

A vascularis intervenciókat követő restenosis vizsgálata klinikai és kísérletes tanulmányokban

HIRSCHBERG KRISTÓF DR.^{1, 2, 3} ■ ENTZ LÁSZLÓ DR.² ■ SZABÓ GÁBOR DR.³
MERKELY BÉLA DR.¹

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, ¹Kardiológiai Központ,

²Ér- és Szívsebészeti Klinika, Budapest

³Szívsebészeti Klinika, Ruprecht Karl Egyetem, Heidelberg

A vascularis intervenciókat követő restenosis fontos limitációja ezen beavatkozások hosszú távú sikerének. A restenosis gyakorisága az atheroscleroticus szűkület kezelési módjától (stentelés, endarterectomia) és érterülettől függően igen változó, de a rizikófaktorok és patomechanizmus tekintetében sok a hasonlóság. Jelen közlemény a szerzők ez irányban végzett tanulmányainak összefoglalója. Klinikai munkákban a carotisendarterectomia és carotisstentelés utáni restenosisarányok összehasonlítását végezték el, valamint a két beavatkozás utáni komplementaktiváció jellemzőit elemezték. Az ösztrogénreceptor-alfa polimorfizmusainak szerepét vizsgálták a carotisintervenciók után fellépő restenosisban. A carotisendarterectomia állatmodelljén a nitrogén-monoxid-ciklikus guanozin-monofoszfát-jelátvitel szerepét vizsgálták a neointimalis hyperplasia alakulására foszfodiészteráz-5-gátló terápia mellett. Eredményeik szerint a carotisendarterectomia után megfigyelhető nagyobb restenosisarány ezen beavatkozás után kifejezettebb komplementaktivációval lehet összefüggésben. A restenosishoz vezető neointimalis hyperplasia kialakulásában az ösztrogénreceptor mutációi is szerepet játszhatnak, elsősorban nőkben carotisendarterectomia után. A ciklikus guanozin-monofoszfát-jelátvitel serkentésével a neointimalis hyperplasia gátolható.

Kulcsszavak: carotisartéria, restenosis, foszfodiészteráz-5, ösztrogénreceptor-alfa, génpolimorfizmus

Restenosis following endovascular interventions: clinical and experimental studies

Restenosis following endovascular interventions is the main limitation of their long-term success. The incidence of restenosis varies according to the method (stenting, endarterectomy) and the treated vascular region, but the pathomechanism and risk factors are similar. The current article reviews of the author's previous studies in this field. In clinical studies, we compared the restenosis rate after carotid artery stenting and carotid endarterectomy. We also analyzed the complement activation profile after these interventions. In another study, we investigated the role of two polymorphisms of the estrogen receptor alpha in the occurrence of carotid restenosis after either carotid artery stenting or carotid endarterectomy. In an animal model of carotid endarterectomy, we studied the role of the nitrite-oxide-cyclic guanosine monophosphate signaling and the effect of the phosphodiesterase-5 inhibitor therapy in neointimal hyperplasia. Our results suggest that higher incidence of restenosis following carotid endarterectomy can be correlated with the more highly expressed complement activation after this type of carotid intervention. Polymorphisms in the estrogen receptor alpha gene could contribute to the restenosis formation, especially in women. Neointimal hyperplasia can be attenuated by increased cyclic guanosine monophosphate signaling.

Keywords: carotid artery, restenosis, phosphodiesterase-5, estrogen receptor alpha, gene polymorphism

(Beérkezett: 2009. április 21.; elfogadva: 2009. május 21.)

Az atheroscleroticus eredetű érbetegségek sebészi és intervenciók kezelésének hosszú távú sikerességét elsősorban a restenosis korlátozza, amely több társszakmában (ér- és szívsebészet, kardiológia, radiológia) felmerülő, jelenleg még nem teljesen megoldott szövődmény. Előfordulási gyakorisága érterülettől, kezelési formától,

nemtől, társbetegségektől és egyéb tényezőktől függően széles határok között változik. Hagyományos ballonangioplastica esetén 30–50%-os, fémstentek (bare metal stent) használata esetén 10–30%-os, gyógyszerkibocsátó (drug-eluting) stenteknél ennél kisebb restenosisarányal számolhatunk [1]. Közös tényező azonban a restenosis

