

Környezeti és genetikai tényezők szerepe a kardiovaszkuláris megbetegedésekben és halálozásban

Doktori értekezés

Dr. Marcsa Boglárka

Semmelweis Egyetem
Klinikai orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Törő Klára, Ph.D., egyetemi docens

Hivatalos bírálók: Dr. Tőkés Anna-Mária, Ph.D., tudományos főmunkatárs
Dr. Ungváry György, az MTA doktora, egyetemi tanár

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Hosszúfalusi Nóra, Ph.D., egyetemi docens
Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Iványi Zsolt, Ph.D., egyetemi docens
Dr. Jäckel Márta, Ph.D., osztályvezető főorvos

Budapest

2016

Tartalomjegyzék

Tartalomjegyzék	2
Rövidítések jegyzéke	4
1. Bevezetés	6
2. Környezet-meteorológiai faktorokkal kapcsolatos halálesetek megoszlása Európában - Környezeti balesetek.....	12
2.1 Bevezetés	12
2.2 Célkitűzések.....	13
2.3 Anyag és módszerek	13
2.4 Eredmények	14
2.4 Megbeszélés.....	19
3. A törvényszéki orvostani esetek között előforduló szív- és érrendszeri halálozás jellemzői Budapesten, Vilniusban és Tallinnban	25
3.1 Bevezetés	25
3.2 Célkitűzések.....	26
3.3 Anyag és módszer	26
3.4 Eredmények	27
3.5 Megbeszélés.....	30
4. Halálos kimenetelű tüdőembóliás esetek epidemiológiai és patológiai sajátosságainak vizsgálata és kapcsolata meteorológiai rizikótényezőkkel	39
4.1 Bevezetés	39
4.2 Célkitűzések.....	40
4.3 Anyag és módszerek	40
4.3.1 Mortalitási adatok	40
4.3.2 Meteorológiai adatok.....	42
4.3.3 Statisztikai adatok.....	42

<i>4.4 Eredmények</i>	44
<i>4.5 Megbeszélés</i>	49
<i>5. Az emberi szív nátrium csatornájának alfa alegységét kódoló gén (SCN5A) rs11720524 polimorfizmusa összefüggést mutat krónikus iszkémiás szívbetegek hirtelen szívhalál eseteivel</i>	54
<i>5.1 Bevezetés</i>	54
<i>5.2 Célkitűzések</i>	55
<i>5.3 Anyag és módszerek</i>	56
5.3.1 Vizsgálati csoport	56
5.3.2 SNP-k kiválasztása	57
5.3.3 Genotipizálás	58
5.3.4 Statisztikai elemzések	59
5.3.5 Etikai nyilatkozatot	59
<i>5.4 Eredmények</i>	60
<i>5.5 Megbeszélés</i>	63
<i>6. Következtetések</i>	73
<i>7. Összefoglalás</i>	75
<i>8. Summary</i>	76
<i>Irodalomjegyzék</i>	77
<i>Saját publikációk</i>	98
<i>Köszönetnyilvánítás</i>	99

Rövidítések jegyzéke

ACS	akut koronária szindróma (acut coronary syndrom)
ADRB2	adrenerg receptor β 2
AMI	akut miokardiális infarktus
BNO	Betegségek Nemzetközi Osztályozása
°C	Celsius fok
Ca	kalcium
cAMP	ciklikus adenzin-monofoszfát
CI	konfidencia intervallumok (confidence intervals)
CTGF	kötőszöveti növekedési faktor (connective tissue growth factor)
DNS	deziribonukleinsav
ECM	extracelluláris mátrix
EKG	elektrokardiográfia
hPa	hektopascal
ISZB	iszkémiás szívbetegség
KF	kamrafibrilláció
km	kilométer
KT	kamrai tachycardia
LDL	low density lipoprotein
μ L	mikroliter
Na	nátrium
ng / ml	nanogramm / milliliter
nNOS	neuronális nitrogén-oxid szintáz
NO	nitrogén-oxid
NOS1AP	nitrogén-oxid szintáz 1 adaptor fehérje
Oct-1	oktamer kötő transzkripció faktor 1 (octamer-binding transcription factor 1)
OD	optikai denzitás
OR	kockázati arány (odds ratio)
PCR	polimeráz láncreakció (polymerase chain reaction)
RT-PCR	valós idejű PCR (real-time-PCR)
RAS	renin–angiotenzin rendszer (renin–angiotensin system)

ROS	reaktív oxigén gyökök (reactive oxygen species)
RR	relatív rizikó (relative risk)
RyR2	kettes típusú rianodin receptor
SCN5A	feszültségfüggő nátrium csatorna α alegység
SNP	egy pontos nukleotid polimorfizmusok (single nucleotide polymorphism)
TGFBR2	transzformáló növekedési faktor - β (transforming growth factor- β) receptor 2
TGF β	transzformáló növekedési faktor - β (transforming growth factor- β)
UTC	egyezményes koordinált világidő (Coordinated Universal Time)
VCAM-1	vaszkuláris adhézión molekula 1
VNTR	ismétlődési polimorfizmusok (variable number of tandem repeats)
WHO	Az Egészségügyi Világszervezet (World Health Organization)

1. Bevezetés

Az időjárási tényezők az ember pszichés és fizikai állapotát alapvetően meghatározzák. Az éghajlatváltozás következményei nemcsak társadalmi-gazdasági szinten válnak korunk meghatározó tényezőjévé, hanem az emberi életre, egészségre, betegségek kialakulására is igen nagy hatással vannak.

Az orvosmeteorológia az időjárás és az éghajlat emberi szervezetre gyakorolt negatív hatásaival foglalkozó tudomány. Az orvosi klimatológia része, mely az időjárási paraméterek összes emberre gyakorolt hatásával foglalkozik. Az időjárás mindenütt jelen van függetlenül attól, hogy a szabadban, vagy zárt térben tartózkodunk-e és minden élőlényre hat. Ennek ellenére a megfigyelések szerint csak az emberek mintegy fele tekinthető időjárás érzékenynek, vagyis reagál szubjektív panaszokkal időjárási jelenségekre. Ezzel szemben másoknál a különböző meteorológiai tényezők tüneteket is okoznak, ami lehet fejfájás, légzőszervi panasz, de akár szívinfarktus is. Ezeket az embereket az időjárásra kifejezetten érzékenynek tekintjük. Külön csoportba sorolhatjuk azokat, akiknek már meglévő panaszaik felerősödnek, vagy állapotuk romlik az időjárási jelenségekkel összefüggésben. Mai ismeretink szerint az időjárási érzékenység, illetve tüneti reagálás hátterében az egyes meteorológiai paraméterek, illetve azok változásai állnak. Az időjárási paraméterek és események közül a panaszok és tünetek jelentős részéért az alacsony légnyomás, a hideg időjárás, a hidegfront, a hőség, a meleg, párás idő, a főnszél, a köd, a viharok, valamint a hirtelen időjárás változás tehető felelőssé. Az időjárás érzékenység hátterében a genetikai adottságok mellett a rossz fizikai erőnlét és a túlérzékeny pszichés beállítottság szerepe merül fel. Akik érzékenyebbek az időjárásra sokszor előre megérik az időjárás változását is. Az időjárási érzékenység az életkor előrehaladtával egyre többeknél jelenik meg, a nőknél általában gyakoribb.

A légkörből érkező ingerekre minden szervezet reagál és bár jelentős terhelést legtöbbször nem okoznak, a közérzet- és hangulatingadozást sokaknál idézhetnek elő. Megjelenhet alvászavar, aluszékonyság, rossz hangulat, levertség, feszültség, csökkenhet a fizikai állóképesség, a koncentráció. A meteorológia tényezőkre kiemelt érzékenységűnek tekinthetők a reumatológiai és más mozgásszervi betegek, a fejfájás betegségben szenvedők, az szív- és érrendszeri betegek, a légzőszervi megbetegedésben szenvedők, valamint egyes

pszichiátriai betegek, különösen a depressziósok. Az időjárás az esetek nagy részében nem magára a betegségre hat, hanem a tüneteket erősíti fel, például a fájdalomküszöb csökkentése révén. A tartós hideg idő, főleg a téli hónapokban asztmarohamot idézhet elő és általánosan rontja a légzőszervi betegek légzésfunkcióit, a szívbetegeknél pedig a szervezet többletterhelését okozza. Az emberi szervezet úgy reagál a hidegre, hogy a bőrben és a testfelszín közelében vazokonstrikció alakul ki. Így a véráram fenntartása a szűkebb erekben fokozott kardiális megterhelést jelent. Tartós meleg esetén növekszik az embólia, a szívinfarktus kockázata, fokozódik a gyulladási hajlam, depresszió és alvászavarok jelentkeznek, növekszik a baleseti kockázat. A nedves, meleg légtömegek migrént, fejfájást, véralvadás változást, trombózist, embóliát, szívinfarktust okozhatnak. A vérnyomás süllyed, fantomfájdalmak lépnek fel. Erős széllel járó napos időjárás esetén jellemzőek a fejfájás, görcshajlam, vérnyomássüllyedés és alvászavarok. A magas páratartalom a test hőszabályzó rendszerére hat, amikor az izzadság párolgását befolyásolja. A tartós nedves, hideg időjárás a vérnyomás emelkedését, koszorúverőér-elégtelenséget okoz, a szívinfarktus kockázata nő. Népi megfigyelés, hogy hideg évszakban az ízületi gyulladás, reumatológiai kórképek rosszabbodnak, a panaszok fokozódnak.

Szocioökonómiai szempontból az időjárás érzékenysége a csökkent munkaképesség, illetve az növekedett egészségügyi ellátási költségek miatt fontos. Természetesen az időjárás egyes elemei, mint a napsugárzás és a napfény, kifejezetten kedvező hatásúak az emberi szervezetre. Elősegítik a szervezet D-vitamin termelését, valamint irányítják a szervezet biológiai ciklusát és segítenek a depresszió legyőzésében. A környezetmeteorológiai tényezők hatásai vizsgálhatóak nemcsak a betegségek, hanem a halálos szövődmények kialakulásában is, melyet a morbiditási és mortalitási adatok tükröznek. A halál módja szerint lehet természetes vagy erőszakos. A környezeti tényezők szerepet játszanak a természetes és erőszakos halál bekövetkeztében egyaránt. A természetes halál valamely betegség, természetes állapot következtében áll be, melyet a meteorológiai tényezők súlyosbíthatnak.

A legújabb adatelemzések alapján a kardiovaszkuláris betegségek az Amerikai Egyesült Államokban vezető haláloknak tekinthetők. 2010-ben 100.000 lakosra 235,5 kardiovaszkuláris okú halál jutott. 2000 és 2010 között a kardiovaszkuláris halálozás csökkenő tendenciát mutatott, a 2010-es adatok szerint mégis az összhalálozás 31,9%-át képezte, ami azt jelenti, hogy minden harmadik haláleset szív- és érrendszeri okból

következik be, ráadásul minden hat halálesetből egyért koszorúér megbetegedés felelős (Go AS. és mtsai. 2014).

A szív és érrendszeri megbetegedések Európában is vezető haláloknak tekinthetők, ahol évente közel 4 millió kardiovaszkuláris okú haláleset történik. Az összhalálozás csaknem fele (47%; 1.9 millió) kardiovaszkuláris eredetű (52% nők, 42% férfiak), a leggyakrabban megjelenő kórképek a koszorúér betegség és a sztrók. A koronária betegség önmagában a leggyakoribb haláloknak számít Európában, évi 1,8 millió halálessel. Mindkét nemből minden ötödik ember koszorúér betegség következtében hal meg. A nők közötti halálozás több mint 50%-áért a kardiovaszkuláris megbetegedések felelősek, különösen igaz ez a közép-kelet európai országokra. A 65 év alatti korosztályban Európa szerte vezető halálokok a kardiovaszkuláris megbetegedések, földrajzi-, gazdasági különbségek azonban megfigyelhetők. A nyugat európai országokban a koszorúér betegség halálozási rátái csökkentek az elmúlt 30 év alatt (World Health Statistics 2014. WHO).

Magyarországon jelenleg a daganatos megbetegedéseket követően a legtöbb haláleset kardiovaszkuláris kórképek miatt következik be, ezen belül az akut koszorúér megbetegedés különböző formái, más néven az akut koronária szindróma (instabil angina, szívinfartus) igen nagy jelentőséggel bírnak. A halálozás hazánkban magas, 100 ezer lakosból 300 hal meg iszkémiás szívbetegek következtében (Becker D. és Merkely B. 2012). Vizsgálati adatok azt igazolják, hogy Magyarországon az elmúlt évtizedekben csökkent az akut miokardiális infartus miatti halálozás, azonban hasonló csökkenés nem volt tapasztalható a krónikus iszkémiás szívbetegek körében (Józan P. 2012). A magyarországi adatok Európai Unió tagországaival való összevetése azt mutatja, hogy a mortalitás itt a nyugat-európai országok kétszerese volt, 2000-ben azok három-négyszeresére nőtt. Magyarországon a kardiovaszkuláris halálozás az egyik legmagasabb az Európai Unió tagországai között, hozzávetőlegesen 69 ezer fő évente (Gulácsi L. és mtsai. 2007). A többi kardiovaszkuláris betegség mortalitásáról az elmúlt 10-12 év adatainak tendenciáját figyelembe véve elmondható, hogy tüdőembóliában körülbelül 300-an, artéria aneurizma ruptúra, illetve disszekció miatt 500-an, a szívizom túltengése, illetve elfajulása miatt pedig majdnem 1300-an veszítik életüket évente (WHO adatbázis (European detailed mortality database), Tábla 1; 1. Ábra).

A betegségek kialakulásában szerepet játszanak befolyásolhatatlan tényezők, mint a kor, a nem, a rassz, illetve egyéb öröklött genetikai faktorok. A szív és érrendszeri betegségek

klasszikus rizikófaktorai az érlemeszesedés, a magas vérnyomás, a cukorbetegség, a vér emelkedett koleszterin és zsírsavszintjei, melyek multifaktoriális etiológiával bírnak. Ezek mellett több életmódbeli tényező is felelős a kialakulásukért, úgy, mint a dohányzás, a mozgásszegény életvitel és az egészségtelen táplálkozás melyek elhízáshoz vezetnek és az alkohol fogyasztás (World Health Organization, 2011).

A kardiovaszkuláris betegségek genetika hátterének tisztázására egyre több kutatás folyik. A betegség csoport igen szerteágazó voltából kifolyólag sok molekuláris útvonalat vizsgáltak, melyek a betegségek kialakulásának valamely lépésével kapcsolatba hozhatók. A legtöbb szív- és érrendszeri betegségre igaz, hogy előfordulásuk az életkor előrehaladtával nő, valamint, hogy a legtöbb multifaktoriális betegségnek tekinthető, mivel a környezet szerepe a kialakulásukban az egyre több ismert genetikai rizikófaktor ellenére sem elhanyagolható. Külön csoportot alkotnak viszont a már fiatal korban manifesztálódó, monogénesen öröklődő kardiovaszkuláris betegségek, melyek legtöbbször a kardiomiopátiák, illetve az aritmia szindrómák csoportjába tartozik és gyakran vezet szívelégtelenséghez, illetve hirtelen halálhoz. Szív- és érrendszeri betegségek többsége bár klasszikus értelemben nem nevezhető genetikai betegségnek, kialakulásuk hátterében egyre több örökletes faktor kerül felfedezésre. Az utóbbi évtizedekben gén-asszociációs vizsgálatok több olyan lókuszt azonosítottak, amik kapcsoltságot mutattak az élet során kialakuló szívkoronária betegségekkel, aorta aneurizmákkal, perifériás érbetegségekkel, vagy akár a pitvarfibrillációval (Smith JG. és Newton-Cheh C. 2015).

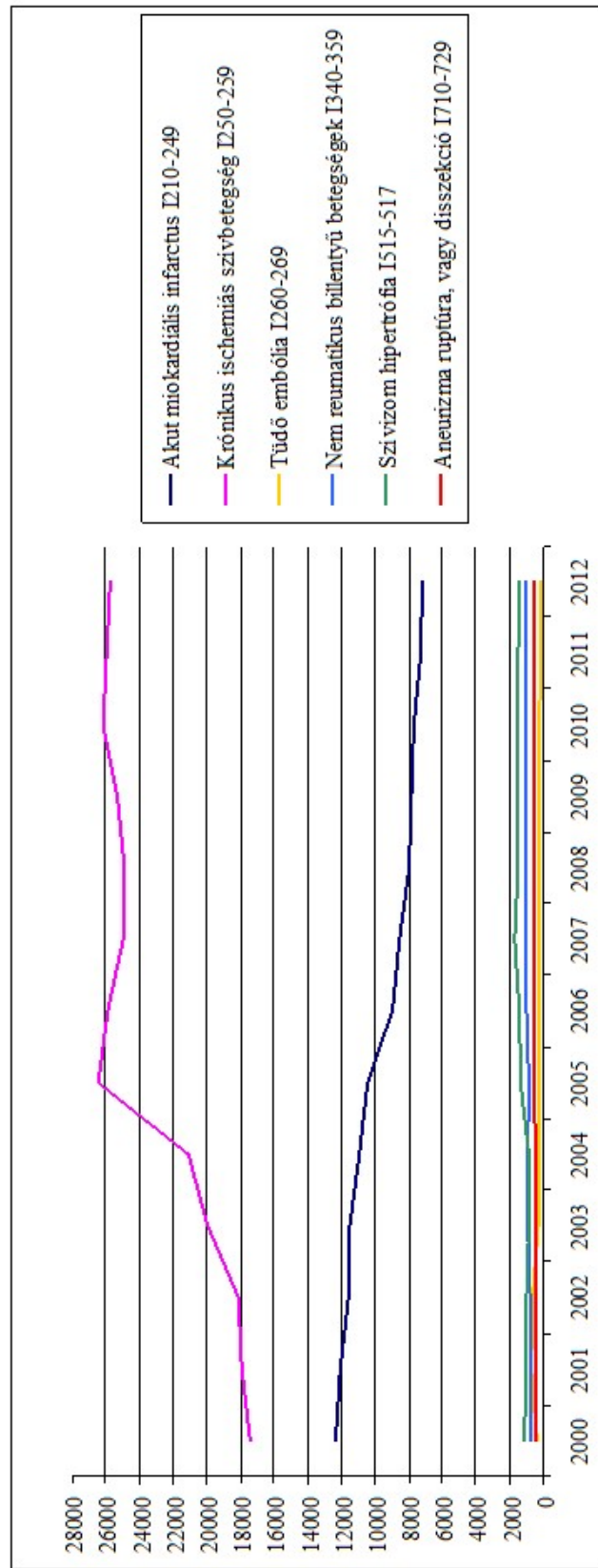
A kardiovaszkuláris halálozás különleges esete, amikor a halál úgynevezett hirtelen halál formájában következik be, akár az idősebb, akár a fiatalabb korosztályban. A klasszikusan elfogadott definíció szerint a hirtelen halál (mors subita) olyan esemény, mely látszólag egészséges állapotban, kimutatható külső ok nélkül, a tünetek megjelenését követően rövid időn belül (24 óra), következik be. A szív és érrendszeri betegségek miatt bekövetkező hirtelen halál előfordulása a legnagyobb. A Magyar Kardiológusok Társasága szerint Magyarországon naponta átlagosan 70-en szenvednek hirtelen szívhalált. Hátterében általában egy hirtelen kialakuló szívritmus változás, aritmiás epizód áll, legtöbbször kamrai tahikardia (KT), illetve kamrafibrilláció (KF). Ezek az állapotok a szív pumpafunkciójának elégtelenségéhez, így a létfontosságú szervek oxigéndús vérrel való ellátásának zavarához vezetnek. Rövid ideig tartó KT és KF esetén legtöbbször hirtelen kialakuló, átmeneti eszméletvesztés (syncope) a tünet, de hosszantartó esetekben, azonnali ellátás hiányában

halálhoz vezethetnek. Az iparosodott országokban évente 100,000 emberből átlagosan 50-100 fő hal meg hirtelen szívhalálban (Fishman GI. és mtsai. 2010). A kórkép az esetek nagy részében ateroszklerotikus eredetű, iszkémiás szívbetegség, vagy szívelégtelenség talaján alakul ki a felnőtt lakosság körében, de fiatalok, illetve gyerekek között is előfordul kardiomiopátiához, veleszületett ioncsatorna eltérésekhez és vezetési rendellenességekhez kapcsolódóan (Bowker TJ. és mtsai. 2003; Papadakis M. és mtsai. 2009). A hirtelen szívhalál kiváltó okainak megismerésére évtizedek óta nagy erővel folynak kutatások, sok előrelépés történt a sejt szintű, molekuláris, illetve genetikai tényezők azonosításában.

A környezetmeteorológiai tényezők hatásai és a kardiovaszkuláris halálozás összefüggéseinek vizsgálata különböző módszerekkel történhet, úgymint epidemiológiai vizsgálatokkal, vagy a patomorfológiai változások elemzésével. Az időjárási tényezők és a kardiovaszkuláris mortalitás közötti kapcsolat mára már általánosan elfogadott, és a kardiovaszkuláris betegségek genetikai háttere egyre jobban feltérképezetté válik. Ugyanakkor még nincsenek arra vonatkozó bizonyító értékű vizsgálatok, hogy összefüggés lenne az időjárási tényezők változására adott szervezeti válaszreakciók és a kardiovaszkuláris betegségek genetikai háttere között. Tekintettel az éghajlatváltozás hatásainak jelentőségére, a jövő orvosmeteorológiai kutatásának fontos célkitűzése lehet a klímaadaptáció és a genetikai tényezők közötti összefüggés igazolása.

BNO10 kód	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	Összesen	Évenkénti átlag
Akut miokardiális infarctus I210-249	12357	12040	11536	11467	10946	10459	8992	8569	7956	7855	7675	7248	7188	124288	9561
Krónikus ischemiás szívbetegség I250-259	17442	17922	18138	19980	21078	26434	25918	24945	24872	25331	26167	25982	25763	299972	23075
Tüdő embólia I260-269	354	709	610	298	229	270	257	218	209	224	229	162	154	3923	302
Nem reumatikus billentyű betegségek I340-359	804	770	806	915	912	825	1017	988	1011	1011	963	1093	1067	12182	937
Szívizom hipertrofia I515-517	1132	1008	999	850	879	1319	1405	1683	1515	1569	1535	1460	1438	16792	1292
Aneurizma ruptúra, vagy disszekció I710-729	408	421	413	443	453	538	522	590	528	525	562	526	532	6461	497
Összesen	34497	34871	34504	35956	36501	41850	40117	39000	38099	38524	39141	38482	38154		

Tábla 1. A WHO adatbázisa alapján a szív- és érrendszeri halálokok megoszlása Magyarországon 2000 és 2012 között (fő)



1. Ábra A WHO adatbázisa alapján a szív- és érrendszeri halálokok megoszlása Magyarországon 2000 és 2012 között

2. Környezet-meteorológiai faktorokkal kapcsolatos halálesetek megoszlása Európában - Környezeti balesetek

2.1 Bevezetés

A környezeti katasztrófák gyakorisága, intenzitása és időtartama 1920 óta folyamatos növekedést mutat (Goklany IM. 2007). Az utóbbi időben a klíma katasztrófák, valamint a szélsőséges időjárási események, mint a földrengések, cunamik, hőhullámok, fertőző betegségek, víz- és élelmiszer-eredetű megbetegedések és a légszennyezés fontos tényezőivé váltak éghajlatváltozás okozta halálozásnak (Kario K. és mtsai. 2011; Myung HN és Jang JY. 2011). Ebből is látszik, hogy az emberi egészség és a megterhelést jelentő időjárási tényezők, valamint következményeik kapcsolata komplex orvosi, szociális és környezetvédelmi kérdésnek tekinthető. Emellett számos olyan közvetett tényező is ismert, melyek rövid vagy hosszú távú hatásai befolyásolhatják a szív- és érrendszeri, valamint a légzőszervi betegségek állapotát, így a mortalitásukat is (Nielsen J. és mtsai. 2011; Barnett AG. és mtsai. 2012; Cheng Y. és Kan H. 2012). Számos tanulmány vizsgálta már a meteorológiai paraméterek és jelenségek hatását a hirtelen szívhalál (Cagle A. és Hubbard R. 2005), a fertőző betegségek (Kovats RS. és mtsai. 2001; Nicoll A. és mtsai. 2012) vagy a gépjármű-balesetek (Piercefield E. és mtsai. 2007; Sukhai A. és mtsai. 2011) előfordulására.

