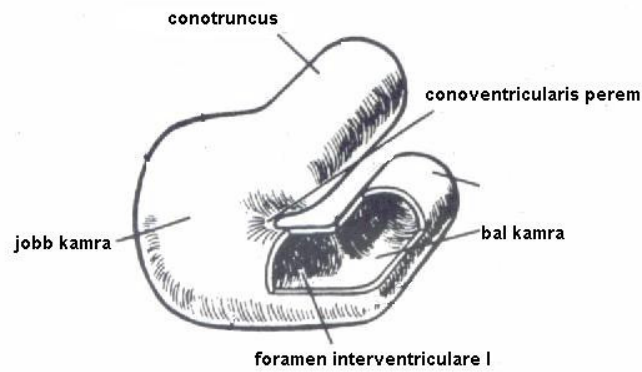
**FIV 1:** a görbült szívcső endocardiumcsövének a szakaszai: a proximálisan a canalis atrioventricularis, amely ventrodorsalisan irányul, a végén derékszögben jobbra fordul kis és nagygörbülettel, mint proximális csavarulat. Az endocardiumcső ettől distálisan helyeződő szakaszát proximális transversális ágnek nevezik, majd ezt követi az ascendáló ág, a distális transversális ág és a terminalis szakasz, amely párhuzamos a canalis atrioventricularissal. Az endocardiumcső a myocardialis csővel borított, amelyen két szakasz különíthető el: 1) a kamra, amely magába foglalja a proximális csavarulatot és a proximális transversális ág felső 1/2-ét, 2) a bulbus cordis, amely az endocardiumcső legnagyobb részét foglalja magába. A kettő közötti redő a conoventricularis redő (bulboventricularis taraj). Annak ellenére, hogy a FIV kezdeménye már az egyenes szívcsőben is fellelhető, a FIV 1 elnevezést csak akkor használjuk, amikor egyértelműen megjelenik az interventricularis septum a proximális transversális ág caudalis falán. A FIV 1 határai ebben a stádiumban: ventrocaudalisan a fejlődő kamrai sövény, dorsalisan a szívcső fala, cranialisan (4. ábra/A) a conoventricularis redő. A 22 somitás embryóban (Goore és mtsai., 1970.a.) a proximális csavarulat nagygörbülete és az ascendáló ág dorsolateralis fala gyors növekedésnek indul. Hamarosan két zsákszerű üreget alkotnak, a trabeculált jobb és bal kamrákat. Ezzel együtt – a kamrák compact állományának növekedésével – a primer endocardiumcső átmérőjében is növekedés következik be, és centralisan is trabeculatio jelenik meg. A proximális csavarulat kiscörbülete és a növekvő bal kamra közötti nyílás a canalis atrioventricularis bal falát és a foramen interventriculare ventralis szélét összekötő síkban van. A bal kamra ventrodiaphragmaticus

falának hosszanti növekedése (DeVries, 1962.) és a jobb kamra caudalis irányba történő eltolódása miatt a FIV a fejlődő kamrák közé kerül.

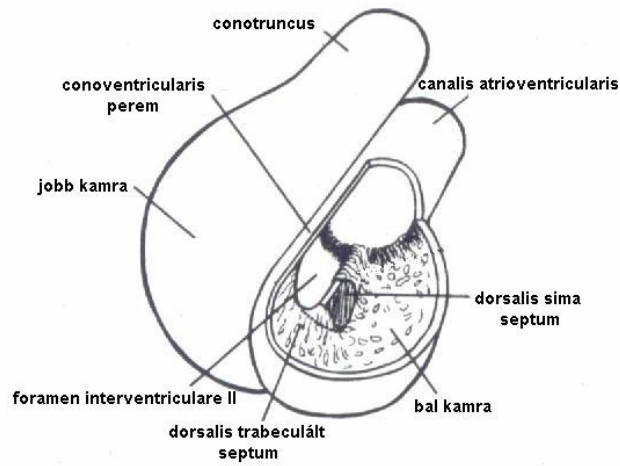
**FIV 2:** míg a kör alakú FIV 1 a szívcső két egymást követő szakaszát köti össze, addig a FIV 2 inkomplett kör alakú nyílás a kamrák, a conus és a canalis atrioventricularis között. A canalis atrioventricularis fala jobbra vándorol, amely így a FIV-el azonos síkba kerül, ekkor a (Goore és mtsai., 1970.a.) FIV 1 FIV 2-vé alakul. A FIV 1 dorsalis fala jobbra vándorol és a canalis tricuspidalis jobb falát alkotja. A canalis atrioventricularisban a cranialis és a caudalis atrioventricularis endocardiumpárnák helyeződnek. A FIV 2 határai a következők: cranialisan a conoventricularis redő, ventrocaudalisan az izmos kamrai septum és dorsalisán a cranialis és a caudalis endocardiumpárnák, valamint az általuk körülvevett canalis atrioventricularis (4. ábra/B).

**FIV 3:** a FIV 3 ismét kör alakú nyílás. A FIV 2 FIV 3-má alakulása a (4. ábra/ C) conus septum fejlődésének és az atrioventricularis endocardiumpárnák fúziójának köszönhető. A conus a bulbus cordis azon szakaszát jelenti, amely a trabeculált jobb kamra és a nagyerek billentyűinek síkja között (Tandler, 1912.) található. A conus a későbbiekben proximális és distális (Tandler, 1912.) conusra oszlik. A primitív bulboventricularis csavarulatban (a canalis atrioventricularis jobb irányú megnyúlása előtt) a dorsalis, a jobb és a ventralis conus fal a jobb kamra szabad falához csatlakozik, a FIV-t a conus bal fala és a conoventricularis redő fedik. A fejlődő csavarulatban a conus dorsalis falát a canalis atrioventricularis teteje adja. A conus a conoauricularis redővel (Tandler, 1912.) ered. A conoauricularis redő kifejezést a conoventricularis redő transversalis részét jelenti, amely a kifejlett szívben az aorticomitralis átmenetet alkotja. A conoventricularis redő sagittalis része változatlan marad és a FIV tetejét alkotja.

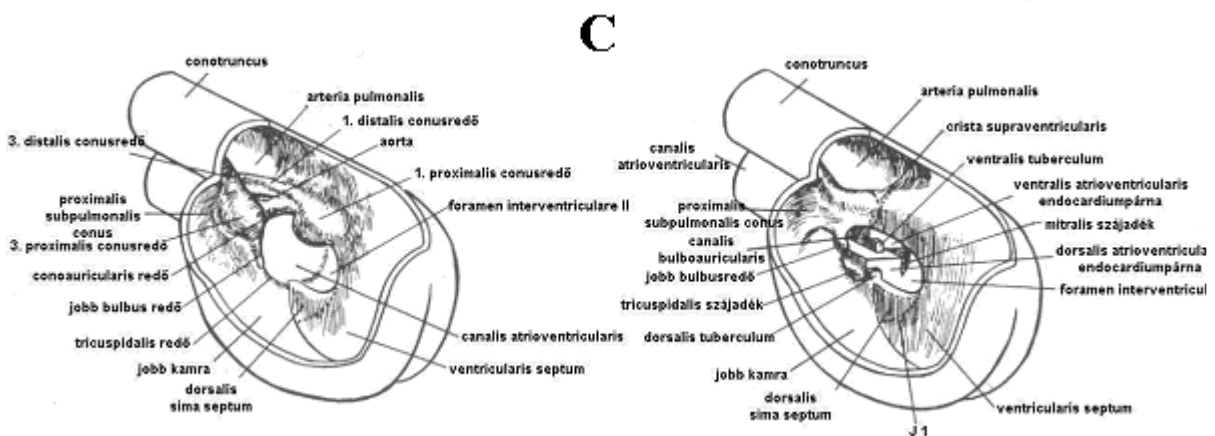
A conusban két hosszú spirális lefutású redő található, amelyek proximálisan párnákat képeznek, distálisan elkeskenyednek (Tandler, 1912.). Az 1. proximális conus redő a kamrai septumon helyeződik, a FIV 2-től ventrocranialisan. Az 1. distális conus redő az 1. proximális conus redőtől halad distális irányba a conoventricularis redő jobb oldalán, spirálisan tér a distális conus caudalis falára. A 3. proximális conus redő a canalis atrioventricularis jobb végénél, a jobb kamra és a conus kapcsolódásánál van. A 3. distális conus redő a 3. proximális conus redőtől csavarodik distális irányba a distális conus caudalis falára. Az 1. és 3. distális conus redők összenövésének eredményeként létrejön a distális conus septum, az 1. és 3. proximális conusredőkével a proximális conus septum. Az 1. proximális conus redő a conoventricularis redőt két részre osztja, a ventralis a pulmonalis kiáramlási pálya, a caudodorsalis az aorta kiáramlási pályájának a része. A conus septum fúziója előtt a conoventricularis redő aorta felőli része a bal oldalra kerül, a FIV-t fedetlenül hagyja (Goore és mtsai., 1970.a.). A FIV 3 új tetejét a proximális conus septum caudalis széle adja (4. ábra/C). A balra vándorlás eredményeként kialakul az aorta alatti (Mall, 1912.) vestibulum (vestibulum subaorticus). A conoventricularis redő ventralis széle változatlan marad és az infundibuloventricularis septumként funkcionál. Az aorta és a jobb kamra szabad fala közötti átmenet megtörése miatt a 3. conus redő fejlődése a conus, a canalis atrioventricularis és a kamrai septum találkozásánál fejlődésnek indul (Goore és mtsai., 1970.a.). A FIV 3 határai: cranialisan a conus septum, dorsalisán az összenőtt atrioventricularis endocardiumpárnák jobb széle caudalisan, és ventralisan az izmos interventricularis sövény. A FIV 3 záródásával alakul ki a septum membranaceum.



A



B



4. ábra: A foramen interventriculare fejlődése (Goore nyomán, 1970)

A: foramen interventriculare primum helyeződése, B: foramen interventriculare secundum helyeződése  
C: foramen interventriculare secundum foramen interventriculare terciummá alakulása és anatómiai határai.

### ***B/ az interventricularis septum fejlődése***

Három alapvető folyamat megy végbe az interventricularis septum fejlődése során: 1) a dorsalis sima és trabeculált septumok fejlődése, amely folyamat összefügg a kamrák fejlődésével, 2) a ventralis septum fejlődése, amely elsősorban a conus elemeiből származik, 3) a septum membranaceum fejlődése, amely a fuzionált atrioventricularis endocardiumpárnákból származik.

***A dorsalis septum fejlődése:*** Az interventricularis septum először, mint egy kis lécs jelenik meg, amely áthalad az endocardium cső proximalis transversalis ágának caudalis falán. A septum két morfológiai elemből áll: 1) egy crista, amely 60 $\mu$  magas és amelyből a dorsalis sima septum fejlődik, 2) a trabeculált részből, amelyből 200 $\mu$  magas és a dorsalis trabeculált septum fejlődik belőle. A crista vastagabb, mint a trabeculált rész és a kamrai felületei simák. A crista és a trabeculált septumok nincsenek egy síkban, a crista kissé jobbra helyeződik. A crista és a trabeculált septum közötti kapcsolódási vonal jobb oldalról ventralisabban helyeződik, mint a bal oldalról. A sima és trabeculált septumok jobb és bal oldali kapcsolódási vonalai közötti kapcsolat hasonló képet mutat, mint a septalis köteg, valamint a sima és trabeculált septumok jobb és bal oldali kapcsolódási vonalai a kifejlett szívben. A későbbi fejlődési stádiumokban a crista és a trabeculált septum progresszív növekedésnek indulnak.

***A crista supraventricularis fejlődése:*** míg a dorsalis septum a kifejlett szívben az embryonalis dorsalis septum származéka, addig a crista supraventricularis a conoventricularis septumból származik, úgy mint az 1. és 3. conus redők. A kamrák és a conus expansiójának következtében a conus szabad falának egy része közel kerül a septumhoz. A conus ezen része valószínűsíthetően a kifejlett szívben a ventralis septum ventralis részének felel meg. A ventralis septum dorsalis része az 1. conus redőből származtatható. Az 1. és 3. conus redők összenövésével septum formálódik a pulmonalis és az aorta kiáramlási pályák között, és ez a conus septum tölti ki a crista supraventricularis középső részét a kifejlett szívben. A 3. conus redő a conus septum képzéséhez járul hozzá, ugyanakkor részt vesz a crista dorsalis fali részének alkotásában is. Az eredetileg septalis struktúra fali helyeződése a conus rövidülésének következménye. Mire a conus septum kialakul, a conus egyforma hosszúvá válik a jobb kamrával. A kifejlett szívben az infundibulum hossza a jobb kamra hosszának 1/3-a. A conus rövidülése, amely a conus septum teljessé válása után következik be, az aorta és a pulmonalis billentyűket a kamrák szomszédságába tolja (Tandler, 1912., Keith, 1909.). Az aortabillentyűk kialakulása a conus septum dorsalis részének fali helyeződése miatt lehetséges. A conus rövidülése során a proximalis conus septum a kettőzött distalis conus septumba tolódik. Annak ellenére, hogy a distalis conus septum nem identifikálható a kifejlett szívben, annak eredeti orientálódását az aortának az a. pulmonalishoz viszonyított dorsalis helyeződésében fedezhetjük fel.

***A septum membranaceum fejlődése:*** a septum kiteljesedését a FIV 3 záródása jelenti. A jobb illetve a caudalis atrioventricularis endocardiumpárnákból származó mesenchyma ventralisan nő (Sadler, 1999.). Ez a mesenchyma csap egy cranialis és egy caudalis részre osztható. A caudalis fele, a nyúlványa, a ventricularis septum jobb oldalán nő. Frontalis metszetben ez a nyúlvány az atrioventricularis kötegtől és a foramen interventricularétól caudalisan helyeződik. Későbbiek során ez a nyúlvány alkotja a fejlődő tricuspidalis billentyű septalis vitorlájának dorsalis felét. A muscularis septumon való anatómiai helyzete megegyezik a kifejlett szívben a tricuspidalis billentyű septalis vitorlájának helyzetével. Egy részlete, mint a jobb caudalis tuberculum ismert. Ez a tuberculum a FIV3 diaphragmatikus széle mentén nő és endocardiumpárnaként szolgál a septalis vitorla ventralis részének fejlődéséhez. A FIV eltűnése idején az atrioventricularis köteg elfoglalja pozícióját az izmos crista supraventricularis és a proliferálódó jobb caudalis tuberculum között. A FIV3 eltűnésekor az atroventricularis szájadék jobb oldalsó faláról növekvő endocardiumpárna betérjed a canalis tricuspidalisba. Az endocardiumpárna és a 3. proximalis conus redő, valamint a jobb cranialis

tuberculum fúziója a canalis tricuspidalisban elkülönít egy cranialisan helyeződő canalis bulboauricularist (Odgers, 1938., Frazer, 1931.) A canalis bulboauricularis eltűnését a septum membranaceum pars atrioventricularéjának fejlődése okozza. A jobb cranialis és caudalis tuberculumok fúziójának az eredménye, hogy a septum membranaceum pars atrioventricularisa kiteljesedik, amely a septum membranaceum és a conus septum caudalis széle közötti folytonosságot teszi lehetővé.

#### ***C/ a jobb kamra dorsalis septumának késői fejlődése***

A septum membranaceum kialakulását követően a septalis köteg és a trabecula septomarginalis egyre nyilvánvalóbban speciális struktúrákká válnak. Mindketten a crista supraventricularis és a trabeculált septum közötti kapcsolódási vonal mentén fejlődnek, mint a tricuspidalis billentyű papillaris izomzatának része. Ahogy az endocardiumnyúlvány elkülönül a septum jobb oldala egyre szembetűnőbbé válik. Az elkülönülés következtében a septalis billentyű elválik a septumtól és a dorsalis sima septum jobb oldala trabeculálttá válik.

#### ***D/ a bal sulcus interventricularis szerepe az interventricularis septum és a crista supraventricularis fejlődésében***

A bal sulcus interventricularis még perzisztál, amikor a jobb már eltűnik, előidézve ezzel a primer szívcső kezdeti laterális irányú asszimetriáját. 35-36 somítás stádiumban a bal sulcus interventricularis spirális lefutású, amely a fejlődő septum interventriculareban (Meredith és mtsai., 1979.) folytatódik. A spirál dorsalis szára jobbra tér a canalis atrioventricularis és a kiáramlási pálya eredése között, majd elveszik a jobb kamra trabeculált falában. Valószínűleg a spirál ezen dorsalis szárából alakul ki a crista supraventricularis középső része. A sulcus közepe, a bulboventricularis gödör lesz az úgynevezett fibrosus összeköttetés az aorta és a mitralis billentyűk között. A spirál ventralis szára caudalisan tér a ventralis interventricularis gödörhöz, majd craniodorsalisan a dorsalis atrioventricularis endocardiumpárnához és a kamrai izmos septum cristájában folytatódik, amely a növekvő jobb és bal kamrák egymáshoz fekvő falaiból képződik. Később az izmos kamrai sövény, az (Meredith és mtsai., 1979.) atrioventricularis endocardiumpárnák és a kiáramlási pálya spirális sövényének kamrai vége összeérnek és fuzionálnak. A membranosus septum későbbi kialakulásával válik teljessé a két kamra elkülönülése.

#### ***2.1.2.4. Az atrioventricularis billentyűk kialakulása***

A mitralis és a tricuspidalis hasonlóan alakul ki ezért ezen leírásban csak a tricuspidalist mutatom be. A tricuspidalis billentyűk vitorlái egyenlő mértékben fejlődnek az endocardiumpárnákból és a myocardiumból. A myocardium a billentyű képzésében kétféleképpen vesz részt: 1) tricuspidalis komplexum és a 2) fejlődő crista supraventricularis révén.

A septáció előtt a jobb pitvar a jobb kamra üregével csak a bal kamrán keresztül közlekedik. A tricuspidalis billentyű fejlődési folyamata két fázisra osztható. Az első fázisban kialakul az összeköttetés a jobb pitvar és a jobb kamra között, a második fázisban kialakulnak a billentyűk vitorlái és a feszítő apparátus. A tricuspidalis billentyű vitorlái többé-kevésbé egyforma mértékben fejlődnek az izmos kamrai sövényből és a canalis atrioventricularis valamint a kiáramlási pályák endocardiumpárnáiból. Továbbá megállapítást nyert, hogy a fejlődésben részt vesz két épülő blokk, a tricuspidalis komplexumból és a kiáramlási pálya redőiből folyamatosan felépülő két képlet (Van Mierop, 1979., Kramer, 1942.).

***A tricuspidalis komplexum:*** a jobb atrioventricularis határon található ez a myocardialis szövetszaporulat, amely a kamrai beáramlási pálya caudalis részén helyeződik és a pitvarból érkező vért a jobb kamrába irányítja. Később a tricuspidalis komplexum ventralis széléből indul ki a septomarginalis trabeculáció. Először a komplexumnak csak ventralis nyílása van, amely a fejlődő kiáramlási pálya felé irányul. Később a komplexum alapjáról új nyílás alakul ki caudalisan, amely fokozatosan éri el az apex felé vándorolva a végső pozícióját. A caudalis és a septalis vitorlák ebből a komplexumból fejlődnek. A komplexum caudolaterális myocardialis fala a jobb laterális endocardiumpárnával együtt alkotja a caudalis vitorlát, míg a

septalis vitorlát az izmos kamrai septum a dorsocaudalis endocardiumpárnával együtt alkotja. A myocardialis delamináció az izomszövet visszahúzódását jelenti, melynek során a septalis vitorla kialakulását a caudalis vitorláé követi. Ez a myocardialis delaminációs folyamat nagyon hasonló a kamra falán található intertrabecularis helyek kialakulásához.

**A kiáramlási pálya endocardialis redői:** a korai embryonális szívben, cranialisan a jobb kamra ki- és beáramlási pályáit a myocardium kis görbülete választja el egymástól. Később ezt kiegészíti egy frontalis irányuló redő, amely a kiáramlási pálya endocardiumredőinek fúziójából ered. A folyamat előrehaladásakor cardiomyocyták vándorolnak a környező myocardiumból az endocardiumpárnák szöveteibe, ez a myocardilizáció. I. a myocardialis szövet elválasztja egymástól az endocardiumredők fúziójából származó kiáramlási pálya subaorticus és subpulmonalis részét. II. az endocardiumredők myocardilizációja még a fúziójuk előtt elkezdődik. III. az endocardiumpárnák nagysága relatív csökken, a ventricularis myocardium erőteljes növekedése miatt. Az újonnan kialakult myocardium felső része beékelődik az izmos kamrai septumba és a kiáramlási pálya alkotásában vesz részt. Az intraventricularis része beékelődik a tricuspidalis komplexum és a kiáramlási pálya subpulmonalis része közé és részt vesz mind a crista supraventricularis, mind a ventrocranialis vitorla képzésében (Lamers és mtsai., 1995.). A ventrocranialis vitorla a kiáramlási pályát felosztó fuzionált redőkből fejlődik. Ebbe a myocardilizált struktúrába tartozik a jobb lateralis endocardiumpárna és a cranioventralis endocardiumpárnák a pitvari felületről. Az endocardium redők intracardialis részei fuzionálnak és apicalisan nőnek, létrehozva ezzel a tricuspidalis csatorna cranioventralis határát. A jobb lateralis endocardiumpárnán keresztül az összenőtt redők parietalis komponense folytatódik a tricuspidalis komplexum ventrolateralis határában. A tricuspidalis komplexum ventrolateralis határát a ventralis papillaris izom jelzi, amely egyébként a ventrocranialis és a caudalis vitorlák kapcsolatát is jelzi. Idővel a crista supraventricularisból fejlődő ventrocranialis vitorla delaminációs folyamatát követi a caudalis vitorláé, amely ventrolateralisan kezdődik, mint a tricuspidalis complexum körüli területek cranialis expanziója. A medialis papillaris izom kizárólag az összenőtt endocardiumredők septalis komponensének medialis széléből fejlődik és kezdetben nincs összekötése a fejlődő septalis vitorlával. Ennek a topográfiai kapcsolatnak a fejlődése (ventroseptalis commissura) a delaminációs folyamat kiteljesedésétől függ. Egy hasadék (Anderson, 1980.) néha látható a vitorlák között a membranosus septumnál. Azért maradhat meg mert a két komponensnek különböző eredete van.

#### **2.1.2.5. A kiáramlási pályák fejlődése**

A következő folyamatok mennek végbe: 1) a bulbaris nyílás torziója, 2) a bulbaris nyílás balra csavarodása, 3) truncus rotációja, 4) conus aortae abszorpciója, amely folyamatok nem szükségszerűen kötődnek egymáshoz. A kifejlett szívben a conus a jobb kamra kiáramlási pályájának subpulmonalis részét jelenti. A conotruncus egy gyűjtőfogalom, amely a conust és a truncus arteriosust takarja. A conus magába foglalja az endocardium cső ascendáló ágának bal falát, a distalis transversalis ágat és a terminalis ág proximalis végét. A truncus, ami a conus után következik, magában foglalja a terminalis ág közepét. Belülről a conust és a truncust az endocardiumpárnáik száma alapján lehet elkülöníteni. Két hosszanti endocardiumpárna van a conusban és négy a truncusban. Megjelenésükkor a conotruncalis redők spirálisan csavarodnak. Az 1. conus redő a conoventricularis kapcsolódás ventralis falának proximalis részén indul és a conus bal falán át csavarodik a truncus jobb caudalis falához. Ehhez hasonlóan a 3. conus redő, amely a conoventricularis kapcsolódás dorsalis faláról indul, a conus jobb falán keresztül a truncus bal cranialis falához csavarodik. A conoventricularis perem nagy része a conus aorticus része, a proximalis conus jobb fala a pulmonaris kiáramlás részét képezi. Distalisan a truncus aorticus van a jobb oldalon, míg a truncus pulmonalis a bal oldalon. A conotruncalis redők spirális lefutása a bulbaris nyílás 90-110°-os óramutató járásával ellentétes irányba való csavarodásának következménye (Sadler, 1999.), amely a bulboventricularis csavarulat kialakulása során jön létre. A 2. és 4. truncalis

redők csak a truncusra szorítkoznak, annak jobb és bal falán helyeződnek. Distalisan a truncus az aortazsákban folytatódik, amelyben nincsenek endocardiumpárnák.

Később az 1. és 3. truncalis redők fuzionálnak és a truncus septumot alakítják ki. Ezzel egy időben az aortazsák dorsalis faláról az aorticopulmonalis septum nő a truncus septum felé, majd azzal egyesül, így az aortazsák két részre oszlik: az ascendáló aortára és a pulmonalis artériára, míg a truncus az aorta és a pulmonalis billentyűk tájékára oszlik.

A truncus rotációja: Amikor az aorticopulmonalis és a truncalis septumok egyesültek, a truncus kb. 90-110°-ban az óramutató járásával ellentétes irányban megcsavarodik (Goore és mtsai., 1972.). Ez a rotáció, amely a bulbaris nyílás korábbi ugyanilyen rotációját követi kiegyenesíti (letekereseli) a conotruncalis redőket, így a truncus aorticus egy oldalra kerül a conus aorticussal (bal) és a truncus aorticus és pulmonalis megtekerednek, kialakul a végleges anatómiai szituáció. A rotációs folyamat alatt a conus septum distalis része az 1. és 3. conus redő fuziójával alakul ki.

A conus absorpciója és a conus septum migrációja: A conus aorticus megrövidülésével konkurens folyamat az ascendáló aorta meghosszabbodása. A pulmonalis conotruncus mérete is csökken, amelynek következtében a distalis conus septum a szívhez közelebb kerül, majd később az új helyzetében a FIV cranialis határát alkotja. A FIV elzáródása után a jobb kamrából származó muszkuláris elemek betörnek a conus septumba. Ez az invázió a 3. conus redőnél a legszembetűnőbb. Amikor a conus septum muszkularizálódott mint crista supraventricularis jelenik meg. Amikor a conus rövidülése befejeződött, a félhold alakú billentyűk is kialakultak. A truncusban helyeződő endocardiumpárnákból a semilunaris billentyűk vitorlái (a kiöblösödésük után) fejlődnek. Az 1. és a 3. conus redőkből a semilunaris billentyűk jobb és bal vitorlái fejlődnek, mind az aorta, mind az a. pulmonalis esetében.

### **2.1.3. A szív izomzatának differenciálódása**

A kamra fala három rétegből áll: felületes (subepicardialis), középső, mély (subendocardialis). A felületes és a mély réteg mindkét kamrában megtalálható, míg a középső csak a bal kamrában. A magzat kora szerinti különbségek találhatóak főként a jobb kamra felületes rétegének myoarchitecturájában. A középső réteg felépítése egységes körkörös lefutást mutat. A mély és a felületes kamrai rostok a kamrai szájadékhoz rögzülnek.

Felületes réteg: a fibrosus vázból ered. Azok az izomrostok, amelyek a sternocostalis irányba futnak a tricuspidalis, a mitralis, az aorta anulus ventralis határától erednek, valamint a bal trigonum fibrosumról. A rostok ferdén cranioventralis irányba futnak és kialakítják a jobb kamrai infundibulumot és a sternocostalis részt, ahol a rostok jobbról balra térnek, keresztezve ezzel a ventralis interventricularis sulcust. A rekesz felé térő rostok a mitralis és tricuspidalis anulusok dorsalis határától és a középső fibrosus testről erednek, ferdén fedve a rekeszi felületet balról jobbra, és keresztezve a dorsalis interventricularis sulcust. A felületes réteg mélyebben helyeződő rostjai a jobb kamra felső harmadában horizontálisan irányulnak, így a jobb kamra kiáramlási pályáját és a kamrai septum jobb oldalát alakítják ki. A szív csúcsánál spirálisan a mélybe térnek, a jobb és a bal vortexeknél, ennek következtében a subendocardialis réteg eredéséül szolgálnak. Az invagináció bal vortexe kifejlett szívben két szektorra válik szét: a dorsalis és a ventralis szarvakra. A dorsalis szarv a szív bázisának ventralis részéről jövő, a ventralis szarv a dorsalis részéről jövő izomrostokat tartalmaz. Egyes rostok a bal vortexből a jobb vortexhez térnek és a jobb kamra alkotásában vesznek részt.

Kor szerinti különbségek (Sanchez-Quintana és mtsai., 1995.):

1. Először a mitralis és tricuspidalis anulusok körül az izomrostok körkörösén helyeződnek. Később a bal trigonum fibrosum és a centralis fibrosus test fejlődése során, a szívbillentyűk anulusainak síkjában ferdébb irányultságot mutatnak.
2. A sternocostalis részen a rostok hosszanti lefutásúak a későbbi horizontális irányultságukhoz képest.



3. A rekesz felől a bal kamra rostjai horizontálisan irányulnak, későbbiekben ferdebben futnak le.
4. A szív csúcsánál a jobb vortex progresszív cranialis eltolódása jellemző. Felnőtt korban a bal vortex képviseli a szív csúcsát, és ventralis és dorsalis szarvakat alkot.

Középső réteg: Korai időszakban körkörös lefutású izomrostok vannak a bal kamra középső rétegében, speciális eredési és tapadási hely nélkül. A jobb kamrában és a bal kamra alapi részénél hiányzik ez a réteg.

Mély réteg: A vortexnél invaginálódó izomrostok alkotják. A jobb kamrában prominens, mint egy nagy izomrost halmaz, amely a felületes réteg invaginációjaként a két interventricularis sulcustól térnek a kamra falára. Horizontális lefutású izomrostok által alkotott köteggként jelenik meg, amelyet a jobb sulcus interventricularis határol be. Mindegyik vortexből radialisán futnak subendocardialis rostok a billentyűk anulusaihoz. Ezek három ponton tapadnak meg: 1) az atrioventricularis és arterialis nyílásoknál, 2) a membranosus kamrai sóvényen, 3) a papillaris izmok testén.

#### ***2.1.4. A szív saját ereinek fejlődése***

A kamra falának kompakt és szivacsosan trabeculált részének fejlődésével egy időben a helyi erek vérszigetekhez hasonlóan jelennek meg az interventricularis gödörben. A cardialis vénák először mint endothelialis nyúlványok láthatóak, majd hamar canalisálódnak. Először a bal coronaria jelenik meg az aorta sinus nyúlványaként, majd a jobbé. (Hirakov, 1983.)

#### ***2.1.5. Aortaívek fejlődése***

Az első pár aortívét a dorsalis aorta és a ventralis aorta közötti összekötő ív alkotja, ebből lesz az a. carotis externa. A második pár gyorsan regressziót szenved, csak a bal képzí majd a stapedialis artériát és az a. hyoideat. A harmadikból lesz a carotis communis és a carotis interna proximalis szakasza. A carotis interna distalis szakaszát a dorsalis aorta cranialis szakasza képezi. A negyedik a harmadik után gyorsan fejlődik, a bal oldalon persistál és összeköti a dorsalis és a ventralis aortát. Jobb oldalon a jobb a. subclavia proximalis részét képezi. Az ötödik csak csökevényes vagy nem is alakul ki. A hatodik proximalis részéből fejlődik a jobb és a bal pulmonalis artéria. A distalis részéből alakul a ductus arteriosus.

#### ***2.1.6. A szív ingerületvezető rendszerének fejlődése***

A primitív szívben a primitív pitvar a kamra pacemaker-e. Ehhez nem kell vezető rendszer, hiszen a pitvari és a kamrai myocardium folytonosak. A SA-csomó a sinus venosus jobb falából származik, a jobb pitvar részévé válik. Az AV-csomó és a His-köteg a sinus venosus bal falából származik, amely az interatrialis septum alsó részébe olvadt bele. Egy kötőszövetes köteg akkor nő az epicardiumból az atrioventricularis kapcsolódáshoz, amikor a szív négy üregű, ekkor ez az egyetlen elektromos összeköttetés a pitvar és a kamrák között. A SA- és az AV-csomó már a gesztációs periódus alatt tartalmaznak sympathicus és parasymphathicus rostokat.

## 2.2. A szív pathológiás fejlődése

### 2.2.1. Vena cava anomáliák

**Bal oldali vena cava cranialis:** normális esetben a jobb oldali vena cardinalis anterior és a vena cardinalis communis fejlődik jobb oldali vena cava cranialissá. Ebben az esetben a bal oldaliak fejlődnek vena cava cranialissá és a jobb oldali erek degenerálódnak (Sadler, 1999.). Így a jobb oldalról a vér a vena brachiocephalicán keresztül jut a bal oldali vena cava cranialisba, amely a sinus coronariusba nyílik.

**A kettős vena cava cranialis:** a bal oldali abnormális vena cava cranialis a bal vena cardinalis anteriorból származik, mely persistál (Sadler, 1991., Lin 1976.). A vena brachiocephalicát képező anastomózis rendszerint csökevényes vagy hiányzik. Az abnormális ér a sinus coronariusba nyílik.

**A vena cava caudalis májbeli szakaszának hiánya:** a vér az alsó végtagból, a medence- és a hasüregből a vena azygoson és a vena hemiazygoson keresztül jut el a szívhez (Sadler, 1999., Szatmári és mtsai., 2000.), a májvénák pedig önállóan nyílnak a jobb pitvarba.

**Kettős vena cava caudalis:** néha a vena renalisok alatt két vena cava caudalist találunk (Sadler, 1999.), amelyek közül a bal általában kisebb, amely a bal vena supracardinalis persistálásával jön létre.

### 2.2.2. Pulmonalis vénák anomáliája

Lehet teljes vagy részleges (Jeraj és mtsai., 1980.). Első esetben az összes vena pulmonalis a jobb pitvarba vagy az oda nyíló nagy erekbe nyílik vagy mindkettőbe. A második esetben egy vagy több véna a jobb pitvarba, de a többségük normális módon a bal pitvarba nyílik.

### 2.2.3. Dextrocardia

A fejlődés során a normálistól eltérően balra csavarodik a szívcső. Ha önállóan jelenik meg, akkor csak a szív érintett. Általában kombinálódik más rendellenességekkel is például háromüregű szívvel vagy a nagy artériák transzpozíciójával. Situs inversussal kombinálódva (Moore és mtsai., 2000) a többi szerv is tükörképben helyeződik. Amennyiben nincs más érfejlődési rendellenesség, akkor működésében nem zavart.

### 2.2.4. Ectopia cordis

A fejlődés során a két oldalról fejlődő mellkasfal nem fuzionál vagy csak részben, ezért a sternum és rendszerint a pericardium is nyitott marad, így a szív a mellkas falán kívülre kerül (Moore és mtsai., 2000., Eroksuz és mtsai., 1998.), lehet teljesen nyitott vagy bőrrel fedett formája is. Ritkán a szív a rekeszen keresztül a hasüregbe kerülhet.

### 2.2.5. Pitvari septumdefektusok

**Persistáló foramen ovale típusú septumdefektus:** kismértékű shunt, amely a foramen ovale billentyűjének és a septum secundum inkomplett összenövése miatt jön létre a születés után. A foramen ovale billentyűje és a septum secundum között visszamaradó résszerű csatornák (Moore és mtsai., 2000., Nadas, 1998.). (Nem jár klinikai tünetekkel, az emberek 25%-ban és igen gyakran sertésben is megtalálható.)

**Ostium primum típusú septumdefektus:** a septumon caudalisan helyeződő nagy nyílás, hozzá mindig a mitralis billentyű hasadtsága társul (Nadas, 1998.) (5. ábra/A, B).

