

**A súlyos tüdőembóliák szelektív alacsony dóziszú  
fibrinolitikus kezelése és a kapcsolódó intervenciós  
radiológiai beavatkozások lehetőségei.**

**Doktori (PhD) - értekezés**

**Dr. Battyáni István**

*Programvezető: Prof. Dr. Róth Erzsébet*  
**Kísérletes Sebészeti Intézet**

**Pécsi Tudományegyetem  
Általános Orvostudományi Kar  
Pécs**

**2000.**

## Tartalomjegyzék

|   |    |
|---|----|
| 1. Bevezetés  | 2  |
| 2. Célkitűzések   | 4  |
| 3. Anyag és módszer   | 5  |
| 3.1 Szelektív alacsony dózisű fibrinolysis súlyos tüdőembóliában, klinikai beteganyagon.  | 5  |
| 3.2 A szisztémás és szelektív fibrinolitikus kezelés in vitro modellezése.  | 8  |
| 3.3 Az ismételt embóliás tüdőszűrások kivédésére szolgáló véna cava szűrők rendelkezésre álló csoportjának in vitro tesztelése. | 8  |
| 3.3.1 Cava filterek emberi vért tartalmazó rendszerben végzett tesztelése.  | 11 |
| 3.3.2 Cava filterek 10%-os Dextran 40 oldatot tartalmazó rendszerben végzett tesztelése.  | 12 |
| 3.3.3 Cava filterek áramlási sajátosságainak megfigyelése.  | 13 |
| 4. Eredmények   | 14 |
| 4.1 Szelektív alacsony dózisű fibrinolysis súlyos tüdőembóliában, klinikai beteganyagon.  | 14 |
| 4.2 A szisztémás és szelektív fibrinolitikus kezelés in vitro modellezése.  | 20 |
| 4.3 Az ismételt embóliás tüdőszűrások kivédésére szolgáló véna cava szűrők rendelkezésre álló csoportjának in vitro tesztelése. | 21 |
| 4.3.1 Cava filterek emberi vért tartalmazó rendszerben végzett tesztelése.  | 22 |
| 4.3.2 Cava filterek 10%-os Dextran 40 oldatot tartalmazó rendszerben végzett tesztelése.  | 24 |
| 4.3.3 Cava filterek áramlási sajátosságainak megfigyelése.  | 26 |
| 5. Megbeszélés  | 30 |
| 6. Következtetések  | 51 |
| 7. Az értekezés eredményeiből lezűrhető új megállapítások   | 54 |
| Irodalomjegyzék   | 55 |
| Köszönetnyilvánítás   | 62 |

## 1. Bevezetés

Werner Forstman amikor (1929-ben) medikus korában a véna cubitalisán keresztül egy uréter katétert vezetett fel a jobb pitvarába, hogy elképzelését - a jobb szívfél kontrasztanyagos ábrázolásának lehetőségét - önkísérlettel igazolja, még nem sejtette, hogy tetteivel részese lesz egy "új szakma" alapjai lerakásának, melyet intervenció radiológiának nevezünk. 1953-ban Seldinger dolgozta ki a ma is használatos percutan katéterezési technikát. Természetesen a radiológia ezen "új" ágának fejlődését a képkalkotó diagnosztikai berendezések, a technika és a háttérpár óriási technikai fejlődése is elősegítette, alig száz évvel az után, hogy Wilhelm Conrad Röntgen felfedezte a röntgensugarat (1895). A gyors fejlődés ellenére 1967-től beszélünk intervenció radiológiáról, amikor Margulis megalkotta és a radiológiában jártas ügyes kezű orvosok beavatkozásaként definiálta a fogalmat. A 60-90-es években számos katéter terápiai módszert dolgoztak ki és vezettek be, melyek nagy része elhivatott orvosok tevékenységének köszönhetően bizonyította eredményességét, és nagy, nyitott sebészi beavatkozásokat felváltva szolgálja a gyógyítást. Számos katéterterápiai beavatkozást dolgoztak ki a perifériás erek és a szív betegségeinek gyógyítására, de a súlyos tüdőembóliák katéteres kezelésére csak az utóbbi évtizedekben történtek próbálkozások, és a mai napig nem alakult ki egységes kezelési mód.

A tüdőembólia, mint témaválasztás jelentőségét kiemeli, hogy a harmadik leggyakoribb halálok a cardiovascularis halálozásban, mely utóbbi az összes halálozás 51 %-át teszi ki. Megyénkben öt év boncolási adatait feldolgozva (Megyei Kórház Patológiai Osztály) 2586 (100%) boncolásból a tüdőembólia, mint közvetlen halálok 281 (10,8%) esetben fordult elő. A 281 (100%) esetből 65 (23%) betegnél ismerték fel és kezelték helyesen a tüdőembóliát. A lehangoló eredmény nem helyi sajátosság, közel azonos az USA és más fejlettebb államok statisztikáival. Dahlen és mtsai. adatai szerint a tüdőembóliás betegek kb. 90%-a éli túl az első órát, a túlélőknek csak 24 %-ában állapítják meg helyesen a diagnózist és 76 %-nál nem ismerik fel a tüdőembóliát [30]. A pontos és gyors diagnózis fontosságát adja az a megállapítás, hogy az első órát túlélő helyesen diagnosztizált esetekben 92 %-os a túlélés tehát csak 8 %-os a halálozás, míg a fel nem ismert esetekben 32 %-os [30]. Az orvosi gondolkodás (és ez meghatározza a cselekvést) súlyos tüdőembóliában mind a mai napig túlzóan lemondó a betegség magas halálozása miatt. Számtalanszor tapasztalható, hogy természetesnek veszik kollégák a beteg elvesztését, pedig közel sem tesznek meg mindent a mai technikai lehetőségek kihasználásával a beteg életének megmentésére. A letalítás akut tüdőembóliában egyenesen arányos az érelzáródás mértékével, súlyos esetben a gyógyulás

egyetlen esélye a gyors és biztos diagnózis és az azonnal elkezdett érdemi terápia. A munkánk során arra törekedtünk, hogy olyan terápiás eljárást dolgozzunk ki, ami nagy hatékonysága ellenére a lehető legkisebb kockázattal jár a beteg számára. Ezért a perifériás obliteratív érbetegségek kezelésében már bevált módszereket, mint mechanikus thrombus roncolás, kiszívás és alacsony dózisú fibrinolytikus kezelés alkalmaztunk a subtotalis tüdőembóliák gyógyítására.

A tüdőembólia esetén a tüdőangiográfia szelektív katétertechnikáját eredetileg Greenfield és munkacsoportja alkalmazta majd számos munkacsoport fejlesztette tovább, de a thrombus oldására szisztémás dózisú fibrinolytikus kezelést használtak, ami meghatározta szövődményeik és a letalitás relatívan magas arányát (24-29% vérzés melyből komoly vérzés 3-4,5%-ban lépett fel, míg a halálozás 5-6% körüli volt)[30]. Módszerünkben valódi alacsony dózisú fibrinolytikus kezelést alkalmaztunk, csökkentve ezzel a fibrinolysis szisztémás hatását és ezen keresztül a vérzéses szövődmények kockázatát, miközben a terápiás hatásban eseteink nagy részében teljes, néhány esetben részleges thrombus feloldódást értünk el. Katéterterápiás intervenciók radiológiai mechanikai thrombus roncólással és alacsony dózisú fibrinolytikus kezeléssel a kontraindikációk köre csökkenthető, de lehet olyan kiterjedt tüdőérelzáródással rendelkező beteg, akinél a fibrinolytikus kezelés kontraindikációja miatt (pl. egyidejű subarachnoidális vérzés), az újabb embóliás szórások kivédésére véna cava filter beültetés válhat szükségessé. A kínálat a cava filterekből bőséges, és ahhoz, hogy megíthessük milyen a beteg számára legkedvezőbb tulajdonságú szűrő in vitro kísérletben megvizsgáltuk néhány rendelkezésre álló filter thrombusszűrő kapacitását és megfigyeltük az általuk okozott hemodinamikai változásokat.

## 2. Célkitűzések

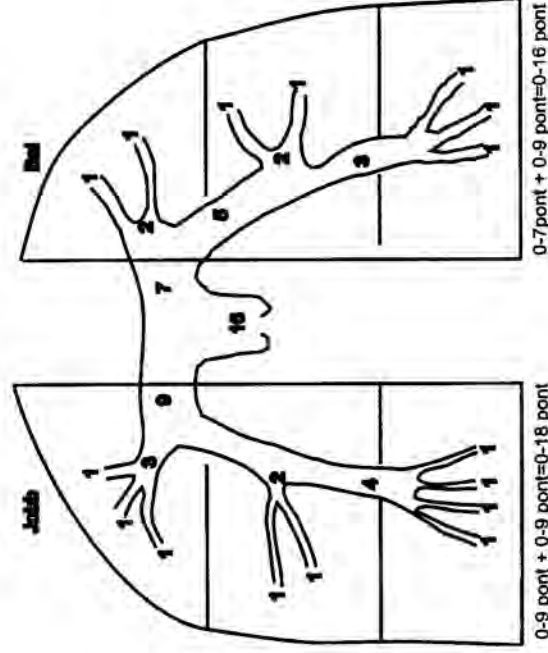
- 2.1 A súlyos tüdőembóliák gyógyítására egy hatásos, kevés kockázattal járó, széleskörben alkalmazható, de Magyarországon még nem alkalmazott terápiás módszer bevezetése.
- 2.1.1 A szelektív alacsony dózisu fibrinolytikus kezelés alkalmazhatóságának igazolása a súlyos tüdőembóliák kezelésére.
- 2.1.2 A subtotalis tüdőembólia radiológiai, képkalkító módszerekkel történő diagnosztikus algoritmusának, kritériumainak meghatározása szelektív és szisztémás fibrinolysis előtt, a lehető leggyorsabb diagnózis felállítása érdekében.
- 2.1.3 A módszer indikációs körének és kontraindikációinak meghatározása.
- 2.1.4 A tüdőangiográfias katéterezési technika biztonságos kritériumainak meghatározása a katéterezési szövődmények megelőzésére.
- 2.1.5 A szövődmények definiálása a módszer összehasonlíthatósága érdekében.
- 2.1.6 A pentosan polysulphat alkalmazhatóságának megítélése a thrombus újonképződés és a katéter okozta thromboembóliás szövődmények kivédésére a katéteres thrombolysis alatt.
- 2.2 A fibrinolytikus gyógyszer szelektív, folyamatos és pulzusspray adagolásának in vitro modellezése.
- 2.3 A rendelkezésre álló modern véna cava filterek szűrő effektusának modellezése nagyméretű (súlyos tüdőembóliát okozó) thrombusok esetén.
- 2.3.1 Nagy thrombus szórás esetén, az in vitro kísérletben vizsgált legmegfelelőbb filter típusok meghatározása.
- 2.3.2 A kapott eredmények alapján a cava filter beültetési indikációjának értelmezése szelektív thrombolysisben.
- 2.4 Javaslat olyan eszközpark és sürgősségi rendszer létrehozására, mely lehetővé teszi, hogy napszaktól függetlenül bármikor időben elvégezhető legyen az intervenció radiológiai, katéterterápiás életmentő beavatkozás.

### 3. Anyag és módszer

#### 3.1 Szelektív alacsony dózisu fibrinolysis súlyos tüdőembóliában, klinikai beteganyagon.

A tüdőembóliák kezelését angiográfiás műtőben Siemens Angioscop<sup>R</sup> (Siemens Medizinische Technik, Erlangen) berendezéssel és belgyógyászati képerősítővel felszerelt Medior angiográfiás katéterezőasztalon végeztük. A berendezések Fluoroplus<sup>R</sup> (CMT Medical Technologies Fidelity Medical) képdigitalizáló kiegészítővel rendelkeznek, melyek az analóg angiográfiás alapkészülék ellenére lehetővé teszik a digitális subtractio angiográfia (DSA) által nyújtott szolgáltatások egy részének elérését. A digitális technika révén lehetővé válik az utolsó kép képernyőn való megőrzésére, DSA üzemmódban a digitális subtractio elérésére, cine módú kép visszahívásra, digitális képrögzítésre stb. A tüdőangiográfiához a kontrasztanyag befecskendezésre Medrad Mark IV.<sup>R</sup>, Medrad Mark V.<sup>R</sup> (Medrad Inc. USA) típusú, vagy Simtrac C<sup>R</sup> (Siemens) típusú injektort használtunk. A beadási sebesség és nyomás széleskörű megválasztásának lehetősége miatt több esetben használtuk a Medrad Mark IV.<sup>R</sup> típusú injektort a fibrinolitikus gyógyszer adagolására is. Az angiográfiás katétert minden esetben valamelyik véna femoralis communison keresztül vezetjük be, és a véna iliaca externa, véna iliaca communis, véna cava inferior, jobb szívfél úton keresztül vezetjük a truncus pulmonalisba. A punkciós helyet az alsóvégtagi mélyvénás trombózis jelenléte és oldallokalizációja határozta meg. A katétert minden esetben a thrombusmentes oldalon vezetjük fel, a vénák előzetes ultrahangvizsgálatát követően. A nem megfelelő oldalon történő katéter felvezetéssel az érben elhelyezkedő thrombusok lesodrásával a beteg azonnali halálát okozhatjuk, ezért a punkciós hely korrekt kiválasztása alapvető jelentőségű. A katéter a véna jugularis interna és a véna subclavia punkciójából is bevezethető, de ebben az esetben is a thrombusmentes oldal kiválasztása alapvető. Katéterezésre 6F vastagságú egyenes pigtail vagy lehetőség esetén 145 fokban angulált pigtail katétert (William Cook Europe, Cordis Johnson&Johnson), valamint 120 fokban angulált, 14-12 oldalnyílású Helleman<sup>R</sup> katétert használtunk. Ez utóbbinak a pigtail része kisebb, és a hajlat közelebb helyezkedik el a pigtail végéhez, mint a hagyományos standard katétereknél [78]. Az angiográfiához a katétert teflon bevonatú egyenes és "J" vezetődrtók (William Cook Europe) segítségével a conus pulmonalisba majd külön-külön a két pulmonalis főtrzsbe helyeztük. Minden esetben nem ionos, alacsony ozmolaritású, a beteg veséjét, keringését kímélő kontrasztanyagot (Iopamiro<sup>R</sup> 300, Ultravist<sup>R</sup> 300, Omnipaque<sup>R</sup> 300) használtunk. A beadott mennyiség függött az embólia fokától (10-40 ml, 8-20 ml/sec), melyre a vizsgálat előtt kézzel beadott kontrasztanyag elfolyásából és a klinikai képből következtettünk. (DSA esetén, a conus pulmonalisba

helyezett katéterrel 25, 12,5 frame/sec mellett, 15-40 ml összmennyiségű 5-20 ml/sec beadási sebességű kontrasztanyaggal AP és szükség esetén két ferde oldalfelvételi sorozatot célszerű alkalmazni [78].) Eseteinkben subtotalis embóliában a főtrónsi elzáródás egyértelműsége esetén többirányú felvételeket nem készítettünk az idővesztés és a kontrasztanyag okozta terhelés csökkentése céljából. Az idővesztés elkerülésére, az angiográfia előtt a műtőasztalon készítettük el a mellkas felvételt, mely két esetben infarctus pneumóniára jellegzetes elváltozást és minden esetben jelentős jobb szívfél túlterhelés jeleit mutatta, megerősítve a feltételezett diagnózist. Az embólia súlyosságát a Miller index szerint pontokban fejezhetjük ki, mely a katéteres terápia szempontjából jelentős előnnyel nem jár, de diagnosztikusan egységes, morfológiai megközelítést tesz lehetővé [71] (1. ábra).



Maximum.: 34 pont

1. ábra. Miller szerinti pontrendszer [71]. Az ábrán látható feltételezett számú oszlop pulmonalis artériák thrombosisa esetén áganként 1 pont adható, így jobb oldalon 9, baloldalon 7. A két oldalon a thrombosisokra összesen 16 pont adható. A tüdőmezőket három részre osztva, vizsgáljuk a parenchyma festődést, mezőnként maximum 3 pont, így oldalanként 9 pont, összesen 18 pont. Tehát a maximális pontszám (16+18) azaz 34 lehet.

Amennyiben az angiográfias kép igazolta a masszív vagy subtotalis embóliát, minden esetben azonnali thrombustrombolisó módszerekkel igyekeztünk a keringést javítani, és a teljes érelzáródást megszüntetni. A mechanikus beavatkozásokkal (teljes érelzáródás esetén), minden esetben sikerült azonnal a főtrónsi áramlást megindítanunk és ezzel csökkentenünk a

jobb szívfél nyomását és a fenyegető akut jobbszívfél kimerülés veszélyét [30]. A módszerrel összesen 15 beteget kezeltünk, 8 férfit és 7 nőt, életkoruk 32 és 77 év között volt, átlagéletkoruk 50,8 év. A tüdőembólia oka 12 esetben alsóvégtagi mélyvénás thrombosis, 2 esetben felsővégtagi mélyvénás thrombosis, 1 esetben hasi vénás thrombosis volt.

Eseteinkben alkalmazott mechanikus beavatkozások:

- 1./ A főtörzset vagy lebenyi artériát elzáró thrombus vezetődróttal és katéterrel történő többszörös átfűrése, darabolása (15 esetben).
- 2./ Thrombus "robbantás": kis volumenű 10 ml (20.000 IU) streptokinase oldat thrombusba történő nagynyomású beadása (30 ml/sec) (10 esetben).
- 3./ Thrombus aspiráció, vákuumextrakció, nagyméretű (8F) vagy "Trumpet" katéterrel (William Cook Europe), a mállékony thrombus egy része kiszívható (3 esetben).
- 4./ Thrombus destrukció, nagyér rekanalizáció ballonkatéterrel (1 esetben).

Thrombolytikus szerként streptokinase-t adtunk 20.000 és 60.000 IU közötti óránkénti dózisban. Ha a streptokinase adása kontraindikált volt (allergia, fél éven belüli alkalmazás, a kezelés alatt kialakult allergia) urokinase-t alkalmaztunk, melyre egy esetben került sor 70.000 IU/óra dózisban. Az urokinase szokásos dózisa az alkalmazott streptokinase dózisának a kétszerese, esetenként háromszoros mennyisége. A fibrinolytikus gyógyszert 60 - 120 ml Ringer oldatban automata infúzorral adtuk 2 ml/perc beadási sebességgel, és a katéteren keresztül közvetlen a thrombusba, vagy a thrombus mellé juttattuk. A thrombus újdonszűrés megakadályozására kiegészítő kezelésként 1 esetben 200mg/nap sodium pentosanpolysulfat (SP-54<sup>R</sup>) infúziót, 14 esetben 500-1000 IU/óra heparint adtunk. A heparint kapott betegeknek 4 esetben a második, két esetben a harmadik naptól 2x100 mg/nap SP-54<sup>R</sup> infúzió adására tértünk át. Az angiográfiát kezdetben 12 majd 24 óránként ismételtük, a katétert mindig újrapozicionáltuk a thrombus helyzetétől függően. Kezelés előtt és alatt a thrombin időt (TI), a partialis thrombin időt (PTI), fibrinogént, prothrombint (PTR) néhány esetben lehetőségétől függően a plasminogént az első három nap alatt naponként majd a kezelés hátralévő idejében 12 órás rendszerességgel ellenőriztük. A kezelés 1-7 napig, átlagosan (5,4 napig) tartott.



### 3.2 A szisztémás és szelektív fibrinolytikus kezelés in vitro modellezése.

A kísérletet az alábbiak igazolására végeztük el:

- egy elzáródott ér esetén amennyiben katéterrel megközelíthető, a lokális, különösen a pulzuspray thrombolysis gyorsabb, hatásosabb a szisztémás kezelésnél, mivel ez utóbbi csak lassan kis felszínnel érintkezve jut be a thrombusba
- szelektíven a thrombusba adott fibrinolytikus kezelés, különösen pulzus spray technika alkalmazása, a thrombus mechanikai roncsolódásán, és ezáltal, a thrombus felszínének jelentős növekedésén keresztül, a gyógyszerrel történő nagyfokú átívódáshoz, gyorsult thrombusoldáshoz vezet

Három téglényi elektróda gélt (áttetsző, zselatinózus massa) használtunk a thrombus, kék festéket a fibrinolytikus szex szemléltetésére.

- az első téglényben lévő géltre ráöntöttünk 1,8 ml kék festéket,
- a második téglényben lévő gélbe katétert vezetettünk és Medrad Mark IV. injektor segítségével folyamatos lassú adagolással, 1,8 ml kék festéket injektáltuk a gélbe,
- a harmadik téglénybe pulzuspray katétert helyeztünk és 0,3 ml-es adagokban, nagy nyomással, percenként 6 alkalommal "belőtük" a festéket (összesen 1,8 ml) a gélbe.

A festékbeadás kezdetétől számított öt perc múlva, összehasonlítottuk a festék kiterjedésének jellegzetességeit, nagyságát a különböző téglényekben.

A kísérletet megismételtük úgy, hogy 40 mg thrombinnal, 45 ml vért alvasztottunk meg 3 kémcsőben, és a fenti különböző technikákkal, a festékkel azonos mennyiségű 20.000 IU streptokinase-t tartalmazó oldatot fecskendeztünk a thrombusokba. Öt perc után a kémcsőből a thrombust óráüvegre kiöntve, megvizsgáltuk az elváltozásokat.

### 3.3 Az ismételt embóliás tüdőszórások kivédésére szolgáló véna cava szűrők rendelkezésemre álló csoportjának in vitro tesztelése.

Az akut súlyos (masszív és subtotalis) tüdőembóliák intervenciók radiológiai kezelésének egy speciális, módját a szelektív alacsony dózisú fibrinolytist alkalmaztuk, melyben a fibrinolytikus hatás elsősorban lokális, a szisztémás hatása több napos kezelés után jelentkezik. Szinte minden esetben a 3. napon reembolizációk történtek, melyeket további mechanikus roncsolással és a tovább folytatott fibrinolytissal sikerült feloldanunk. A 15 esetben egyszer sem ültettünk be véna cava filtert, annak akkori finanszírozási megoldatlansága miatt. A reembolizációk miatt beteg nem vesztettünk el, mivel a harmadik napra nagyfokban javult a kisvérköri keringés, így az újabb embóliás szórás már nem jelentett

közvetlen életveszélyt. A nagyobb érelzáródások mechanikusan azonnal megszüntethetők voltak, de megnövelték a lysis időtartamát. A fentiek miatt felmerült, hogy a kezelés idejére (kiterjedt alsóvégtagi mélyvénás thrombosis esetén) ideiglenes véna cava szűrő behelyezése kivédhetné a nagyobb reembolizációkat, így a lysis ideje lerövidíthető lenne. Ezért annak megítélésére, hogy a napjainkban kapható, és nem utolsó sorban számunkra elérhető, kiterjedten használt véna cava filterek kellő védelmet szolgáltatnak-e a reembolizációk kivédésében, in vitro kísérletet végeztünk. A kísérlettel arra kerestük a választ, hogy a vizsgált filterek thrombusszűrő hatása és hemodinamikai tulajdonságai alapján, érdemes-e a szelektív katéteres thrombolysis idejére véna cava szűrőt beültetni, hatékonyan védenének-e nagyméretű thrombusszériák által okozott reembolizációk ellen. Az általam tesztelt cava filterek az 1. táblázatban és a 2. ábrán láthatók.