A természeti katasztrófák veszteségeket okozhatnak, életet követelhetnek, anyagi kárt, és általában valamennyi gazdasági kárt is hagynak maguk után, amelynek súlyossága függ az érintett terület és lakosság ellenálló illetve megújuló képességétől (Bankoff G. és mtsai. 2003). 2012-ben 905 természeti katasztrófa következett be világszerte, ezek 93% -a időjárási katasztrófa volt, ami alapján a 2012-es év egy közepesen katasztrófa sújtotta évnak számít. A veszteségek teljes költsége közel 170 milliárd USA dollárra tehető. A katasztrófák 45%-a meteorológiai események (viharok), 36%-a hidrológiai (árvizek), 12 %-a klimatológiai (hőhullámok, hideg hullámok, aszályok, erdőtüzek) és 7 %-a geofizikai (földrengés, vulkánkitörés) események következménye volt (Worldwatch Institute. 2013).

2.2 Célkitűzések

A kutatás célja volt, hogy bemutassa a környezet-meteorológiai faktorokkal összefüggésbe hozható halálesetek megoszlását európai országokban, megvizsgálja a hideg és meleg klímájú területek közötti különbségeket és rávilágítson a környezet befolyásoló szerepére a baleseti halálozásban.

2.3 Anyag és módszerek

Halálozási adatokat gyűjtöttünk a World Health Organization (WHO) Európai Részletes Halálozási Adatbázisából (World Health Organization Regional Office for Europe, European detailed mortality database) 32 európai országból (ahol az adatok elérhetőek voltak), melyek a 2000 és 2011 közötti periódusból származtak. A Betegségek Nemzetközi Osztályozásának (BNO) tizedik változatát használtuk a halál okának meghatározásánál. Az begyűjtött adatok összesítve tartalmazzák mindkét nem és minden korcsoport adatait évekre és országokra lebontva. A vizsgálati anyagot két csoportra osztottuk fel: 1. természetes halál csoport, 2. rendkívüli halál csoport (baleset, öngyilkosság, gyilkosság). A vizsgálat során bevezettük a “környezeti baleset” fogalmát, azokra az esetekre, melyekben különböző környezet-meteorológiai faktorok miatt következett be a halál. A környezet-meteorológiai paraméterekkel való kapcsolatuk alapján választottuk be a 2. Táblában bemutatott BNO kódokat.

BNO 10 kódok	Halál oka
W00	Esés ugyanazon a szinten hóra vagy jégre
W69	Vízbefulladás és elmerülés természetes vízben
W70	Vízbefulladás vagy elmerülés természetes vízbeesést követően
W77	Elzáródás vagy fulladás beomlás, leomló föld vagy egyéb anyag miatt
W94	Magas és alacsony légnyomás és légnyomásváltozások által okozott ártalom
X01	Ellenőrzés alatt nem álló tűz nem épületben vagy építményben
X30	Természetes eredet excesszív hőség által okozott ártalom
X31	Természetes eredetű excesszív hideg által okozott ártalom
X32	Napsugárzás által okozott ártalom
X33	Villámcsapás áldozata
X34	Földrengés áldozata
X35	Vulkánkitörés áldozata
X36	Lavina, földcsuszamlás és egyéb földmozgás áldozata
X37	Elemi csapás jellegű vihar áldozata
X38	Árvíz áldozata
X39	Egyéb és k.m.n. természeti erők által okozott ártalom

Tábla 2. A környezeti halál kategóriához kiválasztott BNO 10 kódok

A környezeti balesetek előfordulási arányát összehasonlítottuk az összes haláleset előfordulási arányával (teljes halálozás), a természetes eredetű halálesetek előfordulási arányával és a rendkívüli halálesetek előfordulási arányával. A baleset csoport nem környezeti eredetű haláleseteit (közlekedési balesetek, véletlen esés / ütődés / állat harapás, nem szándékos mérgezés, stb.) is külön összegyűjtöttük és szintén összevetettük a környezeti balesetek csoport adataival. Megvizsgáltuk a leggyakoribb környezeti baleseti halálokokat összesítve az országokban és megvizsgáltuk a hideg és a meleg éghajlatú régiók között fennálló különbségeket.

2.4 Eredmények

Összesen 51 578 325 (49 004 334 /95,01% természetes; 2 573 991 /4,99% rendkívüli) halálesetet gyűjtöttünk össze a kiválasztott 32 európai országból a 2000 és 2011 közötti periódusból. A Tábla 3. mutatja a természetes és rendkívüli halálesetek (környezeti baleset, egyéb baleset, öngyilkosság, gyilkosság) arányát az összhalálozáshoz képest a vizsgált országokban. A legtöbb országban (No. 21) a környezeti balesetek előfordulási aránya az összhalálozáshoz képest meghaladta a gyilkosságok előfordulási arányát, kivéve Dániában és

Írországban, ahol közel egyenlő arányban fordultak elő, illetve Belgiumban, Németországban, Olaszországban, Luxemburgban, Hollandiában, Portugáliában, Szerbiában, Spanyolországban és Macedóniában, ahol arányuk kisebb volt.

Kiválasztott országok	Évszámok	Összhalálozás (100%)	Halálos balesetek száma	Halálos környezeti balesetek száma	Öngyilkosságok száma	Gyilkosságok száma
Ausztria	2002-2011	757883	26735 (3,53%)	922 (0,12%)	13516 (1,78%)	542 (0,07%)
Belgium	2003-2009	719457	33063 (4,60%)	418 (0,06%)	15927 (2,21%)	1131 (0,16%)
Bulgária	2005-2011	776830	16096 (2,07%)	1194 (0,15%)	6324 (0,81%)	958 (0,12%)
Horvátország	2000-2011	614913	23407 (3,81%)	1157 (0,19%)	9932 (1,62%)	866 (0,14%)
Ciprus	2004-2011	42032	2200 (5,23%)	162 (0,39%)	204 (0,49%)	88 (0,21%)
Cseh Köztársaság	2000-2011	1286540	53038 (4,12%)	2531 (0,20%)	18394 (1,43%)	1335 (0,10%)
Dánia	2000-2011	666327	20802 (3,12%)	521 (0,08%)	7723 (1,16%)	565 (0,08%)
Észtország	2000-2011	206911	13517 (6,53%)	2254 (1,09%)	3540 (1,71%)	1426 (0,69%)
Finnország	2000-2011	589421	34883 (5,92%)	2679 (0,45%)	12639 (2,14%)	1389 (0,24%)
Franciaország	2000-2009	5292490	299706 (5,66%)	5234 (0,10%)	116147 (2,19%)	4767 (0,09%)
Németország	2000-2011	10070329	237076 (2,35%)	3909 (0,04%)	113590 (1,13%)	5369 (0,05%)
Magyarországon	2000-2011	1588897	62257 (3,92%)	4680 (0,29%)	32023 (2,02%)	2339 (0,15%)
Izland	2000-2009	18697	720 (3,85%)	26 (0,14%)	353 (1,89%)	24 (0,13%)
Írország	2007-2010	112411	4300 (3,83%)	182 (0,16%)	1977 (1,76%)	177 (0,16%)
Olaszország	2003,2006-2010	3474915	100779 (2,90%)	1458 (0,04%)	23416 (0,67%)	3223 (0,09%)
Lettország	2000-2010	352156	22770 (6,47%)	3995 (1,13%)	6747 (1,92%)	2530 (0,72%)
Litvánia	2000-2010	464940	34040 (7,32%)	7144 (1,54%)	14236 (3,06%)	3002 (0,65%)
Luxemburg	2000-2011	43269	1950 (4,51%)	29 (0,07%)	722 (1,67%)	68 (0,16%)
Málta	2000-2011	37301	1131 (3,03%)	82 (0,22%)	288 (0,77%)	43 (0,12%)
Hollandia	2000-2011	1647714	44048 (2,67%)	439 (0,03%)	18261 (1,11%)	1954 (0,12%)
Norvégia	2000-2011	506364	22370 (4,42%)	655 (0,13%)	6390 (1,26%)	522 (0,10%)
Lengyelország	2000-2011	4453001	190018 (4,27%)	13216 (0,30%)	71398 (1,60%)	6512 (0,15%)
Portugália	2002-2003, 2007-2011	738899	18730 (2,53%)	307 (0,04%)	7579 (1,03%)	942 (0,13%)
Moldovai Köztársaság	2000-2011	505743	28005 (5,54%)	4157 (0,82%)	7251 (1,43%)	3539 (0,70%)
Románia	2000-2011	3105528	104756 (3,37%)	11406 (0,37%)	32351 (1,04%)	7307 (0,24%)
Szerbia	2000-2011	1239418	20742 (1,67%)	1113 (0,09%)	16538 (1,33%)	1954 (0,16%)
Szlovákia	2000-2010	580472	17601 (3,03%)	2578 (0,44%)	6072 (1,05%)	819 (0,14%)
Szlovénia	2000-2010	205027	10308 (5,03%)	533 (0,26%)	5530 (2,70%)	220 (0,11%)
Spanyolország	2000-2011	4531311	143176 (3,16%)	2855 (0,06%)	40079 (0,88%)	4765 (0,11%)
Svédország	2000-2010	1013581	34727 (3,43%)	1567 (0,15%)	12888 (1,27%)	961 (0,09%)
Macedónia	2006-2010	95379	2185 (2,29%)	63 (0,07%)	775 (0,81%)	212 (0,22%)
Egyesült Királyság	2001-2010	5840169	142705 (2,44%)	2729 (0,05%)	41283 (0,71%)	2313 (0,04%)
Összesen		51578325 (100%)	1767841 (3,43%)	80195 (0,16%)	664093 (1,29%)	61862 (0,12%)

Tábla 3. A rendkívüli halálesetek megoszlása az összhalálozáshoz képest a vizsgált európai országokban a WHO adatbázisa alapján (2000-2011)

A vizsgált periódus alatt a rendkívüli halálesetek közül 80 195 (3,12%) eset volt a környezeti baleset csoportba sorolható, 1 767 841 (68,68%) tartozott az egyéb balesetek közé, 664 093 (25,8%) volt öngyilkosság és 61 862 (2,4%) gyilkosság. A WHO adatbázisa alapján

összesen 1 848 036 haláleset tartozott a baleseti halál kategóriába, ami az összes rendkívüli haláleset 71,80%-át teszi ki (Tábla 4).

Kiválasztott országok	Halálos környezeti balesetek		Egyéb halálos balesetek		Összes halálos baleset	
	Fő	%	Fő	%	Fő	%
Ausztria	922	2,21%	26735	64,09%	27657	66,30%
Belgium	418	0,83%	33063	65,42%	33481	66,25%
Bulgária	1194	4,86%	16096	65,51%	17290	70,36%
Horvátország	1157	3,27%	23407	66,19%	24564	69,46%
Ciprus	162	6,10%	2200	82,89%	2362	89,00%
Cseh Köztársaság	2531	3,36%	53038	70,44%	55569	73,80%
Dánia	521	1,76%	20802	70,25%	21323	72,01%
Észtország	2254	10,87%	13517	65,18%	15771	76,05%
Finnország	2679	5,19%	34883	67,62%	37562	72,81%
Franciaország	5234	1,23%	299706	70,38%	304940	71,61%
Németország	3909	1,09%	237076	65,86%	240985	66,95%
Magyarországon	4680	4,62%	62257	61,46%	66937	66,08%
Izland	26	2,32%	720	64,11%	746	66,43%
Írország	182	2,74%	4300	64,80%	4482	67,54%
Olaszország	1458	1,13%	100779	78,20%	102237	79,33%
Lettország	3995	11,08%	22770	63,18%	26765	74,26%
Litvánia	7144	12,23%	34040	58,27%	41184	70,49%
Luxemburg	29	1,05%	1950	70,42%	1979	71,47%
Málta	82	5,31%	1131	73,25%	1213	78,56%
Hollandia	439	0,68%	44048	68,08%	44487	68,76%
Norvégia	655	2,19%	22370	74,72%	23025	76,91%
Lengyelország	13216	4,70%	190018	67,59%	203234	72,29%
Portugália	307	1,11%	18730	67,97%	19037	69,08%
Moldovai Köztársaság	4157	9,68%	28005	65,20%	32162	74,88%
Románia	11406	7,32%	104756	67,23%	116162	74,55%
Szerbia	1113	2,76%	20742	51,41%	21855	54,17%
Szlovákia	2578	9,52%	17601	65,02%	20179	74,54%
Szlovénia	533	3,21%	10308	62,13%	10841	65,34%
Spanyolország	2855	1,50%	143176	75,01%	146031	76,51%
Svédország	1567	3,13%	34727	69,26%	36294	72,38%
Macedónia	63	1,95%	2185	67,54%	2248	69,49%
Egyesült Királyság	2729	1,44%	142705	75,49%	145434	76,94%
Összes ország	80195	3,12%	1767841	68,68%	1848036	71,80%

Tábla 4. Halálos balesetek aránya a rendkívüli haláleseteken belül a vizsgált országokban

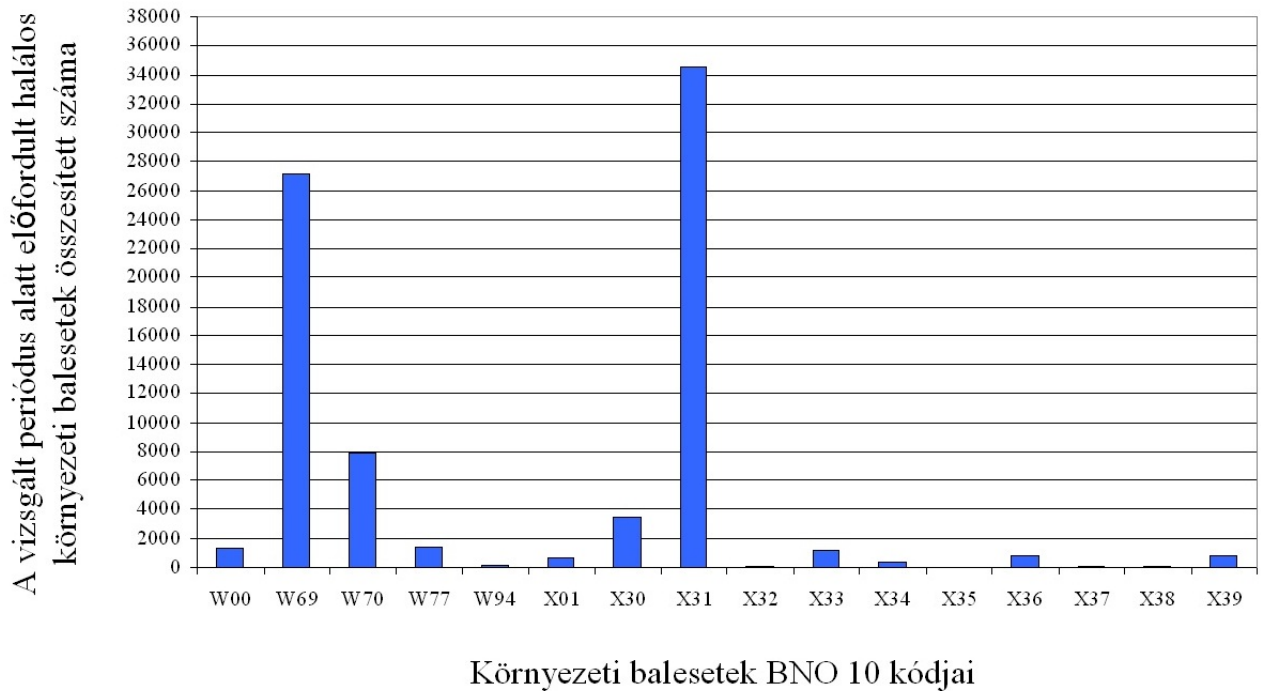
A rendkívüli halálesetek közül a környezeti balesetek legmagasabb arányban Észtországban (10,87%), Lettországon (11,08%) és Litvániában (12,23%) fordultak elő, legalacsonyabb arányban pedig Hollandiában (0,68%). Az egyéb balesetek aránya a rendkívüli halálesetekhez képest Cipruson (82,98%), Olaszországban (78,2%) és az Egyesült Királyságban (75,49%) volt a legmagasabb.



2. Ábra A halálos környezeti balesetek előfordulása a halálos balesetek összesített számához viszonyítva a vizsgált országokban.

A környezeti balesetek és az egyéb balesetek arányának összehasonlítása során megállapítottuk, hogy a 80 195 környezeti baleset az összes baleset 4,34%-át alkotta ezalatt a 11 éves periódus alatt. Megnéztük a halálos környezeti balesetek rendkívüli halálesetekhez viszonyított arányának tendenciája, illetve a teljes halálozáshoz viszonyított arányának tendenciáját 2000 és 2010 között. Növekvő tendencia volt megfigyelhető 2000 és 2004 között, majd a számok csökkenni kezdenek a 2005-ös évtől. A legalacsonyabb arány 2008-ban és 2009-ben volt megfigyelhető, 2010-től a tendencia ismét növekedést mutatott.

A vizsgált halállokokat tekintve a kihülés volt a leggyakoribb halálhoz vezető környezeti baleset (43,02% a környezeti balesetek közül, 1,34% a rendkívüli halálesetek közül), melyet a vízbefulladás természetes vízben követett (33,97% a környezeti balesetek közül, 1,06% a rendkívüli halálesetek közül) (3. Ábra). A legkevesebb haláleset a környezeti baleseteken belül vulkán kitörés miatt (kevesebb, mint 0,01%), napsugárzás által okozta ártalom miatt (0,08%), árvíz (0,13%), illetve elemi csapás jellegű vihar (0,14%) miatt következett be.



3. Ábra A vizsgált periódus alatt előfordult halálos környezeti balesetek összesített száma és megoszlása halálokok szerint

Figyelemre méltó megállapítás, hogy a kihüléses esetek nagyobb számban fordultak elő a közép-kelet-európai országokban, például Romániában, Magyarországon, a Balti államokban, mint az északi területeken, Norvégiában, Svédországban vagy Dániában. A közép- és kelet-európai országokban a kihülés az összes haláleset 0,09-0,81%-át tette ki, az északi területeken ez az arány 0,02-0,05%, a déli területeken 0,01-0,02% volt. A kihülés, mint környezeti baleset a Balti országokban fordult elő legnagyobb arányban, ami az összhalálozáshoz viszonyítva Észtországban volt a legmagasabb, ahol a teljes mortalitás 0,81%-át tette ki. A déli területeken, mint Spanyolországban, Portugáliában, Olaszországban a kihülések előfordulási aránya közelítőleg megegyezett az északi területeken előfordulóval.

A meleg ártalmak a környezeti balesetek 4,36%-át alkották. Mint ahogy az várható, a déli fekvésű országokban jelentősen több halálesetet regisztráltak meleg ártalmakkal kapcsolatban (Spanyolország: 495 eset, Olaszország: 205 eset, Portugália: 33 eset), mint a legészakibb területeken (Svédország: 9 eset, Norvégia: 8 eset, Finnország: 5 eset).

2.4 Megbeszélés

Környezet-meteorológiai faktorok által okozott haláleseteket vizsgáltunk európai országokban egy 2000-tól 2011-ig tartó periódusban. A vizsgálati anyagunkból megállapítottuk, hogy a környezeti balesetek az összes baleset nem elhanyagolható százalékát alkották (4,34%). Ezekben az esetekben a halál bekövetkezte és valamilyen környezeti, vagy meteorológiai faktor jelenléte között egyértelmű ok-okozati összefüggés állt fenn. A világszerte megfigyelhető klíma változás miatt a környezet-meteorológiai faktorok halálozásra gyakorolt hatása egyre nagyobb közérdeklődésre tart számot. A szélsőséges időjárás egészségügyi következményei nagyban függnek a természetes környezet és a lokális populáció sérülékenységétől és regenerálódó képességétől (Greenough G. és mtsai. 2001). A klímaváltozás hatásai és a szélsőséges időjárási körülmények új kihívást jelentenek az igazságügyi orvos szakértők számára a halál okának és módjának pontos megállapításakor.

Az éghajlati katasztrófákat, szélsőségeket úgy jellemezhetjük, mint egy meteorológiai paraméter, vagy paraméter-csoport nagyon extrém, az emberek és állatok számára már-már elviselhetetlen mértékű megnyilvánulása. Ide sorolhatók a viharok, árvizek, aszályok, és közvetett események is, mint a hosszantartó esőzések következtében kialakuló földcsuszamlás. Áradásnak nevezzük, mikor egy folyó vízszintje megemelkedik, de a medrétől még nem lép ki. Ezzel szemben árvíz esetén a vízfolyás a középvízi partétét meghaladja, középvízi medrétől kilép. Világszerte az árvizek a leggyakrabban előforduló természeti katasztrófák, melyek az okozott károkon kívül az emberek testi épségét, egészségét, sőt életét is veszélyeztetik. A vízbefulladás veszélyén kívül megnövekszik a gyomor-bélrendszeri fertőzések, hasmenéssel, hányással járó állapotok előfordulási gyakorisága is, különösen, ha a szennyvíz- és ivóvízhálózat is sérül. Árvíz idején elszaporodnak a szúnyogok, valamint a rágcsálók is. Különböző vegyszerek is kerülhetnek a vízbe, amik mérgezéseket okozhatnak.

Hasonlóan természeti katasztrófának nevezzük azokat a nemkívánatos eseményeket is, melyek valamilyen természeti jelenség következtében alakulnak ki, mint a vulkánkitörések, földrengések, szökőárok és más geológiai folyamatok. A földfelszín egy darabjának hirtelen bekövetkező mozgását nevezzük földrengésnek, melyet eredete szerint négy kategóriába sorolhatunk, ezek a vulkanikus, kozmikus, csúszásos és tektonikus. A földkéregben

felgyülemlett energia felszabadulásakor lökéshullámok keletkeznek, a keletkezési pontból, amit hipocentrumnak nevezünk, gömbhéjszerűen terjednek tovább. A földrengések nagyon sokféle módon tudnak károkat okozni, sokszor a másodlagos hatások sokkal pusztítóbbak, mint maga a földrengés. Az elsődleges hatás a lökéshullám okozta közvetlen hatás, melynek az épületes sokszor nem tudnak ellenállni, a rázkódás következtében összedőlnek. Másodlagos hatásnak a földrengés hatására keletkező egyéb természeti jelenségeket nevezük, mint amilyen a cunami, ami a tengerfenéken kipattanó rengés következtében a vízben keletkező hullám, mely partközelségben a több tíz méteres magasságot is elérheti. A földrengés kiválthat földcsuszamlásokat, vagy hegyomlásokat is, bizonyos talajtípusok elveszíthetik szilárdságukat, úgynevezett talajfolyósodás következhet be, amely szintén komoly károkat okoz az épületekben. A városokban a gázvezetékek sérülése, törése következtében tűzvész alakulhat ki. Bár Európa nem tekinthető földrengés sújtotta övezetnek, vizsgálati periódusunkban 392 halálesetet regisztráltak, mely földrengés miatt következett be, a legtöbb Olaszországból származott. A l'aquilai földrengés 2009. április 6-án rázta meg az olaszországi L'Aquilát, a katasztrófának legalább 309 halálos áldozata volt, körülbelül 1600-an megsebesültek, közel 10 ezer épület rongálódott meg a rengések következtében, valamint több mint 65 ezren váltak hajléktalanná. A legerősebb rengés a Richter-skála szerinti 6,3-as volt (Cofini V. és mtsai. 2015).