**Ostium secundum típusú septumdefektus:** a fossa ovalis területén jön létre (Nadas, 1998.), magában foglalja a septum primum és a septum secundum rendellenes fejlődését is. A nyitott foramen ovale – septum secundum fejlődésekor – a septum primum rendellenes felszívódása miatt jön létre. Ha a felszívódás nem a normális helyen kezdődik, akkor a septum primum lesz

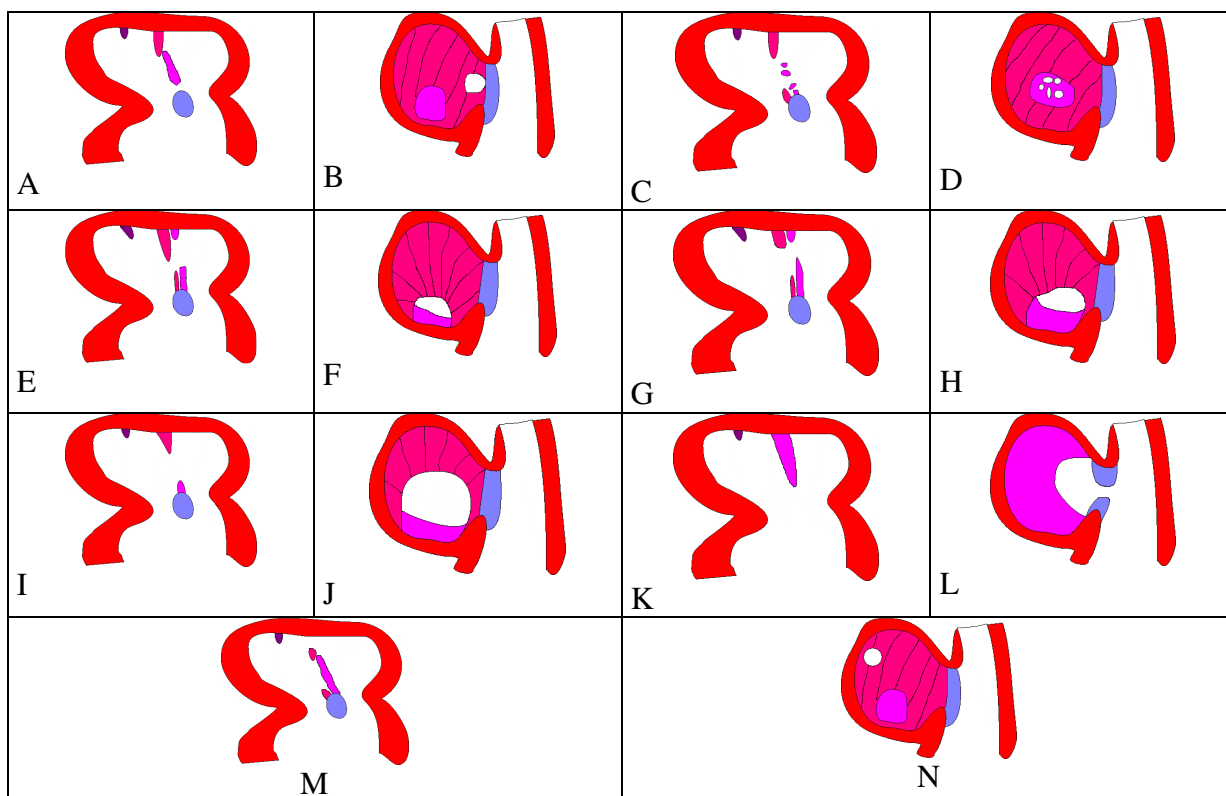
fenesztrált (5. ábra/C, D). Ha a felszívódás mértéke túlzott, akkor a septum primum túl kicsi ahhoz (5. ábra/E, F), hogy lezárja a foramen ovalet. Ha a septum secundum nem megfelelően fejlődik, akkor a normális septum primum nem zárja le az abnormális foramen ovalet (5. ábra/G, H). Nagy ostium secundum jöhet létre a septum primum túlzott felszívódása és a nagy foramen ovale együttes jelenlétekor (5. ábra/I, J).

**Atrioventricularis típusú septumdefektus:** a fejlődés során a septum primum nem fuzionál az atrioventricularis endocardiumpárnákkal, ezért nyitott marad a foramen primum, általában a mitralis billentyű anterior vitorlája is hasadt (5. ábra/K, L), (Nadas, 1998.). A rendellenesség legsúlyosabb formája, amikor az endocardiumpárnák egyáltalán nem nőnek össze, így a pitvarok és kamrák közötti folytonos sövényhiány alakul ki, ennek eredménye egy hatalmas nyílás a szív közepén, amelyet atrioventricularis csatornának vagy atrioventricularis septumdefektusnak neveznek (Loon és mtsai., 1996.).

**Sinus venosus típusú septumdefektus:** a pitvari septum felső részén található (5. ábra/M, N), (Nadas, 1998.), amely létrejöhet a sinus venosus falának inkomplett beolvadása és/vagy a septum secundum abnormális fejlődése miatt. Általában a pulmonális vénák rendellenes helyeződésével kombináltan jelentkezik (Jeraj és mtsai., 1980., Eyster és mtsai., 1977.a.).

**Közös atrium:** a septum primum és a septum secundum sem fejlődik ki, ezért a pitvarok közötti sövény teljes egészében hiányzik és a két pitvar ürege egybeolvad.

**Cor triatriatum:** a bal pitvar egy dorsalis és egy ventralis üregre osztott egy fibromuszkuláris szövetvitorla által. A dorsalis öbölbe nyílnak a pulmonalis vénák, a ventralis öböl a bal fülcsével és a bal kamrával kommunikál (Van Praagh, 1969.). A ventralis és a dorsalis öböl között a kommunikáció lehet nagy, kicsi vagy hiányozhat is.



5. ábra: A pitvari septum defektusok

A, B): ostium primum típusú septum defektus, C,D ): ostium secundum típusú septumdefektus: a fossa ovalis fenesztrált, E,F): ostium secundum típusú septumdefektus: a septum primum túlzott felszívódása, G, H): ostium secundum típusú septumdefektus: nagy foramen ovale, I, J): ostium secundum típusú septumdefektus: a septum primum túlzott felszívódása és nagy foramen ovale, K, L): Atrioventricularis típusú septumdefektus, M, N): Sinus venosus típusú septumdefektus

### 2.2.6. Ventricularis septumdefektusok

**Membranosus típusú:** az interventricularis septum membranosus részének rendellenes fejlődése miatt, illetve a subendocardialis szövet megnyúlásának elmaradása miatt alakul ki (Nadas, 1998., Sandler, 1999.). A subendocardialis szövet az endocardiumpárna jobb oldaláról nő majd az aorticopulmonalis septummal és az interventricularis septum muscularis részével fuzionál.

**Muscularis típusú:** bárhol lehet az izmos septumon (Nadas, 1998., Sandler, 1999.). Egyik formája a "SWISS CHEESE" ventricularis septumdefektus (Nadas, 1998.), amikor sok apró nyílás van a septumon.

**Kamrai septum teljes hiánya:** (vagy más néven Cor triloculare biatriatum) melynek egyik formája az *egy közös kamra* (Murakami és mtsai, 1996.) Ilyenkor egy vagy kettő egymástól elkülönült atrioventricularis szájadékon keresztül nyílnak a pitvarok a kamrába. Az aorta és az arteria pulmonalis is a közös kamrából nyílik. Másik esete, amikor kis kiáramlási üreg található a közös kamrától elkülönülve (Izd. nagyerek transpozíciója).

A septációs folyamatok és a septum transversum fejlődése egy időre esik, ezért kombinálódik gyakran congenitalis hernia diaphragmaticaval (Eyster, 1977.a., Eyster, 1977.b.).

#### 2.2.6.1. Izolált kamrai septumdefektusok

##### **Infundibularis ventricularis septumdefektus**

A conus septum kialakulásában létrejött hibák mértékének függvénye (Goore és mtsai., 1970.b., Nadas, 1998.). Négy típusa a conus septum képzeletbeli fúziós vonala mentén helyeződik, az ötödik típus a crista supraventricularis és a dorsalis sima septum közötti kapcsolódási vonalon van. Bal oldalról nézve a ventralis septumba való betérésük fokával jellemezhetőek, míg jobb oldalról nézve ezeknek a defektusoknak a ventralis szélé az infundibulo-ventricularis vonaltól ventralisan helyeződik (6.ábra).

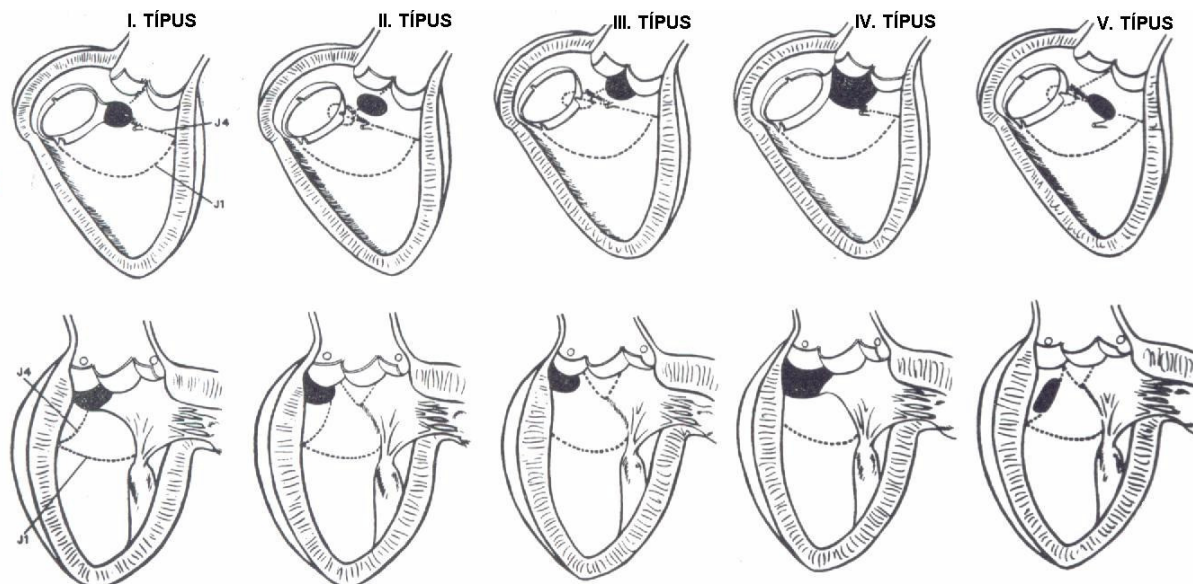
**I. típus (a crista supraventricularis proximalis szélén):** a septum membranaceum interventricularis része hiányzik (Goore és mtsai., 1970.b., Nadas, 1998.). Jobb oldalról nézve úgy tűnik, mintha a septumdefektus belevágna a crista supraventricularisba. Az aorta direkt folytatódik a jobb kamra szabad falában. Kialakulásának oka, hogy a proximalis conus redők kamrai vége nem olvad össze.

**II. típus (mid-cristalis):** jobb oldalról nézve a defektus a crista supraventricularis közepén helyeződik (Goore és mtsai., 1970.b., Nadas, 1998.), izmos szövet választja el a pulmonalis billentyűtől és a septum membranaceumtól. A membranosus septum csökevényesen fejlett, de a defektus nem érinti. Kialakulásának oka, hogy a conus redők középső részének összeolvadása elmarad.

**III. típus (supracristalis):** a jobb és a bal pulmonalis billentyű közvetlen szomszédságában található (Goore és mtsai., 1970.b., Nadas, 1998.), a septum membranaceumtól a crista supraventricularis izomszövege különböző mértékben választhatja el. Gyakran a jobb aortabillentyű a defektuson előesik. Kialakulásának oka, a conus redők distalis szélének elmaradt összeolvadása.

**IV. típus (crista supraventricularis teljes hiánya):** a crista supraventricularis hiányzik (Goore és mtsai., 1970.b.) a defektus gyakran betérjed a septum membranaceum interventricularis részébe. Kialakulásának oka, hogy a conus redők fúziója teljes mértékben elmarad.

**V. típus (a conus septum és a dorsalis septum között):** a ventralis és a sima septum kapcsolódásánál helyeződik (Goore és mtsai., 1970.b., Nadas, 1998.). Jobb oldalról nézve a conus papillaris izmától ventralisan és cranialisan helyeződik, a crista supraventricularis és a dorsalis septum határán. Bal oldalról nézve a ventralis és a sima septum határán található. Kialakulásának oka, hogy az 1. proximalis conus redő egyenlőtlenül növekszik a kamrai septum izmos részéhez történő kapcsolódási vonala mentén.



5. ábra: *Infundibularis ventricularis septumdefektusok típusai, felső sorban a jobb, alsó sorban a bal oldalról nézve. (Goore nyomán, 1970)*

### ***Interventricularis septum membranaceum defektusa***

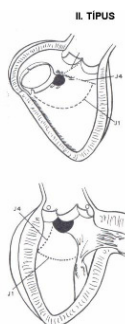
A septum membranaceum pars interventricularisának elsődleges hiányát jelenti (Goore és mtsai., 1970.b.), ezért a defektus mérete megegyezik a septum membranaceum normális méretével. Jobb oldalról nézve az infundibulo-ventricularis vonal a defektustól ventralisan helyeződik. A crista supraventricularis normális és megszakítja az aorta és a jobb kamra fala közti folytonosságot. Bal oldalról nézve a defektus kerek és ventralisan a jobb aortabillentyű közepének síkjáig terjed.

**I. típus:** a defektus szélén nem tapadnak ínhúrok (Goore és mtsai., 1970.b., Nadas, 1998.).

**II. típus:** a tricuspidalis billentyű septalis vitorlájának egyes ínhúrjai a defektus szélén tapadnak meg (Goore és mtsai., 1970.b., Nadas, 1998.).

**III. típus:** a tricuspidalis billentyű septalis vitorlájának ínhúrjai a defektus szélein tapadnak, olyan sűrűn és tömötten, hogy a septalis vitorlával együtt elzárják a defektust és látszólagos septum membranaceum aneurysmát hoznak létre (Goore és mtsai., 1970.b., Nadas, 1998.).

Kialakulásuk oka a jobb felső és alsó tuberkulumok rendellenes fejlődése és a persistáló érett foramen interventriculare (7. ábra).



6. ábra: *Interventricularis septum membranaceum defektus II. típus, felső ábrán a jobb, alsó ábrán a bal oldalról nézve. (Goore nyomán, 1970)*

### ***Sima septumon helyeződő ventricularis septumdefektus***

Lehet a dorsalis sima septumon vagy annak a kamrai septummal való kapcsolódásának bármely részén (Goore és mtsai., 1970.b., Nadas, 1998.). A sima septum határos a septum membranaceummal, a ventralis septummal és a dorsalis trabeculált septummal. Minden határ a fejlődési rendellenesség egy-egy potenciális helyéül szolgál. A kapcsolódási vonalakban helyeződő defektusokon felül még két variációja van magán a sima septumon található defektusoknak. Közös jellemzőjük az intakt crista supraventricularis és dorsalis trabeculált septum. Az infundibulo-ventricularis vonal a defektustól ventralisan helyeződik. Bal oldalról nézve a ventralis és a trabeculált septum normális(8. ábra).

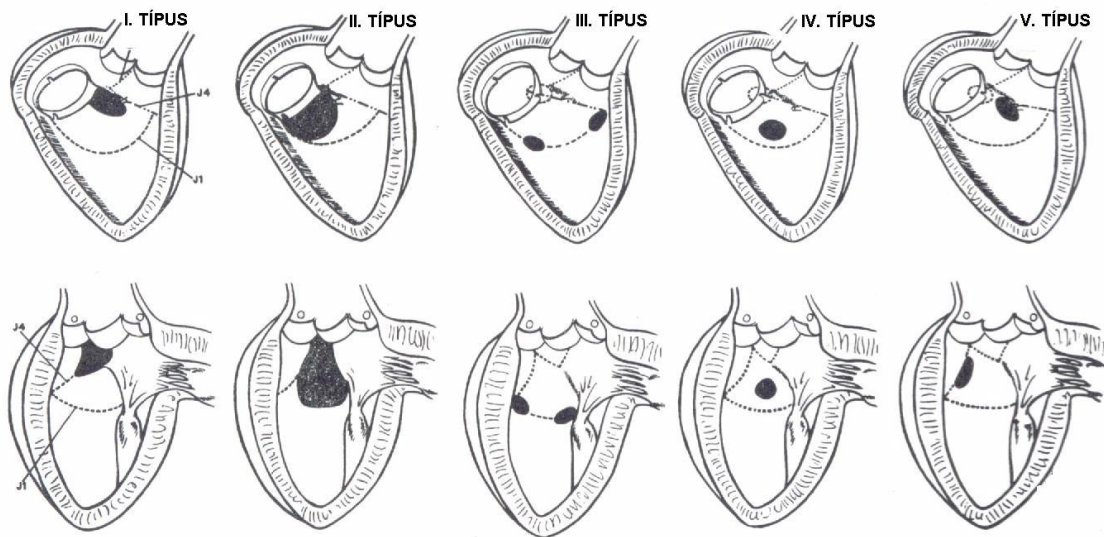
**I. típus (a dorsalis sima septum és a septum membranaceum részvételével):** általában korong alakú. Bal oldalról nézve a hibás septum membranaceumtól terjed tovább a ventralis és a sima septum közötti kapcsolódási vonal mentén (Nadas, 1998.). Jobb oldalról olyan, mintha a septalis kötegbe belevágna közvetlenül a conus papillaris izma alatt. Kialakulásának oka, hogy az embryonális interventricularis sima septum a cranialis határán és a ventralis septummal való kapcsolódási vonala mentén hiányosan fejlett. A septum membranaceum pars interventricularisának fejlődése elmarad.

**II. típus (a dorsalis sima septum teljes hiánya):** a septum membranaceum területéről terjed a kamrai septum végébe (Nadas, 1998.). Jobb oldalról nézve a septum egy része hiányzik, amit a tricuspidalis billentyű septalis vitorlája befed. A conus papillaris izma és a crista supraventricularis normálisan fejlettek, az aorta a jobb kamra szabad falában folytatódik. Az infundibulo-ventricularis vonal a defektustól cranialisan halad. Bal oldalról a billentyű vitorlái normálisak. Kialakulásának oka az embryonális sima septum kiegyensúlyozatlan növekedése (Goore és mtsai., 1970.b.), így a septum membranaceum interventricularis része is érintett.

**III. típus (a sima és a trabeculált septum határán):** bal oldalról a sima és a trabeculált septum közötti határvonal bármely részén lehet. Az alakja általában ovális (Nadas, 1998.), melynek hosszú tengelye merőleges a bal kamra hosszú tengelyére. A defektus lehet a szív bázisánál, vagy a szív apexénél is. Jobb oldalról lehet közvetlenül a septalis köteg mellett dorsalisán vagy ventralisan. A sima septum fejlődésének korai időszakában alakul ki (Goore és mtsai., 1970.b.)

**IV. típus (a dorsalis sima septumon):** bal oldalról nincs kapcsolata a környező képletekkel, nagysága változatos. Jobbról a tricuspidalis billentyű septalis vitorlája alatti septumon van (Nadas, 1998.). Kialakulhat másodlagos perforáció vagy egyenlőtlen fejlődés miatt is (Goore és mtsai., 1970.b.).

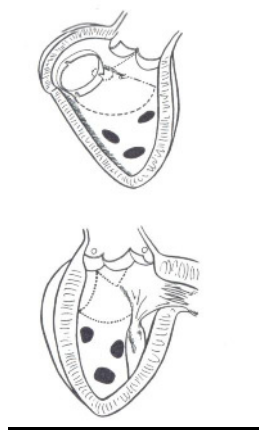
**V. típus (a ventralis és a sima septum határán):** azon kapcsolódási vonal mentén alakul ki (Nadas, 1998.), ahol a sima septumon lévő ventricularis septumdefektus I. típusa is megtalálható, de a septum membranaceum nem érintett, és az hasonló az infundibularis ventricularis septumdefektus V. típusához is, a különbség, hogy az infundibularis esetben a conus papillaris izma a defektustól caudalisán helyeződik, míg ebben az esetben attól cranialisan. Kialakulásának oka a sima és a ventralis septum közötti határ egyenlőtlen növekedése (Goore és mtsai., 1970.b.). Mivel a septum membranaceummal határos része normálisan fejlődik, ezért a pars interventriculare sem érintett.



7. ábra: Sima septumon lévő ventricularis septumdefektusok típusai, felső sorban a jobb, alsó sorban a bal oldalról nézve. (Goore nyomán, 1970)

**Trabeculált septumon helyeződő ventricularis septumdefektus**

Bal oldalról ezek a defektusok a dorsalis trabeculált septumon találhatóak, általában nagy kiterjedésűek és több is van belőlük (Nadas, 1998.), ezért a trabeculált septum nagy része hiányzik. Jobbról a defektusok a septalis kötegtől eredésétől ventrocaudalisan helyeződnek (9. ábra). Általában hasadék alakúak, amelyek csatornákként összekötik a két kamra üregét. A trabeculált septum izomzata primitív stádiumban marad (Goore és mtsai., 1970.b.).

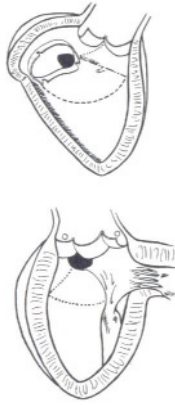


8. ábra: Trabeculált septumon lévő ventricularis septumdefektus, felső ábra a jobb, alsó ábra a bal oldalról nézve. (Goore nyomán, 1970)

**Atrioventricularis septumdefektus (bal kamra - jobb pitvar közlekedése)**

A membranous septum pars atrioventriculareján alakul ki (Nadas, 1998.). Jobb oldalról a tricuspidalis billentyű septalis vitorlájának eredésénél nyílnak a jobb pitvarba (10. ábra). Bal oldalról olyan, mintha érintené a septum membranaceumot is. Kialakulásának oka, hogy a canalis bulbo-auricularis nyitva marad (Goore és mtsai., 1970.b.).





10. ábra: Atrioventricularis septumdefektus, felső ábra a jobb, alsó ábra a bal oldalról nézve. (Goore nyomán, 1970)

### 2.2.7. A *distalis bulbus (bulboventricularis)* rendellenességei

#### **Fallot-tetralógia**

A conus felülről nézve az óramutató járásával ellentétes irányban megcsavarodott (Anderson és mtsai., 1974., Van Mierop, 1963.a., Van Mierop, 1963.b.) Az aortabillentyűk jobbra tolódtak az atrioventricularis szájadékhoz képest. A jobbra tolódás miatt a conus további fejlődése a bulboatrioventricularis perem közepső részénél zajlik, így a mitralis billentyű fibrosus összeköttetésben áll az aortabillentyűvel (Nakade és mtsai., 1993.). A billentyű lebeg a ventralis kamrai sövény fölött és egy nagy defektus található a foramen primum és a jobb kamra között. A conus septum ventralis elhajlását a kamrai septumba történő beolvadása okozza (Anderson és mtsai., 1974.), amely a trabecula septomarginalistól ventralisan helyeződik. A trabecula septomarginalis a defektus alapját képezi és befedi a ventralis septum cristáját. Mivel a conus septum megcsavarodott és ventralisan elhajlott egy kifejezett supraventricularis izomköteget alkot. A conus septum fali tapadása is ventralisan hajlik, így az a bulboatrioventricularis perem jobb széléről válik le, amely egy supraventricularis izomköteggé funkcionál és elválasztja az aortát és a tricuspidalis billentyűt. A separatio mértéke a conus rövidülésének mértékétől függ. Ha teljes a rövidülés, akkor az aortabillentyűk a tricuspidalisban folytatódnak, ha nem történik rövidülés, akkor a billentyűk között izomperem található és a ventricularis septumdefektus peremét alkotja. Köztes állapotok is ismertek. A conus septum ventralis elhajlásának eredménye a nagyon szűk infundibulum, amelynek dorsalis falát a bal kamrától a cranialisan irányuló ventralis septum választja el. A pulmonaris stenosis miatt a jobb kamra hypertrophizál, a magas ventricularis septumdefektus miatt az aorta lovagol a jobb kamra felett. A truncus pulmonaris általában csökevényes és a tüdőben különböző fokú pulmonaris arteria szűkület is megtalálható (Nadas, 1998., Karsai, 1993., Sadler, 1999.).

#### **Két kiáramlású jobb kamra**

A Fallot-tetralógiánál nagyobb csavarodás és a bulboatrioventricularis perem aorta és a mitralis billentyűk közötti szakaszán (Van Mierop, 1963.a., Van Mierop, 1963.b.) a rövidülés hiánya jellemzi a conust. A rotáció mértéke különböző lehet.

A **subaortikus vagy Fallot típusú conus pozíció** esetében a truncus pulmonalis és az aorta vagy oldal az oldalhoz állnak, vagy az aorta kissé dorsalisabban helyeződik (Anderson és mtsai., 1974.). A conus septum többé-kevésbé a szív sagittalis síkjában helyeződik. A septumon való tapadása dorsalis, a ventralis septumhoz a trabecula septomarginalis két szára



között csatlakozik. Ezért a septum az infundibulum szabad falához tér, ventralisan és jobbra irányuló, a kamrába beemelkedő köteggként. A kamra üregébe beemelkedő másik képlet a bulboatrioventricularis perem, amely a tricuspidalis billentyűt választja el az aorta billentyűtől. Az aorta alatt nyílik a defektus. A perem lehet teljes vagy felszívódott. Az utóbbi esetben az aortico-mitralis folytonosság a jellemző. A trabecula septomarginalis és a ventralis septum normálisak. Az artéria pulmonalis viszonylag normális infundibulummal ered a bal kamra ventralis részéből.

Ha a *defektus subpulmonalis* az artériák vagy oldal az oldalhoz helyeződnek, vagy a pulmonalis artéria kissé dorsalisán található (Anderson és mtsai., 1974., Witham, 1957., Wakao és mtsai., 1977.). Ekkor erőteljesebb a rotáció, a conus septum ventralisan és balra tér az infundibulum ventralis falához. Az aortát a defektustól a conus septum, a tricuspidalis billentyűtől a bulboatrioventricularis perem jobb része választja el. A conus septum tapadhat a dorsalis septumon vagy a bulboatrioventricularis peremen a defektus középpontja felett. Ez utóbbi esetben a defektus a jobb kamrába nyílik a truncus arteriosus és az aorta alatt. A primer defektus a pulmonalis billentyűk alatt balra nyílik és caudalisán a ventralis septum, cranialisán a bulboatrioventricularis perem bal része, míg dorsalisán a conus septum és az anulus fibrosus centralis része határolják. A interventricularis septum ventralis része általában a frontális síkban helyeződik, de ha a bulboatrioventricularis perem bal része részlegesen rövidült, akkor a pulmonalis billentyűk lebegnek a ventralis septum felett.

A különbséget a két típus közt a defektus teteje határozza meg. A subaortikus típus esetében a conus septum balra és dorsalisán, míg a subpulmonalis típusnál jobbra orientált.

### ***Nagyerek transzpozíciója***

#### ***I.típus: Klasszikus nagyértranszpozíció***

A bulboatrioventricularis perem bal oldala felszívódott, így jön létre a mitralis-pulmonalis fibrosus összeköttetés (Nadas, 1998.). A septum ventralis része sagittalisán irányul, így a pulmonalis artéria bal oldalra kerül. A conus septum úgy helyeződik, mint a subpulmonalis defektussal kombinált két kiáramlású jobb kamra esetén, bár a fali része fejlettebb és a ventralis septum fölé hajlik. Jobb oldalról (Anderson és mtsai., 1974., Van Mierop, 1963.a., Van Mierop, 1963.b.) a defektus a kiemelkedő conus septum és a tricuspidalis billentyű alatt helyeződik, bal oldalról a conus septum és a ventralis septum között helyeződik. Az artériák vagy oldal az oldalhoz helyzetben vannak vagy ha nincs ventricularis septumdefektus a pulmonalis artéria kissé dorsalisán helyeződik. A conus septum jobb oldalról a bulboatrioventricularis perem jobb oldalával határos. A bal oldalról (Karsai, 1993., Anderson és mtsai., 1974., Van Mierop, 1963.a., Van Mierop, 1963.b.) a pulmonalis billentyű lebeg a ventralis septum fölött, amely a dorsalis septummal azonos síkban van. Kis membranosus septum, de általában a conus septum direkt összeolvad az anulus fibrosus centrális részével. Ha defektus van a membranosus septumon, akkor az a conus septum és a dorsalis septum valamint az anulus fibrosus centrális része között helyeződik. Ebben az esetben a bal kamra és a szív ventralis fala azonos. A trabecula septomarginalis a ventralis septum jobb oldalának kiemelkedő képlete, mely áthidalja a conus septum jobb oldalát.

#### ***II. típus: Korrigált nagyértranszpozíció***

A morfológiailag jobb kamra közlekedik a morfológiailag bal kamrával, a kettőt a mitralis billentyű választja el egymástól (Karsai, 1993.). Az aorta ventralisan helyeződik az arteria pulmonalishoz képest, mert az aorta inverziója bal, az arteria pulmonalisé jobb irányú. A conus septum jobb ventralis irányból bal dorsalis irányba tér. A ventralis septum a conus septum felé hajlik és annak bal szélével összeér, de marad köztük egy rés, így az aorta kiáramlási és a pulmonalis kiáramlási pályák között létrejön a defektus. A dorsalis interventricularis és az interatrialis septumok egymáshoz képest eltérő síkban helyeződnek (Van Mierop, 1963.a.), így a köztük lévő defektus a septalis billentyű alatt és a conustól dorsalisán helyeződik. A transzpozíció miatt a bulboventricularis perem bal széle megmarad

az aorta és a tricuspidalis billentyűk között, míg a jobb széle felszívódik, így a pulmonalis és a mitralis billentyűk között nincs határ.

### **III: típus: Dorsalis nagyértranszpozíció**

Az aorta billentyű a pulmonalis billentyűtől dorsalisán helyeződik és fibrosus összeköttetésben áll a mitralis billentyűvel egy kis membranosus típusú septumdefektuson keresztül (Nadas, 1998., Anderson és mtsai., 1974., Van Mierop, 1963.b.). Az aorta billentyű lateralis szélét a tricuspidalis billentyűtől a bulboventricularis perem jobb széle választja el. Az aorta szájadék nagyobb részt a jobb kamra fölött van. A conus septum fejlődése, helyeződése megegyezik az I. és II. típusú nagyértranszpozíció esetével. A pulmonalis arteria a conus septum bal oldalához tér és teljesen a bal kamra fölött helyeződik. A pulmonalis és a mitralis billentyűk között a bulboventricularis perem bal széle marad meg egy a kamrába beemelkedő izomköteg formájában.

### **Átmenetek a bulboventricularis rendellenességek között**

A különbséget a „subpulmonalis defektussal kombinált két kiáramlású jobb kamra” és a „conus septum és ventralis septum közötti defektussal jelentkező nagyértranszpozíció” között az arteria pulmonalis és a ventralis septum viszonya jelenti (Anderson és mtsai., 1974.). Amikor az artéria főként a jobb kamra fölött van és a septum fölött is lovagol, akkor azt a két kiáramlású jobb kamra elváláshoz soroljuk. Ha az artéria főként a bal kamra fölött helyeződik és a septum fölött lovagol, akkor azt a nagyértranszpozíció elváláshoz soroljuk. Az átmeneti esetekben az arteria pulmonalis kissé jobb oldalon helyeződik és lovagol a septum fölött, a conus septum olyan, mint a subpulmonalis defektussal kombinált két kiáramlású jobb kamra esetében. Azonban egy másik rendellenesség társul a leírtakhoz (Nadas, 1998., Anderson és mtsai., 1974.): A bulboventricularis perem bal szélének felszívódása miatt a mitralis és pulmonalis billentyűk között csak egy vékony izomgerenda lesz a választóvonal.

## **2.2.8. Proximalis bulbus rendellenességei**

### **Persistáló truncus arteriosus**

Az aorta és az arteria pulmonalis törzsei nem válnak szét (Nadas, 1998.), a truncusredők és az aorticopulmonalis septum rendellenes fejlődése miatt, nincsenek semilunaris billentyűk. A kórkép mindig ventricularis septumdefektussal jár együtt, a közös értörzs mintegy lovagol az interventricularis septumdefektus fölött. A közös törzs kettéágazik aortává és artéria pulmonalissá, vagy a jobb és a bal arteria pulmonalis a truncus arteriosus dorsalis falából lép ki.

### **Aorticopulmonalis septumdefektus**

Körülírt defektus az aorticopulmonalis septumon az aortabillentyűk felett (Nadas, 1998.). Az aorta és az arteria pulmonalis billentyűk megléte, valamint az intakt interventricularis septum különbözteti meg a perzisztáló truncus arteriosustól (Guglielmini és mtsai., 2001.).

### **Truncus arteriosus aszimmetrikus fejlődése**

A truncus arteriosus egyenlőtlenül oszlik két artériára egy kisebbre és egy nagyobbra (Van Mierop, 1963.a.), ezért az aorticopulmonalis septum nem kerül egy szintbe a kamrai septummal, így ventricularis septumdefektus marad vissza. A nagyobb ér általában lovagol a ventricularis septumdefektus felett. Kombinálódhat pulmonalis valvularis stenosisal és/vagy infundibularis stenosisal. A stenosis fokától függő mértékben a jobb kamra hypertrophysál.

### **2.2.9. Egyéb fejlődési rendellenességek**

#### ***Pulmonalis stenosis***

***Pulmonalis valvularis stenosis:*** a pulmonalis billentyűk kupolaszerűen összenőttek (Van Mierop, 1963.a.), csak a kupola tetején van egy kis résszerű nyílás.

***Infundibularis stenosis:*** a jobb kamra conus arteriosus alulfejtett (Van Mierop, 1963.a.).

***Pulmonalis billentyű dysplasia:*** vékony, szabálytalan, immobilis billentyűket jelent (Van Mierop, 1963.a.).

***Obstruktív izomszövet:*** az infundibulum proximalis részében okoz szűkületet (Van Mierop, 1963.a., Willard, 1981.).

***Perifériális pulmonalis stenosis:*** több módon is megjelenhet. Előfordulhat egy vagy több helyen is obstrukció vagy a pulmonalis artéria szimmetrikus illetve asszimmetrikus hypoplasiaja is a szívhez közel vagy a tüdőben (Van Mierop, 1963 .a.). Az obstrukció érintheti a truncus pulmonalist vagy valamelyik pulmonalis artériát. Ritkán a pulmonalis artériák teljesen hiányozhatnak.

#### ***Pulmonalis atresia***

A truncus arteriosus annyira aszimmetrikusan oszlik el, hogy a truncus pulmonalisnak nincs lumene, vagy a billentyűk síkjában nincs nyílása (Eyster és mtsai., 1977.b.), így csak ventricularis septumdefektussal kombináltan életképes, ilyenkor a Fallot-tetralógia egyik extrém formája alakul ki (Sadler, 1999.). A jobb kamrai kiáramlás teljes egészében az aortán át történik. A pulmonalis keringés a persistáló ductus arteriosus illetve a pulmonalis collateralisok függvénye.

#### ***Aorta stenosis és atresia***

***Valvularis stenosis:*** a billentyűk kupola alakban összenőttek, közepükön résszerű nyílás marad.

***Atresia:*** teljes összenövés esetén (Nadas, 1998.).

***Supra és infravalvularis (subaortikus) stenosis:*** a billentyűk kialakulása után visszamaradó szövet nem degenerálódik, így beszűkül az aorta lumene. Következményük a bal kamra hypertrophiája.

#### ***Bicuspidalis aortabillentyű***

Két semilunaris billentyű van az aorta szájadékban (Nadas, 1998.).

#### ***Hipoplasztikus bal szívfél szindróma***

A bal kamra kicsi és nem funkcionál, a systemás és a pulmonalis keringést is a jobb kamra tartja fent. Kombinálódik (Nadas, 1998., Moore, 2000.) pitvari septumdefektussal vagy kitágult foramen ovaleval. Az aorta és a mitralis nyílások atresiája és a leszálló aorta hypoplasiaja kapcsolódik hozzá.

#### ***Aorta coarctatio***

Az aorta különböző hosszúságú szakaszának szűkülete (Nadas, 1998., Moore, 2000., Sadler, 1999.).

Kialakulásának elméletei (Sadler, 1999.):

1. a ductus arteriosus izomszövebe épül az aorta falába és születés után összehúzódva beszűkíti azt .
2. a bal dorsalis aorta kis szakaszának aorta falába történő abnormális involúciója miatt alakul ki.

3. a magzati korban az aortaívnek az arteria subclavia sinistra és a ductus arteriosus közötti szűkebb szakasza, amely csak a ductus arteriosus elzáródása után tágul ki, megmarad. A **juxtaductalis**: a ductus arteriosus tövében az arteria subclavia sinistra kilépésénél. A **postductalis**: a ductus arteriosus mögött az aorta szűkületén át nem jut elegendő vér az alsó testfélbe, ezért már a magzati korban kialakul az a collateralis érhálózat, amely az arteria subclaviák felől biztosítja a ductus arteriosus elzáródása után is a vérellátást. A **preductalis**: a ductus arteriosus előtti szakaszon jön létre. Így az arteria subclaviák felől sem alakulhat ki collateralis érhálózat.

#### ***Kettős aortaív***

A jobb dorsalis aorta distalis szakasza nem degenerálódik, így az oesophagus és a trachea körül érkör jön létre (Nadas, 1998., Moore, 2000., Sadler, 1999.).

#### ***Jobb oldali aortaív***

A jobb dorsalis aorta persistál és a bal dorsalis aorta distalis szakasza felszívódik (Sadler, 1999.). Két formája van:

1. **jobb oldali aortaív retrooesophagealis összeköttetés nélkül**: a ductus arteriosus a jobb artéria pulmonalis és a jobb aortaív között feszül, ekkor nincs érkör,
2. **jobb oldali aortaív retrooesophagealis összeköttetéssel**: a korai stádiumban meglévő bal oldali aortaív később degenerálódik, így a jobb oldali ív retrooesophagealis helyzetben marad. A ductus arteriosus a jobb ív distalis szakasza és az a pulmonalis között feszül, ezért érkör jön létre, az oesophagus körül.

#### ***Rendellenes arteria subclavia dextra***

Amikor az arteria subclavia dextra utolsóként lép ki az aortaívből (Nadas, 1998., Sadler, 1999., Moore, 2000.) a bal oldali arteria subclavia után és az oesophagus és trachea mögé térve egy félkört hoz létre.

#### ***Rendellenes arteria subclavia dextra és carotis communis***

Két artériatörzs lép ki az aortaívből, a bicaroticus és a bisubclavius.

Leírták majomban (De Garis, 1938.), nyúlban (Eales, 1930., Edwards, 1935.), sertésben (Paira, 1948.), szarvasmarhában (Paira, 1954.), kutyában (Smollich, 1959.) is.

#### ***Perzisztáló ductus arteriosus***

Fejlődéstani magyarázat ismeretlen, feltehetően a születés utáni más rendellenességek miatt fellépő oxigénhiányos állapot kompenzációs mechanizmusainak része (Nadas, 1998., Karsai, 1993., Sadler, 1999., Moore, 2000.).