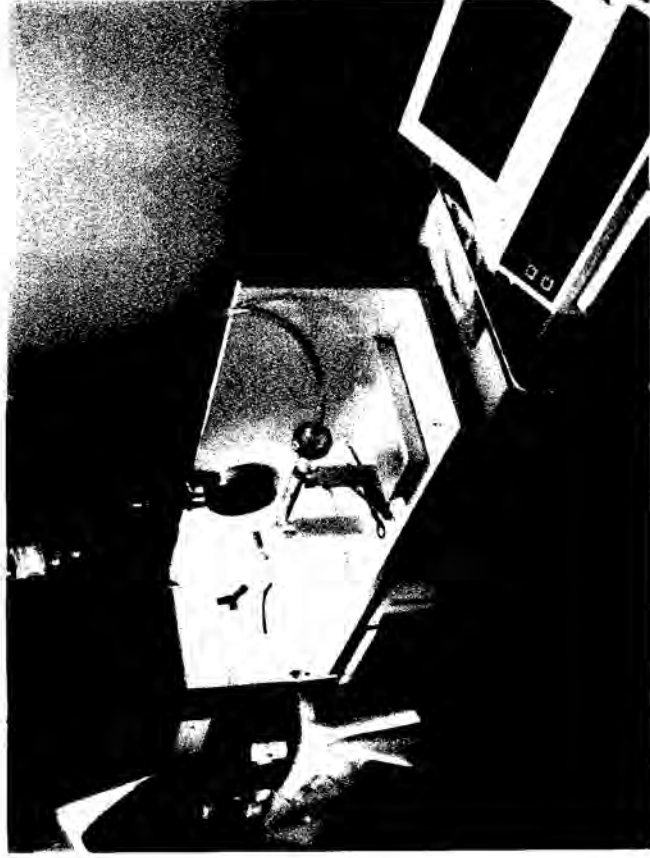
1. táblázat. Vizsgált véna cava filter típusok.

| Típusnév                                   | Bevezető mérete | Cava átmérő | Gyártó                                      |
|--|-----------------|-------------|---|
| Günther <sup>R</sup>                       | 12 F            | <28 mm      | William Cook Europe<br>Bjaeverskov, Denmark |
| Günther Tulip <sup>R</sup>                 | 8,5 F           | <28 mm      | William Cook Europe<br>Bjaeverskov, Denmark |
| Gianturco-Roehm                            | 12 F            | <40 mm      | Cook Incorporated<br>A Cook Group Company   |
| Bird's Nest <sup>R</sup> (11F modell)      |                 |             |   |
| Simon-Nitinol <sup>R</sup><br>SNF/SI       | 7 F             | <28 mm      | C.R. Bard Inc.                              |
| Titanium Greenfield <sup>R</sup><br>TGF-MH | 12 F            | <28 mm      | Medi-tech Boston Scientific Corporation     |
| TrapEase <sup>R</sup> (1999 modell)        | 6 F             | 18-30 mm    | Cordis                                      |



2. ábra. A tesztelt filterek, balról jobbra: Simon Nitinol, Günther Tulip, Bird's Nest, TrapEase, Titanium Greenfield.

A cava szűrők tesztelésére egy általam tervezett csőrendszerből álló modellt használtunk, mely zárt keringési rendszert képezve modellezte a véna cava inferiort. (3. ábra)



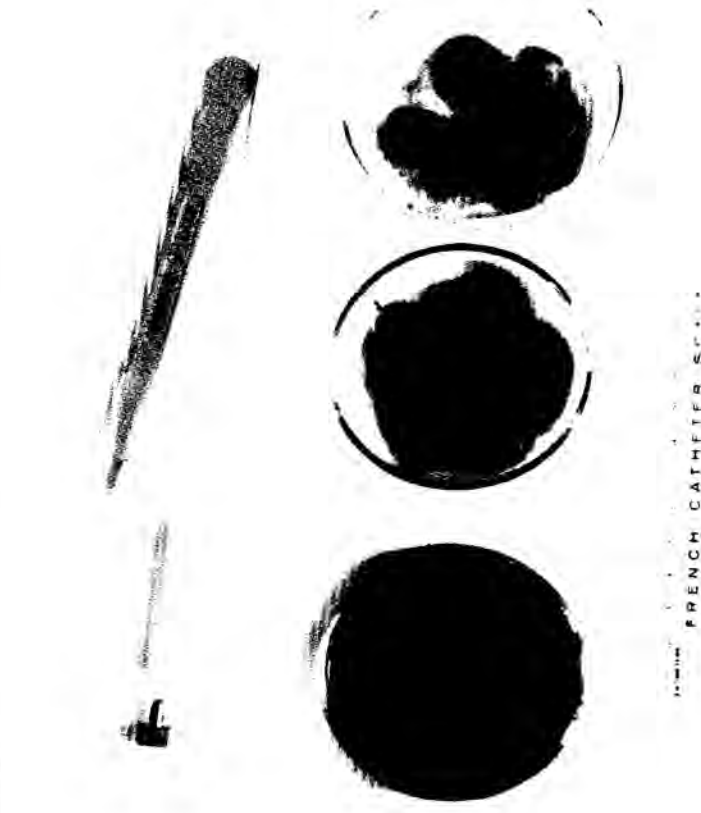
3. ábra. A cava filterek tesztelésére használt keringési modell.

Véna cava inferiorként egy 2 cm belsőátmérőjű plexi cső szolgált. Mivel a véna cava filterek általában 12-30 mm közötti v. cava átmérő esetén alkalmazhatók, a cava modell belső átmérőjét 2 cm-ben határoztuk meg. Az átmérő meghatározásában figyelembe vettük 50 beteg véna cava inferior átmérőjének, a véna renalisok magasságában ultrahanggal megmért átlagát. A mérések alapján a véna cava inferior átlagos átmérője 1,74 cm volt, melyet a választott átmérő jól megközelít. Összekötőcsőként a szívsebészetben az extracorporalis keringés fenntartásában is használatos heparinos szilikoncsöveket használtuk. A perisztaltikus motort egy 12V egyenfeszültségű 6 Amper terhelhetőségű áramforrás működtette, mely az áramerősség változtatással lehetővé tette a különböző fordulatszámmal történő (eltérő volumenű) folyadékkeringtetést. A rendszer tartalmazott egy rezervoárt, melyben termosztát biztosította az állandó 37 C° fokos hőmérsékletet. Az átlagos emberi pulzusszámnak (esetünkben 80 / perc) megfelelő áramlást egy fordulatszámjelző fotódióda segítségével állítottuk be, majd a készüléket vízzel minden mérés előtt kalibráltuk. A pulzusszám beállítása után a volument egy szinkron működtetett második perisztaltikus motor (Gambro BMMO-1K) segítségével tudtuk növelni. A méréseinkben az áramlás 1,6 liter/percre volt beállítva. A véna iliaca communisokat szimbolizáló szilikon csövekbe, üveg "Y" elágazókon keresztül az egyik oldalról egy bevezető katéter segítségével nyomásmérő katétert helyeztünk a véna cavat szimbolizáló modellbe, a mért cava filterek elé, a megakadt thrombusok okozta nyomásváltozások regisztrálására. Nyomásmérésre a Schiller Cardioswiss CM-8 betegőrző rendszer, minden thrombusszéria előtt kalibrált, digitális nyomásmérőjét használtuk. A másik oldali "Y" elágazóhoz a thrombusok beadására szolgáló előre elkészített, betöltött embolizáló katétert csatlakoztattuk. A véna cavat szimbolizáló cső végére a vizsgált filter után, egy 0,5 mm-es pórusú műanyag szűrőt építettünk a rendszerbe, abból a célból, hogy a véres közegben mért kísérleti fázisban, a tüdő kisereit modellezve, mérni tudjuk az elsodródott thrombusok mennyiségét. A műanyag szűrőre, a rendszerben használt valódi vér használata miatt (átlátszatlan folyadék) volt szükség. A mérési eredményt az elsodródott thrombusok súly %-ában fejeztük ki.

### **3.3.1 Cava filterek emberi vért tartalmazó rendszerben végzett tesztelése.**

Valódi humán vérral egy mérési sorozatot végeztünk, célunk az volt, hogy összehasonlítsuk a kapott eredményt a 10 %-os Dextran 40 oldatban mért értékekkel. A kísérletben használt vért a véradó állomás biztosította, 50%-os hematokrit értékre beállított, csoport azonos (B negatív), emberi felhasználásra már nem alkalmazható de még nem hemolizált, vér formájában. A kísérlet első fázisában 2,5 liter vért használtunk fel. A thrombusok alapjául B

negatív vércsoportú betegek vérből ugyancsak a véradó állomás által vércsoport meghatározásra levett 48 óráig kötelezően megőrzött majd megsemmisítésre szánt vérkészletet szolgált. A vérrel végzett első fázisban a beadott és a szűrőn átjutott thrombusok súlyát 4 tizedes pontosságú analitikai mérlegen mértük meg, és a behelyezett véna cava filter thrombuszűrő képességét a beadott thrombusok súlyszázalékában fejeztük ki. A méréshez: 8 mm átmérőjű, 5 mm, 10 mm, 20 mm hosszú thrombuszériákat használtunk. Egyszerre 5 thrombust adtunk be az azonos méretű thrombusokból, és a méréseket mind a hat tesztelt filterrel elvégeztük (4. ábra).



4. ábra. A kísérletben használt különböző méretű (8 mm átmérőjű, 0,5-1-2 cm hosszúságú) thrombuszériák.

### 3.3.2 Cava filterek 10%-os Dextran 40 oldatot tartalmazó rendszerben végzett tesztelése.

A második kísérleti fázisban a fentebb leírt modellt használva az egyszerűbb kivitelezhetőség és a nagy, nem biztosítható vérigény miatt a méréseket "átlátszó" 10% Dextran 40 oldatban folytattuk, melynek viszkozitása a véréhez hasonló. A rendszer átlátszósága miatt az elsodródott (elszökött) thrombusok jól láthatók voltak és a filtert a rajta átjutott thrombusok számával jellemeztük. Az alkalmazott thrombusok 8 mm átmérőjűek, 5-10-20 mm hosszúságúak voltak és a fentebb leírtaknak megfelelően ötös szériákban juttatva a

rendszerbe, méretenként 10 mérési sorozatot végeztünk. A nyomásváltozásokat ebben az esetben is rögzítettük.

### **3.3.3 Cava filterek áramlási sajátosságainak megfigyelése.**

A kísérlet harmadik fázisában a véna cava filterek áramlási sajátosságait figyeltük meg, 10 %-os Dextran 40 oldatban angiográfias katéteren bejuttatott kék festék segítségével. Az áramlási jellegzetességeket megfigyeltük mind a thrombus nélküli filterek esetén, mind az általunk alkalmazott 5 darab legnagyobb méretű (8 mm átmérőjű, 20 mm hosszú) thrombuszéria beadását követően.

#### 4. Eredmények

##### 4.1 Szelektív alacsony dózisú fibrinolysis súlyos tüdőembóliában, klinikai beteganyagon.

A tüdőembólia diagnózisára abban az esetben, ha a klinikai kép masszív vagy subtotalis tüdőembóliára utalt, az anamnézis, fizikális vizsgálat, EKG és vérvétel után (amennyiben munkacsoportunk észlelte először a beteget) azonnal pulmonalis angiográfiát végeztünk az embólia igazolására. Betegeink nagy részénél (13 beteg) azonban a beküldő orvos a perfúziós tüdőszcintigráfiával megerősített tüdőembólia diagnózisa miatt kereste munkacsoportunkat. 16 betegnél végeztünk súlyos tüdőembólia gyanú miatt tüdőangiográfiát, ebből 15 esetben igazoltunk subtotalis vagy masszív embóliát, egy esetben a jobb szívfél túlterhelés hátterében nagy pitvari septum defectust (bal-jobb shunt) igazoltunk. A pozitív esetekben az angiográfias kép alapján meghatároztuk az elzáródás súlyosságát, a Greenfield és Erbel-Meyer által leírt súlyossági beosztás szerinti csoportba sorolást, és meghatároztuk a Miller szerinti morfológiai indexet kezelés előtt és után [30,40,71]. Minden esetben 15 (100%) beteg mechanikai thrombusroncsolást követően alacsony dózisú fibrinolytist alkalmaztunk, az alsóvégtagi lokális thrombolysisek tapasztalatainak felhasználásával [50]. Az alkalmazott thrombusroncsoló, daraboló eljárások: thrombus "robbantás" (10 esetben), thrombus átfúrás és darabolás vezetődrót és angiográfias katéter segítségével (15 esetben), thrombus kiszívás (3 esetben), ballonos érrekanalizáció (1 esetben). A leghatasosabb, és gyakran alkalmazott eljárás a thrombus "robbantás" volt, mivel nem igényel drága speciális katétert, a tüdőangiográfia során bármely angiográfias műtőben elvégezhető. Hatása kettős, ha fibrinolytikus gyógyszert tartalmazó oldattal végezzük, a thrombus a nagyfokú mechanikai feldarabolódáson kívül a jelentősen megnövekedett thrombus felszín miatt átitatódik a fibrinolytikus gyógyszerrel, mely megnöveli a fibrinolysis hatékonyságát. Az esetekben alkalmazott fibrinolytikus gyógyszer a streptokinase és urokinase voltak. (Az rt-PA magas ára miatt számunkra nem volt elérhető.) A streptokinase dózisa az embólia kiterjedésétől, a thrombusok klinikai adatokból becsült korától és a thrombusmassza kiterjedtségétől függően 20-60000 IU/óra között volt. Urokinase alkalmazása esetén (kialakult streptokinase allergia vagy anamnesztikusan 1 éven belül alkalmazott streptokinase kezelés) a dózis általában a streptokinase dózisának 2-3 szorosa. Eseteinkben 1 alkalommal alkalmaztunk urokinase-t 70.000 IU/óra dózisban. Az általunk alkalmazott dózisok szignifikánsan alacsonyabbak voltak az UKEP (Urokinase Embolie Pulmonalstudie) által vizsgált "Francia" 2000IU/tskg/24 óra és "Amerikai" 4400IU/tskg/12óra dózisoknál. Az UKEP által javasolt dózissal a Miller index  $26\% \pm 25\%$ , és  $20\% \pm 17\%$ -ot javult [30,113]. *Eseteinkben a Miller index a kezelés előtt*

(21,2±1,14) 21±1, a kezelés után (6,4±1,56) 6±2 volt, a különbség szignifikánsnak bizonyult (P <0,001). A javulás átlagosan 71%-os volt. (Alkalmazott statisztikai módszer: Paired Samples T-Test.) Kiegészítő kezelésként a thrombus újdonszövődés gátlására a kezdeti átlagosan kétnapos heparin terápia után, sodium pentosanpolysulfátot (SP54<sup>R</sup>, Bene Arzneimittel, München) alkalmaztunk. A sodium pentosanpolysulfát előnyös fibrinolytikus stimuláló hatásáról tüdőembóliában, már 1965-ben Kraft E. és Pedinielli L. a Royat-i SP 54-Symposition-on beszámolt. A sodium pentosanpolysulfátot nem alkalmaztuk együtt a heparinnal, mivel egymás hatását erősítve, kiszámíthatatlan vérzést okozhatnak. Ez a hatás az alsóvégtagi szelektív thrombolysisek során vált ismertté [50,51]. Az átlagosan 5,4 napig tartó thrombolytikus kezeléseket után a Miller indexek változását a 2. táblázat mutatja.

2. táblázat. Miller indexek változása eseteinkben (15 beteg)

| Kezelés előtt | Kezelés után | Javulás |
|---------------|--------------|---------|
| 30            | 2            | 28      |
| 18            | 2            | 16      |
| 21            | 4            | 17      |
| 21            | 20           | 1       |
| 17            | 12           | 5       |
| 21            | 4            | 17      |
| 17            | 6            | 11      |
| 17            | 3            | 14      |
| 20            | 4            | 16      |
| 24            | 19           | 5       |
| 23            | 2            | 21      |
| 22            | 4            | 18      |
| 18            | 2            | 16      |
| 18            | 9            | 9       |
| 31            | 3            | 28      |

Mind a 15 (100%) kezelés klinikailag sikerrel zárult. A klinikai siker, ami alatt a beteg szubjektív állapotának rendeződését, a dyspnoe megszűnését, a szisztémás vérnyomás normalizálódását és az EKG elváltozások rendeződését értettük, minden esetben megfelelő volt. Egy beteget veszítettünk el a sikeres lysissterápia után néhány héttel később más intézetben végzett hemodialízis érsérüléséből eredő vérzéssel szövődménye miatt. Az esetet a



tragikus vég ellenére a Miller index javulásának függvényében a mérsékelt sikerű thrombolysises betegek közé soroltuk, mivel halálára más okból hetekkel a sikeres lysisiterápia után került sor. A klinikai siker 13 esetben teljes, 2 esetben mérsékelt volt, a radiológiai javulás 12 esetben teljes, 1 esetben csaknem teljes és 2 esetben mérsékelt volt. A *klinikai teljes siker* alatt a fentebb részletezett paraméterek teljes normalizálódását, a *mérsékelt siker* alatt a csökkent mértékű, de perzisztáló szimptomát értettük (pl. terhelésre jelentkező fulladás, jobb szívfél túlterhelés jelei). A *radiológiai teljes javulás* alatt a reziduális thrombusok nélküli negatív kontroll tüdőangiográfiát vagy minimális szubszegmentális nagyságnál nem nagyobb, nem jelentős reziduális érelzáródást, a *csaknem teljes javulás* alatt kontroll tüdőangiográfiával a több szubszegmentális vagy maximum két szegmentális maradék érelzáródást, a *mérsékelt javulás* alatt két szegmentumnál kiterjedtebb maradék érelzáródást, de a kiinduló képhez képest javult tüdőkeringést értettünk (5., 6. ábra)(3. táblázat).



5. a. ábra. Tüdőangiográfia. Súlyos subtotalis embólia. Keringés csak a felső lebenyek apicalis szegmentumaiban látható.



5. b. ábra. Tüdőangiográfia. A mechanikus thrombus darabolás, thrombus robbantás eredményeként azonnal megindult a keringés a pectoralis szegmentumban.



5. c. ábra. Tüdőangiográfia. A thrombolysis befejezését követően helyreállt tüdőkeringés.



6. a. ábra. Tüdőangiográfia. Súlyos masszív embólia, kiterjedt jobb tüdőér elzáródással, és bal oldalon a felső lebeny területén infarctus pneumóniára jellegzetes árnyékoltsággal.



6. b. ábra. Tüdőangiográfia. A szelektív fibrinolysis után normalizálódott keringés.

3. táblázat. Összefoglaló táblázat eseteinkről. (TR=thrombus robbantás, TF=mechanikus thrombus fragmentáció, TA=thrombus aspiráció, BR=ballonos recanalisatio)

| Betegek (kor) | Embólia foka    | Mechanikai procedura | Fibrinolytikus szer                                       | Kiegészítő terápia                                     | A terápia tartama | Klinikai siker | Radiológiai siker | Komplikáció           |
|---------------|-----------------|----------------------|---|--|-------------------|----------------|-------------------|-----------------------|
| Férfi 48      | subtotalis      | TF, TR,              | streptokinase 40.000 IU/h                                 | 3 napig heparin 500 IU/h majd 200 mg/nap SP54 inf.     | 5 nap             | teljes         | teljes            | punkcióshely bevérvés |
| Nő 47         | masszív         | TF, TA               | streptokinase 20.000 IU/h                                 | 2 napig heparin 500 IU/h majd 200 mg/nap SP54 inf.     | 5 nap             | teljes         | teljes            | -                     |
| Férfi 52      | masszív         | TF, TR               | streptokinase 10.000 IU/h 2. naptól 20.000 IU/h           | 2 napig heparin 500 IU/h, majd 200 mg/nap SP54 inf.    | 6 nap             | teljes         | teljes            | -                     |
| Férfi 57      | masszív chr.    | TF, TR               | streptokinase 20.000 IU/h 6. naptól urokinase 70.000 IU/h | heparin 500 IU/h                                       | 7 nap             | mérsékelt      | mérsékelt         | -                     |
| Nő 70         | masszív         | TF, TR               | streptokinase 20.000 IU/h                                 | heparin 500 IU/h                                       | 6 nap             | teljes         | csaknem teljes    | -                     |
| Férfi 53      | masszív         | TF, TR               | streptokinase 30.000 IU/h 2. naptól 60.000 IU/h           | heparin 500 IU/h                                       | 4 nap             | teljes         | teljes            | -                     |
| Nő 70         | masszív         | TF, TA               | streptokinase 40.000 IU/h                                 | heparin 1000 IU/h                                      | 7 nap             | teljes         | teljes            | -                     |
| Nő 77         | masszív         | TF                   | streptokinase 30.000 IU/h                                 | heparin 1000 IU/h                                      | 5 nap             | teljes         | teljes            | -                     |
| Nő 33         | masszív         | TF, TR               | streptokinase 40.000 IU/h                                 | heparin 500 IU/h                                       | 1,5 nap           | teljes         | teljes            | erős méhvérzés        |
| Férfi 35      | subtotalis      | TF, BR               | streptokinase 20.000 IU/h                                 | SP54 200 mg/nap infúzió                                | 6 nap             | mérsékelt      | mérsékelt         | -                     |
| Nő 57         | masszív         | TF, TR               | streptokinase 50.000 IU/h                                 | heparin 1000 IU/h                                      | 6 nap             | teljes         | teljes            | -                     |
| Férfi 59      | masszív         | TF                   | streptokinase 30.000 IU/h                                 | heparin 500 IU/h                                       | 5 nap             | teljes         | teljes            | -                     |
| Férfi 32      | masszív         | TF, TR               | streptokinase 50.000 IU/h                                 | 2 napig heparin 500 IU/h majd 200 mg/nap SP54 inf.     | 8 nap             | teljes         | teljes            | -                     |
| Férfi 36      | masszív         | TF, TR               | streptokinase 40.000 IU/h                                 | 3 napig heparin 1000 IU/h majd 200 mg/nap SP54 infúzió | 5 nap             | teljes         | teljes            | -                     |
| Nő 36         | csaknem totális | TF, TA, TR           | streptokinase 50.000 IU/h                                 | 2 napig heparin 500 IU/h majd 200 mg/nap SP54 inf.     | 5 nap             | teljes         | teljes            | -                     |

#### 4.2 A szisztémás és szelektív fibrinolytikus kezelés in vitro modellezése.

Az első tégelyben az elektródagél tetejére rétegzett 1,8 ml kék festék minimálisan festette meg a gél felszínét, a beívódás vastagsága minimális, pontosan hagyományos módon nem mérhető. A thrombusra rétegzett streptokinase oldat hatására 5 perc alatt változás nem látható.

A második tégelyben, a gélbe helyezett katéteren keresztül folyamatosan, automata infúzorral beadott 1,8 ml kék festék a katéter hegye körül helyezkedik el. A folyamatos infúzió és a nyomásnövekedés miatt a festék a géllal csak minimálisan keveredik, és a gél a katéter végnyílásának megfelelően kb. 2 cm-es ovoid területen festi meg. A thrombusba folyamatos infúzióban adott 1,8 ml streptokinase oldat hatására 5 perc alatt értékelhető változás nem látható, a folyadék a thrombus kis repedésén keresztül kijútva nem a thrombusban hanem annak környezetében helyezkedett el. (7.a-b. ábra).