A vulkánok, vagy tűzhányók a Föld felszínének olyan hasadéakai, melyeken keresztül magma jut a felszínre. A vulkáni kitörések számos más természeti jelenséget is előidézhetnek. A kitörés előtt és alatt is megjelenhetnek földrengések, melyeket a magma feszültségének felszabadulása okoz. A vulkáni lejtőn lezúduló piroklaszt-ár és víz elegye a pusztító iszapár, kialakulásának oka lehet a hegyet borító jég, vagy hó megolvadása a kitörés során, krátertő kiszabadulása, vagy a heves esőzések. Földcsuszamlások alakulhatnak ki, mikor a vulkáni lejtők gyenge rétegei elmozdulnak lefelé, a víz alatti kitörések során pedig a felettük lévő víztömeg elmozdulva cunamit okoz. A földcsuszamlások és lavinák vizsgálati periódusunk alatt 838 életet követeltek. Általános tapasztalat, hogy nagy földrengések és szökőárok után nemcsak az akut sérülések és fertőzések száma növekszik meg, de a túlélők között nagyobb a krónikus betegségek, mint például a szív- és érrendszeri betegségek, illetve a mentális betegségek előfordulási aránya is (Kario K. és mtsai. 2011).

A mozgó levegőt szélnek nevezük, mely mindennapjaink része, de pusztító mértékűvé is fokozódhat. Trópusi ciklonnak nevezük az olyan több száz kilométer átmérőjű

felhőörvényt, melyben a légnyomás a középpontban a legalacsonyabb és kifelé haladva nő. A ciklon átmérője 400 km-től 1500 km-ig terjedhet, a mag légnyomása 900 hPa-nál is kisebb lehet, szelei elérhetik a 240–350 km/órás sebességet, ami már óriási pusztításhoz vezethet. A tornádó pusztító erejű forgószélben megnyilvánuló meteorológiai jelenség, melynek jellemzője, hogy az örvénylő légoszlop egy viharfelhőből indul és a földfelszínnel érintkezik. A szélviharok okozta károk egyre súlyosabbá váltak az elmúlt évtizedek során és várhatóan mind a gyakoriságuk, mind a súlyosságuk tovább fok növekedni. Szélsőséges események, mint az extrém mennyiségű csapadékhullás, vagy pusztító viharok, áradások több halálos áldozatot követelnek évente, valamint a környezeti és vagyoni károk is jelentősek (Greenough G. és mtsai. 2001; Berko J. és mtsai. 2014).

A villám egy elektromos gázkisülés, mely a felhők vízcseppjeinek, jégkristályainak súrlódására vezethető vissza, létrejöhet egy felhőn belül, felhők között, vagy a talaj és a felhők között. Villámcsapás a másodperc ezredrésze alatt közvetít igen erőteljes, hőhatással járó elektromos impulzust, azonban csak 10-20 %-ban halálos. Európa szerte 1182 haláleset következett be villámcsapás következtében vizsgálati periódusunk alatt. A hirtelen áramütés hatására szívmegeállás jöhet létre, illetve súlyos aritmiák alakulhatnak ki és vezethetnek eszméletvesztéshez, majd halálhoz.

A globális felmelegedés következtében a nyári időszakban a külső hőmérséklet igen magas lehet, különösen a nagyvárosokban, ahol úgynevezett hőszigetek alakulhatnak ki. Az emberi szervezet állandó belső hőmérsékletének fenntartását a hőtermelés és hő leadás egyensúlya biztosítja. A hőség a hőszabályozás elégtelensége miatt kialakuló életveszélyes állapot, melyet igen magas külső hőmérséklet és páratartalom mellett, az elégtelen verejtékezés miatti csökkent hő leadás okoz. Különösen idős, legyengült, polimorbid egyéneket érint a nyári hőség idején. A szélsőséges éghajlati hatások és természeti katasztrófák (erdőtűz, robbanás, villámcsapás) következtében gyakran alakulhatnak ki égési sérülések. Ezek az izom- vagy hámszövet olyan sérüléseit jelentik, amelyek hő, elektromosság, vegyi anyagok, súrlódás vagy sugárzás hatására alakulnak ki. Az általunk vizsgált periódusban a meleg ártalmak a környezeti balesetek 4,36%-át alkották 3493 esettel, ezen kívül 650 halálos áldozatot követeltek a környezeti tüzek is.

A hideg külső hőmérséklet okozta ártalmak között elkülönítjük az egy területre korlátozódó lokális fagyást és a szisztémás lehülést. A hidegártalmakkal összefüggésben bekövetkező halálesetek baleseti halálnak tekintendők, ide tartoznak a fagyás és a kihűlés.

Adatainkból megállapítottuk, hogy a leggyakoribb környezeti és meteorológiai jelenségekkel összefüggő halálokok, a vizsgált országok adatait összesítve a kihülés és a vízbe fulladás voltak. Kihülés állapota jön létre, mikor az emberi szervezet több hőt veszít, mint amennyit akár fokozott anyagcserével, akár külső forrásból származó melegítéssel pótolni tud (Turk EE. 2010; Palmiere C. és mtsai. 2014). A szél, a hideg felületen való ülés, fekvés, valamint vízbe merülés is fokozza a hő veszteséget. Azok vannak a kihülés kockázatának legjobban kitéve, akik mozdulatlanul fekszenek hideg környezetben, mérgezés, sérülés, vagy akár sztrók következtében, még akkor is ha a külső hőmérséklet mindössze 12-15°C. Különösen veszélyeztetettek a nagyon idősek és a nagyon fiatalok, mivel a hőszabályozásuk nem képes olyan jól ellensúlyozni a hideghatást. A tünetek általában fokozatosan alakulnak ki, kezdetben, egy-két fokos testhőmérséklet csökkenés után reszketés, fogvacogás jelentkezik, majd ezek alább hagynak, a mozdulatok lassúvá, ügyetlenné válnak, megnő a reakció idő, a kognitív funkciók romlanak. 33°C körüli maghőmérsékletnél az illető összeeshet, lefeküdhethet, amitől még magatehetetlenebbé válik. A 20-27°C-os belső testhőmérsékletnél a pupillák tágak, a vércukorszint alacsony, mígnem kamrafibrilláció vagy a keringési rendszer bénulása következtében beáll a halál.

Halállal végződő hipotermia bekövetkezése függ az éghajlati, regionális és szocioökonómiai tényezőktől is (Nikolić S. és mtsai. 2010; Brändström H. és mtsai. 2012). A hipotermia kockázata magasabb a hidegebb éghajlatú területeken, ahol az alacsony környezeti hőmérsékleten nagyobb valószínűséggel következnek be fagysérülések és fagyhalál is, azonban a kihüléshez nem csak nulla fok alatti hőmérséklet vezethet. Megállapítottuk, hogy a hipotermia gyakoribb volt a közép- és kelet-európai országokban (pl.: Románia, Magyarország, a balti országok), mint az északi területeken, például Norvégiában, Svédországban vagy Dániában. A délebbre elhelyezkedő országokban (például Spanyolország, Portugália, Olaszország) az halálos kimenetelő kihülések száma közel azonos volt, mint északon.

Ezek az eredmények arra világítanak rá, hogy a környezeti tényezők szerepe mellett más társadalmi-gazdasági tényezők is jelen vannak a közép-európai térségben, amelyek befolyásolják kihüléssel halál előfordulását. Hipotermia gyakran fordul elő alkohol és kábítószer használattal összefüggésben, mivel az etanol, illetve más anyagok okozta mérgezéses állapotok megakadályozzák a hideg hőmérsékletre létrejövő alkalmazkodási válaszok megjelenését (Palmiere C. és mtsai. 2014). Gyakran érinti a hajléktalanokat,

létrejöhet vízbe merülés közben, illetve bántalmazás vagy elhanyagolás következtében akár gyerekeknél, akár idős korban is, mely esetek különösen jelentőssé teszik a kihülést a törvénytörési szakorvosok számára.

A vízbefulladás volt a második leggyakoribb környezeti baleset az európai országokban. Vízbe fulladásról beszélünk, mikor vízbe merülés során a víz elárasztva a légutakat, megakadályozza a légzést, így halálhoz vezet (Handley AJ. 2014). Eseteinkben a vízbefulladás természetes vizekben (tó, tenger, folyó, stb.) következett be. Ez a természeti baleset a világ más részein is igen nagy jelentőséggel bír, mivel legtöbbször a halálos kimenetelű vízbe eséses és fulladásos esetek a gyermekek és a fiatal felnőttek között történnek (Gilchrist J. és Parker EM. 2014; Lin CY. és mtsai. 2014). A vízbe esés és vízbefulladás megelőzése komoly közegészségügyi probléma. A vízbe esést gyakran kíséri kihülés, általában, ha víz 5 °C fok alatti. Általános megfigyelés, hogy az úszási képtelenség korábban megjelenik, mint a szisztémás hipotermia, és valószínűleg a karizmok nagyfokú lehülése miatt alakul ki a hideg vízben való úszás során (Ducharme MB. és Lounsbury DS. 2007). A hideg vízbe merülés, vagy esés gyakran vált ki szívritmuszavarokat is. Az elmerülés, illetve a visszatartott lélegzet hirtelen kiengedése két erős és egymással ellentétes hatású válaszreakciót aktivál, melyek az úgynevezett „hideg sokk válasz”, illetve a „merülési válasz”. Az előbbi hatására fokozódik a szimpatikus aktivitás, gyorsul a szívfrekvencia, tahikardia alakul ki, míg a második hatás a paraszimpatikus aktivitást fokozza és bradikardiához vezet (Shattock MJ. és Tipton MJ. 2012).

Habár számos publikáció megjelent a természeti katasztrófákról és azok egészségügyi hatásainak vizsgálatáról Ázsiából (Valck E. 2006), az Egyesült Államokból (Greenough G. és mtsai. 2001; Dominici F. és mtsai. 2005) és Nyugat-Európából (Gerritsen H. 2005), egészen a közelmúltig a közép-európai populációnak nem kellett tömeges haláleseteket okozó szélsőséges időjárási eseményekkel szembesülnie. Ezzel szemben az egyik leghangsúlyosabb éghajlati változás volt az elmúlt két évtizedben, hogy a mérsékelt szélességi fokokon, például Közép-Európában, a tél lényegesen enyhébbé vált, ami megnövelheti a kockázatát az észak-atlanti viharok mélyebbre való betörésének a nyugat- és közép-európai régiókba (Berz G. 2005, Pieczka I. és mtsai. 2010). Ez is bizonyítja, hogy már egy igen kis fokú eltolódás az éghajlati tényezőkben egy sokkal jelentősebb hatást eredményezhet az időjárási viszonyokban. A Közép-Európában tapasztalható előnyös klíma így nem zárja ki a halálos kimenetelű meteorológiai és környezeti tényezők okozta balesetek lehetőségét.

A jelen tanulmány készítése során több nehézséggel is találkoztunk. Környezettel kapcsolatos haláleseteket vizsgáltunk európai országokban, ahol azonban az éghajlati szélsőségek ritkának mondhatók, a többi kontinens meteorológiai eseményeihez képest. Feltételezzük, hogy több BNO kód is magába foglal környezettel kapcsolatos halálokokat; így saját gyűjteményünket nem tartjuk teljesnek. További, hosszabb távú vizsgálatokat tartunk szükségesek ahhoz, hogy pontosabban feltárjuk a környezeti hatások szerepét a halál bekövetkezésében.

3. A törvényszéki orvostani esetek között előforduló szív- és érrendszeri halálozás jellemzői Budapesten, Vilniusban és Tallinnban

3.1 Bevezetés

Európában a szív- és érrendszeri halálozás a középkorú lakosság körében az egyik vezető halálok. A rizikó faktorok között számos genetikai, életmódbeli és környezetbiológiai ok szerepel. A hirtelen bekövetkező szívhalált a szív működésének akut megállása okozza, melyet különböző tényezők válthatnak ki: veleszületett szívbetegségek, szívbillentyűk betegségei, iszkémiás szívbetegségek, a szívizom nem iszkémiás betegségei, a szív ingerületképző és vezető rendszerének betegségei, a szívizomgyulladások és az aorta és a vénák betegségei. A világszerte megfigyelhető klíma- és környezetváltozás számos módon lehet hatással az emberi szervezet működésére. Számos tanulmány igazolta, hogy a szív- és érrendszeri halálozás jellegzetes szezonális eloszlást mutat (Arntz HR. és mtsai. 2000; Weerasinghe DP. és mtsai. 2002), valamint, hogy az iszkémiás szívbeteg halálozása és a napi átlaghőmérséklet között fordított összefüggés van (Gyllerup S. 2000; McMichael AJ. és mtsai. 2008).

Az eredmények azt mutatják, mind a rendkívül hideg, mind a meleg hőmérséklet növeli az iszkémiás szívbeteg halálozását (Guo Y. és mtsai. 2013). Az akut szívelégtelenség miatt kórházba kerülők száma emelkedést mutat télen, hidegben, különösen azokon a napokon, amiket kifejezetten hideg éjszaka előzött meg (Milo-Cotter O. és mtsai. 2006; Barnett AG. és mtsai. 2008). A több napos hideg idő, valamint a hosszabb meleg periódusok is megnövelik az akut miokardiális infarktusok gyakoriságát, de míg a hideg az infarktus előfordulásának rizikóját növelte, addig a meleg inkább az infarktus utáni halálozással mutatott összefüggést (Madrigano J. és mtsai. 2013; Lee S. és mtsai. 2014). A hideg idő fontos kiváltó tényezője a kardiális eseményeknek még azokban az országokban is, ahol a tél enyhének számít (Cagle A. és Hubbard R. 2005). A fentiekén túl a legfrissebb orvosmeteorológiai megállapítások szerint a légnyomás is lehet rizikótényező a szív- és érrendszeri betegek halálozásában (Törő K. és mtsai. 2010; Shaposhnikov D. és mtsai. 2014).

3.2 Célkitűzések

A kutatás célja volt a szív és érrendszeri eredetű hirtelen és váratlan halálesetek vizsgálata és annak tanulmányozása, hogy három különböző földrajzi és klimatikus tulajdonságokkal jellemezhető fővárosban (Budapest, Vilnius, Tallinn) hogyan változik a hirtelen, illetve váratlan kardiovaszkuláris halálesetek előfordulási gyakorisága a hőmérséklet függvényében.

3.3 Anyag és módszer

Hirtelen, illetve váratlan szív és érrendszeri eredetű haláleseteket vizsgáltunk, melyek három, eltérő klimatológiai tényezővel rendelkező főváros igazságügyi orvostani intézetében kerültek vizsgálatra a 2005 és 2009 közötti periódusban. Az eseteket az intézetek adatbázisában szereplő haláloki diagnózisok alapján választottuk ki. A beválasztott halálokok BNO kódjai a Betegségek Nemzetközi Osztályozásának tizedik verziója szerint a következők voltak: I21-I24 – heveny szívizomelhalás, I25 - idült iszkémiás szívbetegség, I05-I09 - idült reumás szívbetegségek, I517 – szívizom megnagyobbodás, I42 – szívizom elfajulás, I50 - szívelégtelenség, I70 – verőér elkeményedés, I71 - aorta aneurizma és disszekció, I82 és I26 – visszérrögösödés és embólia, I95-I99 - a keringési rendszer egyéb, nem meghatározott betegségei. A hirtelen halál WHO definíciója szerint olyan haláleset, mely a tünetek megjelenését követő első 24 órában bekövetkezik, minden ismert betegség, látható külső kiváltó ok, illetve erőszakos hatás nélkül. Abban az esetben, mikor volt ismert alapbetegség, de az illető állapota alapján halál bekövetkezése nem volt várható, váratlan halálesetről beszélünk.

A következő paramétereket vizsgáltuk: kor, nem, a halál oka, a halál ideje (hónap, nap), véralkohol szint, a halál helye (otthon, intézmény, közút, munkahely, kórház, mentő, egyéb). A véralkohol szinteket a következő értékek szerint osztottuk fel: 0,8 és 1,5‰ enyhe alkoholos befolyásoltság, 1,5 és 2,5‰ közepes befolyásoltság, 2,5 és 3,5‰ súlyos befolyásoltság, 3,5‰ fölött igen súlyos befolyásoltság. A kivett szövettani minták 4%-os formaldehid oldatban kerültek, majd paraffinba ágyazás után 3-4µm-es metszetek készültek belőlük. A hematoxin-eozin festett metszeteket vizsgálata fénymikroszkóp alatt történt. A szív és más szövetminták hisztológiai vizsgálata a Vilniusból és Tallinnból származó minden

esetben megtörtént, a budapesti minták közül csak azokban, ahol a pontos diagnózis felállítása máshogy nem volt lehetséges. A statisztikai elemzésekhez a STATA 10 statisztikai csomagot használtuk; Pearson Chi-négyzet próbát dichotóm változókra és Spearman rank korrelációt alkalmaztunk. A p-értéket $\leq 0,05$ értéknél tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

3.4 Eredmények

A három igazságügyi orvostani intézet anyagában Budapesten 36,50% (4 765 eset), Vilniusban 18,3% (2 716 eset), Tallinnban pedig 19,20% (1 001 eset) volt a szív és érrendszeri eredetű haláleset ebben az öt éves periódusban. Anyagunkban 8482 (5 753 férfi és 2 729 nő) esetet vizsgáltunk, melyek 2005 és 2009 között történtek Budapest, Vilnius és Tallinn közigazgatási területén. A csoport átlagéletkora $64,07 \pm 14,33$ év volt. A férfiak magasabb előfordulási aránya volt megfigyelhető mind a három főváros esetében (Tábla 5.), valamint elmondható, hogy az összes eset 59,83%-át (5 075) a 60 év fölötti férfiak tették ki.

Főváros	Nő (%)	Férfi (%)	Összes (100%)
Budapest	1739 (36.5)	3026 (63.5)	4765
Vilnius	720 (26.5)	1996 (73.5)	2716
Tallinn	270 (26.9)	731 (73.1)	1001
Összes	2729	5753	8482

Átlag életkor: 64.07 ± 14.33 év

Tábla 5. Szív- és érrendszeri halálesetek Budapesten, Vilniusban és Tallinnban (2005-2009)

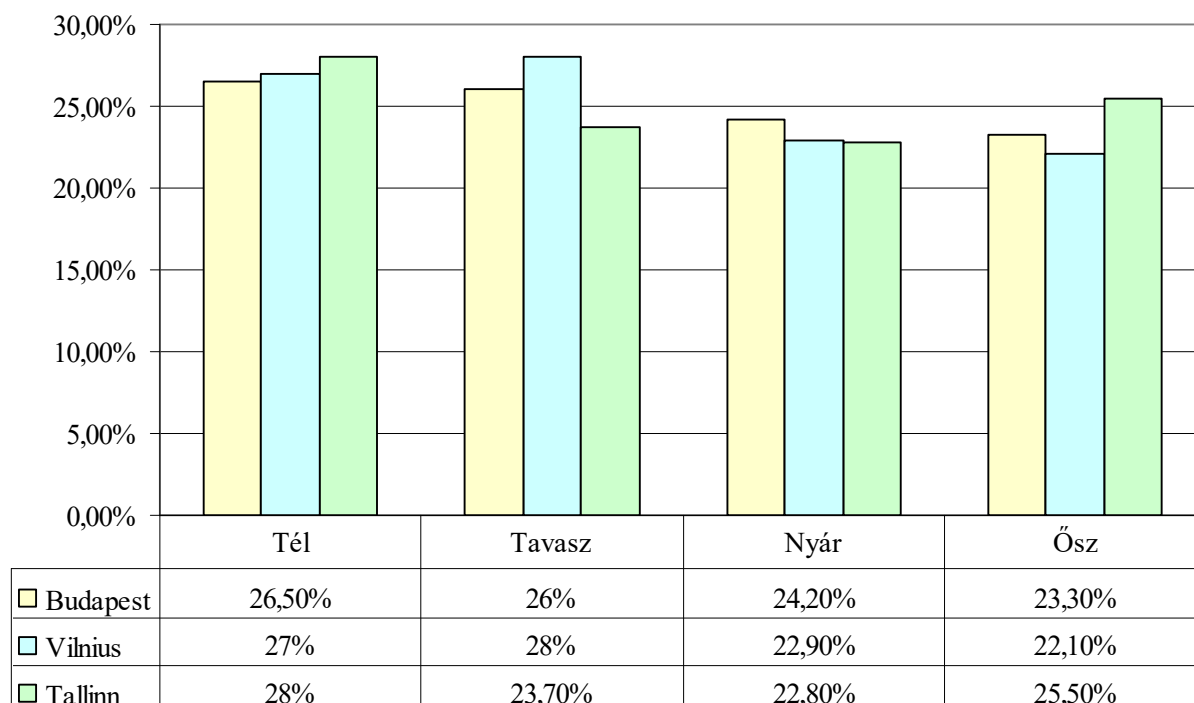
BNO 10 kódok	0–20 év No (%)	21–30 év No (%)	31–40 év No (%)	41–50 év No (%)	51–60 év No (%)	61–70 év No (%)	71–80 év No (%)	≥ 81 év No (%)	Összes (100%)
I105–109	–	1 (1.41)	3 (4.23)	7 (9.86)	15 (21.13)	22 (30.98)	23 (32.39)	–	71
I120–124.9	1 (0.23)	–	10 (2.34)	48 (11.21)	95 (22.20)	116 (27.10)	154 (35.98)	4 (0.93)	428
I125	1 (0.02)	27 (0.62)	89 (2.03)	469 (10.70)	1095 (24.98)	1132 (25.82)	1539 (35.10)	32 (0.73)	4384
I142	10 (2.35)	13 (3.06)	37 (8.71)	80 (18.82)	125 (29.41)	81 (19.06)	72 (16.94)	7 (1.65)	425
I150	13 (5.40)	20 (8.30)	19 (7.88)	51 (21.16)	57 (23.65)	43 (17.84)	34 (14.11)	4 (1.66)	241
I151.7	–	8 (1.69)	21 (4.45)	67 (14.19)	135 (28.60)	89 (18.86)	146 (30.93)	6 (1.27)	472
I170	–	1 (0.09)	16 (1.41)	58 (5.12)	226 (19.95)	243 (21.45)	569 (50.22)	20 (1.77)	1133
I171	1 (0.43)	1 (0.43)	10 (4.35)	30 (13.04)	43 (18.70)	63 (27.40)	82 (35.65)	–	230
I180	2 (0.90)	5 (2.24)	5 (2.24)	18 (8.07)	39 (17.49)	28 (12.56)	125 (56.05)	1 (0.45)	223
I195–199	5 (0.57)	13 (1.49)	31 (3.54)	138 (15.77)	244 (27.89)	198 (22.63)	243 (27.77)	3 (0.34)	875
Összes	33 (0.39)	89 (1.05)	241 (2.84)	966 (11.39)	2074 (24.45)	2015 (23.76)	2987 (35.22)	77 (0.91)	8482

Tábla 6. A szív- és érrendszeri halálokok megoszlása a különböző korcsoportokban

A Tábla 6. mutatja a szív és érrendszeri halálokok megoszlási arányát a különböző korcsoportokban. A legmagasabb esetszámok a 71-81 éves (35,17%) és az 51-60 éves (24,45%) korcsoportokban fordultak elő. Az adataink azt mutatják, a 40 évesnél fiatalabbak között csak ritka esetben fordul elő kardiovaszkuláris eredetű haláleset, míg 50 éves kor fölött

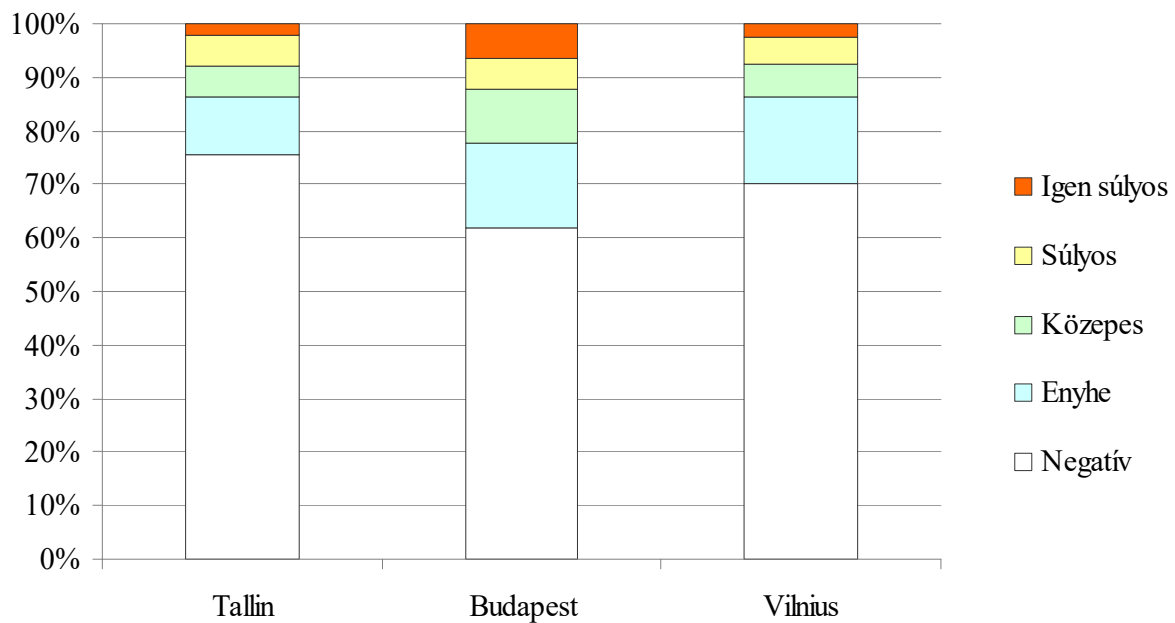
egy drasztikus emelkedés figyelhető meg a halálesetek számában. Mindhárom országban a legmagasabb számban előforduló halálok a krónikus iszkémiás szívbetegség volt, Budapest: 40,23%, Vilnius: 77,10%, Tallinn: 37,36%. Az összesített csoportban, legalacsonyabb számban a krónikus reumatikus billentyű betegségek szerepeltek (No. 71), ezeket megelőzve, közel azonos arányban a tüdőembólia (No. 223), az aneurizmák (No. 230) és a krónikus szívelégtelenség (No. 241) fordult elő.