patomechanizmusa és egyes rizikófaktorai [2]. Kutatócsoportunk klinikai és állatkísérletes munkákban ezen tényezők újabb részleteire világított rá. Alapvetően a korai restenosisra fókuszáltunk, amely patomechanizmusában különbözik a késői restenosisától. Előbbit a neointimalis hyperplasia, utóbbit az atherosclerosis progressziója jellemzi [3, 4]. Az intraarterialis beavatkozások során fellépő endothelsérülés és ischaemia-reperfüziós károsodás (utóbbi elsősorban a kirekesztéssel járó műtéti megoldásoknál) indítja el a korai restenosishoz vezető, egymás után, átfedéssel zajló patológiai folyamatokat: 1. thrombocytaktiváció, -aggregáció, 2. gyulladáshoz kapcsolódó kaszkád aktiválódása, 3. az ér simaizomsejtjeinek migrációja és proliferációja, valamint 4. extracelluláris mátrixtermelés. Az érlumen ismételt beszűkülését az utóbbi két folyamat által a neointimalis hyperplasia okozza [1]. Ballon-angioplastica esetén kezdeti lépésként az elasztikus recoil is szerepet játszik, amely a dilatációt követő órákban fellépő passzív folyamat [1, 5]. Az immun-suppresszív vagy antiproliferatív szerekekkel bevont stentek (például sirolimus-, paclitaxelkibocsátó stentek) multicentrikus tanulmányok eredményei alapján hatékonyan gátolták a coronariastent-restenosisot [6].

Restenosisrizikót jelenthetnek szisztémás és lokális tényezők egyaránt. Előbbire példaként a diabetest, utóbbira a primer stenosisot okozó plakkok típusát, hosszát említhetjük [2]. Nőkben általában magasabb restenosisgyakoriságról számolnak be. Ezenkívül egyre több irodalmi adat van arra, hogy a restenosisra genetikai tényezők is hajlamosíthatnak (például glikoproteinreceptor, illetve ACE gén polimorfizmusai) [2].

Jelen összefoglaló közlemény alapjául kutatócsoportunk által az elmúlt néhány évben végzett klinikai és kísérletes tanulmányok szolgálnak. Nagyobb betegpopulációban végzett retrospektív vizsgálatban a carotisarteriastentelés (CAS), illetve carotisendarterectomia (CEA) restenosisrátáját hasonlítottuk össze [7], egy kisebb beteganyagban pedig a két beavatkozás utáni komplementaktiváció dinamikáját elemeztük [8]. Egy további, prospektív vizsgálatban az ösztrogénreceptor-alfa polimorfizmusainak (XbaI, PvuII) szerepét vizsgáltuk carotisstenelést és endarterectomiát követő restenosisban [9]. Állatkísérletes modellen pedig a nitrogén-monoxid (NO) -ciklikus guanozin-monofoszfát (cGMP) jelátviteli út szerepét vizsgáltuk a neointimalis hyperplasia alakulására foszfodiészteráz-5 (PDE-5)-gátló terápia mellett [10].

Módszerek

Klinikai tanulmányok

Betegek

Retrospektív vizsgálatunkba a Semmelweis Egyetem Ér- és Szívsebészeti Klinikáján 2004-ben carotisstenosis miatt kezelt 685 beteget vontuk be, akik közül 512-nél (368 CEA, 144 CAS) végeztünk kontroll nyaki ultrahangvizsgálatot a restenosisarányok felmérésére és össze-

hasonlítására, tizennyolc hónapos átlag-utánkövetési idővel [7]. Keresztmetszeti tanulmányunkhoz 26 carotisstenosisos beteget (16 CEA, 10 CAS) választottunk be, akiknél a beavatkozás utáni első 24 órában vérvétel-sorozat történt a komplementaktivációs fehérjék plazmakoncentrációjának meghatározásához [8]. Prospektív tanulmányunkba a klinikán 2005–2007 folyamán beválogatott 172 (90 CAS, 82 CEA) beteg került be, akiknél az ösztrogénreceptor-alfa gén két polimorfizmusát (XbaI és PvuII) határoztuk meg [9].

Preoperatív kivizsgálás

Minden egyes beteg a carotisrevascularisatiót megelőzően nyaki ultrahangvizsgálaton esett át, amelyet tapasztalt radiológus kollégák végeztek. Az áramlási sebességértékeket az arteria carotis communis (ACC) distalis részében, illetve az arteria carotis internában (ACI) és externában mértük. Az ACI-stenosis meghatározása a csúcshisztolés sebesség (peak systolic velocity – PSV), a végdiasztolés sebesség (end diastolic velocity – EDV), valamint az ACI/ACC átmérőarány meghatározása alapján történt nemzetközi ajánlásoknak megfelelően [11, 12]. A stentes betegeknél az ultrahangvizsgálat után diagnosztikus angiográfiát végeztünk, amely lehetőség szerint egy időben történt a stentbehelyezéssel. A CEA-betegeknél az ultrahangvizsgálat után CTA (komputertomográfiás angiográfia), MRA (mágneses rezonanciás angiográfia) vagy DSA (digitális szubtrakciós angiográfia) történt.