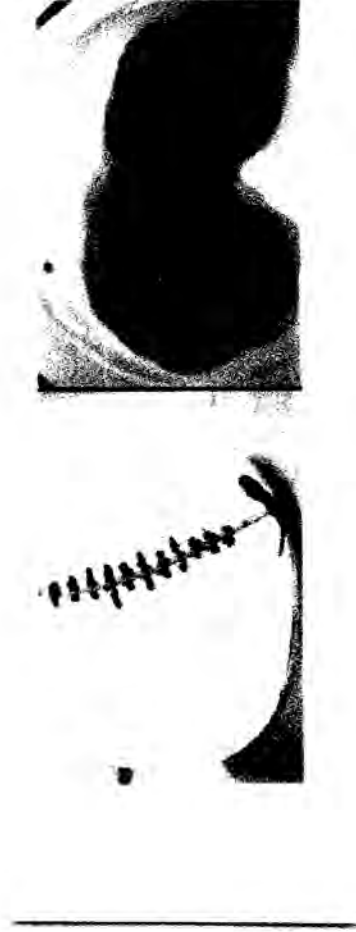
a./

b./

7. ábra. a./ Folyamatos festékbeadást követően elhelyezkedő festék a gélben. b./ A kék festéknek megfelelő mennyiségű, folyamatos streptokinase adagolás hatása a thrombusra. A beadás kezdetétől számított 5 perc után, értékelhető változás a thrombuson nem látható.

A harmadik tégelybe 10 cm mélyen behelyezett pulzuspray katéterrel 6x0.3ml/perc frakciókban beadott 1,8 ml kék festék, a katéter környezetében a gél nagyfokban szabályosan, az oldalnyílások helyének teljes hosszában kb. 1-1,5 cm átmérőjű, 10 cm hosszú henger alakú területen megfesti. A beadás kezdetétől számított 5 perc múlva, enyhe festődés az oldalnyílások közötti területen is észlelhető. A festődés a festék nagyobb területen történő szétoszlása miatt halványabb, mint a folyamatos beadással. Azonos mennyiségű streptokinase

oldat pulzuspray beadását követően, a thrombus proximális végének roncsolódása, darabolódása látható az 5 perces megfigyelési idő után (8.a-b. ábra).



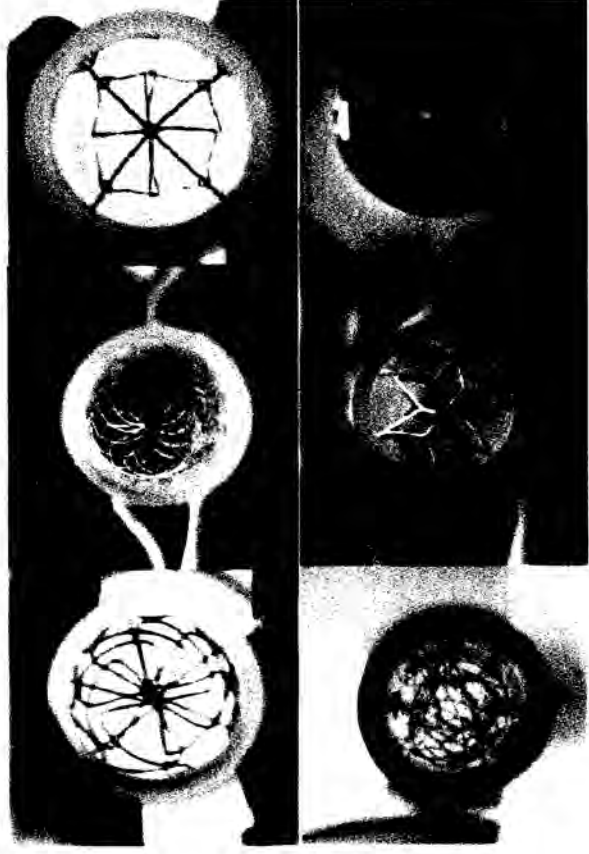
a./

b./

8. ábra. a./ Pulzus spray festékadagolást követően a gélben elhelyezkedő festék eloszlása a katéter körül. b./ A kék festéknek megfelelő mennyiségű streptokinase oldat pulzuspray adagolásának hatása a thrombusra. A beadás kezdetétől számított 5 perc után, a thrombus proximális részének részleges szétesése, darabolódása látható.

#### **4.3 Az ismételt embóliás tüdőszórások kivédésére szolgáló véna cava szűrők rendelkezésemre álló csoportjának in vitro tesztelése.**

A véna cava szűrők tesztelésénél nem a legkisebb még biztonságosan kiszűrt thrombusméret meghatározását, hanem a nagyobb thrombusszériákra bekövetkező (súlyos tüdőembóliát okozó) szűrőhatást kívántuk modellezni. Tesztelt filtertípusok: Günther (G), Simon-Nitinol (SN), Bird's Nest (BN), TrapEase (TE), Günther Tulip (GT), Titanium Greenfield (GF). A véna cava szűrők szűrő profiljait a keringési modellbe való behelyezést követően a 9. ábra mutatja.



9. ábra. A véna cava szűrők szűrőprofiljai a kísérleti modellben. Felső sor, balról jobbra: Simon Nitinol, Günther Tulip. Alsó sor, balról jobbra: Bird's Nest, TrapEase, Titanium Greenfield.

#### 4.3.1 Cava filterek emberi vért tartalmazó rendszerben végzett tesztelése.

A mérések 80-as pulzusszámú, 1600 ml/perc áramlású, B negatív, 37 C°-os, alvadásában gátolt, emberi vért tartalmazó közegben történtek. A beadott thrombus szériák súlyának és az elsodródott a szűrőn felfogott thrombusok súlyának arányából elsodródási súly %-ot számoltunk. A thrombus elsodródás eredményét a 4. táblázat és a 10. ábra összegzi.

4. táblázat. Vena cava filterek szűrő hatása véres közegben. A thrombusszériánként mért összsúly, és az elsodródott thrombusrészletek súlyából számított elsodródási arány.

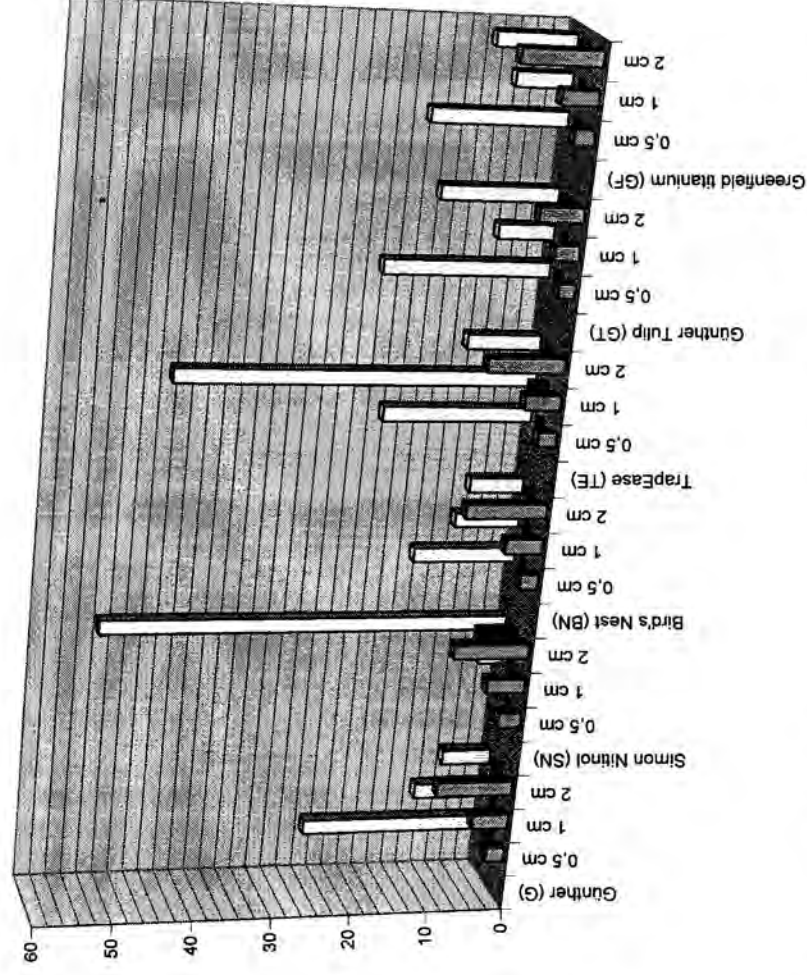
|                                 | <b>Beadott thrombusok<br/>összsúlya (gr)</b> | <b>Elsodródott thrombus<br/>részletek súlya (gr)</b> | <b>Elsodródott thrombusok<br/>súly %-ban</b> |
|---------------------------------|--|--|--|
| <b>Günther (G)</b>              |  |  |  |
| 0,5 cm                          | 2,3975                                       | 0,5704   | 23,79  |
| 1 cm                            | 4,684  | 0,4467   | 9,54   |
| 2 cm                            | 9,7733                                       | 0,6183   | 6,33   |
| <b>Simon Nitinol (SN)</b>       |  |  |  |
| 0,5 cm                          | 2,8731                                       | 0,0116   | 0,40   |
| 1 cm                            | 4,8669                                       | 0,1473   | 3,03   |
| 2 cm                            | 9,5651                                       | 4,9684   | 51,94  |
| <b>Bird's Nest (BN)</b>         |  |  |  |
| 0,5 cm                          | 2,2474                                       | 0,2937   | 13,07  |
| 1 cm                            | 4,6453                                       | 0,3815   | 8,21   |
| 2 cm                            | 10,1846                                      | 0,6941   | 6,82   |
| <b>TrapEase (TE)</b>            |  |  |  |
| 0,5 cm                          | 2,2675                                       | 0,4297   | 18,95  |
| 1 cm                            | 4,4179                                       | 1,996  | 45,18  |
| 2 cm                            | 9,5856                                       | 0,8879   | 9,26   |
| <b>Günther Tulip (GT)</b>       |  |  |  |
| 0,5 cm                          | 1,9976                                       | 0,4155   | 20,80  |
| 1 cm                            | 3,0345                                       | 0,2114   | 6,97   |
| 2 cm                            | 5,4412                                       | 0,7981   | 14,67  |
| <b>Titanium Greenfield (GF)</b> |  |  |  |
| 0,5 cm                          | 2,3817                                       | 0,4014   | 16,85  |
| 1 cm                            | 4,469  | 0,3101   | 6,94   |
| 2 cm                            | 9,9132                                       | 0,9755   | 9,84   |

#### A véres közegben végzett mérésorozattal az alábbi megfigyeléseket tettük:

- a szűrőn nagyrészt csak apró leszakadt thrombus részletek voltak láthatók, melynek a thrombusok málékonytsága és a szűrés közben fellépő turbulencia az oka
- a 2 cm-es thrombusméretnél a legnagyobb elsodródást mutató Simon-Nitinol filter esetében, a thrombusok okozta áramlási zavar a filtert elmozdította centrális helyzetéből, így az asszimetriából eredő megnövekedett lumen okozhatta az ötből két (egész) thrombus elsodródását
- az 1 cm-es thrombus szériában a TrapEase (TE) filteren átjutott 1 thrombus, ami mellett apró leszakadt thrombus részletek is láthatók voltak a szűrőn (ennek magyarázatát a Dextran 40 oldatban végzett hemodinamikai modellezés szolgáltatta, a konstrukciós hibából eredő nagyfokú turbulencia kimutatásával)
- egész thrombus elsodródás csak a fenti két esetben fordult elő



10. ábra. Véres közegben mért elsodródási arány, a thrombusméretek és a filter típusok függvényében. Első sor: beadott thrombusok súlya, középső sor: elsodródott thrombusok súlya, hátsó sor: elsodródott thrombusok százalékában.



A véres közegben végzett kísérlet eredményeként született csökkenő sorrend a filterek thrombuselfogási aránya alapján:

0,5 cm-es thrombusok esetén: SN>BN>GF>TE>GT>G

1 cm-es thrombusok esetén: SN>GF>GT>BN>G>TE

2 cm-es thrombusok esetén: G>BN>TE>GF>GT>SN

#### 4.3.2 Cava filterek 10%-os Dextran 40 oldatot tartalmazó rendszerben végzett tesztelése.

A kísérletben, mérési sorozatonként minden filternél egységesen 8 mm átmérőjű, 5-10-20 mm hosszúságú, méretenként 5 darab thrombusból álló szériákat alkalmaztunk, melyek közül a nagyobbak már képesek súlyos subtotalis tüdőembólia létrehozására. (A véres közegben is a fenti thrombuszériát használtuk.) A rendszer átlátszósága miatt, a szűrőn átjutott thrombusokat darabszámban fejeztük ki. Két esetben leszakadt thrombusrészlet jutott át a szűrőn, ezért ezekben az esetben a történést fél (0,5) thrombusként jelöltük. A méréseket, a különböző nagyságú thrombuszériákra (5-10-20 mm hosszú, 8 mm átmérőjű) 10 x

megismételve meghatároztuk a vizsgált szűrők thrombuselfogó képességét százalékban, és ez alapján csökkenő sorrendbe állítottuk őket. Az eredmények az 5.-6. táblázatban láthatók.

5. táblázat. Véna cava filterek szűrőhatása 10%-os Dextran 40 oldatban.

| <b>10% Dextran 40</b>          | <b>Elsodródott thrombusok</b> | <b>S</b> | <b>O</b> | <b>R</b> | <b>O</b> | <b>Z</b> | <b>A</b> | <b>T</b> | <b>O</b> | <b>K</b> |           |
|--------------------------------|-------------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|-----------|
| Filter típusok, thrombuszériák | Összesen db                   | <b>1</b> | <b>2</b> | <b>3</b> | <b>4</b> | <b>5</b> | <b>6</b> | <b>7</b> | <b>8</b> | <b>9</b> | <b>10</b> |
| <b>Günther</b>                 |                               |          |          |          |          |          |          |          |          |          |           |
| 0,5 cm                         | 1                             | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 1        | 0        | 0        | 0         |
| 1 cm                           | 0                             | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 0         |
| 2 cm                           | 0                             | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 0         |
| <b>Simon Nitinol</b>           |                               |          |          |          |          |          |          |          |          |          |           |
| 0,5 cm                         | 1                             | 1        | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 0         |
| 1 cm                           | 0                             | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 0         |
| 2 cm                           | 0                             | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 0         |
| <b>Bird's Nest</b>             |                               |          |          |          |          |          |          |          |          |          |           |
| 0,5 cm                         | 1                             | 0        | 1        | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 0         |
| 1 cm                           | 0                             | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 0         |
| 2 cm                           | 0,5                           | 0        | 0        | 0        | 0,5      | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 0         |
| <b>TrapEase</b>                |                               |          |          |          |          |          |          |          |          |          |           |
| 0,5 cm                         | 3                             | 0        | 1        | 0        | 0        | 0        | 1        | 1        | 0        | 0        | 0         |
| 1 cm                           | 2                             | 1        | 0        | 0        | 1        | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 0         |
| 2 cm                           | 0,5                           | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 0,5      | 0        | 0        | 0        | 0         |
| <b>Günther Tulip</b>           |                               |          |          |          |          |          |          |          |          |          |           |
| 0,5 cm                         | 1                             | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 1        | 0         |
| 1 cm                           | 1                             | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 1        | 0        | 0         |
| 2 cm                           | 2                             | 0        | 0        | 2        | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 0         |
| <b>Titanium Greenfield</b>     |                               |          |          |          |          |          |          |          |          |          |           |
| 0,5 cm                         | 6                             | 0        | 1        | 0        | 2        | 0        | 0        | 1        | 1        | 0        | 1         |
| 1 cm                           | 4                             | 0        | 0        | 1        | 1        | 0        | 1        | 1        | 0        | 0        | 0         |
| 2 cm                           | 1                             | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 1         |

6. táblázat. Vena cava filterek szűrő hatása 10% Dextran 40 oldatban.

|                            | Elszökött thrombusok db | Megfogott thrombusok db | Elfogási arány % |
|----------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------|
| <b>Günther</b>             |                         |                         |                  |
| 0,5 cm                     | 1                       | 49                      | 98               |
| 1 cm                       | 0                       | 50                      | 100              |
| 2 cm                       | 0                       | 50                      | 100              |
| <b>Simon Nitinol</b>       |                         |                         |                  |
| 0,5 cm                     | 1                       | 49                      | 98               |
| 1 cm                       | 0                       | 50                      | 100              |
| 2 cm                       | 0                       | 50                      | 100              |
| <b>Bird's Nest</b>         |                         |                         |                  |
| 0,5 cm                     | 1                       | 49                      | 98               |
| 1 cm                       | 0                       | 50                      | 100              |
| 2 cm                       | 0,5                     | 49,5                    | 99               |
| <b>TrapEase</b>            |                         |                         |                  |
| 0,5 cm                     | 3                       | 47                      | 94               |
| 1 cm                       | 2                       | 48                      | 96               |
| 2 cm                       | 0,5                     | 49,5                    | 99               |
| <b>Günther Tulip</b>       |                         |                         |                  |
| 0,5 cm                     | 1                       | 49                      | 98               |
| 1 cm                       | 1                       | 49                      | 98               |
| 2 cm                       | 2                       | 48                      | 96               |
| <b>Titanium Greenfield</b> |                         |                         |                  |
| 0,5 cm                     | 6                       | 44                      | 88               |
| 1 cm                       | 4                       | 46                      | 92               |
| 2 cm                       | 1                       | 49                      | 98               |

A csökkenő sorrend a filterek thrombuselfogási aránya alapján 10%-os Dextran 40 oldatban:

0,5 cm-es thrombus esetén: BN=G=GT=SN>TE>GF

1 cm-es thrombusok esetén: BN=G=SN>GT>TE>GF

2cm-es thrombusok esetén: G=SN>TE=BN>GF>GT

A thrombuszűrő tulajdonságaik alapján a kisméretű különbségek ellenére, a mért filterek mérésünk szerint (SN, BN, GT, TE, GF, G) megfelelő védelmet nyújtanak a nagyméretű thrombuszórások esetén a tüdőembólia kivédésében.

#### 4.3.3 Cava filterek áramlási sajátosságainak megfigyelése.

A Dextran 40 oldatot tartalmazó véna cava modellbe behelyezett thrombus nem tartalmazó filterek, jelentős, turbulenciát áramlási zavart nem okoztak. A Bird's Nest filternél volt csak mérsékelt festék keveredés. Mérhető nyomásnövekedést a filterek behelyezése nem okozott a rendszerben.

A legnagyobb, 2 cm-es thrombuszériák alkalmazásakor a filterek különböző mértékben okoztak áramlási zavart a rendszerben. A kúp alakú Titanium Greenfield (GF)

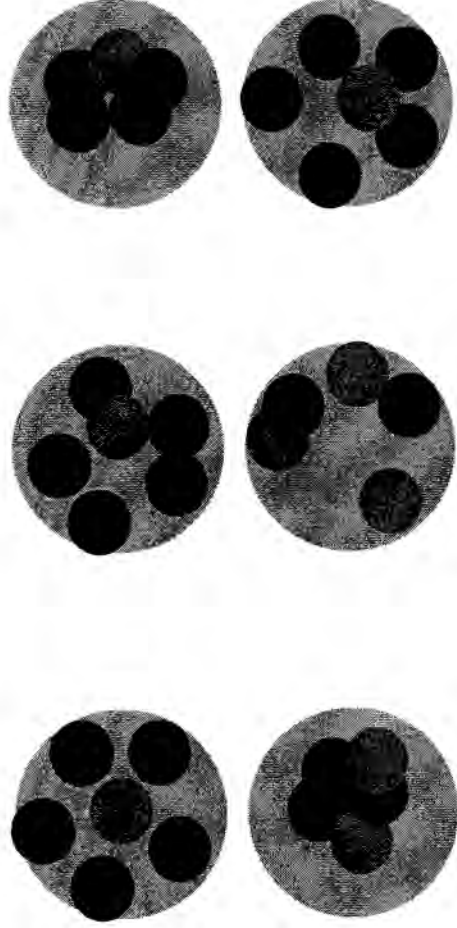
filter a thrombusokat centrálisan gyűjti össze, és újabb szórás hatására a már elfogott thrombusok a sűrűbb acélfonású kúp irányába nyomódtak. A lumen nagy része körkörösön szabad marad, így nem növekedik meg a nyomás jelentősen a thrombuszéria beadását követően. A Günther Tulip (GT) filter felépítése hasonló de csak négy lába van, ezért a lábak közötti oldalirányú thrombus kiszabadulás megakadályozására levél alakban összekötő acélszálakat tartalmaz (tulipánlevél szerűen), ami a thrombusokat az érfal közelében is képes rögzíteni. Ezen rögzítő elemek miatt nagymennyiségű thrombus hatására a lumen jelentős részét képes beszűkíteni és a nyomás ennek következtében közepes mértékben megemelkedik. A hálózatos Bird's Nest (BN) filterben a kisebb thrombusok eloszlását az áramlás úgy alakítja ki a hosszú zegzugos acélszárak között, hogy a lehető legkevesebbé okozzon áramlási zavart, jelentős nyomásnövekedést. Nagyobb thrombusok esetén az elrendeződésre már nincs lehetőség így a nyomás jelentősen megnő. A TrapEase (TE) filter kialakításánál nagy thrombusok széria szórása után jelentős áramlási zavar lép fel. A jelenség oka, hogy a filter kettős szűrő felülettel rendelkezik. Az első szűrőfelület kúp alakú, csúcsa distal felé tekint, így a beérkező thrombusokat az érfálnál körkörösén gyűjti össze. Az áramlás centrálisan a legnagyobb áramlási sebességű részen megmarad. Ha a thrombusok mérete vagy száma elég nagy ahhoz, hogy áramlási nehezítettséget okozzon, a nyomás képes egy vagy több thrombust az első szűrőn átnyomva a filter belsejébe nyomni. A második szűrő felület ugyancsak kúp alakú és csúcsa az előbbivel ellenkező irányba, proximal felé tekint. Ez azt eredményezi, hogy a filter belsejébe került thrombusokat centrálisan gyűjti össze, pont az ér tengelyében, ahol a másik szűrőfelszín felől érkező nagy áramlási sebességű folyadék a thrombusba ütközve, nagyfokú turbulenciát, thrombus darabkák leszakadását idézi elő. Ez a jelenség okozza, hogy a filter belsejébe bekerült thrombusokat az áramlás szétszaggatja és a leszakadt részeket átpasszírozza a második szűrőn. A filtert, felépítése nagyon stabilá teszi, szerkezete egyben nagyon jó szűrőkapacitást feltételez, amennyiben a szükséges apró konstrukciós módosítások megtörténnek. A módosítás lényege a distalfelé tekintő kúp alakú szűrőfelület proximal irányba történő invertálása lenne. Ezzel a jó támaszkodó felszín megtartása mellett hemodinamikailag kiváló, dupla szűrőfelületű, kónikus filtert lehetne kialakítani. A változtatással a filter kedvező tulajdonságai megmaradnának, és kiküszöbölhető lenne a kedvezőtlen hemodinamikai hatás. Igaz a módosítással a hordozó kapszula vastagsága a jelenlegi 6 F-ről kissé növekedne, de ez a nyereség viszonylatában nem jelentős hátrány. A Simon Nitinol (SN) és Günther (G) filterek mérsékelt turbulenciát, de jelentős nyomásemelkedést nem okoztak. A filterek szűrőprofiljait a művi véna cava inferiorban a 9.

ábra mutatja, a thrombusszériák befogásakor a thrombusok gyakori elhelyezkedését a 11. a-b. ábra szemlélteti.