Ackerman és mtsai. (1978.) 532 esetet vizsgáltak és megállapították, hogy szukában nagyobb számban fordul elő, mint kanokban, valamint, hogy a Toy uszkár, Pomerániai és Shetlandi juhászkutyák fokozottal veszélyeztetettek a persisztáló ductus arteriosus tekintetében. Oswald (1993.) fiatal 16-24 hetes alomtársakat vizsgált és írt le egy családon belül nagy számban előforduló persisztáló ductus arteriosust.

### ***Ebstein anomália***

Ebstein 1866-os kijelentése „A tricuspidalis billentyű a jobb kamra inkomplett fejlődése miatt nem a normális helyén van .” Hasonló elváltozást kutya esetében is ismer a szakirodalom (Eyster és mtsai., 1977.c.)

### ***Eisenmenger syndroma***

Nagy atrialis vagy ventricularis septumdefektus vagy persistáló ductus arteriosus, amelyet következményes pulmonalis hypertrophia kísér.

### ***Eisenmenger komplexum***

A veleszületett pulmonalis hypertrophia, ventricularis septumdefektus, jobb kamra hypertrophia, lovagló aorta együttes jelenléte.

Hasonló elváltozást kutya esetében is ismer a szakirodalom (Feldman és mtsai., 1981., Nimmo-Wilkie, 1981.).

### ***Veleszületett mitralis billentyű elégtelenség és bal kamrai aneurisma***

Lemezszerű, merev mitralis billentyű, a musculus papillaris subauricularis feljebb helyeződik bal pitvar tágulata és a bal kamra aneurysmája jellemzik.

10 hetes beagleben (Edwards, 1979.), valamint fiatal boxerekben állapítottak meg ilyen jellegű rendellenességet (Stogdale és mtsai., 1980., Danhof, 1960., Patterson, 1971., Patterson, 1972.)

### ***Kétüregű jobb kamra***

A pulmonalis billentyű alatt a jobb kamra kiáramlási pályáját egy transversalis muscularis köteg obstruálja, amely általában a crista supraventricularisról ered.

Kutya esetében írtak le ilyen elváltozást (Willard, 1981., Martin és mtsai., 2002.).

### ***Ventricularis septumdefektussal kombinált két kiáramlású jobb kamra***

Mindkét nagy ér a jobb kamrából nyílik (Neufeld, 1968., Witham, 1957., Wakao, 1977.), mert a loop kialakulása után a conus abnormálisan fejlődik.

### ***Tricuspidalis atresia***

Nincs tricuspidalis billentyű (Nadas, 1998.). A jobb pitvar és a jobb kamra között nincs szájadék, ezért a jobb pitvar alulfejlett marad. A túlélés a pitvari és a kamrai septumdefektusok mértékétől függ.

### ***Tricuspidalis dysplasia***

Vékony billentyűk, amelyek a septumhoz nőttek, nincsenek, vagy rövidek az ínhúrok, a papillaris izmok hypertrophizáltak és összenöttek, beékelődtek a septalis és a parietalis billentyű közé, a billentyűt felépítő szövetek fejletlenek, jobb szívfél megnagyobbodik (Lin, 1976.).

### 3. Anyag és módszer

A kísérleteim fő célja a kutya szív fejlődésének leírása volt, de a kutya esetében nehéz embryokat gyűjteni, mivel a kutya szezonálisan és hosszan ivarzik, egyedenként eltérő időpontban termékenyíthető, az ivarzásindukció, valamint az ovuláció detektálása nehézkes és költséges folyamat, petesejt maturációja akár 5 nap is lehet egyedenként eltérően, ami nagyban befolyásolja az eredmények értékelését.

Annak érdekében, hogy megfelelő számú minta álljon rendelkezésre igen nagy állatlétszámra lett volna szükség. A kísérleti állatok létszámának csökkentése érdekében, az állatvédelmi törvénynek megfelelően modell állatot kellett választani, amelyre a legmegfelelőbbnek a nyúl bizonyult.

Vizsgálataim során több kísérletet is végeztem. A nyulakon végzett modellkísérletnek minősülő vizsgálatok egymásra épülnek, melyek során az első kísérlet célja a szív fejlődésének legintenzívebb periódusának meghatározása volt, majd erre építve a második kísérletben ezt a periódust vizsgáltam 8 óránkénti bontásban a szív normális fejlődésmenetének pontos időrendi feltérképezése céljából. A harmadik, nyulakon végzett kísérlet során egyszeri nagy dózisban adagolt embryokárosító anyaggal kezelve az anyaállatokat figyeltem, hogy ez milyen patológiás útra tereli a fejlődésmenetet az adagolás időpontjától függően. Az első két nyulakon végzett vizsgálat folytatásaként kutyaembryokon is hasonlóan vizsgáltam az embryonális szív normális fejlődésmenetét. Ezzel összefüggésben, bár hozzá szorosan nem kapcsolódóan postnatalis morfológiai felmérő vizsgálatot folytattam azonos fajú, de különböző genotípusú sertések szívein, választ keresve arra, hogy léteznek-e olyan fejlődésmentileg is fontos anatómiai képletek a szívben, amelyek befolyásolhatják az adott genotípus életteljesítményét, illetve, hogy egy adott genotípus lehet-e genetikailag ellenállóbb a szívfejlődési rendellenességekkel szemben, mint a másik. Később különböző korú és fajú állatok elpusztult újszülöttjeit vizsgáltam.

Így az anyagokat és felhasznált módszereket e vizsgálatoknak megfelelő tagolásban írom le.

#### 3.1.: A normális szívfejlődés időrendi feltérképezése – nyulakon végzett előkísérletek

##### *A modellállat választás alapja:*

- 1.) humán esetben az embryonális periódus a 0-56. napig tart (Moore, 1998.), nyúlban a 0-14. napig (Evans, 1973.), míg kutyában a 0-28. napig (Latshaw, 1987.). Tehát a kutya embryonális periódusa fele az emberének, ugyanakkor kétszerese a nyúlénak.
- 2.) A központi idegrendszer fejlettsége is hasonló az újszülött kutyában és nyúlban. Mindkét faj fészeklakó. Az idegrendszer fejlettségi állapota fontos szempont volt a modellállat kiválasztásakor, mivel az párhuzamosan fejlődik a keringési rendszerrel. Az idegrendszer rapid fejlődése az oka annak, hogy a cardiogén mező és a későbbi pericardialis üreg a velőcső ventralis oldalára kerül, ami miatt a cardiogén mező és a fejlődő intraembryonális coeloma üreg az eredeti rostralis pozícióból ventrocaudalis helyzetbe kerül (Sadler, 1999.).
- 3.) A nyúl alkalmas nagy mennyiségű minta gyűjtésére is, mivel szapora, multipara állat. Szezontól függetlenül ivarzik, az oestrus könnyen indukálható, majd az ovuláció is gyógyszeresen előidézhető, valamint könnyen termékenyíthető. A petesejt

maturációja 0-1 napig terjedhet, ami lényegesen kevésbé befolyásolja az eredmények értékelését, mint kutya esetében az akár 5 napos eltérések.

A nyulakon végzett modellkísérletnek minősülő vizsgálatok közül az első során a szív fejlődésének legintenzívebb periódusának meghatározása volt a cél.

### ***3. 1. 1. A szívfejlődés legintenzívebb periódusának meghatározása nyúlban (első modellkísérlet)***

A kísérletet a Munkahelyi Állatkísérleti Bizottság jóváhagyásával, az állatok védelméről szóló 1998. évi XXVIII. Törvénynek megfelelően végeztem. Engedély szám: 9/99 MÁB (1. melléklet)

A kísérlet célja a nyúl embryok szívének legintenzívebb periódusának meghatározása volt.

A kísérlet 20 Új-zélandi fehér anyanyulon történt. A nyulak a Szent István Egyetem Állatorvostudományi Karának Állattenyésztés- és Takarmányozástani és Laborállattudományi Tanszékének Kísérleti Állatházában kerültek elhelyezésre temperált állatszobában (20-22 °C, 75% páratartalom), egyedi anyagcsere ketrecekben (rozsdamentes acél ráccspadozat, ad libitum takarmányozás és ivóvízellátás mellett (önetető, önitató, gyári nyúltáp)

Az állatoknak szállítás után 2 nap accomodációs időszakot biztosítva PMSG-vel kezeltem az oestrus indukció céljából 5 ml/állat adagban (40 UI/0.5 ml, Werfaser inj. A.U.V. 1000 UI, Gyártó: Werfft-Chemie). Két nap múlva ovuláció indukció kiváltása céljából GnRH-val kezeltem az állatokat 5 ml/állat adagban (0.8 µg/0.5 ml, Receptal inj., Gyártó: Hoechst GmbH, München), miután mesterséges termékenyítést végeztem. A termékenyítésre használt sperma a gödöllői Labnyúl Bt.-től származott. Ötszörösére hígítottam Horváth-féle tojássárga hígítóval (Vetési, 1980.). Az embryok gyűjtése előtt az anyanyulakat ketamin-xilazin kombinációval kezeltem 25 mg/1 ttkg ketamin és 5 mg/1 ttkg xilazin dózisban (1g/10 ml, SBH-Ketamin inj. A.U.V., Gyártó: SelBruHa Kft., 2g/10 ml Rompun 2% inj. A.U.V., Gyártó: Bayer) narkotizálva őket az eutanázia előtt.

A vemhesség 9. napja után az eutanáziát tapintásos vemhességvizsgálat előzte meg. Mivel a szívcső kialakulása egy időre tehető a csírapajzs megjelenésével és az embryo elongációjával, ezért a látható tartományba eső embryokat gyűjtöttem csak össze. A korábbi stádiumok kimosására nem volt szükség, de mivel nem tudtam pontosan, hogy mikorra tehető a csírapajzs kialakulása, ezért már a vemhesség 2. napjától vizsgáltam az állatokat. Irodalmi adatok szerint (Evans, 1973.) a nyúlban az embryonális periódus a 14. napig tart, de mivel egy napig a nyúlban is maturálódhat a pete, vizsgáltam a vemhesség 15. napját is, de már nem vizsgáltam a vemhesség későbbi szakaszait.

Az embryokat a méh ampulláinak discoidalis placentával szembeni oldalon ejtett metszés után 5-szörös sztereomikroszkópos nagyítás alatt kapilláriscső segítségével emeltem ki, majd 24 órán át 4%-os formaldehid oldatban fixáltam őket.

A megfelelő fixálás után szövettani 5 µm-es sorozatmetszetek készültek HE-festéssel az embryo teljes hosszában, melyekből minden szeletet megvizsgáltam, scanning elektronmikroszkópos vizsgálatokhoz blokkok készültek, az embryok morfológiai jellegzetességeit valamint a somiták számát is vizsgáltam.

A 20 Új-zélandi fehér anyanyulból összesen 51 embryot gyűjtöttem a fejlődés különböző stádiumaiból a következőkben dokumentált eloszlásban (1. táblázat).

1. táblázat: A szívfejlődés legintenzívebb periódusának meghatározása céljából végzett kísérlet során gyűjtött minták.

gesztációs nap	vizsgált anyanyulak száma	látható embryok száma	corpus luteum	méhszarvak ampullázottsága
2.	1.	--	--	--
3.	1.	--	--	--
4.	1.	--	9	--
5.	1.	--	7	--
6.	1.	--	6	--
7.	1.	--	8	--
8.	1.	--	9	+
9.	1.	--	--	--
	2.	8	9	+
10.	1	4	4	+
11.	1.	--	--	--
	2.	9	9	+
12.	1.	--	--	--
	2.	8	8	+
13.	1.	--	--	--
	2.	6	6	+
14.	1.	--	--	--
	2.	8	8	+
15.	1.	--	--	--
	2.	8	8	+

Statisztikai analízisre a vizsgálatok jellegéből adódóan nem volt szükség.

Később erre a vizsgálatra építve a második kísérletben ezt az intenzív periódust vizsgáltam 8 óránkénti bontásban a szív normális fejlődésmenetének pontos időrendi feltérképezése céljából.

### 3.1.2. Az intenzív periódus feltérképezése 8 óránkénti bontásban (második modellkísérlet)

A kísérletet a Munkahelyi Állatkísérleti Bizottság jóváhagyásával, az állatok védelméről szóló 1998. évi XXVIII. Törvénynek megfelelően végeztem. Engedély szám: 23/99 MÁB (2. melléklet)

A kísérlet célja az intenzív periódus feltérképezése 8 óránkénti bontásban a nyúl embryokban. A kísérlet 10 vemhes Új-zélandi fehér anyanyulon történt, melyeket a gödöllői Labnyúl Bt. termékenyített és garantálta a vemhességet.

A nyulakat a Szent István Egyetem Állatorvostudományi Karának Állattenyésztés- és Takarmányozástani és Laborállattudományi Tanszékének Kísérleti Állatházában helyeztük el temperált állatszobában (20-22 °C, 75% páratartalom), egyedi anyagcsere ketrecekben (rozsdamentes acél ráncspadozat, ad libitum takarmányozás és ivóvízellátás mellett (önetető, önitató, gyári nyúltáp)

Az állatoknak szállítás után 2 nap accomodációs időszakot biztosítva, az első kísérlet alapján meghatározott, a szív szempontjából legintenzívebb periódust vizsgáltam sűrített mintavétellel.



Mivel az első kísérlet során gyűjtött minták között nagy morfológiai különbségek voltak az egyes stádiumok között, így sűrítve 8 óránként vettem mintát. Az egyes fajok között morfológiailag nincsenek jelentős különbségek, így ez a mintavételi sűrűség elég az összehasonlításhoz.

Az embryok gyűjtése előtt az anyanyulakat ketamin-xilazin kombinációval kezeltem 25 mg/1 ttkg ketamin és 5 mg/1 ttkg xilazin dózisban (1g/10 ml, SBH-Ketamin inj. A.U.V., Gyártó: SelBruHa Kft., 2g/10 ml Rompun 2% inj. A.U.V., Gyártó: Bayer) narkotizálva őket az eutanázia előtt.

Az embryokat a méh ampulláinak discoidalis placentával szembeni oldalon ejtett metszés után 5-szörös sztereomikroszkópos nagyítás alatt kapilláriscső segítségével emeltem ki, majd 24 órán át 4%-os formaldehid oldatban fixáltam őket.

A megfelelő fixálás után szövettani 5 µm-es sorozatmetszeteket készültek HE-festéssel az embryo teljes hosszában, melyekből minden szeletet megvizsgáltam, vizsgálatokhoz scanning elektronmikroszkópos blokkok készültek, az embryok morfológiai jellegzetességeit valamint a somiták számát a vizsgáltam.

Ezen kísérlet során a vemhesség 10. napjának 0. órájától a vemhesség 13. napjának 0. órájáig 8 óránként gyűjtöttem az embryokat, így összesen 113 embryot a következőben dokumentált eloszlásban (2. táblázat).

*2. táblázat: Az intenzív periódus 8 óránkénti bontásban történt feltérképezése során nyert minták.*

gesztációs nap	óra	jelölés	embryok száma
10.	0.	10/0	11
10.	8.	10/8	9
10.	16.	10/16	12
11.	0.	11/0	14
11.	8.	11/8	11
11.	16.	11/16	13
12.	0.	12/0	9
12.	8.	12/8	12
12.	16.	12/16	10
13.	0.	13/0	12

Statisztikai analízisre a vizsgálatok jellegéből adódóan nem volt szükség.

A következő cél annak megállapítása volt, hogy egy biztosan embryokárosító, de speciális hatásokkal legkevésbé rendelkező anyag egyszeri, nagy dózisa, a fejlődés adott stádiumában, milyen pathológiás útra terelheti a fejlődésmenetet és ez a fejlődés mely időpontjához köthető. Ennek érdekében végeztem a harmadik nyúl kísérletet, mely során az embryokat teratogén anyaggal kezeltem.

### ***3.1.3. A szív fejlődése az alkohollal kezelt anyanyulak embryoiban (harmadik modellkísérlet)***

A kísérletet a Munkahelyi Állatkísérleti Bizottság jóváhagyásával, az állatok védelméről szóló 1998. évi XXVIII. Törvénynek megfelelően végeztem. Engedély szám: 36/B/2000 MÁB (3. melléklet)

A kísérlet során 10 a gödöllői Labnyúl Bt. által garantáltan vemhes Kaliforniai anyanyulát használtam fel.

A nyulakat a Szent István Egyetem Állatorvostudományi Karának Állattenyésztés- és Takarmányozástani és Laborállattudományi Tanszékének Kísérleti Állatházában helyeztük el temperált állatszobában (20-22 °C, 75% páratartalom), egyedi anyagcsere ketrecekben (rozsdamentes acél ráncpadozat, ad libitum takarmányozás és ivóvízellátás mellett (önetető, önitató, gyári nyúltáp)

Az állatoknak szállítás után 2 nap accomodációs időszakot biztosítottam.

Ezen kísérlet során a pathológiás fejlődés megfigyelése volt a cél. A kísérlet során azt figyeltem meg, hogy az anyanyúlnak a vemhessége adott időpontjában egyszeri nagy dózisban adagolt alkohol az embryokban milyen, a normálistól eltérő útra tereli a szív fejlődését. Az irodalmi adatok azt mutatják, hogy az egyszeri nagy dózisban adagolt alkohol okozza a legtöbb és a legkevésbé specifikus fejlődési rendellenességet, mivel hatása idő és dóziszfüggő.

A kísérlet során infúzióban adagoltam az alkoholt (5%-os etilalkohol), ehhez a középső fülvénát kanuláltam, ami a gyakorlatban azt jelentette, hogy a szokásos vérvétellel egyenértékű stresszt és fájdalmat okoztam az állatoknak, ezért az állatokat bódítani nem volt szükséges és nem is lehetett, mivel az alkohol embryokárosító hatását vizsgáltam, ezért más vegyszerek, gyógyszerek, készítmények hatásától védeni kellett az állatokat.

A vemhesség 9. napjának 20. órájában 3 mg/ttkg etilalkoholt adagoltam az első anyanyúlnak iv., majd ezt követően megismételtem ezt 8 óránként egy-egy másik anyanyúllal. Az alkohol beadása után 4 órával extermináltam az állatokat, amelyet megelőzően az anyanyulakat ketamin-xilazin kombinációval kezeltem 25 mg/1 ttkg ketamin és 5 mg/1 ttkg xilazin dózisban (1g/10 ml, SBH-Ketamin inj. A.U.V., Gyártó: SelBruHa Kft., 2g/10 ml Rompun 2% inj. A.U.V., Gyártó: Bayer) narkotizálva őket.

Az embryokat a méh ampulláinak discoidalis placentával szembeni oldalon ejtett metszés után 5-szörös sztereomikroszkópos nagyítás alatt kapilláriscső segítségével emeltem ki, majd 24 órán át 4%-os formaldehid oldatban fixáltam őket.

A megfelelő fixálás után szövettani 5 µm-es sorozatmetszeteket készültek HE-festéssel, melyekből minden szívet magában foglaló szeletet megvizsgáltam.

A kísérlet során összesen 36 embryot gyűjtöttem és vizsgáltam meg a következőben dokumentáltak szerint (3. táblázat).

3. táblázat: Az alkohol szívfejlődésre gyakorolt hatását vizsgáló kísérlet során nyert minták.

alkohol kezelés időpontja (gesztációs nap/óra)	mintagyűjtés időpontja (gesztációs nap/óra)	jelölés	embryok száma	corpus luteum
9/20	10/0	10/0	--	7
10/4	10/8	10/8	--	5
10/12	10/16	10/16	--	9
10/20	11/0	11/0	4	8
11/4	11/8	11/8	3	6
11/12	11/16	11/16	5	7
11/20	12/0	12/0	6	6
12/4	12/8	12/8	5	5
12/12	12/16	12/16	7	7
12/20	13/0	13/0	6	6

Statisztikai analízisre a vizsgálatok jellegéből adódóan nem volt szükség.

### 3.2. A normális szívfejlődés időbeni lefolyása kutyán

A nyúlón, mint modellállaton végzett kísérletek eredményei alapján végeztem el vizsgálataimat kutyákon. A vizsgálat célja volt a kutyák szívfejlődésének időrendi lefolyását feltérképezni, a jelenleg rendelkezésre állóknál pontosabb adatok nyérése a gesztációs periódus 15-30. napjai között.

A kísérletet a Munkahelyi Állatkísérleti Bizottság jóváhagyásával, az állatok védelméről szóló 1998. évi XXVIII. Törvénynek megfelelően végeztem. Engedély sz.: 329-3/2001 (4. melléklet)

A megfigyeléseket 4 beagle kísérleti állaton végeztem, melyek a Gyógyszerkutató Intézet Rt. által fenntartott beagle törzstenyészetből származtak. Az állatokat a Gyógyszerkutató Intézet Rt. Dunakeszi telephelyén helyeztem el. Az állatok egyedi boxokban (2 m<sup>2</sup> fedett rész, 5 m<sup>2</sup> kifutó, aszfalt padozat) voltak elhelyezve napi kétszeri adagolt etetés (gyári táp), valamint ad libitum ivóvízellátás biztosítása mellett.

A kísérlet során kézből történő fedeztetést alkalmaztunk, mely során a kanyar az anyaállat mellé helyezték a boxba és az állatgondozók állandó felügyeletet biztosítva, figyelemmel kísérték az anyaállatok ivarzását és a párzást. Egyszer történt fedezés után a kanyar elvették az anyaállat mellől. Így a termékenyülés időpontja pontosan dokumentálható volt.

A kísérlet során a szív és keringési rendszer fejlődését vizsgáltam a fogamzástól számított 15-30. nap között 5 naponkénti mintavétellel.

A mintavételi napon az anyaállatot Ketamin-Seduxen kombinációval premedikáltam 10 mg/1 ttkg ketamin és 0.5 mg/1 ttkg diazepam adagban (1g/10 ml, SBH-Ketamin inj. A.U.V., Gyártó: SelBruHa Kft., Seduxen inj., Gyártó: Richter Gedeon Ltd.), majd az altatás fenntartására midazolam- fentanyl kombinációt alkalmaztam 0.4 mg/1 ttkg midazolam, 0.01 mg/1 ttkg fentanyl adagban (Dormicum inj., Gyártó: F. Hoffman-La Roche Ltd., Svájc, Fentanyl Citrate inj, Gyártó: Janssen Pharmaceutica, Belgium), miközben ovariectomiát végeztünk el rajta. A kísérlet végén az állatokat antibiotikus utókezelésben részesítettük (Tardomyocel A.U.V., Gyártó: Bayer).

A méhszarvokból az embryokat a placenta zonaria mellett ejtett metszés mentén emeltem ki kapilláriscső segítségével, majd 24 órára 4%-os formaldehid oldatban fixáltam őket. Az embryok fixálódása után HE-al festett szövettani 5 µm-es metszeteket készülték, melyekből minden 5.-et vizsgáltam meg.

A kísérlet során összesen 20 embryot nyertem ki az alábbiakban összefoglalt eloszlásban (4. táblázat).

4. táblázat: A kutya normális szívfejlődését vizsgáló kísérlet során nyert minták.

gesztációs nap	embryok száma	a méhszarvak ampullázottsága	corpus luteum
15.	--	+	9
20.	6	+	7
25.	8	+	8
30.	6	+	6

Statisztikai analízisre a vizsgálatok jellegéből adódóan nem volt szükség.

### 3.3. A hús típusú és a mangalica sertés szívének postnatalis morfológiai összehasonlító vizsgálata

További, az előző vizsgálatokkal szorosan nem összefüggő kísérletekre került sor sertéseken adatok gyűjtése céljából, annak felderítése érdekében, hogy vajon vannak-e jelentős morfológiai különbségek azonos fajú, de különböző fajtájú (genotípusú) egyedek között, amelyek azok életteljesítményét befolyásolhatják, genetikailag esetleg lehet-e ellenállóbb egy fajta a másikkal fejlődési rendellenességek szempontjából.

20-20 db hús típusú sertésből és mangalicából származó a herceghalmi vágóhídon gyűjtött mintát hasonlítottunk össze mérhető anatómiai struktúrák alapján.

A következő mérhető anatómiai képleteket vizsgáltam:

1. Állat testtömege: LW (kg)
2. Abszolút szívtömeg:  $HW_a$  (g)
3. Relatív szívtömeg:  $HW_r$  (g)
4. Bal kamra tömeg: LVW (g)
5. Hosszméret (a koszorúsbarázda és a szívcsúcs között): L (mm)
6. Körméret (koszorúsbarázda hossza): C (mm)
7. Jobb kamra izomzatának vastagsága (koszorús barázda alatt 1-2 cm-el):  $RV_{wth}$  (mm)
8. Bal kamra izomzatának vastagsága:  $LV_{wth}$  (mm)
9. Sövény izomzatának vastagsága:  $Sept_{wth}$  (mm)
10. A papillaris izmokhoz tapadó ínhúrok számát a jobb, illetve a bal kamrában
11. Dorsalis és ventralis sima septum junkciós vonalának hossza a bal kamrában (mm)
12. Sima és trabeculált septum junkciós vonalának hossza a bal kamrában (mm)
13. Conus septum fúziós vonalának hossza a jobb kamrában (mm)
14. Trabecula septomarginalis hossza, szélessége a jobb és a bal kamrában: trsehs, trseszs, trsehd, trseszd (mm)

Ezen kívül megfigyeltem a szív formáját, a koszorús barázdák zsírral való telítettségét, valamint az esetlegesen előforduló fejlődési rendellenességeket, illetve ezek gyakoriságát.

A szíven az első metszést a sulcus paraconalis mentén, annak jobb oldalán végeztem, melyet az arteria pulmonalis felnyitása követett, majd a szívet megfordítottam és a jobb kamra falát szorosan a septum mellett a sulcus coronariusig nyitottam fel, így a jobb kamra teljes egészében átláthatóvá vált.

A második metszést a sulcus paraconalis bal oldalán ejtettem, mélyen a bal kamra üregébe, majd a szívet megfordítva a septum mellett haladva a bal kamra falát a sulcus coronariusig nyitottam fel. A szívet ismét megfordítottam és a septum mellett szorosan vezetett ollóval az aorta is megnyílott.

Következő lépésben a szívet ismét megfordítottam és először a jobb pitvart nyitottam meg a sulcus coronariussal párhuzamosan vezetett metszéssel a fülcse végéig, majd erre a metszésre merőleges metszéssel a tuberculum intervenosumig, ahonnan mindkét vena cava falát felnyitottam.

A jobb pitvar után a bal pitvart is megnyitottam a sulcus coronariussal párhuzamosan vezetett metszéssel.

Az így kinyitott szív anatómiai vizsgálatra alkalmassá vált, a felsorolt paraméterek mérhetőek voltak.

A kapott eredmények kiértékelésénél SPSS statisztikai programot használtam. Statisztikai analízist végeztem Mann-Withney teszt alkalmazásával.

### 3.4. Veleszületett szívfejlődési rendellenességek kutyákban és bárányokban

Vizsgálataim során 50 a megszületés után elhullott Somogy megyei juhtartó telepekről származó bárány, valamint a Dunakeszi Gyógyszerkutató Intézet Kft. telephelyéről származó koraellésekből származó elhullott 113 beagle újszülött, ezen kívül 15, a tanszékünkre kerülő 0-6 hónapos korú kutya tetemének szívét vizsgáltam meg.

Vizsgálataimat anatómiai módszerek segítségével végeztem, amely során a következőképpen nyitottam fel a szív üregeit:

Megfigyeltem a szív formáját, a koszorús barázdák zsírral való telítettségét, valamint az esetlegesen előforduló fejlődési rendellenességeket, illetve ezek gyakoriságát.

A szíven az első metszést a sulcus paraconalis mentén, annak jobb oldalán végeztem, melyet az arteria pulmonalis felnyitása követett, majd a szívet megfordítottam és a jobb kamra falát szorosan a septum mellett a sulcus coronariusig felnyitottam, így a jobb kamra teljes egészében átláthatóvá vált.

A második metszést a sulcus paraconalis bal oldalán ejtettem, mélyen a bal kamra üregébe, majd a szívet megfordítva a septum mellett haladva a bal kamra falát a sulcus coronariusig felnyitottam. A szívet ismét megfordítottam és a septum mellett szorosan vezetett ollóval az aorta is megnyílt.

Következő lépésben a szívet ismét megfordítottam és először a jobb pitvart nyitottam meg a sulcus coronariussal párhuzamosan vezetett metszéssel a fülcse végéig, majd erre a metszésre merőleges metszéssel a tuberculum intervenosumig, ahonnan mindkét vena cava falát felnyitottam.

A jobb pitvar után a bal pitvart is megnyitottam a sulcus coronariussal párhuzamosan vezetett metszéssel.

A 113 beagle újszülött mindegyike az ellést követő egy napon belül hullott el. A belőlük származó szívek esetében az anatómiai preparálást 5-szörös nagyítással, sztereomikroszkóp alatt végeztem. A mellkas megnyitása során eltávolítottam a sternumot, majd a szívet a nagyerek törzseivel együtt kiemeltem a mellüregből. A kiemelt szívek üregeit a leírt anatómiai módszerrel felnyitottam, ezután az így előkészített mintákat 10%-os formalinban fixáltam 1 hétig.

50 újszülött bárány hulláját vizsgáltam. A megszületés után hullottak el. A minták megoszlása a következőképpen alakult (5. táblázat):

5. táblázat: Az újszülött bárányokból gyűjtött minták eloszlása.

	bárányok kora						
	1 nap	2 nap	3 nap	4 nap	5 nap	6 nap	7 nap
bárányok száma	18	15	11	3	1	1	1

A szívet a nagyerek törzseivel együtt emeltem ki a mellüregből a sternum eltávolítása után, majd a leírt anatómiai módszer szerint nyitottam meg. Hogy alakját megtartsa mull lappal kitömve 8%-os formaldehyd oldatban fixáltam 1 hétig. A fixált szíven a jobb és bal szívfelet vizsgáltam, különös tekintettel a kamrai és pitvari septumokra, billentyűkre, illetve vizsgáltam a szívből kilépő és abba betérő ereket: aorta, arteria pulmonalis, vena cava cranialis, vena cava caudalis, vv. pulmonales. Az elváltozásokról digitális fényképeket készítettem.

A 0-6 hónap kor közötti kutyák esetében a minták eloszlása a következő volt (6. táblázat):

6. táblázat: 0-6 hónap kor közötti kutyákból gyűjtött minták eloszlása

	kutyák kora				
	4 hét	6 hét	12 hét	18 hét	22 hét
kutyák száma	3	4	3	2	3

A mellkast a balról nyitottam meg, majd a nyitott mellkast 1 hétig 10%-os formaldehid oldatban fixáltam. Fixálás után a bordákat először a bal oldalon, majd a jobb oldalról is eltávolítottam, majd eltávolítottam a sternumot is, az így megnyitott mellkasból a tüdőlebenyeket és a thymust kimetszettem. A következő lépésben eltávolítottam a szívburkot és a rekeszizom megmaradt részét, csak a vena cava caudalis körül hagytam a rekeszből egy kis részt. Ezt követően kipreparáltam az ereket, a nyelőcsövet és a tracheát, mind a jobbról, mind pedig a balról. Végül a szív üregeit, valamint a szívből kilépő nagyerek kezdeti szakaszait is megnyitottam a mellkasból kiemelt szív esetében használt módszer szerint. Az anatómiai preparátumról diákat, majd digitális képeket készítettem.

Statisztikai analízisre a vizsgálatok jellegéből adódóan nem volt szükség.

## 4. Eredmények

4.1. A nyulakon végzett előkísérletek eredményei: a normális fejlődés menet időrendi feltérképezése

### *4.1.1. A szívfejlődés legintenzívebb periódusának meghatározása nyúlban (első modellkísérlet)*

A vemhesség 9. napján jelenik meg a csírapajzs.

A vemhesség 10. napján az egységes szívcső kialakult.

A vemhesség 11. napján a bulboventricularis görbület is megjelenik, a szív 3 üregű.

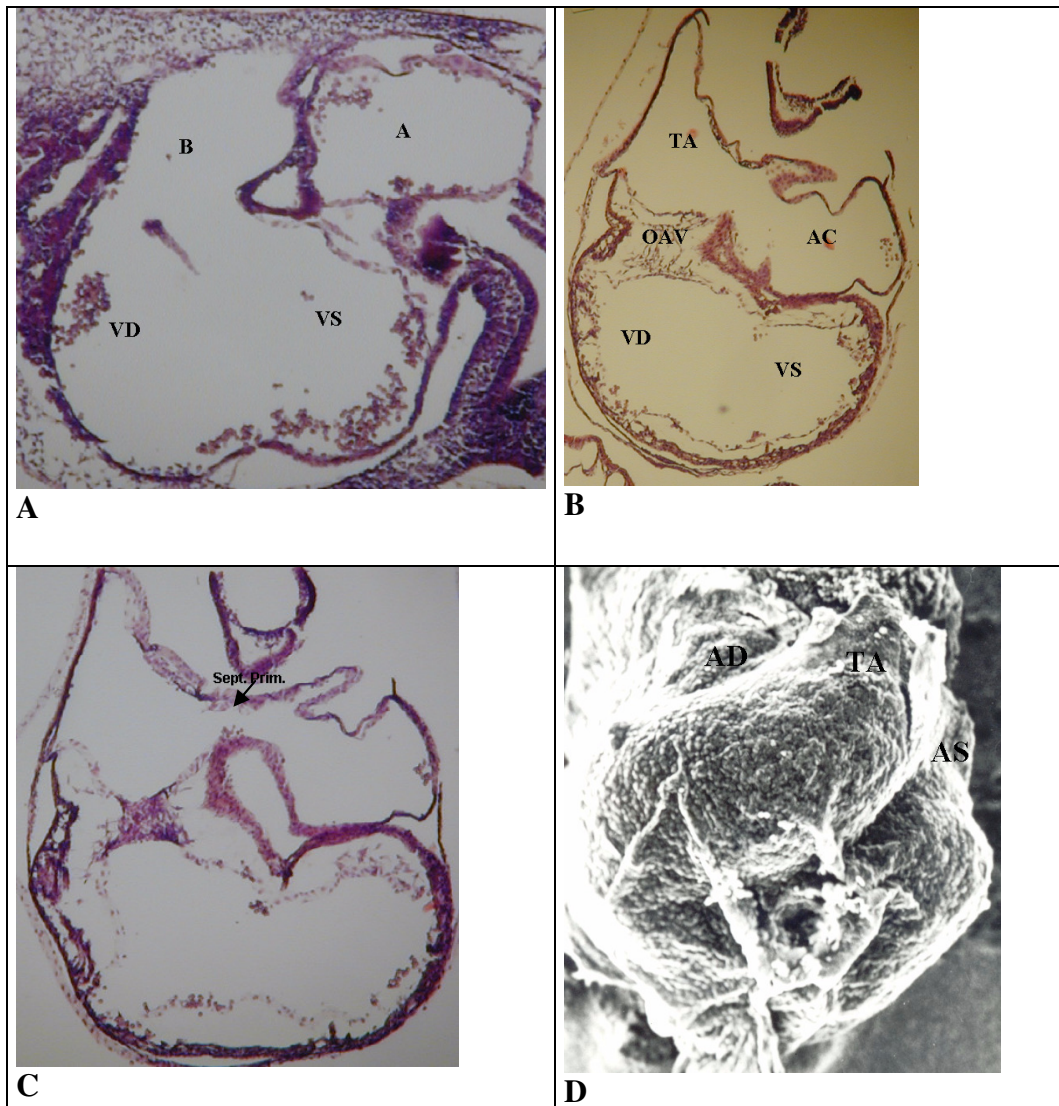
A vemhesség 12. napján a pitvarok és kamrák septációs folyamatai még nem teljesek, de már a végső formához nagyon közeli állapotot mutatnak.

A vemhesség 13. napján a canalis interventricularis teljesen lezárul, a szív 4 üregű.

A vemhesség 14. napján a szív fejlődési stádiuma nagyon hasonló a megszületés körüli időszakhoz, a kiáramlási pályák teljesen elkülönülnek.