Intervenciók

Az arteria carotis interna stentelése helyi érzéstelenítésben történt. Amennyiben lehetséges volt, a femoralis artérián keresztül vezetett katéterrel jutottunk a kezelendő érszakaszhoz. A betegek acetilszalicilsav (100 mg) és clopidogrel (75 mg) előkezelésben részesültek a beavatkozás előtti 3 napban. A CAS kezdetén a betegek iv. heparint (10000 egység) és atropint (0,5 mg) kaptak. FilterWire EX (Boston Scientific) embóliavédő eszközt használtunk minden esetben. Az esetek 90%-ában Wallstentet, illetve 5-5%-ban Precise és Xact stentet használtunk. A betegeket a beavatkozás után 1 vagy 2 nappal bocsátottuk haza, ez után a clopidogrelt 6 hétig, az aspirint folyamatosan szedték. A carotisstenelés indikációja nemzetközi ajánlásoknak (American Heart Association – AHA, American Stroke Association – ASA) megfelelően történt [13]. A tanulmány időszakában az everziós carotisendarterectomia volt a választandó sebészeti kezelési eljárás carotisstenosis esetén, amelyet általános anesztéziában végeztünk. A műtét során a carotis internát ferdén levágjuk eredésénél a carotis communisról. Az atheromatous plakk körül réteget képezünk, az eret kifordítjuk és a plakkot elválasztjuk az értől. Ezt követően a carotis communis és externa felrakódásait eltávolítjuk, majd a carotis internát visszaültetjük a communisba. A kezelés indikációi szintén nemzetközi ajánlásokon alapulnak (AHA) [14, 15].

Utánkövetés

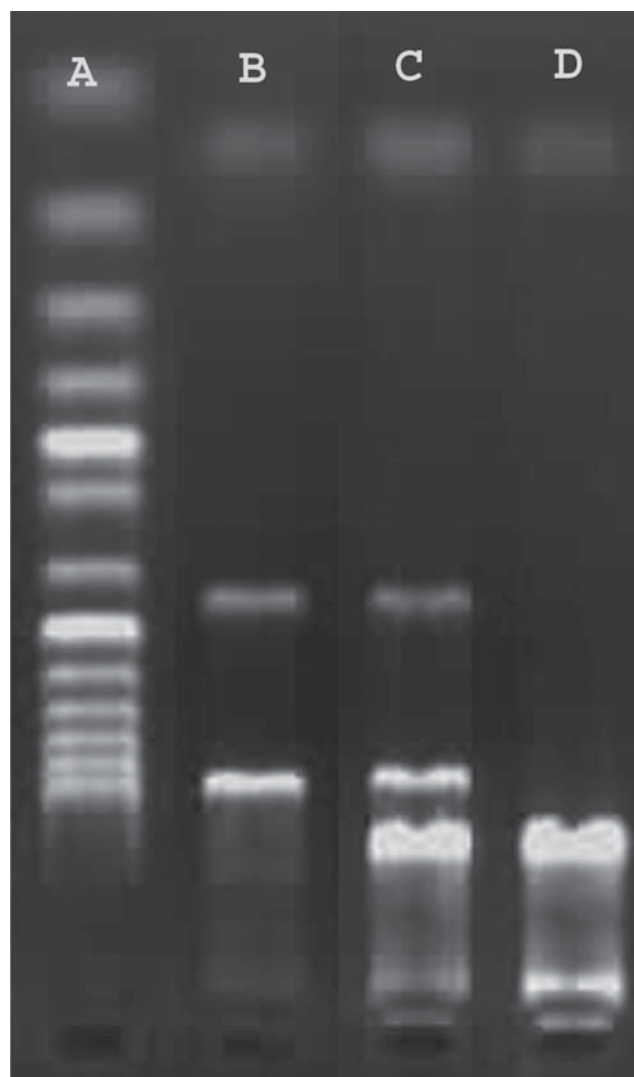
Retrospektív tanulmányunk keretében 512 carotis-beavatkozás után (386 carotisendarterectomia 347 betegen és 144 carotisisnterna-stentelés 140 betegen) végeztünk kontroll nyaki ultrahangvizsgálatot [7]. Az átlag-utánkövetési idő 18,4 hónap volt (6-tól 38 hónapig terjedő intervallumban). Carotisendarterectomia után a következő kritériumokat alkalmaztuk a restenosis mértékének megállapításához: 50–69%-os ACI-restenosis állapotunk meg 125–230 cm/s-os PSV, 40–100 cm/s-os EDV és 2,00–4,00 közötti ACI/ACC PSV arány esetén. 70%-nál nagyobb ACI-restenosis 230 cm/s feletti PSV, 100 cm/s feletti EDV és 4,00 feletti ACI/ACC PSV arány esetén detektáltunk [16]. Carotisisnterna-stentelés esetén a következőképpen módosultak ezek a kritériumok: 50–69%-os ACI instent restenosis állapotunk meg 225–350 cm/s-os PSV, 75–125 cm/s-os EDV és 2,50–4,75 közötti ACI/ACC PSV arány esetén. 70%-nál nagyobb ACI-restenosis 350 cm/s feletti PSV, 125 cm/s feletti EDV és 4,75 feletti ACI/ACC PSV arány esetén detektáltunk [17].

