

A szív érintettségének vizsgálata szisztémás szklerózisban

PhD tézis

dr. Költő Gyöngyvér

Témavezető: DR. KOMÓCSI ANDRÁS, DSc

Programvezető: Prof. Dr. Czirják László, DSc

Pécsi Tudományegyetem

2014

BEVEZETÉS

A szisztémás szklerózis (szkleroderma, SSc) a szisztémás autoimmun kórképek közé tartozó kötőszöveti betegség. Az elmúlt évtizedekben jelentős klinikai és alapkutatások sokasága ellenére a kórkép etiológiája tisztázatlan maradt. Patogenezisének három fő lépését különítjük el; a *vaszkuláris eltéréseket*, az *immunrendszer* kóros reakcióját, valamint a *fibrózis* kialakulását. A tartósan fennálló autoimmun gyulladás szövet- és szervkárosodást, következményes krónikus funkcionális rendellenességet, végeredményben irreverzibilis károsodást okoz az érintett szervekben.

Az alapbetegség kezelésére nem áll rendelkezésünkre oki terápia. A betegek kezelésének célja az életminőség megtartása, a mortalitás javítása a három patogenetikai tényező befolyásolása által. A kezelés elsősorban a gyulladós folyamat csökkentésére vagy megállítására, és a különböző szervek jó funkcionális állapotának megőrzésére irányul.

Az SSc diagnózisának felállítása és terápiájának megválasztása összetett feladat a sokszervi érintettség és a krónikus, vagy gyakran súlyos lefolyás miatt. A bőrön kívül a betegség érintheti az egyes belső szerveket, leggyakrabban a gasztrointesztinális traktust, a tüdőket, a veséket és a szívet. A kardiális érintettség a tüdőérintettség mellett vezető halálokként szerepel.

Célunk a szisztémás szklerózisos betegek kardiális érintettségének pontosabb karakterizálása, mortalitási tényezőinek feltárása, valamint a legfontosabb kockázati és prognosztikai tényezőinek meghatározása mellett a gondozásban jól alkalmazható peptidek vizsgálata volt.

CÉLKITŰZÉSEK

A szisztémás szklerózis kardiális érintettségének, súlyosságának és a túlélést befolyásoló paramétereknek megítélése a klinikai kép globális felmérése, az elérhető laboratóriumi és vizsgálati eredmények együttes értékelésével lehetséges. A tervezett hosszú távú követéses vizsgálatokkal az alábbi célkitűzéseink voltak:

1. A koronária betegség, a mikrovaszkuláris diszfunkció és a pulmonális hipertónia együttes fennállása befolyásolja a túlélést és a klinikai lefolyást SSc-ben. Mivel a szívérintettség ilyen irányú megközelítésével annak gyakoriságát megadó hosszú távú vizsgálati adat nem állt rendelkezésre, egyik fő célkitűzésünk volt a különböző kardiális manifesztációk túlélésre gyakorolt hatásának tanulmányozása.

2. A nátriuretikus peptid szintek meghatározása széles körben elterjedt a klinikai gyakorlatban és a klinikai vizsgálatokban egyaránt a szívérintettség súlyosságának megítélésében. A klinikai tünetekkel járó szívérintettség kapcsolatát tanulmányoztuk a keringő N-terminális A- és B-típusú nátriuretikus peptid szintekkel. Továbbá célkitűzésünk volt prospektív tanulmány keretén belül beválogatott nagyszámú SSc-s beteganyagban a betegek követésével a nátriuretikus peptid szintek prognosztikus értékének elemzése az eseménymentes túlélés vonatkozásában.
3. Tanulmányoztuk a bal kamrai diasztolés diszfunkció prognosztikai szerepét SSc-ben a kardiovaszkuláris mortalitás tekintetében, valamint elemeztük a diasztolés diszfunkció romlását jelző echokardiográfiás paraméterek hosszú távú alakulását.

MÓDSZEREK

Beteganyag, módszerek

Követéses vizsgálataink közös beválasztási, és kizárási kritériumai

A szisztémás szklerózis diagnózisának megállapítása a nemzetközileg elfogadott kritériumrendszer szerint történt. Az invazív vizsgálatokból kizárásra kerültek azok, akiknél jelentősen csökkent bal kamrai ejekciós frakciót (<30%) vagy súlyos billentyűbetegséget észleltünk. Szintén nem végeztünk további vizsgálatot azoknál, akiknél súlyos tüdőfibrózis (FVC <50%) igazolódott.

A résztvevő betegek egy alap fizikális vizsgálatot, EKG-t, echokardiográfiát és 6 perces járatesztet magába foglaló kardiológiai szakvizsgálaton estek át. A tüdő érintettsége mellkasröntgen, légzésfunkciós vizsgálat és intersticiális tüdőbetegség gyanúja alapján kiválasztott betegek esetén, nagyfelbontású tüdő CT (HRCT) vizsgálatot került megállapításra. A vizsgálatba való bevonáskor rögzítettük a Raynaud-jelenség kezdetének idejét, azonban az SSc fennállásának időtartamát az első SSc-hez köthető nem Raynaud-jelenség megjelenésétől vettük figyelembe.

- Szívkatéteres vizsgálatot a klinikum és a vizsgálati leletek alapján pulmonális hipertónia („**feltételezett PAH**” csoport) és koronária betegség („**feltételezett ISZB**” csoport) gyanúja esetén végeztünk.
 - A „**feltételezett PAH**” csoportba kerülés kritériuma a trikuszipidális billentyűn mért regurgitáció sebessége >3m/s, vagy 2.5-3m/s érték és egyéb okkal nem magyarázható nehézlégzés jelenléte; echokardiográfiával igazolt jobb kamrai

hipertrófia, dilatáció vagy D jel, vagy terhelésre jelentkező diszpnoe és légzésfunkciós vizsgálaton észlelt CO diffúziós kapacitás (DLCO) diszproporcionális csökkenése volt. (FVC/DLCO > 1.8).

- A **„feltételezett ISZB” csoportba** azok a betegek kerültek, akik a fizikai terhelhetőségük csökkenéséről, fizikai terhelésre jelentkező mellkasi fájdalom vagy légszomj jelentkezéséről számoltak be, terhelhetőségük mértéke megfelelt a NYHA II.-III. kategóriának, vagy 6 perces járateszt alatt teljesített távolság <380m volt és nem álltak fenn a **„feltételezett PAH” csoportba** sorolás feltételei.

A szívkatéterezés során mind a **„feltételezett PAH” csoportba** mind a **„feltételezett ISZB” csoportba** tartozóknál jobb szívfél katéterezést és intrakoronáriás nyomásméréssel kiegészített koronária angiográfiát végeztünk.

A három vizsgálat speciális szempontjai a betegek beválasztásakor

- A. A kardiális érintettség mortalitásra gyakorolt hatásának elemzéséhez a vizsgált betegpopulációt 2006 januárjától 120 konszekutív SSc miatt gondozott beteg képezte, a fentiekben részletezett beválasztási és kizárási kritériumok alapján.
- B. A nátriuretikus peptidok prognosztikus értékének vizsgálatakor 2007 januárjától novemberig egymás után az éves kardiológiai ellenőrző vizsgálaton megjelent SSc-s betegeket vontuk be prospektív módon. A további vizsgálatokból kizárásra kerültek azok, akiknél a nátriuretikus peptid szintet köztudottan befolyásoló tényezőt, jelentősen csökkent bal kamrai ejekciós frakciót (<30%), súlyos veseérintettséget (kreatinin >150 μ mol/l), vagy súlyos billentyűbetegséget észleltünk. A betegeket 5 éven keresztül, évenként hívtuk vissza kardiológiai kontroll vizsgálatra.
- C. A diasztolés diszfunkció prognosztikai szerepének vizsgálatakor a protokoll szerinti éves kardiológiai szakvizsgálaton megjelent SSc-s betegeket vontunk be 2006-ban 3 hónapon keresztül. Nem végeztünk további vizsgálatot súlyosan csökkent bal kamra funkció (EF <30%), súlyosan csökkent jobb kamrai szisztolés funkció (trikuszipidális anuláris S <9 cm/s, pitvarfibrilláció, súlyos billentyűbetegség esetén, továbbá műbillentyű beültetést követően. Kontrollcsoportunk 23 egészséges önkéntesből (átlag életkoruk 53 \pm 10 év, 17 nő) állt.