### *4.1.2. Az intenzív periódus feltérképezése 8 óránkénti bontásban (második modellkísérlet)*

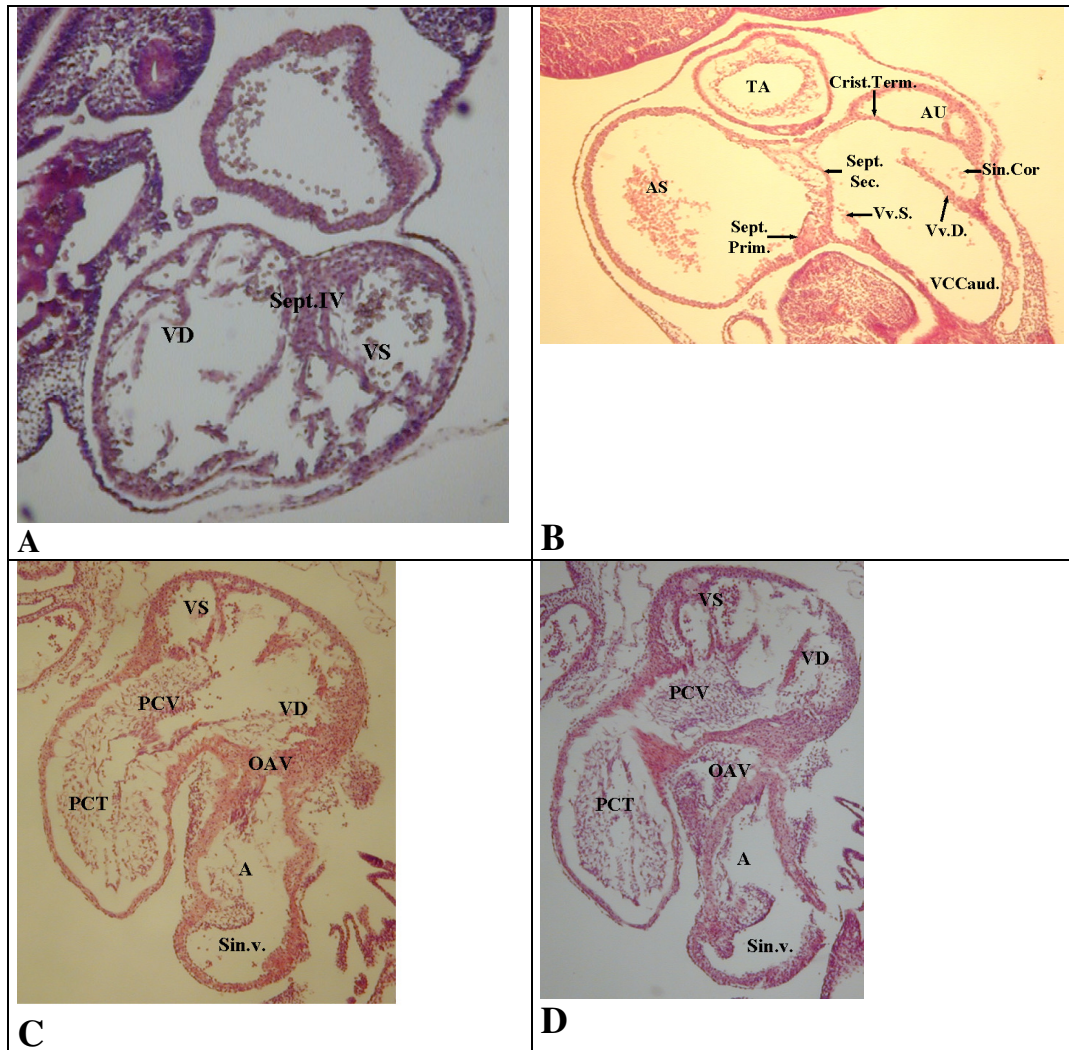
1. A vemhesség 10. napjának 0. órája: a szívcső gyorsan fejlődik, majd kialakul a görbülete, centrálisan helyeződő sinoatrialis nyílás jobbra tolódik (1. ábra/A), a dorsalis mesocardiumon perforáció jelenik meg.
2. A vemhesség 10. napjának 8. órája: a pitvar még egy üregű (közös ősi pitvar), a bulboventricularis görbület kialakult, a septum primum megjelenik (1. ábra/B, C).
3. A vemhesség 10. napjának 16. órája (1. ábra/D) – 11. napjának 0. órája: a ventricularis septum megjelenik, a kamrák ürege kiöblösödik, faluk dilatálódik (2. ábra/A), az endocardium párnák megjelennek, a vena pulmonalis őse megjelenik.
4. A vemhesség 11. napjának 8. órája: a septum primum a pitvar üregét 2 részre osztja.
5. A vemhesség 11. napjának 16. órája – 12. napjának 0. órája: a septum primum perforációja kezdetét veszi. (2. ábra/B).
6. A vemhesség 12. napjának 8. órája – 16. órája: a bulboventricularis perem visszahúzódik, az atrioventricularis nyílás jellegzetes homokóra alakot vesz fel (2. ábra/D), a septum primum szabad szélé kialakítja a foramen primumot, a foramen secundum is kialakul, a sinoatrialis nyílás a jobb oldalra tolódott (3. ábra/A), a szív 3 üregű.
7. A vemhesség 12. napjának 16. órája: a foramen ovale kialakul (4. ábra/D), a conus septum csavarodik (3. ábra/D, 4. ábra/A, B), a cranialis és a caudalis endocardiumpárnák fuzionáltak (4. ábra/B, C).
8. A vemhesség 13. napjának 0. órája: a ventricularis septum növekszik, a sinus coronarius fejlődik.



11. ábra: A nyúlembryo szívfejlődése, a vemhesség 10. napja

- A:** A 10. vemhességi nap 0. órája: bulboventricularis görbület kialakulása, sinoatrialis nyílás jobbra tolódik (HE, X 32)
- B:** A 10. vemhességi nap 8. órája: bulboventricularis görbület kialakult, a pitvar még együregű (atrium communis), endocardium párnák megjelennek (HE, X 32)
- C:** A 10. vemhességi nap 8. órája: septum primum megjelenik (HE, X 32)
- D:** A 10. vemhességi nap 16. órája: bulboventricularis görbület kialakult (SEM, X 201.6)
- A) atrium , AC) atrium communis, AD) atrium dexter, AS) atrium sinister, B) bulbus, OAV) ostium atrioventriculare, Sept. Prim.) septum primum, TA) truncus arteriosus, VD) ventriculus dexter, VS) ventriculus sinister

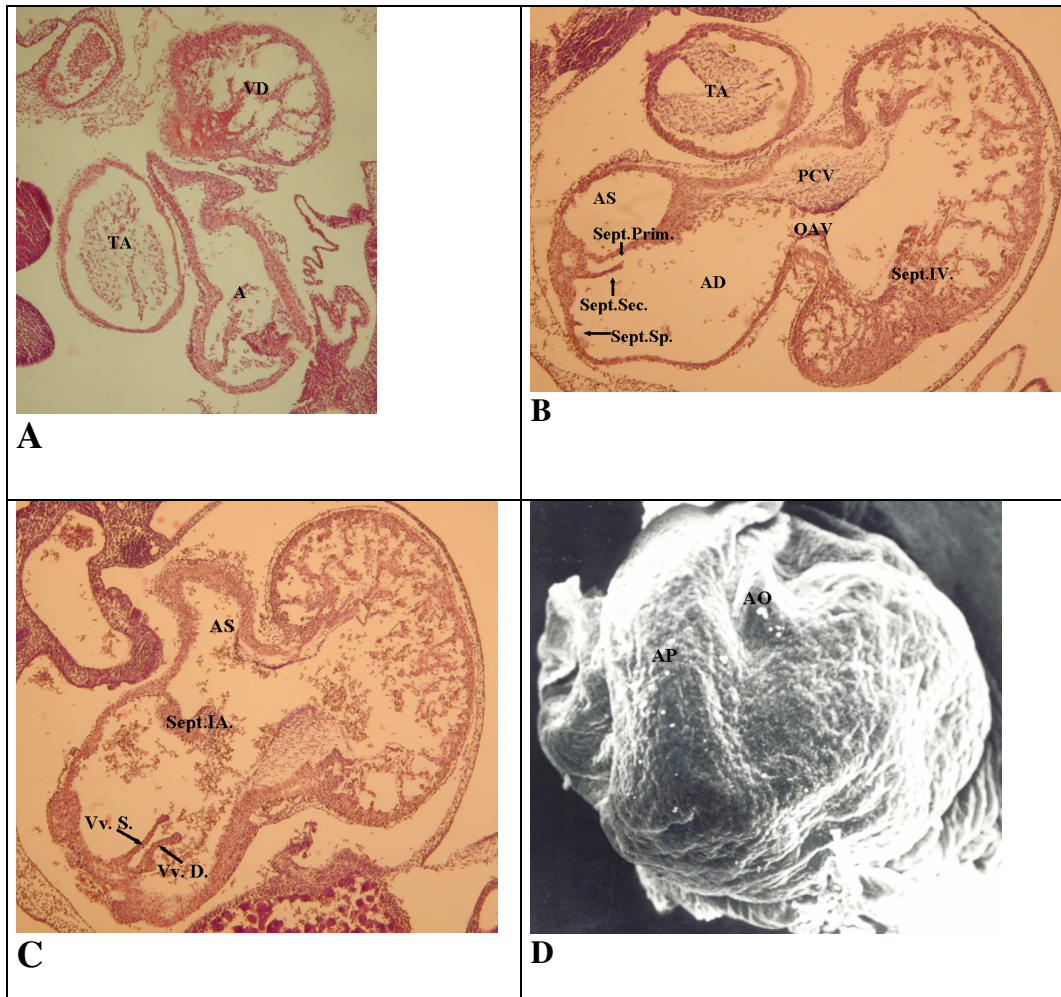




12. ábra: A nyúlembró szívfejlődése a 11. vemhességi napon és a 12. nap elején.

- A:** A 11. vemhességi nap 0 – 8. órája: kamrák dilatációja, a septum interventriculare megjelenik (HE, X 32)
- B:** A 11. vemhességi nap 16. órája - 12. nap 0. órája: ostium secundum is kialakul (HE, X 32)
- C:** A 12. vemhességi nap 0. – 8. órája: a sinus transversus pericardii kialakul a dorsalis mesocardium perforációjával (HE, X 32)
- D:** A 12. vemhességi nap 0. – 8. órája: az ostium atrioventricularis communis jellegzetes alakot vesz fel (HE, X 32)

A) atrium, AS) atrium sinister, AU) auricula, Crist. Term.) crista terminalis, OAV) ostium atrioventriculare, PCT) panniculus conotruncalis, PCV) panniculus conoventricularis, Sept. IV) septum interventricularis, Sept. Prim.) septum primum, Sept. Sec.) septum secundum, Sin. Cor.) sinus coronarius, Sin. v.) sinus venosus, TA) truncus arteriosus, VCCaud.) vena cava caudalis, VD) ventriculus dexter, VS) ventriculus sinister, Vv.D.) valvula venosa dextra, Vv.S.) valvula venosa sinistra



13. ábra: A nyúlembró szívfejlődése, a 12-13. vemhességi nap

**A:** A 12. vemhességi nap 0. – 8. órája: sinoatrialis nyílás jobbra tolódott (HE, X 32)

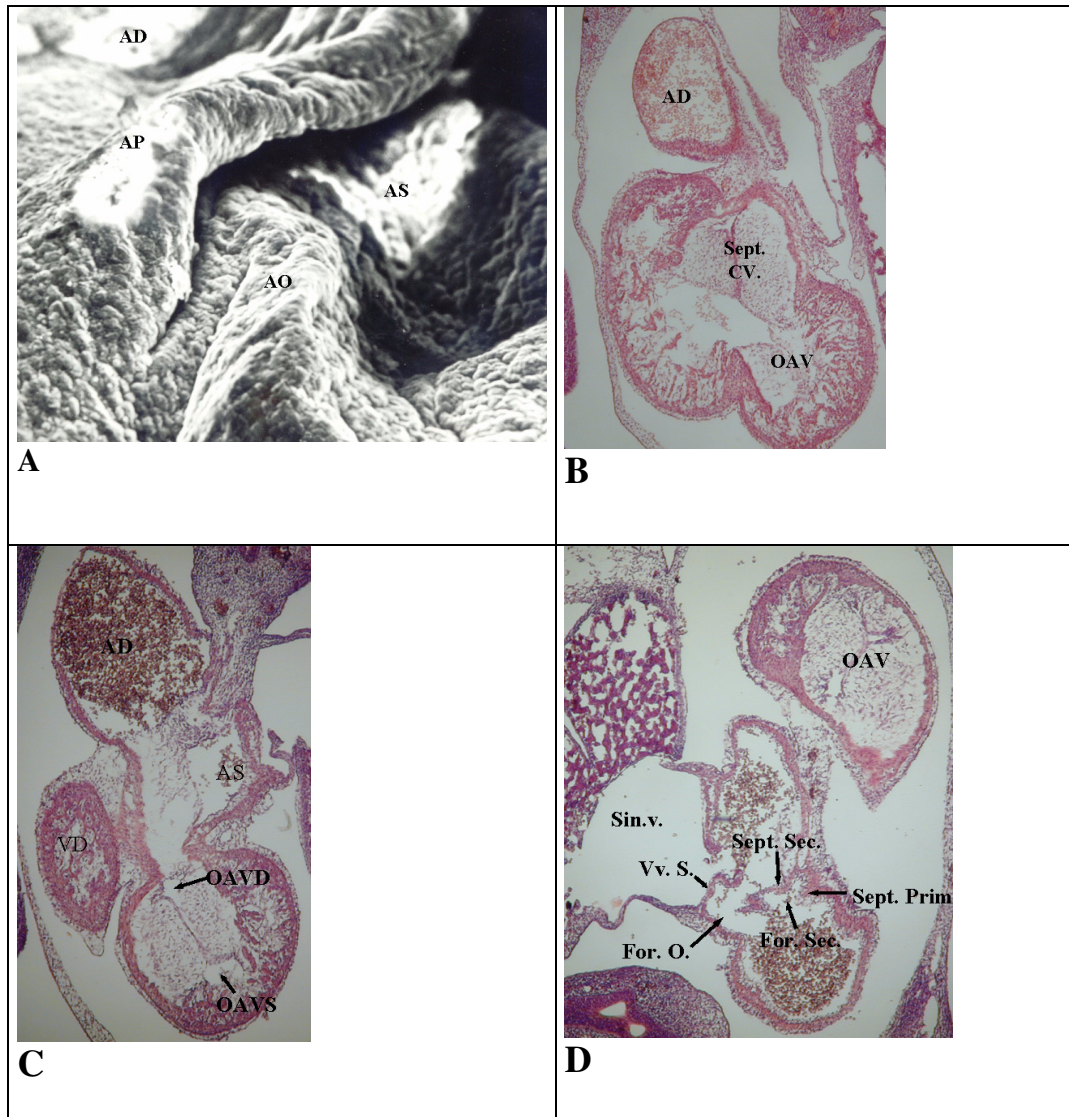
**B:** A 12. vemhességi nap 16. órája: cranialis és caudalis endocardium párnák fúzionálnak (HE, X 32)

**C:** A 12. vemhességi napj 16. órája –13. nap 0. órája: a sinus coronarius fejlődése (HE, X 32)

**D:** A 12. vemhességi nap 16. órája –13. nap 0. órája: a truncus arteriosus fejlődése (SEM, X 100.8)

A) atrium, AD) atrium dexter, AO) aorta, AP) arteria pulmonalis, AS) atrium sinistrum, OAV) ostium atrioventriculare, PCV) panniculus conoventricularis, Sept. IA.) septum interatriale, Sept. IV.) septum interventriculare, Sept. Prim.) septum primum, Sept. Sec.) septum secundum, Sept. Sp.) septum spurium, TA) truncus arteriosus, VD) ventriculus dexter, Vv.D.) valvula venosa dextra, Vv.S.) valvula venosa sinistra





14. ábra: A nyúlembryo szívfejlődése a 12. vemhességi nap végétől a 13. nap elejéig.

**A:** A 12. vemhességi nap 16. órája –13. nap 0. órája: a truncus arteriosus septációja (SEM, X 616)

**B:** A 13. vemhességi nap 0. órája: a truncus arteriosus septációja , az interventricularis septum növekszik (HE, X 32)

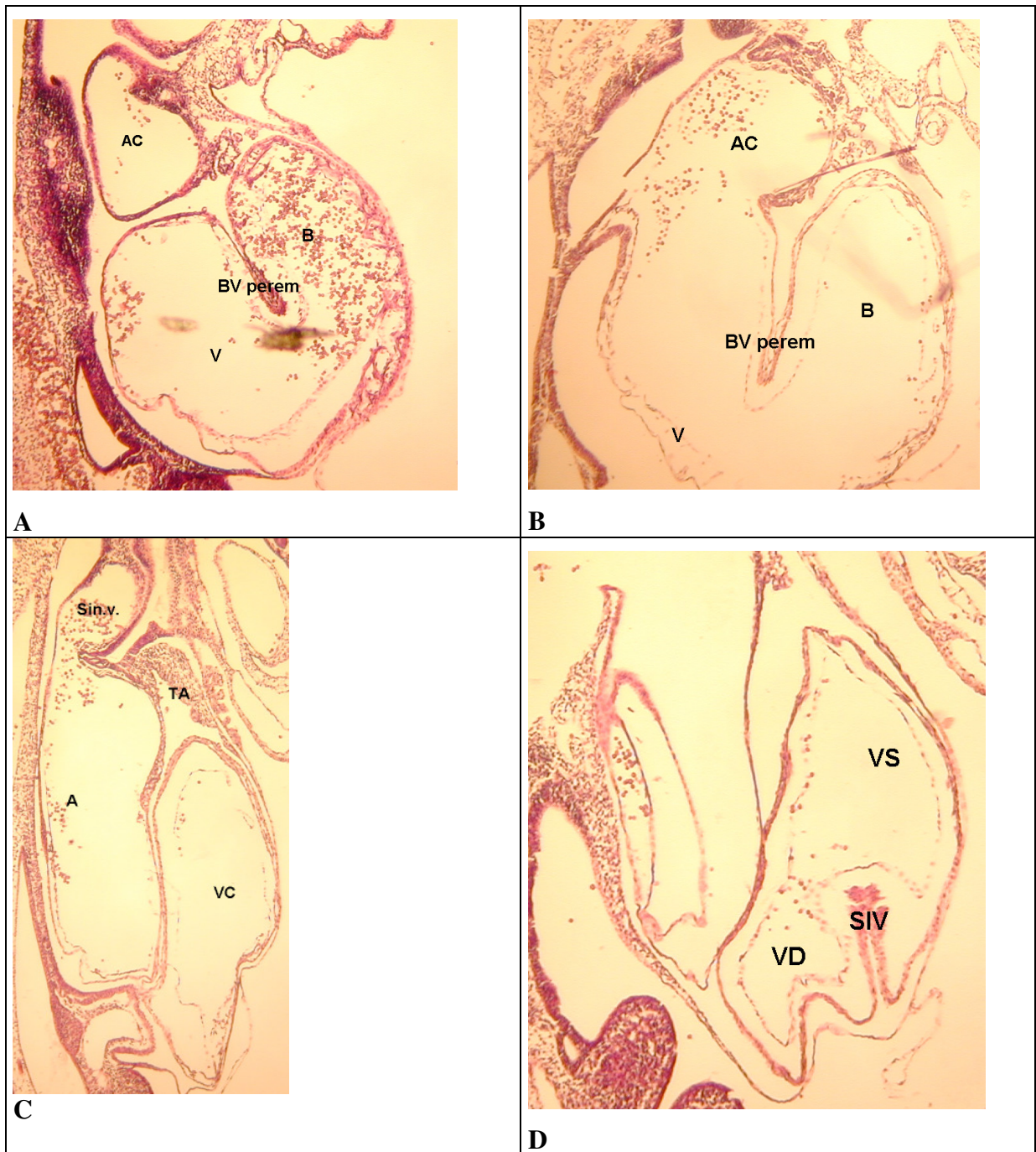
**C:** A 13. vemhességi nap 0. órája: az atrioventricularis szájadék kialakult (HE, X 32)

**D:** A 13. vemhességi nap 0. órája: a foramen ovale kialakult (HE, X 32)

AD) atrium dexter, AO) aorta, AP) arteria pulmonalis, AS) atrium sinister, For. O.) foramen ovale, For. Sec.) foramen secundum, OAV) ostium atrioventriculare, OAVD) ostium atrioventriculare dextrer, OAVS) ostium atrioventriculare sinister, Sept. CV.) septum conoventriculare, Sept. Prim.) septum primum, Sept. Sec.) septum secundum, Sin. v.) sinus venosus, VD) ventriculus dexter, Vv.S.) valvula venosa sinistra

#### **4.1.3. A szív fejlődése az alkohollal kezelt anyanyulak embryoiban (harmadik modellkísérlet)**

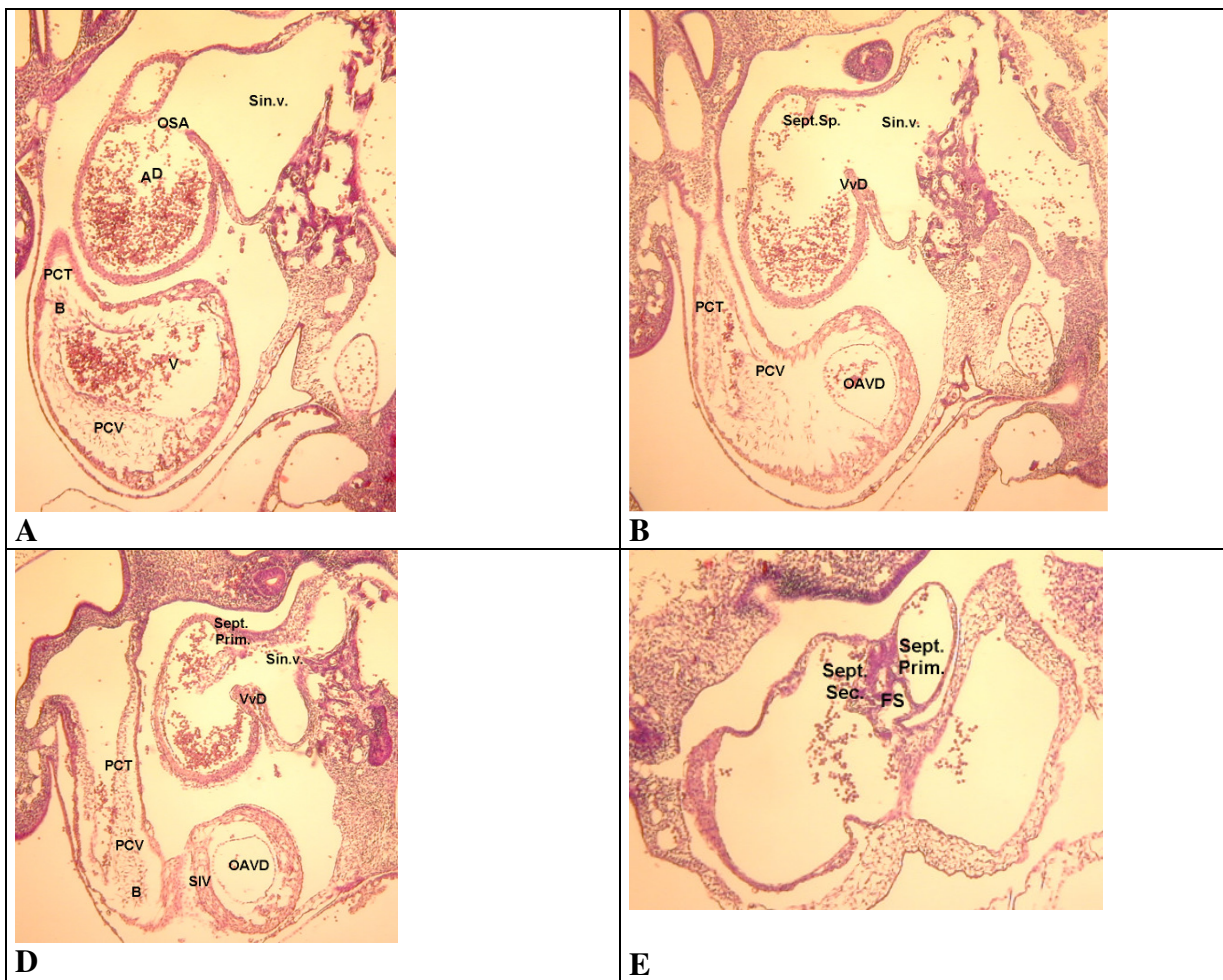
1. A vemhesség 10. napjának 0. órája: a 4 órával korábban alkohollal kezelt embryok elpusztultak, a petefészek felületén 7 vemhességi sárgatest volt megszámolható, értékelhető minta nem volt.
2. A vemhesség 10. napjának 8. órája: a 4 órával korábban alkohollal kezelt embryok elpusztultak, a petefészek felületén 5 vemhességi sárgatest volt megszámolható, értékelhető minta nem volt.
3. A vemhesség 10. napjának 16. órája: a 4 órával korábban alkohollal kezelt embryok elpusztultak, a petefészek felületén 9 vemhességi sárgatest volt megszámolható, értékelhető minta nem volt.
4. A vemhesség 11. napjának 0. órája (15. ábra/A): a 4 órával korábban kezelt embryok egy része elpusztult, a petefészek felületén 8 vemhességi sárgatest volt megszámolható, értékelhető embryo 4 volt. Az embryok szívében a bulboventricularis görbület kialakult, a bulboventricularis perem jól észrevehető, a pitvar együregű, a kamrák fala vékony, a kamra dilatációja még nem látható, a kamrai septum kezdeménye hiányzik, az atrioventricularis endocardiumpárnák nem láthatóak.
5. A vemhesség 11. napjának 8. órája (15. ábra/B, C): a 4 órával korábban kezelt embryok egy része elpusztult, a petefészek felületén 6 vemhességi sárgatest volt megszámolható, értékelhető embryo 3 volt. A bulboventricularis perem kifejezett, a pitvar ürege egységes, az endocardiumpárnák megjelennek, a kamrák fala vékony a trabeculátság még nem alakult ki, a kamrai sövény még nem jelent meg, a kamrák falának dilatációja még nem figyelhető meg.
6. A vemhesség 11. napjának 16. órája (15. ábra/D): a 4 órával korábban kezelt embryok egy része elpusztult, a petefészek felületén 7 vemhességi sárgatest volt megszámolható, értékelhető embryo 5 volt. A pitvari septum hiányosan fejlett, a pitvar ürege még mindig egységes és kitágult, a sinoatrialis nyílás a bal oldalon helyeződik, a kamrák fala vékony, a dilatációjuk megkezdődött, a kamrai septum kezdeménye megjelenik.
7. A vemhesség 12. napjának 0. órája (16. ábra/A, B, C): a 4 órával korábban kezelt embryok túléltek, a petefészek felületén 6 vemhességi sárgatest volt megszámolható, értékelhető embryo 6 volt. A pitvar üregét megfelelően fejlett septum primum osztja ketté, a sinoatrialis nyílás jobbra tolódott, a vénás billentyűk fejlettek, az endocardiumpárnák kifejezettek, a kamrák fala trabeculált, az izmos kamrai septum kifejezett, a truncusredők megjelennek.
8. A vemhesség 12. napjának 8. órája (16. ábra/D, 17. ábra/A): a 4 órával korábban kezelt embryok túléltek, a petefészek felületén 5 vemhességi sárgatest volt megszámolható, értékelhető embryo 5 volt. Kifejezett septum primum, a foramen secundum kialakult, a sinoatrialis nyílás a jobb oldalon helyeződik, a truncus- és a conusredők megjelentek.
9. A vemhesség 12. napjának 16. órája (17. ábra/B, C, D): a 4 órával korábban kezelt embryok túléltek, a petefészek felületén 7 vemhességi sárgatest volt megszámolható, értékelhető embryo 7 volt. A pitvari septum jól fejlett, a foramen ovale megjelenik, a jobb és a bal vénás billentyűk fejlettek, a kamrai septum fejlett, de még nem teljes.
10. A vemhesség 13. napjának 0. órája (18. ábra/A, B): a 4 órával korábban kezelt embryok túléltek, a petefészek felületén 6 vemhességi sárgatest volt megszámolható, értékelhető embryo 6 volt. Az atrioventricularis nyílás jellegzetes, a truncus arteriosus szeparációja előrehaladott.



*15. ábra: A szív fejlődése az alkohollal kezelt anyanyulak embryoiban a vemhesség 11. napján.*

**A)** 11 nap 0. óra (HE, X 32), **B)** 11. nap 8. óra (HE, X 32), **C, D)** 11. nap 16. óra (HE, X 32)  
 A) atrium, AC) atrium communis, B) bulbus cordis, BV perem) bulboventricularis perem,  
 Sin.v.) sinus venosus, SIV) septum interventricularis, TA) truncus arteriosus, V) ősi kamra,  
 VC) ventriculus communis, VD) ventriculus dexter, VS) ventriculus sinister

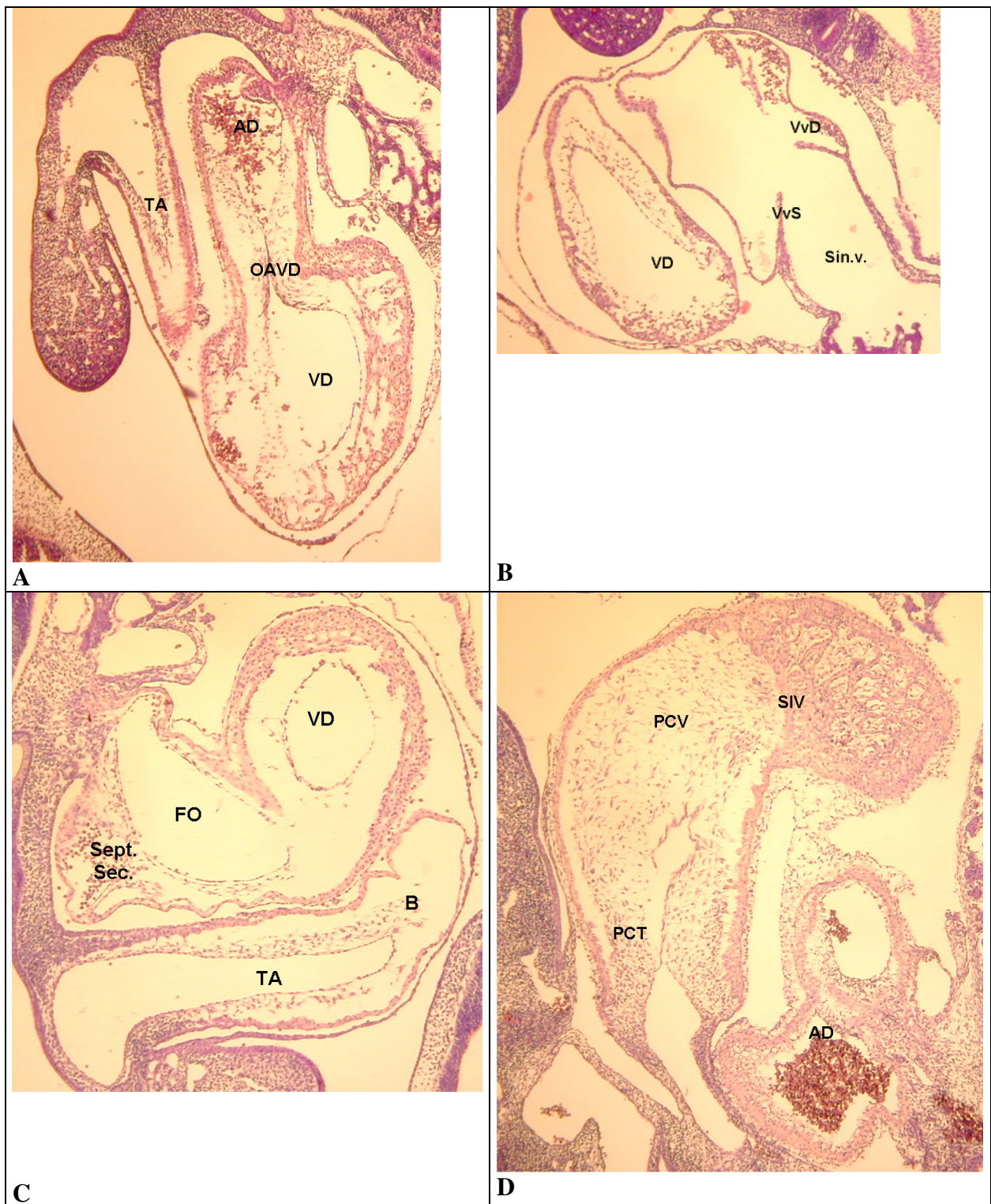




16. ábra: A szív fejlődése az alkohollal kezelt anyanyulak embryoiban a vemhesség 12. napjának kezdetén.

**A, B, C)** 12. nap 0. óra (HE, X 32), **D)** 12. nap 8. óra (HE, X 32)

AD) atrium dexter, B) bulbus cordis, FS) foramen secundum, OAVD) ostium atrioventricularis dexter, OSA) ostium sinoatrialis, PCT) panniculus conotruncalis, PCV) panniculus conoventricularis, Sept. Prim.) septum primum, Sept. Sec) septum secundum, Sept Sp.) septum spurium, SIV) septum interventriculare, Sin. v.) Sinus venosus, V) ventriculus, VvD) valvula venosa dextra

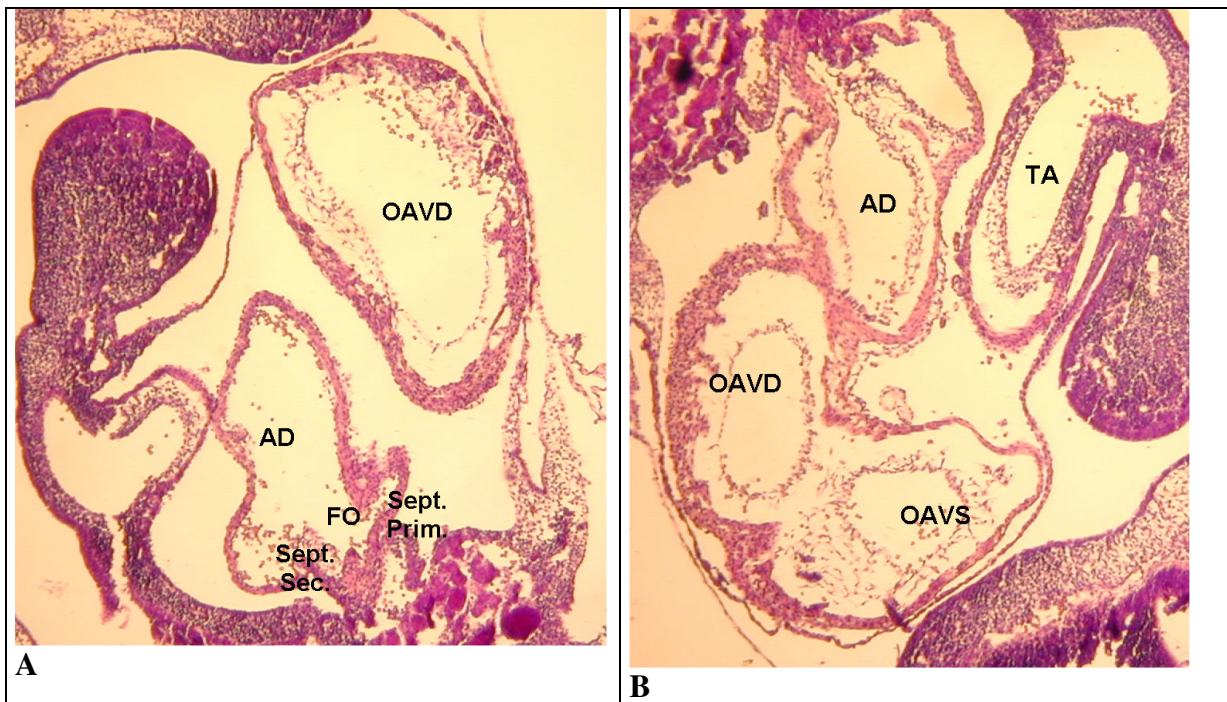


17. ábra: A szív fejlődése az alkohollal kezelt anyanyulak embryoiban a vemhesség 12. napjának közepén és végén.

A) 12. nap 8. óra (HE, X 32), B, C, D) 12. nap 16. óra (HE, X 32)

AD) atrium dexter, B) bulbus cordis, FO) foramen ovale, OAVD) ostium atrioventriculare dexter, PCT) panniculus conotruncalis, PCV) panniculus conoventricularis, Sin.v.) sinus venosus, SIV) septum interventriculare, Sept. Sec.) septum secundum, TA) truncus arteriosus, VD) ventriculus dexter, VvD) valvula venosa dextra, VvS) valvula venosa sinistra





*18. ábra: A szív fejlődése az alkohollal kezelt anyanyulak embryoiban a vemhesség 13. napjának kezdetén.*

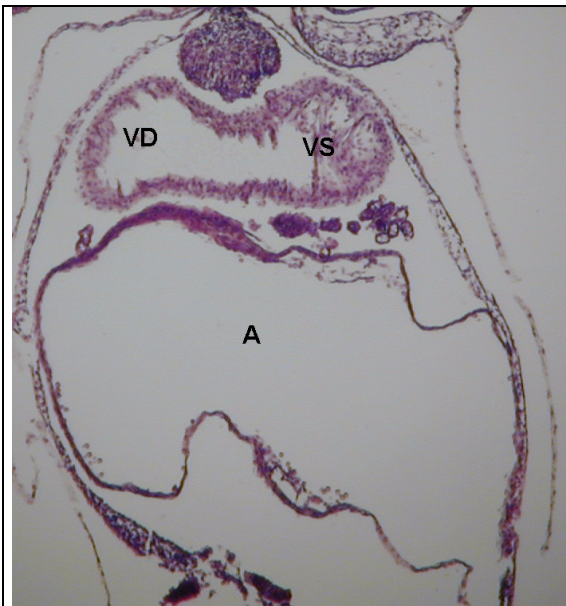
**A, B)** 13. nap 0. óra (HE, X 32)

AD) atrium dexter, FO) foramen ovale, OAVD) ostium atrioventriculare dexter, OAVS) ostium atrioventriculare sinister, Sept. Prim.) septum primum, Sept. Sec.) septum secundum, TA) truncus arteriosus



## 4.2. A normális szívfejlődés időbeni lefolyása kutyán

1. A vemhesség 15. napja: nem volt értékelhető embryo, de a méhszarvak ampullázottsága kifejezett volt, a petefészek felületén 10 sárgatest helyezkedett el.
2. A vemhesség 20. napja (19. ábra/A): 6 értékelhető embryo, a méhszarvak ampullázottsága igen kifejezett, a petefészek felületén 9 sárgatest volt, 3 embryo elhalt. A szívcső görbülete kialakul, a bulboventricularis görbület kifejezett, jól látható a bulboventricularis perem. A kamrák és a pitvarok üregei egységesek, az endocardiumpárnák még nem láthatóak.
3. A vemhesség 25. napja (19. ábra/B, C): 8 értékelhető embryo, a méhszarvak ampullázottsága igen kifejezett, a petefészek felületén 12 sárgatest volt, 4 embryo elhalt. A kamrák falának dilatációja és trabeculáltsága kifejezett, a septum interventriculare fejlődésnek indul. Az endocardiumpárnák az atrioventricularis szájadékban jól fejlettek, a pitvarban a septum primum fejlett, a pitvar üregét két részre osztja, septum secundum is fejlődésnek indul, az ostium sinoatriale a jobb oldalon helyeződik, a truncus arteriosus separatioja megindul, jól láthatóak a truncus- és a conus redők.
4. A vemhesség 30. napja (19. ábra/D, E): 6 értékelhető embryo, 5 embryo elhalt. A kamrai septum jelentősen fejlett, a pitvarban a septum secundum fejlett, a foramen ovale kialakult, a septum primum és secundum között az spatium interseptale jól észrevehető. Az atrioventricularis endocardiumpárnák jól fejlettek, a billentyűk kezdeményei láthatóak, a truncus separatioja előrehaladott.