Laboratóriumi vizsgálatok és genotipizálás

A komplementaktiváció vizsgálatára 16 carotisműtött és 10 carotisstentelt betegből EDTA-t tartalmazó csövekbe vénás vért vettünk, amelyből 1 órán belül megtörtént a plazma elválasztása, majd a mintákat feldolgozásig –80 °C-on tároltuk. Kereskedelembe kapható enzim-immunoassay kittel (Quidel, San Diego, Kalifornia, Egyesült Államok) mértük a plazmában fellelhető komplementaktivációs termékeket: C4d, C3a, SC5b-9. A prospektív tanulmányban részt vevő 172 betegnél a teljes genomiális DNS izolálását *Miller* módszere alapján végeztük [18]. Az ösztrogénreceptor-alfa génből egy 1300 bázispár nagyságú fragmentumot amplifikáltunk polimeráz láncreakcióval. A PCR-termékeket PvuII és XbaI restrikciós enzimekkel (Fermentas International Inc., Burlington, Ontario, Kanada) 37 °C-on egy éjszakan át emésztettük, majd 2%-os agarózgélben futattuk és etidium-bromiddal vizualizáltuk. Az alléleket az emésztett DNS-fragmentumok hossza szerint azonosítottuk: PvuII-polimorfizmusnál 1300 bp nagyságú szakasz a C allélt, 850+450 bp nagyságú szakaszok a T allélt, XbaI-polimorfizmusnál az 1300 bp a G allélt, 900+400 bp az A allélt jelentik (1. ábra).

Statisztika

Adatgyűjtés, -kezelés a Microsoft Excel 2003 programmal, adatelemzés a Statistica 7.1 (StatSoft, Tulsa, Egyesült Államok) szoftverrel történt. Az esetek döntő részében az adatok nem normális eloszlást követtek (Shapiro–Wilks-tesztel vizsgálva), ezért nemparametrikus tesztek alkalmaztunk. Kategorikus változókat khi-négyzet- és Fischer-féle egzakt teszttel, a folytonos változókat Mann–Whitney-próbával hasonlítottuk össze. Egyszeres és többszörös logisztikus regressziót végez-



1. ábra

A restrikciós fragmenthossz polimorfizmus kiértékelése, genotípusok.
 A = DNS-létra; B = homozigóta vad (XbaI-polimorfizmusnál 400 bp+900 bp, PvuII-polimorfizmusnál 450 bp+850 bp);
 C = heterozigóta (XbaI-polimorfizmusnál 400 bp+900 bp+1300 bp, PvuII-polimorfizmusnál 450 bp+850 bp+1300 bp);
 D = homozigótavariáns (XbaI-polimorfizmusnál 1300 bp, PvuII-polimorfizmusnál 1300 bp)

tünk a restenosisrizikó meghatározására. Minden számolásnál a $p < 0,05$ értéket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

Kísérletes tanulmányok

Carotisendarterectomia patkánymodellje

Altatott (100 mg/kg ketamin-hidroklorid és 5 mg/kg xilazin-hidroklorid) hím Sprague-Dawley patkányokon jobb oldali carotis communis endarterectomiát végeztünk. A nyaki izmok feltárása és a carotis kipreparálása után az eret egy-egy proximális és distális klippel kirekesztettük a keringésből, majd longitudinális arteriotomiát végeztünk 5–6 mm hosszán. Az endotheleltávolítást 0,1%-os szaponinoldatba mártott vattapálcával végeztük.

Az eret tova futó 9/0-ás fonallal zártuk, ügyelve az eredeti lumennagyság megtartására. Vérzéscsillapítás után zártuk az izom- és bőrreégeket (2. ábra). Három héttel a műtét után az állatok érrendszerét fiziologiás sóoldat és pufferolt formalin perfúziójával fixáltuk, majd a carotisokat eltávolítottuk a szövettani feldolgozáshoz [10].