A vizsgált összes halálesetet tekintve a legtöbb januárban (805 eset; 9,49%) és decemberben (770 eset; 9,07%) következett be. A Tallinnban vizsgált halálesetek előfordulási gyakorisága mutatta a legerősebb összefüggést a téli hónapokkal, a Vilniusban és Budapesten előforduló esetek, bár nem mutattak szignifikáns összefüggést, többségükben a téli, illetve a tavaszi hónapokból származtak (4. Ábra). Vilniusban tavasszal történt a legtöbb eset, Budapesten a téli hónapokban, de az évszakok közötti esetszámok nem mutattak jelentős különbségeket e két főváros esetében. A téli periódus és az 56 éves életkor feletti esetek között korrelációt figyeltünk meg. A téli hónapokban történt halálesetek életkora Budapesten 66 év, Vilniusban 63,5 év, Tallinnban pedig 61 év volt.



4. Ábra A szív- és érrendszeri halálesetek évszakonkénti megoszlása a három fővárosban

A többi vizsgált paraméterrel (nem, véralkohol szint, halál helye) nem találtunk összefüggést. Megállapítottuk, hogy a halálesetek döntő többségükben a hétfői napon történtek (1 373 eset; 16,19%) mindhárom városban. A legtöbb alkalommal az illető otthonában következett be a halál (összesen: 4 464; Budapest: 45,50%, Vilnius: 74,8%, Tallinn: 45,60%), a második leggyakoribb helyszín a közterület volt (összesen: 1 121; Budapest: 14,20%, Vilnius: 8,65 Tallinn: 21,00%), a harmadik pedig a kórház (összesen: 1 116; Budapest: 20,80%, Vilnius: 3,17%, Tallinn: 3,80%). Post mortem véralkohol vizsgálat a vilniusi és tallinni esetek döntő többségében történt (Vilnius: 99,56%, Tallinn: 37,36%), a budapesti mintáknak csak a 10,77%-ában. Az 5. Ábra mutatja a véralkohol vizsgálatok eredményeit. A vizsgált esetek nagyobb részében (2 954 eset; 70,47%) az eredmény negatív volt. Az esetekben, ahol pozitív eredményt kaptunk a krónikus iszkémiás szívbetegség volt a leggyakoribb halálok.



5. Ábra Post mortem véralkohol szintek megoszlása a három főváros anyagában

3.5 Megbeszélés

A vizsgálati csoport kardiovaszkuláris eredetű hirtelen, illetve váratlan halálesetekből állt, melyek 2005 és 2009 között történtek Budapest, Vilnius és Tallinn közigazgatási területén belül. Megerősítettük azoknak a vizsgálatoknak az eredményét, melyek szerint a hirtelen, illetve váratlan felnőttkori halálesetek döntő többségében krónikus iszkémiás szívbetegség (ISZB) áll (Furberg C. és mtsai. 1977; Mercer JB. 2003; Kloner RA. 2006; Barnett AG. és mtsai. 2008). Az krónikus ISZB kialakulásához az esetek jelentős hányadában érlelmeszesedés vezet, mely a vizsgált mintában önálló halálokként is megtalálható.

Az ateroszklerózis az arterioszklerózis egyik formája, melyre a közepes és nagy méretű verőerek elkeményedése jellemző. Klinikailag ez a leggyakoribb és legfontosabb típus, mivel a szív- és érrendszeri betegségek nagy hányadának kialakulásában van szerepe. Kialakulásának magyarázatára több féle elméletet is kidolgoztak, napjainkban a „sérülésre adott válaszreakció” hipotézis az egyik legelfogadottabb. Kockázati tényezői között klasszikus (hipertónia, diabétesz, hiperkoleszterinémia) és életmód miatti (dohányzás, elhízás, alkohol) kardiovaszkuláris rizikófaktorok szerepelnek. A „sérülésre adott válaszreakció” elmélet alapja, hogy az erek belső felszínét borító endotél sejteket ismétlődő, vagy krónikus károsító hatások érik. Ezek lehetnek a vér turbulens áramlása miatti nyíróerők, melyek szerepét igazolja, hogy az ateroszklerotikus elváltozások elsősorban az erek elágazásainál, szájadékeinál, illetve az aorta hátsó falán alakulnak ki, ahol a keringés ilyen zavart szenved.

Az emelkedett vérzsírok, különösen a koleszterin, szintén károsító hatással bírnak, mivel növelik az endotél sejtekben a reaktív oxigén gyökök (ROS) szintjét, melyeknek egyik hatása, hogy gyorsítják az értágító hatású nitrogén-monoxid lebomlását, ezzel csökkentve az ér rugalmasságát, fokozva a lokális nyírófeszültséget. Hiperlipidémiában a koleszterint szállító LDL-ek lépnek ki a vérből az intimába, depozitumokat hozva ott létre. Makrofágokat vonzzanak a helyszínre, majd az ezek, vagy az endotél sejtek által termelt ROS-ok hatására oxidálódnak, oxidált LDL keletkezik. Az oxLDL, amellett hogy citotoxikus az endotél és simaizom sejtekre, stimulálja is az endotél és a makrofágok növekedési faktor-, citokin- és kemokin-felszabadítását, amelyek serkentik a további monociták bevándorlását. Ezen kívül a makrofágok úgynevezett scavenger receptorokat expresszálnak, melyekkel az oxLDL felvételére képesek, így „habos sejtekké” alakulnak. Ezek a lipidekkel teli habos sejtek

úgynevezett zsíros csíkot alkotnak, mely hemodinamikai zavart még nem okoz, mivel az ér falából nem domborodik elő (Lamon BD. és Hajjar DP. 2008, Sima AV. és Stancu CS. 2009).

A károsodott funkciójú endotél sejtek adhéziós molekulákat, például vaszkuláris adhéziós molekula 1-et (VCAM 1) expresszálnak, melyek segítik a monociták és a T limfociták intimába vándorlását. A monociták itt makrofágokká aktiválódnak, és mint korábban leírásra került, habos sejtekké alakulnak. A makrofágaktiváció további citokin- és kemokintermelődéssel is jár, ami fokozza a limfocitaadhéziót, valamint más mononukleáris gyulladásozó sejteket is a helyszínre vonz. A bevándorolt T limfociták a makrofágokkal kölcsönhatásba lépve krónikus gyulladásozó állapotot hoznak létre, gyulladásozó citokineket termelnek, ezzel aktiválva a többi jelenlévő sejtípust. Ebben az állapotban a T limfociták mellett az érfal sejtei is növekedési faktorokat bocsájtanak ki, amik a simaizomsejtek proliferációját és az extracelluláris mátrix (ECM) szintézisét váltják ki. Ezek hatására a zsíros csík érett aterómává válik. Az intimális simaizom sejtek keringő prekursor sejtekből származnak, és képesek kollagént (ECM egyik fő alkotója) szintetizálni, ami stabilizálja az ateroszklerotikus plakkot, mely már bedomborodik az ér lumenébe. A jelen lévő aktivált gyulladásozó sejtek viszont a simaizomsejtek apoptózisát és az extracelluláris mátrix lebomlását indukálják, ami instabillá teszi a léziót. A simaizomsejtek által termelt kollagénből és proteoglikánokból álló fibrotikus sapka képződik a plakk tetején, a habos sejtek és lipidben gazdag sejtörmelék a plakk belsejében képez lipidmagot, mely idővel elmeszesedhet (Lamon BD. és Hajjar DP. 2008, Sima AV. és Stancu CS. 2009). A leggyakrabban és legsúlyosabban érintett erek a hasi aorta, főleg az alsó szakasza, a szív koszorús erei, popliteális artériák, valamint az agyalapon található Willis-kör.

Az érlemezésedés egyik súlyos következménye, hogy az ér lumenét szűkíti, ezzel a periférián vérellátási zavar lép fel, mely fájdalommal és funkció csökkenéssel jár (klaudikáció intermittens). A fibrotikus sapka berepedése, vagy kifeléyosodése trombogén, vérrög alakulhat ki rajta, ezzel súlyos klinikai tünetekhez vezethet. A felszínén képződő trombus az ér teljes lumenét elzárva iszkémiás károsodást okozhat az adott szervben (szívinfarktus, agyi iszkémia), a plakkból véráramba kerülő törmelék pedig mikroembolizációt okozhat (vesekárosodás). A plakk által indukált nyomás a média rétegeinek iszkémiás atrofiját okozhatja, mely az elasztikus rostok pusztulásával jár. Az érfal így meggyengül a vér nyomása hatására kiboltosulás, aneurizma képződik, mely megrepedhet, így életveszélyes testüregi vérzést okozhat.

Iszkémiás szívbetegségről akkor beszélünk, ha a szívizomszövet vér, vagy oxigén ellátása nem megfelelő. Ennek háttérében állhatnak extrakardiális okok, mint a zavart légcsere, előrehaladott tüdőbetegségekben, vagy csökkent légköri oxigénnyomás miatt, vagy mint a vér csökkent oxigénszállító kapacitása (vérszegénység, szén-monoxid mérgezés). A szív megnövekedett oxigén igénye, fokozódott terhelés miatt (testmozgás, magas vérnyomás) szintén iszkémiához vezethet. A vérellátás és oxigén igény egyensúlyának felborulásához azonban a legtöbb esetben az ateroszklerózis miatt beszűkült koronáriák csökkent perfúziója vezet. Ezért is nevezik az ISZB-t, koronária betegségnek is. Az érszűkület mértékétől és a perfúzió csökkenésétől függően a koszorúér betegség több féle klinikai képben jelenhet meg. A klinikai gyakorlatban a szívizom akut iszkémiája által előidézett jellegzetes klinikai tünetekkel és egyéb elváltozásokkal (EKG, laboratóriumi paraméterek) járó állapotot akut koronária szindróma (ACS) néven jelölik. Az ACS felosztható két nagy csoportra az EKG képen látható ST-eleváció megléte, illetve hiánya alapján ST-elevációs miokardiális infarktusra és nem-ST-elevációs akut koronária szindrómára, mely alcsoportjai az instabil angina és a nem-ST-elevációs miokardiális infarktus.

Az akut miokardiális infarktus (AMI), köznapi néven szívroham a szívizom irreverzibilis iszkémia miatt kialakuló elhalása. A koronáriák bármilyen okból bekövetkező elzáródása (vazospasmus, embólia) infarktushoz vezet, a leggyakoribb ok mégis az aterómás plakkok okozta elzáródás. A plakk hirtelen szétesése következtében a benne lévő törmelék szabadabbá válik, felszint biztosítva a trombociták kitapadásának. A vérlemezék aktivizálódnak, aggregátumot képeznek és különböző mediátorokat (tromboxán A₂, szerotonin) szabadítanak föl, melyek további trombocitákat aktiválnak, vazospazmust idéznek elő, valamint beindítják a véralvadás extrinzszik útját, tovább növelve a trombuszt, csökkentve a perfúziót (Sadowski M. és mtsai. 2014). A vérellátás zavara különböző funkcionális, biokémiai és morfológiai elváltozásokkal jár. Az első nagyjából 20 percen bekövetkező változások még visszafordíthatók, a miociták glikolízise leáll, tejsav halmozódik föl, a kontraktilitás csökken, az izomrostok elernyednek a sejtek duzzadása következik be. A 20 percen túl fennálló hipoxiás állapot már a sejtek pusztulásával jár, idővel a véredények is károsodnak. Irreverzibilis károsodás legelőször a szív legbelső rétegében (szubendokardiálisan) következik be, mivel ez az utolsó terület, melyet az epikardiális erek ellátnak, valamint a nagy intramurális nyomás is rontja az erek vérátáramlását. A klinikai definíció szerint a súlyos mellkasi fájdalom, jellegzetes EKG eltérések és a biokémiai

markerek pozitivitása közül kettő jelenléte elegendő az AMI bizonyítására (Zimmerli L. és mtsai. 2014).

Boncolás során, a halál okának megállapításánál figyelembe kell venni, hogy a 12 óránál fiatalabb infarktus szabad szemmel általában még nem ismerhető fel. Ha a halál az infarktus után 12-24 órával következik be, az elhalt terület kékes vörös színéről már felismerhető, a jelenséget a területen pangó vér okozza. Minél hosszabb a túlélés, az infarcerálódott terület annál jobban elhatárolódik a még ép szövetől. Előbb agyagsárga színű, felpuhult szövet jelzi az infarktus helyét, majd 10-14 nappal később ez fibrotikus heggé alakul. A folyamat magyarázata, hogy a hipoxia miatti szöveti nekrozis akut gyulladást okoz, melynek hatására makrofágok áramlanak a területre, melyek eltakarítják a sejt törmelékeket. Az elhalt területet fokozatosan granulációs szövet tölti ki, melynek helyén kollagén heg képződik. Az iszkémiás szívbetegség a lassan kialakuló progresszív szívelégtelenség leggyakoribb oka, a krónikus fennállása esetén kialakuló kórképet iszkémiás kardiomiopátiának is nevezhetjük. Gyakran található a beteg anamnézisében ismétlődő angina pectorisz, vagy korábbi infarktus. Nem ritka azonban, hogy kialakulásához a megnövekedett szívtömeg miatti elégtelen vérellátás vezet, évek óta fennálló magas vérnyomás betegség következtében, illetve kardiomiopátiáknál. Makroszkóposan a szív lehet sorvadtt, normális méretű, illetve megnagyobbodott, az izomzatban azonban gyakran láthatók hegek.

A szívbetegségek, etiológiájuktól függően hosszabb-rövidebb idő alatt szívelégtelenséghez vezetnek. Maga a szívelégtelenség akkor áll fent, mikor a szív nem képes a szervek vérellátását megfelelően fenntartani. A kórkép felosztható a két szívfél szerint, a végstádiumú szívelégtelenségben azonban már mindkét kamra elégtelen működése megfigyelhető. A bal kamra betegségei okozhatnak előre ható, pumpa elégtelenségből adódó, illetve visszafelé ható, beáramlási zavar miatti elégtelenséget. A különböző, szívizmot érintő betegségek, mint az ISZB, a magas vérnyomás, kardiomiopátiák, illetve az aorta sztenózis, vagy a mitrális inszufficiencia, melyek rontják a kontraktilitást, kiáramlási akadályt képeznek, vagy növelik a bal kamrai nyomást, csökkentik perctérfogatot, ami idővel a kis vérkör nyomásfokozódását eredményezik. A tüdőben pang a vér, az alveolusokba a telített tüdőkapillárisokból transzudátum kerül, tüdőödéma alakul ki. Akut szívelégtelenségénél, mikor a pumpafunkció hirtelen romlása következik be, például infarktus esetén, a percek alatt kialakuló súlyos tüdőödéma nehézlégzéssel és fulladással könnyen halálhoz vezethet.

A lassan, évek alatt kialakuló krónikus szívelégtelenségénél az alveoláris kapillárisok fala hipoxiásan károsodik, az alveolusokba vörösvérsejtek is kijutnak, melyek bomlástermékét, a hemosziderint az alveoláris makrofágok veszik fel, melyek a beteg köpetében is megtalálhatók (szívujjsejtek). Az alveolusok fala fibrotikussá válik, maga a tüdő tömött, súlya megnövekedett, állományából nagy mennyiségű barnás-vörhenyes, habos folyadék préselhető. A krónikus szívelégtelenség klinikai tünetei a gyengeség, a nehézlégzés, a kifejezetten fekvő helyzetben jelentkező légszomj, a köhögés, mely akár véresen festenyzett köpetürítéssel is társulhat. A bal szívfél elégtelenség következtében a szervek vérellátása sem lesz megfelelő, az agyi krónikus hipoxiás károsodása miatt változatos központi idegrendszeri tünetek jelentkezhetnek, a vesék csökkent perfúziója miatt nem megfelelő a folyadék kiválasztás, oligúria és perifériás ödémák alakulnak ki.

Jobb szívfél elégtelenséghez vezet minden olyan folyamat, mely emeli a tödőerek nyomását, ezzel jobb kamraterhelést okoz (Mohammed SF. és mtsai. 2014). Izolált jobb szívfél elégtelenséggel ritkán találkozni, a pulmonális, vagy a trikuszipidális billentyűk elégtelensége, jobb-bal sönttel járó szív fejlődési rendellenességek, a tüdő parenchima, illetve a tüdő erek elsődleges betegségei okozhatják. Gyakrabban azonban már fennálló bal szívfél elégtelenséghez társulva alakul ki, a tüdőpangás következtében. Akut jobb szívfél elégtelenséget okozhat masszív tüdőembolizáció, mely hirtelen nyomásemelkedést okoz a tüdő ereiben, amit a jobb kamra nem tud kompenzálni. A jobb szívfél elégtelenség klinikai tünetei a bal szívfél elégtelenséggel ellentétben a nagy vérköri pangás miatt alakulnak ki, tüdőödéma nincs, vagy csak minimális mértékű. A szisztémás pangás következtében megnagyobbodik a máj, a hosszú ideig fennálló sztázis miatt úgynevezett szerecsendió rajzolat látható a máj metszlapján, amit a lebe nykék közepén pangó vörös vér és az ezt körülvevő halványabb, néha zsírosan átalakult perifériás rész alakít ki. Idővel a szinuszoidok központi területei fibrotizálnak, kardiális eredetű cirrózis jön létre. A lép is megnagyobbodik, valamint a belek fala is ödémássá válik, mely gátolja a megfelelő tápanyag felszívódást. A pleurális és perikardiális térbe szerózus folyadék halmozódik fel, valamint a végtagokon, különösen a bokáknál, illetve fekvő betegek esetében a szakrumon ödéma alakul ki.

Ateroszklerózis a halálok azokban az esetekben, ahol az ütőerek, különösen a koszorúerek kifejezett, általában szignifikáns szűkületet okozó elkeményedése volt megállapítható, viszont morfológiailag sem akut szívinfarktusz, sem az ISZB-re típusos mikroinfarktuszok nem észlelhetők. A vizsgált kórképek döntő többségében, úgymint az ISZB-

nél, az atheroszklerózis esetében, az akut miokardiális infarktusnál, szívmegegyobbodásnál és a szívizom elfajulásnál is általában egy kamrai ritmuszavar vezet szívelégtelenséghez és halálhoz. A kamrai tahikardiák mehetnek át kamrafibrillációba, okozhatnak akár hirtelen halált is. Kamrafibrilláció során, a kamrákon végigfutó impulzusok szabálytalanok, ezért a kamrák összehúzódása sem megfelelő, az izom össze-vissza ráng, nem tudja kipumpálni a vért, a vérnyomás leesik, a szervek vérellátása nem megfelelő. Ennek következménye az eszméletvesztés, majd a keringés összeomlása. Az aneurizmák (döntően hasi, mellkasi vagy az artéria renáliszon elhelyezkedők) ruptúrájuk következtében kivérzéses sokkot okoznak. A tüdőembóliák a hirtelen jobb szívfél terhelés következtében okozhatnak azonnali szívmegeállást, illetve szintén vezethetnek halálos kimenetelű kamrai ritmuszavarokhoz. A reumatikus betegségek alacsony száma jól mutatja, hogy a reumás láz előfordulása, mely a billentyűk degenerációjához vezet, az antibiotikumok használata következtében jelentősen csökkent az utóbbi évtizedekben.

Az időjárás és klimatikus tényezők egyre nagyobb figyelmet kapnak a hirtelen szívhalál rizikófaktorainak vizsgálata során, mivel egyre több kutatás talál összefüggést a környezetmeteorológiai paraméterek változása és a szívhalál előfordulási gyakorisága között (Cagle A. és Hubbard R. 2005; Haines A. és mtsai. 2006). Észtország és Litvánia a Balti-tenger mellett helyezkedik el, ami magasabb szélességi fokot jelent Magyarországhoz képest. A klíma jellemzően óceáni, ami nagy mennyiségű csapadékkal és hűvösebb nyarakkal jellemezhető, míg Magyarország kontinentális éghajlatú, kevesebb esővel és magasabb átlaghőmérséklettel. A csökkenő hőmérséklet és a halálozás kapcsolatát már a huszadik század elején is megfigyelték (Vuori I. 1987; Davis RE. és mtsai. 2003; Kovats RS. és mtsai. 2004; Boyer L. és mtsai. 2005). Számos tanulmány igazolta, hogy a kardiovaszkuláris halálozás szezonális eloszlást mutat (Gyllerup S. és mtsai. 1993; Gyllerup S. 2000; Hajat S. és mtsai. 2007). Korábbi vizsgálatok azt is kimutatták, hogy összefüggés figyelhető meg a Budapest közigazgatási területén bekövetkező kardiovaszkuláris halálozás és a napi átlaghőmérséklet között (Törő K. és mtsai. 2010). A mi eredményeink is igazolták, a szezonális megoszlást, téli prevalenciával Tallinnban és tavaszi prevalenciával Vilniusban. Viszont a budapesti adatok vizsgálata alapján, bár nagyobb számban fordultak elő halálesetek a téli hónapokban, az évszakok között nem volt tendenciózus különbség. A két balti állam fővárosában tapasztalt szezonális megoszlás azt a feltevést erősíti, miszerint a szív és érrendszeri halálozás hátterében az időjárás tényezők mellett más környezeti faktorok, mint a földrajzi elhelyezkedés, vagy a tenger hatása is szerepet játszhatnak.