11. a. ábra. A thrombusok elhelyezkedése a különböző típusú filterekben.

Balról jobbra, felső sor: G, SN, TE, alsó sor: GF, GT, BN

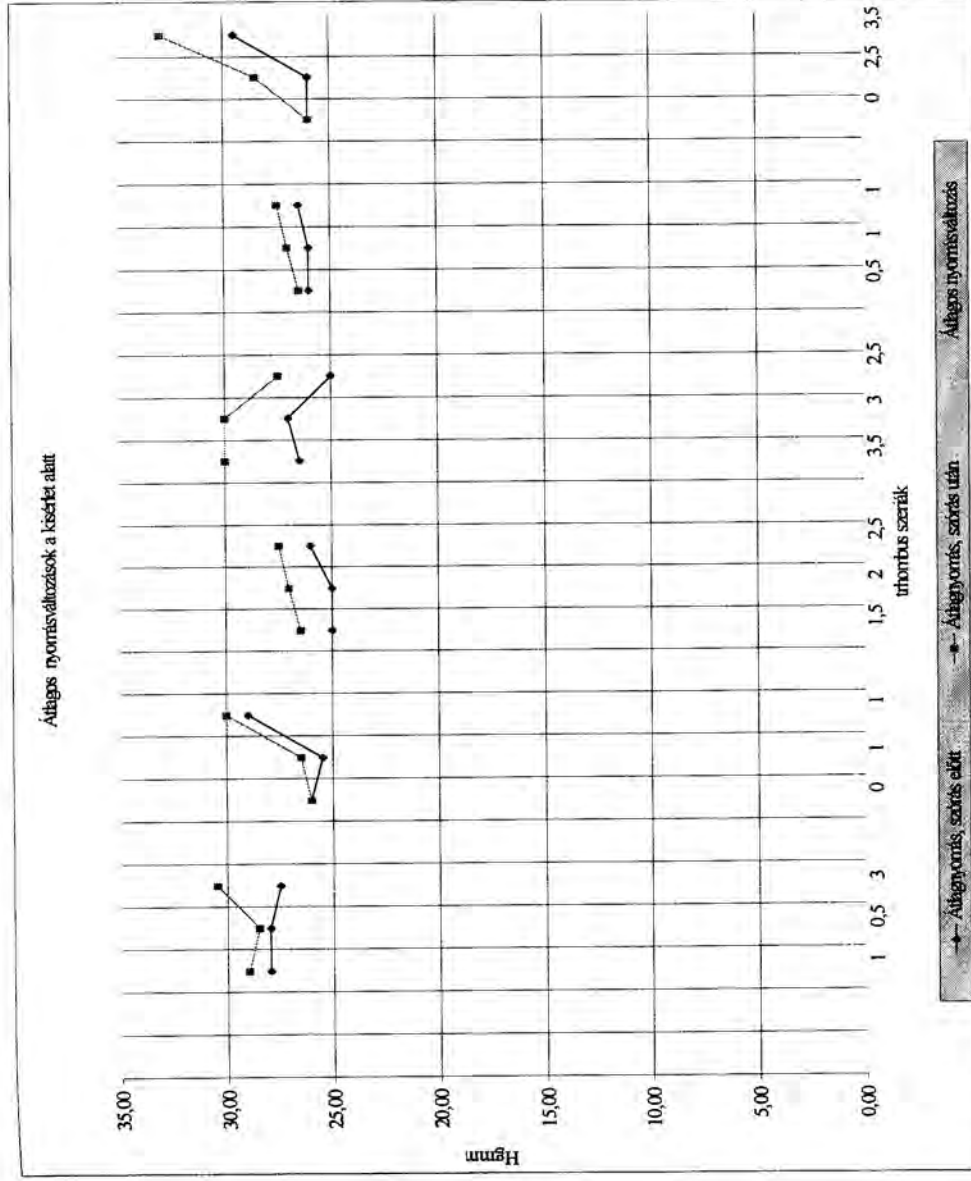


11. b. ábra. Sematikus keresztmetszeti ábra, amely szemlélteti a thrombusok okozta tipikus lumenszűkítést a különböző filterek esetén. Balról jobbra, felső sor: TE, G, GT alsó sor: GF, BN, SN. A kónikus filterek (GF, GT) jelentős lumenszűkítést nem okoznak.

Thrombusszériák szórását követően a thrombussal telt cava filterek okozta átlagos nyomásváltozások a 12. ábrán láthatók. Elsősorban a legnagyobb méretű thrombusszéria

okozta szórás után lépett fel nyomásnövekedés, melyet mérettől függetlenül a filteren belüli thrombus eloszlás is jelentősen befolyásolt.

12. ábra A különböző méretű thrombusszórásokat követően a filterek előtt mért átlagos nyomásváltozások hgmm-ben, a 10 %-os Dextran 40 oldatban.



Filter típus: BN SN G GT GF TE

Thrombus

méretei (cm): 0,5-1-2 0,5-1-2 0,5-1-2 0,5-1-2 0,5-1-2 0,5-1-2

## 5. Megbeszélés

A tüdőembóliák diagnosztikájában a klasszikus perfúziós és ventilációs tüdőszcintigráfia mellett, egyre nagyobb mértékben előtérbe kerülnek, mint non-invazív vizsgáló eljárások, a spirál CT, lehetőség esetén az Electron Beam Computer Tomograph (EBCT), vagy más néven ultrafast CT vizsgálat) és az MRI angiográfia [13,16,33,38,42,43,59,73,88,89,90,91,95,105,107,112,125]. Az egyre tökéletesebbé váló digitális technikának köszönhetően (gyors adatgyűjtés, megnövekedett térbeli felbontás, multislice spirálmód, szupergyors grafikus computer egységek, tökéletesebbé váló programok) ma már lehetőség nyílik a szegmentális tüdőartériák leképezésére is. A legújabb technikák elérése főként a berendezések magas ára miatt korlátozott. *A számos technikai lehetőség ellenére a súlyos tüdőembóliákban azonban a megfelelő diagnosztikus módszer kiválasztásában elsősorban a terápiás módszerünknek van döntő jelentősége.* Ha a klinikai kép, anamnézis, szisztémás vérnyomás, mellkasfelvétel, EKG, centrális nyomásmérés majdnem biztosan súlyos tüdőembóliára utal, akkor intervencióis radiológiai terápiában gondolkodva feleslegesen kockáztatjuk a beteget a már majdnem tökéletesnek ígérkező non-invazív csúcshangosvizuális eljárásokkal az idővesztés miatt. Az azonnali tüdőangiográfia biztos, a lehetséges módszerek közül a legszenzitívebb diagnózist szolgáltatja, és azonnali katéteres terápiás beavatkozásra ad lehetőséget [9,10,11,12,30,40,78,103]. A modern harmadik, negyedik generációs fibrinolitikus gyógyszerek (t-PA, rt-PA) elterjedésével, számos szerző jó eredményről számolt be mind szisztémás mind szelektív adagolás mellett [1,6,9,25,34,35,37,59,104]. Hasonló jó eredményről számolnak be az "ultra-high" dózisú kezelések esetén is [1,5,34,35,37,96]. Az időben elvégzett spirál CT, EBCT, MRI súlyos tüdőembóliában biztos diagnózist adhat és az "ultra-high" dózisú szisztémás (perifériás vénán keresztüli) kezelés, a diagnózis felállítását követően azonnal elkezdhető. Az angiográfia ebben a kezelési formában csak kétes diagnózis megerősítésében bír jelentőséggel, egyébként indokolatlanul növelné a vérzés kockázatát. A legújabb spirál CT technikák és a tüdőangiográfia esetén hasonló (2-4% és 3%) a szuboptimális, nem informatív vizsgálatok aránya [91]. A rossz értékelhetőséget leggyakrabban a súlyos dyspnoe-val küszködő betegek tachypnoe-jából eredő technikai (mozgási) artefaktumok okozzák. Teigen és munkatársai 38 betegen összehasonlították a ventilációs-, perfúziós tüdőszcintigráfia az EBCT és a tüdőangiográfia eredményeit. Az EBCT szenzitivitását 65 %-nak, a specificitását 97 %-nak találták ellentétben a ventilációs-, perfúziós izotóp vizsgálat 20 %-os szenzitivitásával és 52 %-os specificitásával [91]. Egy másik korrelatív tanulmány mely egy Európai multicentrikus tanulmányt is magában foglal, 401 beteg feldolgozásából arra a

következtetésre jutott, hogy a spirál CT szenzitivitása nagyobb a perfúziós-, ventilációs tüdőszcintigráfiánál. Az érzékenység CT esetén 75-92%, átlag 85%, míg a ventilációs-, perfúziós izotóp vizsgálatnál 36-65%, átlag 50% volt [91]. A különböző tanulmányokból származó eredményekben jelentős különbségek vannak, de egyértelműen kitűnik a CT diagnosztikus előnye a ventilációs-, perfúziós tüdőszcintigráfiával szemben. Különbőség mutatkozott a független, szakmailag elismert képtértékelést végző orvosok vélemény kialakító egyetértésében is. Mayo és mtsai. spirál CT esetén az értékelők közötti egyetértést statisztikailag  $\kappa$  0.85-nek, míg a ventilációs-, perfúziós izotóp vizsgálat esetén  $\kappa$  0.61-nek találta. A multicentrikus tanulmányban ugyanez az érték CT esetén  $\kappa$  0.72, ventilációs-, perfúziós szcintigráfia esetén  $\kappa$  0.39 [91]. Ez azt jelenti, hogy technikailag jól kivitelezett CT vizsgálat esetén, a vélemény kialakításában nagyobb volt az értékelők közötti egyetértés, mint a technikailag jó izotóp vizsgálat esetén, azaz a CT értékelésben a vélemény kialakítás elsősorban a technikai minőségtől függ, míg ez utóbbi kevésbé játszott szerepet az izotóp vizsgálatoknál, ahol a vélemény jelentős szubjektív elemet is tartalmaz. Ha figyelembe vesszük, hogy krónikus tüdőbetegségben szenvedő betegeknél a CT vizsgálat milyen differenciál diagnosztikai többlet információt szolgáltat, a CT előnye szembetűnő. A tüdő izotóp vizsgálatot a legtöbb esetben további vizsgálatokkal kell kiegészíteni, (pl. mellkas felvétel, CT) mely járulékos plusz költséget jelent. Olyan intézményekben, ahol klasszikus szisztémás vagy szisztémás "ultra-high" dózisu kezelést alkalmaznak és megfelelő technikával rendelkeznek, elgondolkodtató, hogy nem lenne-e célszerű a tüdő izotóp vizsgálatot felváltani a spirál CT vizsgálattal súlyos tüdőembólia gyanújában. Ez utóbbit támogatja az a tény is, hogy a CT vizsgálat ügyeleti időben is hozzáférhető, míg az izotópvizsgálat legtöbb helyen csak munkaidőben, és a járulékos vizsgálatok kiesésével a költségek is csökkenthetők. A CT ellen szól azonban magas sugárterhelése (technikától függően kb. 40-100 mSv mellkas felvétellel egyenlő), de diagnosztikus érzékenysége és pontossága miatt, életet veszélyeztető súlyos embóliában ez nem lehet mérlegelés tárgya. A legújabb spirál CT technikákkal (alacsonyabb KV értékkel és gyorsabb aquisitios idővel) azonban már 40 % körüli dóziscsökkentés is elérhető [89,91,95]. A pulmonalis angiográfia sugárterhelése a CT vizsgálaténál lényegesen alacsonyabb, miközben szenzitivitása csaknem 100%-os. Súlyos tüdőembóliában szelektív thrombolysissal kezelt betegeknél azonban a CT vizsgálat feleslegesen terhelné a beteget a kontrasztanyag alkalmazása, a sugárterhelés és az idővesztés miatt.



### **A pulmonalis angiográfia előnyei:**

- Gyors és biztos diagnózist szolgáltat.
- Nem csak munkaidőben elérhető.
- A szcintigráfia álnegatív eredményéhez képest jól jelzi az úszó thrombusokat.
- Arterio-venosus malformációk pontos diagnózisa és lokalizációja.
- A spirál CT vizsgálathoz képest diagnosztikus előnye a szubszegmentális ágak megítélésében van. A spirál CT több szerző szerint 10%-ban nem informatív (habár ezt a legújabb technikák cáfolni látszanak, és 2-4% közé teszik ezt az értéket) és alacsony a specificitása a szubszegmentális ágak területén [78]. Azonban a CT is hasznos többlet információt szolgáltat, ha az érelzáródást nem embólus hanem külső kompresszió, vagy tumoros beszűrődés okozza (pl. histiocytofibroma, metasztázis, bronchus tumor stb.) [89,91].

A tüdőangiográfiák összehasonlíthatóságára Miller kidolgozott egy pontrendszert, amellyel, mint morfológiai index-el, a tüdőembólia súlyosságát pontokban kifejezve objektívvé tehető az elzáródás nagysága. A pontrendszer sajátossága, hogy a klinikai képpel nincs teljesen összhangban, és szubjektív elemeket is tartalmaz, mégis morfológiai szempontból egységes megközelítést tesz lehetővé (1. ábra) [71]. Ennek egy, a klinikai állapotot is figyelembevevő módosítását Sárosi és munkatársai közölték [96].

### **A pulmonalis angiográfia szövődményei [30]:**

- Moralitása 0,2-2 %
- Nem halálos szövődmények előfordulása 1-5 % (Dahlen JE és mtsai..)

### **Nilsson T. és mtsai. által közölt szövődmények 707 tüdőangiográfia feldolgozásából [78]:**

- Súlyos szövődmények előfordulása 0,14 %:
    - anaphylaxiás shock, szívmegeállás (Pulmonalis embólia miatti jobb szívfél elégtelenség, érdissectio, szívperforáció)
  - Mérsékelt szövődmények 1,4 %:
    - tüdőoedema, transiens angina, haematoma, átmeneti jobbszár blokk (4209 esetből csak 29 arrhythmia PLOPED [83]), intima sérülés
  - A mellékhatások, mint melegség érzés, köhögés, bronchospasmus, urticaria nem sorolandók a szövődményekhez mivel átmeneti tünetek, melyek kezelés nélkül is gyorsan elmúlnak és maradandó károsodást, nem okoznak. A mellékhatások a modern nem ionos kontrasztanyagok használatával jelentősen csökkenthetők.
- Angiográfias szövődmény saját beteganyagunkban nem volt.

Greenfield és munkatársai 1969-ben végeztek először katéteres embolectomiát [30,39,40]. A módszer lényege, hogy egy transfemorálisan a pulmonalis artériákba felvezetett Greenfield-katéter segítségével az embólust "kiszívják", percutan eltávolítják. A pulmonalis embóliák katéteres lysis-terápiáját a coronaria thrombosisok szelektív lysisének kezdeti eredményessége után, először 1974-ben végezték [30]. A szelektív adással az embólusban és annak környezetében a thrombolytikus szer magas koncentrációját hozzuk létre, miáltal a dózis csökkenését és a terápia hatékonyságának fokozódását érjük el. A gyógyszeres kezeléssel kivül a módszerrel lehetőség nyílik a thrombus mechanikus roncsolására és thrombus aspirációra is [9,30]. A mechanikus thrombus darabolás a perfúzió azonnali javulását eredményezi, aminek következtében a beteg életkilátásai nagymértékben nőnek, a közvetlen életveszély elhárítható. A fibrinolytikus szer hatékonysága többszöröse növekedik a beavatkozás következtében lényegesen megnövekedett thrombus felszín és a kedvező hemodinamikai változások miatt. A fibrinolytikus hatás felmérésére különböző ellenőrzött tanulmányok készültek, melyek közül az UKEP (Urokinase Embolie Pulmonalstudie) az ajánlott Francia 2.000 IU/kg/óra 24 óra alatt) és Amerikai (4.400 IU/kg/óra 12 óra alatt) dózist hasonlított össze. Mindkét esetben a Miller-index, mint revascularisatiós mutató 26% +/- 25%-al és 20% +/- 17%-al javult. Vértési szövődeményeket az esetek 24% és 29%-ában figyeltek meg, ezen belül súlyos vérzés a betegek 4,5%-ánál valamint 3%-ánál lépett fel. A letalitás 6% és 5% volt [30,113]. Annak ellenére, hogy a terápiás törekvések a szelektív fibrinolysis esetén a fibrinolytikus gyógyszerek dózisának csökkentésére irányultak, a gyakorlatban az ajánlott dózisoktól lényegesen mégsem tértek el. Továbbra is az a nézet uralkodott, ami a streptokinase dózisát a testsúlykilogrammmhoz és nem az elzáródott ér nagyságához és a feloldandó thrombus méretéhez igazította. (Igaz ez utóbbira pontos matematikai formulák nem léteznek.) A perifériás erek thrombolytikus terápiájának tapasztalatait alapulvéve eseteinkben jelentősen az ajánlott dózisok alá csökkentett streptokinase mennyiséggel teljes sikert értünk el a pulmonalis embóliák szelektív lysis terápiájában. Az általunk alkalmazott dózis, mint a sikeres esetek példázataik elegendő a thrombusban lévő plasminogén aktiválására melyet, ha visszszámolunk egy átlagos 70 kg testsúlyú emberre kb. 300-800 IU/kg/óra dózis adódik. Mivel a hatékony kezelés előfeltétele a gyors és biztos diagnózis, a kórkép súlyosságából adódóan, az idő rövidsége miatt általában csak a legfontosabb vizsgálatokra kerülhet sor, mint EKG, tüdőizotóp vizsgálat, centrális nyomásmérés és pulmonalis angiográfia. Egyértelmű klinikai kép (nagyfokú érelzáródás és nyilvánvaló thrombusforrás) esetén, mivel a betegnek csak órái esetleg percei vannak a jobbszívfél kimerülésig, azonnal pulmonalis angiográfiát végeztünk, mivel ez a diagnózison kívül lehetőséget ad az azonnali terápiára is. A korábbi

évtizedekben az egyetlen lehetőség a Trendelenburg műtét vagy a szisztémás thrombolysis volt, nagy mortalitással és viszonylag szerény eredménnyel [9]. A műtéti technika és aneszteziológia fejlődésével napjainkban, súlyos tüdőembóliában az embolectomia gyakorlott sebészt feltételezve 80%-os túlélést képest elérni [57]. Hazánkban a műtéti megoldás sok helyen azonban nem hozzáférhető, az időfaktor miatt a betegek nem élik meg a távoli szakintézetbe szállítást. A sikeres műtét utáni reembolizációk, vagy a kiserekben maradt thrombusok néhány éven belül cardialis cirrhosishoz, jobb szívfél kimerüléshez vezethetnek.

A szisztémás dózisú thrombolysisnek nagy veszélye a vérzés (mely sok esetben halálhoz vezet), habár kedvező tapasztalatokról és eredményekről olvashatunk ultra-nagy dózisú urokinase és rt-PA kezeléseket súlyos tüdőembóliákban történt alkalmazása esetében is [1,6,34,35,37,92]. A szelektív kisdózisú thrombolysissal a kedvezőtlen súlyos vérzéses szövődményeket küszöbölhetjük ki úgy, hogy közben a beavatkozás hatásfoka nem romlik.

#### **A szelektív thrombolitikus terápia alkalmazásának indikációja [30]:**

- pulmonalis angiográfiával több mint 30%-os elzáródás, vagy egy lebenyi főág elzáródása
- 5 napon belüli történés (Ez csak relatív indikáció, mivel súlyos tüdőembóliás beteg általában nem éli túl az öt napot kezelés nélkül, másrészt tapasztalataink szerint sok esetben lényegesen idősebb thrombus is feloldható.)
- 70 év alatti életkor (Egynéleg szintén felülbírálható, mivel ha a beteg túléli a kórházba szállítást, az jó "cardialis reserv"-re utal.)

A lokális thrombolysis kontraindikációi nem egyeznek meg a szisztémás fibrinolytikus kezelés kontaindikációival, mert azok száma a kisdózisú (10.000-60.000 IU/óra) adagolással a kezelés első két napján jelentősen beszűkül.

#### **A fibrinolytikus terápia kontraindikációi általában [105]:**

- Műtét, biopszia, punkció (mellkas, has), sérülés, artériás punkció (arteriográfia) és szülés után legalább 10 napig.
- Resuscitatio után, belső sérülés esetén, terhesség alatt, aktív ulcus vagy colitis ulcerosa esetén, súlyosfokú TBC-s elváltozások (caverna esetén), infekciós endocarditisben, haemorrhagiás diathesisben, súlyos akut vagy krónikus vese és májbetegségben.
- Stroke után 1-2 hónapig.
- Streptokinase kezelést követően fél évig ismételten streptokinase kezelést adni nem tanácsos a törvényszerűen kialakuló allergia miatt.

A dózis nagyfokú csökkentésével és a mechanikus beavatkozások minél tökéletesebb alkalmazásával a kontraindikációs kör minimálisra csökkenthető. Biztos halált jelentő nagykiterjedésű embóliában praktikusan nincs kontraindikáció. A betegek kiválasztásában jó segítséget ad, az Erbel, Meyer által megjelöltetett súlyossági stádium beosztás [30]. (7. táblázat)

7. táblázat Erbel - Meyer súlyossági stádium beosztás. (RHF: jobb szívfél elégtelenség)

| Stádium           | I.<br>kisfokú  | II.<br>submasszív              | III.<br>masszív                           | IV.<br>subtotalis                            |
|-------------------|----------------|--------------------------------|---|--|
| Klinikum          | ---            | tachycardia<br>hyperventilatio | dyspnoe<br>collapsus                      | dyspnoe<br>shock                             |
| Szisztémás RR     | norm.          | norm. vagy<br>csökkent         | csökkent                                  | csökkent                                     |
| Art. pulm.<br>RR  | norm.          | norm. vagy<br>növekedett       | > 30 Hgmm                                 | > 30 Hgmm                                    |
| PaO <sub>2</sub>  | norm.          | < 80                           | < 65                                      | < 50   |
| PaCO <sub>2</sub> | norm.          | < 35                           | < 30                                      | < 30   |
| Miller index      | < 10           | 10 - 16                        | 17 - 24                                   | > 24   |
| Prognózis         | nem<br>halálos | nem halálos                    | 1 órán belül<br>halálhoz<br>vezethet, RHF | 15 percen<br>belül halálhoz<br>vezethet, RHF |

**Mechanikus thrombus roncsoló intervenciók radiológiai beavatkozások:** Seldinger módszerrel transfemorálisan (esetleg transjugularisan, vagy a véna subclavián keresztül) felvezetett hagyományos angiográfias katéterrel és speciális céleszközök segítségével, számos thrombusroncsoló mechanikus beavatkozásra van lehetőségünk:

- az angiográfias vezetődórral és/vagy a katéterrel a thrombus átfúrása, többszörös perforálása [30]
- ballonkatéteres rekanalizáció, a thrombusba vezetett ballonkatéter segítségével [52]
- thrombus kiszívása vastag angiográfias (8F) vagy speciális "trombita" katéter segítségével [30,39,40,44].
- thrombus "felrobbantása", feldarabolása, streptokinase nagynyomású (30ml/s) direkt a thrombusba történő injektálásával (főként főtörzsi thrombusok esetén): a technikának továbbfejlesztett új eszközei a *pulse spray* katéterek kisebb lebenyi artériák szintjén is jól használhatók.