Követés

A bevonást követően 5 éven keresztül klinikai tünetek hiányában is elvégeztük az előző fejezetben részletezett vizsgálatokat. Amennyiben a beteg nem tudott részt venni a vizsgálaton, telefonon tartottuk vele a kapcsolatot, és a gondozó immunológus szakorvossal is konzultáltunk. A halál okát reumatológusokból és kardiológusokból álló bizottság állapította meg. Kardiiovaszkuláris halálozást állapítottunk meg, ha halálként miokardiális infarktus, hirtelen szívhalál vagy szívelégtelenség igazolódott. Abban az esetben, ha a halál pontos időpontja nem volt ismert, a túlélést a legutolsó kardiológiai, vagy immunológiai kontroll vizsgálaton történt megjelenésig, illetve a kórházi számítógépes rendszerben fellelhető utolsó dokumentációig vettük figyelembe.

Vizsgálati végpontok

- A. A kardiális érintettség egyes komponenseinek hosszú távú követése során vizsgáltuk a kardiiovaszkuláris eseménymentes túlélést, a kardiiovaszkuláris betegség okozta halálozást a pulmonális hipertónia, a koronária beteg, a mikrovaszkuláris diszfunkció csoportokban, illetve a teljes beteg populációban. Emellett vizsgáltuk a szisztémás szklerózisos betegek kardiiovaszkuláris eseménymentes túlélését a katéterezés során igazolt eltérések számának függvényében (egy, két, vagy három érbetegség egyidejű fennállása) a teljes kohort túlélési adataihoz képest.
- B. A nátriuretikus peptidek prognosztikus értékének vizsgálata során az eseménymentes túlélést vizsgáltuk. Elkülönítő ismérvek tekintettük a követési idő alatt kialakult szimptomás szívérintettség, mint a pulmonális hipertónia, bal kamra szisztolés diszfunkció kialakulását (<50% ejekciós frakció), és a nem halálos kimenetelű szívinfarktus vagy koronária revaszkularizáció (MACE-Major Adverse Cardiac Events) bekövetkezését. Meghatározó fő végpontnak tekintettük az előzőleg említett események és a halálozás összességét.
- C. A diasztolés diszfunkció prognosztikai vizsgálatakor a diasztolés funkciót jelző paraméterek (LVM index, bal pitvari térfogat és a laterális E' értékek) és a kardiiovaszkuláris halálozás összefüggését kerestük.

Echokardiográfia

Általános echokardiográfiai protokoll

A kardiális érintettség mortalitásra gyakorolt hatásának vizsgálatok, és a nátriuretikus peptidok prognosztikai szerepének vizsgálatok rutin echokardiográfiai vizsgálatot végeztünk.

A vizsgálatok Aloka ProSound 5500 (Aloka Co. Ltd, Tokyo, Japan) szívvultrahang készüléssel történtek. Standard 2D és M-mód echokardiográfiai vizsgálat során üregméreteket mértünk, Simpson módszerrel határoztuk meg az ejekciós frakciót. Pulzatis Dopplerrel a mitrális billentyű vitorláinak csúcsánál mértük meg a transzmitrális áramlás paramétereit: a koradiasztoles (E), a késődiasztolés (A) sebességet, majd kiszámoltuk az E/A arányt. A becsült pulmonális szisztolés nyomást a folyamatos hullámú spektrális Dopplerrel mért csúcs trikuszipidális regurgitációs sebesség értékéből a módosított Bernoulli egyenlet alapján határoztuk meg.

A diasztolés funkció vizsgálata

A diasztolés diszfunkció prognózisának felmérésekor speciális szempontokat vettünk figyelembe. Az echokardiográfiai vizsgálatot beválogatáskor és az öt éves követéses kontroll vizsgálatot azonos ultrahang készüléssel, ugyanaz a vizsgáló végezte. M-mód echokardiográfiával mértük a bal kamra végszisztolés és végdiasztolés átmérőit (*LVIDd*), valamint diasztolében a septum (*SWTd*) és a hátsó fal (*PWTD*) vastagságát. A bal kamrai izomtömeget (LVM) a Devereux formula segítségével számítottuk. Az LVM testfelszínre korrigált értéke a bal kamrai izomtömeg index. (LVMI) A mitrális beáramlási görbe hagyományos paramétereit (E, A, E/A) mellett pulzatis szöveti Doppler (TDI) segítségével megmértük a laterális anuláris csúcs szisztolés (S) kora diasztolés (E') longitudinális sebességeket. Három mérés eredményét átlagoltuk. Kiszámítottuk az E/E' arányt. A maximális bal pitvari volument csúcsi négyüregi és kétüregi nézetből Simpson módszerrel határoztuk meg a mitrális billentyű nyitása előtti pillanatban, - a pitvari fülcse és a pulmonális vénák kihagyásával - majd a kapott értéket testfelszínre (BSA) normalizáltuk (bal pitvari térfogat index; LA térfogat index).

Nátriuretikus peptid szintek meghatározása

A nátriuretikus peptid szinteket perifériás vénás vérmintákból határoztuk meg. A vérvétel az echokardiográfiás vizsgálattal egyidőben történt. A nátriuretikus peptidek N-terminális fragment szintjének a meghatározására a finnországi Oului Egyetem Farmakológiai és Toxikológiai Intézetének laboratóriumában került sor. A plazma frakciót lefagyasztottuk és $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on tároltuk a kiértékelésig. A minták NT- proANP és NT-proBNP szintjének meghatározása radioimmunoassay (RIA) eljárással történt. Az eljárás során specifikus antiszérumokat (NT-proANP46-79 és NT-proBNP10-29 ellenes antiszérumok) használtunk. (43) A tesztek érzékenységének alsó határa (detekciós limit) 60 pmol/l ill. 40 pmol/l volt.

Statisztikai vizsgálatok

Az analíziseket SPSS szoftverrel végeztük. A csoportok közti összehasonlításhoz a változók jellege alapján választott t-tesztet, χ^2 -tesztet, illetve Fisher exact tesztet használtunk. A normálistól eltérő eloszlású változók esetén Mann-Whitney tesztet használtunk a csoportok közötti összehasonlításhoz. Az eseménymentes túlélést és a teljes túlélést Kaplan-Meier módszerrel határoztuk meg. A Kaplan-Meier görbén túlélési valószínűségeket a követési idő – esetünkben 5 év - függvényében ábrázoltuk. Több csoportra jellemző túlélési idők összehasonlítását ún. log rang-próbával („log rank-test”) végeztük. Az egyes, kettős, vagy hármas kombinációban igazolt szívbetegségeket log rank test for trend analízissel végeztük. A szignifikancia-szintet $p < 0.05$ értékkel definiáltuk. A nátriuretikus peptid szintek és a diasztolés diszfunkciót jelző echokardiográfiás paraméterek prediktív értékét, és az optimális diagnosztikus küszöbérték (cutoff point) meghatározását ROC (Receiver Operating Characteristics Curve) görbe analízissel végeztük.

EREDMÉNYEK

A kardiális érintettség mortalitásra gyakorolt hatása

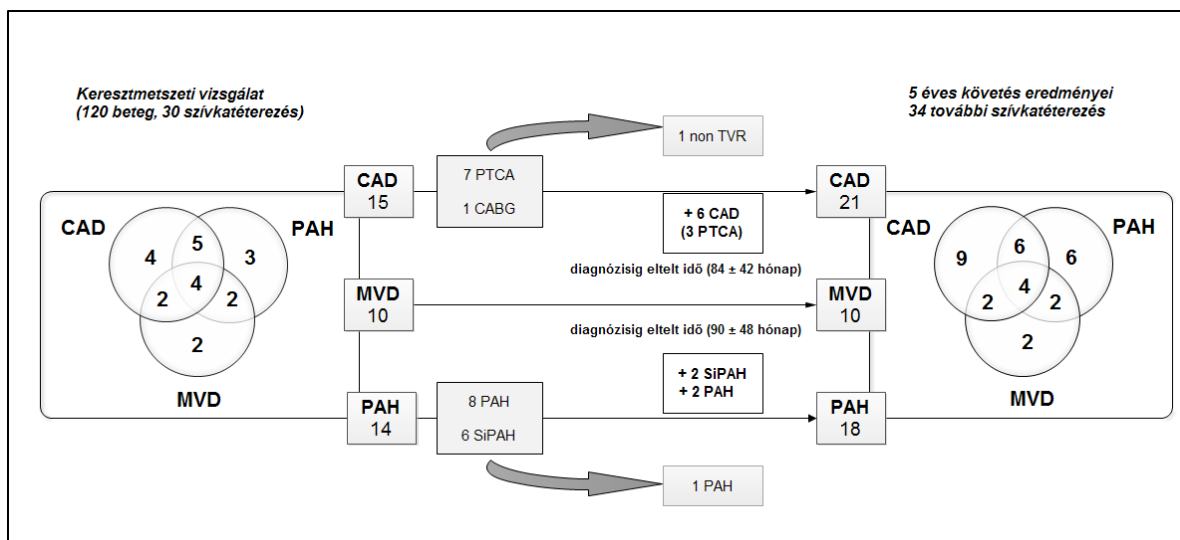
A vizsgálatban 120 beteg vett részt, a kezdeti keresztmetszeti vizsgálatban 30 szívkatéterezés történt. A betegeket 52.7 ± 15.5 hónapig követtük. A betegek 5 éves követése során 23 halálesetet regisztráltunk. A betegek elsődleges halálokaként három esetben malignitás, ugyancsak három esetben pulmonális érintettséghez kapcsolódó infekció, egy-egy esetben intracerebrális vérzés, súlyos malabszorpció és baleset szerepelt.