**A**



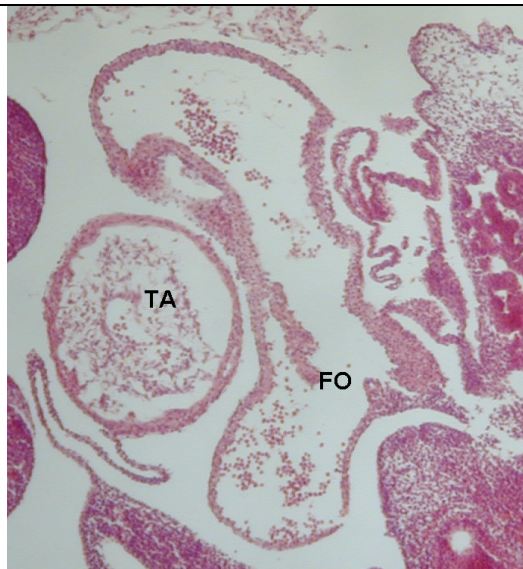
**B**



**C**



**D**



**E**

*19. ábra: A normális szívfejlődés időbeni lefolyása kutyán*

**A)** vemhesség 20. napja (HE, X 32), **B, C)**

vemhesség 25. napja (HE, X 32), **D, E)**

vemhesség 30. napja (HE, X 32)

A) atrium, FO) foramen ovale, FS) foramen secundum, OAV) ostium atrioventriculare, SIV) septum interventriculare, Sept. Prim.) septum primum, Sept. Sec.) septum secundum, TA) truncus arteriosus, V) ventriculus, VD) ventriculus dexter, VS) ventriculus sinister, VvS) valvula venosa sinistra

### 4.3. A hús típusú és a mangalica sertés szívének morfológiai, postnatalis összehasonlító vizsgálata

Eltérő genotípusú sertések szív-morfológiájának összehasonlítása során az alábbi értékeket mértem.

A hús típusú sertés és a mangalica egyedek szíve között jelentős eltérések mérhetők. A mangalicák szívéen mért adatok meghatározóan kisebbek voltak. Az abszolút szívtömegeknél a mangalicák szíve átlagosan 72-75 %-a a hús típusú sertésekének (7., 8., 9. táblázat). A relatív szívtömegek átlagértéke 0.30-0.28 % és 0.22-0.21 % körül alakultak (7., 8., 9. táblázat). A mangalica bal kamrai izomtömege a szívtömeggel arányosan kisebb, szív hossz- és körmérete is arányosan kisebb értékeket mutatott (8. táblázat). Utóbbi paraméterek a testtömeg növekedésével erősen közelítenek egymáshoz (7., 8., 9. táblázat). Mindkét genotípusnál és testtömegben a szív hossz / szív körméret index teljesen azonos, 0.6 volt. A jobb kamrai átlag falvastagság mangalicákban, míg a bal kamrai és septalis falvastagság hús típusú sertésekben volt nagyobb (7., 8., 9. táblázat). 130 kilogrammra a jobb kamrai falvastagság megegyezik, a bal kamrai közel azonos, míg a kamrák közötti fal vastagságában egyre nagyobb eltérés tapasztalható a hústípus javára (9. táblázat).

#### 7. táblázat: Húsertések szívéen mért abszolút- és relatív szívtömeg, szívhossz és körméret valamint falvastagsági értékek (n=20),

(C) Körméret (koszorúsbarázda hossza), **HW<sub>a</sub>**) Abszolút szívtömeg, **HW<sub>r</sub>**) Relatív szívtömeg, **L**) Hosszméret (a koszorúsbarázda és a szívcsúcs között), **LV<sub>wth</sub>**) Bal kamra izomzatának vastagsága, **LVW**) Bal kamra tömege, **LW**) Állat testtömege, **RV<sub>wth</sub>**) Jobb kamra izomzatának vastagsága (koszorús barázda alatt 1-2 cm-el), **Sept<sub>wth</sub>**) Sövény izomzatának vastagsága)

N	LW (kg)	HW <sub>a</sub> (g)	HW <sub>r</sub> (%)	LVW (g)	L (mm)	C (mm)	RV <sub>wth</sub> (mm)	LV <sub>wth</sub> (mm)	Sept <sub>wth</sub> (mm)
1	131	367,53	0.28	214,65	115	230	8	21	23
2	101,5	316,51	0.31	195,0	125	238	8	20	18
3	135	425,0	0.31	273,13	135	210	8	21	23
4	98,5	232,46	0.24	135,09	120	200	5	18	17-25
5	98,5	299,12	0.30	193,55	120	220	8	20	15-25
6	102	324,92	0.32	187,75	130	210	6	20	20
7	102	319,95	0.31	206,14	120	210	5	15	17-23
8	101	313,24	0.31	203,85	120	225	8	19	25
9	134	382,97	0.29	247,03	150	220	10	20	20-30
10	99,5	305,13	0.31	181,2	120	220	6	15	16-23
11	131	366,03	0.28	234,45	115	210	8	23	20
12	103	331,37	0.32	202,0	120	220	5	17	18-26
13	130	357,35	0.27	238,66	125	225	7	20	24
14	101	311,44	0.31	182,46	120	200	9	22	21
15	130	349,79	0.27	219,64	130	200	5	20	15-23
16	130	364,63	0.28	213,08	110	210	6	18	17-24
17	128	339,58	0.27	209,5	120	230	9	25	15-22
18	101	306,01	0.30	195,91	125	230	5	21	13-20
19	135	402,02	0.30	247,81	130	240	12	22	15-28
20	127	336,87	0.27	200,66	130	225	5	20	14-23

8. táblázat: Mangalica szívén mért abszolút- és relatív szívtömeg, szívhossz és körméret valamint falvastagsági értékek (n=20)

(C) Körméret (koszorúsbarázda hossza), **HW<sub>a</sub>**) Abszolút szívtömeg, **HW<sub>r</sub>**) Relatív szívtömeg, **L**) Hosszméret (a koszorúsbarázda és a szívcsúcs között), **LV<sub>wth</sub>**) Bal kamra izomzatának vastagsága, **LVW**) Bal kamra tömeg, **LW**) Állat testtömege, **RV<sub>wth</sub>**) Jobb kamra izomzatának vastagsága (koszorús barázda alatt 1-2 cm-el), **Sept<sub>wth</sub>**) Sövény izomzatának vastagsága)

N	LW (kg)	HW <sub>a</sub> (g)	HW <sub>r</sub> (%)	LVW (g)	L (mm)	C (mm)	RV <sub>wth</sub> (mm)	LV <sub>wth</sub> (mm)	Sept <sub>wth</sub> (mm)
1	129,5	271,38	0,21	188,26	100	230	7-8	14-17	17-22
2	125,5	248,85	0,20	169,64	120	210	10-11	16-18	15-22
3	128	262,96	0,21	191,98	110	210	10-13	15-17	20-21
4	101	238,65	0,24	158,05	120	185	6-14	23-24	18-28
5	100	220,85	0,22	149,82	110	170	6-8	15-18	22
6	100	221,15	0,22	143,36	105	160	9	15-17	23-24
7	130	278,1	0,21	187,43	140	200	11-13	13-15	20-23
8	103	244,1	0,24	163,75	100	210	7-8	18-22	18-20
9	128	269,63	0,21	183,88	105	170	5-7	18-20	13-18
10	132,5	302,3	0,23	200,3	130	220	10	20	20-23
11	100	211,14	0,21	146,81	120	210	5-6	20-22	20
12	130	287,15	0,22	180,75	130	215	6	18	15-20
13	130	299,04	0,23	200,35	138	235	5-10	20	20
14	101	231,0	0,23	158,42	100	225	11-12	20-24	21
15	125	246,14	0,20	166,84	110	210	8-10	15-23	18
16	133	309,63	0,23	188,5	120	210	9-11	16-20	21-22
17	102	239,2	0,23	163,3	110	190	8-10	15-23	13-20
18	96	191,26	0,20	122,27	110	175	8	15	15-20
19	100	209,15	0,21	139,32	105	200	7	17	17
20	98	193,02	0,20	130,5	105	170	7	15	17-20

9. táblázat: A vizsgálatban szereplő 100 kg (n=20) és 130 kg-os (n=20) hús- és mangalica sertések szívén mért átlag értékek, valamint a két genotípus átlagértékei

(C) Körméret (koszorúsbarázda hossza), **HW<sub>a</sub>**) Abszolút szívtömeg, **HW<sub>r</sub>**) Relatív szívtömeg, **L**) Hosszméret (a koszorúsbarázda és a szívcsúcs között), **LV<sub>wth</sub>**) Bal kamra izomzatának vastagsága, **LVW**) Bal kamra tömeg, **LW**) Állat testtömege, **RV<sub>wth</sub>**) Jobb kamra izomzatának vastagsága (koszorús barázda alatt 1-2 cm-el), **Sept<sub>wth</sub>**) Sövény izomzatának vastagsága)

N	LW (kg)	HW <sub>a</sub> (g)	HW <sub>r</sub> (%)	LVW (g)	L (mm)	C (mm)	RV <sub>wth</sub> (mm)	LV <sub>wth</sub> (mm)	Sept <sub>wth</sub> (mm)
Hús-sertés	101	306	0.30	188	122	217	6.5	18.7	21.0
Man-galica	100	220	0.22	148	109	190	7.8	15.7	20.0
Hús-sertés	131	369	0.28	230	126	220	7.8	21.0	22.5
Man-galica	130	277	0.21	186	120	211	8.0	19.3	19.0
Hús-sertés	<b>116</b>	<b>338</b>	<b>0.29</b>	<b>209</b>	<b>124</b>	<b>219</b>	<b>7.2</b>	<b>19.9</b>	<b>21.8</b>
Man-galica	<b>115</b>	<b>249</b>	<b>0.22</b>	<b>167</b>	<b>114</b>	<b>200</b>	<b>7.8</b>	<b>17.5</b>	<b>19.7</b>

A vizsgálatban szereplő hús- és mangalica sertések jobb és bal kamráján mért papillaris izmokhoz térő ínhúrok átlagértékei közel azonosnak mondhatók a mérések alapján (10., 11., 12. táblázat).

10. táblázat: Hússertések jobb és bal kamráján mért papillaris izmokhoz térő ínhúrok száma (n=20)

	Ventriculus dextrum							Ventriculus sinistrum				
	Pap.magnus			Pap.parvus		Pap.subarteriosus		Pap.subauricularis		Pap.subatrialis		
	Ang.	Sept.	Pariet.	Sept.	Pariet.	Sept.	Ang.	Sept.	Pariet.	Sept.	Pariet.	
1	10	-	8	2	8	8	8	7	10	9	14	
2	9	-	6	5	9	14	4	6	9	4	15	
3	3	-	5	2	10	9	3	7	8	3	10	
4	6	-	10	4	10	13	2	4	11	5	9	
5	5	-	17	2	3	11	4	8	7	5	15	
6	2	-	12	5	3	7	5	6	11	9	11	
7	6	-	4	2	3	15	5	5	12	5	14	
8	5	-	7	4	4	15	3	6	8	4	13	
9	5	-	6	5	3	12	5	3	5	7	11	
10	3	-	7	5	3	12	4	4	9	7	15	
11	4	-	3	3	4	4	4	4	6	5	10	
12	4	-	8	4	6	10	4	4	11	8	21	
13	3	-	9	5	8	5	2	8	12	6	11	
14	3	-	11	6	2	10	4	5	8	4	7	
15	6	-	11	3	6	9	4	4	5	6	10	
16	5	-	10	2	7	17	5	7	7	5	9	
17	3	-	5	-	6	10	5	6	12	7	4	
18	7	-	3	3	5	7	4	4	4	5	6	
19	4	-	6	-	7	9	3	9	8	5	13	
20	6	-	12	4	1	13	5	6	6	7	11	

11. táblázat: Mangalica jobb és bal kamráján mért papillaris izmokhoz térő ínhúrok száma (n=20)

	Ventriculus dextrum							Ventriculus sinistrum				
	Pap.magnus			Pap.parvus		Pap.subarteriosus		Pap.subauricularis		Pap.subatrialis		
	Ang.	Sept.	Pariet.	Sept.	Pariet.	Sept.	Ang.	Sept.	Pariet.	Sept.	Pariet.	
1	5	-	8	6	4	5	4	7	13	6	8	
2	4	-	5	1	6	12	6	8	10	9	16	
3	8	-	6	5	8	5	4	3	9	13	11	
4	5	-	6	3	-	5	7	3	5	8	6	
5	3	-	6	4	5	8	6	5	8	4	9	
6	4	-	8	3	5	7	6	3	9	8	15	
7	3	-	8	4	2	9	4	5	7	4	4	
8	2	4	4	5	-	2	4	3	10	6	9	
9	3	-	12	5	11	13	4	3	10	8	6	
10	4	-	9	7	5	6	3	6	4	3	5	
11	4	-	7	8	2	4	2	4	9	7	9	
12	4	-	8	4	5	9	4	5	4	4	12	
13	5	-	9	3	5	6	6	10	4	4	8	
14	5	-	7	2	5	12	3	5	7	7	15	
15	2	-	10	3	2	4	7	5	7	8	13	
16	4	-	6	5	5	4	5	6	4	8	12	
17	3	-	5	3	4	8	4	4	7	4	11	
18	3	-	15	3	3	18	5	7	15	9	15	
19	4	-	8	2	3	13	2	4	7	8	6	
20	5	-	3	9	5	11	3	6	5	12	9	

12. táblázat: A vizsgálatban szereplő hús- (n=20) és mangalica (n=20) sertések jobb és bal kamráján mért papillaris izmokhoz térő ínhúrok átlagértékei

	Ventriculus dextrum							Ventriculus sinistrum			
	Pap. magnus			Pap. parvus		Pap. subarteriosus		Pap. subauricularis		Pap. subatrialis	
	Ang.	Sept.	Pariet.	Sept.	Pariet.	Sept.	Ang.	Sept.	Pariet.	Sept.	Pariet.
<b>Hús-sertés</b>	5	0	8	4	5	8	4	6	8	6	11
<b>Mangalica</b>	4	0	8	4	5	7	3	5	8	7	10

A bal kamrai dorsalis-ventralis sima funkciós vonala minden esetben 11 mm-t mutatott hús- és 13 millimétert a mangalicánál (13., 14., 15. táblázat). Az bal kamra felől a sima és trabeculált septum junkciós vonalának és a jobb kamra felől a conus septum fúziós vonalának mérésekor is kisebb értékeket tapasztaltunk mangalicáknál (13., 14., 15. táblázat). A trabecula septomarginalis mérésekor mindkét kamra esetében jóval rövidebb és keskenyebb képletek voltak azonosíthatók a mangalicák esetében (13., 14., 15. táblázat).

13. táblázat: Hússertések bal és jobb kamráján mért egyéb paraméterek (n=20)

	Ventriculus sinistrum			Ventriculus dextrum	
	Dorsalis-ventralis sima junkciós vonala (mm)	Sima-trabeculált junkciós vonala (mm)	Trabecula Septomarginalis (hossz-szélesség)	Conus septum fúziós vonala (mm)	Trabecula Septomarginalis (hossz-szélesség)
1	11	55	10-1	26	50-1
2	11	58	25-3	30	-
3	11	70	18-1	23	35-2
4	11	63	16-3, 23-4	18	26-2
5	11	69	24-5, 19-5	18	23-6
6	11	62	25-4, 18-5, 14-6, 17-2	20	30-3
7	11	55	24-6	21	30-3
8	11	52	30-4	21	30-3
9	11	65	18-5, 17-6	20	25-3, 20-5
10	11	58	21-4, 22-3	22	35-1
11	11	63	20-2, 15-2	25	30-2
12	11	60	21-2, 23-4	22	35-3
13	11	60	15-2, 16-3	22	20-2
14	11	60	16-2, 17-3, 18-2	21	30-3
15	11	70	15-2, 14-3, 15-1, 18-2	21	30-3
16	11	75	18-3, 17-6	20	20-1
17	11	55	19-3, 18-5, 18-4	27	25-3
18	11	65	-	28	25-4
19	11	50	-	23	30-6
20	11	60	16-2, 17-3	21	33-5

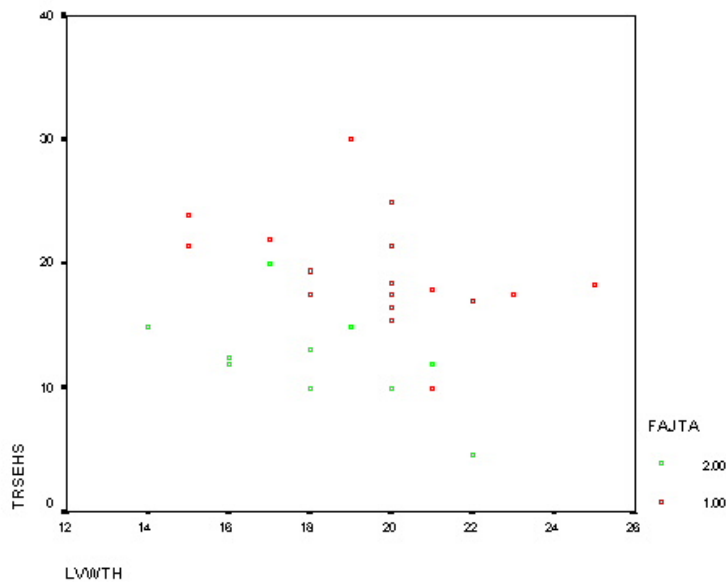
14. táblázat: Mangalica bal és jobb kamráján mért egyéb paraméterek (n=20)

	Ventriculus sinisterum			Ventriculus dextrum	
	Dorsalis-ventralis sima junciósvonala (mm)	Sima-trabeculált junciós vonala (mm)	Trabecula Septomarginalis (hossz-szélesség)	Conus septum fúziós vonala (mm)	Trabecula Septomarginalis (hossz-szélesség)
1	13	50	-	18	32-2
2	13	62	20-2, 20-3	18	24-4
3	13	55	15-2, 10-2	18	28-2
4	13	51	-	18	16-2
5	13	40	-	18	18-5
6	13	48	12-3	18	18-3
7	13	65	15-2	20	18-5, 15-3
8	13	51	10-1	21	17-3
9	13	52	15-2	18	23-2
10	13	58	-	21	21-4
11	13	45	12-5	19	17-3
12	13	55	13-2	19	25-2
13	13	55	-	21	28-3
14	13	55	5-1, 4-1, 4-1	22	13-2
15	13	55	-	23	18-4
16	13	58	10-1	20	18-1
17	13	58	-	24	19-3
18	13	55	-	23	12-3
19	13	56	-	23	12-1
20	13	50	-	23	17-2

15. táblázat: A vizsgálatban szereplő hús-(n=20) és mangalica (n=20) sertések bal és jobb kamráján mért egyéb paraméterek átlagértékei

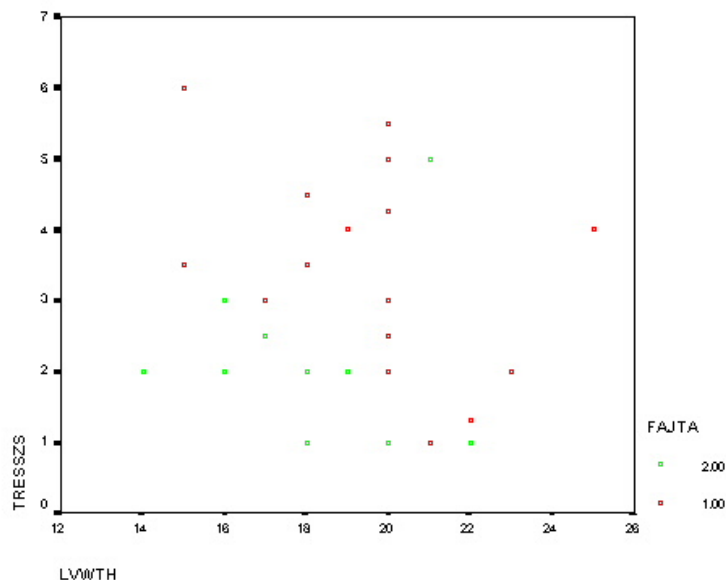
	Ventriculus sinisterum			Ventriculus dextrum	
	Dorsalis-ventralis sima junciósvonala (mm)	Sima-trabeculált junciós vonala (mm)	Trabecula Septomarginalis (hossz-szélesség)	Conus septum fúziós vonala (mm)	Trabecula Septomarginalis (hossz-szélesség)
Hús-sertés	11	61	10-30 – 1-6	23	20-50 – 1-6
Mangalica	13	54	4-20 – 1-5	20	12-32 – 1-5

A mért értékek egymáshoz viszonyított arányát Man Whithney teszttel vizsgáltuk, amellyel minden esetben szignifikáns eredményt kaptunk. Így például összehasonlítottuk a trabecula septomarginalisok hosszát és szélességét a megfelelő oldali kamra tömegével, mind a bal oldalon (20., 21. ábra), mind pedig a jobb oldalon (22., 23. ábra), mindkét típusú sertés esetében.



20. ábra: A bal trabecula septomarginalis hosszának és a bal kamra tömegének aránya  
1. fajta: hússertés, 2. fajta: mangalica, TRSEHS: bal trabecula septomarginalis hossza, LVWTH: bal kamra tömege

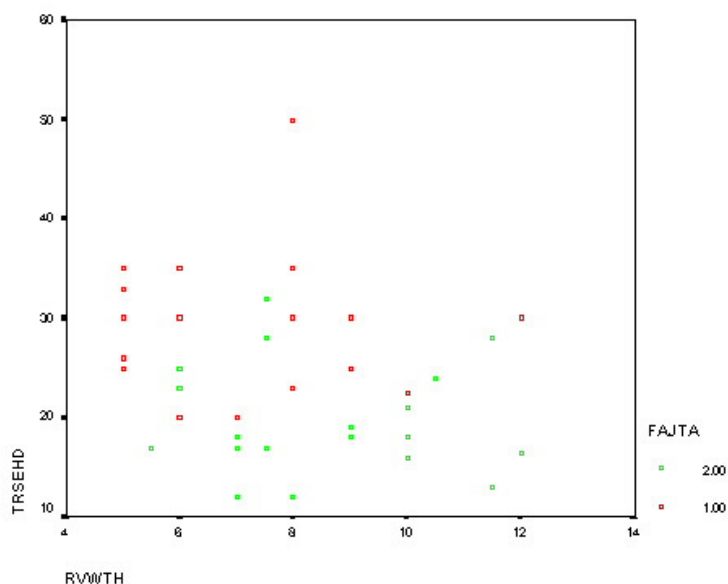
A hússertés esetében az arányszámok szignifikánsan nagyobbak ( $p=0.21$ ), mint a mangalica esetében.



21. ábra: A bal trabecula septomarginalis szélességének és a bal kamra tömegének aránya  
1. fajta: hússertés, 2. fajta: mangalica, TRSESZS: bal trabecula septomarginalis szélessége, LVWTH: bal kamra tömege

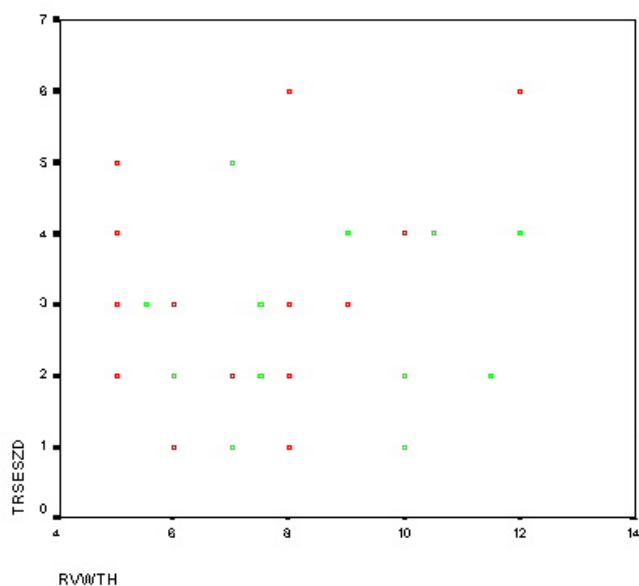
A hússertés esetében az arányszámok szignifikánsan nagyobbak ( $p=0.133$ ), mint a mangalica esetében.





22. ábra: A jobb trabecula septomarginalis hosszának és a jobb kamra tömegének aránya  
 1. fajta: hússertés, 2. fajta: mangalica, TRSEHD: jobb trabecula septomarginalis hossza, RVWTH: jobb kamra tömege

A hússertés esetében az arányszámok szignifikánsan nagyobbak ( $p=0.0001$ ), mint a mangalica esetében.



23. ábra: A jobb trabecula septomarginalis szélességének és a jobb kamra tömegének aránya  
 1. fajta: hússertés, 2. fajta: mangalica, TRSESZD: jobb trabecula septomarginalis szélessége, RVWTH: jobb kamra tömege

A hússertés esetében az arányszámok nem nagyobbak szignifikánsan ( $p= 0.194$ ), mint a mangalica esetében.

Vizsgálataim kiterjedtek a morfológiai eltéréssel járó fejlődési rendellenességek előfordulásának felmérésére is. A morfológiai vizsgálatok során a hússertés esetében 5 egyednél (25%) találtam pitvari septumdefektust, mindegyik a foramen ovale területén helyeződő, kismértékű, egy esetben többszörös septumdefektus volt, mindegyik egyed 1 éves kora előtt került vizsgálatra, klinikai tüneteket azonban a septumdefektusok a rendelkezésre álló adatok alapján nem okoztak. A mangalica esetében nem találtam morfológiai eltérést.

#### 4.4. Veleszületett szívfejlődési rendellenességek kutyákban és bárányokban

A vizsgálatok során a bárányokból gyűjtött 50 minta között 2 bárányszív esetében találtam rendellenességet.

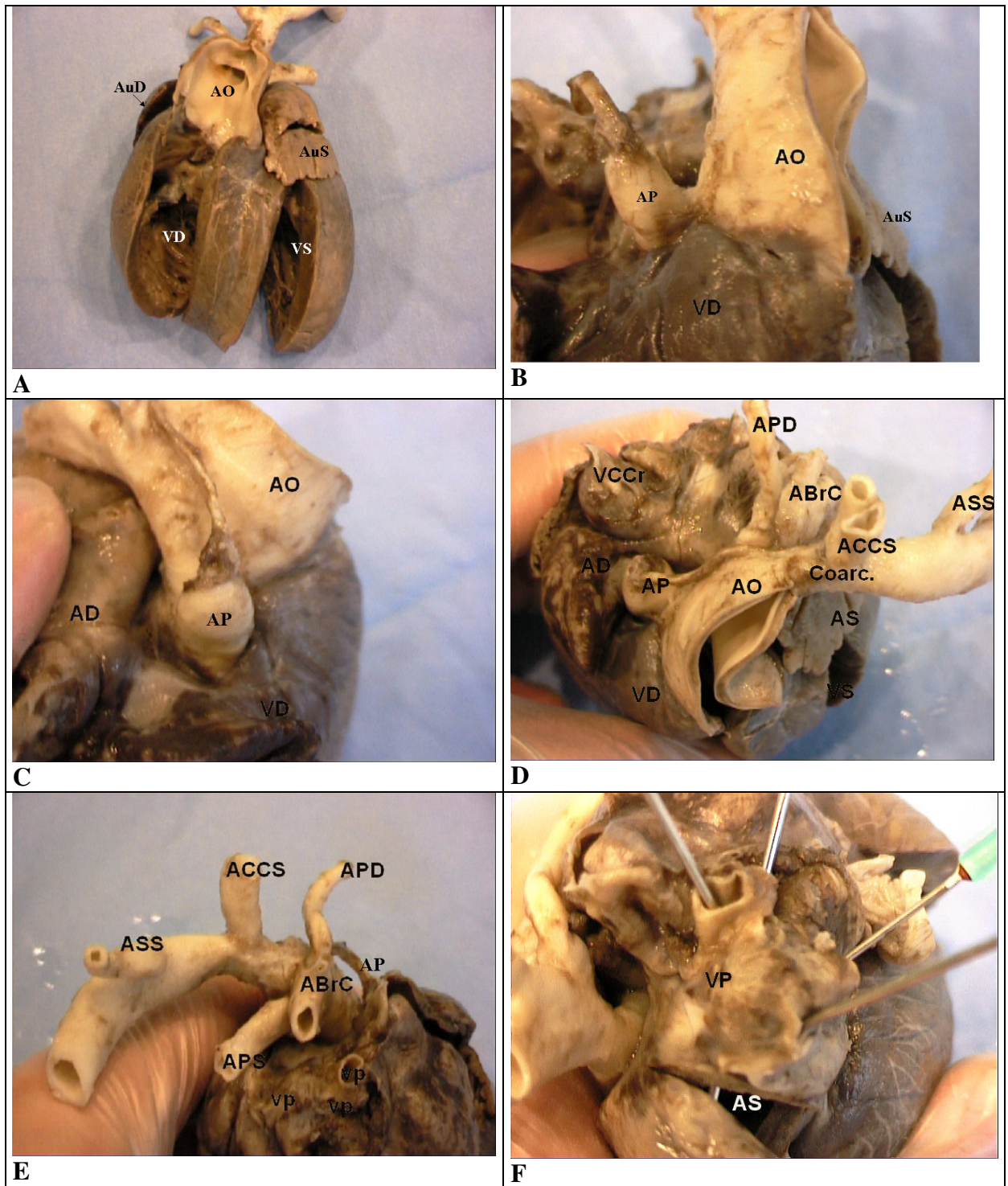
Az első esetben a kórelőzményben tachypnoe, cyanosis, tachycardia és szívrojerek szerepeltek. Az állat megszületés után 12 órával hullott el. A második esetben egy megszületés után 72 órával elhullott bárány tetemét vizsgáltam. Kórelőzménye szerint tachypnoet, cyanosist, tachycardiát és szívrojereket mutatott.

A 0-6 hónapos korú kutyákból származó minták között két esetben találtam fejlődési rendellenességet. Egy 6 hetes németjuhász tetemét vizsgáltam anatómiai módszerekkel, pontos származása ismeretlen, kórelőzménye jobb oldali aortaív által okozott nyelőcsőlefüződés volt.

Egy másik minta esetében, 3 hónapos fekete keverék kutya hullóját vizsgáltam, amely a Belgyógyászati Tanszék és Klinikáról került hozzánk euthanázia után. Kórelőzményében tricuspidalis dysplasia, és pulmonalis stenosis szerepelt.

##### ***4.4.1. Megszületés után 12 órával elhullott bárány szíve***

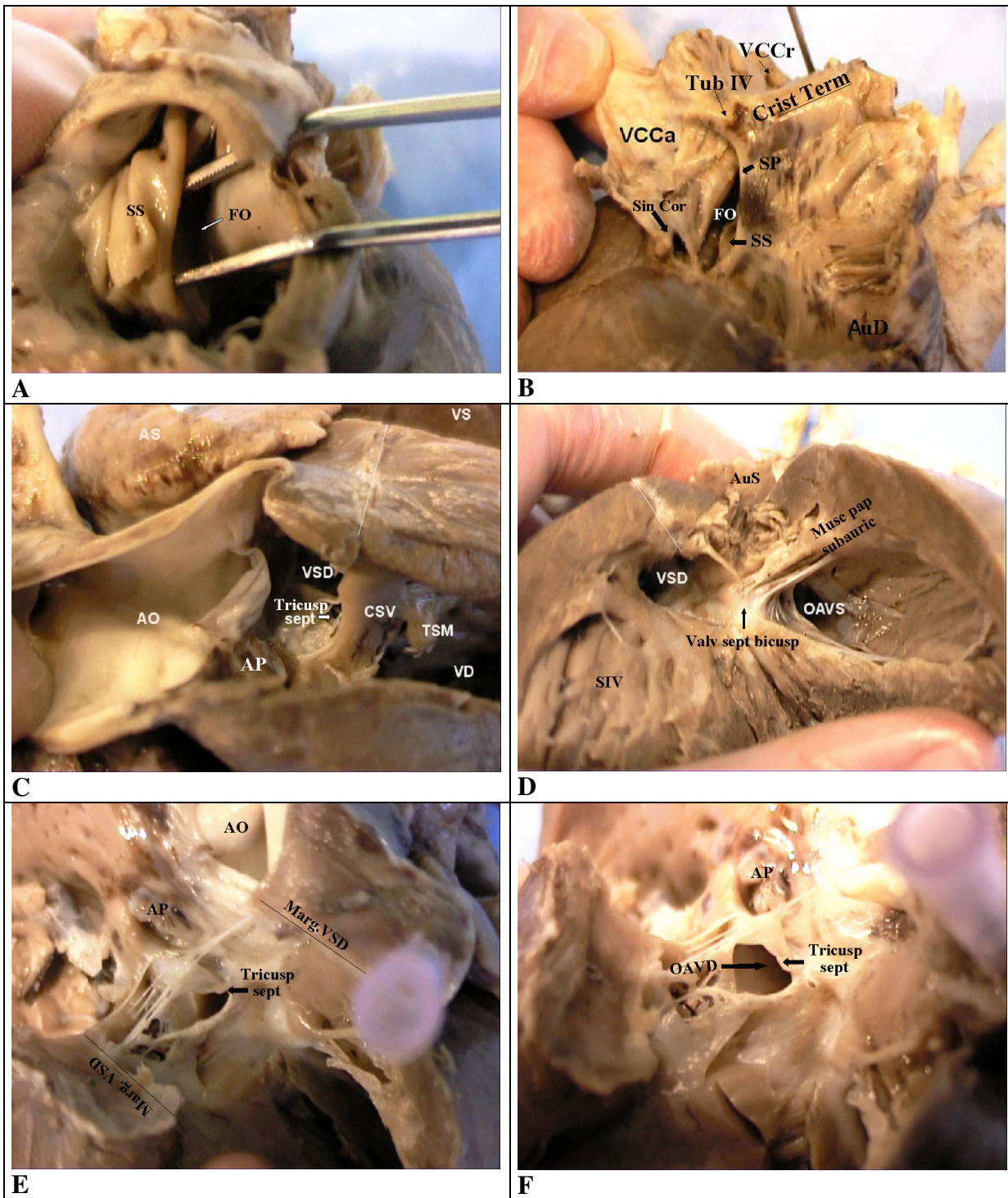
1. A pulmonalis arteria törzse az aorta nyílásától ventralisan ered a jobb kamrából (25. ábra/A, E). a pulmonalis arteria szájadéka kicsi, a három félhold alakú billentyű jól kivehető, mozgásuk szabad. A pulmonalis arteria törzse rövid, 2.5 cm után beszűkül és lumene megszűnik (24. ábra/B, C).
2. Az aorta a jobb kamrából ered (24. ábra).
3. Az aortaívból 5 ér ered (24. ábra/D, E). Az aortaív kezdeti szakaszából lépnek ki a jobb és a bal pulmonalis arteriák (24. ábra/E), majd a jobb arteria brachiocephalica, ezt követően lép ki a bal oldali carotis communis, majd végül a bal oldali arteria subclavia. A bal arteria carotis communissal egy síkban az aorta lumene nagymértékben beszűkült (24. ábra/D).
4. A kamrában jobb oldalról nézve a septum membranaceum területén, magasan helyeződő septumdefektus található (25. ábra/C).
5. Bal oldalról nézve a septumdefektust az atrioventricularis nyílástól a mitralis billentyű septalis vitorlája választja el (25. ábra/D).
6. A crista supraventricularis normális (25. ábra/C), megszakítja az aorta és a jobb kamra fala közötti folytonosságot.
7. A tricuspidalis billentyű septalis vitorlája hasadt, a septumdefektus széléhez néhány ínhúrral letapadt (25. ábra/ C, E, F).
8. A pitvarban bal oldalról nézve látható a septum secundum és a nagy foramen ovale (25. ábra/A), a septum secundum jobb oldalán a septum primum kicsi, fejletlen (25. ábra/B).
9. A pulmonalis vénák a bal pitvarba nyílnak (24. ábra/F).