A vizsgálati mintánknak csak kis százalékát (No. 428; 5,04%) alkotta az akut miokardiális infarktus miatt bekövetkező halál, így az esetek havi eloszlása sem mutatott összefüggéseket. Viszont számos klinikai kutatás mutat összefüggését a kórházba kerülő szívinfarktusos betegek száma és az időjárás között (Spencer FA. és mtsai. 1998; Weerasinghe DP. és mtsai. 2002; Kloner RA. 2006). Jellemzően a téli hónapokban, illetve hideg idő hatásra emelkedett az előforduló esetek száma. Magyarországon vizsgált klinikai adatokból kimutatták, hogy a tavasszal bekövetkező markáns hőmérsékletemelkedés, valamint a téli hónapokban bekövetkező erőteljes hőmérséklet csökkenés szintén megnövelte az akut miokardiális infarktusok számát. Évente több mint 200 front halad át Magyarországot felett. A lakosság nagy része nem csak a hőmérséklet-ingadozásra mutat érzékenységet, hanem a frontáthaladások is befolyásoló hatással bírnak. A nagyszámú tavaszi hidegfront és őszi melegfront szintén hatással lehet az AMI incidenciájának növekedésére. A legkevesebb frontáthaladást augusztusban mutatták ki, amikor az infarktusos esetek száma a legalacsonyabb (Kriszbacher I. és mtsai. 2009).

Számos lehetséges mechanizmust feltételeznek, melyek növelhetik a hideg környezeti hőmérséklet hatására bekövetkező szívinfarktusok, illetve szív és érrendszeri eredetű halálozás valószínűségét. A hideg kiváltotta stressz a szimpatikus idegrendszer aktivációjához és vérnyomás emelkedéshez vezet, ezen kívül hideg indukálta szívnagyobbodás, megnövekedett vér viszkozitás, illetve emelkedett trombocitaszám is kialakulhat (Elwood PC. és mtsai. 1993; Sun Z. és mtsai. 2011; Goggins WB. és mtsai. 2013). Hideg hatására emelkedik a vérplazmában található renin aktivitása és az angiotenzin II képződés, ami azt mutatja, a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer aktiváltsága fokozódik a hideg miatt (Sun Z. 2006). A nitrogén-oxid, ami a szervezet egy igen fontos vazodilatátora, befolyásolja a vérnyomást és az endotél sejtek működését. Kutatások igazolták, hogy mind a plazmából, mind a vizeletből kimutatható nitrit-, és nitrát szintek, amik a szervezet NO termelésének kimutatására szolgálnak, lecsökkennek a hideg hatásnak kitett állatokban. A NO csökkent szintje is vérnyomás növekedéshez vezet (Sun Z. és mtsai. 2003). Az endotelinek az endotél sejtek által termelt, erős vazokonstriktor hatású fehérjék, melyek fontos szerepet töltenek be a kapilláris nyomás, a vérnyomás, a szívizom kontrakció, valamint a szervezet folyadékeloszlásának szabályozásában (Abassi ZA. és mtsai. 2001). Kimutatták, hogy szintjük krónikus hideg hatás következtében emelkedik, nem csak az érrendszerben, de a vese szövetében is, több irányból okozva így vérnyomás emelkedést. Hideg hatására nemcsak az egyik leghatékonyabb endogén vazokonstriktor, az endotheli-1 termelődése, de receptorainak

expressziója is megnövekedik (Chen GF. és Sun Z. 2006). Ezekkel párhuzamosan a szív oxigénellátását tovább rontják a koronáriák vazokonstriktóján kívül a jelen lévő ateroszklerotikus plakkok is (Reis és mtsai. 1998). A miokardiális hipoxia a megnövekedett utóterheléssel párosítva jelentősen megnöveli a halálos kimenetelű aritmiák, mint a kamrai aritmia előfordulási valószínűségét. Ezzel szemben a különböző hőtermelő folyamatok, mint például a didergés, melyek a testhőmérséklet fenntartásáért felelősek, igényelnék az erősebb perfúziót, az erőteljes szív pumpa funkciót és az emelkedett vérnyomást.

Érdekes megállapítás, hogy a hideg indukálta vérnyomás emelkedés és a hideg indukálta kardiális hipertrófia között nincs egyértelmű kapcsolat. Számos vizsgálat bizonyította, hogy azok a terápiás eljárások, melyek a hideg indukálta vérnyomás emelkedés esetében hatásosnak bizonyultak (adrenerg receptor blokkolók, RAS inhibitorok, stb.) nem befolyásolták a hideg indukálta hipertrófiát (Sun Z. és mtsai. 1997). A hideg indukálta szívmegnagyobbodás jobban magyarázható a mitogén jelátviteli útvonal aktivitásával, melynek fontos része a c-myc tiroid hormon által indukált jelpályája (La Cava és mtsai. 1994; Bello Roufai és mtsai. 2007). A fent ismertetett hatások a vérnyomás emelése, illetve a szív megterhelése révén vezethetnek halálos aritmiákhoz. A hideg egy másik igen jelentős hatása a hemosztázis befolyásolása lehet. A fibrinogén plazma szintjét magasabbnak mérték a hideg hónapokban, mint melegben, valamint az alfa 2 makroglobulin, ami egy fibrinolízist gátló fehérje szintje hideg hatására szintén emelkedik. A vérlemezkék száma is emelkedést mutatott, ráadásul az adenozin-difoszfáttal szembeni érzékenységük, mely aktiválódásukhoz szükséges, szintén fokozódott (Elwood PC. és mtsai. 1993). A koaguláció fokozódása növelheti a trombózisok, illetve koszorús erek vérrögös elzáródásának valószínűségét.

Eredményeinkből megállapítottuk, hogy korreláció figyelhető meg a téli periódusban előforduló halálesetek és az idős életkor között. A hideg környezeti hőmérséklet komoly rizikó faktor lehet a hatvan év fölötti emberek számára. Más vizsgálatok is hasonló eredménnyel zárultak, miszerint az idősebbek érzékenyebbek a hidegre (Xuan le TT. és mtsai. 2014). Ennek magyarázatára szolgál, hogy idős korban többféle betegség együttes előfordulása esetén, mely több szervrendszer károsodott működésével jár, a homeosztázis fenntartása a változó környezeti paraméterekkel szemben már nem mindig megfelelő. Régóta fennálló hipoxiás szívelégtelenség esetén kisebb külső inger is elég lehet ahhoz, hogy felboruljon a keringés. Az környező országokból rendelkezésre álló adatok feldolgozása alapján megállapították, hogy azokban az országokban, ahol a legrosszabb a házak

hőmegtartó képessége, (Portugália, Görögország, Anglia) a legmagasabb a téli halálozás aránya. Ebből következik, hogy a lakások szigetelésének és fűtésének fejlesztése nagyban hozzájárulhatna a halálesetek csökkentéséhez (Healy JD. 2003). Eredményeinkkel ellentétesen több kutatócsoport azt találta, a meleg időjárás is növeli a halálozások számát (Hajat S. és mtsai. 2005; Ishigami A. és mtsai. 2008; Almeida SP. és mtsai. 2010). Szintén az idősebb populációt találték érzékenyebbnek, viszont a szív- és érrendszeri betegségek mellett a légzőszervi eredetű halálesetek számának emelkedését is kiemelték. Az idős korosztály sérülékenységét a meleg ártalmakkal szemben, a hideg hatáshoz hasonlóan, a nehezen fenntartható homeosztázis irreverzibilis felborulása magyarázza.

Vizsgált eseteink döntő többségében a véralkohol vizsgálat negatív eredményű volt, az alkohol károsító hatásait azonban nem lehet figyelmen kívül hagyni. Habár pontos adatokkal nem rendelkezünk a vizsgált országok alkohol fogyasztási szokásairól, kijelenthető, hogy az alkoholizmus világszerte komoly problémát jelent. Bár elsősorban májkárosító hatása emelendő ki, a krónikus alkohol fogyasztás a szív és érrendszeri betegségek morbiditása és mortalitása szempontjából is rizikó faktornak tekinthető. Egereken és emberi szöveteken végzett vizsgálatok is igazolták az alkohol direkt toxikus hatását a miokardiumra, melyben ultrastrukturális károsodásokat okoz (George A. és Figueredo VM. 2011). Adatok igazolják, hogy a hosszú távú alkoholfogyasztás növeli a szervezetet érő oxidatív stresszt, valamint fokozza a gyulladásos citokinek és adhéziós molekulák termelését, melyek fokozzák az ateroszklerotikus plakkok növekedését (Carnevale R. és Nocella C. 2012).

4. Halálos kimenetelű tüdőembóliás esetek epidemiológiai és patológiai sajátosságainak vizsgálata és kapcsolata meteorológiai rizikótényezőkkel

4.1 Bevezetés

A tüdőembólia világszerte jelentős népegészségügyi problémának számít, elég magas halálozási aránnyal, mivel a betegek mintegy 25%-ánál fatális kimenetelű, valamint gyakran hirtelen halál a betegség első megnyilvánulási formája (Stein PD. és mtsai. 2005; Lucena J. és mtsai. 2009). A nemzeti statisztikai adatbázis alapján, Magyarországon évente átlagosan mintegy 130 000 halálesetet regisztrálnak, melyből a halálos kimenetelű tromboembóliás kórképek évente csaknem 1 000-1 500 esetet tettek ki az elmúlt évtizedekben (World Health Organization Regional Office for Europe, European detailed mortality database). A vénás tromboembóliás betegségek közé a mélyvénás trombózis és a tüdőembólia tartoznak, utóbbi gyakorlatilag a mélyvénás trombózis következményének tekinthető. A jelenleg használatban lévő irányelvek szerint, a vénás tromboembólia különböző állandó, veleszületett és átmeneti, környezeti faktorok együttes következménye (Konstantinides SV. és mtsai. 2014). A vénás tromboembólia lehet járulékos, szekunder, trombogén rizikófaktorok megléte esetén, mint amilyenek a tüdőembóliát megelőző hat héttől három hónapig terjedő időszakban előforduló műtétek, egyéb sérülések, immobilizáció, terhesség, fogamzásgátló szedése, hormonpótló terápia, illetve malignus betegségek, vagy lehet idiopátiás a felsoroltak hiányában (Bartholomew JR. és mtsai. 2011; Dentali F. és mtsai. 2011; Kearon C. és Akl EA. 2014). A tromboembóliás kórképek a baleseti sérülések vagy sebészi beavatkozások súlyos szövődményeként is szerepelnek. A vénás tromboembólia gyakran megnehezíti a sérültek gyógyulását és növeli a mortalitásukat (Orlik J. és McVey J. 2011). Számos tanulmány készült a tüdőembólia epidemiológiai és patológiai jellemzőinek vizsgálatáról (Stein PD. és mtsai. 2005; Dentali F. és mtsai. 2009).

Az egész világot érintő klímaváltozás felveti a kérdést, hogy a különböző meteorológiai paraméterek, szerepelhetnek-e mint egyes betegségek rizikófaktorai, például befolyásolhatják-e tromboembólia kialakulását vagy sem. A különböző éghajlati és szezonális tényezők komplex biológiai hatással lehetnek az emberi szervezetre (Braga ALF. és mtsai 2002; Cagle A. és Hubbard R. 2005; Gyllerup S. 2000) és egyre több kutatás készül az

összefüggések feltárására (McMichael A. és mtsai. 2006). A szakirodalomban található eredmények azt sugallják, az időjárási változások szerepet játszhatnak a vénás tromboembóliás betegségek (Stein PD. és mtsai 2004; Boulay F. és mtsai 2001), így a tüdőembólia előfordulásában is (Öztuna F. és mtsai. 2008; Gallerani M. és mtsai. 2007). Számos tanulmányban kimutatták, hogy a tromboembóliás kórképek és a tüdőembólia előfordulása havi, illetve szezonális ingadozást mutatnak, valamint, hogy az emberek napi, illetve éves ritmusával is összefüggésben állnak (Boulay F. és mtsai 2001; Dentali F. és mtsai. 2011; Gallerani M. és mtsai. 2004; Kosačka U. és mtsai. 2015). A legtöbb epidemiológiai vizsgálat, mely tromboembóliás kórképekről készült, az esetek szezonális eloszlását hangsúlyozta (Staskiewicz G. és mtsai. 2011; Manfredini et al., 2009; Öztuna et al. 2008). Más eredmények viszont azt is kimutatták, hogy más meteorológiai és környezeti tényezők, mint például a páratartalom (Öztuna F. és mtsai. 2008; Staskiewicz G. és mtsai. 2010), illetve a levegő minősége és a levegőszennyezés (Clauss R. és mtsai. 2005) is hatással lehetnek a kórkép előfordulására

4.2 Célkitűzések

Tanulmányunkban boncolások során vizsgált, tüdőembólia következtében elhunyt eseteket dolgoztuk fel. Célunk volt az áttekintett esetek epidemiológiai és patológiai sajátosságainak összefoglalása, valamint lehetséges meteorológiai kockázati tényezők feltárása, a tüdőembólia mortalitásának becslése a meteorológiai paraméterek függvényében, valamint hogy elkészítsük a vizsgált halálos kimenetelű tüdőembóliák leíró időbeli elemzését.

4.3 Anyag és módszerek

4.3.1 Mortalitási adatok

A vizsgálati csoportba Budapest közigazgatási területéről származó tüdőembóliában elhunyt esetek kerültek. A Semmelweis Egyetem Igazságügyi és Biztosítás-orvostani Intézetének adatbázisa alapján 2001. január 1. és 2010. december 31 között 23 892 eset került boncolásra az intézetben. Ezen esetek közül 467 (1,95%) alkalommal állapítottak meg halálokként tüdőembóliát. Az összegyűjtött esetekben hirtelen, vagy váratlan halál következett be, akár kórházi körülmények között is, ami a boncolást indokoltá tette.

A tüdőembólia diagnózisa a patomorfológiai vizsgálat során találtak alapján került megállapításra. Ilyen elváltozások voltak a fő pulmonális artériákba, vagy kisebb ágakba belógó, azokat elzáró trombus, illetve főleg az alsó végtagok mélyvénás rendszerében, vagy a kismedencei plexusban keletkezett vérrögök. Az embolizálódott területek szövettani vizsgálata is megtörtént. Minden olyan esetben, mikor hosszú csontok törését, vagy lágyrészek nagy erejű tompa erőbehatására utaló nyomokat találtak a boncolásnál, a szövettani értékelés során a zsírembólia előfordulásának vizsgálata is megtörtént (Sudan III). Azok az esetek, melyekben zsírembólia került megállapításra a vizsgálatból kizárásra kerültek. A makroszkópos és a szövettani eredmények alapján a post mortem elváltozások jól elkülöníthetőek, így kizárhatóak voltak.

Az adatbázisból kiválasztott tüdőembóliás eseteknek átnéztük a boncolási jegyzőkönyvét, melyből kigyűjtöttük az életkort, a nemet, a halál módját, a halál okát, a halál helyszínét, a klinikai anamnézis és korábbi betegségek adatait, azokban az esetekben, ahol ez elérhető volt, a baleseti sérüléseket, túlélési időt, immobilizációt, műtéteket, valamint az embólia forrását és az embolizáció súlyosságát. Ahol lehetett, kigyűjtöttük a következő post mortem adatokat is: helyszíni szemle adatai, makroszkópos és szövettani leletek, post mortem véralkohol tesztek és toxikológiai eredmények. A halál módja szerint négy csoportot különböztetünk meg, amik a természetes halál, a baleset, az öngyilkosság, és a gyilkosság.

Vizsgálati anyagunkat a halál módja szerint két csoportra osztottuk. A természetes halál csoportba kerültek azok az esetek, ahol a halált semmilyen erőszakos cselekmény nem előzte meg, a rendkívüli halál kizárható volt. Az erőszakos halál csoportba soroltuk azokat az eseteket, amikor baleset, öngyilkossági vagy gyilkossági kísérlet vezetett sérüléshez, majd ezután alakult ki a halálhoz vezető tüdőembólia. Az anamnesztikus adatok alapján külön választottuk a jól ismert kockázati tényezőkkel rendelkező eseteket, melyeket szekunder tüdőembóliás eseteknek soroltunk be, az idiopátiás tüdőembóliás esetektől, melyeknél az ismert kockázati tényezők hiányoztak az anamnézisből. A Betegségek Nemzetközi Osztályozásának tizedik változatát (BNO10) használtuk a halál okának besorolására. Mivel a vizsgálat során retrospektív post mortem adatgyűjtés történt, a tanulmányhoz külön etikai jóváhagyás nem volt szükséges.

4.3.2 Meteorológiai adatok

A pontos meteorológiai adatokat az E-OBS adatbázis európai mérési pontjai alapján határoztuk meg (Haylock MR. és mtsai. 2008; van den Besselaar EJM. És mtsai. 2011). A Budapestre és annak közigazgatási területére vonatkozó meteorológiai adatokat dolgoztuk fel. A következő paramétereket használtuk vizsgálatainkban: napi maximum, minimum és átlag hőmérséklet, a tüdőembólia miatt bekövetkező haláleset napja és az azt megelőző nap közötti hőmérséklet különbsége, napi atmoszférikus nyomás, valamint a tüdőembólia miatt bekövetkező haláleset napja és az azt megelőző nap közötti atmoszférikus nyomás különbsége. A hőmérséklet a talajtól két méterre mért levegő hőmérséklete, melyet Celsius fokban mérünk. A minimum hőmérséklet egy adott napon 18UTC (egyezményes koordinált világidő) és 06UTC között mért legalacsonyabb hőmérséklet, a maximum hőmérséklet pedig egy adott napon 06UTC és 18UTC között mért legmagasabb hőmérséklet. A napi középhőmérséklet a meghatározott időpontokban (általában 6, 12, 18 és 24 órakor) mért hőmérsékleti adatok számtani középértéke. A légköri nyomás, másképp légnyomás a gravitáció következménye, melyet az adott terület fölötti légoszlopban az egymás fölötti gázmolekulák súlya okoz. Ahogy a tengerszint feletti magasság nő, egyre kevesebb a levegőmolekula, így a magassággal arányosan a légnyomás is csökken. A légnyomás napi ingadozást mutat egy területen belül is, ez a hatás a trópusi zónákban a legkifejezettebb, míg a sarkkörü területeken közel nulla.

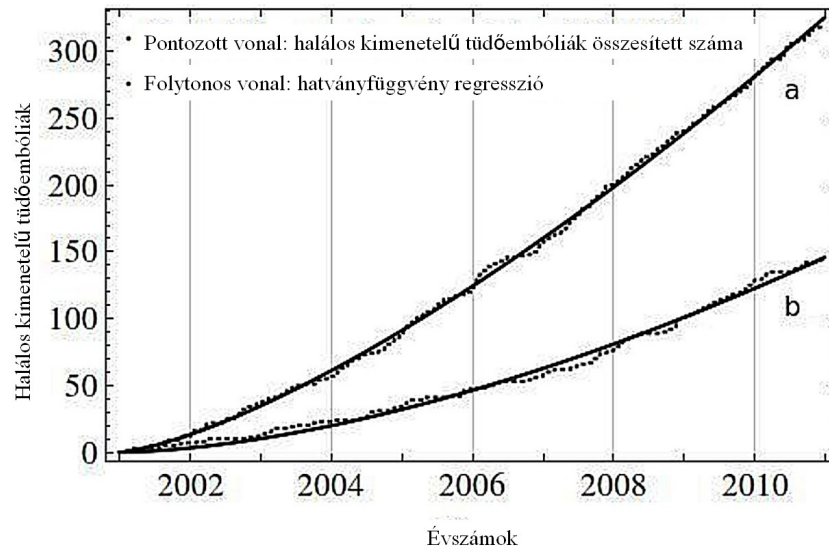
4.3.3 Statisztikai adatok

Az adatok statisztikai analízisét két fázisra lehet bontani, melyek egymást kiegészítik.

Az első fázisban Bayes becslés segítségével meghatároztuk annak a valószínűségét, hogy egy adott napon tüdőembóliás halálozást regisztrálnak, feltéve, az időjárási paraméterek rögzített értékeit. A Bayes becslés minimalizálja a négyzetes rizikót. Az időjárási adatainkról feltesszük, hogy abszolút folytonos eloszlásúak. A vizsgálat kezdetétől fogva a regisztrált halálesetek számát Cox-folyamattal modelleztük. A Cox-folyamat egy általánosított Poisson pontfolyamat, melyben az intenzitást egy másik sztohasztikus folyamat (esetünkben az időjárás) szabályozza. David Cox, angol statisztikus vezette be 1955-ben, diszkrét idejű kockázati folyamatok modellezésére (Cox DR. 1955). A Cox-folyamat lehetséges orvosi alkalmazására találunk példát a szakirodalomban (Krumin M. és Shoham S. 2009).

Az első fázisban Bayes becsléssel kiszámított valószínűségeket felhasználva kiszámoltuk a Cox-folyamat intenzitási paramétereit a meteorológiai adatok függvényében. A Cox-folyamat modell lehetővé teszi, hogy számszerűsítsük a regisztrált tüdőembóliás halálos esetek várható számát egy nap alatt az időjárási tényezők tetszőleges értékei mellett. A várható értékek 300 napra extrapolált értékét vezettük be összehasonlítás céljából.

Azt találtuk, hogy 10 évre visszamenőleg a modellünk az embóliás halálos esetek szezonális ingadozásait jól leírja, de a globális trendekre nem alkalmazható, mivel lehetnek olyan ismeretlen hatások, melyeket nem vettünk figyelembe a modell kialakításánál. Ennek vizsgálatára hatványfüggvény regressziót hajtottunk végre (6. Ábra). Azért esett a választásunk a hatványtörvényre, mert a hatványtörvény viselkedés általában sztochasztikus folyamatok rejtett hierarchiájára utal.

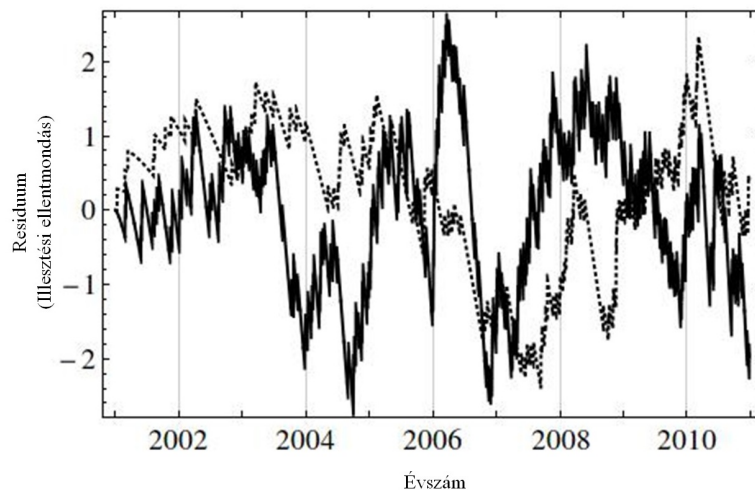


6. Ábra Hatványtörvény viselkedés figyelhető meg a halálos kimenetelű tüdőembóliás esetek kumulatív számában. Az "a" görbe: természetes halál; "b" görbe: erőszakos halál

A hatványtörvényt követő mennyiségeket log-log diagramon ábrázolva egyenest kapunk, ezt a hatványtörvény aláírásának is szokták nevezni. Esetünkben a log-log transzformációt követően lineáris regressziót hajtottunk végre és azt tapasztaltuk, hogy a hatványtörvény modell paramétereit 0,9999%-os konfidenciaszinten az alábbi szűk intervallumokba estek (Tábla 7.).