Kardiovaszkuláris halálozás 14 esetben igazolódott; két esetben malignus aritmia, egy esetben miokardiális infarktus, és 11 esetben szisztolés szívelégtelenség vezetett a halálhoz.

A követési idő alatt 34 további szívkatéterezést végeztünk. Össességében a betegek 30%-a esett át invazív vizsgálaton, szükség esetén invazív beavatkozáson. A keresztmetszeti vizsgálatokban 15 betegnél észleltünk koronária léziókat, közülük 8 esetben végeztünk revaszkularizációs beavatkozást. Egy esetben koronária bypass műtét, 7 esetben PCI történt stent implantációval.

A követési idő alatt egy betegnél alakult ki resztenózis. A fennmaradó, eddig koszorúér betegség irányában nem vizsgált páciensek közül 6 esetben igazoltunk koronária betegséget, melyek közül 3 esetben intervencióra is szükség volt. A követési idő alatt nem rögzítettünk újabb MVD diagnózist **(1. ábra)**.

A keresztmetszeti vizsgálatban a "velencei" kritérium alapján igazolt 14 PAH-os beteg közül 8 esetben emelkedett nyugalmi átlagnyomást mértünk, hat esetben terhelésre alakult ki kóros pulmonális nyomás. A követési idő alatt az említett hatból egy esetben a terhelésre jelentkező pulmonális hipertónia nyugalomban is mérhetővé vált. További két betegnél állapítottunk meg nyugalmi PAH-ot, míg két esetben terhelés indukálta PAH igazolódott. Az idő közben módosult Dana Point klasszifikáció alapelveit figyelembe véve a kezdeti keresztmetszeti 30 katéterezésem átesett betegből 8 került a PAH-os, 11 a határérték PAH-os, és 11 beteg a normális pulmonális nyomással bíró betegcsoportok közé. A követési idő alatt két új esetben igazoltunk PAH-ot, és ugyancsak két betegnél mértünk határértékben emelkedett nyugalmi pulmonális nyomást. Egyik határérték PAH-os beteg pulmonális nyomása progrediált, nyugalmi pulmonális nyomása 25 Hgmm fölé emelkedett **(1. ábra)**.

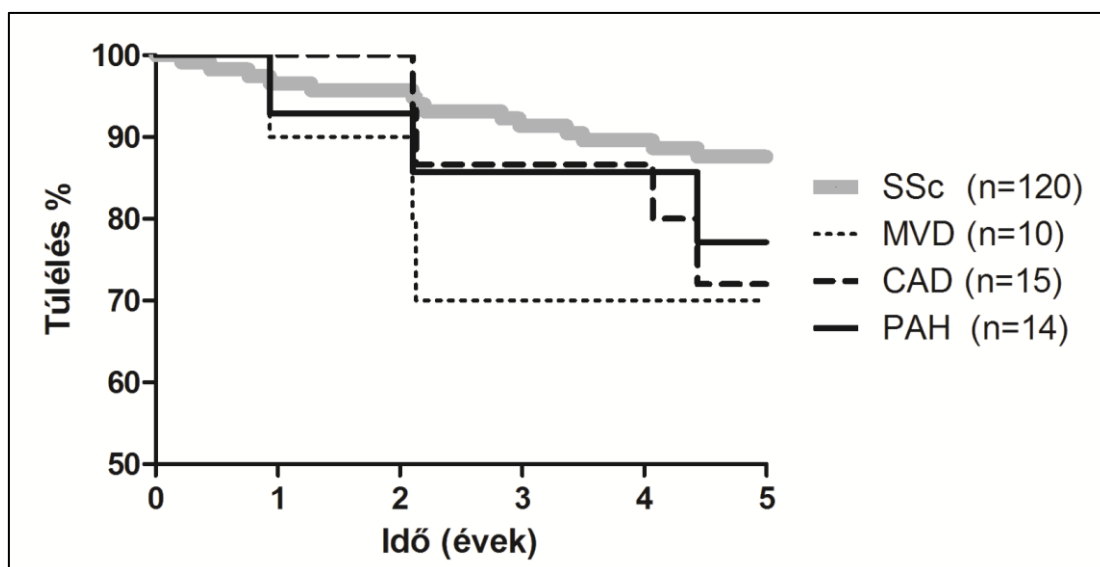


1. ábra 120 SSc-s beteg kardiális érintettségének változását szemléltető folyamatábra 5 éves követési idő alatt.

Jelentős átfedéseket tapasztaltunk a pulmonális keringésben valamint a mikro- és makrovaszkuláris koronária keringésben észlelt eltérések közt.

Rövidítések: CAD (coronary artery disease): koszorúér betegség, MVD: mikrovaszkuláris diszfunkció, PAH: pulmonális artériás hipertónia, PTCA (percutaneous transluminal coronary angioplasty): perkután transluminális koronária angioplasztika, CABG (coronary artery bypass grafting): koronária-bypass műtét, SIPAH (Stress-Induced Pulmonary Arterial Hypertension): terhelés indukálta pulmonális hipertónia, non TVR(non target vessel revascularization): stenosis miatt szükségessé vált revaszkularizáció.

A Kaplan-Meier analízissel megállapított 5 éves eseménymentes túlélés az SSc-s betegcsoportban $80.5 \pm 3.7\%$, míg a 30 szívkátérezésen átesett betegnél $83.1 \pm 6.9\%$ volt ($p = 0.635$). A kardiovaszkuláris halálozás kumulatív gyakorisága a fenti két csoportban 12.4% és 16.9% volt ($p=0.42$). (2. ábra)

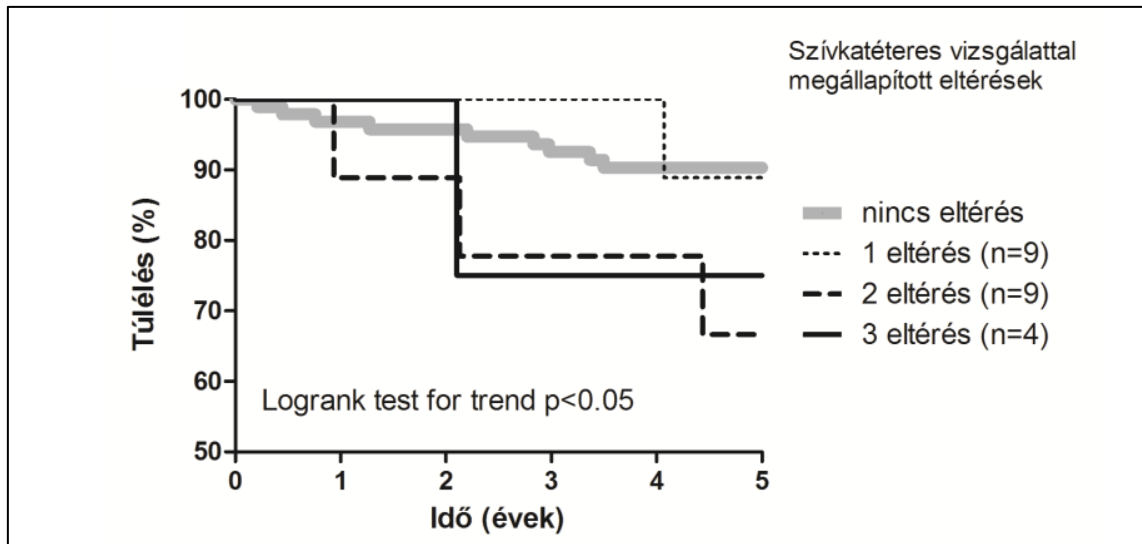


2. ábra A szívkátérezés vizsgálatra került 30 SSc-s beteg túlélési adatai a vizsgálat eredménye szerinti csoportosításban.