24. ábra: Megszületés után 12 órával elhullott bárány szívbázisa

A.: Szív bal oldali nézete, B., C.: Nagyerek eredése, D.: Szív bázisa, E.: aortaív, F.: bal pitvar dorsalis nézete  
 ABrC) arteria brachiocephalica, ACCS) arteria carotis communis sinistra, AD) atrium dexter, AO) aorta, AP) arteria pulmonalis, APD) arteria pulmonalis dexter, APS) arteria pulmonalis sinister, AS) atrium sinister, ASS) arteria subclavia sinistra, AuD) auricula dextra, AuS) auricula sinistra, VCCr) vena cava cranialis, Coarc) coarctatio aortae, VD) ventriculus dexter, VS) ventriculus sinister, VP) venae pulmonales





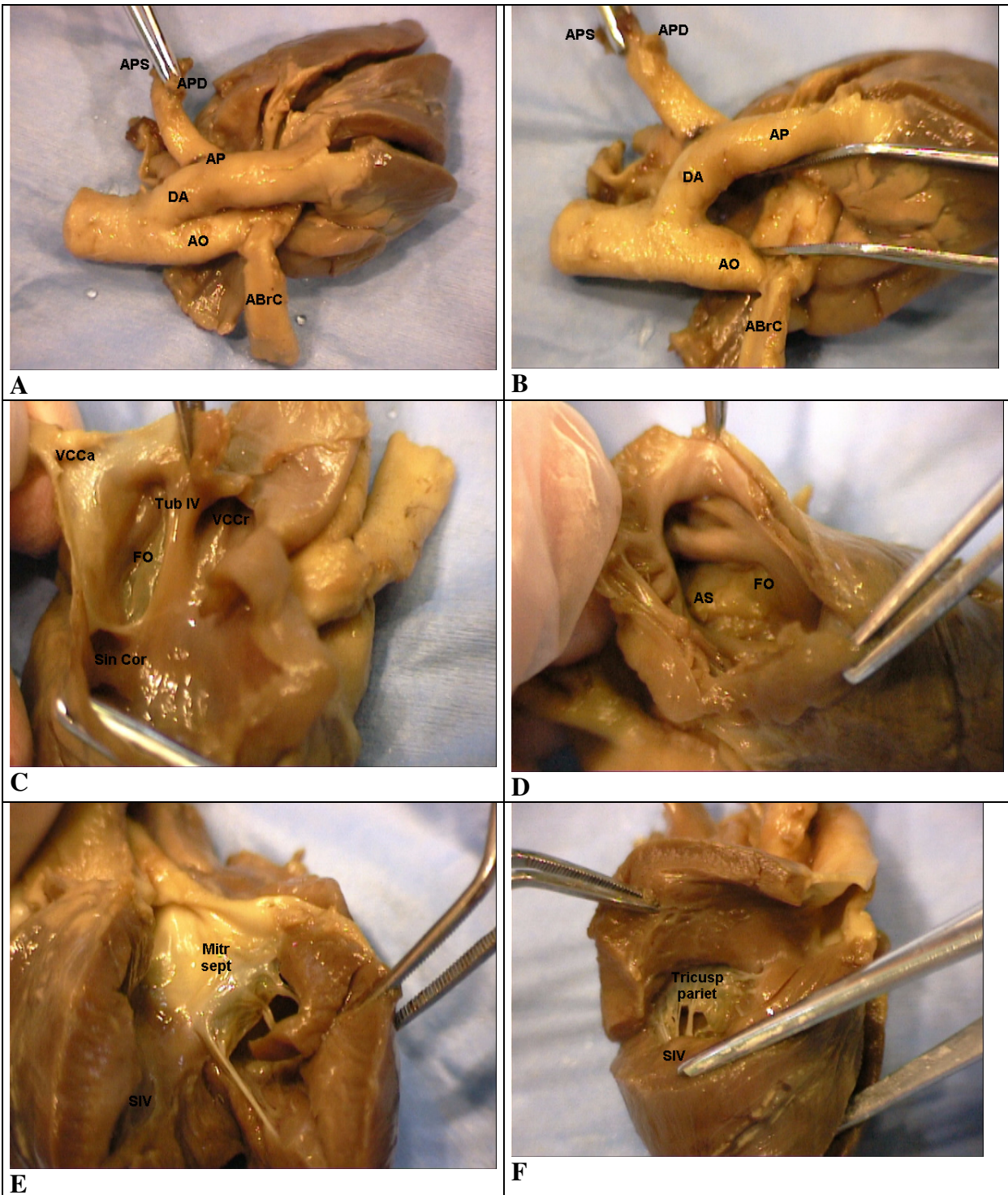
25. ábra: Megszületés után 12 órával elhullott bárány szívüregi.

A.: nyitott bal pitvar és a septum, B.: nyitott jobb pitvar, C.: ventricularis septumdefektus a jobb oldalról, D.: ventricularis septumdefektus a bal oldalról, E., F.: Az átmetszett ventricularis septumdefektus, a széléhez tapadt, hasadt tricuspidalis billentyű septalis vitorlájával.  
 AO) aorta, AP) arteria pulmonalis, AS) atrium sinister, AuD) auricula dextra, AuS) Auricula sinistra, Crist Term) Crista terminalis, CSV) crista supraventricularis, FO) foramen ovale, Marg. VSD) VSD széle, Muse pap subauric) musculus papillaris subauricularis, OAVD) ostium atrioventriculare dextrum, OAVS) ostium atrioventriculare sinister, Sin Cor) sinus coronarius, SIV) septum interventriculare, SP) septum primum, SS) septum secundum, Tub IV) tuberculum intervenosum, Tricusp sept) valvula septalis tricuspidalis hasadtsága, TSM) trabecula septomarginalis, Valv sept bicusp) valvula septalis bicuspidalis, VCCa) vena cava caudalis, VCCr) vena cava cranialis, VD) ventriculus dexter, VS) ventriculus sinister, VSD) ventricularis septumdefektus

#### **4.4.2. Megszületés után 72 órával elhullott bárány szíve**

1. Az arteria pulmonalis a jobb kamrából ered (26. ábra/ A, B), majd két ágra a jobb és a bal pulmonalis arteriákra oszlik, valamint a tág lumenű ductus arteriosuson keresztül összeköttetésben áll az aortával is.
2. Az aorta a bal kamrából ered, az aortaívből egy ér lép ki, az arteria brachiocephalica. (26. ábra/ A, B)
3. A jobb pitvarban a vénás billentyűk jól fejlettek (26. ábra/C), a fossa ovalis területén a septum secundumot lezáró septum primum látható, mint valvula foraminis ovalis. A bal pitvar normálisan fejlett (26. ábra/D)
4. A bal kamra felől nézve a kamrai septum intakt, az aorticomitralis fibrosus összeköttetés intakt, a mitralis és az aorta billentyű normálisan fejlett. (26. ábra/E)
5. A jobb kamra felől nézve a crista supraventricularis ép, a kamrai septum intakt, a tricuspidalis és a pulmonalis billentyűk normálisan fejlettek. (26. ábra/F)



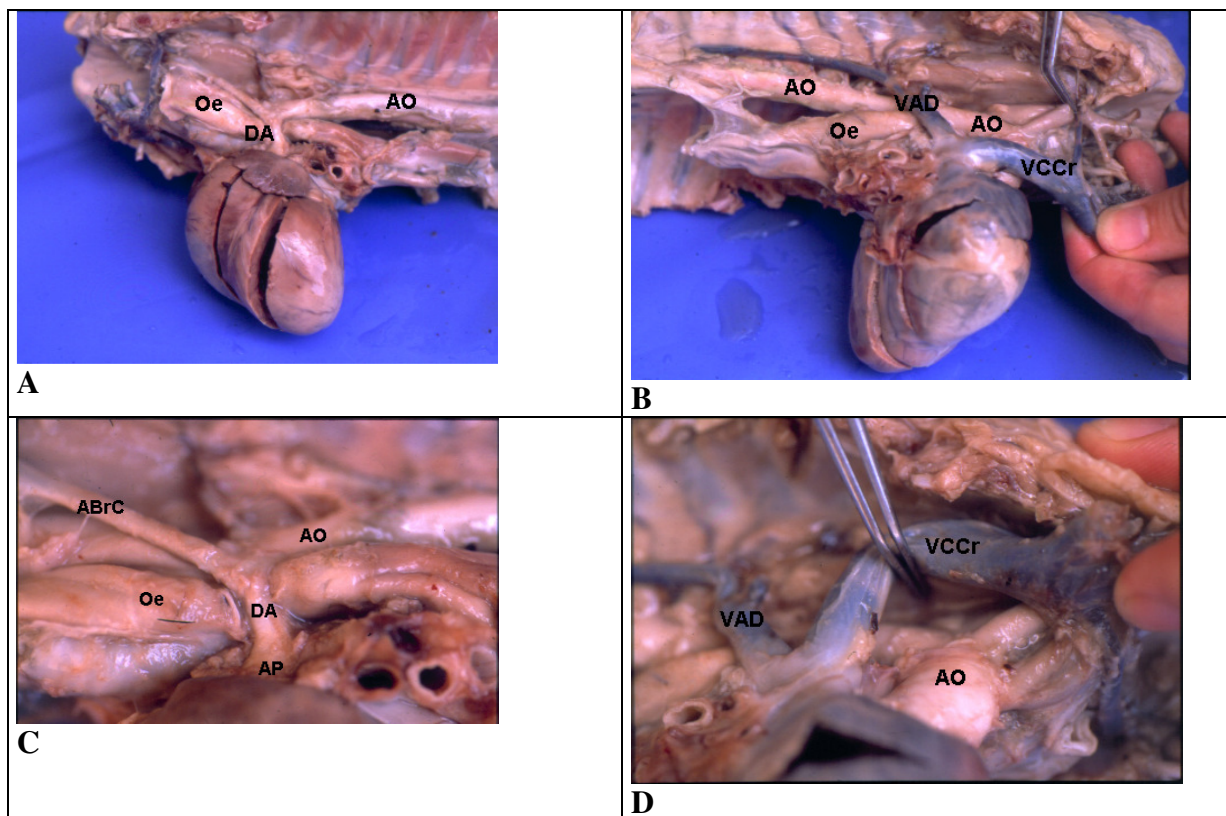


26. ábra: Megszületés után 72 órával elhullott bárány szívének morfológiája

A, B) nagyerek eredése, C) jobb pitvar ürege, D) Bal pitvar ürege, E) Bal kamra ürege, F) Jobb kamra ürege  
 ABrC) arteria brachiocephalica, AO) aorta, AP) arteria pulmonalis, APD) arteria pulmonalis dextra, APS) arteria pulmonalis sinistra, AS) atrium sinistrum, DA) ductus arteriosus, FO) foramen ovale, Mitr Sept) Mitrális billentyű septalis vitorla, Sin cor) sinus coronarius, SIV) septum interventriculare, VCCa) vena cava caudalis, VCCr) vena cava cranialis, Tricusp pariet) tricuspidalis billentyű parietalis vitorla, Tub IV) tuberculum intervenosum

#### 4.4.3. Hat hetes németjuhász kutya szívének morfológiája

1. A pulmonalis arteria a jobb kamrából nyílik (27. ábra/C).
2. Az aorta a bal kamrából ered, majd az aortaív a jobbra fordul (27. ábra/D) és retrooesophagealisán helyeződik, a leszálló aorta a jobb vena azygossal párhuzamosan a gerencoszlop jobb oldalán helyeződik (27. ábra/B).
3. A jobb oldali aortaívet az arteria pulmonalisal a ductus arteriosus köti össze (27. ábra/A), amely így egy érkört képez az oesophagus körül, azt lefűzi, praeductalisán az oesophagus lumene nagymértékben kitágult (27. ábra/A, B, C).
4. A pitvarok és a pitvarokba térő erek normálisan fejlettek.
5. A kamrák, a billentyűk, a kamrai septum normálisan fejlettek.



27. ábra: 6 hetes németjuhász kutya szívének morfológiája

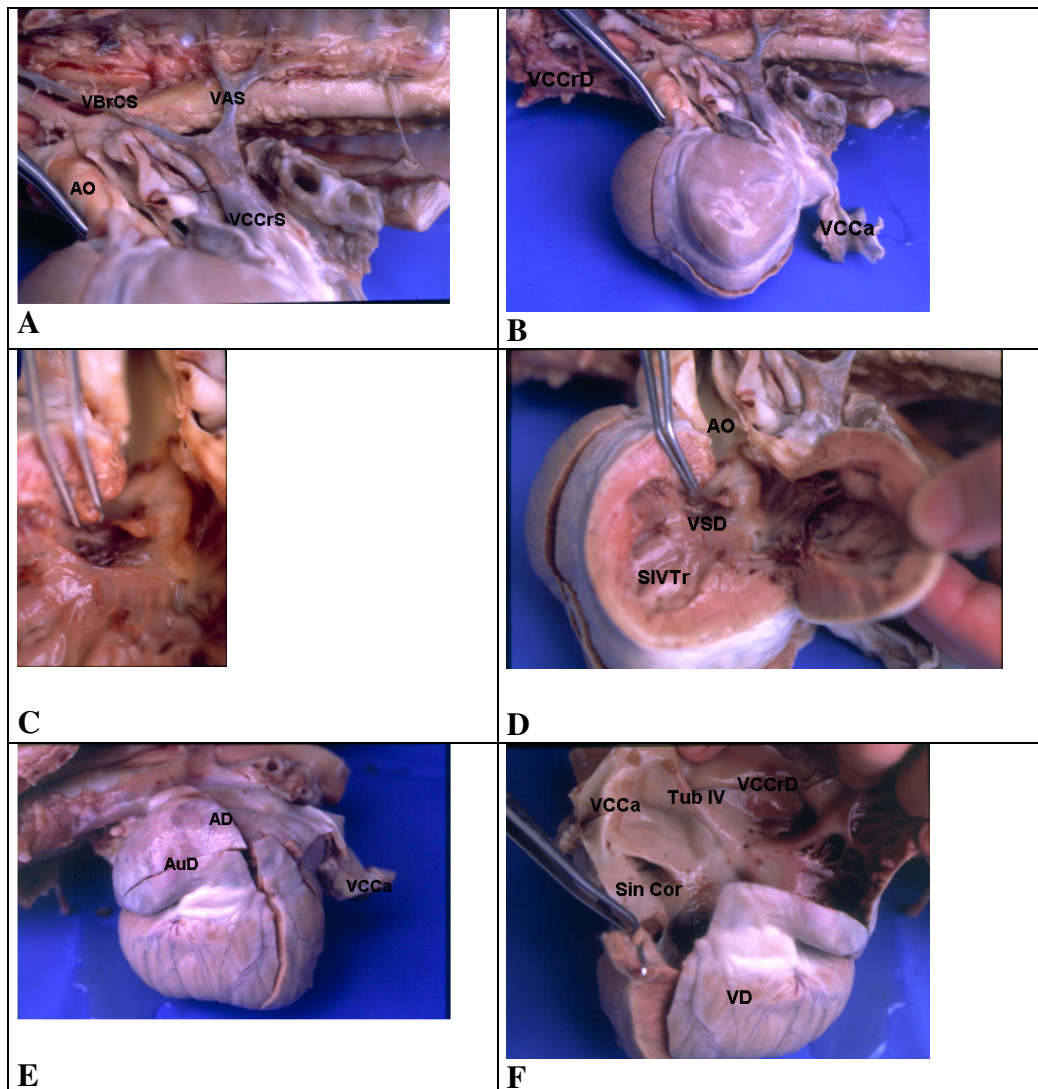
A) Bal oldali nézet, B) Jobb oldali nézet, C) Bal oldali közeli kép, D) Jobb oldali közeli kép, az aortaív jobbra fordul a felemelt vena cava cranialis alatt.

ABrC) arteria brachiocephalica, AO) aorta, AP) arteria pulmonalis, DA) ductus arteriosus, Oe) oesophagus, VAD) vena azygos dextra, VCCr) vena cava cranialis



#### 4.4.4. Három hónapos keverék kutya szívének morfológiája

1. A pulmonalis arteria és az aorta normálisan helyeződnek, az aorta supra-avalvularisan nagy mértékben kiöblösödött. (28, ábra/A)
2. A vena cava cranialis kettős, a bal oldali vena cava cranialisba szájadzik be a bal oldali vena azygos, majd a jobb pitvarba tér a sinus coronariuson keresztül (28, ábra/A), a jobb oldali (28, ábra/B) erősebb vena cava cranialisba nyílik a jobb oldali vena azygos (28, ábra/F).
3. A kamrai septumon bal oldalról a dorsalis sima septumon egy defektus található (28, ábra/C, D), amely jobb oldalon a tricuspidalis billentyű septalis vitorlája alatt található, a septum membranaceum nem érintett, a crista supraventricularis ép, a defektusnak a környező képletekkel nincs kapcsolata. A septumdefektus a csipesz hegyét befogadó méretű, bár a bal oldalról tekintve nagynak tűnik.
4. A mitralis, a tricuspidalis és a pulmonalis billentyűk vastagsága a normálisnál jóval nagyobb, az aortabillentyű normális.
5. A szív teljes egészében hypertrophisált, különösen nagy mértékben az infundibularis tájékon (28, ábra/B).



28. ábra: Három hónapos keverék kutya szívének morfológiája

A, B) nagyerek eredése, bal oldali nézet, C, D) a sima septumon helyeződő septumdefektus, a bal oldalról nézve, E) szív jobb oldali nézete, F) a jobb pitvar ürege

AD) atrium dexter, AO) aorta, AuD) auricula dextra, Sin. Cor) sinus coronarius, SIVTr) interventricularis septum trabeculált része, Tub IV) tuberculum intervenosum, VAS) vena azygos sinistra, VBrCS) vena brachiocephalica sinistra, VCCa) vena cava caudalis, VCCrD) vena cava cranialis dextra, VCCrS) vena cava cranialis sinistra, VD) ventriculus dexter, VSD) ventricularis septumdefektus



## 5. Megbeszélés

*A normális fejlődés menet feltérképezése alapján megállapítottam, hogy a nyúl esetében a szívfejlődésének legintenzívebb szakasza a vemhesség 10-13. napjára tehető.*

A morfológiai változások nagymértékűek voltak, ezért a mintavételt sűrítettem 8 órára, az első kísérletben használt 24 óránkénti mintavételhez képest.

Humán esetekben az embryok kor szerinti besorolásának három kritériuma van: 1. az embryo hossza, 2. a somiták száma, 3. morfológiai tulajdonságok.

Állatok esetében ennek a három kritériumnak a használata nem megoldható. A korai embryonális stádiumokban az embryok még egyenesek, ezért esetükben használható a legnagyobb hossz (greatest length: GL). Az idősebb embryok görbültek, ezért a fej-farok hosszt (crown-rump length: CRL) használják leggyakrabban mérésre (O'Rahilly, 1987.). Használata azonban nehézkes mert anatómiailag nem határozható be pontosan, hogy a fej mely pontjától mérjük a farok mely pontjáig, sőt ezek a képletek igen változatosak, amennyiben a különböző állatfajokról van szó, de igen nagy egyedi változatosságot is mutat, ráadásul egy anyaállatban található azonos fejlődésű stádiumú embryok között is nagy eltérések lehetnek. A somiták száma csak a korai stádiumokban használható. Végül a Carnegie besorolási rendszert használtam, mivel nemzetközileg is elfogadott és az embryo morfológiai jellegzetességein alapul (Streeter, 1942.), így lehetővé válik a különböző állatfajok egymáshoz való hasonlítása is.

Minden stádium körülbelül az embryonális élet (1-4) két napos intervallumát jelenti. Ember esetében 23 stádium van, amely 56 napot ölel fel, amely egyúttal az embryonális élet végét a magzati élet kezdetét is jelenti.

*Összehasonlítottam a már jól ismert humán, egér embryok fejlődés menetét a nyúlembryokból kapott eredményekkel, ezeket táblázatba foglaltam (14. táblázat).*

1. A 10. Carnegie stádium (Sadler, 1999.), ember esetében a 23. gesztációs nap, amely megközelítőleg megfelel az egér (Evans, 1973.) 8. gesztációs napjának kezdetével, **valamint a nyúl 10. gesztációs napjának 0. órájával.** Ebben a stádiumban 4-12 somita található, a szív már összehúzódásra képes, az embryo kissé görbült, a velőcső kialakult, de a cranialis és a caudalis neuroporus még nyitott, a fül és a szem őse már megjelenik, az **egységes szívcső kialakult, a bulboventricularis görbület fejlődik** (11. ábra/A).

2. A 11. Carnegie stádium (Streeter, 1942.), ember esetében a 24. gesztációs nap, amely megközelítőleg megfelel az egér (Evans, 1973.) 8. gesztációs napjának végével, **valamint a nyúl 10. gesztációs napjának 0. órájával.** Mivel az embryok azonos fejlődési stádiumokban is nagyban különbözhetnek egymástól (Sadler, 1999), fordulhat elő, hogy a nyúl 10. gesztációs napjának 0. órája megfelel a 10. és a 11. Carnegie stádiumnak is. Ebben a stádiumban a somiták száma 13-20, az embryo S-alakban görbült, a rostralis neuroporus bezárult, a hallóplacódok megjelennek, a szemhólyagok fejlődnek, **a szív görbülése miatt a sinoatrialis nyílás fokozatosan a jobb oldalra tőlódik.**

3. A 12. Carnegie stádium (Streeter, 1942.), ember esetében a 25-26. gesztációs nap, amely megközelítőleg megfelel az egér (Evans, 1973.) 9. gesztációs napjával, **valamint a nyúl 10. gesztációs napjának 8. órájával.** A somiták száma ebben a stádiumban 21-29 közé tehető, az embryo C-alakban görbült, a nyaki görbület kialakult. Az elülső végtagtelepek megjelennek, a caudalis neuroporus záródik, 3 pár garatív van, a hallógödör fejlődik, a máj, a hasnyálmirigy és a lép differenciálódni kezdenek. **A szívdomb fejlett, a bulboventricularis görbület kialakult, a pitvar ürege egységes, atrium communis alkot, a septum primum kezdeménye megjelenik** (11. ábra/B, C, D).

4. A 13. Carnegie stádium (Streeter, 1948.), ember esetében a 28-30. gesztációs nap, amely megközelítőleg megfelel az egér (Evans, 1973.) 10. gesztációs napjának kezdetével, **valamint a nyúl 10. gesztációs napjának végével a 11. nap közepéig**, az embryo morfológiája alapján. A somiták száma 30-35, a caudalis neuropórus bezárult, az elülső végtagtelepek megnyúltak, a hátulsó végtagtelepek megjelennek, a hallóhólyagok fejlődnek, a lencse placódok megjelennek, a periódus végére az ősi száj és orrüreg megjelenik. A fejlődő szív szempontjából ember esetében a 28. gesztációs nap megfelel **a nyúl 10. gesztációs nap 16. órájának**. Az ember 29. gesztációs napja **saját eredményeim alapján a nyúl 11. gesztációs napjának 0. órájával egyenértékű**.

**Ebben a periódusban a kamrák dilatációja miatt megjelenik a kamrai septum, az endocardiumpárnák fejlődnek, a septum primum az ősi pitvart két üregre osztja, a truncus redők megjelennek, a conus szeparációja kezdetét veszi** (12. ábra/A).

Az ember 30. gesztációs napja egyenértékű **a nyúl 11. gesztációs napjának 8. órájával**.

**A septum primum perforációja megjelenik** (12. ábra/B).

5. A 14. Carnegie stádium (Streeter, 1948.), ember esetében a 31-32 gesztációs nap, amely megközelítőleg megfelel az egér (Evans, 1973.) 10. gesztációs napjának közepével, **valamint a nyúl 11. gesztációs napjának 16. órájától a 12. nap 0. órájáig terjedő intervallumával**. A somiták száma már nem használható az embryok besorolására. Az elülső végtagok teniszütő alakúak, a hátulsók megnyúltak, 3 garatív van jelen, a ductus mesonephricus megjelenik. A szem- és orrgödör látható. **Az ostium secundum kialakul. A sinus transversus pericardii kialakulóban van** (12. ábra/C), **a dorsalis mesocardium perforációja miatt**.

6. A 15. Carnegie stádium (Streeter, 1948.), ember esetében a 33-36. gesztációs nap, amely megközelítőleg megfelel az egér (Evans, 1973.) 10-11. gesztációs napjával, **valamint a nyúl 12. gesztációs napjának 0-16. órájával**. Az elülső végtagon a carpalis régió látható, az ujjsugarak megjelennek, a hátulsó végtag teniszütő alakú, az orrgödör jól kifejezett. **Nyúlban a 12. gesztációs nap 8-16. órájáig tartó periódusban a bulboventricularis redő visszahúzódik, az ostium atrioventricularis communisnak speciális alakja van** (12. ábra/D), **az ostium secundum kialakult** (emberben a 33-34. gesztációs nap). **A sinoatrialis nyílás a jobb oldalra került** (13. ábra/A), (emberben a 35-36. gesztációs nap).

7. A 16. Carnegie stádium (Streeter, 1948.), ember esetében a 37-40. gesztációs nap, amely megközelítőleg megfelel az egér (Evans, 1973.) 11. gesztációs napjának 8. órájával - 12. gesztációs nap 0. órájával, **valamint a nyúl 12. gesztációs napjának 16. órájával**. A hátulsó végtag distalis szakasza kialakult, a külsőfül látható. **A foramen ovale kialakult**.

8. A 17. Carnegie stádium (Streeter, 1948.), ember esetében a 41-43. gesztációs nap, amely megközelítőleg megfelel az egér (Evans, 1973.) 12. gesztációs napjának 0 - 8. órájával, **valamint a nyúl 12. gesztációs napjának 16. órájával**. Az ujjsugarak láthatóak, a külső fül és a szemek kifejezettek, **a cranialis és a caudalis endocardiumpárnák fúzionáltak** (13. ábra/B).

9. A 18. Carnegie stádium (Streeter, 1948.), ember esetében a 44-46. gesztációs nap, amely megközelítőleg megfelel az egér (Evans, 1973.) 12. gesztációs napjának 16. órájával – 13. gesztációs napjának 0. órájával, **valamint a nyúl 13. gesztációs napjának 0. órájával**. A könyöktájék kifejezett, a szemhéjak fejlődnek, **a kamrai septum növekszik, a sinus coronarius fejlődése megfigyelhető** (13. ábra/C).

10. A 19-23. Carnegie stádium (Sadler, 1999.), ember esetében a 47-56. gesztációs nap, amely megközelítőleg megfelel az egér (Evans, 1973.) 13. gesztációs napjának 8. órája – 15. gesztációs napjának 0. órájával, **valamint a nyúl 13. gesztációs napjának közepétől – a 14. gesztációs napjának végéig**. A végtagok, a szemek, a fülek tovább fejlődnek. **Nyúlban a gesztációs periódus 13. napjának végén a canalis interventricularis elzáródik, a szív négyüregű, a truncus arteriosus szeparációja előrehaladott** (13. ábra/D, 14. ábra/A, B, C) **a pulmonalis véna megjelenik. A 14 gesztációs napon a truncus szeparációja befejeződik**.

14. táblázat: Az egér- és a humán embryok, valamint az általam vizsgált nyúl embryok összehasonlítása a fejlődő szív szempontjából.

		GESZTÁCIÓS NAP/ÓRA		
		(A FEJLŐDŐ SZÍV SZEMPONTJÁBÓL)		
		EMBER (Streeter, 1942., 1948.)	EGÉR (Evans, 1973.)	NYÚL (saját vizsgálat)
F E S J T L Á Ő D I É U S M I	10	23	8/0	10/0
	11	24	8/16	10/0
	12	25, 26	9	10/8
	13	28, 29, 30	10/0-10/8	10/16-, 11/0-, 11/8- 11/16
	14	31, 32	10/8-10/16	11/16-12/0
	15	33, 34, 35, 36	10/16-11/0-11/8	12/0-, 12/8-12/16
	16	37, 38, 39, 40	11/8, 11/16-12/0	12/16-13/0
	17	41, 42, 43	12/0, 12/8-12/16	
	18	44, 45, 46	12/16, 13/0-13. nap vége	13/0-13.nap vége
	19	47, 48	13. nap vége-14. nap vége	13.nap vége-15. nap vége
	20	49, 50, 51		
	21	52, 53		
	22	54, 55		
23	56			

A szakirodalom rendkívül sok tényezőt sorol fel, amely torzképződést idézhet elő. Ilyen tényezők lehetnek: genetikai tényezők, ionizáló sugárzás, gyógyszerek (antibiotikumok, antidepresszánsok, fogamzásgátló tabletták), citosztatikumok, hormonok (diethylstilboestrol), endokrin tényezők, vegyszerek (peszticidek, nitrítok..), fertőző ágensek (baktérium, vírus), hypoxia, hipertermia...stb.

A kísérletben olyan anyagra volt szükség, melynek hatása inkább dózis és időpontfüggő, van gyógyszergyári kiserelése és leginkább a szív fejlődésére hat. A teratogenitás vizsgálatok során több készítményről is kiderült, hogy okoz szívfejlődési rendellenességet.

Mindazonáltal ismert tény, hogy nem minden az emberre teratogén hatást kiváltó gyógyszer váltja ki ugyanezt a hatást állatokban. Ember esetében például a következő gyógyszerekről derült ki klinikai használat során, hogy teratogén hatást váltanak ki:

1. Carbamazepin (epilepszia kezelésére): microcephaliát, az epichantus rendellenességeit, rövid orrhát, hosszú philtrum (Hiilesmaa és mtsai., 1981.), valamint a körömképletek hypoplasiáját okozza (Niesen, 1985.), ugyanakkor leírtak *sokszoros ventricularis septumdefektust* is újszülöttekben (Jones és mtsai., 1989.).

2. Trimethadion (epilepszia kezelésére): microcephaliát (Zackai és mtsai., 1975.), mentális retardáltságot, szájpadrás hasadtságát (Elshow, 1971.), (Zackai és mtsai., 1975.), alacsonyán és hátrébb helyeződő füleket (Zackai és mtsai., 1975.) lágyéksérvet (Zackai és mtsai., 1975.), strabismust, myopiát (Zackai és mtsai., 1975.), *Fallot tetralógiát* (Feldman és mtsai., 1977.), *ventricularis septumdefektust* (Feldman és mtsai., 1977.), *nyitott foaramen ovalet* (Feldman és mtsai., 1977.), *nagyerek transzpozícióját* (Feldman és mtsai., 1977.), *rendellenes lefutású arteria subclavia dextrát* (Feldman és mtsai., 1977., Lawrence, 1975.), *rendellenes lefutású bal carotis communist* (Feldman és mtsai., 1977.), *ductus arteriosus persistens* (Feldman és mtsai., 1977.) okozhat.

3. Hydantoin (epilepszia kezelésére): főként craniofacialis (Hanson, 1975.): strabismust, hasadt ajkakát és szájpadrást, valamint végtagrendellenességeket okoz (Hanson, 1975.): körömképletek hypoplasiája, sarok deformitásai, de leírtak szívfejlődési rendellenességet is (Hanson és mtsai., 1976): *ventricularis és atrialis septumdefektus, pulmonalis stenosis*.

4. A-vitamin (krónikus dermatózisok kezelésére): ez kísérleti állatokban is teratogénnek bizonyult (Cohlan, 1954., Shenefelt, 1972., Fantel és mtsai., 1977., Newell-Morris és mtsai., 1980., Taylor és mtsai., 1980., Wiley és mtsai., 1983.), ezért gesztációs periódusban szedése tilos volt, mégis egyes anyák beszédtek és a magzatokban fejlődési rendellenességeket okozott (Lammer és mtsai., 1985.). Főként craniofacialis rendellenességeket okozott (Lammer és mtsai., 1985.), így például hasadt szájpadrást, thymus fejlődési rendellenességet, retina és a látóideg rendellenességeit, központi idegrendszer rendellenességeit (Lammer és mtsai., 1985.): *hydrocephalus, a conotruncus rendellenességeit* (Lammer és mtsai., 1985.) *nagyerek transzpozíciója, Fallot tetralógia, két kiáramlású jobb kamra, truncus arteriosus communis, supracristalis ventricularis septumdefektus, aortaívек rendellenességeit* (Lammer és mtsai., 1985.): *jobb oldali aortaív, rendellenes lefutású arteria subclavia dextra, aortaív hypoplasiája*.

5. Alkohol: Kísérleti állatokon végzett vizsgálatok bizonyítják, hogy az alkohol hatására magas az embryonális mortalitás (Sandor, 1968.a., b., Chernof, 1976.), valamint a túlélő embriókban az alkohol által kiváltott fejlődési rendellenességek 50%-a szívfejlődési rendellenesség (Jones és mtsai., 1973.a., b., Löser és mtsai., 1975.). Leírtak *atrialis septumdefektust és ventricularis septumdefektust* (Jones és mtsai., 1973.a., b., Löser és mtsai., 1975.), *Fallot tetralógiát* (Noonan, 1976.), *pulmonalis stenosis* (Mulvihill és mtsai., 1976.), *jobb oldali aortaívvel kombinálódott ventricularis septumdefektust* (Löser és mtsai., 1977.). 1980-ban célzott klinikai vizsgálatokat folytattak alkoholista anyák újszülöttjei között. Ekkor a következő Fejlődési rendellenességeket írták le (Sandor, 1981.): *egyszerű ventricularis septumdefektus, ventricularis septumdefektus subaortikus és subpulmonlis stenosis, ventricularis septumdefektus aortacoarctatioval, ventricularis septumdefektus aortacoarctatioval és hypoplasticus bal szívféllel, valamint mitralis dysplasiával, ventricularis septumdefektus ostium secundum típusú pitvari septumdefektussal, Fallot tetralógia, ostium secundum típusú pitvari septumdefektus, perifériás pulmonalis stenosis, kettős kiáramlású jobb kamra pulmonalis atresiával, dextrocardia ventricularis septumdefektussal, ductus arteriosus persistens*. Ezen kívül craniofaciális és végtagrendellenességeket is kiválthat.

A fentebb említett irodalmi adatok alapján az alkoholt választottam, mivel ennek az anyagnak van a legkevésbé specifikus, anyagra jellemző teratológiai hatása, valamint ezen anyag váltja ki a legtöbb és legváltozatosabb szívfejlődési rendellenességet. Az hogy mit vált ki a fejlődő szervezetben a behatás időpontjától és dózísától függ. 3 mg/ttkg adagban már embryokárosító hatása van, nem halmozódik fel a szervezetben, mint az A-vitamin, valamint gyakori környezeti behatásként szerepel mind a mai napig. Az epilepszia gyógyszerei viszont nem

jelentenek szokványos behatást és mivel általában egymással kombinálva alkalmazzák őket, az egyes szerek hatása nem különíthető el pontosan.

Ezen kívül az állatvédelmi törvény előírásait betartva azt is figyelembe kellett venni, hogy az anyaállatnak felesleges szenvedést, tartós károsodást nem okozhattam, éppen ezen okok miatt az embryokat még az embryonális életben vizsgálni kellett, megszületni nem hagyhattam őket, mert az számukra szenvedéssel járt volna.

*Az alkohollal kezelt embryok fejlődésmenetét összevettem a saját vizsgálataim során feltérképezett normális fejlődésment azonos stádiumaival, mely során szövettani metszetekben a következő morfológiai jellegzetességeket találtam (15. táblázat):*

A táblázatban szereplő adatok alapján a következő megállapításokat és következtetéseket tettem:

1. *A vemhesség 10. napjának 12. órájáig alkohollal kezelt embryok elhaltak.* Ezek a tapasztalatok megegyeznek az irodalmi adatokkal, miszerint az alkoholnak igen nagy az embryo mortalitást előidéző hatása.

2. *A vemhesség 10. napjának 20. órájában kezelt embryokban a bulboventricularis görbület kialakult, viszont a septum primum fejlődése, a kamrák dilatációja, valamint a kamrai septum megjelenése elmaradt* a kezeletlen embryokhoz képest. Valószínű, hogy ezen embryok a későbbiekben nem életképesek, még a megszületés előtt elpusztulnának.

3. *A vemhesség 11. napjának 4. órájában kezelt embryokban a septum primum fejlődése jelentősen elmarad* a kezeletlen embryokétól, így következtetésem szerint kialakulhat az embryot ekkor ért károsító hatás miatt a pitvari septum teljes hiánya, azaz közös atrium, mint a legsúlyosabb rendellenesség. Létrejöhét atrioventricularis típusú pitvari septumdefektus, ha septum primum elmaradt fejlődése miatt az nem fúzionál az atrioventricularis endocardiumpárnákkal. Továbbá kialakulhat ostium primum típusú pitvari septumdefektus is, amikor a septum primum túl kicsi, így nagy foramen primum marad a septumon, mivel a septum nem fúzionál az atrioventricularis endocardiumpárnákkal, ennek egyik legsúlyosabb formája, amikor az atrioventricularis endocardiumpárnák egyáltalán nem nőnek össze, így létrejöhét atrioventricularis septumdefektus is. Mivel *a kamrák falának dilatációja még nem figyelhető meg* a kezelt embryokban, ezért a kamrai septum teljes hiányától kezdve, mint legsúlyosabb formától a kamrai izmos septumon elképzelhető összes septumdefektus létrejöhét, valamint elképzelhető a kamrai izmos septum és membranosus septum határán lehetséges septumdefektusok minden ismert formája, valamint az összes distalis bulbus rendellenesség is.