Kezelés

Állatkísérletünkben az NO-cGMP szignálút szerepét vizsgáltuk a restenosishoz vezető neointima-képződésben. E célból az operált állatok egy részét (n=9) az ivóvízbe kevert foszfodiészteráz-5 enzimgátlóval kezeltük. A kontroll operált csoportba tartozó kilenc állat placebót kapott. További 9 állat, amelyeken nem történt beavatkozás, az abszolút kontrollcsoportot alkotta [10].

Szövettan, immunhisztokémia, TUNEL, EIA

Az eltávolított carotisokból hematoxilin-eozin festett metszeteken morfometriai kiértékelést végeztünk. Digitalizált mikroszkópos képeken a lamina elastica externa és interna azonosítása után mértük a lumen, a neointima, media és adventitia keresztmetszeti területeit, ezekből különböző paramétereket származtattunk (neointima/media területarány, stenosis százalékos értéke). Immunhisztokémiai festéseket készítettünk TGF-β₁, alfa-simaiizomaktin és cGMP elleni antitestekkel, amelyeket szemi kvantitatív módon pontrendszer alapján értékeltünk ki. TUNEL assay-vel a DNS-károsodás mértékét, illetve az apoptózis jelenlétét vizsgáltuk a neointima sejtjeiben. Mínusz nyolcvan fokon konzervált plazmamintákból enzimimmunoassay módszerével mértük a cGMP plazmakoncentrációját [10].

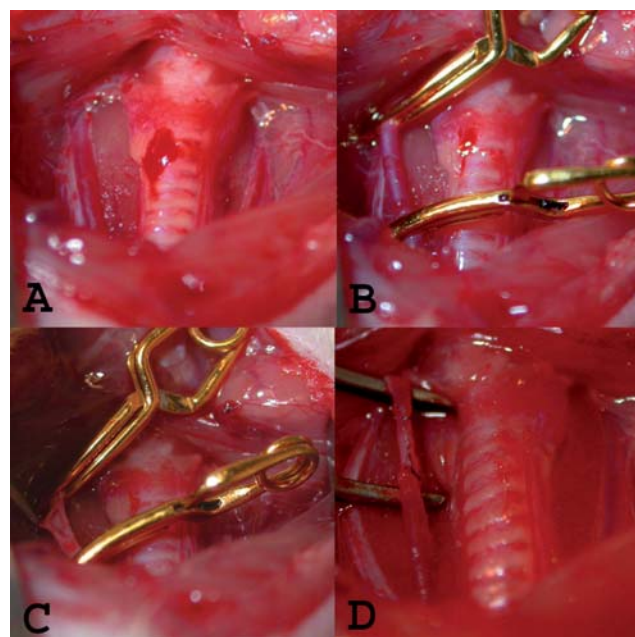
Statisztika

Az adatok normáeloszlást követtek, ezért a csoportok közötti összehasonlításra kétmintás t-próbát használtunk (Origin 7), és a p<0,05 értéket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

Eredmények

Klinikai tanulmányok

Eredményeink alapján az arteria carotis interna sebészi kezelése (endarterectomia) után szignifikánsan gyakrabban fordult elő a 70%-ot meghaladó restenosis, mint stentbeültetés után (10,05% a CEA-betegeknél vs. 3,47% a CAS-betegeknél, p<0,05). Ugyanakkor gyakrabban észleltünk posztoperatív neurológiai komplikációkat a CAS-csoportban, ami főleg TIA képében jelentkezett (7,60% a CAS-betegeknél vs. 2,20% a CEA-betegeknél, p<0,05). Kaplan-Meyer-analízissel a nyitva maradási arány szignifikánsan nagyobb volt CAS, mint CEA után.



2. ábra Patkánycarotis-endarterectomia műtéti lépései. A = jobb oldali a. carotis communis feltárása; B = az ér kirekesztése a keringésből; C = hosszanti arteriotomia és endothel-eltávolítás; D = érzárás tova futó varrattal, a kirekesztés felengedése



3. ábra Hematoxilin-eozin festett metszetek patkány a. carotis communisból. A = nem operált a. carotis communis; B = endarterectomizált a. carotis communis; C = a. carotis communis keresztmetszete a foszfodiészteráz-5-gátlóval kezelt állatokból

Amennyiben a CAS-csoportot felosztjuk de novo stenosis és műtét utáni restenosis miatt stentelt betegekre, még nagyobb különbség adódik a stent javára. Ezt alátámasztja, hogy 50%-nál nagyobb instentrestenosis 13,6%-ban fordult elő a restenosis miatt stenteltekben, de csak 6%-ban a de novo stenosis miatt stenteltekben (p =nem szignifikáns). Logisztikus regresszióval a női nem is restenosiskockázati tényezőnek bizonyult [esélyhányados (Odds-ratio): 2,02; 95%-os konfidenciaintervallum (CI): 1,07–3,80; $p=0,028$] [7].