	Természetes halál			Erőszakos halál		
	Becsült érték	Standard hiba	Konfidencia intervallum	Becsült érték	Standard hiba	Konfidencia intervallum
α	1.38969	0.001012	(1.3857 ; 1.3936)	1.65440	0.00353	(1.641 ; 1.668)
β	0.00364 759	$2.93 \cdot 10^{-5}$	(0.003533 ; 0.003762)	0.0001864 13	$5.24 \cdot 10^{-6}$	(0.000166 ; 0.000207)

Tábla 7. Becsült paraméterek és konfidencia intervallumok

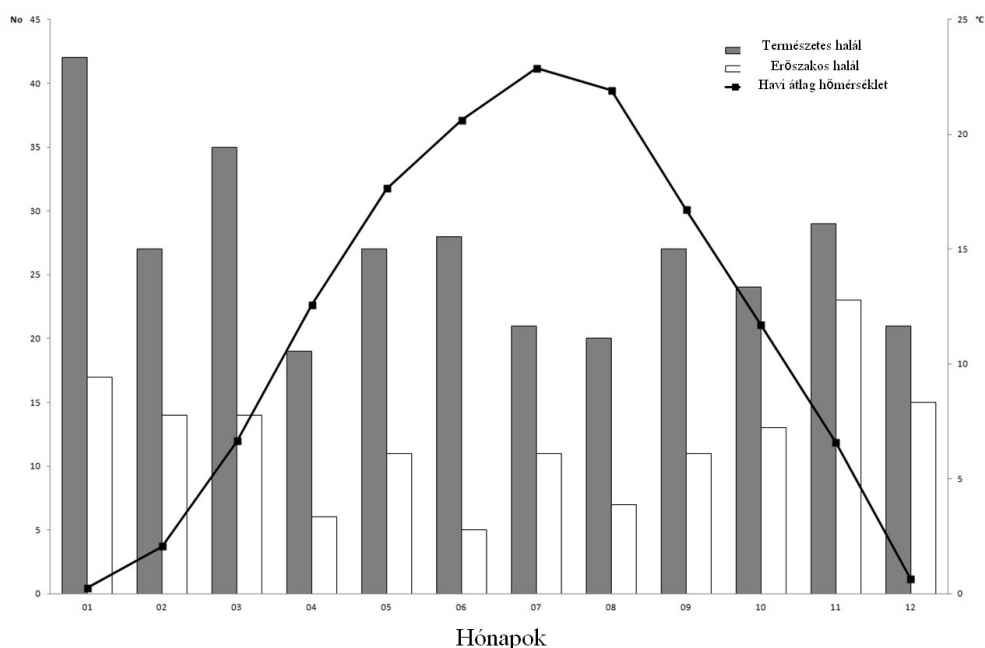


7. Ábra Látható az illesztési residuumoknál (várt és valós érték közötti különbség), hogy nincs tendenciális eltérés. (Folyamatos vonal: természetes halál, pontozott vonal: erőszakos halál)

A matematikai modellt kibővítettük, amely most már a globális trendeket is helyesen írja le. A számításokat a Wolfram® Mathematica 9.0.1.0 program segítségével végeztük.

4.4 Eredmények

Összesen 467 (211 férfi, 256 nő) halálhoz vezető tüdőembóliás esetet dolgoztunk fel a vizsgálati periódusból. Habár az esetek évszakonkénti előfordulását nem vizsgáltuk statisztikai módszerekkel, a 8. Ábrán bemutatjuk a tüdőembólia előfordulásának hónapokénti megoszlását.



8. Ábra Halálos kimenetelű tüdőembóliás esetek havi megoszlása

A vénás tromboembólia következtében kialakuló tüdőembólia vezetett halálhoz az intézetben vizsgált természetes eredetű halálesetek 2,51%-ában (320 eset 12 749-ből), baleset után 2,18%-ban (136/6 231), 0,22%-ban öngyilkossági kísérletet követően (10/4 453) és 0,21%-ban gyilkossági kísérletet követően (1/459). Összehasonlítottuk a tüdőembóliák patomorfológiai sajátosságait és az előforduló rizikófaktorokat a természetes és az erőszakos halál csoportokban (Tábla 8.). A legtöbb esetben az embólia forrása fellelhető volt, a leggyakrabban az alsó végtagok mélyvénás rendszerében (276 eset) és a kismedencei plexusban (34 eset). 151 esetben az embólia forrását nem találták meg, ilyenkor feltételezhetően a kialakult trombus egésze leszakadt és került a tüdő ereibe. Az átlagéletkor az erőszakos halál csoportban valamivel magasabb volt (74 év), mint a természetes halál csoportban (68 év). A természetes hirtelen, illetve váratlan halálesetek legtöbb esetben otthon történtek (182 eset), a második leggyakoribb hely a mentő autó (52 eset) volt, majd ezt követte a kórház (46 eset) és a közterület (39 eset), a munkahely csak egy esetben szerepelt a halál helyeként. Az erőszakos halál csoportból mindenki kórházban halt meg, és mint az várható volt az immobilizáció, műtétek, antitrombotikus profilaxis előfordulása sokkal gyakoribb volt ebben a csoportban.

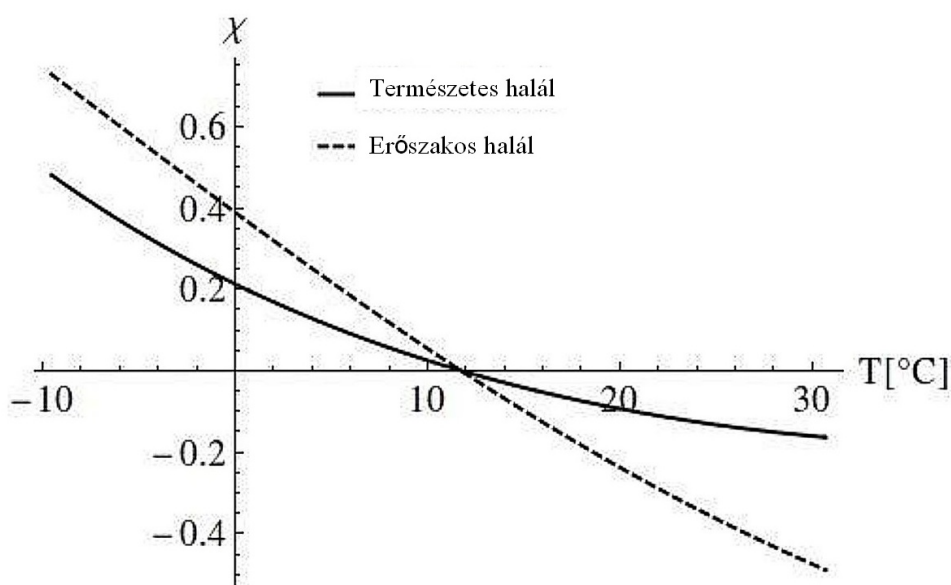
	Természetes halál (No)	Erőszakos halál (No)
Teljes esetszám	320	147
Nemek (fő/nő)	143/177	68/79
Átlag életkor	68±32	74±30
65 év feletti	199	115
Embólia forrás		
Alsó végtag	181	95
Kismedencei vénás plexus	28	6
Jobb pitvar	1	2
Felső végtag	1	1
Véna cava inferior	0	1
Ismeretlen	109	42
Súlyosság		
Egy oldali embolizáció	69	37
Két oldali embolizáció	241	120
Tüdő infarktus	13	5
Pulmonalis hipertenzió	90	46
Alkoholizmus		
Igazolt	9	11
Zsírmáj	87	36
Máj cirrhózis	9	7
Elhízás	96	35
Malignus betegség	34	15
Immobilizáció	65	127
Műtét	8	75
Antitrombotikus profilaxis	4	39

Tábla 8. A természetes és erőszakos tüdőembóliás halálesetek epidemiológiai tényezőinek, patomorfológiai jellemzőinek és anamnesztikus adatainak összehasonlítása

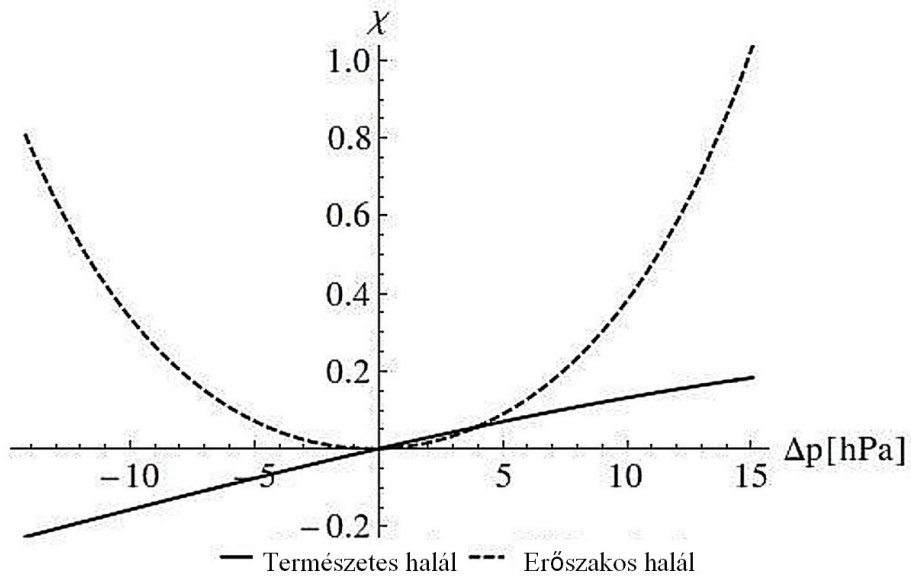
Nem találtunk jelentős eltérést a két csoport között sem az embólia helyét és súlyosságát illetően, sem az elhízás, vagy a malignus betegségek előfordulása tekintetében. Vizsgálati anyagunkban az erőszakos halál csoportban előforduló traumák következtében több hosszú, csöves csontsérülés is előfordult (81 eset a 147-ből alsó végtagi, 21 eset a 147-ből felső végtagi), ennek ellenére ezekben az esetekben a zsírembólia vizsgálata negatív eredményű volt. Ahogy korábban leírásra került, azok az esetek, melyekben zsírembolizáció történt, kizárásra kerültek. Az erőszakos halál csoportban 7 (4,76%) beteg hunyt el a traumát követő első 24 órában, 25 (17,01%) beteg túlélése egy és hét nap közé esett, 82 (55,78%) esetben a halál a sérülést követő első hét után, de még egy hónapon belül következett be, 33 (22,45%) esetben fordult elő egy hónapnál hosszabb túlélés után a tüdőembólia. A vizsgálat

során 228 idiopátiás tüdőembóliás eset fordult elő, 239 esetben a tüdőembólia másodlagosan, valamely rizikófaktor megléte mellett következett be. Az erőszakos halál csoportban az ágyhoz kötöttség és a sebészi beavatkozás együttes előfordulása miatt legtöbbször kombinált etiológiájú tüdőembólia volt megfigyelhető (131 eset).

A vizsgálati periódus során a havi átlaghőmérséklet $0,2^{\circ}\text{C}$ és $22,9^{\circ}\text{C}$ közé esett. Szezonális eloszlást figyeltünk meg, a tüdőembóliák alacsonyabb számban fordultak elő a nyári időszakban, mint a többi évszakban. A halálos kimenetelű tüdőembóliák feltételes valószínűségének relatív növekedése az átlagos napi középhőmérséklet függvényében a 9. Ábrán látható. Megfigyelhető, hogy egy 5°C -os csökkenés a napi átlaghőmérsékletben a természetes halál csoportban nagyjából 10%-kal, az erőszakos halál csoportban pedig körülbelül 20%-kal növeli a tüdőembóliás halálozás valószínűségét ($p=0,95$). Vizsgáltuk a napi átlagos középnyomást és a nyomás változását a tüdőembólia bekövetkezésének napja és az azt megelőző nap között. A halálos kimenetelű tüdőembóliák feltételes valószínűségének relatív növekedése az átlagos napi középnyomás függvényében a 10. Ábrán látható. Ez alapján elmondható, hogy a légnyomásváltozásnak gyenge hatása van a tüdőembólia bekövetkezésére ($p=0,34$), habár azt találtuk, hogy a természetes halál csoportban a légnyomás növekedése emelte a tüdőembólia valószínűségét.

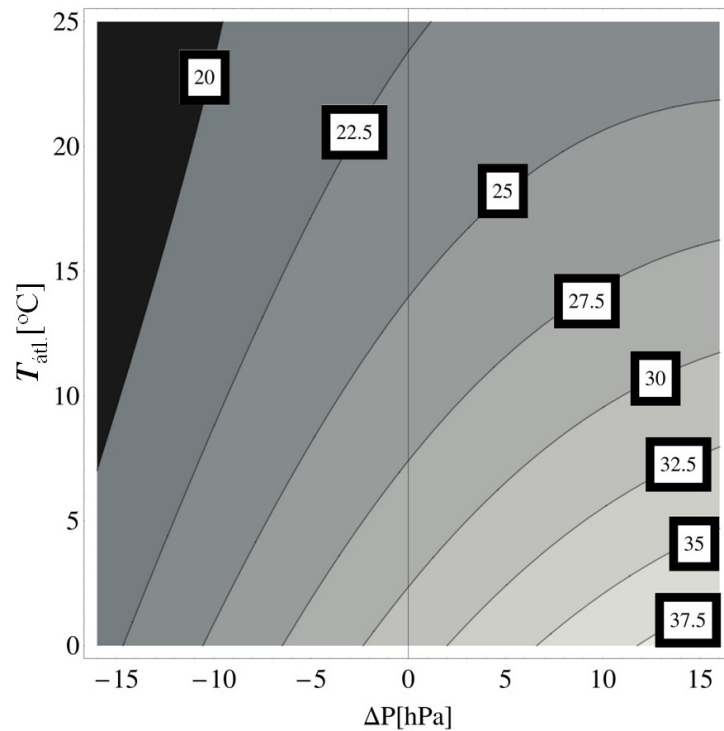


9. Ábra A halálos kimenetelű tüdőembóliák feltételes valószínűségének relatív növekedése az átlagos napi középhőmérséklet függvényében.



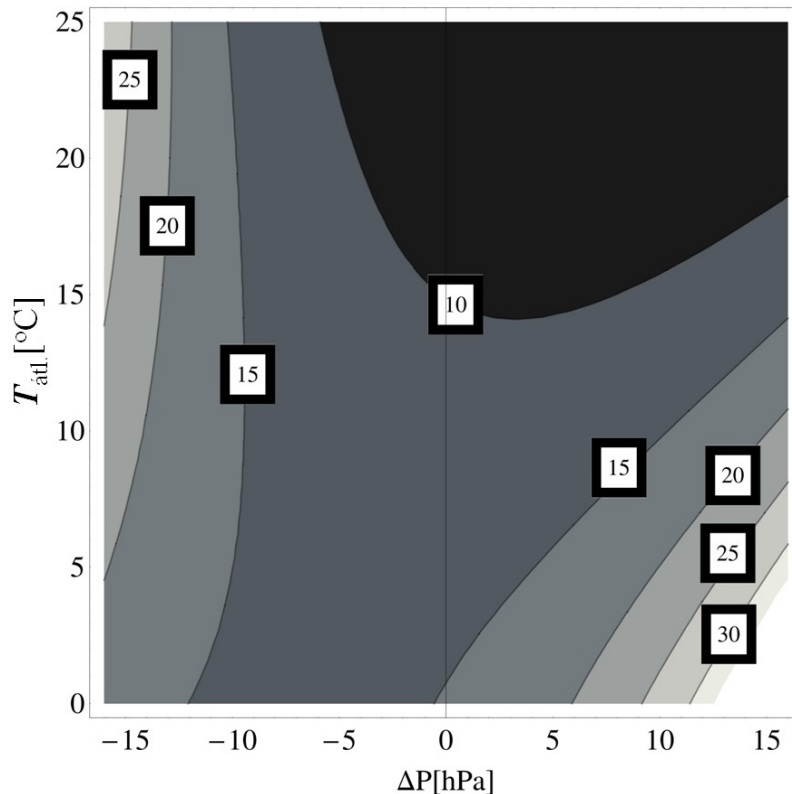
10. Ábra A halálos kimenetelű tüdőembóliák feltételes valószínűségének relatív növekedése az átlagos napi középnyomás függvényében

A természetes és az erőszakos halál csoportban előforduló halálos kimenetelű tüdőembóliák száma 300 napra extrapolálva látható a 11. és 12. Ábrán.



11. Ábra A természetes halál csoportban előforduló halálos kimenetelű tüdőembóliák száma 300 napra extrapolálva.

Az eredmények azt mutatják, az alacsonyabb napi átlaghőmérséklet esetén több halálos kimenetelű tüdőembólia fordulhat elő. Ezen kívül, a természetes eredetű, halálos kimenetelű tüdőembóliák száma nagyobb, mikor egyik napról a másikra légnyomás emelkedés figyelhető meg, mint amikor légnyomás csökkenés. Az erőszakos halálhoz társult tüdőembóliák előfordulása esetén a légnyomás hatása nem olyan egyértelmű befolyásoló tényező.



12. Ábra Az erőszakos halál csoportban előforduló halálos kimenetelű tüdőembóliák száma 300 napra extrapolálva

4.5 Megbeszélés

Kutatásunk során a Semmelweis Egyetem Igazságügyi és Biztosítás-orvostani Intézetében 2001 és 2010 között vizsgált hirtelen, illetve váratlan halálesetek közül dolgoztuk fel azokat, melyeknél a halál oka tüdőembólia volt. Kigyűjtöttük az esetek epidemiológiai és patomorfológiai sajátosságait, valamint vizsgáltuk a halál napja és az azt megelőző napok meteorológiai paramétereit is. A magyar jogszabályok kimondják, hogy a természetes eredetű hirtelen, illetve váratlan haláleseteknél és azokban az esetekben, amikor fennáll a rendkívüli halál lehetősége, törvényszéki boncolás javasolt. A részletes boncolás a hirtelen, illetve

váratlan halálesetekben elengedhetetlenek a halál pontos okának megállapításához, különösen a tünetmentes, vagy tünetszegény betegségek esetében (Gong DY. és mtsai. 2013; Lin P. és Gill JR. 2009; Rosenfeld HE. és mtsai. 2012). Hirtelen, illetve váratlan haláleseteknél, akár traumát követően is, a post mortem orvos szakértői vizsgálatok gyakran tüdőembóliát tárnak föl, mint a halál okát.

A tüdőembólia egy akut, érelzáródással járó, tromboembóliás betegség. A trombus általában az alsó végtagok mélyvénás rendszerében, ritkábban a kismedencei plexusban, a vese vénában, a felső végtag vénáiban vagy a jobb szív üregeiben alakul ki. Az alsó végtagi mélyvénák elzáródásának jele lehet a láb fájdalma, ödémája, pírja, meleg tapintata és a felszínes vénák tágulata. A vérrög további sorsa lehet a fibrinolízis, mely során akár teljesen is feloldódhat, terjedhet felfelé az érben, a növekvő trombusból embóliák szakadhatnak le, vagy szervülhet, krónikus vénás elégtelenséget okozva. Tüdőembólia során a tüdő artériáinak vérrögös elzáródása következik be, az elzáródás következtében az artériás nyomás megemelkedik, fokozódik az érben a vazospasmus, az elzáródás mögötti terület pedig iszkémiássá válik, az alveolusok összeesnek. A betegség kimenetele függ az elzáródás nagyságától, valamint az érintett személy kardiorespiratórikus állapotától.

Kisebb elzáródások esetén, megfelelő bronchiális keringés és ventiláció mellett a kórkép akár néma is maradhat. A nagyobb kaliberű tüdő artériák elzáródása során a megnövekedett pulmonális nyomás mellett a perctérfogat lecsökken, a jobb szívfél terhelése fokozódik, ami akár akut jobb szívfél elégtelenséghez is vezethet. Amennyiben a trombus a tüdőartériák fő ágáiban, esetleg a bifurkációban akad el (lovagló embólia) a hirtelen kialakuló nagymértékű hipoxia és jobb szívfél terhelés hirtelen halált okozhat. Mikor a tüdő keringés csaknem 60%-a elzáródik, akár egy nagy, akár sok kicsi embólus miatt, még az előtt vezethet halálhoz, mielőtt a mellkasi tünetek (fájdalom, nehézlégzés, stb.) megjelennének. Iszkémiás nekrosis általában már meglévő keringési-, vagy tüdőbetegségek talaján alakul ki, mikor a bronchiális keringés gyengült, vagy az érintett terület hipoventillált. A tüdőinfarktus jellegzetesen ék alakú, csúcsa a hilus felé, talpa a pleurális felszín felé helyezkedik el, az infarktus feletti pleurán fibrines gyulladás alakul ki. Ha tüdő-, vagy szívbetegségek nem állnak főt a tüdő parenchima életképessége megmarad ugyan, de az endotél sejtek károsodása miatt vérzések alakulhatnak ki.

Vizsgálati anyagunkból 228 esetet tekintettünk idiopátiásnak, mivel a fellelhető anamnézisben egy ismert rizikófaktor sem szerepelt. Másrészről, azokban az esetekben, ahol

találtunk rizikófaktort az előzményi adatok között, általában több fordult elő egyszerre. Ez különösen az erőszakos halál csoportra igaz, ahol a sérülés, ágyhoz kötöttség és műtét szinte mindig együtt szerepelt. A két csoportban az elhízás volt a leggyakrabban előforduló rizikótényező, ezen kívül az erőszakos halál csoportban a sérülések és az immobilizáció tovább növelték a vénás tromboembólia kialakulási valószínűségét. Megerősítettük azokat az eredményeket, melyek szerint a tüdőembóliák nagy része az alsó végtag mélyvénáinak, vagy a kismedencei plexusnak a vérrögösödéseiből származnak (Lucena J. és mtsai. 2009; Meral M. és mtsai. 2005; Dentali F. és mtsai. 2011). Az eseteink 59,1%-ában az embólia forrás az alsó végtagok mélyvénás rendszerében, leggyakrabban az iliofemorális vénákban volt feltárható, ami a klinikai adatok szerint a legrosszabb prognózisú mélyvénás trombózis típus (Jenkins JS. és Michael P. 2014). Ezzel ellentétben 32,3%-ban az embóliaforrást nem találták meg, ilyenkor a trombus mélyvénából való teljes leszakadását és tüdőbe kerülését feltételeztük.

A tüdőartériák embóliás elzáródása többféle pathofiziológiai válaszreakciót vált ki. Az artériák elzáródása következtében a jobb szívfél nyomásterhelése fokozódik, a szívmok megfeszülnek, nő a kamra falában a nyomás, nő a szívfrekvencia, a koronáriák perfúziója pedig csökken. A jobb kamrai diszfunkció fokozódásának mértéke korrelációt mutat az állapot mortalitásával (Bilora F. és mtsai. 2001). A tüdő mikroembolizációja egy ritkán diagnosztizált kórkép, melyről egy biomechanikai kutatás kimutatta, a proximális arteriolák elzáródása, kisebb átmérőjük ellenére nagyobb mértékben fokozza a tüdő vaszkuláris rezisztenciáját, mint a nagyobb, centrálisabb arteriolák elzáródásai (Clark AR. és mtsai. 2011). A vénás tromboembólia gyakori komplikációnak számít a sérülés után lábadozó betegek körében és jelentősen befolyásolja a trauma miatti halálozást (Menaker J. és mtsai. 2009). Annak ellenére, hogy a tüdőembólia kialakulása a baleseti sérüléseket követő ötödik és hetedik nap között történik általában, Menaker és munkatársai (Menaker J. és mtsai. 2009) azt állapították meg az általuk vizsgált traumás betegpopulációban, hogy a tüdőembóliát a betegek 37%-ánál az első négy nap valamelyikén diagnosztizálták. Öztuna és munkatársai (Öztuna F. és mtsai. 2008) jelentős különbséget találtak a tüdőembólia tüneteinek megjelenési ideje és a diagnózis felállításának ideje között. A kettő között eltelt idő 5.5 ± 10.6 nap volt a sebészeti eseteknél és 10.9 ± 12.6 nap a nem sebészeti eseteknél. A mi vizsgálati anyagunkban a traumás betegek 17,7% halt meg a sérülést követő az első 7 napon belül, 82,3%-nál a tüdőembólia több mint egy hetes túlélést követően alakult ki. A traumás, ágyhoz kötött betegek esetében a vénás tromboembóliás kórképek megelőzésének és kezelésének

szempontjából elsődleges a megfelelő tromboprofilaxis biztosítása a sérülést követően a lehető legrövidebb időn belül. Feldolgozott eseteink 82%-ában alkalmaztak tromboprofilaxist a sérülést követően, ennek ellenére bekövetkezett a halálhoz vezető tüdőembólia. Egyes esetekben a mélyvénás trombózist bár diagnosztizálták és a betegek az anamnesztikus adatok alapján ennek megfelelő kezelésben részesültek, a fatális kimenetelt mégsem sikerült kivédeni.