A koszorúér betegség és a magasabb kardiovaszkuláris mortalitás között megfigyelhető trend mikrovaszkuláris diszfunkció esetén szignifikáns szintet ért el. (26,7% versus 9,5%, $p=0,077$ és 30% versus 10,1%, $p<0,05$). A koszorúér betegekénél rosszabb túlélést igazoltunk azon betegekhez képest, akiknél koronária betegséget nem fedeztünk fel a követési idő alatt (Túlélési ráta: 73,3% versus 81,9%, $p=0,501$ és 70% versus 81,7%, $p=0,316$).

A PAH-os betegek túlélése ugyan számszerűleg kisebb, mint a nem PAH-os betegeké, de nem éri el a statisztikai szignifikancia határát, függetlenül attól, melyik PAH beosztást vesszük figyelembe. A "velencei" kritérium alapján 78,6% versus 81,1%, $p=0,844$ az öszsmortalitás, 21,4% versus 10,4%, $p=0,261$ kardiális halálozás tekintetében, Dana Point definícióit alapjául véve pedig 75% versus 81,3%, $p=0,91$ és 25% versus 10,7%, $p=0,40$.

A kardiális betegségek együttes, kombinált fennállását a teljes betegcsoportban vizsgáltuk. Annál nagyobb halálozást mutattunk ki, minél több érbetegséget (koronária atheroszklerózist, pulmonális artériás hipertóniát, vagy mikrovaszkuláris diszfunkciót) igazoltunk. A kardiovaszkuláris események gyakorisága 5 év alatt 11,1%, 33,3%, 25,0% volt annak függvényében, hogy egy, kettő, vagy három eltérést igazoltunk. **(3. ábra)**



3. ábra A szisztémás sclerosisos betegek túlélése a katéterezés során igazolt eltérések számának függvényében, a teljes kohort túlélési adataihoz (szürke, SSc) képest.

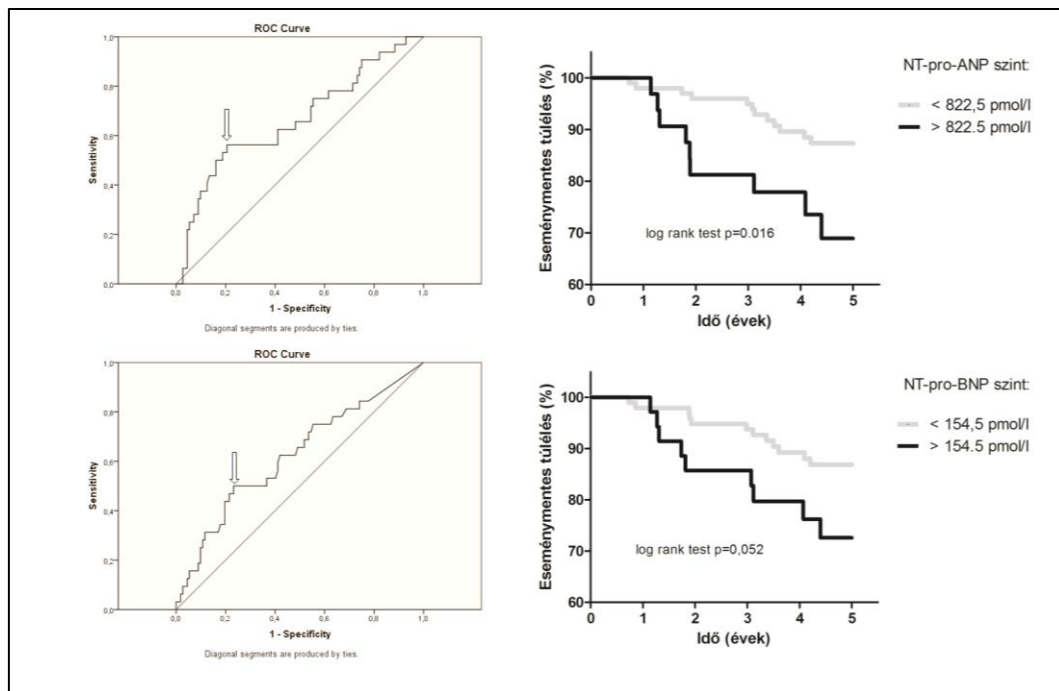
Többváltozós Cox analízis eredményei szerint a diffúz kután SSc alcsoport, a veseérintettség, diabétesz mellitusz és a trikuszipidális regurgitációs sebesség bizonyultak az öszshalálozás független prediktorainak. Kardiovaszkuláris mortalitás tekintetében a diffúz kután alcsoport, a diabétesz, a trikuszipidális regurgitációs sebesség, valamint a NYHA státusz mutatott szignifikánsan rossz kimenetelt.

Nátriuretikus peptidek diagnosztikus és prognosztikus értéke

150 beteget szűrtünk, 6 beteg kizárását követően (egy beteget súlyos fokú aorta regurgitáció, egyet súlyosan csökkent bal kamra funkció, 4 beteget szignifikáns veseelégtelenség miatt) 144 beteget követtünk átlagosan 4.57 +/- 0.9 évig. 13 beteg halt meg a követési idő alatt. A vizsgálat időtartama alatt 28 betegnél 55 szívkatóterezést végeztünk, 19 jobb szívfél katóterezést és 36 koronária angiográfiát. Pulmonális hipertóniát összesen 6 esetben véleményeztünk; 2 ismert PAH-os beteg került bevonásra, a beválogatás során 3 további betegnél derült ki PAH fennállása, egy új betegnél igazoltunk PAH-ot a követési idő alatt. Koronária intervencióra 11 esetben volt szükség (2 ismert koronária beteg került bevonásra, induláskor 4 betegnél, követési idő alatt 5 esetben igazolódott koszorúér betegség). Öt betegnél alakult ki globális bal kamra szisztolés diszfunkció.

Azon betegeknek, akiknél az általunk meghatározott szívbetegség igazolódott, szignifikánsabb magasabb nátriuretikus peptid szinteket mértünk, a csoport többi tagjához képest (791.4±379.9 pmol/l kontra 608.0±375.8 pmol/l $p<0.05$ és 183.1±162.6 kontra 125.7±117.5 pmol/l $p<0.05$). A Kaplan-Meier túlélési görbék analízise szignifikánsan jobb eseménymentes kimenetelt igazolt az alacsonyabb NT- proANP és NT-proBNP kvartilisek csoportjaiban. A görbe alatti terület NT- proANP esetén (AUC) 0.663±0.058 (Asymptotic significance (AS): $p=0.005$; 95% Asymptotic Confidence Interval (CI): 0.549-0.777) kissé nagyobb volt, mint NT-proBNP (AUC: 0.624±0,059, $p=0.015$, CI: 0.509-0.738) esetén.

Azon betegek Kaplan-Meier vizsgálatával, akiknek nem volt ismert szívérintettsége, és a beválogatáskor sem állapítottunk meg kardiális eltérést bebizonyította, hogy a ROC analízissel megállapított küszöbérték feletti NT- proANP szint szignifikánsan rosszabb eseménymentes túlélést jelez. Hasonló trend igazolódott NT-proBNP szintek esetében is, azonban a statisztikai szignifikancia szintjét nem érte el ($p=0.052$). **(4. ábra)**



4. ábra A nátriuretikus peptidek prognosztikus értéke

Az NT- proANP 822.5 pmol/l cutoff értékénél (nyíl), 56.3% szenzitivitást, 79.5%specificitástt, 86.4% negatív prediktív értéket; az NT-proBNP 154.5 pmol/l cutoff értékénél (nyíl) 50.0% szenzitivitást, 76.8% specificitást, 83.7% negatív prediktív értéket igazolt.