▪ sűrített levegővel működő speciális thrombus daraboló céleszközök használatával végzett thrombectomia és thrombus fragmentáció. Ilyen az Angiocor *Thrombolizer*<sup>R</sup> nevű eszköze, ami gyorsan forgó műanyag buzogányszerű fejével a thrombust szinte mikronnyi darabokra képes felaprítani, és a főtörzsi elzáródásokat megszüntetni. Ennek egy továbbfejlesztett változata az *Impeller*<sup>R</sup> katéter, mely a Thrombolizer okozta mechanikus sérülésekből eredő perivascularis diffúz bevérzést már kivédi, biztonságosabban alkalmazható [94,96]. Dormia kosárra emlékeztető thrombus daraboló eszköz az *Arrow-Tretrola*<sup>R</sup> (PTD; Arrow), mely szintén rotációs elven működő a Thrombolizer-hez hasonló fémhálós eszköz, melyet szintén sikeresen alkalmaztak tüdőembóliában a nagyér elzáródások megszüntetésére [94]. Más típusú thrombus eltávolító eszköz az *Amplatz Clot Buster*<sup>R</sup> (Microvena) thrombectomiás katéter, mely mintegy ledarálja a thrombust de kis mérete miatt inkább a perifériás erekben használatos [127].

▪ Egy új ígéretes technika az *AngioSer*<sup>R</sup> katéterek alkalmazása, melyek nagynyomású belső (katéteren belüli) folyadékáramlással képesek a thrombusokat kimosni, eltávolítani az érrendszerből. Ennek a technikának az egyik képviselője a *Hydrolyser*<sup>R</sup> (Cordis) nevű thrombus eltávolító eszköz [69,119]. Ez utóbbi módosított változata a *Reekers-Cordis Hydrolyser*<sup>R</sup>, melyet már speciálisan tüdőembólia kezelésére módosítottak. Ezek az eszközök életmentők súlyos tüdőembóliában a fibrinolysis kontraindikációja esetén.

A fibrinolytikus szer szelektív adagolásának jellegzetességeit *Schmidz-Rode T.* és munkatársai vizsgálták in vivo (hat kutyán) és in vitro egy áramlási modellel végzett kísérlettel. Vizsgálatukkal arra a következtetésre jutottak, hogy ha az egyik pulmonalis főtörzset nagy thrombussal elzárják és a thrombus közelébe adják a gyógyszert, akkor a fellépő turbulens áramlás az ép, el nem záródott tüdőerek felé (az ép oldal irányába) sodorja a lassú infúzióban beadott fibrinolytikus gyógyszert, ami miatt az nem fejt ki kellő fibrinolytikus hatást az elzáródás helyén. Amikor a thrombust feldarabolták a turbulens áramlás iránya csak a kóros oldal irányába mutatott, és a legjobb eredményt akkor érték el, ha a gyógyszert közvetlenül a thrombusba adták [99].

*Holden és mtsai.* Újzélandi nyulakon végzett kísérlettel hasonlították össze a szisztémás és szelektív fibrinolysist [9,47]. A nyulakat három csoportra osztották és mindegyik nyulnak egységesen 125.000 IU streptokinase oldatot adtak az alábbi módon:

**I. csoport:** perifériás vénába történő gyógyszer beadás, klasszikus szisztémás adagolásnak megfelelően.

**2. csoport:** szelektíven a tüdőartériába a thrombus fölé helyezett katéteren keresztül adták be a streptokinase-t.

**3. csoport:** a katéter végét szelektíven a thrombusba szúrták és direkt a thrombusba adták a fibrinolitikus gyógyszert.

Kísérletükkel az 1. esetben lassú a 2.,3. esetben gyors thrombus szétesést tapasztaltak. A 2.,3. esetben a gyors thrombus széteséssel azonos időben a kapilláris perfúzió a tüdőben jelentősen csökkent. A jelenséget a lokális adagolás miatti magas enzim koncentráció okozta gyors lysisnek tulajdonították, melynek révén nagyméretű fibrin degradációs termékek (FDP) és apró leszakadt miniatűr thrombus részletek képződtek, melyek elzárták a kapillárisokat. A terápia folytatásával a kapilláris keringés később helyreállt. Az 1. csoportban hasonló jelenséget nem figyeltek meg, ezt a lassú oldódás miatti "jobbán oldott" FDP-nek tulajdonították. Kísérletükkel egyértelműen igazolták a szelektív thrombolysis gyorsaságát a szisztémás adagolással szemben, de egyben felhívják a figyelmet a gyors szétesés miatti kapilláris elzáródásra, mely rontva a mikrocirkulációt, különösen súlyos szív és tüdőbetegségek esetén, a beteg állapotának rosszabbodását okozhatja. Eseteinket Holden kísérletével összevetve az alábbi következtetésekre jutottunk. A súlyos masszív vagy subtotalis tüdőembóliában szenvedő betegek közül csak azok élnek túl a kórházba szállítási időt, akik jó cardialis rezerv-vel rendelkeznek, és nincs súlyos szív vagy tüdőkárosodásuk. Ezt igazolja betegeink átlagéletkora (50,8 év) és az anamnézistükben a súlyos szív és tüdőbetegség hiánya. A súlyos embóliákban leggyakrabban nagy thrombus vagy thrombusok okozta főtrónsi teljes, vagy részleges elzáródások láthatók, melyek súlyos hemodinamikai zavart okoznak, több lebenyi artéria vagy a teljes tüdőfél keringésének blokkolásával. Ezért ha thrombusdarabolást és szelektív lysis-t végzünk a kapilláris elzáródások ellenére is jelentősen javul a hemodinamikai állapot, melyet azonnal jelez a pulmonalis nyomáscsökkenés, a beteg O<sub>2</sub> saturációjának, az EKG képnak és a klinikai állapotnak a javulása. Pontosan ez a gyors korai javulás az, ami megmenti a beteg életét. Egyre azonban felhívja a kísérlet a figyelmet, hogy a szelektív fibrinolysis addig kell folytatni, amíg a beteg kisereiben is helyreáll a keringés. Azaz a kapilláris elzáródás rövid ideig tartó átmeneti állapot legyen. A nemzetközi irodalomban a szelektív fibrinolitikus kezelést alkalmazók protokolljai és az ajánlások ezt nem veszik figyelembe.

Saját beteganyagunkban igyekeztünk a kiserek keringését is helyreállítani, ezért nem a nemzetközileg ajánlott nagy dózissal végeztünk 24-48 órás, hanem alacsony dózissal végeztünk legalább 120 órás kezelési időt tartottuk megfelelőnek. Feltevéstünk helyességét

alátámasztotta, hogy a harmadik kezelési napon a kezelés szisztémás hatásának érvényesülésekor a szinte törvénytzerűen kialakult reembolizációk okozta érelzáródás megszüntetésére még legalább két napos fibrinolysis vált szükségessé. A fentiek miatt vetettük fel a szelektív alacsony dózisú fibrinolysis alatt, az átmeneti cava filter felhelyezés indokoltságának kérdését, annak ellenére, hogy a sikeres eseteink (beteget egy esetben sem vesztettünk el reembolizáció miatt) arra utalnak, hogy nem feltétlenül szükséges az alkalmazásuk. A 12 és 48 órás időtartamú szisztémás dózisú (a szisztémás adagolás kockázatának megfelelő) szelektív fibrinolysisek esetén a korai szisztémás hatás fellépése miatt a fentínél hamarabb az első-második nap következhet be reembolizáció, de ezt már a szelektív fibrinolysist alkalmazó klasszikus protokollok jelentős része nem veszi számításba, és a fibrinolysis általában a lehető legrövidebb idő alatt befejezik. Ez lehet az oka annak, hogy a hagyományos dózisú szelektív kezelést betegek eredményeinél [1,9,30,31,34,35,36,108, rosszabbak az "ultra-high" dózissal kezelt betegek eredményeinél [1,9,30,31,34,35,36,108, 113]. Súlyos tüdőembóliában az alacsony dózisú kezelésnek feltétele, a thrombusmasszát csökkentő és a thrombusfelszínt jelentősen megnövelő, mechanikus thrombusroncsolás elvégzése. A mechanikus beavatkozásokkal általában a nagyerek desobliterálását, a thrombusmassza csökkentését célozzuk meg, melyek minél tökéletesebb alkalmazásával a szelektív thrombolysis egyértelmű előnye vitathatatlan. Ezt követően a thrombusba helyezett katéteren keresztül kezdjük el a lokális alacsony dózisú fibrinolytikus kezelést. A kiegészítő kezelésként alkalmazott sodium pentosanpolysulfát (SP-54<sup>R</sup>) alkalmazását indokolja, hogy véralvadásgátló hatásán kívül fokozza a plasminogen aktivátoroknak a raktárakból való felszabadulását, ezáltal növeli a plasma fibrinolytikus aktivitását [50,51]. A kiegészítő terápia során dózisa: 200mg 24 óra alatt infúzióban. A pulmonalis angiográfiát minden 12. és 24. órában meg kell ismételni a terápia hatékonyságának ellenőrzésére és a katéter repozicionálása céljából. A kezelés időtartama 5-8 nap. Utókezelésre a betegek acenocumarolumot (Syncumar<sup>R</sup>, a prothrombin szint állandó ellenőrzése mellett), valamint sodium pentosanpolysulfátot (SP-54<sup>R</sup>, 2x6 draszt/nap, 2x150mg) kaptak. Valóban alacsony dózisú szelektív fibrinolytikus kezelést súlyos tüdőembóliában csak néhány szerző alkalmazott (Vujić, Risius, Graor) kis betegszám közlésével, ezért az általunk alkalmazott terápia mind a betegszám, mind az alacsony dózis tekintetében egyedülálló [9,93,122]. A 8. táblázatban a fellelhető valóban alacsony dózisú szelektív fibrinolysisek láthatók súlyos tüdőembóliában.

8. táblázat Szelektív alacsony dóziszú fibrinolytikus kezelés súlyos tüdőembóliában (összehasonlító táblázat).

| Szerző                      | Gyógy-<br>[adatforrás] | Dózis  | Betegek<br>száma<br>(fő) | Kezelés<br>időtartama<br>(óra/eset)          | Eredmény      | Adatforrás        |
|-----------------------------|------------------------|--|--------------------------|--|---------------|-------------------|
| Vujić [122]                 | SK                     | 10000 IU/óra                                 | 3                        | 16/3   | 2 K           | Radiology<br>1983 |
| Risius,<br>Graor [93]       | SK                     | 10000 IU/óra<br>10 fő, 100000<br>IU/óra 3 fő | 10 és 3                  | 24/1, 48/12                                  | 11K, 1F(M)    | Radiology<br>1983 |
| Battyány I.<br>[saját adat] | SK,<br>UK              | 20000-60000<br>IU/óra                        | 15                       | 24/1, 96/1,<br>120/6, 144/4,<br>168/2, 192/1 | 12 K,<br>3 M, | Saját adat        |

Jelmagyarázat: SK=streptokinase, UK=urokinase, K=klinikailag kiváló, M=mérsékelt, F=felfüggesztett kezelés vérvzés miatt.

#### A szelektív fibrinolytikus terápia előnyei:

- a perfúzió azonnali javítása (mechanikusan) ezáltal gyors jobb kamrai nyomásesökentés
- kisdóziszú fibrinolytikus kezelés
- közvetlenül a thrombusba illetve annak környezetébe juttatható a gyógyszer (gyorsult lysis)
- jó hatásfok
- kevés nem súlyos szövődmény
- a beteg részéről jól tolerálható
- lehetőség cavafilter felhelyezésére
- az abszolút kontraindikált esetek száma csökken
- a technikai feltételek (pl. angiológiai műtő) a legtöbb kórházban adottak

**A lokális fibrinolysis szövődményei lehetnek:** vérzés, allergias reakciók, iatrogén thrombosis, érsérülés a katéter helyén. A 9. táblázatban különböző szerzők által tüdőembóliában alkalmazott fibrinolysisek szövődményeit hasonlítottuk össze.



9. táblázat: Szövődmények előfordulása súlyos tüdőembóliák lysis terápiájában, összehasonlító táblázat különböző szerzők adataiból.

| Szerző<br>[adatforrás]      | Gyógyszer   | Beteg- |             | Vérzés      |          | Egyéb | Halálozás  |
|-----------------------------|-------------|--------|-------------|-------------|----------|-------|------------|
|                             |             | szám   | Enyhe       | Súlyos      | Súlyos   |       |            |
| Stock K.W.<br>[108]         | rt-PA       | 5      | 40% (2/5)   | 40% (2/5)   | 20%(1/5) | -     | -          |
| Aschauer E.<br>[5]          | rt-PA       | 29     | 29% (9/29)  | 3% (1/29)   | TP       | -     | 10% (3/29) |
| UKEP<br>[113]               | UK          | 67     | 19% (13/67) | 5% (3/67)   | -        | -     | 6% (4/67)  |
| UPEP [117]                  | UK          | 62     | 26% (16/62) | 3% (2/62)   | -        | -     | 5% (3/62)  |
| PIOPEP[83]                  | UK          | 82     | 18% (15/82) | 27%(22/82)  | -        | -     | 7% (6/82)  |
| USPET<br>[114]              | rt-PA       | 9      | 0           | 11% (1/9)   | -        | -     | 11%(1/9)   |
| Tibbitt DA.<br>[115].       | SK          | 54     | NA          | 19% (10/54) | -        | -     | 9% (5/54)  |
| Levine M.<br>[62]           | UK          | 67     | NA          | 17% (10/67) | -        | -     | 6% (4/67)  |
| PAIMS 2.<br>[25]            | UK          | 54     | NA          | 13% (7/54)  | -        | -     | 9% (5/54)  |
| Goldhaber<br>SZ. [37]       | SK          | 13     | 32% (3/13)  | 8% (1/13)   | -        | -     | 0          |
| Meyerovitz<br>MF. [68]      | rt-PA       | 33     | 45% (14/33) | 0           | -        | -     | 3% (1/33)  |
| Goldhaber<br>SZ. [36]       | rt-PA       | 20     | 55% (11/20) | 15% (3/20)  | -        | -     | 10% (2/20) |
| Battyány I.<br>[saját adat] | rt-PA       | 46     | NA          | 13% (6/46)  | -        | -     | 2% (1/46)  |
|                             | UK          | 44     | NA          | 21% (10/44) | -        | -     | 5% (2/44)  |
|                             | rt-PA       | 34     | 41% (14/34) | 0           | -        | -     | 9% (3/34)  |
|                             | UK          | 29     | 57% (17/29) | 3% (1/29)   | -        | -     | 3% (1/29)  |
|                             | rt-PA bólus | 60     | 10% (6/60)  | 3% (2/60)   | -        | -     | 10% (6/60) |
|                             | rt-PA inf.  | 27     | 15% (4/27)  | 7% (2/27)   | -        | -     | 4% (1/27)  |
|                             | SK, UK      | 15     | 7% (1/15)   | 7% (1/15)   | -        | -     | 0          |

Jelmagyarázat: rt-PA= rekombináns szöveti plasminogen aktivátor, UK=urokinase, SK=streptokinase, NA=nincs adat, TP=tetraplegia. A szerzők nevei mellett az irodalmi hivatkozások láthatók a [] zárójelben.

Az enyhe vérzéses szövődmény alatt a nem jelentős, transzfúzióra nem szoruló vérzéseket értik, anélkül, hogy a vérzés helyét megjelölnék. Véleményünk szerint egy ebbe a kategóriába tartozó, kb. 500 ml-es vérvesztés lokalizációja ugyancsak fontos, mivel nem mindegy, hogy a heparinizálás következtében fellépő katéter melletti szivárgásról van szó, vagy belszeri hematoma képződés áll a háttérben. A kettő között mind lefolyásban mind súlyosságban a belszeri hematoma lokalizációjának függvényében jelentős különbség lehet. Az irodalomban a vérzés pontos helye a legtöbb esetben nem fellelhető. A kérdés fontosságát az adja, hogy míg a szelektív lysisek alatt elsősorban a punkciós hely területén fordul elő enyhe vérszivárgás, addig a szisztémás kezeléseknél az esetek nagy részében belszeri hematoma képződik hasonló megítélés alá kerülve. A súlyos vérzés alatt a 1,5 liternél nagyobb volumenű transzfúzióra szoruló vérzéseket értjük. Az összehasonlító táblázat alapján elmondható, hogy a szelektív alacsony dózisú fibrinolytikus kezelés szövődmény aránya kicsi a többi kezelési módszerhez viszonyítva. A megállapítás különösen igaz ha figyelembe vesszük, hogy a saját beteganyagunkban szereplő súlyos vérzéses szövődmény császármetszéssel történt szülést követően, 24 órán belül kialakult subtotalis embólia miatt végzett alacsony dózisú szelektív fibrinolysisnél lépett fel, ahol már a kezelés megkezdése előtt CT volumetriával az uterusban 800 ml vér volt ábrázolható.

A súlyos tüdőembóliák fibrinolysisében a nemzetközileg javasolt terápiás elvek változóban vannak. A fibrinolysis maximális időtartama kitolódik és 14 nap vagy kevesebb irányba halad, a korábbi 5 nap vagy kevesebb elvhez képest. A thrombolytikus szerek közül egyre nagyobb a szerepe az rt-PA-nak a streptokinase-al és az urokinase-al szemben, és ennek következtében a szisztémás adagolás került ismét előtérbe. Az rt-PA használatával a 100 mg/óra dózis látszik elterjedten elfogadottnak, de már megjelentek a szelektív katéteres rt-PA-val végzett thrombolysisek is ugyancsak jó eredménnyel [108].

A klasszikusan elterjedt napjainkban leginkább használt fibrinolytikus protokollok [1]:

- **streptokinase:** 250.000 IU 30 perc alatt (kezdő dózis), majd 100.000 IU/óra 24 órán keresztül
- **urokinase:** 4400 IU/kg 10 perc alatt (kezdő dózis), majd 4400 IU/kg/óra 12-24 órán keresztül
- **rt-PA:** 100 mg folyamatos infúzióban perifériás vénába 2 óra alatt.

Az általunk használt alacsony dózisú protokoll: streptokinase 20.000-60.000 IU/óra szelektíven a thrombusba vagy thrombus mellé, a thrombus oldódásáig, vagy maximum 8

napig, mechanikus thrombusroncsolással és a thrombus újdonszövődés gátlásával (heparin 500-1000 IU/óra, SP-54<sup>R</sup> 200 mg/nap) kiegészítve.

Az *in vitro* kísérlettel, a festék thrombusba juttatásának különböző módjaival igazoltuk, hogy a gyógyszer adagolás módja, döntő jelentőségű az alacsony dózisu fibrinolysisben azaz a thrombusba történő direkt gyógyszeradagolás, a mechanikus thrombusroncsoló hatással együtt képes a megfelelő terápiás hatás elérésére. A direkt a thrombusba juttatott fibrinolitikus szer esetén a gyógyszer nem folyik el gyorsan az ép, nyitott erek irányába, hanem nagy felszínen a thrombussal érintkezve, az átítatva fejt ki hatását.

Kiterjedt alsóvégtagi mélyvénás trombózisban a fibrinolysis és az anticoagulans terápia kontraindikációja, vagy az elégtelen anticoagulans terápia miatti recidív tüdőembólia veszély esetén, a beteg számára élet halál kérdése lehet a véna cava inferior extra vagy intracavalis blokádja. Ezért már 1784-ben Hunter J. alkalmazta a femoralis véna lekötését. 1893-ban Bottini sikeresen hajtotta végre az első véna cava inferior lekötsét a súlyos, gyakran halálos tüdőembóliák kivédésére [87]. 1934-ben Homans vezette be a rutin műtéti eljárások közé a laparotomiával végzett cavaligaturát, ami azonban nagyfokú alsó testfél oedemat, és ebből eredően számos egyéb szimptomát okozott a betegeknek. Ennek korszerűsítéseként Sensening és Miles kidolgozta a véna cava plikáció technikáját, azaz cava clipp műtéti felhelyezésével hozott létre mesterséges véna cava inferior szűkületet, a nagyobb thrombusok tüdőbe történő elsodródásának megakadályozására [106]. A fejlesztés irányát az a gondolat vezérelte, hogy a jó szűrőhatás megtartása mellett továbbra is a lehető legjobb áramlást lehessen biztosítani a véna cava inferiorban. Ennek eredményeként fejlesztették ki a véna cava filterek első típusait, melyeket méretük miatt csak sebészetileg lehetett beültetni (sebészi venotomia intracavalis filterrel vagy ballon barrierrel: Eichelter-filter, Moser-ballon, Mobin-Uddin-filter, Kimray-Greenfield-filter, Hunter-ballon), mortalitásuk viszonylag magas 18 %-os volt, és 60-70%-ban okoztak teljes véna cava inferior elzáródást [87]. A technika és a háttérpar fejlődése lehetővé tette olyan gracilis, finom szerkezetű filterek létrehozását, melyek a percutan beültethetőséget lehetővé téve, nagyobb megterhelés és súlyos komplikációk nélkül váltak alkalmazhatóvá (Bird's Nest, Amplatz, Günther, Maass, LEM, Kimray-Greenfield, Simon-Nitinol, Günther-tulip, Titanium Greenfield, Antheor, TrapEase, Prolyser filterek stb.). A filterek több szempontból is csoportosíthatók aszerint, hogy az akut életveszély elmúltával eltávolíthatók-e, vagy nem, anyaguk szerint mágnesezhető-e (MRI

barát) nitinolból készültek-e vagy hagyományos acél alapanyagúak-e? Mégis szakmai szempontból a 10 táblázatban látható csoportosítás jellemzi legjobban a filtereket.

10. táblázat Véna cava filterek és csoportosításuk.

| Filter típusok   | Bevezető mérete (French) | MRI kompatibilitás | Kapható-e | Első típus fejlesztési évszáma |
|--|--------------------------|--------------------|-----------|--------------------------------|
| <b>Állandó filterek</b>                                |                          |                    |           |                                |
| Mobin-Uddin umbrella                                   | 22                       | nem                | kivonták  | 1967                           |
| Kimray-Greenfield stainless steel (KG) filter          | 24                       | nem                | kivonták  | 1973                           |
| Titanium Greenfield filter                             | 12                       | igen               | igen      | 1987                           |
| TGF - MH   |                          |                    |           |                                |
| Bird's Nest filter                                     | 12                       | nem                | igen      | 1982                           |
| BNF  |                          |                    |           |                                |
| Simon-Nitinol filter                                   | 7                        | igen               | igen      | 1977                           |
| SNF  |                          |                    |           |                                |
| LGM-Véna Tech filter (VTF)                             | 12                       | igen               | igen      | 1986                           |
| Keeper (Filcard) filter (KF)                           | 12                       | igen               | igen      | 1989                           |
| OPCETRA filter   | 12                       | igen               | igen      | 1992                           |
| Cardial filter (CAR)                                   | 10                       | NA                 | igen      | 1987                           |
| Vascor filter (VAS)                                    | 7                        |                    | igen      | 1991                           |
| Anthéor filter (ANT)                                   | 12                       | igen               | kivonták  | 1990                           |
| TrapEase (Cordis)                                      | 6                        | igen               | igen      | 1999                           |
| <b>Állandó filterek opcionális eltávolíthatósággal</b> |                          |                    |           |                                |
| Amplatz filter (AMP)                                   | 14                       | nem                | igen      | 1984                           |
| Günther basket filter (GBF)                            | 12                       | nem                | kivonták  | 1987                           |
| Günther Tulip filter (TF)                              | 8,5                      | nem                | igen      | 1992                           |
| FCP 2002 filter (FCP)                                  | 9                        | NA                 | igen      | 1988                           |
| DIL filter (DIL)                                       | 7                        | nem                | igen      | 1988                           |
| Anthéor temporary filter (ANTT)                        | 10,5                     | igen               | igen      | NA                             |
| Prolyser filter (PRO)                                  | 8,5                      | igen               | igen      | NA                             |
| Tempo filter (LGT)                                     | 12                       | igen               | igen      | NA                             |
| Cook filter (GüTnp)                                    | 6,5                      | nem                | igen      | NA                             |
| <b>Kísérleti ideiglenes, eltávolítható filterek</b>    |                          |                    |           |                                |
| Dobie-Musset (DM) filter                               | 7 és 9                   | igen               | kísérleti | -                              |
| Spring filter (SPR)                                    | 7                        | igen               | kísérleti | -                              |
| Retrievable Nitinol filter (RNF)                       | 5,5                      | igen               | kísérleti | -                              |
| Irie Retrievable IVC filter (Irie)                     | NA                       | nem                | kísérleti | -                              |
| The Embolus Trap (ET)                                  | NA                       | igen               | kísérleti | -                              |

Jelmagyarázat: NA nincs adat.