4. *A vemhesség 11. napjának 12. órájában kezelt embryokban a pitvari septum fejletlen,* létrejöhét az előzőekben leírt, valamint az ostium secundum típusú pitvari septumdefektus, vagy a sinus venosus típusú defektus is, hiszen a további fejlődés során, mivel az embryo jelentősen elmaradt a normális fejlődési ütemtől, érintett lehet a septum secundum, illetve a sinus venosus fejlődése is. Ezen embryokban *a kamrai septum kezdeménye megjelenik, de* a kezeletlen embryokétól *elmaradott,* így szintén elképzelhetőek a kamrai septumon előforduló septumdefektusok összes formája, kivételt ez alól csak a kamrai septum teljes hiánya jelent, hiszen az már megjelent. A distalis bulbus rendellenességei is létrejöhétnek, mivel a kamrai septum fejlődése tökéletlen, ezért a truncusseptum fúziója a ventricularis septummal is érintett lesz.

5. *A vemhesség 11. napjának 20. órájában, illetve az ennél később kezelt embryokban az alkoholkezelés nem váltott ki a normálistól eltérő fejlődésmentet.* Ebből arra következtetek, hogy a szív fejlődésének legérzékenyebb szakasza a bulboventricularis görbület kialakulásától a septum primum fejlődésének kiteljesedéséig tart, amivel egy időre tehető az atrioventricularis endocardiumpárnák fúziója, illetve a kamrai izmos septum nagymértékű növekedése is. *Későbbi stádiumokban a szív az alkohol hatására nem mutatott érzékenységet.*

15. táblázat: Az alkohollal kezelt és a kezeletlen embryok azonos fejlődési stádiumainak összehasonlítása.

<b>Kezeletlen embryok</b>	<b>Fejlődési stádium</b>	<b>Alkohollal kezelt embryok</b>
A szívcső gyorsan fejlődik, majd kialakul a görbülete, centrálisan helyeződő sinoatrialis nyílás jobbra tolódik, a dorsalis mesocardiumon perforáció jelenik meg.	<b>10/0</b>	Az embryok elpusztultak.
A pitvar még egy üregű (közös ősi pitvar), a bulboventricularis görbület kialakult, a septum primum megjelenik.	<b>10/8</b>	Az embryok elpusztultak.
A ventricularis septum megjelenik, a kamrák ürege kiöblösödik, faluk dilatálódik, az endocardium párnák megjelennek, a vena pulmonalis őse megjelenik.	<b>10/16</b>	Az embryok elpusztultak.
	<b>11/0</b>	A kezelt embryok egy része elpusztult. Az embryok szívében a bulboventricularis görbület kialakult, a bulboventricularis perem jól észrevehető, a pitvar együregű, a kamrák fala vékony, a kamra dilatációja még nem látható, a kamrai septum kezdeménye hiányzik, atrioventricularis endocardium párnák nem láthatóak.
A septum primum a pitvar üregét 2 részre osztja.	<b>11/8</b>	A kezelt embryok egy része elpusztult. A bulboventricularis perem kifejezett, a pitvar ürege egységes, endocardium párnák megjelennek, a kamrák fala vékony a trabeculáltság még nem alakult ki, a kamrai sövény még nem jelent meg, a kamrák falának dilatációja még nem figyelhető meg.
A septum primum perforációja kezdetét veszi.	<b>11/16</b>	A kezelt embryok egy része elpusztult. A pitvari septum hiányosan fejlett, a pitvar ürege még mindig egységes és kitágult, a sinoatrialis nyílás a bal oldalon helyeződik, a kamrák fala vékony, a dilatációjuk megkezdődött, a kamrai septum kezdeménye megjelenik.
	<b>12/0</b>	Az embryok túléltek. A pitvar üregét megfelelően fejlett septum primum osztja ketté, a sinoatrialis nyílás jobbra tolódott, a vénás billentyűk fejlettek, az endocardiumpárnák kifejezettek, a kamrák fala trabeculált, az izmos kamrai septum kifejezett, a truncusredők megjelennek.
A atrioventricularis nyílás jellegzetes homokóra alakot vesz fel a septum primum szabad széle kialakítja a foramen primumot, a foramen secundum is kialakul, a sinoatrialis nyílás a jobb oldalra tolódott a szív 3 üregű. A foramen ovale kialakul, a conus septum csavarodik, a cranialis és a caudalis endocardiumpárnák fuzionáltak .	<b>12/8</b>	Az embryok túléltek. Kifejezett septum primum, a foramen secundum kialakult, a sinoatrialis nyílás a jobb oldalon helyeződik, a truncus- és a conusredők megjelentek.
	<b>12/16</b>	Az embryok túléltek. A pitvari septum jól fejlett, a foramen ovale megjelenik, a jobb és a bal vénás billentyűk fejlettek, a kamrai septum fejlett, de még nem teljes.
A ventricularis septum növekszik, a sinus coronarius fejlődik.	<b>13/0</b>	Az embryok túléltek. Az atrioventricularis nyílás jellegzetes, a truncus arteriosus szeparációja előrehaladott.

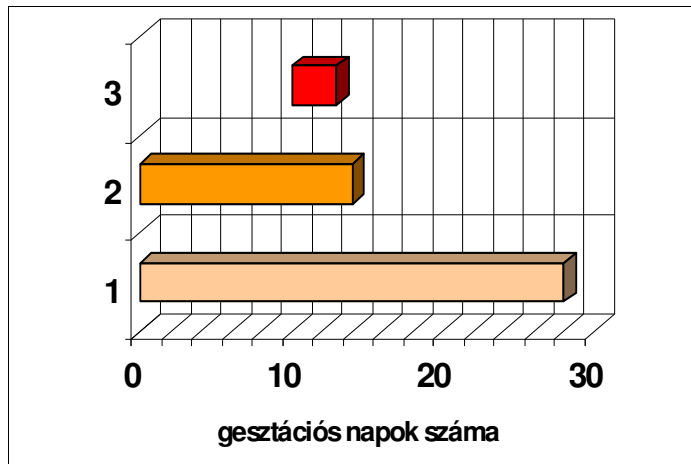
A kutyákban kapott eredményeket összehasonlítottam a megfelelő stádiumú nyúlembryokkal, mely során a következőket állapítottam meg:

- 1. Kutyában a vemhesség 20. napján az embryok a szívfejlődés szempontjából megfeleltek a nyúl 10. vemhességi nap 8.-16. órájából származó embryok fejlettségi szintjének.*
- 2. A 25. vemhességi nap embryoi megfeleltek a nyúl 10. vemhességi nap 16. –12. vemhességi nap 16. órájából származó embryok fejlettségi szintjének.*
- 3. A 30. vemhességi napról származó minták megfeleltek a nyúl 12. vemhességi nap 16.- 13. vemhességi nap 0. órájából származó mintáknak.*

A kutyakísérlet eredményeit nem tudtam beilleszteni az ember, egér, nyúl szívfejlődésének összehasonlító táblázatba, mert a testforma alakulása szempontjából megfelelő kutyaembryok szíve, amelyek egyeztek a már leírt irodalmi adatokkal (Latshow, 1987.) úgy tűnt, lassabb ütemben fejlődnek, mint nyúlban. Ezen ok miatt **összehasonlítottam a nyúl, a kutya és az ember gesztációs periódusát.** Ezen belül az összes gesztációs napokhoz az embryonális életnek viszonyított hosszát, az összes gesztációs naphoz a szív legintenzívebben fejlődő szakaszának (Bulboventricularis görbület kialakulása – négyüregű szív) viszonyított hosszát, valamint az embryonális élet napjainak számához a szív legintenzívebben fejlődő szakaszának viszonyított hosszát. A gesztációs periódus hossza, az embryonális élet hossza és a szív fejlődésének időintervalluma között létezik-e olyan összefüggés, amely használható más állatfajok esetében is, és azzal esetleg további kísérletet és mérések nélkül meghatározhatóak ezen adatok a teljes gesztációs periodus ismeretében.?

Az összehasonlítás során megállapítottam:

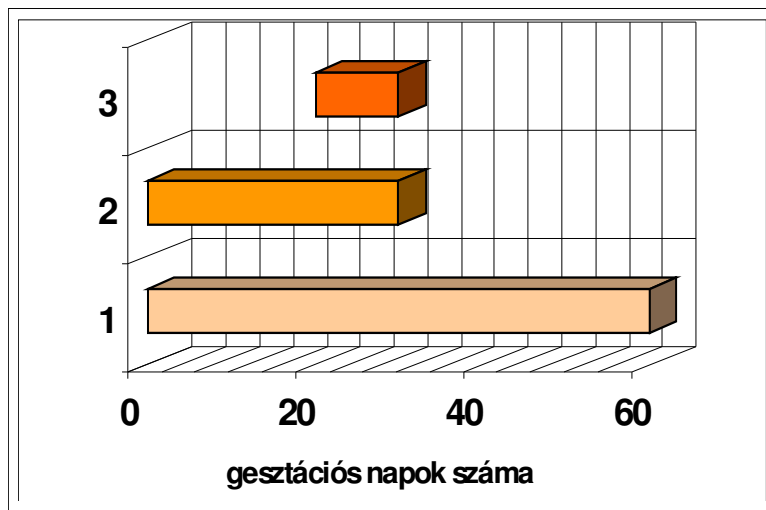
- 1. A nyúl vemhessége 28-30 napos az embryonális periódus ennek a fele, 14 nap, az embryonális perióduson belül a szív a legintenzívebben a 10-13. nap között fejlődik, amely megközelítőleg a vemhesség 1/3-1/2-ig tart, azaz az összes gesztációs napok számának 17%-át, az embryonális életnek 28%-át teszi ki. (30. ábra)*
- 2. A kutya vemhessége 56-60 napos az embryonális periódus ennek a fele, 28 nap, az embryonális perióduson belül a szív a legintenzívebben a 20-30. nap között fejlődik, amely megközelítőleg a vemhesség 1/3-1/2-ig tart, azaz az összes gesztációs napok számának 18%-át, az embryonális életnek 36%-át teszi ki. (31. ábra)*
- 3. Az ember gesztációs periódusa 257-260 napos az embryonális periódus ennek a 1/5 része, 56 nap, az embryonális perióduson belül a szív a legintenzívebben a 28-50. nap között fejlődik, amely megközelítőleg a vemhesség 1/9-1/5-ig tart, azaz az összes gesztációs napok számának 8.5%-át, az embryonális életnek 39%-át teszi ki. (32. ábra)*



29. ábra: A gestációs napok számának, az embryonális élet hosszának és a szív fejlődés legintenzívebb periódusának összehasonlítása nyúl esetében.

Függőleges tengely: 1 (sárga): gestációs napok száma, 2 (narancssárga): embryonális élet hossza napokban, 3 (piros): szív fejlődésének legintenzívebb periódusa az embryonális élet x-y napjáig  
 Vízszintes tengely: gestációs napok száma.

A nyúl vemhessége 28-30 napos az embryonalis periódus ennek a fele, 14 nap, az embryonalis perióduson belül a szív a legintenzívebben a 10-13. nap között fejlődik.

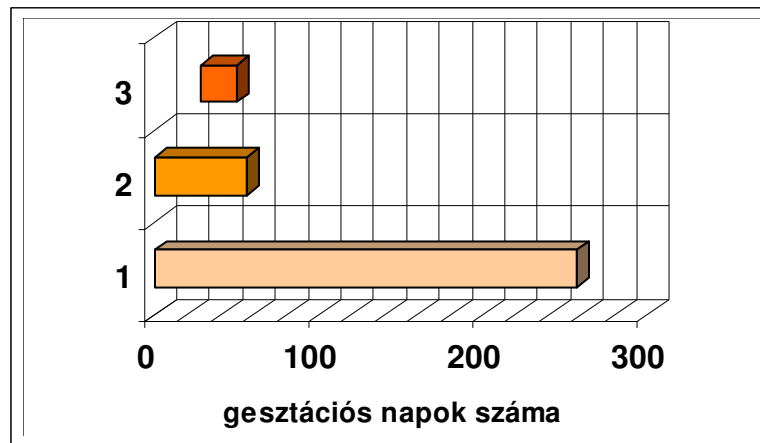


30. ábra: A gestációs napok számának, az embryonális élet hosszának és a szív fejlődés legintenzívebb periódusának összehasonlítása kutya esetében.

Függőleges tengely: 1 (sárga): gestációs napok száma, 2 (narancssárga): embryonális élet hossza napokban, 3 (piros): szív fejlődésének legintenzívebb periódusa az embryonális élet x-y napjáig  
 Vízszintes tengely: gestációs napok száma.

A kutya vemhessége 56-60 napos az embryonalis periódus ennek a fele, 28 nap, az embryonalis perióduson belül a szív a legintenzívebben a 20-30. nap között fejlődik.





31. ábra: A gestációs napok számának, az embryonális élet hosszának és a szív fejlődés legintenzívebb periódusának összehasonlítása ember esetében.

Függőleges tengely: 1 (sárga): gestációs napok száma, 2 (narancssárga): embryonális élet hossza napokban, 3 (piros): szív fejlődésének legintenzívebb periódusa az embryonális élet x-y napjáig  
 Vízszintes tengely: gestációs napok száma.

Az ember gestációs periódusa 257-260 napos az embryonális periódus ennek a 1/5 része, 56 nap, az embryonális perióduson belül a szív a legintenzívebben a 28-50. nap között fejlődik.

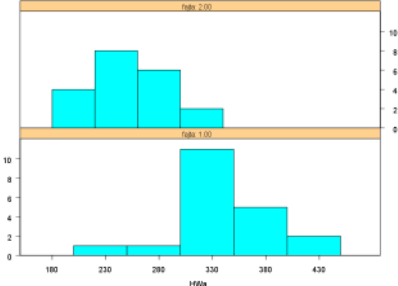
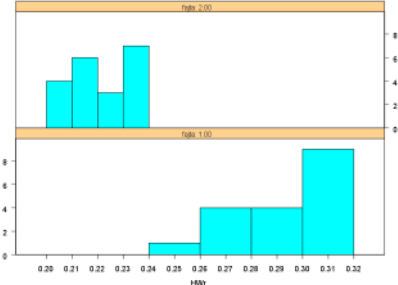
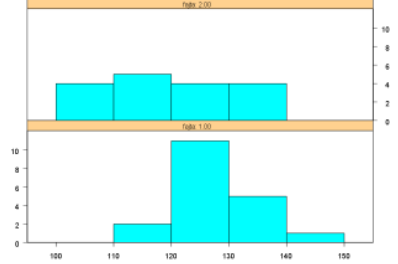
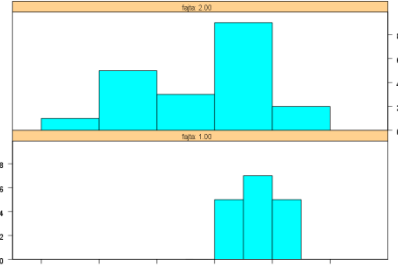
A nyúl és a kutya esetében a gestációs periódus és az embryonális élet hosszának aránya azonos, azonban a kutya és ember esetében a szív legintenzívebben fejlődő periódusának az embryonális élethez viszonyított %-os aránya mondható közel azonosnak.

*A morfológiai változások a szív szempontjából kutya esetében igen nagyok voltak az 5 naponkénti mintavétellel, ennél lényegesen pontosabb adatokra van szükség, hogy a későbbiek folyamán a fejlődés patológiás útja is tanulmányozhatóvá váljon. Ezért és az előzőekben ismertetett okok miatt javasolható a legalább 2 naponkénti sűrített mintavétel, így az ember esetében használt Carnegie stádiumok összehasonlíthatóvá válnak a kutyaembryok fejlődési stádiumaival, a szív szempontjából is, mivel az eddig rendelkezésre álló adatok alapján csak a testformát lehet összehasonlítani a két faj között.*

***Összességében megállapítható a nyúl szívének fejlődése az embryonális életben relatíve gyorsabb, mint a kutyaé és az emberé, valamint, hogy a gestációs és az embryonális periódusok hosszának ismeretében nem határozható meg pontosan a szív fejlődésének legintenzívebb szakasza,*** ami indokolja, hogy miért nem illeszthető be egy táblázatba a négy faj szívfejlődésének menete.

20 hússertés és 20 mangalica szíven mért paraméterek alapján megállapítottam, hogy a mért paraméterek közül melyek mutatnak **abszolút jellemző értékeket az adott fajtájú sertésekre** (16., 17., 18. táblázat). A 7-15. táblázatba foglalt adatok alapján SPSS statisztikai program segítségével eloszlási görbék készültek, így összehasonlíthatóvá váltak az egyes képletek paraméterei.

16. táblázat: Jellemző értéket mutató anatómiai képletek hússertés és mangalica sertés esetében

Anatómiai képlet, mérhető paraméter	Jellemző érték Jelmagyarázat az eloszlási görbékhez: Fajta 1.00=hússertés (alul), fajta 2.00=mangalica (felül), y tengely=minták száma, x tengely= mért értékek	
<i>abszolút szívtömeg</i>	+	
<i>relatív szívtömeg</i>	+	
<i>szív hosszmérete</i>	-	
<i>szív körmérete</i>	-	

17. táblázat: Jellemző értéket mutató anatómiai képletek hússertés és mangalica sertés esetében

Anatómiai képlet, mérhető paraméter	Jellemző érték Jelmagyarázat az eloszlási görbékhez: Fajta 1.00=hússertés (alul), fajta 2.00=mangalica (felül), y tengely=minták száma, x tengely= mért értékek	
<i>a septalis falvastagság</i>	+	
<i>jobb kamrai átlag falvastagság</i>	-	
<i>bal kamrai izomtömege</i>	-	

18. táblázat: Jellemző értékeket mutató anatómiai képletek hússertés és mangalica sertés esetében

Anatómiai képlet, mérhető paraméter	Jellemző érték Jelmagyarázat az eloszlási görbékhez: Fajta 1.00=hússertés (alul), fajta 2.00=mangalica (felül), y tengely=minták száma, x tengely= mért értékek	
<i>a bal kamra felől a dorsalis-ventralis sima septum junkciós vonala</i>	+	
<i>jobb kamra felől a sima és a trabeculált septum junkciós vonala</i>	+	
<i>conus septum fúziós vonala</i>	+	

A táblázatban nem szereplő adatok alapján a fajták közötti különbségek a testtömeg növekedésével arányosan csökkentek, az értékek megközelítették egymást, ezen értékek alapján nem következtethetünk vissza arra, hogy milyen fajtából származik a minta.

A mérési adatok azt mutatják, hogy jelentős morfológiai különbségek vannak azonos fajú, de különböző fajtájú (genotípusú) egyedek között.

Ezek figyelembevételével javasolható ilyen jellegű mérések elvégzése a többi haszonállat esetében is, így kiszűrhetővé válnának a genetikailag jobb adottságú fajták, ami az állattenyésztésben lenne felhasználható a fajták genetikai adottságainak javítására.

**Jelentősége a haszonállatok szelekciójában lenne**, hiszen így ellenállóbakká tehetőek az egyes fajták a keringési rendellenességekkel és esetlegesen a fejlődési rendellenességekkel szemben is, hiszen például a kísérlet során azt az eredményt kaptam, hogy **a pitvari septumdefektus hús típusú sertésben 5%-ban fordult elő, de a mangalicák között nem volt ilyen jellegű fejlődési rendellenesség. A mangalica genetikailag ellenállóbb fajta a fejlődési rendellenességek tekintetében.**

A két legveszélyeztetettebb állatfaj újszülöttjein juhban és kutyában, továbbá 0-6 hónapos korú kutyák csoportján végzett vizsgálataim eredményei alapján a következő megállapításokat tettem. A megszületése után 12 órával elhullott bárány szívében a pulmonalis artéria az aorta nyílásától ventralisan helyeződik, és mindkét nagyér a jobb kamrából nyílik. Ennek oka a truncus arteriosus aszimmetrikus fejlődése, amit a bulbus distalis részének malformációja okoz. A bulbus distalis malformációi közé sorolható a Fallot tetralógia, a két kiáramlású jobb kamra, a nagyerek transzpozíciója és az átmeneti esetek (Anderson, 1974.).

A Fallot tetralógia esetében az aortabillentyű jobb oldali helyzetben van, és fibrosus összeköttetésben áll a mitralis billentyűvel. Az aortabillentyű lovagol az interventricularis septum felett, jelen van még egy nagy méretű ventricularis septumdefektus, amely a foramen primum és a kamra között helyezkedik el.

A két kiáramlású jobb kamra esetében két anatómiai variáció ismert. Az első típus a Fallot conus pozíció: a nagy artériák oldal az oldalhoz pozícióban helyezkednek egymáshoz képest, a pulmonalis artéria relatív normális infundibulummal ered, amely ventralisan összeköttetésben van a bal kamrával. A második típus a subpulmonalis defektus: a nagyerek oldal az oldalhoz pozícióban vannak, vagy a pulmonalis arteria egy kissé dorsalisán helyeződik. A defektus a jobb kamrába nyílik, az aorta és a pulmonalis artéria nyílásai alatt. A két típust a defektus teteje különbözteti meg. A Fallot conus pozíció esetében a conus septum balra és dorsalisán, a subpulmonalis típusnál jobbra helyeződik.

A nagyerek transzpozíciója esetében három típust különböztetünk meg. Az első típus a klasszikus transzpozíció: a pulmonalis arteria bal oldalon helyeződik, ami miatt létrejön a pulmonalis-mitralis fibrosus összeköttetés. Amennyiben muscularis típusú ventricularis septumdefektussal kombinálódik, akkor az a conus septum és a tricuspidalis billentyű alatt helyeződik. Amennyiben a ventricularis septumdefektus hiányzik, a pulmonalis artéria dorsalisán helyeződik. Amennyiben membranosus típusú ventricularis septumdefektussal kombinálódik, akkor az a conus septum, a dorsalis septum és az anulus fibrosus középső része között helyeződik. A második típusa a korrigált transzpozíció: a morfológiailag jobb pitvar kommunikál a morfológiailag bal kamrával, amitől a mitralis billentyű septalis vitorlája választja el. Az aorta a pulmonalis artériától ventralisan helyeződik, mivel az aorta inverziója bal, míg az artéria pulmonalisé jobb irányú. A kamrai septumdefektus a septalis billentyű alatt a conustól dorsalisán helyeződik. A pulmonalis billentyű és a mitralis billentyű között nincs határ. A harmadik típus a dorsalis transzpozíció: az aorta szájadéka nagyrészt a jobb kamra felett helyeződik, a pulmonalis artéria szájadéka teljes mértékben a bal kamra fölött van. Az aortabillentyű a pulmonalis billentyűtől dorsalisán helyeződik és fibrosus összeköttetésben áll a mitralis billentyűvel egy kisméretű membranosus típusú kamrai septumdefektuson keresztül. Az átmeneti esetekben: amikor a pulmonalis artéria a jobb kamra felett helyeződik

és lovagol a septum felett, akkor nevezzük két kiáramlású jobb kamrának. Amikor a pulmonalis artéria a bal kamra felett helyeződik és lovagol a septum felett, akkor nevezzük transzpozíciónak (Anderson, 1974.).

**Megállapítottam, hogy a két kiáramlású jobb kamra egy speciális esetéről van szó, bár nem valódi két kiáramlású a jobb kamra, mivel pulmonalis atresiával kombinálódott.** Az aorta a pulmonalis artériától dorsalisán helyeződik. A kamrai septumdefektus az aorta alatt található, az egész membranosus septumra kiterjed, az aorta és a tricuspidalis billentyű között folytonosság figyelhető meg. A tricuspidalis billentyű septalis vitorlája hasadt, ínhúrokkal a kamrai septumdefektus szabad széléhez tapadt. A trabecula septomarginalis és a ventralis interventricularis septum intakt.

Ezen rendellenességek okai: a truncus rendellenes rotációja, valamint a bulboatrioventricularis perem aorta és mitralis billentyűk közti szakaszán a conus rövidülése csökkent mértékű, vagy teljesen el is marad (Van Mierop, 1963.a., Van Mierop, 1963.b.).

Ebben az esetben az aortaívából 5 ér ered a normális egy ér helyett. Az aortaív kezdeti szakaszán a két pulmonalis artéria ered, a jobb és a bal oldali. Normális esetben a hatodik aortaívából fejlődő két pulmonalis artéria fuzionál a pulmonalis törzssel (Moore, 1998)..

**Következtetésem szerint a truncus arteriosus aszimmetrikus fejlődése miatt a hatodik aortaívából fejlődő két pulmonalis artéria nem fuzionált a pulmonalis törzssel, helyette az aortatörzshöz olvadtak bele. Ugyanezen okok miatt a ductus arteriosus nem fejlődött ki.**

Normálisan a hetedik intersegmentalis artériából alakulnak ki az artéria subclaviák (Moore, 1988.), majd az aortaszák felé vándorolnak és azzal fuzionálnak, amelyhez fuzionálnak a carotis communisok, a harmadik aortaívek maradványai és a dorsalis aorták, majd együtt képezik a truncus brachiocephalicust kóródzókben.

Ebben az esetben az erek eredése hasonlít a humán és a patkány anatómiájához.

**Következtetésem szerint a bulbus malformációja miatt az aortaívek fejlődése is eltért a normálistól. A negyedik aortaív alulfejlettsége miatt alakulhatott ki az aorta coarctatioja a bal carotis communis eredésének síkjában.**

Ezen minta esetében megfigyelhető egy ostium secundum típusú pitvari septumdefektus is: a nyílás a fossa ovalis területén helyeződik, mind a septum primum, mind a septum secundum érintett. **A septum secundum fejlődése alatt a septum primum visszahúzódása abnormális mértékű volt.**

**Juhok esetében a truncus arteriosus fejlődése, valamint a septum secundum fejlődése az embryonális élet 31-33 napjára tehető** (Bryden és mtsai., 1972.), **tehát amennyiben a rendellenességnek nem genetikai okai voltak, akkor az anyaállatot, illetve rajta keresztül az embryót ebben az időszakban érte teratogén ártalom.**

A megszületése után 72 órával elhullott bárány szívében elváltozásként csak a ductus arteriosus relatíve tágabb lumenét említhetem meg, amely arányaiban ez esetben nagyobb volt a pulmonalis artériához viszonyítva, mint az általam vizsgált többi szív mintában, de nem jelentős mértékben.

**Jelen esetben a szívben nem találtam olyan jellegzetes morfológiai eltérést, ami önmagában a bárány elhullását magyarázhatná. A ductus arteriosus jelenléte és nyitottsága ebben az életkorban nem tekinthető kórosnak.**

A hat hetes németjuhász kutya szívében morfológiai eltérést csak az aorta esetében találtam, amely a normális bal oldal helyett a jobb oldalon helyeződött. Jelen esetben az aortaív retrooesophagealis helyzetben van, közte és a pulmonalis artéria között feszül a ductus arteriosus, amely így az oesophagus körül érkört hoz létre és lefűzi azt.

Oka, hogy a jobb dorsalis aorta persistál, a fejlődés korai stádiumában meglévő bal dorsalis aorta későn degenerálódik, így a jobb ív retrooesophagealis helyzetben marad (Van Mierop, 1963.b.).

**Az általam 5 naponkénti bontásban leírt egészséges kutyaembryok szívfejlődésmenetét figyelembe véve, valamint, hogy a dorsalis aorták aortaszákhoz történő fúziója a truncus arteriosus fejlődésével tehető egy időre és ha feltételezzük, hogy a rendellenességnek nem**

***genetikai okai voltak, akkor az embryot a 25-30. gestációs nap közötti periódusban érhetne teratogén ártalom.***

A három hónapos keverék kutya komplex fejlődési rendellenességet találtam, melyet a következőkben foglalom össze.

***Kettős vena cava cranialis:*** a bal oldali abnormális vena cava cranialis fejlődéstani szempontból a bal vena cardinalis ventralisból származik, mely gyakorlatilag perzisztál (Lin, 1976., Sandler, 1999.). Saját megfigyelésem szerint a vena brachiocephalicat képező anasztomózis csökevényes, az abnormális ér jelentősebb része az intercostalis vénákat gyűjti össze a bal oldalon, így vena azygos sinistraként funkcionál, majd a sinus coronariusba nyílik. A jobb oldali vena cava cranialis a jelentősebb ér.

Pulmonalis valvularis stenosiszt és a dorsalis sima septumon ventricularis septumdefektust találtam, amely nem érintette a környező képleteket.

A sinus coronarius és a vena cavae fejlődése a pitvari septációval egy időre tehető, a septum secundummal párhuzamosan fejlődnek, ugyancsak ezzel egy időre tehető az embryonális sima septum fejlődése, valamint a conus distalis részének fejlődése, amely szorosan összefügg a pulmonalis billentyűk kialakulásával.

***Következtetésem szerint, amennyiben a rendellenességeknek nem genetikai okai voltak, akkor az embryokárosító tényező a gestációs periódus 25-30. napja között állt fenn.***

## 5.1. Új tudományos eredmények

Kutatásom eredményeit, a következő 7 pontban foglalom össze:

1. Hiánypótló irodalmi áttekintés elkészítése a szív normális és pathológiás fejlődéséről.
2. A szívfejlődés időrendi leírása nyúl esetében 8 óránkénti, a kutya esetében 5 naponkénti bontásban.
3. A különböző fajok fejlődési stádiumai testforma, gesztációs nap és szívfejlődés szempontjából egyszerre nem hasonlíthatóak össze.
4. A gesztációs periódus és az embryonális élet hossza, valamint a szív fejlődésének legintenzívebb periódusa között nem létezik olyan összefüggés, amely segítségével stádiumokra osztható lenne a szív fejlődése más állatfajok esetében is további vizsgálatok elvégzése nélkül.
5. A különböző fejlődési rendellenességek kialakulásának adott fejlődési stádiumokhoz rendelése nyúlban 8 óránkénti bontásban, kutyában következtetések levonása.
6. A szív esetében vannak jelentős morfológiai, fejlődéstani eredetű különbségek az azonos fajú de különböző genotípusú sertések között, a szív fejlődési rendellenességeivel szemben a mangalica genetikailag ellenállóbb.
7. Komplex szívfejlődési rendellenességek leírása, kialakulásuk időpontjának behatárolása fejlődéstani magyarázattal juhban és kutyában.



## 6. Irodalom

Ackerman N, Burk R, Hahn AW, Hages HM: Patent ductus arteriosus in the dog, a retrospective study of radiographic, epidemiologic, and clinical findings. In: *Am. J. Vet. Res.*, 1978, Vol 39, No 11, p.:1805-1810.

Anderson RA, Wilkinson JL, Arnold R, Becker AE, Lubkiewicz K: Morphogenesis of bulboventricular malformation, II. Observations of malformed heart. In: *British Heart Journ.*, 1974, 36, p.: 948-970.

Anderson RH, Becker AE: *Cardiac anatomy: An integrated text and color atlas*. London UK: Gower Medical Publishers, 1980.

Bryden MM, Evans HE, Binns W: Embryology of the sheep I. Extraembryonic membranes and the development of the body form. In: *J. Morphol.*, 1972, 138, p.: 169-185.

Chernoff GF: A mouse model of the fetal alcohol syndrome. In: *Teratology*, 1976, 11, 14A.

Cohlan SQ: Congenital anomalies in the rat produced by excessive intake of vitamin A during pregnancy. In: *Pediatr.*, 1954, 13, 556-567.

Danhof IE: Right ventricular aneurysm in the dog. In: *Javma*, 1960, Vol 137, p.: 465-467.

De Garis C: Branches of the aortic arch in 153 rhesus monkeys. In: *Anat. Rec.*, 1938, 70, p.: 251-254,

DeVries DA, Saunders JA: Development of the ventricles and spiral outflow tract in the human heart. *Carnegie Inst. Wash. Pub.*, 1962, 621 *Contrib Embryol* 37, p.:87-123.

Eales NB: Note on an abnormality in the blood vascular system of the rabbit. In: *Jour. Anat.* 1930, 65, p.:152-155.

Edwards HW, Savin PB: Variation of the branches of the aortic arch in rabbits. In: *Anat. Nat.*, 1935, 70, p.: 48-53.

Edwards NJ, Moak JS: Malformation of the mitral valve complex and left ventricular aneurysm in beagle. In: *Canine Practice*, 1979, Vol 6, No 4, p.: 23-25.

Elshow J, Von Eck VJM: Congenital malformations, particularly cleft lip, with or without cleft palate, in children of epileptic mothers. In: *Ned Tijdschr Geneeskd*, 1971, 115, p.: 1371-1375.

Eroksuz H, Metin N, Eroksuz Y: Total pectoral ectopia cordis and other congenital malformations in a calf. In: *Vet. Rec.* ,1998, 142, 16, p.: 437-443.

Evans HE, Sack WO: Prenatal development of domestic and laboratory mammals: growth, curves, external features and selected references. In: *Anat. Histol. Embryol*, 1973, 2, p.: 11-45.

Eyster GE (a), Evans AT, Blanchard GL, Krahwinkel DJ, Chaffee A, DeYoung D, Karr DG, O'Handley P: Congenital pericardial diaphragmatic hernia and multiple cardiac defects in a litter of collies. In: *Javma*, 1977, Vol 170, No 5, p.: 516-520.

Eyster GE (b), Whipple RD, Anderson LK, Evans AT, O'Handley P: Pulmonary artery banding for ventricular septal defect in dogs and cats. In: *Javma*, 1977, Vol 170, No 4, p.: 434-438.

Eyster GE (c), Anderson L, Evans AT, Chaffee A, Bender G, Johnston J, Muir W, Blanchard G: Ebsteins anomaly: a report of three cases in dog. In: *Javma*, 1977, Vol 170, No 7, p.: 709-713.

Fantel AG, Shepard TG, Newell-Morris L, Moffett BC: Teratogenic effects of retinoic acid in pigtail monkeys (*Macaca nemestrina*). I General features. In: *Teratology*, 1977, 15, p.: 65-71.

Feldman EC, Nimmo-Wilkie JS, Pharr JW: Eisenmenger's syndrome in the dog: a case report. In: *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, 1981, Vol 17, p.: 477-483.

Feldman GL, Weaver DD, Lovrien EW: The fetal trimethadione syndrome. In: *Am. J. Dis. Child.*, 1977, p.: 1389-1392.

Frazer JE: *Textbook of embryology*. London, Bailliere, Tindall and Cox, 1931.

Goore DA, Dische R, Lillehei CW: The conotruncus I. Its normal inversion and conus absorption. In: *Circulation*, 1972, Vol 46, p.: 375-384.

Goore DA (a), Edwards JE, Lillehei CW: The development of the interventricular septum of the human heart, correlative morphogenic study. In: *Chest*, 1970, Vol 58, No 5, p.: 453-467.

Goore DA (b), Lillehei CW, Rees R, Edwards E: Isolated ventricular septal defect. In: *Chest*, 1970, Vol 58, No 5, p.: 468-481.

Greenstein JS, Foley RC: The early embryology of the cow with notes on comparable human development. In: *Int. J. Fertil.*, 1958, 3, p.: 67-77.

Guglielmini C, Pietra M, Cipone M: Aorticopulmonary septal defect in a German shepherd dog. In: *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, 2001, 37, p.: 433-437.

Hanson JW, Myriantopoulos NC, Sedgwick MA, Smith DW: Risk of the offspring of women treated with hydantoin anticonvulsants, with emphasis on the fetal hydantoin syndrome. In: *J. Pediatr.* 1976, Vol 89, No 4, p.: 662-668.

Hanson JW, Smith DW: The fetal hydantoin syndrome. In: *J. Pediatr.*, 1975, Vol 87, No 2, p.: 285-290.