Az egyváltozós Cox analízissel az SSc-s betegek hosszú távú prognózisának meghatározásában 7 változót találtunk szignifikánsnak a composit végpont tekintetében: emelkedett NT-proANP szint (OR: 4.17 [2.06-8.41], $p < 0.001$), emelkedett NT-proBNP szint (OR: 2.83 [1.41-5.67], $p < 0.01$), diffúz kután SSc (OR: 2.16 [1.03-4.55], $p < 0.05$), veseérintettség (OR: 8.39 [1.11-63.24], $p < 0.05$), CO diffúziós kapacitás (DLCO) (OR: 0.97 [0.95-0.99], $p < 0.01$), DLCO/VA (OR: 0.96 [0.94-0.99], $p < 0.01$) és az erőltetett vitálkapacitás és DLCO hányadosa (FVC/DLCO) (OR: 0.97 [0.95-0.99], $p < 0.01$).

Többváltozós COX analízis a fenti változók közül kettőt igazolt a kimenetel független prediktorának. Az emelkedett NT-proANP értéket (OR: 4.062 [1.89-8.73]) és az FVC/DLCO arányát (OR: 0.97 [0.95-0.99]).

Diasztolés diszfunkció vizsgálatának eredményei

40 beteget szűrtünk, az első vizsgálatkor 6 beteg kizárásra került (2 súlyos mitrális regurgitáció, egy pitvarfibrilláció, egy súlyosan csökkent szisztolés jobb karma funkció, egy rossz echo ablak miatt, egy beteg pedig visszautasította a vizsgálatot tájékoztatást követően), végül 34 beteget, 27 limitált kután és 7 diffúz kután SSc-s páciens-t vontunk be a vizsgálatba. A 34 SSc-s beteg első vizsgálatkor rögzített klinikai adatait az **5. táblázatban**

foglaltuk össze. 24 betegnél végeztünk jobb szívfél katéterezést. 3 esetben enyhe nyugalmi PAH (mPAP 29.3±4.9 Hgmm), 8 esetben terhelés indukálta PAH igazolódott. Pulmonális hipertónia diagnosztizálását követően sildenafil kezelést kezdtünk. 27 beteg esetében került sor koronária angiográfiára. 13 esetben súlyos CAD igazolódott, 10 esetben PCI-t végeztünk, egy beteg CABG műtéten esett át, 2 betegnél koronária intervencióra alkalmatlan léziót igazoltunk (**1. táblázat**).

	SSc-s betegek Kezdeti adatok (n=34)	Egészséges önkéntesek (n=23)	p
Klinikai adatok			
Életkor (évek)	57±12	53±10	0.091
Női nem (%)	31 (91%)	17 (74%)	0.080
BSA (m ²)	1.74±0.17	1.83±0.18	0.057
NYHA funkcionális státusz			0.000
I.	4 (12%)	23 (100%)	
II.	27 (79%)		
III.	3 (9%)		
Echokardiográfia			
Ejekciós frakció (%)	61.0±3.3	61.3±3.1	0.766
Jobb kamrai nyomás (Hgmm)	31.3±8.3	24.5±3.6	0.000
Végdiasztolés átmérő (mm)	47±2	48±3	0.108
LVM index (g/m ²)	109.9±22.1	96.4±12.4	0.005
E (cm/s)	68.3±15.8	66.1±12.9	0.592
A (cm/s)	72.0±19.7	59.7±13.7	0.008
E/A	1.0±0.3	1.1±0.3	0.091
Laterális S (cm/s)	8.9±2.2	11.4±2.1	0.000
Laterális E' (cm/s)	9.3±2.6	11.3±1.9	0.002
Laterális A' (cm/s)	9.7±1.4	11.5±2.3	0.002
E/E'	7.8±2.5	5.9±2.5	0.001
LA térfogat index (ml/m ²)	30.2±11.0	25.4±7.0	0.048
Diasztolés funkciózavar stadium			0.027
- normális	- 13 (38%)	- 16 (69%)	
- károsodott relaxáció	- 9 (26.5%)	- 5 (22%)	
- pszeudonormális	- 12 (35.5%)	- 2 (9%)	

Társbetegségek			
Koszorúér betegség (%)	13 (38%)	-	-
Pulmonális artériás hipertónia (%)	11 (32%)	-	-
Hipertónia (%)	17 (50%)	-	-
Szívelégtelenség (%)	19 (56%)	-	-

1. táblázat A vizsgált betegcsoportok legfontosabb paraméterei

Az egészséges önkéntesek és az SSc-s betegek összehasonlítása

Az egészséges önkéntesek és az SSc-s betegek csoportjában az átlagéletkor, a nemek aránya, és a testfelszín érdemben nem különbözött (**1. táblázat**). A bal kamrai ejekciós frakció megtartott volt az SSc-s pácienseknél, azonban a longitudinális miokardiális szisztolés sebesség (S) szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult. Az SSc-s csoportban szignifikánsan magasabb LVM indexet és a számított jobb kamrai nyomás értéket találtunk. Az E/A arány nem különbözött szignifikánsan a két csoport között. Azonban a bal kamra végdiasztolés nyomásra utaló E/E' paraméter értéke és a bal pitvari térfogat index egyértelmű emelkedést mutatott a koradiasztolés csúcssebesség (E') csökkenése mellett. Enyhe és közepes fokú diasztolés funkciózavar az SSc-s betegek 62%-ában, míg az egészséges kontroll csoportban 30%-ban igazolódott.

A diasztolés funkciózavar hosszú távú prognosztikai értéke

Az 5.4 ± 1.2 éves követési idő alatt 6 SSc-s beteg (18%) halt meg. Minden halálokot kardiovaszkulárisnak tekintettünk (5 esetben szívelégtelenség, egy esetben szívelégtelenség következményeként kialakult pneumónia volt a halál oka). A halottak életkora magasabb volt, a túlélőkhöz képest nagyobb LVM index és LA térfogat index, valamint alacsonyabb E' értékekkel bírtak. A bőrpontszám, koronária betegség, hipertónia előfordulási gyakorisága nagyobb volt a halottak között, azonban a statisztikai szignifikancia szintjét nem érte el a két SSc-s csoport között. (2. táblázat)

	Túlélők (n=28)	Elhunytak (n=6)	p
Klinikai adatok			
Életkor (évek)	55±12	65±7	0.049
Női nem (%)	26 (93%)	5 (83%)	0.462
BSA (m ²)	1.76±0.17	1.62±0.16	0.085
ISSc (%)	24 (86%)	3 (50%)	0.053
ANA pozitívitas (%)	23 (82%)	6 (100%)	0.270
Bőr pontszám	2.2±2.1	8.2±10.0	0.250
Betegségtartam (év)	12.5±6.5	11.7±11.6	0.865
NYHA funkcionális státusz			0.249
I.	4 (14%)	5 (83%)	
II.	22 (79%)	1 (17%)	
III.	2 (7%)		
6 perces járásteszt (m)	359±62	331±26	0.330
Echokardiográfia			
Ejekciós frakció (%)	61.0±3.3	60.7±3.6	0.788
Jobb kamrai nyomás (Hgmm)	31.2±8.8	31.7±6.4	0.911
LVM index (g/m ²)	104.0±18.1	137.4±18.5	0.000
E/A	1.0±0.3	0.8±0.2	0.120
Laterális S (cm/s)	9.3±2.3	7.5±1.0	0.068
Laterális E' (cm/s)	9.6±2.6	7.3±1.4	0.043
Laterális A' (cm/s)	9.7±1.5	9.7±0.9	0.839
E/E'	7.6±2.5	8.9±1.9	0.249
LA térfogat index (ml/m ²)	27.5±9.7	42.9±8.2	0.001

Diasztolés funkciózavar stádiumai			
- normális	- 7 (25%)	- -	0.207
- károsodott relaxáció	- 9 (32%)	- 4 (67%)	
- pszeudonormális	- 12 (43%)	- 2 (33%)	
Társbetegségek			
Koszorúér betegség (%)	9 (32%)	4 (67%)	0.120
Pulmonális artériás hipertónia (%)	9 (32%)	2 (33%)	0.956
Hipertónia (%)	13 (46%)	4 (67%)	0.375
Szívelégtelenség (%)	14 (50%)	5 (83%)	0.142
Gyógyszeres kezelés			
ACE gátlók (%)	8 (29%)	4 (67%)	0.081
Kalcium-csatorna blokkolók (%)	21 (75%)	5 (83%)	0.667
Béta-receptor blokkolók (%)	8 (29%)	4 (67%)	0.081
Spironolakton (%)	14 (50%)	4 (67%)	0.465
Egyéb diuretikum (%)	11 (39%)	3 (50%)	0.634