Az eszközök kifejlesztésében a recidív thrombusszórások megelőzése volt a cél. A gyakorlatban a filterek alkalmazásával nyert tapasztalatok számos új problémát vetettek fel alkalmazásukkal szemben. Ezek közé sorolható a filter elmozdulása, elvándorlása, az érfal perforációja, a filter eltörése, a véna cava inferior thrombosisa, teljes elzáródása és a rossz szűrőhatásból eredő újabb tüdőembóliázciók. Az egyre nagyobb számú fejlesztések és új termékek miatt fontos szerepet kapott a cava filterek in vitro elemzése, a thrombusszűrő képesség és a hemodinamikai változások mérése. Az in vitro analízisben Palestrant-nak és munkatársainak volt úttörő szerepe azóta számos szerző közölte mérési eredményeit különböző filter típusok esetén [32,41,58,66,75,80,104]. Az eszközök biokompatibilitását elsősorban a gyártó által finanszírozott állatkísérletekkel vizsgálják.

A ma kapható legújabb módosítású filterekből 5 típust és egy régebbi, azóta a forgalomból kivont filtert in vitro tesztelésnek vetettünk alá, hogy megvizsgáljuk viselkedésüket és szűrő hatásukat nagy méretű thrombus szériák esetén. Véres közegekben csak egy mérési sorozatot végeztünk, mert a valódi körülményeket a 10 mérési sorozathoz a nagymennyiségű embervér igény miatt nem lehetett biztosítani. A mérésnél a rendszer átlátszatlansága miatt a thrombus elsodródást súly %-ban adtuk meg. Az eredmények fejezetben részletezett, két filternél megfigyelt teljes thrombus-elsodródáson kívül, a mért elsodródási értékek főként a leszakadt apró thrombus részletekből adódtak. Az eredmény összehasonlíthatóságát nehezíti, hogy a véres közegekben csak egy mérési sorozat állt rendelkezésünkre, a Günther (G) filter a modellben proximal felé elmozdult (migráció), ami kiskókú thrombus elsodródást eredményezett, és a Simon-Nitinol (SN) filter kimozdult centrális helyzetéből így két thrombust átengedett. Ez magyarázza, hogy ebben a szériában ez utóbbi szolgáltatta a legrosszabb eredményt. Hasonló centrális helyzetből való kimozdulás okozta a Dextran 40 oldatban, a Titanium Greenfield filter relative rossz eredményét. Feltételezhető ezért, hogy amennyiben ezek a filterek centrális helyzetűek maradnak kiváló teljesítményt adnak, mely a Dextran 40 közegekben a Simon-Nitinol filter esetében be is igazolódott. A többi filter esetében a szűrőn fennakadt apró thrombus részletek hasonló nagyságrendbe estek, melyet a folyadékáramlás okozta kis leszakadt fragmentumok okoztak. Eseteinkben hasonló körülmények között készített azonos thrombusméreteket használtunk, ami feltételezte konzisztenciájuk hasonlóságát. Az 1999 márciusi bemutatását követően, a szeptemberi kereskedelmi forgalomba hozatala előtt, az elsők között mérhettük meg a TrapEase (TE) (Cordis) thrombusfogó képességét, és számos kiváló tulajdonsága mellett, mutathattunk rá a hemodinamikai okokra visszavezethető hibájára. A TrapEase (TE) filter nagyon jó elsődleges szűrő hatással rendelkezik, azonban több thrombus befogása esetén,

hemodinamikai sajátosságai miatt, jelentős turbulenciát okoz a második szűrőfelületnél, ami elősegíti a thrombusrészletek leválását, leszakadását vagy a szűrő belsejébe jutott thrombusok elsodródódását. A szűrő egyébként az egyik legjobb stabilitással rendelkező. Különböző filterek úgynevezett thrombusfogó kapacitását több szerző is vizsgálta, és többségükben kisméretű thrombus szériákkal azt mérték melyik az a legkisebb méret, amit a cava filter biztonságosan kiszűr. Mérésre 3 és 5 mm átmérőjű és ugyanilyen hosszúságú 5 darabból álló thrombuszériákat használtak. Méréseinkben ezért ennek meghatározására nem törekedtünk. A mért, különböző filter típusok ellenére, más szerzők által publikált eredményekhez hasonló, azokat megerősítő eredményre jutottunk [32,41,58,66,75,80,104]. A mai elérhető (vizsgált) filterek thrombuszűrő kapacitása igen jó, a méréseinkkel csak egy filternél, a Titanium Greenfield (GF) filter esetében találtunk szignifikáns különbséget a 0,5-1 cm-es thrombusok szűrőhatásában ( $P < 0,05$ ), de ez a különbség a gyakorlati alkalmazás szempontjából elhanyagolható (11. táblázat). A thrombuszűrő kapacitások és a filter stabilitás figyelembevételével azonban a filterek sorrendbe rendezhetők. A csökkenő sorrend:  $SN=BN > G^* > TE > GF$  (\* a kereskedelmi forgalomból már kivonták). Az általunk felállított sorrendben jó helyen szereplő filterek más szerzők eredményeiben is hasonló jó helyen szerepelnek. A kísérlet eredménye arra utal, hogy nagyméretű thrombuszériák esetén véna cava filter védelme mellett is kis százalékban, de számíthatunk reembolizációra.

11. táblázat A filterek thrombus szűrő képességének statisztikai értékelése Dextran 40 oldatban. (Statisztikai módszer: One-Sample T-Test, NS= nem szignifikáns a különbség) A módszerrel azt vizsgáltuk, hogy az elsodródott thrombusok száma szignifikánsan különböző-e a nullától.

| Filter  | Günther | Günther | Simon-  | Bird's Nest | TrapEase | Titanium   |
|---------|---------|---------|---------|-------------|----------|------------|
| Embólus |         | Tulip   | Nitinol |             |          | Greenfield |
| 0,5 cm  | NS      | NS      | NS      | NS          | NS       | $P < 0,05$ |
| 1 cm    | NS      | NS      | NS      | NS          | NS       | $P < 0,05$ |
| 2 cm    | NS      | NS      | NS      | NS          | NS       | NS         |

2 cm-es thrombusok esetében egyik filternél sem volt szignifikáns a különbség.

Variancia analysissel a filterek egymáshoz viszonyított szűrőhatásában nem volt szignifikáns a különbség.

### **A véna cava filterekkel szemben támasztott követelmények [4,72,110,121]:**

- szűrje ki a 3 mm-es vagy nagyobb átmérőjű thrombusokat
- ne okozzon hemodinamikai akadályt a véna cava inferiorban
- ne legyen thrombogenetikus
- anyagában legyen: biokompatibilis, stressz-rezisztens, antikorrózív, ne legyen ferro-mágneses tulajdonságú
- jó, hosszú távú nyitvamaradási aránnyal rendelkezzen
- mechanikailag stabil legyen (jó radiál irányú fali támaszkodó erő)
- ne legyen könnyen kibillenthető centrális helyzetéből, rögzítése ne okozzon cava perforációt
- könnyű behelyezhetőség
- alacsony ár

A fentiek figyelembevételével megállapítható, hogy minden kritériumnak megfelelő filterrel még nem rendelkezünk. Kis thrombusok esetén a szűrőkapacitás arányos a filter lábainak számával, azaz a sűrűbb szövetű filterek jobb hatásfokúak, de sajnos ezzel arányban növekedik a cava occlusiót okozó szövődésméneik aránya is.

A cava filterek beültetésének gyakorisága: USA: 30.000-40.000 (1992), UK: 200-300 / év, Magyarország: 0-3 / év (?) [87]. A tendencia növekedést mutat az új gracilisabb, jó hatásfokú kevesebb szövődésményt okozó, ideiglenes filterek megjelenése miatt.

### **Véna cava filter behelyezés indikációja [87]:**

#### *Abszolút indikáció:*

- anticoaguláns terápia ellenjavallata (pl. subarachnoidalis vérzés)
- eredménytelen anticoaguláns terápia, ismételt szórás
- elégtelen, (vérzés miatt) megszakított anticoaguláns terápia
- subtotális tüdőembólia nagy rizikójú betegeknél szabadon lebegő vénás thrombussal, anticoagulációval vagy a nélkül
- profilaktikusan sikeres műtéti embolectomia után
- mélyvénás thrombosisban, ismert tüdő vagy szív AV shunt okozta paradox embolizációban

#### *Relatív indikáció:*

- kis cardiopulmonalis rezerv-el rendelkező betegek akiknél kisebb embólia is halálos lehet
- nem rögzült, lebegő ilio-femorális thrombus esetén

- profilaktikusan: csípő műtét, nagy trauma esetén, idős „high risk” betegek nagy műtétei előtt (szívbetegség, cor pulmonale)
- anticoagulatiora szoruló, mélyvénás thrombosisban szenvedő daganatos betegek vérző hajlamú tumora esetén
- profilaktikusan nagy alsóvégtagi, medencei AV malformációk embolizációja előtt
- az előzőleg beültetett filter hibája, rossz funkciója miatt

#### **Suprarenalis filterbehelyezés indikációja [4, 87]:**

- eredménytelen anticoagulatio vese vénáig érő v. cava inf. thrombosisal
- vese véna thrombosis, mely recidív embóliák forrása
- korrekt anticoagulatio ellenére recidív embóliák, melynek forrása a bal v. ovarica vagy spermatica thrombosisa
- recidív embóliák cava thrombosis után korrekt anticoagulatio ellenére
- magas v. cava inferiorba törő tumor vagy mellékvese tumor, mely recidív embóliás szórásokat okoz.

#### **Véna cava filter beültetés kontraindikációja [87]:**

- megacava (3 cm-nél tágabb véna cava inferior)
- súlyos hypercoagulabilitás
- septicus véna cava inferior thrombosis (Steward)

2,8 cm-nél tágabb v. cava inferior esetén BN és Prolyser filter, jön szóba

Filterbeültetés nem javasolt:

- egyszeri történés (szórás) vagy,
- kisméretű, jelentéktelen embólia esetén

#### **A cava filter beültetés fontosabb lépései.**

*Behatolási (punkciós) hely:* v. femoralis communis (jobb), v. jugularis (jobb).

A behatolást meghatározza: v. iliaca communisokat érintő thrombosis megléte vagy hiánya, a rendelkezésre álló filter típusa.

*Lépések:*

1. Cavographia (cava átmérő meghatározása, thrombus mentesség igazolása, véna renalisok eredésének meghatározása)



2. Filter behelyezése a speciális szett gyári útmutatója szerint (bőrmetszés, lumentágítás, filterhordozó bevezetése a kívánt magasságba (L II-III), filter kinyitása, heparinizálás). A beültetés helye *véna renalis eredése alá a distalis véna cava inferior szakaszba*.
3. Femoralis behatolás esetén kontroll cavographia.
4. 1 hét szigorú ágynyugalom (az intimalisatio miatti stabil pozíció megtartás érdekében), ellenőrzés 24 h és 10 nap múlva (natív hasi röntgenfelvétel), 2 hétig heparin, 4-6 hétig Syncumar<sup>R</sup> terápia.
5. Kontroll vizsgálatra alkalmas módszerek: CT, hasi natív röntgenfelvétel, UH
6. Utánkövetés: 3 majd 6 havonta

### A cava filter behelyezés szövődményei (372 beteg feldolgozása alapján)[111]

#### A behelyezés alatt:

- sikertelen filter behelyezés (6,2%)
- retroperitonealis vérzés, (VCI perforáció, penetratio)(0,5%)
- légembólia (0,5 %)
- behelyezés utáni, rossz helyzet (5,9 %)
- allergiás reakció (kontrasztanyag, streptokinase) (nem fordult elő)
- vérzés (lokális, heparinizáció, vastag filterhordozó) (nem fordult elő)

#### A behelyezés után:

- distal irányú filter elmozdulás (4,3 %)
- elsodródás a szívbe (0,5%)
- perifériás vénás pangás (15,3%)
- filter részleges elzáródása (7,3 %)
- teljes v. cava inferior elzáródás (2,2%)
- duodenum perforáció (hegyes lábak miatt)(0,2%)
- ismétlődő tüdőembolizáció (1,2 %)
- thrombosis (elégtelen heparinizáció) (nem fordult elő)

A beteganyagunkban szelektív alacsony dózisú fibrinolysissal kezelt súlyos tüdőembóliák esetén a kezelés harmadik napján észlelt reembolizációk, nem okoztak súlyos hemodinamikai zavart, közvetlen életveszélyt és katéterterápiával gyorsan feloldhatók voltak. Felmerül azonban a kérdés ezeknek a reembolizációknak a kivédésére indokolt lehet-e a véna cava filter beültetése? A jelenlegi technikai szint és finanszírozási körülmények mellett a szelektív kezelés költségét járulékosan jelentősen növelő hatással kellene számolnunk, és az alacsony

dózisú kezelés relative kicsi szisztémás hatása miatt, a szűrő thrombotisatiojának kivédésére a heparin dózisát növelni kellene, mely a vérzés lehetséges kockázata is növelve, kedvezőtlen hatású lehet. Ezért a filter beültetés szelektív thrombolysis alatt egyedi mértegelés alapján lehet indokolt, törekedve az ideiglenes filterek használatára. A fibrinolytikus és anticoagulációs kezelés kontraindikációja esetén azonban a véna cava filterek alkalmazása a beteg számára életmentő fontosságú lehet.

### **Összességében az alábbi következtetések vonhatók le a cava filterek in vitro vizsgálatából és az irodalmi adatokból.**

- A nagy thrombusok esetén nincs szignifikáns különbség a filterek thrombusszűrő képessége között.
- A 0,5 és 1 cm-es thrombusok esetén a Titanium Greenfield (GF) filternél a thrombus elsodródás mértéke szignifikánsan különbözik a nullától. A különbség a szignifikáns érték ellenére klinikailag nem jelentős.
- Filter felhelyezés nem indokolt egyszeri vagy első nem súlyos tüdőembólia esetén.
- A profilaktikus (nagyobb csípő és kismedencei műtétek előtti) rutinszerű filterbehelyezés megfontolandó, nincsenek hozzá kellőszámú adatok. Nagyrizikójú beteg csoportokban azonban alkalmazásuk célszerű.
- Filter behelyezést, ha indokolt percutan módon kell végezni, a sebészeti behelyezés relative magas kockázata miatt.
- Állandó filtert csak idős nagy rizikócsoportba tartozó vagy tumoros betegeknek helyezzünk be.
- Törekednünk kell az ideiglenes eltávolítható filterek használatára, melyeket 10-12 napon belül kell eltávolítani (védelem csak az akut szakban).
- Ma még nincs ideális, tökéletes filter, minél hatásosabb a filter annál nagyobb a thrombogénitása és a filter elzáródási tendenciája.
- A filterek szűrőkapacitása arányos a lábainak számával.
- 3 cm-nél nagyobb cava átmérő esetén (megacava) ne helyezzünk be filtert, ha mégis 2,8-3,2 cm közötti tágasságú véna cava inferiorba filtert helyezzünk, coaxialis ideiglenes vagy Bird's Nest filtert szabad használni.
- MRI "barát" nitinol filter használatát kívánatos állandó filterbehelyezés esetén.
- Szelektív fibrinolysis alatt amennyiben szükséges csak ideiglenes filtert helyezzünk fel, és 10 napon belül távolítsuk el.

**Javaslat olyan sürgösségi rendszer létrehozására mely lehetővé teszi, hogy a szelektív alacsonydózisú fibrinolytikus kezelés bármikor elérhető legyen.**

A legjobb módszerek sem érnek semmit, ha nem a megfelelő időben és indikációval használják. A tüdőembóliák szelektív fibrinolytise is csak akkor képes ellátni feladatát, ha egy jól működő elérhetőségi, készenléti rendszer lehetővé teszi, hogy bármikor rövid időn belül alkalmazható legyen. Ennek érdekében szükséges:

- a beteget észlelő mentőorvosok megfelelő képzettsége annak érdekében, hogy a súlyos kórképet felismerve, adekvát kezelést alkalmazzva, rögtön a megfelelő szakintézetbe szállítsák a beteget (továbbképzésekkel biztosítható)
- egy megfelelő rádiós behívási rendszer mellyel bármikor elérhető a terápiában aktívan együttműködő team, melynek tagjai: az intervenció radiológusok, intenzív terápia orvosok, véralvadási laboratórium orvosai, konzílium szintjén hematológusok, szív,- vagy mellkassebészek
- rádiós készenléti behívási rendszer az angiográfias mûtő segédzsemélyzete részére
- a beavatkozást végző intervenció radiológusnak megfelelő diagnosztikus jártassággal kell rendelkezni ahhoz, hogy képes legyen azonnal a korábbi diagnosztikus módszerekkel nyert, egymásnak esetleg ellentmondó eredmények újraértékelésére
- a megfelelő technikai eszközök és gyógyszerek készenléti raktározása (véna cava filterek, speciális mechanikus thrombus roncsoló, thrombus daraboló katéterek, fibrinolytikus gyógyszerek)
- a véralvadási vizsgálatok akár éjszakai elérhetősége
- állandó továbbképzés a magas elméleti és technikai tudás elérésére, szintentartására
- továbbképző előadásokon a módszer megismertetése a társszakmák orvosaival, a lemondó magatartás helyett aktív terápias szemlélet kialakítása
- a megfelelő, értékén történő finanszírozás megteremtése
- jól működő rendszer esetén más kórházak orvosainak szisztematikus kiképzése

A fenti felsorolásból számos már megvalósult, de hatékony működőképessége csak ésszerű, szoros interdisciplináris együttműködésben képzelhető el.

## 6. Következtetések

- Magyarországon elsőként alkalmaztuk a szelektív alacsony dózisú fibrinolytikus kezelést súlyos tüdőembóliák gyógyítására. (A világirodalomban, tüdőembóliában alkalmazott, valóban alacsony dózisú fibrinolytikus kezeléssel csak Vujić valamint Risius és Graor számolt be, néhány esetük ismertetésével 1983-ban.)
- Nemzetközi irodalomban ilyen nagyságrendű alacsony dózisú fibrinolytissal kezelt beteganyagot nem közöltek súlyos tüdőembóliában.
- A tüdőangiográfia invazivitása ellenére a mai modern angiográfias műtő és katétertechnika birtokában, egy biztonságos rutin diagnosztikai eljárás mely a klinikailag bizonytalan esetekben, a tüdőszcintigráfia pontatlanságával szemben biztos és gyors diagnózist szolgáltat. A legmodernebb CT és MRI technikák megközelítik, de még nem érik el a tüdőangiográfia pontosságát. A módszer nagy előnye, hogy a katéteres intervenció radiológiai módszerek azonnal alkalmazhatók a beteg életének megmentésére és az akut jobbszívfél elégtelenség kivédésére. Szisztémás kezeléseknél a hagyományos izotóp vizsgálat szerepét, megfelelő technikai feltételek mellett fokozatosan átveszi a CT (spirál CT, EBCT) és az MRI.
- Eseteink igazolják, hogy a szelektív alacsony dózisú fibrinolytikus kezelés a mechanikus thrombusroncsoló eljárásokkal együtt alkalmazva, hatásos terápiás eljárás a súlyos, masszív és subtotalis tüdőembóliák kezelésére. Mivel a szükséges thrombolysis időtartama több nap (átlag 5,14 nap) az akut fázisban a mechanikus thrombusroncsoló eljárásoknak döntő jelentősége van az akut jobbszívfél kimerülés megelőzésében, a beteg életének megóvásában.
- A szelektív fibrinolysis akkor a leghatásosabb, ha direkt a thrombusba juttatjuk a fibrinolytikus gyógyszert. A thrombusba adott folyamatos infúzióval összehasonlítva gyorsítható az oldás a pulzusspray technika alkalmazásával. In vitro modelleztük, hogy a mechanikus thrombus roncsoló eljárások kiterjedtebb alkalmazása a thrombusfelszínt jelentősen megnöveli, ezáltal lerövidíti a thrombolysis idejét, növeli a thrombolysis hatékonyságát.
- A szelektív alacsony dózisú fibrinolytikus kezelés esetén a thrombolysis szisztémás hatása a dózis függvényében általában a kezelés harmadik napján érvényesül, ezért a kezelés első 48 órájában a kontraindikációk köre jelentősen csökkenthető. A mechanikus thrombusroncsoló és aspirációs eljárások kiterjedt alkalmazásával akár közvetlenül hasi és végtagi műtétek után is alkalmazható.

- Az alacsony dózisú szelektív fibrinolysis alkalmazása indokolt a 30%-ot meghaladó tüdőérelzáródásban.
- A szelektív fibrinolysis addig kell folytatni, míg a kiserekben a relatíve rosszul oldott thrombusrészletek, nagy FDP miatti kapilláris keringési zavar is jelentősen javul, a kezelés átlagos időtartama 5-8 nap.
- Súlyos tüdőembólia szelektív fibrinolysisében a sodium pentosanpolysulfat 200 mg/nap dózisban alkalmas a thrombusújdonképződés megakadályozására és a katéter okozta thromboembóliás szövődmények kivédésére amellet, hogy csökkenti a lokális (punkciós hely körüli) vérzés gyakoriságát, és járulékosan fokozza a fibinolyticus hatást.
- A szelektív alacsony dózisú fibrinolysisben a súlyos fatális vagy maradandó károsodást okozó vérzéses szövődmények aránya kisebb, mint más módszerrel végzett fibrinolysisek esetén.
- Kiterjedt mélyvénás thrombosisban, szelektív pulmonalis fibrinolysis alatt az eseteink szerint szinte törvénytzerűen bekövetkező újabb embolizációk terápiaán jól kezelhetők, ami nem teszi feltétlenül indokolttá a véna cava filter (preventív célú) beültetését. A kezelés időtartamára ideiglenesen behelyezett véna cava filter azonban várhatóan csökkentheti a reembolizáció kockázatát és lerövidítheti a kezelés időtartamát.
- A kísérletben vizsgált véna cava filterek mindegyike alkalmas a nagy, súlyos tüdőembóliát okozó thrombusok kiszűrésére. Szelektív thrombolysisben azonban csak az ideiglenes, eltávolítható filterek használata jön szóba. A thrombolysis kontraindikációja esetén elsősorban időskorban, nagyrizikójú (pl. beszűkült cardialis rezerv) betegcsoportokban, vérzésre hajlamos kiterjedt tumoros megbetegedésben alkalmazunk állandó véna cava filtereket.
- Az legújabb fejlesztésű TrapEase (TE) filter nagy thrombusokból álló szórás esetén kedvezőtlen hemodinamikai hatással rendelkezik abban az esetben, ha a filter belsejébe is bejut a thrombus. Kis változtatással, melyre javaslatot tettem ez a hatás kiküszöbölhető és a filter tulajdonságai tovább javíthatók.
- Subtotalis és masszív tüdőembólia esetén a lokális alacsony dózisú fibrinolysis széleskörben alkalmazható terápiás eljárás, mely minden angiográfiás műtővel rendelkező kórházban elvégezhető, a katétereken kívül nem igényel speciális berendezéseket. Ezzel a nagy százalékban biztosan halállal végződő betegség (lemondó szemlélet vagy a betegszállítás miatt elkésett terápia esetén), közkórházi gyógyítására is lehetőség nyílik, szoros együttműködésben az intenzív terápiás osztályokkal és a mentőorvosokkal.