- Hiilesmaa VK, Teramo K, Granstrom ML, Bardy AH: Fetal head growth retardation associated with maternal antiepileptic drugs. In: *Lancet*, 1981, 2, p.: 165-167.
- Hirakov R: Development of the cardiac blood vessels in staged human embryos. In: *Acta Anat.*, 1983, 115, p.: 220-230,
- Jeraj K, Ogburn PN, Johnston GR, Edwards W, Yano B, Brunson D, Wallace L, McGrath C: Atrial septal defect (sinus venosus type) in a dog. In: *Javma*, 1980, Vol 177, No 4, p.: 342-346
- Jones KL, Lacro RV, Johnson KA, Adams J: Pattern of malformations in the children of women treated with carbamazepine during pregnancy. In: *New Eng. J. Med.*, 1989, Vol 320, No 25, p.: 1661-1666.
- Jones KL (a), Smith DW, Ulleland CN, Streissguth AP: Pattern of malformation in offspring of chronic alcoholic mothers. In: *Lancet*, 1973, p.: 1261-1271.
- Jones KL (b), Smith DW: Recognition of the fetal alcohol syndrome in early infancy. In: *Lancet*, 1973, 2, p.: 999-1001.
- Karsai F, Vörös K: *Állatorvosi belgyógyászat*. Budapest, Mezőgazdasági Kiadó, p.: 281-301, 1993.
- Keith A: The hunterian lectures on malformations of the heart. In: *Lancet*, 1909, 2, p.: 359, 433, 519.
- Kramer TC: The partitioning of the truncus and conus and the formation of the membranous portion of the interventricular septum in human heart. In: *Am. J. Anat.*, 1942, 71, p.: 343-370,
- Lamers WH, Virágh SZ, Wessels A, Moorman AFM, Anderson RH: formation of the tricuspid valve in the human heart. In: *Circulation*, 1995, Vol. 91, No. 1., p.: 111-121.
- Lammer EJ, Chen DT, Hoar MR, Agnish HD, Benke PJ, Braun JT, Curry CJ, Fernhoff PM, Grix AW, Lott IT, Richard JM, Sun SC: Retinoic acid embryopathy. In: *New Engl. Journ. Med.*, 1985, Vol 313, No 14, p.: 837-841.
- Latshaw, W. K.: *Timetable of Canine Prenatal Development*. In: *Veterinary Developmental Anatomy*: B. C. Decker, Inc., Philadelphia, 1987.
- Lawrence TY, Stiles QR: Persistent fifth aortic arch in man. In: *Am. J. Dis. Child.*, 1975, 129, p.: 1229-1231.
- Lin SK, Tilley LP: Dysplasia of tricuspid valve in dog and cat. In: *Javma*, 1976, Vol 169, No 6, p.: 623-630.
- Loon G, Muylle S, Sustronck B, Deprez P, Van Loon G: Univentricular heart with atrial septal defect in a calf. In: *Vlaams diergeneeskundig Tijdschrift*, 1996, 65, 4, p.: 209-212.
- Löser H, Majewski F, Apitz J, Bierich JR: Kardiovaskuläre Fehlbildungen bei Embryofetalem Alkohol-Syndrom. In: *Zeitschrift für Kardiologie*, 1975, 2, p.: 91-98.

- Löser H, Majewski F: Type and frequency of cardiac defects in embryofetal alcohol syndrome, report of 16 cases. In: *British Heart Journ.*, 1977, 39, p.: 1374-1379.
- Mall FP: On the development of the human heart. In: *Amer. J. Anat.*, 1912, 13, p.: 249-254.
- Martin JM, Orton EC, Boon JA, Mama KR, Gaynor JS, Bright JM: Surgical correction of double-chambered right ventricle in dogs. In: *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 2002, 220, p.: 770-774.
- Meredith MA, Hutchins GM, Moore GW: Role of the left interventricular sulcus in formation of the interventricular septum and crista supraventricularis in normal human cardiogenesis. In: *Anat. Rec.*, 1979, 194, p.: 417-428.
- Moore KL, Persaud TVN, Shiota K: *Color atlas of clinical embryology*, Philadelphia, W.B. Saunders company, p.: 198-217, 2000.
- Mulvihill JJ, Klimas JT, Stokes DC, Risemberg HM: Fetal alcohol syndrome: seven new cases. In: *Am. J. Obst. and Gyn.*, 1976, 125, p.: 937-941.
- Murakami T, Hagio M, Hamana K, Nakai M: Anatomical observation on six cases of single ventricle in cattle. In: *J. Japan Vet. Med. Assoc.*, 1996, 49, 4, p.: 229-231.
- Nadas K: *Pediatric surgery*. London, Williams and Wilkins, p.: 16-38, 1998.
- Nakade T, Uchida Y, Otomo K: Three cases of bovine extreme tetralogy of Fallot. In: *J. Vet. Med. Science.*, 1993, 55, 1 p.: 161-167.
- Neufeld HN: Origin of both great vessels from the right ventricle. In: Moss AJ, Adams FH: *Heart disease in infants, children and adolescents*. Baltimore, Williams and Wilkins, 1968.
- Newell-Morris L, Sirianni JE, Shepard TH, Fantel AG, Moffett BC: Teratogenic effects of retinoic acid in pigtail monkeys (*Macaca nemestrina*). II. Craniofacial features. In: *Teratology*, 1980, 22, p.: 87-101.
- Niesen M, Froscher W: Finger- and toenail hypoplasia after carbamazepine monotherapy in late pregnancy. In: *Neuropediatrics*, 1985, 16, p.: 167-168.
- Nimmo-Wilkie JS, Feldman EC: Pulmonary vascular lesions associated with congenital heart defect in three dogs. In: *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, 1981, Vol 17, p.: 485-490.
- Noonan JA: Congenital heart disease in the fetal alcohol syndrome. In: *Am. J. Card.*, 1976, 37, p.: 160-167.
- Odgers PNB: the development of the pars membranacea septi in the human heart. In: *J. Anat.*, 1938, 72, p.: 247-253.
- O'Rahilly, R. and Müller, F.: *Developmental Stages in Human Embryos*. Carnegie Institution of Washington, Washington, D. C., 1987.

- Oswald GP, Orton EC: Patent ductus arteriosus and pulmonary hypertension in related Pembroke Welsh Corgis. In: *Javma*, 1993, Vol 202, No 5, p.: 761-764.
- Paira OM: Dois caros de a subclavia dextra como última collateral do arcus aorticus no cao In: *Rev Faculty Med. Vet, Univ. Sao Paulo*, 1948, 3, 203.
- Paira OM: A subclavia dextra como última collateral do arcus aorticus em sus scrofa domestica. In: *Rev Faculty Med. Vet, Univ. Sao Paulo*, 1954, 3, 5.
- Patten BM: *Embryology of the pig*. New York, McGraw Hill, 1948.
- Patterson DF: Canine congenital heart disease: Epidemiology and etiological hypothesis. In: *J. Small Anim. Pract.* 1971, 12, p.:263-287.
- Patterson DF, Pyle RL, Buchaman JW: Hereditary cardiovascular malformations of the dog. In: *Birth defects*, 1972, 8, p.:160-174.
- Sanchez-Quintana D, Garcia-Martinez V, Climent V, Hurle JH: Morphological changes innormal pattern of ventricular myoarchitecture in the developing human heart. In: *Anat. Rec.*, 1995, 243, p.: 483-495.
- Sadler TW: *Orvosi embryológia*, Budapest, Medicina Könyvkiadó Rt., p.: 195-242, 1999.
- Sandor GS, Smith DF: Cardiac malformations in fetal alcohol syndrome. In: *J. Pediatr.*, 1981, Vol 98, No 5, 771-773.
- Sandor S (a), Elias S: The influence of aethyl alcohol on the development of the chick embryo. In: *II. Revue Roumaine Embryologie at de Cytologie. Serie d' embryologie*, 1968, 5, p.: 51-76.
- Sandor S (b): The influence of aethyl alcohol on the development of the chick embryo. In: *II. Revue Roumaine Embryologie at de Cytologie. Serie d' embryologie*, 1968, 5, p.: 167-171.
- Shenefelt RE: Morphogenesis of malformations in hamsters caused by retinoic acid: relation to dose and stage treatment. In: *Teratology*, 1972, 5, p.: 103-118.
- Smollich A: Ursprungsvariationen der Kopf- und Schüsselbein- arterien beim Hund. In: *Anat. Anz*, 1959, 106, p.:6-11.
- Steding G, Seidl W: Contribution to the development of the heart, Part I: Normal development. In: *Thorac. Cardiovasc. Surgeon*, 1980, 28, p.: 386-409.
- Stogdale L, Nesbit JW, Holding AS, Mundy-Castle PA: Congenital left ventricular aneurysm in a dog. In: *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, 1980, Vol 16, p.:777-784.
- Streeter GL (a): Developmental horizons in human embryos: description of age group XI, 13-20 somites and age group XII, 21-29 somites. In: *Carnegie Inst. Wash. Pub.* , 1942, 541 *Contrib Embryol* 30: 211-245.

Streeter GL (b): Developmental horizons in human embryos: description of age groups XV, XVI, XVII and XVIII, being the third issue of a survey of the Carnegie Collection. In: Carnegie Inst. Wash. Pub. , 1948, 575 Contrib Embryol 32, p.: 133-204.

Szatmári V, Sótonyi P, Fenyves B, Károly V: Doppler-ultrasonographic detection of retrograde pulsatile flow in the caudal vena cava of a puppy with cor triatrium dexter, In: Veterinary record, 2000, 147, p.:68-72.

Tandler J: The development of the heart. In: Keibel F and Mall. FP: Manual of the human embryology. Philadelphia, 1912, Lippincott, p.: 534-70.

Taylor IM, Wiley MJ, Agur A: Retinoic acid-induced heart malformations in the hamster. In: Teratology, 1980, 21, p.: 193-197.

Van Mierop LHS (a), Wigleworth FW: Pathogenesis of transposition complexes II. In: Am. Journ. Card., 1963, No 8, p.:226-232.

Van Mierop LHS (b), Wigleworth FW: Pathogenesis of transposition complexes III. In: Am. Journ. Card., 1963, No 8, p.: 233-239.

Van Mierop LHS: Morphological development of the heart. In: Berne RM: Handbook of physiology. The cardiovascular system. I. The heart. Bethesda. American Physiological Society 1979, p.: 1-28.

Van Neikirk CH, Allen WR: Early embryonic development in the horse. In: J. Reprod. Fertil., 1975, 23, p.: 495-498.

Van Praagh R, Corsini I: Cor triatrium: Pathologic anatomy and a consideration of morphogenesis based on 13 postmortem cases and a study of normal development of the pulmonary vein and atrial septum in 83 human embryos. In: Am. Heart J., 1969, Vol 78, No 3, p.: 379-405.

Vetési, F.: Házinyúl-egészségtan (Diseases of Rabbits). Mezőgazdasági Kiadó, Budapest., 1980.

Wakao Y, Takahasi M, Sugamura T, Muto M, Shida T, Yasuda S, Sawa K, Kita T: A case of double outlet right ventricle of a dog with special reference to its clinical signes and haemodynamics. In: Bull. Abazu Vet. Coll., 1977, 2(1), p.: 137-143.

Wiley MJ, Cauwenbergs P, Taylor IM: Effects of retinoic acid on the development of the facial skeleton in hamsters: early changes involving cranial neural crest cells. In: Acta Anat (Basel), 1983, 116, p.: 180-192.

Willard MD, Eyster GE: Double-chambered right ventricle in two dogs. In: Javma, 1981, Vol 178, No 5, p.: 486-488.

Witham AC: double outlet right ventricle, a partial transposition complex. In: Am. Heart J., 1957, 53, p.: 928-931.

Zackai EH, Mellman WJ, Neiderer B: The fetal trimethadione syndrome. In: Pediatr. Pharmacol. Therapeutics, 1975, Vol 87, No 2, p.: 280-284.

6.1. A témából megjelent (*vagy megjelenésre hivatalosan elfogadott*) tudományos publikációk.

Balogh E., Sótonyi P.:

Anatomical approach to multiple cardiac anomaly of sheep heart: Literature review and case study.

Megjelenésre elfogadott: 2002. 09. 12.

Acta Vet Hung

Balogh E., Sótonyi P.:

Histological studies on embryonic development of the rabbit heart.

Megjelenésre elfogadott: 2002. 09. 12.

Acta. Vet Hung

Balogh E. , 2002: A szív pathológiás fejlődése kutyában I. A pitvarok fejlődési rendellenességei, Kisállatpraxis, Vol. 4., p.: 2-9

Balogh E.:

A szív pathológiás fejlődése kutyában II. A kamrák fejlődési rendellenességei

Kisállatpraxis, Vol. 5., p.: 8-19

Balogh E.:

A szív pathológiás fejlődése kutyában III.: A nagyerek fejlődési rendellenességei.

Megjelenésre elfogadott: 2002. 09.10.

Kisállatpraxis

*A témából közlés alatt álló publikációk:*

Balogh E., Sótonyi P.:

The alcohol exposure in embryonic heart in rabbits.

Acta. Vet Hung

Balogh E., Sótonyi P.:

Histological studies on embryonic development of the dog heart.

Acta. Vet Hung

Balogh E., Sótonyi P.:

multiple cardiac anomaly of dog heart: Case study.

Acta. Vet Hung

## 7. Összefoglalás

Munkám során összesen 30 anyanyúlból nyert 164 embryo anatómiai és szövettani módszerekkel történt vizsgálata alapján feltérképeztem a nyúl szívének embryonális fejlődését.

A nyúlembryokról kapott adatokat összehasonlítva egér és ember embryok adataival, összehasonlító táblázatot készítettem.

Az embryokban kiváltott a normális úttól eltérő fejlődésment alapján kísérleteimben 10 anyanyúlból nyert összesen 36 embryot vizsgáltam meg szövettani módszerekkel és így a fejlődés adott időpontjához kötöttem egyszeri, nagy dózisban adagolt alkohol által kiváltott fejlődési rendellenességeket.

Az irodalmi adatok és a nyulakon elvégzett előkísérleteimhez kapcsolódóan 5 naponként vizsgáltam 4 anyaállatból nyert 20 kutyaembryo szívének fejlődésmentét.

Megállapítottam, hogy a kutya embryok szívfejlődését és testformáját nem lehet egyszerre a nyúl embryokhoz illetve a humán embryokhoz is hasonlítani.

Fejlődéstanilag fontos anatómiai képleteket vizsgáltam 20 hús típusú sertés és 20 mangalica vágóhídi szívmintájában. A mért paraméterek egy része jelentősen különbözik a két típus esetében, összefüggésben élettani paramétereikkel. A hús típusú sertés esetében pitvari septumdefektust, az egyedek 25%-ában találtam, a mangalica esetében nem volt megfigyelhető, ami bizonyítja, hogy a mangalica ellenállóbb fajta a szívfejlődési rendellenességekkel szemben.

A megszületés után elpusztult 50 bárány, valamint koraelésekől származó 113 elhullott újszülött beagle, illetve 15 0-6 hónapos korú kutyák tetem anatómiai vizsgálata során két bárány és két 0-6 hónapos korosztályba tartozó kutya esetében találtam szívfejlődési rendellenességet.



# Summary

Veterinary practitioners tend to come across an increasing number of cardiac anomalies, the recognition of which is facilitated by the great progress that has taken place in the examination and diagnostic methods in recent years.

The objective of this research was to gain a deeper insight into the development of the canine heart, in view of the fact that the exact chronological course of that development is yet unknown. For these studies the rabbit was used as model animal.

The question arose whether the developmental stages of different species could be compared with a view to body conformation, gestational day and heart development. This directly prompted the question whether a correlation could be established on the basis of the length of gestation and embryonic life, with the help of which correlation the most intensive period of heart development could be determined and divided into stages also in other species of animals, without further experiments.

According to my hypothesis, a close parallelism can be drawn between the development of the canine and the human heart. Different species cannot be simultaneously compared with each other and with humans, as – while body conformation is comparable but still shows marked differences – major differences may exist between species in the length of embryonic life and in the most intensive periods of development of the individual organ systems as related to the entire length of gestation. At the time of birth, insessorial and autophagous animal species show substantial differences in the developmental status of their nervous system, the development of which is closely correlated with the development of the heart.

Another objective of the research was to study the pathological effects exerted on the developmental process by a single large dose of a substance known to be embryotoxic but having no special effects, when this substance was administered at a specific stage of development. I studied what pathological course of development and, consequently, what types of developmental anomalies could arise which could be diagnosed after birth, and I also studied the stages of development to which these abnormalities could be linked. To answer these questions, I performed the third rabbit experiment during which the embryos were treated with a teratogenic substance.

Namely, if the development of cardiac anomalies in dogs can be determined and linked to specific time-points, then with the help of information collected during gestation it will be possible to draw retrospective conclusions on their cause as well. The knowledge of canine data would enable us to get a closer insight into the development of human pathological entities, since dogs live together with humans and are exposed to the same effects; therefore, a close correlation can be drawn between the cardiac anomalies described in dogs and humans, as regards both their clinical manifestations and their incidence.

A further question was whether in the porcine species there exist substantial differences in the morphology of the heart between individuals of the same species but of different breed (genotype), differences which could have an impact on their life performance. I wished to determine whether a given pig breed could be genetically more resistant to developmental anomalies than other breeds. Such data could prove valuable for animal breeders in the selection of pig breeds and varieties.

In addition, studies were conducted on heart development in sheep and dogs, i.e. the two animal species exposed to the highest risk of developmental abnormalities. Description of the abnormalities found enabled us to draw conclusions on the state of gestation at which the individual was exposed to the embryotoxic effect.

## 8. Mellékletek

### 1. melléklet

9/99 H/B

### Állatkísérlet jóváhagyása iránti kérelem

1.

A kísérlet helye:	ÁOTE, Állattenyésztési- Takarmányozástani- és Laborállattudományi Tanszék Kísérleti állatháza Budapest, 1078. Rottenbiller u. 50.
kezdet:	1999. 07. 26.
várható befejezése:	1999. 08. 19.

2.

A kísérlet vezetőjének neve:	Balogh Emese dr.
szakképzettsége:	Állatorvosdoktor

3.

A kísérletben résztvevő személyek:
Bersényi András dr.
Szakáll István dr.

## 1. melléklet

4.

<b>A kísérlet célja, tudományos megalapozottsága:</b>	
A nyúl kísérleteket előkísérletnek szánjuk, ugyanis megfelelő összehasonlítási alapot szolgáltatnak, ahhoz hogy a későbbiekre tervezett kutyakísérletekben az állatlétszámot csökkenteni tudjuk.	
Célunk, hogy feltérképezzük a szív fejlődésének folyamatát az embryonális élet folyamán naponkénti bontásban nyúlban, majd kutyában és más állatfajokban, összehasonlítva az ember, patkány, csirkeembryók esetében leírtakkal.	
A normális fejlődés menet ismerete adhat alapot a fejlődési rendellenességek etiológiájának, pathogenesisének feltérképezéséhez, megértéséhez, amely most a humán embryológia terén az egyik legfontosabb terület.	
Az ember esetében jól ismert a szív fejlődésének folyamata kétnaponkénti bontásban. Míg az ember esetében az embryonális időszak kétszer hosszabb a kutyáénál, addig a nyúlé kétszer rövidebb. A két modell összehasonlítása alapján akarjuk megtudni, hogy mekkora időintervallumonként szükséges a kutya esetében az embryókat vizsgálnunk.	
A kísérletet ugyanakkor meg kell ismételnünk, hiszen biztosan nem nyerünk megfelelő számban embryót 20 nyulból, valamint a vizsgálatok eredménye befolyásolja majd, hogy köztes időpontokban szükséges-e mintát gyűjteni. Előfordulhat ugyanis hogy a fejlődés üteme annyira gyors, hogy a naponként gyűjtött minták között óriási lesz az eltérés a fejlettséget tekintve. Ez esetben sűríteni kell a mintavételt.	
A kísérletek során összegyűlt anyagból tervezzük egy összehasonlító anatómiai atlasz elkészítését.	

5.

<b>A kísérleti állatok faja:</b>	Házi nyúl
<b>fajtája:</b>	Újzélandi fehér és Kaliforniai fehér keresztezéséből származó F1 generáció
<b>mikrobiológiai státusa:</b>	Vírusos-, baktériumos-, parazitás-, gombás fertőzöttségektől tünetmentes.
<b>száma:</b>	20

1. melléklet

6.

<b>Az állatok elhelyezésének körülményei:</b>
ÁOTE, Állattenyésztési- Takarmányozástani- és Laborállattudományi Tanszék Kísérleti Állatházában, klimatizált állatszoba: 20-22 C, 75 % páratartalom
Rozsdamentes acélból készült, rácspadozatos, egyedi anyagcsereketrebben.
Takarmányozás: ad libitum gyári nyúltáp, önetető
Itatás: ad libitum, önitató

7.

<b>Az állatok sorsa a kísérlet befejezésekor:</b>
Xylazin-ketamin kombinációjával történt bódítás után euthanázia.
Amennyiben az állat a 9. napon történt vemhességvizsgálat során nem bizonyul vemhesnek a további kísérleteink céljára megtartjuk, ugyanis egy kísérlet során biztosan nem nyerünk elegendő számú embryót, a kísérletet legalább egyszer meg kell még ismételnünk.

#

<b>A kísérlet során az állatnak okozott fájdalom, szenvedés, károsodás jellemzése, indoklása; illetve ezek megelőzését, elhárítását célzó intézkedések:</b>
A kísérlet során az állatoknak fájdalmat, szenvedést okozó beavatkozást nem végzünk.
Euthanázia előtt az állatokat bódítjuk xylazin-ketamin kombinációval.

1. melléklet

9.

<b>A kísérleti terv rövid leírása (külön oldalon folytatható) :</b>
1999. 07. 26. állatszállítás
07. 26-27. ivarzásindukció PMSG-vel
07. 28. inszeminálás
07. 31- 08. 19. naponként egy állat euthanáziája embriók kinyerése céljából. Az inszeminálás utáni 9. naptól csak vemhességvizsgálat után, amennyiben biztosan vemhes végezzük el az euthanáziát.
Ezzel párhuzamosan folyik majd az embriók fixálása és vizsgálata. SEM és FM-os metszetek készítése.

Dátum: Budapest, 1999. 07. 01.

*Dr. Balogh Erika*  
.....  
.....  
A kísérlet vezetőjének  
aláírása

10.

<b>A Munkahelyi Állatkísérleti Bizottság véleménye:</b>
A kísérlet célját szakmailag megalapozottnak, végrehajtásának körülményeit állatvédelmi szempontból alapvetően megfelelőnek tartjuk. Ennek alapján a kísérlet végzéséhez hozzájárulunk.

Dátum: 1999. július 13.

*Lolypito*  
.....  
.....  
A MÁB elnöke

23/99 MAB

**Állatkísérlet jóváhagyása iránti kérelem**

1.

<b>A kísérlet helye:</b>	ÁOTE, Állattenyésztési- Takarmányozástani és Laborállattudományi Tanszék Kísérleti Állatháza Budapest, 1078. Rottenbiller u. 50.
<b>kezdete:</b>	1999. 12. 7.
<b>várható befejezése:</b>	1999. 12. 10.

2.

<b>A kísérlet vezetőjének neve:</b>	Balogh Emese dr., ÁOTE, Anatómiai és Szövetani Tanszék
<b>szakképzettsége:</b>	Állatorvosdoktor

3.

<b>A kísérletben résztvevő személyek:</b>
Bersényi András dr., ÁOTE, Állattenyésztési- Takarmányozástani és Laborállattudományi Tanszék
Szakáll István dr., ÁOTE, Állattenyésztési- Takarmányozástani és Laborállattudományi Tanszék

4.

<b>A kísérlet célja, tudományos megalapozottsága:</b>
Az előző kísérlet eredményei alapján világossá vált, hogy a nyúl embrionális élete folyamán a szív fejlődése a 8-9 napon kezdődik. A 10-12 nap között igen rapid fejlődési erélyt észleltünk, amely periódus végén gyakorlatilag egy már teljesen kész, a septációs folyamat végén levő szívet találtunk (ami a születésig gyakorlatilag alig változik).
Az eredmények ismeretében szükségesnek látjuk a szív fejlődését sűrített intervallumokban figyelni. Azonban tekintettel kell lennünk arra, hogy az egyes anyanyulakban lévő embriók, illetve esetenként az egyes (egy adott anya embriói) embriók között is a fejlődésben akár 12 órányi fáziseltolódást is leírtak a szakirodalomban, valamint, hogy egy általunk elkövetett hiba is fejlődésii rendellenességet okozhat, akár az egész kísérleti állományban.
Mindezek ismeretében úgy gondoljuk, hogy a nyúl embrionális életének 10-12. napját első lépcsőben 8 óránként szükséges vizsgálni (hogy az elkövethető hibák esélyét csökkentjük), további kísérletekben a mintavételt a közties időpontokban is el kívánjuk végezni, amennyiben ezt a kísérlet eredményei indokoltá teszik.

## 2. melléklet

5.

<b>A kísérleti állatok faja:</b>	Házi nyúl
<b>fajtája:</b>	Újzélandi fehér
<b>mikrobiológiai státusa:</b>	Vírusos-, baktériumos-, gombás-, parazitás fertőzöttségektől tünetmentes.
<b>száma:</b>	10

6.

<b>Az állatok elhelyezésének körülményei:</b>
ÁOTE, Állattenyésztési- Takarmányozástani és Laborállattudományi Tanszék Kísérleti Állatházában, klimatizált állatszoba: 20-22 C, 75% páratartalom.
Rozsdamentes acélból készült, rácspadozatos, egyedi anyagcsereketrecekben.
Takarmányozás: ad libitum gyári nyúltáp, önetető
Itatás: ad libitum, önitató

7.

<b>Az állatok sorsa a kísérlet befejezésekor:</b>
A 9 napos vemhesen érkező nyulak közül, a 10. naptól 8 óránként egy egyedet vizsgálunk. Xylazin- ketamin kombinációjával történt bódítás után euthanázia.

#

<b>A kísérlet során az állatnak okozott fájdalom, szenvedés, károsodás jellemzése, indoklása; illetve ezek megelőzését, elhárítását célzó intézkedések:</b>
A kísérlet során az állatnak fájdalmat, szenvedést okozó beavatkozást nem végzünk.
Euthanázia előtt az állatokat bódítjuk xylazin-ketamin kombinációval.

2. melléklet

9.

<b>A kísérleti terv rövid leírása (külön oldalon folytatható):</b>
1999.12. állatszállítás
1999.12. 8 óránként egy anyanyúl euthanáziája embryók kinyerése céljából. Ezzel párhuzamosan folyik majd az embryók fixálása és vizsgálata szövettani módszerekkel.

**Dátum:** Budapest, 1999. 11. 12.

*Balogh László*  
.....  
**A kísérlet vezetőjének aláírása**

10.

<b>A Munkahelyi Állatkísérleti Bizottság véleménye:</b>
A KÍSÉRLET ELVÉGZÉSÉNEK HORTHÁZÁRULUNK.

**Dátum:** 1999. 12. 09.

*László Pál*  
.....  
**A MÁB elnöke**



36/B/2000

## Állatkísérlet jóváhagyása iránti kérelem

1.

<b>A kísérlet helye:</b>	SZIE Állatorvostudományi Kar Állattenyésztési, Takarmányozási és Laborállat-tudományi Tanszék Állatháza, 1078, Budapest, Rottenbiller u. 50
<b>kezdete:</b>	2000. aug. 21.
<b>várható befejezése:</b>	2000. aug. 25.

2.

<b>A kísérlet vezetőjének neve:</b>	Balogh Emese dr., SZIE Állatorvostudományi Kar, Anatómiai és Szövetteni Tanszék
<b>szakképzettsége:</b>	Állatorvosdoktor

3.

<b>A kísérletben résztvevő személyek:</b>
Szakáll István dr., SZIE Állatorvostudományi Kar Állattenyésztési, Takarmányozási és Laborállat-tudományi Tanszék
Bersényi András dr., SZIE Állatorvostudományi Kar Állattenyésztési, Takarmányozási és Laborállat-tudományi Tanszék

4.

<b>A kísérlet célja, tudományos megalapozottsága:</b>
A nyúl normális szívfejlődését vizsgáltuk az előző kísérleteink alatt. Az eredmények kiértékelése azt mutatja, hogy a 8 óránkénti mintavétel elegendő volt. Ezen kísérletünk során a pathológiás fejlődés megfigyelése a cél. A kísérlet során azt figyeljük, hogy az anyanyulnak a vemhessége adott időpontjában egyszeri nagy dózisban adagolt alkohol az embrióban milyen a normálistól eltérő útra tereli a szív fejlődését. Az irodalmi adatok azt mutatják, hogy az egyszeri nagy dózisban adagolt alkohol okozza a legtöbb és a legkevésbé specifikus fejlődési rendellenességeket az embriókban.

5.

<b>A kísérleti állatok faja:</b>	Házinyúl
<b>fajtája:</b>	Kaliforniai

### 3. melléklet

<b>mikrobiológiai státusa:</b>	Gombás-, parazitás- és egyéb fertőző betegségektől mentes
<b>száma:</b>	11

#### 6.

<b>Az állatok elhelyezésének körülményei:</b>
Temperált állatszoba
Egyedi ketrecekben
Ad libitum etetés, itatás

#### 7.

<b>Az állatok sorsa a kísérlet befejezésekor:</b>
Nembutállal történő kábítás után extermináció.
Majd az embriók kinyerése.

#### #

<b>A kísérlet során az állatnak okozott fájdalom, szenvedés, károsodás jellemzése, indoklása; illetve ezek megelőzését, elhárítását célzó intézkedések:</b>
A kísérlet során infúzió útján adagoljuk az alkoholt (5%-os etilakohol), ehhez a középső fülénát kanuláljuk, a gyakorlatban ez azt jelenti, hogy egy szokásos vérvétellel egyenértékű stresszt és fájdalmat okozunk az állatnak. Bódítani tehát nem szükséges, és nem is lehet, mivel az alkohol fejlődési rendellenességet okozó hatását használjuk ki a kísérletben, ezért más gyógyszerek, vegyszerek hatásától óvni kell az állatokat.
A kísérlet végén közvetlenül az extermináció előtt már bódítjuk az állatot.

3. melléklet

9.

<b>A kísérleti terv rövid leírása (külön oldalon folytatható):</b>
2000. aug. 21.: állatszállítás. Az állatok 8 napos vemhesen érkeznek.
A vemhesség 9. napjának 20. órájában 3 ml 5%-os etilalkohol iv, majd ezt 8 óránként megismételjük egy-egy másik anyanyúllal. 4 órával az alkohol iv. beadása után extermináljuk az állatokat és mintát veszünk. Így az első mintavétel a vemhesség 10. napjának 0-ik órájára esik, a többi pedig 8 óránként követi majd. A mintákat szövettani feldolgozásuk során a normális fejlődésmentet már feltárt kísérlet mintáival hasonlítjuk össze.

**Dátum:** Budapest, 2000. Július 6.

*B. Balogh Erika*  
.....  
**A kísérlet vezetőjének aláírása**

10.

<b>A Munkahelyi Állatkísérleti Bizottság véleménye:</b>
A Bizottság a kísérlet elvégzéséhez hozzájárul.

**Dátum:** 2000. szeptember 18.

*Laurits*  
.....  
**A MÁB elnöke**

#### 4. melléklet

Ügyiratsz: 1023 - 31 KCI	PEST MEGYEI ÁLLATEGÉSZSÉGÜGYI ÉS ÉLELMISZER ELLENŐRZŐ ÁLLOMÁS Gödöllő, Kottán S. u. 1. Tel.: 06/28/420-611 Fax: 06/28/410-044	Tárgy: állatkísérletek végzésének engedélyezése
Előadó: dr. Keleméri Gábor	Címzett: IVAX Gyógyszerkutató Intézet Kft.  dr. Simay Antal igazgató 1054 Budapest Berlini u. 47-49.	Hívsz.: 89-463-01
Gödöllő, 2002-02-08		Érkezett: MÁRC 20 iktatószám: 89-1740-02 Ügyintéző: dr. Kóvács J.

### HATÁROZAT

A fenti hivatkozási számon az IVAX Gyógyszerkutató Intézet Kft. hivatalomhoz intézett kérelmében kérte Dunakeszi telephelyén (2120 Dunakeszi, Réti pálya) állatkísérletek végzésének engedélyezését.

A betérjesztett ügyiratok, a helyszíni szemle és az Állatvédelmi Tanácsadó Testület Állatkísérleti Tudományos Tanácsa 2002. január 11-én kelt kedvező véleménye alapján a beagle kutyák felhasználásával tervezett kísérletek végzésére az

### engedélyt megadom

az alábbi feltételekkel:

- A telephely címe: GYKI Dunakeszi telepe, 2120 Dunakeszi, Réti pálya
- Tevékenységi kör: tudományos kutatás, oktatás és gyakorlati képzés céljából szaporodásbiológiai kutatás, továbbá betegségek, krónos egészségi állapotok, rendellenességek megelőzése, felismerése és gyógyítása, ideértve a gyógyszerek, vegyi anyagok és más termékek termelését, minősítését, hatásosságának, illetve ártalmatlanságának vizsgálatát.
- A kísérletbe vont állatok: beagle kutya
- A kísérleti állatok tenyésztése és tartása során be kell tartani a 41/1997 (V. 28.) FM rendelet vonatkozó előírásait, valamint a 36/1999 (IV. 2.) FVM-KöM-GM együttes rendeletben foglaltakat.
- Az állatok szállítása hatósági állatorvosi igazolással a 41/1997 (V. 28.) FM rendelet, a 46/1999 (V. 19.) FVM rendelet, valamint a 13/1999 (IV. 28.) KHVM-FVM együttes rendelet előírásai szerint történhet.
- Az előírt nyilvántartások meglétét, naprakész vezetését, az állatok tartására vonatkozó előírások megtartását ellenőrizni fogom.
- A 36/1999 (IV. 2.) FVM-KöM-GM rendelet mellékletében szereplő adatokban bekövetkezett változást hivatalomnak jelenteni kötelees.
- A telepet nyilvántartásba vettem a 403-2/99 iktatási számon.
- Az engedély 5 évre szól, azaz 2007. 02. 08-ig.

Jelen határozatom ellen a kézhezvételtől számított 15 napon belül az FVM Állategészségügyi és Élelmiszer-ellenőrzési Főosztályhoz címzett (1055 Budapest, Kossuth L. tér 11.), de hivatalomhoz benyújtott, 3000 Ft illetékbélyeggel ellátott fellebbezéssel élhet.

### INDOKOLÁS

Így határoztam, mert a kérelmező az állatok védelméről és kíméletéről szóló 1998. évi XXVIII. tv. 30., 31., 32. és 33. §-ában foglaltak szerint járt el. A tv.-ben és a 36/1999 (IV. 2.) FVM-KöM-GM együttes rendeletben előírt feltételeket megteremtette.

Határozatomat az 1998. évi XXVIII.számú tv. alapján kiadott 36/1999 (IV. 2.) FVM-KöM-GM együttes rendelet 2. § (1) bekezdésében foglalt felhatalmazás alapján adtam ki.

A fellebbezés lehetőségét a többször módosított 1957. évi IV. tv. 62. § (1) és (2) bekezdése, míg az illeték mértékét a többször módosított 1990. évi XCII. Tv. 29. § (2) bekezdése határozta meg.



dr. Szieberth István  
megyei igazgató főállatorvos



### MUNKAHELYI ÁLLATKÍSÉRLETI BIZOTTSÁG (MÁB) JÓVÁHAGYÁSA

A Gyógyszerkutató Intézet Kft. Dunakeszi telepén folytatott kísérleti tevékenységeket a Magyar Állatvédelmi Törvény értelmében a felettes hatóságnak engedélyeztetésre bejelentettük.

A hozzánk benyújtott adatok alapján az **alábbiakban felsorolt kísérleti módszereket** az 1998. ÉVI XXVIII. TÖRVÉNY AZ ÁLLATOK VÉDELMÉRŐL ÉS KÍMÉLETÉRŐL, ill. a 243/1998. (XII.31.) KORM. R. AZ ÁLLATKÍSÉRLETEK VÉGZÉSÉRŐL értelmében a Gyógyszerkutató Intézet Kft. Munkahelyi Állatkísérleti Bizottsága jóváhagyja.

**A szív és keringési rendszer fejlődésének vizsgálata a fogamzástól  
Mesterséges termékenyítés**

Budapesti, 2001. szeptember 7.

  
Dr. Mészáros János  
MÁB elnök

## 9. Köszönetnyilvánítás

Őszinte köszönetemet fejezem ki Dr. Sótonyi Péter Professor Úrnak, aki nemcsak disszertációm elkészítésében volt témavezetőm, hanem tágabb értelemben az egész eddigi tanszéki munkásságomat meghatározta. Biztos és megnyugtató háttérrel jelentett, hogy ajtaja mindig nyitva állt előttem. Szakmai tanácsain túl állandó biztatással és türelemmel volt segítségemre.

Köszönettel tartozom Dr. Hajós Ferenc Professor Úrnak, aki munkámhoz helyet biztosított és értékes észrevételeivel volt segítségemre.

Köszönöm az Anatómiai Tanszék valamennyi munkatársának a munkámhoz nyújtott segítséget, személy szerint is Gombár Gabriellának a szövettani metszetek elkészítését.

Külön köszönettel tartozom Dr. Vetési Ferenc Professor Úrnak, aki lehetővé tette a digitális képek készítését és értékes szakmai és baráti tanácsaival járult hozzá dolgozatom befejezéséhez.

A SEM-os blokkok és képek készítéséért Kórbonctani Tanszékről Dr. Dobos Kovács Mihály adjunktus Úrnak és Sümeginé Szilágyi Beatrixnak tartozok köszönettel.

Köszönet illeti az Állattenyésztési, Takarmányozástani és Laborállattudományi Intézet dolgozóit, elsősorban a nyúl-kísérletekben nyújtott közreműködésükért Dr. Bersényi András és Dr. Szakáll Istvánt.

A Gyógyszerkutató Intézetből Dr. Kiss Évának és Dr. Novák Istvánnak köszönöm, hogy lehetőséget biztosítottak a kutyakísérlet elvégzéséhez.

A Kaposvári Egyetem CT Diagnosztikai Intézetéből Dr. Petrási Zsoltnak mondok köszönetet a sertésszíveken végzett vizsgálatokért.

Végül hálával és köszönettel tartozom szüleimnek, akik kutató munkámhoz nyugalmat és harmonikus háttérrel biztosítottak.