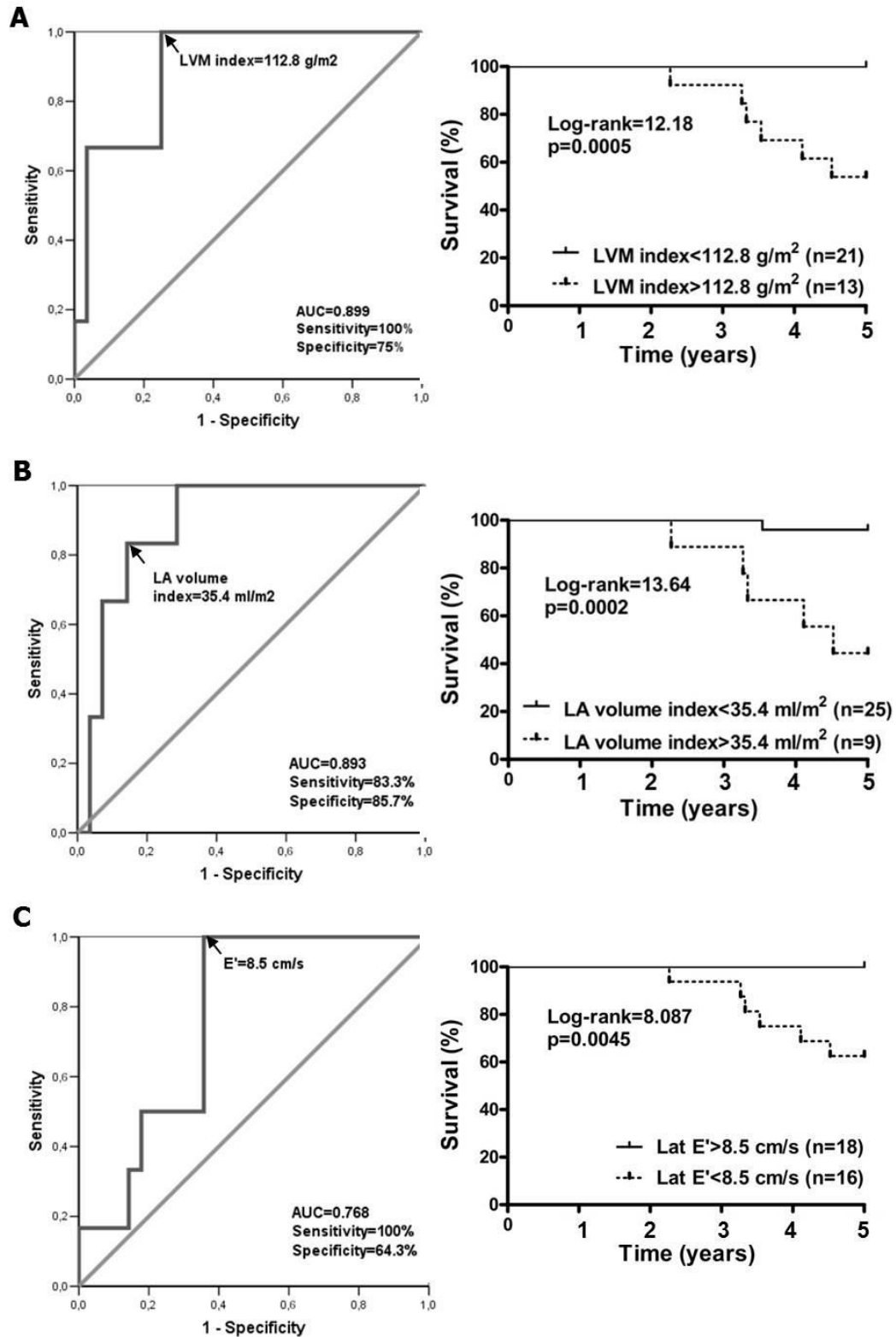
2. táblázat Az életben maradt és az elhunyt SSC-s betegek klinikai és echokardiográfiai paramétereit

Egyváltozós Cox regressziós analízissel a túlélés prediktorai a következők voltak: az életkor (HR=1.08; $p<0.05$), az LVM index (HR=1.07; $p<0.01$), a laterális E' (HR=0.64; $p=0.05$) és az LA térfogat index (HR=1.11; $p<0.01$). Az ismert LVM index és a bal pitvari térfogat index közötti szoros korrelációt vizsgálatunkkal is megerősítettük. ($r=0.63$; $p<0.0001$), így a többváltozós regressziós analízisben egyszerre csak az egyik változót vizsgáltuk.

A túlélés független prediktorai az első modellben (kor, LVM index, laterális E') az LVM index (HR=1.07; 95% CI of HR: 1.03-1.12; $p<0.01$), a második modellben (kor, LA térfogat index, laterális E') az LA térfogat index (HR=1.13; 95% CI of HR: 1.04-1.22; $p<0.01$), és a laterális E' (HR=0.48; 95% CI of HR: 0.23-0.99; $p<0.05$) voltak.

Mortalitás tekintetében a ROC analízissel megállapított optimális diagnosztikus küszöbértékek LVM index esetén 112.8 g/m^2 , LA térfogat index esetén 35.4 ml/m^2 és laterális E' esetén 8.5 cm/s .

A **5. ábrán** ROC- és a Kaplan-Meier görbékkel ábrázoljuk a legfontosabb kockázati tényezőket.



5. ábra ROC görbék és Kaplan-Meier túlélési görbék az LVM index (A), az LA térfogat index (B) és laterális E' (C) diagnosztikus és prediktív értékének ábrázolására

A bal kamrai diasztolés funkciózavar romlása a követési idő alatt

A bal kamrai ejekciós frakció mindvégig megtartott volt az életben maradt SSc-s populációban, ezzel szemben az LA térfogat index és az E/E' értéke nőtt a követési idő alatt. Ezen túlmenően az LVM index növekedése is megfigyelhető volt, míg a laterális E' értéke nem mutatott jelentős változást. Az enyhén vagy közepesen károsodott diasztolés funkció csoportjaiba tartozó betegek száma nőtt az évek során. A betegek kardiális funkcionális kapacitása is rosszabbodott az idő előre haladtával. A lineáris regressziós analízissel a betegség romlásának prediktora egyedül az SSc fennállásának ideje volt, mely szignifikáns pozitív korrelációt mutatott a bal pitvari térfogat index növekedésével (Δ LA térfogat index). Szignifikáns negatív korrelációt találtunk a betegségtartam és a laterális E' értékekkel (Δ Lateral E'). Nem találtunk további összefüggést az SSc egyéb sajátosságai (ANA pozitivitás, bőrpontszám, emelkedett pulmonális artériás nyomás és/vagy koronária betegség) és a bal kamra diasztolés funkcióját jellemző echokardiográfiai paraméterek között.

ÚJ EREDMÉNYEINK

A szisztémás szklerózis szívérintettségét vizsgáló tanulmányaink főbb eredményei:

- A. Az iszkémiás szívbetegség gyakori, és előfordulása jelentős átfedést mutat a pulmonális hipertóniával. A mikrovaszkuláris diszfunkció és koronária betegség önmagában, vagy pulmonális hipertóniával társulva jelentősen rontja az 5 éves kardiovaszkuláris mortalitást. A szklerodermás betegek gondozása során nagyon fontos a rendszeresen végzett kardiológiai szűrő- és szükség esetén invazív vizsgálatok elvégzése a korai diagnózis és terápiás stratégia felállítása érdekében.
- B. A nátriuretikus peptideknek jelentős diagnosztikai és negatív prediktív értéke van. Az emelkedett nátriuretikus peptid szint a beteg későbbi várhatóan kedvezőtlen állapotára utal, így nem csak diagnosztikus, hanem prognosztikus szerepe is igazolódott. Az NT-proANP kiegészítő markerként használva elősegíti a szívérintettség korai felismerését és a prognózis meghatározását.
- C. SSc-ben a diasztolés funkciózavar előfordulása gyakori és a mortalitás kockázatát növeli. A szisztémás sclerosis progressziója során szöveti Doppler méréseink eredményei alapján a bal kamra tágulékonyságának csökkenése lelassul, míg a töltőnyomás folyamatosan emelkedik. Ezért a diasztolés diszfunkció követése a betegek gondozásában alapvetőnek tekinthető.