- A súlyos tüdőembóliák sikeres kezelése jól működő interdiszciplináris együttműködésen alapul, mely a mentőorvos gyors és megfelelő döntésén keresztül vezet, az intervenciók radiológus és az intenzív terápiás orvos összehangolt tervszerű, gyógyító tevékenységéhez. Az együttműködésben nagyon fontos szerepe van a véralvadási labor orvosainak, a fibrinolysisben nélkülözhetetlen laborparaméterek, sokszor sürgősségi meghatározásában.
- Az időfaktor fontossága miatt, a sikeres kezelés feltétele a jól szervezett készletléti rendszer, ami lehetővé teszi az angiográfia munkaidőn kívüli gyors elérhetőségét. Erre a célra alkalmas a már működő rádiós behívós rendszer.

## 7. Az értekezés eredményeiből lezűrhető új megállapítások

- Az alacsony dózisú szelektív fibrinolysis a mechanikus thrombusoncsoló eljárásokkal együtt alkalmazva jó eredményű terápiás eljárás a súlyos tüdőembóliák kezelésére.
- A mechanikus thrombusoncsoló eljárások alkalmazása, a módszer nélkülözhetetlen része.
- A szelektív alacsony dózisú fibrinolysisben a súlyos életveszélyes, vagy maradandó károsodást okozó vérzéses szövődmények aránya kisebb, mint más módszerrel végzett fibrinolysisek esetén.
- Súlyos tüdőembóliában a szelektív alacsony dózisú fibrinolyticus kezelés időtartama 5-8 nap. A reaktív hosszú ideig tartó kezelés célja nemcsak a nagyobb tüdőartériák, hanem a kapilláris keringés mind tökéletesebb helyreállítása.
- A sodium pentosanpolysulfát 200 mg/nap infúzióban alkalmas az alacsony dózisú fibrinolysisben a thrombusújdonszövődés és a katéter (mint idegen test) okozta thromboembóliás szövődmények kivédésére.
- A szelektív alacsony dózisú fibrinolysissel csökkenthető a súlyos tüdőembóliában szenvedő betegek kezelésének kontraindikációi.
- Az alacsony dózisú szelektív fibrinolysis a jelenlegi hazai angiográfias hozzáférhetőség és eszközszükséglet mellett széleskörben elvégezhető terápiás eljárás.
- Kimutattuk, hogy a legújabb fejlesztésű TrapEase filter a szerkezeti felépítéséből eredően egyéb kiváló tulajdonságai mellett kedvezőtlen hemodinamikai hatással rendelkezik. A hibajavítás egy lehetséges módjára javaslatot tettem mellyel a kedvezőtlen hatás kiküszöbölhető.
- Súlyos tüdőembólia szelektív fibrinolysise alatt a véna cava filter hiánya nem növeli a halálozást, de felhelyezésével a kezelés alatt gyakran észlelhető reembolizáció nagy része kiküszöbölhető, így a terápiás idő kismértékben lerövidíthető.

## Irodalomjegyzék

1. Agnelli G, Goldhaber SZ. Thrombolysis for treatment of venous thromboembolism. In: Oudkerk M., Van Beek E.J.R., Ten Cate, J.W. Eds. Pulmonary embolism. Blackwell Science, Berlin-Vienna-Oxford-Edinburgh-Boston-London-Melbourne-Tokyo 1999, pp.364-381.
2. Anderson FA, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW. Physician practices in the prevention of venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 1991; 115:591-595.
3. Anderson W, Barrowcliffe TW, Holmer E, et al. Molecular weight dependency of the heparin potentiated inhibition of thrombin and factor Xa: effect of heparin neutralization in plasma. *Thromb Res* 1979; 15:531-541.
4. Arany L, Varró J. Vena cava filterekkel szerzett tapasztalataink. *Magyar Radiológia* 1996; 70:21-24.
5. Aschauer M, Pilger E, Szolar DH, et al. Extended infusion of rt-PA lysis of pulmonary emboli: influence of time after onset of symptoms on outcome. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1995; 18:288-290.
6. Bara L, Billaud E, Gramond G, et al. Comparative pharmacokinetics of LMWH and UFH after IV and S/Q injection. *Thromb Res* 1985; 39:631-636.
7. Barbarena J. Intraarterial infusion of urokinase in the treatment of acute pulmonary thromboembolism: preliminary observations. *AJR* 1983; 140:883.
8. Barrit, Jordan. Natural history of untreated PE. *Lancet* 1960; 1:1309-1311.
9. Becker GJ, Holden RW. Fibrinolytic Therapy. In Castaneda-Zuniga WR, Tadavarthi SM. Eds. *Interventional Radiology. Golden's Diagnostic Radiology* Williams & Wilkins Baltimore, Hong Kong, London, Sydney 1988, pp.359-388.
10. Beek EJR, Bakker AJ, Reekers JA. Pulmonary Embolism: Interobserver Agreement in the Interpretation of Conventional Angiographic and DSA Images in Patients with Nondiagnostic Lung Scan Result. *Radiology* 1996; 198:721-724.
11. Beek EJR, Reekers JA, Batchelor DA, et al. Feasibility, Safety and Clinical Utility of Angiography in Patients with Suspected Pulmonary Embolism. *European Radiology* 1996; 6:415-419.
12. Beek EJR, Reekers JA. The Value of Pulmonary Angiography for the Differential Diagnosis of Pulmonary Embolism. *European Radiology* 1999; 9:1310-1316.
13. Beigelman C, Chartrand-Lefebvre C, Howarth N, et al. Pitfalls in Diagnosis of Embolism with Helical CT Angiography. *AJR* 1998; 171:579-585.
14. Bell WR, Simon TL. Current status of pulmonary thromboembolic disease: Pathophysiology, diagnosis, prevention and treatment. *Amer Heart J* 1982; 103:239-262.
15. Bergin CJ, Hauschildt J, Rios G, et al. Accuracy of MR Angiography Compared with Radionuclide Scanning in Identifying the Cause of Pulmonary Arterial Hypertension. *AJR* 1997; 168:1549-1555.
16. Bergin CJ, Rios G, King MA, et al. Accuracy of High-Resolution CT in Identifying Chronic Pulmonary Thromboembolic Disease. *AJR* 1996; 166:1371-1377.
17. Bildsoe MC, Moradian GP, Hunter DW, et al. Mechanical Clot Dissolution: New Concept. *Radiology* 1989; 171:231-233.
18. Bongartz G, Boos M, Scheffler K, et al. Pulmonary Circulation. *European Radiology* 1998; 8:698-706.
19. Brady AJ, Crake T, Oakley CM. Percutaneous Catheter Fragmentation and Distal Dispersion of Proximal Pulmonary Embolus. *Lancet* 1991; 338:1186-1189.
20. Camiolo SM, Thorsen S, Astrup T. Fibrinogenolysis and Fibrinolysis with Tissue Plasminogen Activator, Urokinase, Streptokinase-Activated Human Globulin and Plasmin. *Experimental Biology and Medicine* 1971; 138:277-280.



21. Comerota AJ, Rao AK. Pulmonary thrombo-embolism. In: Cameron JL, ed. *Current Surgical Therapy*, 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: BC Decker, 1992, pp.1785-1789.
22. Coon WW, Willis PW. Deep venous thrombosis and pulmonary embolus, prevention and treatment. *Am J Cardiol* 1959; 4:611-614.
23. Cope C, Baum RA, Dusyck RA. Temporary Use of a Bird's Nest Filter during Iliocaval Thrombolysis. *Radiology* 1996; 198:765-767.
24. Cuter CJ, Kelton JG, Hirsch J, et al. The relationship between the hemorrhagic and anti-thrombotic properties of LMWH and heparin. *Blood* 1982; 59:1239-1245.
25. Dalla-Volta S, Palla A, Santolicandro A, et al. PAIMS 2: Alteplase combined with heparin versus heparin in the treatment of acute pulmonary embolism. *Plasminogen Activator Italian Multicenter Study 2*. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 520-526.
26. Dible A, Musset D, Heissler M, et al. In vivo evaluation of a retrievable vena cava filter-the Dible-Musset filter: experimental results. *Cardiovasc and Intervent Radiol* 1998; 21:151-157.
27. Dickie KJ, deGroot WJ, Cooley RN et al. Hemodynamic effects of bolus infusion of urokinase in pulmonary thromboembolism. *Amer Rev Resp Dis* 1984; 109:48.
28. Diffin DC, Leyendecker JR, Johnson SP, et al. Effect of anatomic distribution of pulmonary emboli on interobserver agreement in the interpretation of pulmonary angiography. *AJR* 1998; 171:1085-1089.
29. Dravid VS, Gupta A, Zegel HG, et al. Investigation of antibiotic prophylaxis usage for vascular and nonvascular interventional procedures. *JVIR* 1998; 9:401-406.
30. Erbel R, Meyer J. Percutane Recanalization der Pulmonale Arterien. In: Günther W, Thelen M. Eds. *Interventionelle Radiologie*. Georg Thieme Verlag Stuttgart 1988, pp.97-104.
31. Essop MR, Middlemost S, Skoularigis J, et al. Simultaneous mechanical clot fragmentation and pharmacologic thrombolysis in acute massive pulmonary embolism. *Am J Cardiol*. 1992; 70:427-430.
32. Ferdani M, Rudondy PH, Caburool G, et al. In vitro testing of six inferior vena cava filters: filtering efficiency and pressure measurements. *Journal of Cardiovasc Surgery* 1995; 36:127-133.
33. Gefter WB, Hatabu H, Holland GA, et al. Pulmonary thromboembolism: recent developments in diagnosis with CT and MR imaging. *Radiology* 1995; 197:561-574.
34. Goldhaber SZ, Feldstein ML, Auire WD, et al. t-PA vs. heparin in acute PE: effects on right ventricular function and pulmonary perfusion in a randomized multi-center trial. *Circulation* 1992; 86:1-409.
35. Goldhaber SZ, Kessler CM, Heit J, et al. Randomised controlled trial of recombinant tissue plasminogen activator versus urokinase in the treatment of acute pulmonary embolism. *Lancet* 1988; 2:293-298.
36. Goldhaber SZ, Polak JF, Feldstein ML, et al. Efficacy and safety of repeated boluses of urokinase in the treatment of deep venous thrombosis. *Am J Cardiol* 1994; 73:75-79.
37. Goldhaber SZ, Kessler CM, Heit JA, et al. Recombinant tissue-type plasminogen activator versus a novel dosing regimen of urokinase in acute pulmonary embolism: A randomized controlled multicenter trial. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20:24-30.
38. Goodman LR, Lipchik RJ. Diagnosis of Acute Pulmonary Embolism: Time for a New Approach. *Radiology* 1996; 199:25-27.
39. Greenfield LJ, Bruce TA, Nichols NB. Transvenous pulmonary embolectomy by catheter device. *Ann Surg* 1971; 174:881-886.
40. Greenfield LJ, Zocco JJ. Intraluminal management of acute massive pulmonary thromboembolism. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1979; 77:402-410.

41. Hammer FD, Rousseau HP, Joffre FG, et al. In Vitro Evaluation of Vena Cava. *JVIR* 1994; 5:869-876.
42. Hansell DM. Review Spiral Computed Tomography and Pulmonary Embolism: Current State. *Clin Radiol* 1997; 52:575-581.
43. Hatabu H, Gaa J, Kim D, et al. Pulmonary perfusion and angiography: evaluation with breath-hold enhanced three-dimensional fast imaging steady-state precession MR imaging with short TR and TE. *AJR* 1996; 167:653-655.
44. Hietala SO, Greenfield LJ. Percutaneous pulmonary embolectomy on the transvenous route. *Ann Radiol* 1980; 23:325-327.
45. Hirsch J, Raschke R, Waekentis TE, et al. Heparin: mechanism of action, pharmacokinetics, dosing, consideration, monitoring, efficacy and safety. *Chest* 1995; 108(Suppl):258-275.
46. Holden RW. Plasminogen activators: Pharmacology and Therapy. *Radiology* 1990; 174:993-1001.
47. Holden RW, Becker GJ, Schauwecker DS, et al. Capillary blockade due to rapid clot lysis in an experimental rabbit pulmonary thromboembolism mode. Poster. X. Congress of the International Society on Thrombosis and Hemostasis, San Diego. 1985; July
48. Homan I. Thrombosis of deep veins of lower leg causing PE. *N Engl J Med* 1934; 211:993-996.
49. Horváth L, Illés I, Varró J. Complications of percutaneous transluminal angioplasty apart of the puncture site complications. In: Zeitler E., Grüntzig A., Schoep W. Eds. *Percutaneous Transluminal Recanalization*. Springer Berlin-Heidelberg-New York 1978, pp.151-163.
50. Horváth L, Radnai B, Márk B, et al. Verőrelzáródásban alkalmazott szelektív katéteres vérrögoldás. *Orvosi Hetilap* 1987; 128:63-69.
51. Horváth L. Results with additional use of SP54. In: Dotter CT, Zeitler E, Grüntzig A. Eds. *Percutaneous Transluminal Angioplasty*. Springer Berlin-Heidelberg-New York 1983, pp. 95-97.
52. Höpp HW, Eggeing T, Hombach V, et al. Percutane transluminale ballonkatheter-rekanalisation bei akuter lungenembolie. *Dtsch Med Wschr* 1986; 111:1660-1661.
53. Hume M, Sevitt S, Thomas DP. Venous thrombosis and pulmonary embolus. Cambridge, MA: Harvard University Press, 1970, pp.42-53.
54. Jacobs DG, Piotrowski JJ, et al. Hemodynamic and fibrinolytic consequences of intermittent pneumatic compression. *J Trauma Injury Infect Crit Care* 1996; 40:710-716.
55. Johnson EA, Kirkwood TBL, Stirlig T, et al. Four heparin preparations: anti-Xa potentiating effect of heparin after S/Q injection. *Thromb Haemost* 1976; 35:584-591.
56. Kakkar VV, Stamatakis JD, Bently PG, et al. Prophylaxis for post-operative DVT: synergistic effect of heparin and DHE. *JAMA* 1979; 241:39.
57. Kapelanski DP, Macoviak JA, Jamieson SW. Surgical intervention in the treatment of pulmonary embolism and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. In: Oudkerk M., Van Beek, E.J.R., Ten Cate, J.W. Eds. *Pulmonary embolism*. Blackwell Science, Berlin-Vienna-Oxford-Edinburgh-Boston-London-Melbourne-Tokyo 1999, pp.382-383.
58. Katsamouris AA, Waltman AC, Delichatsios MA, et al. Inferior vena cava filters: in vitro comparison of clot trapping and flow dynamics. *Radiology* 1988; 166:361-366.
59. Kauczor HU, Heussel CP, Thelen M, et al. Update on diagnostic strategies of pulmonary embolism. *European Radiology* 1999; 9:262-275.
60. King DJ, Kelton JG. Heparin associated thrombocytopenia. *Ann Intern Med* 1984; 100:535-540.

61. Kueppers V, Tschammler W, Scheppach W et al. Long-term results of vena cava filters: experiences with the LGM and Titanium Greenfield devices. *Cardiovasc and Intervent Radiol* 1998; 21:225-229.
62. Levine MN, Hirsh J, Weitz J, et al. A randomized trial of a single bolus dosage regimen of recombinant tissue plasminogen activator in patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 1990; 98:1473-1479.
63. Levine MN, Raskob GE, Landefeld S, et al. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. *Chest* 1995; 108(Suppl):276-290.
64. Linsenmaier U, Rieger J, Schenk F, et al. Indication, management, and complications of temporary inferior vena cava filters. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1998; 21:464-469.
65. LMWH - A critical analysis of clinical trials. *Pharmacol Rev* 1994; 46:89-109.
66. Lorch H, Zwaan M, Kulke C et al. In vitro studies of temporary vena cava filters. *Cardiovasc and Intervent Radiol* 1998; 21:146-150.
67. Ly B, Arnesen H, Eie H, et al. A controlled clinical trial of streptokinase and heparin in the treatment of major pulmonary embolism. *Acta Med Scand* 1978; 203:465-470.
68. Meyerovitz MF, Polak JF, Goldhaber SZ. Short-term response to thrombolytic therapy in deep venous thrombosis: Predictive value of venographic appearance. *Radiology* 1992; 184: 345-348.
69. Michalis LK, Tsetis DK, Rees MR. Case report: percutaneous removal of pulmonary artery thrombus in a patient with massive pulmonary embolism using the hydrolyser catheter: the first human experience. *Clinical Radiology* 1997; 52:158-161.
70. Miles RM, Chapel F, Renner O. A partially occluding vena caval clip for prevention of PE. *Ann Surg* 1964; 30:40-47.
71. Miller GAH, Sutton GC, Kerr IH, et al. Comparison of streptokinase and heparin in treatment of isolated acute massive pulmonary embolism. *British Medical Journal* 1971; 2:681-684.
72. Millward SF. Temporary and retrievable inferior vena cava filters: current status. *JVIR* 1998; 9:381-387.
73. Mousseaux E, Tasu JP, Jolivet G, et al. Pulmonary arterial resistance: noninvasive measurement with indexes of pulmonary flow estimated at velocity-encoded MR imaging-preliminary experience. *Radiology* 1999; 212:896-902.
74. National Cooperative Study: Urokinase-streptokinase pulmonary embolism trial (USPET): Phase 2 results; a cooperative study. *J Amer Med Ass* 1974; 229:1606-1613.
75. Neuerburg JM, Günther RW, Rassmussen E, et al. New retrievable percutaneous vena cava filter: experimental in vitro and in vivo evaluation. *Cardiovasc and Intervent Radiol* 1993; 16:224-229.
76. Neuerburg JM, Günther RW, Vorwerk D, et al. Result of a multicenter study of the retrievable tulip vena cava filter: early clinical experience. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1997; 20:10-16.
77. NIH Consensus Development Conference. Prevention of venous thrombosis and pulmonary embolus. *JAMA* 1986; 256:744-749.
78. Nilsson T, Carlsson A, Mare K. Pulmonary angiography: a safe procedure with modern contrast media and technique. *European Radiology* 1998; 8:86-89.
79. Ochner A, DeBakey M. Intravenous clotting and its sequelae. *Surgery* 1943; 14:679-683.
80. Palestiant A, Prince M, Simon M. Comparative in vitro evaluation of the nitinol inferior vena cava filter. *Radiology* 1982; 145:351-355.
81. Park JH, Chung JW, Im JG, et al. Takayasu arteritis: evaluation of mural changes in the aorta and pulmonary artery with CT angiography. *Radiology* 1995; 196:89-93.
82. Patriquin L, Khorasani R, Polak JF. Correlation of diagnostic imaging and subsequent autopsy findings in patients with pulmonary embolism. *AJR* 1998; 171:347-349.

83. PLOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute PE: results of the Prospective Investigation of PE Diagnosis (PIOPED). *JAMA* 1990; 263:2753-2759.
84. Poletti PA, Becker CD, Prina L, et al. Long-term results of the Simon Nitinol inferior vena cava filter. *European Radiology* 1998; 8:289-294.
85. Ravitch MM, Snodgrass E, McEnany T, et al. Compartmentalization of the vena cava with the mechanical stapler. *Surg Gynecol Obstet* 1966; 122:561-566.
86. Reed RA, Teitelbaum GP, Stanley P, et al. The Use of Inferior Vena Cava Filters in Pediatric Patients for Pulmonary Embolus Prophylaxis. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1996; 19:401-405.
87. Reekers JA, Harmsen H, Hoogeveen ZL, et al. Vena cava filter devices - type, effectiveness, indications, complications. In.: Oudkerk, M., Van Beek, E.J.R., Ten Cate, J.W. Eds. *Pulmonary embolism*. Blackwell Science, Berlin-Vienna-Oxford-Edinburgh-Boston-London-Melbourne-Tokyo 1999, pp.332-351.
88. Reid JH, Murchison JT. Acute right ventricular dilatation: a new helical CT sign of massive pulmonary embolism. *Clinical Radiology* 1998; 53:694-698.
89. Remy Jardin M, Remy J, Artaud D, et al. Spiral CT of pulmonary embolism: diagnostic approach, interpretive pitfalls and current indications. *European Radiology* 1998; 8:1376-1390.
90. Remy-Jardin M, Duyck P, Remy J, et al. Hilar Lymph Nodes: Identification with Spiral CT and Histologic Correlation. *Radiology* 1995; 196:387-394.
91. Remy-Jardin M, Remy J. Spiral CT Angiography of the Pulmonary Circulation. *Radiology* 1999; 212:615-636.
92. Rene M, Sans J, Dominguez J, et al. Unilateral pulmonary artery agenesis presenting with hemoptysis: treatment by embolization of systemic collaterals. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1995; 18:251-254.
93. Risius B, Graor RA. Fibrinolytic therapy in pulmonary thromboembolic disease. *Semin Intervent Radiol* 1985; 2:338.
94. Rocek M, Peregrin J, Velimsky. Mechanical thrombectomy of massive pulmonary embolism using an Arrow-Terotola percutaneous trombolytic device. *European Radiology* 1998; 8:1683-1685.
95. Rossum AB, Pattinama PMT, Tjin A, et al. Pulmonary embolism: validation of spiral CT angiography in 149 patients. *Radiology* 1996; 201:467-470.
96. Sárosi I, Mühl D, Battányi I, et al. Subtotalis pulmonalis emboliás betegünk ultra-nagy dózisú thrombolyticus kezelése. *Aneszteziológia és Intenzív Terápia* 1994; 2:97-103.
97. Sárosi I, Mühl D, Bogár L és mtsai. Nagykiterjedésű tüdőembóliák kezelési lehetőségei, mint a Trendelenburg-műtét alternatívái. *Orvosi Hetilap* 1995; 136:2553-2559.
98. Schmitz-Rode T, Adam G, Kilbinger M, et al. Fragmentation of pulmonary emboli: in vivo experimental evaluation of two high-speed rotating catheters. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1996; 19:165-169.
99. Schmitz-Rode T, Kilbinger M, Günther. Simulated flow pattern in massive pulmonary embolism: significance for selective intrapulmonary thrombolysis. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1998; 21:199-204.
100. Schmitz-Rode T, Vorwerk D, Schürman RW. Experimental Impeller fragmentation of ilioacaval thrombosis under Tulip filter protection: preliminary results. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1996; 19:260-264.
101. Schwarz F, Stehr H, Zimmermann R, et al. Langzeitergebnisse nach Lokaler Thrombolyse bei Massiver Lungenembolie. *Dtsch Med Wschr* 1985; 110:293-297.
102. Sharma GVRK, Folland ED, McIntyre KM, et al. Long-term hemodynamic benefit of thrombolytic treatment in pulmonary embolic disease. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15:65.