Carotiseverziós endarterectomia után a C3a komplementfehérje plazmakoncentrációja nagymértékben emelkedett a műtét előtti értékhez képest, és szignifikánsan emelkedett maradt a posztoperatív első és negyedik órában is (alapérték: 125,29 ng/ml, közvetlen posztoperatív érték: 641,21 ng/ml, 1 órás posztoperatív érték: 563,61 ng/ml, 4 órás posztoperatív érték: 453,48 ng/ml). Ugyanakkor CAS után ilyen változásokat nem észleltünk a C3a, illetve a többi komplementfehérje szintjében, hanem azok végig (posztoperatív 0, 1, 4, 8, 24 óra) a kiindulási érték közelében maradtak. Mindemellett szoros összefüggést találtunk a C3a csúcskoncentrációja és a CEA alatti kirekesztési idő között ($r=0,59$, $p=0,02$) [8].

Genetikai vizsgálataink eredményei alapján az ösztrogénreceptor-alfa gén XbaI polimorfizmusának tekintetében a homozigóta A allélt hordozókban (AA genotípus) szignifikánsan gyakoribb volt a restenosis az AG és GG genotípusúakkal szemben (23,4% vs. 10,5%, $p<0,05$) az összes carotisstenosisos betegre vonatkozólag (CEA és CAS együtt). A PvuII-polimorfizmus esetében a TT és TC genotípus-hordozás is magasabb restenosisaránytal társult a CC-vel szemben (19,3% vs. 3,1%, $p<0,05$). Ezen összefüggések még kifejezettebbek voltak a női, illetve carotisendarterectomia alcsoportokra. Többszörös logisztikus regresszióval a T-A haplotípus bizonyult nemtől, kortól és a korábbi carotisbeavatkozástól független kockázati tényezőnek az egész betegpopulációra vonatkoztatva (OR: 7,85; CI: 1,01–60,98) [9].

Kísérletes tanulmányok

Állatkísérleteink során intenzív alfa-simaizomaktin és transzformáló növekedési faktor (TGF- β_1) immunreaktivitást észleltünk a kontroll endarterectomizált carotisok neointimájában, amelyek közvetve a vascularis simaizomsejtek aktív migrációjára és proliferációjára utalnak. Ezen neointima-markerek expressziója a foszfodiészteráz-5-gátló kezelés hatására csökkent, miközben a stenosis százalékos értékében (24,64 \pm 7,46% a kezelt csoportban vs. 54,12 \pm 10,30% a kontroll CEA-csoportban; $p<0,05$) és a neointima/media területarányban (0,50 \pm 0,15 a kezelt csoportban vs. 1,03 \pm 0,13 a kontroll CEA-csoportban; $p<0,05$) szignifikáns javulást észleltünk. (3. ábra) A cGMP-lebontás gátlásán keresztül ható PDE-5-gátló terápiával összhangban emelkedett lokális (neointimalis) és szisztémás cGMP-szinteket igazoltunk

immunhisztokémiával, illetve enzimimmunoassay-vel. Utóbbi tekintetében a cGMP plazmaszintje duplájára emelkedett a kezelés hatására (84,65 \pm 12,77 pmol/ml a kezelt csoportban vs. 43,50 \pm 3,30 pmol/ml a kontroll CEA-csoportban; $p<0,05$). Mindemellett a TUNEL-festéssel nem találtunk különbséget a kontroll- és kezelt erek neointimájában az apoptotikus sejtek számában [10].

Megbeszélés

Jelen összefoglalóban munkacsoportunk közelmúltbeli klinikai és kísérletes munkáit foglaltuk össze a restenosis témakörében. Nagyszámú beteganyagban hasonlítottuk össze a neointimalis hyperplasia által kiváltott korai restenosis arányát carotiseverziós endarterectomia és carotisstenelés után. Eredményeink szerint a mérsékelt (50–69%-os) és a súlyos (70%-ot meghaladó) restenosis is gyakrabban fordul elő endarterectomia, mint stentelés után. Ugyanakkor egyes neurológiai szövődmények az előbbi csoportban kedvezőbben alakultak. A stentes csoportban észlelt magasabb korai posztoperatív szövődmény előfordulási aránya magyarázható azzal, hogy CEA során az általános anesztézia elfedheti ezen tüneteket. Ugyanakkor a stentes betegek körében (mind a retrospektív, mind a prospektív tanulmányunk adatai alapján) nagyobb számban fordultak elő a SAPPHIRE-kritériumoknak megfelelő magas kockázatú betegek (80 év feletti életkor, ellenoldali carotiselzáródás, restenosis, ischaemiás szívbetegség stb.) [19].