ÖSSZEFOGLALÁS

Hosszú távú követéses vizsgálatainkat megelőzően számos obszervációs vizsgálat eredményei alapján ismert volt, hogy a különböző belszervi manifesztációk, kiemelten a szívérintettség meghatározó szerepet játszik a szisztémás szklerózisos betegek prognózisának kialakításában. A munkacsoportunk által végzett SSc kohortvizsgálatok korábbi meta-analízise rámutatott arra, hogy az SSc-s betegek túlélésében javulási tendenciák mutathatóak ki. A betegek várható élettartama növekszik, az átlag populációtól ez továbbra is elmarad, de a kedvező tendenciáknak köszönhetően azt közelíti.

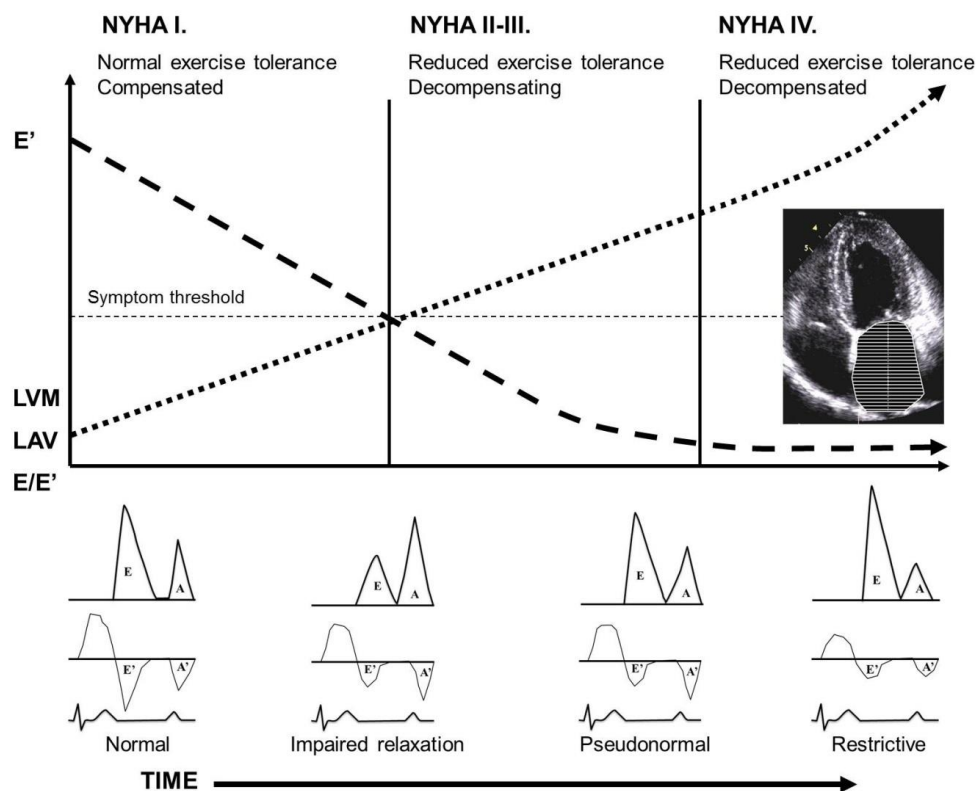
A kardiális érintettség mortalitásra gyakorolt hatásának prospektív vizsgálata során igazoltuk, hogy szisztémás szklerózisos betegekben a koronária betegség kombinációban jelenhet meg a pulmonális hipertóniával, illetve annak megjelenését imitálhatja. A csökkent fizikai terhelhetőség és terhelésre jelentkező nehézlégzés panaszai miatt vizsgált SSc-s betegek esetében a PAH és az ISZB gyakori átfedését észleltük. Prospektív vizsgálatunkban a koronária angiográfiával igazolt CAD előfordulása mérsékelten, a mikrovaszkuláris diszfunkció jelenléte szignifikánsan növelte a kardiovaszkuláris mortalitás kockázatát. A pulmonális artériás hipertónia fennállása szintén prognosztikai faktornak bizonyult, azonban a statisztikai szignifikancia szintjét nem érte el. A klinikai gyakorlatban gyakran fordul elő, de nehezen diagnosztizálható, ha egy betegnél több vaszkuláris eltérés, például PAH, és mikrovaszkuláris diszfunkció egyidőben van jelen. A betegek hosszú távú követése során több kardiális érintettség együttes fennállása esetén rosszabb prognózist tapasztaltunk.

A szisztémás szklerózisban a szív funkcionális állapotának felmérése komplex feladat, mely magába foglalja a beteg kikérdezése és fizikális vizsgálata mellett a különböző képalkotó eljárásokat és laboratóriumi paraméterek értékelését. A nátriuretikus peptidek szintjének meghatározásával egy olyan nem invazív, egyszerű és objektív vizsgálatra adódik lehetőség, aminek segítségével diagnosztizálható az SSc szívérintettsége. Az utóbbi években elérhetővé vált gyorsteszteknek köszönhetően, amelyek lehetővé teszik a peptidkoncentrációk betegágy melletti meghatározását, a nátriuretikus peptidek fontos szerepet kaphatnak az SSc-s betegek keringési állapotának követésében.

A nátriuretikus peptidek kiemelt szerepet kaptak az SSc-s betegek rendszeres szűrővizsgálatában, a PAH minél korábbi felismerése céljából. A kezdeti, vagy a megfigyelés során megnövekvő NT-proBNP szint rossz prognózist sejtet, ezért megfelelő terápia bevezetése, vagy a megkezdett terápia módosítása javasolt. A nátriuretikus peptidek közismert diagnosztikus szerepein kívül prospektív vizsgálatunkkal igazoltuk, hogy a nátriuretikus peptidek fontos hosszú távú prognózis becslésére is alkalmas markerek szisztémás szklerózisban.

Mint egy lehetséges miokardiális diszfunkciót okozó tényezőt, a koronária betegséget is vizsgáltuk ebben a tanulmányban. A laborparaméter szoros összefüggést mutat a bal kamra szisztolés vagy diasztolés diszfunkciójával SSc-PAH fennállásával, vagy anélkül. Az NT-proANP jobbnak bizonyult az 5 éves prognózis előrejelzésében, mint az NT-proBNP, ezért szélesebb körű alkalmazása, kiegészítő paraméterként használva alkalmas lehet a szívérintettség korai felismerésére, magasabb rizikójú betegek szűrésére.

A szisztolés és/vagy diasztolés diszfunkció évekkel a klinikai tünetek megjelenése előtt, már a betegség korai szakaszában jelentkezhet. Kardiális érintettség esetén a bal pitvar működésének megváltozása megelőzheti a bal kamra diszfunkcióját, ezért a bal pitvar mechanikájának vizsgálata számos új információt rejthet. Korábbi vizsgálatok - leginkább a transzmitrális beáramlási görbe (E/A) alapján - bebizonyították, hogy a diasztolés diszfunkció előfordulása gyakori SSc-ben. A gyakorlatban elterjedt módszer, amivel mérhetővé vált a szívizomrostok rövidülési (szisztolében), és megnyúlási (diasztolében) sebessége, a szöveti Doppler echokardiográfia. A mitrális anuluson mért kora diasztolés sebesség (E') a bal kamrai relaxáció, a mitrális beáramlás kora diasztolés sebessége és a mitrális anulus kora diasztolés sebességének az aránya (E/E') a bal kamrai töltőnyomás becslésére alkalmas. A miokardiális fibrózis progressziójával csökken a kamrák aktív relaxációja, romlik a kamrák tágulékenység, ez pedig kora diasztolés sebességek – jellemzően a mitrális anuláris E' sebessége-csökkenéséhez vezet megtartott ejekciós frakció mellett is, mely diasztolés funkciózavarhoz, vagy manifeszt diasztolés szívelégtelenséghez vezet. Számos klinikai tünet jellemzi a szimptomás diasztolés diszfunkciót, úgymint csökkent fizikai terhelhetőség, nehézlégzés, dekompenzáció. **(6. ábra)**



6. ábra A diasztolés funkció romlásának összefoglalása SSc-ben

A diasztolés diszfunkció hosszú távú követésével foglalkozó tanulmányunk legfontosabb eredménye, hogy szoros összefüggést mutattunk ki a diasztolés diszfunkció és a kardiovaszkuláris mortalitás között SSc-s betegekben. Szisztémás szklerózisban a súlyos bal kamra szisztolés diszfunkció a betegek kis hányadában fordul el, vizsgálatunkban is minden betegnél megtartott ejekciós frakciót mértünk. A longitudinális szisztolés és diasztolés sebességek csökkenését vizsgálatunkban is igazoltuk, mely a bal kamrai kontrakció és relaxáció egymásra utaltságát jelzik. A vizsgálat kezdete előtt nem sokkal felfedezett szklerodermás betegek bal kamrai relaxációt jelző laterális E' paraméter jelentősen csökkent a követési idő alatt, míg az előrehaladottabb stádiumban lévő SSc-s betegek anuláris E' paraméter nem változott, vagy kismértékben nőtt, ami a szöveti Doppler mérések véletlenszerű hibájából is eredhet (**9. ábra**). Vizsgálatunkban a bal pitvari térfogat index és az E/E' értékének folyamatos progresszióját észleltük. Megfigyeléseink alapján megállapítható, hogy a szisztémás szklerózis progressziója során lassul bal kamra tágulékenységének csökkenése, míg a töltőnyomás folyamatosan emelkedik. Figyelembe véve azt a tényt, hogy az általános miokardiális érintettséget jelző mitrális anuláris E' értéke nem változik jelentősen az idő előre haladtával, a fibrotikus folyamatok lassulására következtethetünk.