Vizsgálati periódusunkban a havi átlaghőmérséklet $0,2^{\circ}\text{C}$ és $22,9^{\circ}\text{C}$ közé esett. A Bayes-tételt alkalmazva a statisztikai és valószínűség számításokban, azt az eredményt kaptuk, hogy a hideg hőmérséklet növeli a halálos kimenetelű tüdőembólia kialakulási esélyét. Emellett a növekvő légnyomás is a tüdőembóliás halálozás valószínűségének emelkedését eredményezi. A légnyomás változás hatása sokkal kevésbé volt kifejezett az erőszakos halál csoportban, mint a természetes eredetű halálozások között. Eredményeink alapján arra a következtetésre jutottunk, hogy a napi átlaghőmérséklet gyors csökkenése és a növekvő légnyomás a tüdőembóliás halálozás szempontjából rizikó faktoroknak tekinthetők. Megállapítottuk, hogy a regisztrált fatális tüdőembóliás esetek hatványfüggvény-viselkedést mutatnak az idő függvényében, mindkét csoportban egyaránt. A szakirodalom metaanalízise azt mutatja, a tromboembóliás kórképek gyakoribb előfordulása figyelhető meg télen, különösen januárban (Dentali F. és mtsai. 2011). Öztuna és munkatársai (Öztuna F. és mtsai. 2008) rámutattak arra, hogy a hűvösebb külső környezeti hőmérséklet növeli a vér viszkozitását (nő a trombocita szám és a C reaktív protein szintje), ezáltal a mélyvénás trombozisz és a tüdőembólia kockázatát. Az fibrinogén szintje nagy szezonális ingadozást mutat, a hidegebb hónapokban való jelentős növekedéssel, aminek hiperkoagulabilitás is lehet a következménye (Manfredini R. és mtsai. 2011). A véralvadást segítő faktorok szintjének hideg hatására bekövetkező emelkedése a mi eredményeinkre is magyarázatul szolgál. Továbbá, hidegebb időben, a fizikai aktivitás mértéke is drasztikusan csökkenhet, különösen az idősebb egyéneknél, ami további protrombotikus változások kialakulásához vezethet (Sumukadas D. és mtsai. 2009).

A légköri nyomás emberi szervezetre gyakorolt lehetséges hatásait már több kutatócsoport is vizsgálta (Staskiewicz G. és mtsai. 2010; Meral M. és mtsai. 2005). 1940-ben, de Takats és munkatársai (de Takats G. és mtsai. 1940.) számoltak be arról, hogy vizsgálati periódusukban a tüdőembóliás esetek előfordulási gyakorisága magasabb volt a tavaszi hónapokban, illetve az olyan időszakokban, mikor alacsonyabb volt a légnyomás.

Meral és munkatársai (Meral M. és mtsai. 2005) szintén a tüdőembóliás esetek tavaszi hónapokban való gyakoribb előfordulását állapították meg, mikor alacsonyabb volt az átlagos középnyomás. Ezekhez hasonlóan Staskiewicz és munkatársai (Staskiewicz G. és mtsai. 2010) súlyosabb tüdőembóliás esetekkel találkoztak, az olyan időszakokban, amiket alacsonyabb légnyomás jellemezett, azonban a vizsgálatuk során a tüdőembóliák előfordulásában nem találtak szignifikáns szezonális különbségeket. A tüdőembólia kialakulása és légnyomás kapcsolatának tisztázására végzett ex vivo kísérletek azt mutatták, hogy csökkentett nyomáson a humán vérlemezkék aggregációja fokozódik, illetve a trombin szintjének jelentős emelkedése is előfordulhat (Murayama M. és Kumaroo KK. 1986). Ezekkel a felmérésekkel ellentétesen a mi elemzésünkben az emelkedő légnyomással függött össze a tüdőembóliás halálesetek gyakoribb előfordulása. Nimako és munkatársai (Nimako K. és mtsai. 2012) megfigyelték az idiopátiás tüdőembóliás esetek szezonális eloszlását, mely összefüggést mutatott a csökkenő légnyomással és az emelkedő középhőmérséklettel. Ezeket az ellentmondó eredményeket azzal lehet magyarázni, hogy a mi vizsgált mintánkban nem csak idiopátiás tüdőembóliás esetek fordultak elő, illetve csak halálos kimenetelű eseteket dolgoztunk fel.

Eredményeink azt sugallják, hogy különbségek vannak a sérüléseket követően kialakuló, illetve természetes eredetű tüdőembóliák sajátosságai között. A mindkét csoportban megállapított szignifikáns ($p = 0,9999$) hatványtörvény viselkedés a tüdőembóliás halálesetek és az idő között arra utal, hogy van egy rejtett külső hatás, amely növeli a tüdőembóliás halálesetek előfordulási gyakoriságát Budapest lakosságának körében. A különböző tanulmányokban előforduló ellentmondásos eredmények rávilágítanak a további vizsgálatok fontosságára, a meteorológiai paraméterek és a hirtelen, vagy váratlan halálesetek bekövetkezése közötti összefüggéseket illetően. További vizsgálatok szükségesek annak tisztázására, hogy a meteorológiai tényezők valós veszélyt jelentenek-e, vagy csak közvetett módon járulnak hozzá a tüdőembóliás betegek halálozásához.

5. Az emberi szív nátrium csatornájának alfa alegységét kódoló gén (SCN5A) rs11720524 polimorfizmusa összefüggést mutat krónikus iszkémiás szívbetegek hirtelen szívhalál eseteivel

5.1 Bevezetés

A DNS-ben tárolt információt genomnak nevezzük, a humán genom 23 kromoszómapárból és nagyjából három milliárd DNS bázispárból áll. Az összes bázispárnak mintegy 1,5%-a kódol fehérjéket, ezek az exonok és körülbelül ugyanennyi részt alkotnak az intronok és a génexpressziót szabályozó szekvenciák is. A fennmaradó 97%-ot eddig ismeretlen funkciójú DNS alkotja, melyet régen hulladék DNS-nek tekintettek, a mai álláspont szerint nagy részük evolúciós maradvány, melyek a génexpresszió szabályozásában vehetnek részt. Az ismert gének száma jelenleg mintegy 18500. Két, egymással rokoni kapcsolatban nem álló ember genomja között mindössze 0,5% körüli eltérés található. A különbségek lehetnek mutációk, melyek olyan ritka génvariánsok, melyek előfordulási gyakorisága 1% alatt van, illetve polimorfizmusok, melyek gyakorisága több mint 1%. A polimorfizmusok sokszor nem okoznak manifesztálódó változásokat, de a poligénesen öröklődő betegségeknél rizikófaktorként szerepelhetnek, illetve komplex fenotípusok kialakításában vehetnek részt. Egy adott polimorfizmusra nézve egy személy homozigóta, ha a homológ kromoszómák mindkét allélja ugyanazt a változatot hordozza és heterozigóta, amennyiben a két hordozott allél eltérő. A polimorfizmusokon belül két csoport különíthető el aszerint, hogy hány bázispárt érintenek a genomban. Az egy pontos nukleotid polimorfizmusok (single nucleotide polymorphism, SNP) csak egy bázispárnai eltérést jelentenek, míg a hosszúság polimorfizmusok, vagy ismétlődési polimorfizmusok (variable number of tandem repeats, VNTR) esetében egy bázisszekvencia változó számban ismétlődik a genom bizonyos területein.

A poligénesen öröklődő betegségek genetikai hátterének tisztázására használt legelterjedtebb eljárás a genetikai asszociáció- vizsgálat. A vizsgálat során két jól elkülöníthető populációt hasonlítunk össze, az egyik csoport általában egy betegcsoport, a másik pedig a kontroll, amely egészséges személyekből áll. A csoportokat elkülönítő fenotípus ilyen esetekben a vizsgált betegség megléte, vagy hiánya. A genetikai vizsgálat

célja annak megállapítása, hogy a feltételezett rizikóallél előfordulási gyakorisága magasabb-e a betegpopulációban a kontrollhoz képest. Az asszociáció egy statisztikai kijelentés; analízis során statisztikai próbákkal a két csoport genotípus-, vagy allélfrekvenciáját hasonlítjuk össze, hogy megállapítsuk, a két csoport értékei különböznek-e egymástól. Ha az egyik allél, vagy genotípus szignifikánsan gyakrabban fordul elő a vizsgált fenotípussal együtt, akkor a marker asszociál a fenotípussal. Statisztikailag szignifikáns különbség esetén megadható a relatív rizikó (relative risk, RR) és a kockázati arány (odds ratio, OR) értéke. A relatív rizikó megmutatja, hogy mekkora számszerűsíthető kockázattal jár a rizikóallél hordozása, míg a kockázati arány arról ad információt, hogy mennyire különbözik az allélok eloszlása a beteg- és a kontrollcsoport között. Minél nagyobb a relatív rizikó, illetve a kockázati arány értéke, vizsgált genetikai faktor hatása annál nagyobbak tekinthető. Az asszociáció-vizsgálatok során a vizsgált fenotípust egy azt kialakító molekuláris hatásmechanizmusban részt vevő, elméleti megfontolások alapján választott, úgynevezett kandidáns génnel próbálják kapcsolatba hozni. A kiválasztott génnek polimorfnek kell lennie, vagyis többféle allélvariációval kell előfordulnia a populációban. A polimorfizmus lehet hatással bíró, vagyis funkcionális polimorfizmus, de néma polimorfizmusok is vizsgálhatók, ha erősen kapcsolódnak egy funkcionális polimorfizmussal. Azokat a géneket választják általában kandidáns géneknek, melyek a vizsgált folyamatokban kulcsfontosságú fehérjéket kódolnak, vagy azokkal szoros kapcsolatban vannak.

5.2 Célkitűzések

Eset-kontroll vizsgálatunk célja volt, hogy találjunk egy olyan genetikai polimorfizmust, mely a hirtelen szívhalál egy független és általános markerének tekinthető. Ezért, olyan egy pontos nukleotid polimorfizmusokat választottunk kandidáns géneknek a szakirodalom alapján, melyeket már összefüggésbe hozták a hirtelen szívhalál kialakulásával. Ezt követően a kiválasztott SNP-eket genotipizáltuk egy heterogén csoportban, melynek tagjai valamilyen szív eredetű betegségben hirtelen, illetve váratlanul hunytak el.

5.3 *Anyag és módszerek*

5.3.1 Vizsgálati csoport

Szájnyálkahártya mintavétel történt 360 (66,7% férfi, 33,3% nő; átlagéletkor: $68,02 \pm 14,45$ év) kardiovaszkuláris megbetegedésben elhunyt személytől, boncolás során, a Semmelweis Egyetem Igazságügyi és Biztosítás-orvostani Intézetében, valamint az I. sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézetében 2011 szeptembere és 2013 novembere között. A halálesetek körülményeit illetően, az anamnesztikus adatok alapján 165 esetben (45,8%) hirtelen halál volt megállapítható, mivel a halál a tünetek megjelenését követően egy órán belül bekövetkezett: 28 esetnél kórházban, 17 esetnél közintézményben, 37 esetnél mentőautóban és 83 esetnél közterületen. 195 esetben (54,2%) a halál az illető otthonában következett be, a rendkívüli halál kizárható volt; szemtanúk az elhunytat a halált megelőző 24 órában még élve, tünetmentes állapotban látták, ami alapján ezek az esetek a nemzetközileg is elismert, „valószínűsíthető hirtelen halál” kategóriába tartoztak (Fishman GI. és mtsai. 2010).

A szájnyálkahártya mintavétel átlagosan a halát követő négy napon belül történt. Morfológiai beválasztási kritériumok voltak a szívbillentyű betegségek, a szívizom megnagyobbodása, fibrózisa, zsíros elfajulása vagy sorvadása; a koszorúerekben talált előrehaladott meszesedés vagy vérrög, középsúlyos vagy súlyos érlemeszesedés más artériákban, és embólia a tüdőartériákban. A Betegségek Nemzetközi Osztályozásának tizedik változatát (BNO 10) használtuk a vizsgált halálokok besorolásához (Tábla 9.). Az erőszakos halálesetek, illetve az olyan esetek melyekben a szív- és érrendszeri elégtelenség valamely betegségek (mint például a rosszindulatú daganatok, vagy tüdőgyulladás) szövődményei voltak a vizsgálatból kizárásra kerültek. Anamnesztikus adatokkal a korábbi klinikai kezelésekről, gyógyszereszedésről, dohányzásról, illetve egyéb életmódbeli szokásokról a betegek esetében nem rendelkezünk.

	BNO kódok	Összes		Férfi		Nő	
		N	%	N	%	N	%
Akut miokardiális infarktus	I210-249	34	9.5%	21	8.8%	13	10.8%
Krónikus iszkémiás szívbetegség	I250-259	228	63.3%	165	68.7%	63	52.5%
Tüdő embólia	I260-269	25	7.0%	13	5.4%	12	10.0%
Nem reumatikus billentyű betegség	I340-359	7	1.9%	5	2.1%	2	1.7%
Szívizom degeneráció és szívnagyobbodás	I515-517	59	16.4%	31	12.9%	28	23.3%
Aorta aneurizma ruptúra, vagy disszekció	I710-729	7	1.9%	5	2.1%	2	1.7%
		360	100.0%	240	100.0%	120	100.0%

Tábla 9. A vizsgálati populáció jellemzése a haláloki diagnózisok BNO (Betegségek Nemzetközi Osztályozása) kódja és a nemek eloszlása alapján

A korban illesztett kontroll csoportba 300 önkéntes (39,3% férfi, 60,7 nő; átlagéletkor: $65,75 \pm 14,83$ év) került beválasztásra, akiknek ismert szív- és érrendszeri betegsége nem volt. A szájnyalvákahártya mintákat a résztvevőktől az Eötvös Loránd Tudományegyetem Pszichológiai Intézetében gyűjtötték.

A vizsgálatban résztvevő mind beteg, mind kontroll személyek a kaukázusi rasszhoz tartoztak, Budapest közigazgatási területéről.

5.3.2 SNP-k kiválasztása

A hirtelen halállal összefüggésbe hozott számos polimorfizmus közül választottunk ki öt egyponos nukleotid polimorfizmust a szakirodalomból, korábbi genetikai vizsgálatok eredményei alapján (Tábla 10.).

Gén	Vizsgált SNP és elhelyezkedése	Tanulmány	Fenotípus
SCN5A	rs11720524 [C/G] intron 1	Albert CM. és mtsai.; 2010 [18]	Összefüggés hirtelen és / vagy aritmiás szívhalál esetekkel európai populációban.
RYR2	rs790896 [A/G] 3'-UTR	Ran Y. és mtsai.; 2010 [22]	Összefüggés krónikus szívelégtelenségben szenvedő betegeknél bekövetkező hirtelen szívhalál esetekkel a kínai Han populációban.
ADRB2	rs1042714 [C/G] exon 1	Kulminski AM. és mtsai.; 2010 [32]	Összefüggés a szívizominfarktus előfordulásával Framingham Heart Study Offspring vizsgálati csoportban.
TGFBR2	rs9838682 [A/G] intron 3	Tseng ZH. és mtsai.; 2009 [29]	Összefüggés a koszorúér betegek között előforduló hirtelen szívmegállással kaukázusi populációban.
NOS1AP	rs10494366 [G/T] intron 1	Aarnoudse AJ. és mtsai.; 2007 [40]	Összefüggés a QT-szakasz megnyúlásával a Rotterdam Study vizsgálati csoportban

Tábla 10. Eredmények a szakirodalomból, melyek alapján SNP-eket választottunk a vizsgálatunkhoz.

5.3.3 Genotipizálás

A szájnyalkehártya minták tárolását és a genomiális DNS izolálását egy korábbi tanulmányban leírt elvek szerint végzünk (Kotyuk E. és mtsai. 2013). Minden résztvevőtől két minta (A, B) került levételre és feldolgozásra. A genomi DNS oldatok koncentrációját AccuBlue Broad Range dsDNA Quantification kit (Biotium, Hayward, USA) segítségével mértük. A DNS törzsoldatok koncentrációi 15 és 200ng / ml között változtak. DNS oldatok tisztaságának mért értékei megfelelőek voltak (OD 260/280 arányok 1,6-2,0 között és OD 260/230 arányok 2,0-2,2 között változtak), valamint az agaróz gélelektroforézis vizsgálatok sem mutattak ki jelentős mértékű töredezettséget az izolált genomi DNS-ben.

A tízszeresére hígított törzsoldatokból 1 µL mintát használtunk fel a genotipizálásnál.

A kiválasztott egyponos nukleotid polimorfizmusok (SNP-k) genotipizálását egy 7300 Real-Time PCR System (LifeTechnologies, USA) készülék segítségével, kereskedelmi forgalomban kapható TaqMan Genotyping Assay (Genotipizálási Próbák) (Applied Biosystem, Foster City, USA) felhasználásával végeztük, a gyártó utasításai szerint. A következő TaqMan próbákat használtuk: C_2084765_20-at az rs1042714 SNP-hez az ADRB2 génben; C_1777074-et az rs10494366-hoz a NOS1AP génben; C_409886_10-et az rs790896-hoz a RyR2 génben; C_30666704_10-et az rs11720524-hez az SCN5A génben és C_11907338_10-et az rs9838682-höz a TGFBR2 génben.

A genotipizálási módszerek fejlődésében igazi áttörést jelentett a polimeráz láncreakció (polymerase chain reaction, PCR), ami egy in vitro technika két ismert szekvencia között található DNS szakasz megsokszorozására. A módszer a DNS reverzibilis de- és renaturációs képességét és egyes DNS polimerázok hőstabilitását használja ki. A DNS vizsgálni kívánt, rövidebb szakaszát sokszorosítjuk, melynek határait két primerrel jelöljük ki, az egyik a minta-DNS egyik, a másik pedig a másik szálához tapad, a DNS-polimeráz csak a két primer közé eső szakaszt másolja le. A reakció ciklusokból áll, melyek mindig egy denaturációs lépéssel kezdődnek, mikor a DNS két szálát összetartó hidrogén hidak 95°C fokon elválnak egymástól. Ezt hirtelen lehűtés követi 50-65°C fokra, mikor a reakcióhoz használt oligonukleotid primerek hibridizálnak a megsokszorozandó templáthoz. Az új DNS szál szintézise 72°C fokon zajlik. A valós idejű PCR, vagy real-time-PCR (RT-PCR) a fluoreszcens fotometria és a PCR együttes alkalmazásán alapul. A PCR termociklus során keletkező DNS szálak mennyiségével arányosan nő az idő függvényében detektálható fluoreszcens fényintenzitás. A hibridizáló próba egy riporter fluorofórt tartalmaz és egy quencher-t (kioltó), ami elnyeli a riporter fluoreszcenciáját. A PCR reakcióban a hibridizáló próba hozzátapad az egyszálú DNS-hez, majd a DNS polimeráz 5'-3' exonukleáz aktivitása következtében nukleotidokra bontja. A hidrolízis révén megszűnik a fluorofór gátló szerepe és a riporter jelzése detektálhatóvá válik. A jelintenzitás mértékének meghatározása minden egyes ciklusban megtörténik, minél nagyobb a célszekvencia kiindulási kópiaszáma, annál korábban alakul ki szignifikáns fluoreszcencia növekedés.

5.3.4 Statisztikai elemzések

Az SPSS 17.0 Windows kompatibilis változata segítségével Chi-négyzet próbát alkalmaztunk a Hardy-Weinberg egyensúly értékelésére. Az eset-kontroll elemzéshez genotípus-alapú logisztikus regressziós modellt használtunk az életkor és nem szerint korrigálva. Bonferroni korrekciót alkalmaztunk a többszörös tesztelés miatt. Az Alibaba 2.1 transzkripció faktor kötőhely előrejelző szoftver és a TRANSFAC adatbázis alkalmazásával in silico transzkripció faktor kötési analízist végeztünk.

5.3.5 Etikai nyilatkozatot

A vizsgálati protokollt a Helsinki Nyilatkozatban foglalt irányelvekkel összhangban terveztük meg. A kontrollcsoport minden tagja írásos beleegyezését adta az elvégzett vizsgálatokhoz. A jelenleg érvényben lévő Magyar Egészségügyi törvény (No. CLIV / 1997),

alapján nincs szükség a tájékoztatáson alapuló beleegyezés megszerzésére elhunyt személyektől vagy azok közeli hozzátartozóitól a kórbonctani vizsgálatokhoz, beleértve a DNS-mintavételt és a genotipizálást, ha az egyén még életében nem nyilatkozatot arról, hogy nem egyezik bele post mortem vizsgálatokba. A legjobb tudomásunk szerint, a résztvevők egyike sem adott ki ilyen írásos nyilatkozatot, mely megakadályozta volna a vizsgálatunkba való bevonásukat.

A vizsgálat felépítését, a humán minták gyűjtését és a fentebb említett feldolgozását mind jóváhagyta az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága (ETT-TUKEB; engedélyével száma: ETT TUKEB-398/2013).

5.4 Eredmények

Annak érdekében, hogy találjunk egy olyan általános genetikai polimorfizmust mely, a hirtelen szívhalált előrejelző markernek tekinthető, összeválogattunk egy igen heterogén csoportot különböző szív- és érrendszeri betegségekben elhunyt egyénekből. A halál pontos okát boncolás során állapította meg patológus, vagy igazságügyi orvos szakértő, a halálokok megoszlása a vizsgálati csoportban az 9. Táblán látható. A betegek döntő többsége krónikus iszkémiás szívbetegségben, szívmegegyobbodásban illetve szívizom elfajulásban hunyt el. A nemek előfordulásában jelentős különbséget találtunk, a csoport 66,7%-át alkották férfiak. A halálokokat tekintve krónikus iszkémiás szívbetegségben több mint kétszer annyi férfi hunyt el, mint nő és a fatális kimenetelű miokardiális infarktus is a férfiak között volt gyakoribb. A többi halálok nemi megoszlásában nem volt releváns különbség.

Hogy eloszlassuk a kétségeket a post mortem nyert DNS minták minőségét illetően, a 4-es típusú dopamin receptor génjében található jól ismert hosszúság polimorfizmus PCR-alapú genotipizálását végeztünk el, melyet már korábban is vizsgáltunk laborunkban (Lakatos K. és mtsai. 2002). A kontroll PCR vizsgálatok minden post mortem minta esetében sikeresen működtek, bizonyítva, hogy felhasználhatók genetikai vizsgálatokra.