A carotisendarterectomia során az atheroscleroticus plakkal együtt eltávolításra kerül az intima és részben a media is. Az endotheletávolítás thrombocytaktivációhoz és gyulladáshoz vezet. Kemotaktikus és növekedési faktorok okozzák a simaizomsejtek migrációját a mediából a (neo)intimába, valamint a sejtek proliferációját is elősegítik [1]. Az operált carotis hosszabb-rövidebb ideig tartó kirekesztése ischaemiás-reperfúziós károsodást vált ki, amely komplementaktivációhoz vezet. Kisebbségű beteganyagban végzett keresztmetszeti vizsgálatunk eredménye szerint ezen korai komplementaktiváció mértéke jóval nagyobb CEA, mint CAS után. Saját és irodalmi adatok támasztják alá, hogy a kirekesztés, vagyis az ischaemia ideje arányban áll a komplementaktiváció mértékével, illetve a restenosis előfordulási gyakoriságával [8, 20]. Ezek alapján valószínűsíthető, hogy a carotisendarterectomia során a kifejezettebb érfalkárosodás és ischaemiás-reperfúziós károsodás hozzájárul a retrospektív tanulmányokban is igazolt magasabb restenosisarányhoz CEA után. Endothelsérülés stentelés kapcsán is jelen van, számottevő ischaemiás-reperfúziós károsodással azonban (kirekesztés hiányában) nem kell számolni. Ennek velejárója lehet a stentes csoportban észlelt kisebb restenosisarány.

Prospektív tanulmányunkban két újabb polimorfizmus (az ösztrogénreceptor-alfa génjében) lehetséges szerepét igazoltuk a carotisrestenosis kialakulásában. Mindkét

vizsgált polimorfizmusnál a vad típusú allél jelenléte (T allél a PvuII esetében, A allél az XbaI esetében) járt magasabb restenosisarányral, míg a mutáns allél (C allél a PvuII esetében, G allél az XbaI esetében) kisebb restenosisarányral társult. Az összefüggések carotis-endarterectomia után, illetve nőkben kifejezettebbek voltak, mint a stentes csoportban, illetve férfiaknál. Irodalmi adatok alapján a T allél jelenléte (TT, illetve TC genotípusok a PvuII-polimorfizmusban) csökkent ösztrogénreceptor-expresszióval, ezáltal relatív szöveti ösztrogénhiánnyal járhat. Az ösztrogén hatásait az alfa- és béta-ösztrogén-receptoron keresztül fejt ki, amely receptorok nagyrészt a sejtmagban és citoplazmában, kisebb részben a sejtmembránon találhatóak. Az ösztrogénhatás megvalósulhat transzkripció szinten: a receptor-hormon komplex a DNS megfelelő szakaszaihoz (ERE – estrogen-responsive element) kötődve befolyásolja a transzkripciót. Másrészt az ösztrogének citoplazmikus jelátvitelen keresztül is kifejthetik hatásukat. Számos irodalmi utalás van az ösztrogén- és az NO-cGMP-jelátvitel közvetlen kapcsolatára [21]. Az ösztrogén antiproliferatív hatású hormon, ugyanakkor részben az endothelialis nitrogén-monoxid-szintáz (eNOS)-expresszió fokozásán, részben a PDE-5 gátlásán keresztül a cGMP-jelátvitelt is fokozza. Korábbi irodalmi adatok igazolták a cGMP-jelátvitel csökkent aktivitását a neointimalis hiperplasia kialakulásában, amely az állatkísérletes tanulmányunk alapján PDE-5-gátlóval javítható [10, 22]. A szóban forgó foszfodiészteráz-5-gátló vardenafil erectilis diszfunkció mellett már cardiovascularis területen is sikerrel kezdik alkalmazni. Eddig pulmonalis hypertonia kapcsán vannak klinikai kipróbálásból származó adatok. Munkacsoportunk egyéb kedvező hatásokat is leírt a gyógyszer cardiovascularis területen történő felhasználásában [23]. A restenosisra fokozott genetikai hajlamosító mutatók betege kiválasztása, rendszeres kontrollja és célzott terápiája lehet a miénkhöz hasonló genetikai asszociációs vizsgálatok hosszú távú klinikai jelentősége.