103. Shenoy SS, Ray CE. Use of a modified Simmons catheter for pulmonary angiography. *AJR* 1998; 171:1640-1642.
104. Simon M, Rabkin DJ, Kleshinski S, et al. Comparative evaluation of clinically available inferior vena cava filters with an in vitro physiologic simulation of the vena cava. *Radiology* 1993; 189:769-774.
105. Snidow JJ, Johnson MS, Harris VJ, et al. Three-dimensional Gadolinium-enhanced MR angiography for aortoiliac inflow assessment plus renal artery screening in a single breath hold. *Radiology* 1996; 198:725-732.
106. Spencer FC, Jude J, Reinhoff WFF, et al. Plication of IVC for PE. *Ann Surg* 1965; 161:788-801.
107. Steiner P, Lund G, Debatin JF, et al. Acute pulmonary embolism: value of transthoracic and transesophageal echocardiography in comparison with helical CT. *AJR* 1996; 167:931-936.
108. Stock KW, Jacob AJ, Schnabel KJ, et al. Massive pulmonary embolism: treatment with thrombus fragmentation and local fibrinolysis with recombinant human-tissue plasminogen activator. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1997; 20:364-368.
109. Szabó Z, Solti F, Nemes A: *Angiológia*. Medicina, Budapest 1990, pp.107-110.
110. Szatmári F, Steinbach M, Pohárnok L, et al. A véna cava filterek fejlődése. *Magyar Radiológia* 1998; 72:67-72.
111. Tadvarthi SM, Coleman CC, Castaneda F, et al. Inferior vena cava filters. In: Castaneda-Zuniga WR, Tadvarthi SM. Eds. *Interventional Radiology*. Golden's Diagnostic Radiology Williams & Wilkins Baltimore, Hong Kong, London, Sydney 1988, pp.399-422.
112. Taneja K, Sharma S, Kumar K, et al. Comparison of computed tomography and cineangiography in the demonstration of central pulmonary arteries in cyanotic congenital heart disease. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1996; 19:97-100.
113. The UKEP Study: multicentre clinical trial on two local regimes of urokinase in massive pulmonary embolism. The UKEP study Research Group. *Eur Heart J* 1987; 8:2-10.
114. The Urokinase-Streptokinase Embolism Trial (USPET). Phase 2 results. A cooperative study. *JAMA* 1974; 229:1606-1613.
115. Tibutt DA, Davies JA, Anderson JA, et al. Comparison by controlled clinical trial of streptokinase and heparin in treatment of life-threatening pulmonary embolism. *Br Med J* 1974; 1:343-347.
116. Tissue plasminogen activator for the treatment of acute pulmonary embolism. A collaborative study by the PIOPED investigators. *Chest* 1990; 97: 528-533.
117. Urokinase pulmonary embolism trial (UPET). A national cooperative study. *Circulation* 1973; 47:II-1-108.
118. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA* 1990; 263:2753-2759.
119. Vicol C, Dalichau H. Recanalization of aged venous thrombotic occlusions with the aid of a rheolytic system: an experimental study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1996; 19:255-259.
120. Vorwerk D, Guenther RW, Schürmann K. Stent placement on fresh venous thrombosis. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1997; 20:359-363.
121. Vos LD, Tielbeek AV, Bom EP. The Günther temporary inferior vena cava filter for short-term protection against pulmonary embolism. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1997; 20:91-97.
122. Vujčić I, Young JWR, Gobien RP, et al. Massive pulmonary embolism: treatment with heparinization and topical low-dose streptokinase. *Radiology* 1983; 148:671.

123. Warkentin TE, Levine MN, Hirsch J, et al. Heparin induced thrombocytopenia in patients treated with low molecular weight heparin or unfractionated heparin. *Engl J Med* 1995; 332:1330-1335.
124. Westermark N. On the roentgen diagnosis of lung embolism. *Acta Radiol* 1938; 19:357-360.
125. Winston CB, Wechsler RJ, Salazar AM, et al. Incidental pulmonary emboli detected at helical CT: effect on patient care. *Radiology* 1996; 201:23-27.
126. Wittenber G, Kueppers V, Tschammler A, et al. Long-term result of vena cava filters: experiences with the LGM and the Titanium Greenfield devices. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1998; 21:225-229.
127. Yasui K, Qian Z, Nazarian GK, et al. Recirculation-type Amplatz clot macerator: determination of particle size and distribution. *JVIR* 1993; 4:275-278.

## Köszönetnyilvánítás:

### *Köszönetemet szeretném kifejezni:*

- *Prof. Dr. Róth Erzsébetnek* programvezetőmnek és *Dr. Lantos Jánosnak* az értekezés elkészítéséhez, és a kísérletes munkához nyújtott szakmai iránymutatásért és támogató segítségért.
- *Prof. Dr. Horváth Lászlónak* a témaválasztásban, a klinikai munkában és dolgozat elkészítésében nyújtott segítségéért.
- *Prof. Dr. Losonczy Hajjának* és munkatársainak a szakmai támogatásért és a szükséges véralvadási vizsgálatokhoz nyújtott segítségéért.
- *A Radiológiai Klinika Angiographiás Műtő dolgozóinak*, a sokszor több napig tartó kitarató áldozatos munkájukért.
- *Az Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Intézet dolgozóinak* és különösen *Dr. Sárosi Istvánnak* és *Dr. Mühl Dianának* az intenzív ápolási munkában és a gyakorlati megvalósításban nyújtott odaadó, kimagasló szakmai munkájukért, segítségükért.
- *Dr. Pál Máriának* és a Megyei Véradó Állomás orvosi karának az in vitro kísérlet megvalósításához nyújtott segítségükért, a vérkészítmények és a thrombusok biztosításáért.
- *A I.sz. Belgyógyászati Klinika Farmakológiai Laboratórium dolgozóinak (Dr. Past Tibornak és Szabó Leventénének)* a thrombusok súlyának meghatározásában nyújtott segítségéért.
- Közvetlen munkatársaimnak különösen *Dr. Rostás Tamásnak*, *Dr. Harnai Zoltánnak* valamint *Dr. Gasztonyi Beátának* és *Dr. Erményi Ágotának* és V. éves tudományos diákköri diákomnak *Schubert Johánnának* a kísérletben végzett munkájukért.
- *Dr. Biró Gábornak* a statisztikai számításokhoz nyújtott segítségéért.
- *A központi Klinikai Kémiai Intézet dolgozóinak* a betegek kezeléséhez szükséges laborvizsgálatok elvégzéséért.
- *A mentőállomás orvosainak* különösen *Dr. Buda Péternek* a kiváló helyszíni diagnosizokért és a betegek gyors kórházba szállításáért.

És köszönet minden fentebb fel nem sorolt munkatársamnak és a családomnak, akik segítségükkel, türelmükkel, közvetve vagy közvetlenül hozzájárultak ahhoz, hogy az értekezésem elkészülhessen.

## A témakörben elhangzott előadások jegyzéke

1. Horváth L., Fendler K., **Battyány I.**, Kollár L.: The use of SP54 in transluminal angioplasty and in selective thrombolysis. PAB Klinikai Haemorheológiai Munkabizottság tudományos ülése. Pécs, 1987.02.16-17.
2. Horváth L., **Battyány I.**, Fendler K., Márk B., Nagy Á.: Safety measures in PTA and selective thrombolysis. Symposium of Cardiovascular and Interventional Radiology. Sardinia, 1987.05.25-29.
3. Horváth L., Fendler K., **Battyány I.**, Kollár L.: The use of SP 54 in transluminal angioplasty and in selective thrombolysis. PAB Klinikai Haemorheológiai Munkabizottsága Tudományos Ülése. Pécs, 1987.10.16-17.
4. Horváth L., **Battyány I.**, Pintér A.: Postangioplastic orally induced fibrinolysis. "A haematologia néhány aktuális kérdéséről." Tudományos ülés PAB. 1988.04.28.
5. **Battyány I.**, Horváth L., Sárosi I., Kiss A.: Subtotalis pulmonalis embólia szelektív thrombolitikus kezelése. Tudományos Ülés. Pécs, 1990.03.12.
6. Horváth L., **Battyány I.**, Fendler K., Kiss A., Hazafi K.: Selective thrombolysis with special care on the follow up treatment. International Symposium on Interventional Radiology. Japan, 1990.05.10-12.
7. Horváth L., **Battyány I.**, Kiss A., Losonczy H., Mohay A.: A szelektív katéteres thrombolysis. XV. Magyar Radiológus Kongresszus. Sopron, 1990.06.21-24.
8. **Battyány I.**, Horváth L., Sárosi I.: Csaknem totális tüdőembólia localis fibrinolyticus kezelése. Magyar Radiológus Kongresszus. Sopron, 1990.06.20-23.
9. Sárosi I., **Battyány I.**, Horváth L.: Local thrombolytic treatment of subtotal pulmonary embolism. Dunamenti Thrombosis Konferencia. Pécs, 1990.09.9-13.
10. **Battyány I.**, Horváth L., Sárosi I.: A tüdőembóliák lokális lysisiterápiája. Debrecen Angiológiai Napok, 1991.06.06-07.
11. Sárosi I., **Battyány I.**: Totális és subtotalis embóliák kezelése. OTE továbbképzés. Budapest, 1992.04.24.
12. Sárosi I., Mühl D., **Battyány I.**, Horváth L.: Nagykitejedésű pulmonalis embólia acut kezelése és localis thrombolysis. Anaesthesiológus és Intenzív Terápiás Országos Kongresszus. 1992.
13. Horváth L., Erdősi É., **Battyány I.**, Horváth G., Kiss A.: Proper Care Following Vascular Interventions. Panhellenic International Radiological Congress. Athen, 1992.05.22-23.
14. **Battyány I.**, Horváth L., Sárosi I.: Subtotalis tüdőembólia kezelése katéteres thrombolysisel. Minimal Invasive Therapy symposium PAB. Pécs, 1993.03.12.
15. Horváth L., **Battyány I.**, Kiss A., Erdősi É., Horváth G.: Orally induced Thrombolysis. Intravascularis kezelések Symposium. Toulouse, 1993.03.22-26.
16. Horváth L., **Battyány I.**: Selective Thrombolysis: Methods, Indications, Results. 4<sup>th</sup> International course on peripheral vascular intervention, Nancy France, 1993.10.20-23.
17. **Battyány I.**, Horváth L., Sárosi I.: Masszív tüdőembólia kezelése: indikáció, technika, eredmények. Magyar Mentéstudományos Társaság VII. Vándorgyűlése. Szombathely, 1994.04.7-9.
18. Szalay G., Horváth L., Balogh E., **Battyány I.**, Stréda A.: Changes of serum characteristics during long-term pentosan polysulphate treatment. VIII. Magyar Klinikai Haemorheológiai Kongresszus Balatonkenese, 1994.05.6-8.
19. Horváth L., **Battyány I.**, Dérczy K.: Complications and their prevention in selective thrombolysis. JSAIR 94 Kyoto, Japan 1994. (Cardiovascular and Interventional Radiology 1994. vol.:17 Supplement 1)



20. **Battyány I.**, Horváth L., Dérczy K., Krucsó É., Sárosi I.: Az invazív radiológus feladata az életet veszélyeztető tüdőembóliában. Szigetvári Orvosnapok, tudományos ülés, 1994.09.2-3.
21. Hadjiev J., Horváth L., **Battyány I.**: Szelektív alacsony dózisu fibrinolyticus kezelés. Szigetvári Orvosnapok, tudományos ülés, 1994.09.2-3.
22. **Battyány I.**, Horváth L., Sárosi I.: A selective pulmonalis thrombolysis technikája. Magyar Radiológus Kongresszus. Miskolc, 1994.09.8-10.
23. Sárosi I., **Battyány I.**, Horváth L.: A betegek klinikai gondozása pulmonalis embólia thrombolyticus kezelése közben. XVII. Magyar Radiológus Kongresszus. Miskolc, 1994.09.8-10.
24. Horváth L., **Battyány I.**, Rozsos I.: Szelektív artériás thrombolysis. XVII. Magyar Radiológus Kongresszus. Miskolc, 1994.09.8-10.
25. Horváth L., Hadjiev J., **Battyány I.**: Selective and orally induced thrombolysis. The first congress of the Croatian Society of Radiology Opatija, Croatia, 1994.10.11-15.
26. Horváth L., Hadjiev J., **Battyány I.**: Új percutan (Amplatz féle) thrombectomiás eszköz. Minimally Invasive Therapy Symposium, Pécs, Akadémiai Székház 1995.03.24.
27. Mezőfi B., Horváth L., Hadjiev J., **Battyány I.**, Hertelendy Á.: Gyógyszerelés szelektív thrombolysis közben. Minimally Invasive Therapy Symposium, Pécs, Akadémiai Székház 1995.03.24.
28. Horváth L., **Battyány I.**, Hadjiev J.: A szelektív thrombolysis korszerű kivitele kórházi körülmények között. Siófoki Kórház, tudományos ülés 1995.04.27.
29. Horváth L., Hadjiev J., **Battyány I.**: Szelektív thrombolysis. Területi tudományos ülés. Hatvan, 1995.11.09.
30. Hadjiev J., Horváth L., **Battyány I.**, Wittman I., Rauth J.: Thrombosis prophylaxis in several - days- longarterial catheterization. PPS Symposium, Budapest Hotel Aquincum 1997.10.18-20.
31. Sárosi I., Mühl D., Tekeres M., Bogár L., **Battyány I.**, Horváth L., Nemessányi Z., Zámbo K.: What to do in 1998? The urgent lifesaving non-surgical treatment of subtotal pulmonary embolism. XIII. World Congress of Cardiology, Rio de Janeiro, Brazil, 1998.04.26-30.
32. **Battyány I.**, Horváth L., Losonczy H., Rostás T., Sárosi I.: Important questions of selective fibrinolysis in severe pulmonary embolism. Magyar Radiológusok Társasága XIX. Kongresszusa, Pécs. 1998.06.05.
33. Horváth L., **Battyány I.**, Hadjiev J.: Orally induced thrombo-atherolysis. Magyar Radiológusok Társasága XIX. Kongresszusa, Pécs. 1998.06.05.
34. Weninger Cs., **Battyány I.**: A tüdőembólia intézeti diagnosztikájának módszerei, nehézségei. Magyar Oxyológiai Társaság Tudományos ülése (IV. Őszi Szimpózium) Bük, Szabadidő Központ. 1998.09.17-18.

### Felkért előadások

1. **Battyány I.**: Életmentő radiológiai beavatkozások masszív tüdőembóliában: szelektív thrombolysis és mechanikus thrombectomiás módszerek. Markusovszky Kórház Szombathely, Tudományos ülés 1995.03.31.
2. **Battyány I.**: *Interventional Radiology in subtotal pulmonary Embolism. 17-19 may 1996. Second Interventional Radiology Symposium, Antalya, Turkey.*
3. **Battyány I.**: *Low-dose Local Thrombolysis in Massive Pulmonary Embolism. ESDIR (European Seminars on Diagnostic and Interventional Radiology) Pécs, 1996.09.19.*
4. **Battyány I.**: Intervenciós radiológia súlyos tüdőembólia esetén. SZOTE Anaesthesiológiai és Intenzív Therápiás Intézetének tudományos ülése. Szeged 1996.09.23.

5. **Battyány I.:** Az alsóvégtagi duplex szonográfia értéke a mélyvénás thrombosis diagnosztikájában. Tudományos ülés, "A tüdőembólia diagnosztikus problémái." PAB 1998.04.15.
6. **Battyány I.:** Pulmonális angiographia, mint a tüdőembólia diagnosztikájának "gold standard"-ja. Tudományos ülés, "A tüdőembólia diagnosztikus problémái." Művészetek Háza, Pécs. 1998.04.15.
7. **Battyány I.:** Pulmonális angiographia korszerű felfogásban. 2. Pécsi Intervenciók Radiológiai Szimpózium és Továbbképző Tanfolyam, Megyeház Diszterem, Pécs, 1998.11.20.
8. **Battyány I.:** Az alsóvégtagi mélyvénás trombózis és szövődményeinek non invazív diagnosztikája. Thromboembóliás betegségek diagnosztikájának aktuális kérdései. Tolna megyei Kórház Másodorvosi Tudományos Fórum. Szekszárd, 1999.06.30.
9. **Battyány I.:** *Selective pulmonale Thrombolysse. Interdisziplinäres Radiologie-Symposium (Angiologie - Radiologie - Gefäßchirurgie) Hamm Westfalen, Germany. 1999.09. 17.*
10. **Battyány I.:** A tüdőembólia invazív ellátása. Pulmonológiai Társaság regionális tudományos ülése, "A pulmonális embólia kezelése." Művészetek Háza, Pécs. 1999.11.29.
11. **Battyány I.:** Véna cava filterek alkalmazása, indikációk és kivitelezés. Pulmonológiai Társaság regionális tudományos ülése, "A pulmonális embólia kezelése." Művészetek Háza, Pécs, 1999.11.29.
12. **Battyány I.:** Lokális fibrinolysis tüdőembóliában. MOTESZ, Budapest, 2000.02.18.

## Poszterek

1. **I. Battyány, L. Horváth, I. Sárosi:** *Treatment of subtotal pulmonary embolism by low dose local fibrinolysis. European Congress (Annual Meeting and Postgraduate Course) of Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe. Budapest 1993.06.20-24.*
2. **I. Battyány:** *Interventional radiology in subtotal pulmonary embolism. ECR 97 (European Congress of Radiology) Wien, Austria 1997.03.2-7.*
3. **I. Battyány, L. Horváth, H. Janaki:** *Treatment of massive pulmonary embolism. by real low dose local fibrinolysis. ECR99 (European Congress of Radiology) Wien, Austria 1999.03.7-12.*

## A témában megjelent publikációk

### Közlemények

1. Horváth L., **Battyány I.**: Complications and their prevention in intraarterial thrombolytic therapy. In: Radiology. Eds.: Silvestre, M. E., Abecasis F., Veiga-Pirez, J.A. Excerpta Medica, Amsterdam-New York-Oxford, 1987, pp.425-428.
2. Sárosi I., Bogár L., Mühl D., **Battyány I.**, Horváth L., Nemessányi Z.: Klinikai halálhoz vezető nagykiterjedésű tüdőembóliák kezelése. Orvosi Hetilap 1995, 136: 1049-1054.
3. Sárosi I., Mühl D., Bogár L., **Battyány I.**, Horváth L., Nemessányi Z.: Nagykiterjedésű tüdőembóliák kezelési lehetőségei, mint a Trendelenburg-műtét alternatívái. Orvosi Hetilap 1995, 136: 2553-2559.
4. Sárosi I., **Battyány I.**, Horváth L.: Közel totalis pulmonalis embólia sikeres loko-regionális thrombolyticus kezelése. Aneszteziológiai és Intenzív Terápia 1994,
5. Sárosi I., Mühl D., **Battyány I.**, Horváth L., Nemessányi Z.: Subtotalis pulmonalis embóliás betegünk ultra-nagy dózisu thrombolyticus kezelése. Aneszteziológia és Intenzív Terápia 1994, 24: 97-103.
6. Sárosi I., Bogár L., Tekerés M., Mühl D., **Battyány I.**, Horváth L.: A pulmonalis embóliák felosztása az érelzáródások száma, a perfúziós defektusok nagysága és a klinikai kép kialakulása alapján. A masszív tüdőembóliás betegek életkilátásainak prognosztizálása. Aneszteziológia és Intenzív Terápia 1995, 25: 7-15.
7. Sárosi I., Mühl D., Tekerés M., Debreceňi G., Kónyi A., Szabó A., Farkasfalvi K., **Battyány I.**, Horváth L.: Életmentő thrombolysis - a kontraindikációk tükrében. Orvosi Hetilap 1997, 138: 3105-3111.
8. **Battyány I.**, Horváth L., Sárosi I., Nemessányi Z., Enyezdí J.: Lokális fibrinolytikus kezelés subtotalis tüdőembóliában. Orvosi Hetilap 1999, 140: 873-880.
9. **Battyány I.**, Horváth L., Sárosi I.: Treatment of massive pulmonary embolism by real low dose local fibrinolysis. Radiology 1999, (registration number #00-0428) (in press).
10. **Battyány I.**, Horváth L., Harmat Z., Rostás T., Sárosi I., Schubert J.: A klinikai ismeretek, és a képzhető diagnosztikában szerzett gyakorlat jelentősége, a súlyos tüdőembóliák intervenciós radiológiai kezelésében. Magyar Radiológia 1999, (in press).
11. **Battyány I.**, Horváth L., Rostás T., Harmat Z., Erményi Á., Gasztonyi B., Sárosi I.: A pulmonális angiographia, mint a tüdőembólia diagnosztikájának "gold standard"-ja. Medicina Thoracalis 1999, 52: 166-170.
12. **Battyány I.**, Harmat Z., Rostás T., Horváth L., Mahtab N., Erményi Á., Gasztonyi B., Schubert J.: Az alsóvégtagi duplex szonográfia értéke a mélyvénás trombózis diagnosztikájában és a tüdőembólia kockázatának megítélésében. Medicina Thoracalis 1999, 52: 161-165.
13. **Battyány I.**, Rostás T., Harmat Z., Schubert J., Róth E., Horváth L., Gasztonyi B., Erményi Á.: Hat modern véna cava filter in vitro tesztelése. Magyar Radiológia 2000, (In press).
14. **Battyány I.**, Róth E., Harmat Z., Rostás T., Schubert J., Horváth L., Gasztonyi B., Erményi Á.: Véna cava filterek alkalmazása, indikációk és kivitelezés. Medicina Thoracalis 2000, (in press).
15. **Battyány I.**, Horváth L., Harmat Z., Rostás T., Schubert J., Gasztonyi B., Sárosi I.: A tüdőembólia invazív ellátása. Medicina Thoracalis 2000, (in press).

### Folyóiratban megjelent absztraktok

1. Sárosi I., Mühl D., **Battyány I.**, Horváth L.: Nagykiterjedésű pulmonalis embóliák kezelése és localis thrombolysis. *Anesthesiologia és Intenzív Therápia (Abstracts)* 1992, 21.
2. **Battyány I.**, Horváth L., Sárosi I.: Treatment of subtotal pulmonary embolism by low dose local fibrinolysis. *Cardiovascular and interventional Radiology*, 1993, 16. (Supplement).
3. Horváth L., **Battyány I.**, Meláth F., Horváth G.: Selective thrombolysis: techniques, indications and results. *Cardiovascular and Interventional Radiology* 1994, 17. (Supplement 1).
4. Horváth L., **Battyány I.**, Dérczy K.: Complications and their prevention in selective thrombolysis. *Cardiovascular and Interventional Radiology* 1994, 17. (Supplement 1).
5. **Battyány I.**: Interventional radiology in subtotal pulmonary embolism. *European Radiology*, 1997, 7. (Supplement 1).
6. **Battyány I.**, Horváth L., Janaki H.: Treatment of massive pulmonary embolism by real low dose local fibrinolysis. *European Radiology*, 1999, 9. (Supplement 1.).

### Könyvfejezet

1. Sárosi I., **Battyány I.**, Horváth L.: Local thrombolytic treatment of subtotal pulmonary embolism. In: *Thrombosis and haemorrhagic disorders*, 1990. Ed.: Nagy I., Losonczy H., Vinazzer H., 262.