Közlemények jegyzéke:

- 1 Költő Gyöngyvér, Olli Vuolteenaho, Szokodi István, Faludi Réka, Tornyos Adrienn, Heikki Ruskoaho, Minier Tünde, Czirják László, Komócsi András
Prognostic value of N-terminal natriuretic peptides in systemic sclerosis: a single center study.
Clinical and Experimental RHEUMATOLOGY **IF: 2.973**
- 2 Költő Gyöngyvér, Faludi Réka, Aradi Dániel, Bartos Barbara, Kumánovics Gábor, Minier Tünde, Czirják László, Komócsi András
Impact of cardiac involvement on the risk of mortality among patients with systemic sclerosis: a 5-year follow-up of a single-center cohort.
CLINICAL RHEUMATOLOGY 33:(2) pp. 197-205. (2014) **IF: 1.774**
- 3 Költő Gyöngyvér, Szokodi István, Faludi Réka, Tornyos Adrienn, Ruskoaho Heikki, , Minier Tünde, Czirják László, Komócsi András
Circulating natriuretic peptides as prognostic parameters in systemic sclerosis, single center study = Nátriuretikus peptidek prediktív szerepe szisztémás sclerosiban.
CARDIOLOGIA HUNGARICA 44: pp. E29-30. (2014)
Magyar Kardiológusok Társasága 2014. évi tudományos kongresszusa. Balatonfüred
- 4 Faludi Réka, Költő Gyöngyvér, Bartos Barbara, Csima Georgina, Czirják László, Komócsi András
Five-year follow-up of left ventricular diastolic function in systemic sclerosis patients: Determinants of mortality and disease progression. ***SEMINARS IN ARTHRITIS AND RHEUMATISM*** Apr 13: p. S0049-0172(14)00049-3. (2014) **IF: 3.629**
- 5 Költő Gyöngyvér, Szokodi István, Czirják László, Komócsi András
N-terminal fragments of a- and b-type of natriuretic peptides: diagnostic and prognostic value in systemic sclerosis. A single center study.
CARDIOLOGIA HUNGARICA 43: p. G17. (2013)
7th International Symposium on Myocardial Cytoprotection (ISMC). Pécs, Magyarország: 2013.09.26 -2013.09.28.
- 6 Komócsi András, Vorobcsuk András, Faludi Réka, Pintér Tünde, Lenkey Zsófia, Költő Gyöngyvér, Czirják László
The impact of cardiopulmonary manifestations on the mortality of SSc: a systematic review and meta-analysis of observational studies.
RHEUMATOLOGY 51:(6) pp. 1027-1036. (2012) **IF: 4.212**
- 7 Komócsi András, Költő Gyöngyvér, Faludi Réka, Czirják László
Pericarditis szisztémás sclerosiban.
MAGYAR REUMATOLÓGIA 53:(2) pp. 105-110. (2012)
- 8 Komócsi András, Költő Gyöngyvér, Horváth Iván, Kónyi Attila
Comminution of a prolapsed thrombus after coronary stent implantation using cutting balloon.
INTERVENTIONAL MEDICINE AND APPLIED SCIENCE 4:(2) pp. 103-105. (2012)

- 9 Komócsi András, Rideg Orsolya, Költő Gyöngyvér, Vorobcsuk András, Aradi Dániel
Genetic variants affecting clopidogrel metabolism have minor influence on platelet reactivity after elective percutaneous coronary intervention.
JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY 58:(20. Suppl. B) p. 40. (2011)
TCT 2011: Transcatheter Cardiovascular Therapeutics 23rd Annual Scientific Symposium. San Francisco, USA
- 10 Faludi Réka, Tóth Levente, Földi Eszter, Gyömörei Beáta, Költő Gyöngyvér, Simor Tamás, Papp Lajos
Mely tényezők határozzák meg a bal pitvari volument hipertrófiás és dilatatív cardiomyopathiás betegekben?
CARDIOLOGIA HUNGARICA 36:(Suppl. A.) p. A82. (2006)
Folyóiratcikk/Absztrakt/Tudományos
- 11 Faludi Réka, Tóth Levente, Földi Eszter, Költő Gyöngyvér, Gyömörei Beáta, Simor Tamás, Papp Lajos
Correlation between longitudinal systolic function of the left ventricle and the □ non-velocity-type □ parameters characterizing left ventricular diastolic function.
EUROPEAN JOURNAL OF HEART FAILURE 5:(1) p. 61. (2006)
Heart Failure Congress 2006. Helsinki, Finnország: 2006.06.17 -2006.06.20.
- 12 Faludi Réka, Tóth Levente, Földi Eszter, Költő Gyöngyvér, Gyömörei Beáta, Simor Tamás, Papp Lajos
Correlation between left ventricular mass and the parameters characterizing the left ventricular diastolic function in patients with hypertrophic cardiomyopathy.
EUROPEAN JOURNAL OF ECHOCARDIOGRAPHY 6: p. S107. (2005)
"EUROECHO" 9th Annual Meeting of the European Association of Echocardiography.

Összegzett impakt faktor: 12.588

Idézetek száma:21
Független idézetek száma:18

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Hálával tartozom mindazoknak, akik lehetővé tették PhD dolgozatom elkészítését.

Mindenekelőtt témavezetőmnek, *Dr. Komócsi András*nak szeretném szívből megköszönni az évek során adott tanácsait, építő jellegű kritikáit, példamutatását, türelmét, mely nélkül e doktori értekezés nem születhetett volna meg.

Őszinte köszönetet mondok programvezetőmnek, *Prof. Dr. Czirják László*nak, és a PTE Reumatológiai és Immunológiai Klinikán dolgozó összes kollégának, különösképpen *Dr. Minier Tündének*. Ők tették lehetővé számomra gondos, alapos munkájukkal a szisztémás szklerózisos betegek adatainak gyűjtését.

Köszönettel adózom *Dr. Faludi Rékának*, akitől folyamatos segítséget, támogatást kapok egyetemi éveim óta, a szisztémás szklerózisos betegek ambuláns vizsgálatainak szervezésében, kivitelezésében és a kardiológiai osztályos ellátásukért.

Segítségemre volt még témavezető tanárainon kívül *Dr. Pintér Tünde* és *Dr. Vorobcsuk András* a betegek invazív vizsgálatainak kivitelezésében és tudományos munkájuk példamutatásával.

Köszönetet mondok *Dr. Szokodi Istvánnak* és a finnországi Oului Egyetem Farmakológiai és Toxikológiai Intézet dolgozóinak a nátriuretikus peptidek analízisa miatt.

Ezúton szeretném köszönetemet kifejezni a PTE ÁOK Szívgyógyászati Klinika, a Reumatológiai és Immunológiai Klinika, és a Kóréletani Intézet asszisztensnőinek aktív közreműködésükért, mely jelentősen hozzájárult a dolgozat elkészültéhez.

Szeretnék köszönetet mondani a Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház Belgyógyászati és Kardiológiai Osztályán dolgozó munkatársaimnak, vezetőimnek, *Dr. Tóth Leventének*, *Dr. Papp Elődnek*, *Dr. Kardos Erikának* és *Dr. Kerkovits Gábornak* a tőlük kapott folyamatos támogatásért.

Külön köszönettel tartozom szüleimnek, nővéreimnek, férjemnek és gyermekeimnek, amiért türelmükkel és szeretetükkel támogattak kutatásaim és a dolgozat megírása során.