Irodalom

- [1] Weintraub, W. S.: The pathophysiology and burden of restenosis. *Am. J. Cardiol.*, 2007, 100, 3K–9K.
- [2] Rajagopal, V., Rockson, S. G.: Coronary restenosis: a review of mechanisms and management. *Am. J. Med.*, 2003, 115, 547–553.
- [3] Trisal, V., Paulson, T., Hans, S. S. és mtsai: Carotid artery restenosis: an ongoing disease process. *Am. Surg.*, 2002, 68, 275–279; discussion 279–280.
- [4] Hunter, G. C.: The clinical and pathological spectrum of recurrent carotid stenosis. *Am. J. Surg.*, 1997, 174, 583–588.
- [5] Keltai M.: A gyógyszerkibocsátó coronariastentek alkalmazásának hatásai. *Orv. Hetil.*, 2007, 148, 443–450.
- [6] Krainitzer, A., Kloog, Y., Zilberman, M.: Approaches for prevention of restenosis. *J. Biomed. Mater. Res. B. Appl. Biomater.*, 2008, 85, 583–603.
- [7] Hirschberg, K., Dósa, E., Hüttl, K. és mtsai: Early restenosis after eversion carotid endarterectomy versus carotid stenting. A single-centre retrospective study. *J. Cardiovasc. Surg.*, 2009 Apr 1. [Epub ahead of print]
- [8] Széplaki, G., Hirschberg, K., Gombos, T. és mtsai: Early complement activation follows eversion carotid endarterectomy and correlates with the time of clamping of the carotid artery. *Mol. Immunol.*, 2008, 45, 3289–3294.
- [9] Hirschberg, K., Gombos, T., Dósa, E. és mtsai: Association between estrogen receptor alpha gene polymorphisms and early restenosis after eversion carotid endarterectomy and carotid stenting. *Atherosclerosis*, 2009, doi:10.1016/j.atherosclerosis.2009.01.027
- [10] Hirschberg, K., Radovits, T., Loganathan, S. és mtsai: Selective phosphodiesterase-5 inhibition reduces neointimal hyperplasia in rat carotid arteries after surgical endarterectomy. *J. Thorac. Cardio. Surg.*, 2009, 137 1508–1514.
- [11] Elgersma, O. E., van Leersum, M., Buijs, P. C. és mtsai: Changes over time in optimal duplex threshold for the identification of patients eligible for carotid endarterectomy. *Stroke*, 1998, 29, 2352–2356.
- [12] Rothwell, P. M., Eliasziw, M., Gutnikov, S. A. és mtsai: Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet*, 2003, 361, 107–116.
- [13] Sacco, R. L., Adams, R., Albers, G. és mtsai: Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke*, 2006, 37, 577–617.
- [14] Entz, L., Jaranyi, S., Nemes A.: Eversion endarterectomy in surgery of the internal carotid artery. *Cardiovasc. Surg.*, 1996, 4, 190–194.
- [15] Biller, J., Feinberg, W. M., Castaldo, J. E. és mtsai: Guidelines for carotid endarterectomy: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke*, 1998, 29, 554–562.
- [16] Grant, E. G., Benson, C. B., Moneta, G. L. és mtsai: Carotid artery stenosis: gray-scale and Doppler US diagnosis – Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference. *Radiology*, 2003, 229, 340–346.
- [17] Stanziale, S. F., Wholey, M. H., Boules, T. N. és mtsai: Determining in-stent stenosis of carotid arteries by duplex ultrasound criteria. *J. Endovasc. Ther.*, 2005, 12, 346–353.
- [18] Miller, S. A., Dykes, D. D., Polesky, H. F.: A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res.*, 1988, 16, 1215.
- [19] Yadav, J. S., Wholey, M. H., Kuntz, R. E. és mtsai: Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N. Engl. J. Med.*, 2004, 351, 1493–1501.
- [20] Malek, L. A., Malek, A. K., Leszczynski, J. és mtsai: Carotid clamping time as a risk factor for early restenosis after carotid endarterectomy. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*, 2005, 30, 143–146.
- [21] Widder, J., Pelzer, T., von Poser-Klein, C. és mtsai: Improvement of endothelial dysfunction by selective estrogen receptor-alpha stimulation in ovariectomized SHR. *Hypertension*, 2003, 42, 991–996.
- [22] Melichar, V. O., Behr-Roussel, D., Zabel, U. és mtsai: Reduced cGMP signaling associated with neointimal proliferation and vascular dysfunction in late-stage atherosclerosis. *Proc. Natl. Acad. Sci USA*, 2004, 101, 16671–16676.
- [23] Loganathan, S., Radovits, T., Hirschberg, K. és mtsai: Effects of selective phosphodiesterase-5 inhibition on myocardial contractility and reperfusion injury after heart transplantation. *Transplantation*, 2008, 86, 1414–1418.

(Hirschberg Kristóf dr.,
Budapest, Gaál József u. 9., 1122
e-mail: hirschbergkristof@gmail.com)