Az aktuális szakirodalom alapján öt, hirtelen szívhalállal összefüggésbe hozott kandidáns gén egy-egy reprezentatív egy pontos nukleotid polimorfizmusa lett kiválasztva genotipizálásra, melyet kvantitatív PCR-rel, allél-specifikus TaqMan próbák felhasználásával végeztünk. Bár genotipizálásra még számos másik alkalmas variánst kiválaszhattunk volna, igyekeztünk a hirtelen szívhalálhoz vezető többféle patomechanizmus, mint amilyenek a

ritmuszavarok (SCN5A), a sejten belüli kalcium jelátvitel zavarai (RyR2 és NOS1AP), a kóros remodelling (TGFB2) és a kóros szimpatikus aktiváció (ADRB2) egy-egy különösen jelentős génjét kiválasztani. Ennek megfelelően a bemutatottak közül négy SNP (az ADRB2, RyR2, SCN5A és TGFB2 génekben) korábbi tanulmányokban már összefüggést mutatott hirtelen szívhalállal (Tábla 10.). Az rs10494366 SNP a NOS1AP génben erős összefüggést mutatott a kardiovaszkuláris halálalással és növelte a halálozás kockázati arányát dihidropiridin típusú kalciumcsatorna-blokkolót szedő betegeknél. Mi azt kívántuk kimutatni, hogy ez a variáns egy heterogén kardiovaszkuláris betegcsoportban is összefüggést mutat-e a halálalással. Kiemelendő, hogy minden genotípus frekvencia Hardy-Weinberg egyensúlyban volt mind a kontroll, mind a beteg populációban, a detektálási ráta pedig 95% fölött volt mindegyik vizsgált SNP esetében.

A genotípus eloszlást minden SNP-re nézve, mindkét populációban, valamint az eset-kontroll elemzés eredményeit a Tábla 11. mutatja be.

Gén	dbSNP No.	allelok	N	Kontroll		Eset		p	95% CI	
				frekvencia	N	frekvencia	OR*		lower	upper
ADRB2	rs1042714	CC	106	36.68	132	37.18	0.868	1.020	0.810	1.283
		CG	133	46.02	161	45.35				
		GG	50	17.30	62	17.46				
NOS1AP	rs10494366	GG	40	14.34	50	14.62	0.625	1.061	0.836	1.347
		GT	129	46.24	160	46.78				
		TT	110	39.43	132	38.60				
RYR2	rs790896	AA	56	18.86	65	18.31	0.945	1.008	0.801	1.269
		AG	141	47.47	173	48.73				
		GG	100	33.67	117	32.96				
SCN5A	rs11720524	CC	108	36.99	171	47.90	0.019	1.351	1.050	1.737
		CG	149	51.03	155	43.42				
		GG	35	11.99	31	8.68				
TGFB2	rs9838682	AA	31	10.88	49	13.84	0.999	1.000	0.786	1.272
		AG	139	48.77	144	40.68				
		GG	115	40.35	161	45.48				

*OR = odds ratio, esélyhányados; CI = confidence intervals, konfidencia intervallumok

Tábla 11. Az allél eloszlás eset-kontroll elemzése

A genotípus gyakoriságokat többváltozós logisztikus regressziós modell segítségével számítottuk ki, figyelembe véve az életkort és a nemek közötti különbséget a beteg és a kontroll populáció között (Tábla 11.). A p-értékek, az esélyhányadosok (OR) és a konfidencia intervallumok (CI) mind az öt polimorfizmus esetében szintén a 11. Táblázatban láthatók.

Eredményeink azt mutatták, hogy az rs11720524 (G / C) SNP CC genotípusa az SCN5A génben gyakrabban fordult elő a kardiovaszkuláris betegségben elhunytak között, mint a kontroll csoportban (47.90% vs. 36,99%, $p = 0,019$, OR = 1,351). A többi vizsgált polimorfizmus esetében nem találtunk szignifikáns különbséget a két csoport között.

A többszörös tesztelés miatt, a szignifikancia szintet korigáltuk, a hamis pozitív eredmények elkerülése végett. A szigorított Bonferroni korrekció alkalmazása után ($p = 0,01$ [0,05 / 5], mivel 5 SNP-t vizsgáltunk) a CC allél hatásáról kiderült, értéke kevéssel a korigált szignifikancia szint alatt van.

A vizsgált populáció heterogenitása arra ösztönzött minket, hogy elvégezzünk egy post hoc sub-analízist, annak kiderítése végett, hogy melyik alcsoport tehető felelőssé a fent leírt szignifikáns hatásért. Az elemzésből kiderült, hogy az SCN5A gén vizsgált polimorfizmusának CC genotípusa lényegesen gyakrabban fordult elő krónikus iszkémiás szívbetegségben elhunytaknál ($p = 0,012$, OR = 1,455), mint a többi alcsoportban (Tábla 12.).

Halál oka			95% CI	95% CI
	p	OR	lower	upper
Akut miokardiális infarktus	0.198	1.468	0.818	2.633
Krónikus iszkémiás szívbetegség	0.012	1.455	1.088	1.947
Tüdő embólia	0.790	1.093	0.569	2.099
Nem reumatikus billentyű betegség	0.515	1.504	0.440	5.136
Szívizom degeneráció és szívnagyobbodás	0.939	1.017	0.661	1.565
Aorta aneurizma ruptúra, vagy disszekció	0.188	2.701	0.616	11.854
Nem iszkémiás szívbetegségek együtt	0.277	1.201	0.863	1.671

Tábla 12. Asszociáció a SCN5A gén rs11720524 CC genotípusa és a vizsgált halálokok között.

Az alapján, hogy a szignifikancia jelentősen emelkedett, miután a krónikus iszkémiás szívbetegséget a többi haláloktól elkülönítve vizsgáltuk, valamint, hogy a többi halálok nem mutatott szignifikáns összefüggést az SCN5A variánsaival ($p = 0,277$), adatainkból azt a következtetést vonhatjuk le, hogy az rs11720524 CC változata csak krónikus iszkémiás szívbetegség fennállása esetében jár a hirtelen halál megnövekedett kockázatával.

5.5 Megbeszélés

A terápiás lehetőségek elmúlt évtizedben tapasztalható gyors fejlődése ellenére, a hirtelen szívhalál továbbra is a vezető halálokok között szerepel világszerte (Kelly BB. és mtsai. 2012). A háttérben álló kórfolyamatokat – az akut vagy krónikus szívelégtelenséget - számos tényező kiválthatja, illetve befolyásolhatja, mint amilyenek a szívkoszorúér-betegség, a magas vérnyomás, a szívbillentyű betegségek, elsődleges kardiomiopátiák, gyulladásoos betegségek, valamint a szívritmuszavarok. Az 50 év felettek között, a szívkoszorúér-betegség és az ezzel társuló krónikus iszkémiás szívbetegség áll a hirtelen szívhalál esetek 75-80%-ának háttérben (Israel CW. 2014). A tartós szívizom iszkémia számos különféle mechanizmus által vezethet kamrai tahiaritmiákhoz (Kolettis TM. 2013). A miokardiális hipoxia egy aritmogén tényező, amely blokkolja szívizomsejtek plazma membránjában található ion pumpák működését és rontja az ioncsatornák áteresztő képességét, felborítva ezzel az ioneloszlást (Kolettis TM. 2013). Ezen kívül a hipoxia következtében elhalt szívizomszövetek remodellingje során képződő kötőszövetes aritmogén gócok rontják a szív elektromos aktivitását, ezzel jelentős szerepet játszanak vezetési zavarok és fatális kimenetelű aritmiák kialakulásában (Cutler MJ. és mtsai. 2011; Flevari P. és mtsai. 2012). Azok a genetikai markerek, melyek befolyásolják a szívizom szerkezetének átalakulását magukba foglalnak számos olyan variánst, melyek az ingerületkeltésnek, a kalcium körforgásnak és a szív génexpresszió transzkripcionális szabályozásának elégtelenségét, valamint a szabályozó mikroRNS-ek zavart expresszióját is okozzák (Morita H. és mtsai. 2005; Carè A. és mtsai. 2007).

Az utóbbi időben számos genetikai vizsgálatot végeztek olyan kandidáns gének azonosítására, melyeknek mutációi és polimorfizmusai összefüggést mutatnak a kardiovaszkuláris betegségek előfordulásával, különös tekintettel a hirtelen szívhalálra. Kiemelendő, hogy ezek a prospektív vizsgálatok világítottak rá a szív feszültségfüggő ioncsatornáit, plazmamembrán receptorait és sejten belüli jelátviteli fehérjéit kódoló gének ritka, illetve gyakori változatainak szerepére (Han P. és mtsai. 2011; Klaver EC. és mtsai. 2011; Francia P. és mtsai. 2013; Miller D. és mtsai. 2014).

Amióta az ioncsatorna betegségek létezése ismert, a szív feszültségfüggő nátrium csatornájának (NaV1.5) α alegységét kódoló SCN5A gén számtalan mutációja és változata

mutatott összefüggést különböző aritmia szindrómákkal, mint amilyenek a Brugada szindróma (Zeng Z. és mtsai. 2013), a sick sinus szindróma (Nakajima S. és mtsai. 2013), az aritmogén hosszú QT-szindróma (Zhang Y. és mtsai. 2014), illetve a szívinfarktus során kialakuló kamrafibrillációra való hajlammal is (Boehringer T. és mtsai. 2014). A SCN5A gén a hármas kromoszóma p21-e lókusán helyezkedik el (George AL. és mtsai. 1995.). A feszültségfüggő nátriumcsatorna egy alfa és két béta alegységből áll (Catterall W. 2000.) A β -alegység modulálja a csatorna kinetikáját és feszültségfüggését. Az α -alegység négy doménből áll (D1-D4), melyek egyenként hat transzmembrán szegmensből állnak (S1-S6). Az ötödik és hatodik szegmensek vesznek részt a csatorna belsejét képező pórus régió alkotásában. Az α -alegység szerkezete alapján tíz különböző típusú Na⁺-csatorna különíthető el, melyek közül az Nav1.5 található a szívizomban. A csatornának négy fő működési állapota különíthető el, ezek a nyugalmi állapot, nyitott állapot, inaktivált állapot és a lassú inaktivált állapot (Patlak J. 1991). A nyugalmi membránpotenciálon a csatornák nagy része nyugalmi állapotban van, majd a hirtelen depolarizáció hatására a feszültség függő Na⁺-csatornák aktiválódnak és megnyílnak. A csatornákon befelé, grádiensnek megfelelően folyó nátriumáram a gyors membránde polarizáció leghatékonyabb eszköze, ezek a csatornák felelősek az akciós potenciál felszálló szárának kialakításáért. Az áram néhány tized miliszekundumon belül exponenciálisan csökkenni kezd, ezt a folyamatot hívjuk inaktiválódásnak, melyért az egy fedőre hasonlító, gyors inaktivációs fehérjeszakasz felelős, ami belülről elzárja a pórust, megakadályozva a további ionátmenetet.

Az SCN5A gén bizonyos mutációja következtében a csatorna fehérje változása a nátriumion sejtbe történő fokozott beáramlását eredményezheti. A gén mutációi a csatorna késői inaktiválódását és újranyílását okozhatják, aminek következtében a szívizom repolarizációja megnyúlik, ami az EKG-n a QT szakasz meghosszabbodásában jelentkezik. A megnyúlt repolarizáció celluláris szinten korai utódepolarizáció kialakulását teszi lehetővé, mely a kamrai ritmuszavar kialakulásának celluláris elektrofiziológiai triggere (Roberts R. 2006.). A hosszú QT szindróma hármas típusának hátterében mutattak ki ilyen eltéréseket. Ezzel pont ellentétes mechanizmus figyelhető meg a Brugada szindrómával összefüggésbe hozott mutációk következtében. A csatornák funkcióvesztéses változatai alakulnak ki, gyorsabb lesz a csatorna inaktivációja, melynek következtében sok, gyors depolarizáció követi egymást és vezet fibrillációhoz, más aritmiákhoz és hirtelen halálhoz (Shah M. és mtsai. 2005.). Bár a legtöbb SCN5A génben található mutáció hibás fehérje szerkezetet, így módosult szerkezetű ioncsatornát eredményez, a gén promóterében és intronikus szakaszán

található egy pontos nukleotid polimorfizmusok is összefüggést mutattak ritmuszavarokkal és a hirtelen szívhalállal (Maekawa K. és mtsai. 2005; Albert CM. és mtsai. 2010; Park JK. és mtsai. 2012; Son MK. és mtsai. 2013).

A szív szarkoplazmatikus retikulumán található kalcium csatorna, a 2. típusú rianodin receptor génjének mutációit és egyéb polimorf variánsait szintén kimutatták több kardiális elektrofiziológiai rendellenességben, mint amilyenek a katekolaminerg polimorf kamrai tahikardia és a familiáris aritmogén kamrai diszplázia (Blayney LM. és Lai FA. 2009; Ran Y. és mtsai. 2010; Arakawa J. és mtsai. 2014), valamint összefüggést mutattak hirtelen szívhalállal is. A rianodin receptor 2 (RyR2) egy olyan fehérje, mely a rianodin receptor család tagjai közül specifikusan a szívizom sejtekben helyezkedik el. A fehérjét kódoló RYR2 gén az egyes kromoszóma q43-as lókuszában helyezkedik el. A RyR2, funkcióját tekintve a szarkoplazmás retikulum membránjában elhelyezkedő, magas áteresztő képességű Ca^{2+} csatorna. Szerkezetileg homotetramert képez, négy identikus 560kD molekulásúlyú polipeptid alegységből felépülő fehérje-komplex. Az alegységek C-terminusa közelében 24 transzmembrán régió foglal helyet, ezek képezik együttesen a csatorna-pórusát, az N-terminusuk pedig nagy hidrofíl citoplazmatikus régiót alkotnak (Franzini-Armstrong C. és Protasi F. 1997; Bers DM. és Perez-Reyes E. 1999). Feladata nagy mennyiségű Ca^{2+} gyors felszabadítása az szarkoplazmás retikulum Ca^{2+} raktáraiból (Coronado R. és mtsai. 1994). Nevét onnan kapta, hogy nagy affinitással és specificitással köti a rianodin nevű növényi alkaloidát, ami nagy koncentrációban a csatorna gátlószere.

Annak érdekében, hogy a szívizom-összehúzódás létre tudjon jönni, a membrán depolarizáció hatására a plazma membránban található L-típusú feszültségfüggő kalcium-csatornákon kalcium beáramlás történik, majd a kalcium-ionok kötődnek a szarkoplazmatikus reticulum membránján elhelyezkedő RyR2-höz. A Ca^{2+} kötés hatására további Ca^{2+} felszabadulás történik a RyR2-n keresztül a szarkoplazmás retikulumból a citoszolba, majd a citoplazmába kerülő Ca^{2+} jelentős hányada a troponin Ca^{2+} -kötőhelyeihez kapcsolódik, és aktiválja az aktomiozin keresztkötéseket. A diasztolé során tapasztalható Ca^{2+} szivárgás a RyR2-n keresztül az egyik legsúlyosabb patofiziológiai probléma szívelégtelenségben. A spontán Ca^{2+} kiáramlás a diasztolé alatt nem csak csökkenti szarkoplazmatikus reticulum Ca^{2+} tartalmát, de késői utódepolarizációt eredményez, ami halálos kimenetelű aritmiákhoz vezethet (Tateishi H. és mtsai. 2009; Ran Y. és mtsai. 2010).

A nitrogén-oxid szintáz 1 adaptor fehérje (NOS1AP) emberben az egyes kromoszóma q23.3-as lókusán található, a NOS1AP génen kódolódik, mely az irodalmi adatok szerint 10 exont tartalmaz (Seki N. és mtsai. 1997; Xu B. és mtsai. 2005). A NOS1AP a citoszolban található, a neuronális nitrogén-oxid szintáz (nNOS, vagy NOS1) chaperon fehérjéjének tekinthető az agyban és a szívben is. Rendelkezik egy C-terminális PDZ-kötő doménnel, mely szabályozza az nNOS-sal való kölcsönhatását, valamint egy N-terminális foszfortirozin kötő (PTB) doménnel, mely a kis monomer G fehérjét, a Dexras 1-et köti. A NOS1AP gén polimorfizmusai genetikai asszociáció vizsgálatokban erős összefüggést mutattak a QT idő abnormalitásaival és a hirtelen szívhalállal (Kao WH. és mtsai. 2009; Arking DE. és mtsai. 2011). Ez arra utal, hogy a NOS1AP fehérjének is befolyásoló szerepe lehet a szív akciós potenciáljának kialakulásában, valamint a repolarizációban. Ezt a feltevést erősíti, hogy a gén egyes polimorfizmusai tovább növelték a QT idő megnyújtását, valamint a halálozási arányt is kalcium csatorna blokkolót szedő betegekben (van Noord C. és mtsai. 2009; Treuer AV. és Gonzalez DR. 2014), azonban maga a pontos hatásmechanizmus nem ismert. Jól ismert tény viszont, hogy a nitrogén-oxid (NO) konstitutívan képződhet nem csak az endotél sejtekben, de a szívizom sejteiben is az nNOS által.

Kutatások támasztják alá, miszerint nNOS jelen van a szív szarkoplazmás retikulumában is, ami arra utal, hogy ez az izoforma modulálhatja az ioncsatornákat, vagy transzportereket, melyek részt vesznek a Ca^{2+} körforgásában és így a szívizom sejtek összehúzódásában is (Sears CE. és mtsai. 2003). Megállapították, hogy a NOS1AP overexpressziója következtében stabilizálja az nNOS-t és növeli az nNOS nitrogén-monoxid termelését. Ezzel kiváltja az nNOS-NO jelátviteli útvonal up-regulációját, ami megrövidíti az akciós potenciál időtartamát az L-típusú kalcium-áram és a késői befelé rektifikáló kálium áram gátlásán keresztül. Ez lehet a NOS1AP változatainak kapcsolódási pontja a szívritmuszavarok kialakulásához (Chang KC. és mtsai. 2008).

A szívizom hipertrofia, fibrózis és az artéria falak átalakulásának szabályozásában elsősorban TGF β jelátviteli út tagjai vesznek részt. Ezzel összhangban, a transzformáló növekedési faktor - β receptor-2 (transforming growth factor- β receptor-2, TGFBR2) génjében található variánsok kóros szerepét kimutatták aorta aneurizmákban (Baas AF. és mtsai. 2010), Kawasaki-betegségben (Choi YM. és mtsa. 2012) és koszorúér-betegség talaján kialakuló hirtelen szívmegeállás háttérben is (Tseng ZH. és mtsai. 2009). A transforming growth faktor béta receptor 2 (TGF β 2R) transzmembrán szerin/treonin kináz a hármas

kromoszóma p22-es lokuszán kódolódik, génje (TGFB2R) hét exont tartalmaz (Lin HY. és mtsai. 1992). A receptor fehérje heterodimer komplexet képez egy másik receptor fehérjével a sejtmembránban és így a transzformáló növekedési faktor béta (TGF β) megkötésére képes. A TGF β egy, a legtöbb sejtípus által szekretált fehérje, mely számos, az extracelluláris mátrixot (ECM) alkotó fehérje (kollagén, laminin, fibronectin, proteoglikánok) és a kötőszöveti növekedési faktor (connective tissue growth factor, CTGF); mely maga is az ECM képződését stimulálja, szintéziséért felelős (Gore-Hyer E. és mtsai. 2002; Okada H. és mtsai. 2005). A TGF β három izoformája ismert, a TGF β R2 mindhárom kötésére képes (ten Dijke P. és Arthur HM. 2007). A TGF β bekötődését követően a receptorok a hozzájuk kötött formában várakozó SMAD fehérjéket foszforilálják, melyek ezután egy aktivált komplexet képezve a sejtmagba transzlokálódnak, ahol specifikus promóterekhez kötődnek, befolyásolva ezzel több TGF β -indukált fehérje génjének átíródását (Massague J. 1998.).

A TGF β expresszió a szívben mind az embrionális fejlődés, mind a felnőtt élet során magas szintű, kimutatható nem csak a kardiomiocitákból, de az extracelluláris mátrixból is (Tseng ZH. és mtsai. 2009). A TGF β család tagjai kifejezettebben indukálódnak infarktusos szívizomban és központi szerepet játszanak az infarktusos terület gyógyulásában, a bal kamra remodelling folyamataiban, a kardiomiociták növekedésének szabályozása, a fibroblasztok aktiválása és az ECM kialakulásának szabályozása révén. Az infarktus után kialakuló, hirtelen halálhoz vezető aritmiák egyik fő kiváltó oka a megváltozott vezetőképesség az elhalt terület határzónájában, mely a gyógyulási folyamatokat követően alakul ki (Lijnen PJ. és mtsai. 2000). Kísérleti modellek is igazolják, hogy a kamrai izomzatban kialakuló fibrózis növeli a kamrai aritmiák előfordulási valószínűségét (Morita N. és Hayashi H. 2007). A TGFB2R génben előforduló variánsok hatással lehetnek a receptor funkciójára, megváltoztathatják az aktivációs tulajdonságait, melynek következtében fokozódik a kollagén és más ECM komponensek szintézise, illetve fokozódhat a fibroblasztok miofibroblaszttá alakulása, így a fibrózis nagysága, növelve így az infarktus utáni aritmia hajlamot (Eghbali M. és mtsai. 1991). A TGFB2R gén egyéb mutációi a TGF β szignáltranszdukciós útvonalának elégtelenségéhez vezethetnek, mely következtében a ECM kialakulása nem lesz megfelelő. Ez Marfan szindróma kialakulását okozhatja, mely az aorta torakális szakaszán kialakuló aneurizmák előfordulására hajlamosít (Mizuguchi T. és mtsai. 2004).

Végül, a 2. típusú adrenerg receptort, ami közvetíti a szimpatikus aktivációt a különböző szövetekben, valamint génjének polimorfizmusait összefüggésbe hozták az

elhízásra és metabolikus szindrómára való hajlammal, kimutatták a kardiovaszkuláris betegek megnövekedett halálozási rizikójának hátterében (Kulminski AM. és mtsai. 2010; Gavin MC. és mtsai. 2011; Petersen M. és mtsai. 2011), és a hirtelen szívhalál hátterében is (Gavin MC. és mtsai. 2011). A szimpatikus aktiváció vérnyomás és szívfrekvencia növekedést eredményez, mely hatást az adrenerg receptorok közvetítik a sejtek felé. Az adrenerg receptor $\beta 2$ kódolásáért az ADRB2 gén felelős, ami intronokat nem tartalmaz és az ötös kromoszóma q31-32-es lókuszon helyezkedik el (Drysdale CM. és mtsai. 2000). A $\beta 2$ adrenerg receptorok ingerlése növeli a szív kamráinak kontraktilitását és az ejekciós frakciót (McGraw DW. és mtsai. 1999), hatását közvetlenül a kamrai miocitákon vizsgálva fokozza azok összehúzódását (Newton GE. és mtsai. 1999). A vaszkuláris simaizom sejteken is elhelyezkednek $\beta 2$ adrenerg receptorok, melyek aktivációja simaizom dilatációt vált ki.

A $\beta 2$ -es adrenerg receptor egy, a G-fehérje kapcsolt receptorok családjába tartozó, 7-transzmembrán receptor, ami közvetlen kapcsolatban áll egy L-típusú kalciumcsatornával. Ez a receptor-csatorna komplex egy adenilát-ciklázsal, egy cAMP dependens kinázzsal, valamint egy protein foszfatáz 2-essel is kapcsolatban áll, így specifikus és gyors jelátviteli mechanizmust biztosít a sejten belül. Fiziológiásan a $\beta 1$ szubtypusú adrenerg receptorok található nagyobb számban a szívben és felelősek a szimpatikus aktiváció kiváltotta inotróp hatás szabályozásáért. Ma már köztudott, hogy $\beta 1$ adrenerg receptor érzékenysége jelentősen csökken szívelégtelenség során, míg a $\beta 2$ adrenerg receptorok száma viszonylag állandó marad. A $\beta 2$ adrenerg receptorok aktiválása megemeli az intracelluláris kalcium szintet anélkül, hogy befolyásolná a kalcium-újrafelvételt a szarkoplazmatikus retikulumba. Az így megnövekedett intracelluláris kalcium koncentráció a membrán potenciál oszcillációit válthatja ki, ami viszont szívritmuszavar kialakulásához vezethet. Ezáltal a $\beta 2$ adrenerg receptorok aktiválása a szív elektromos stabilitásának csökkenéséhez vezet és növeli a hajlamot malignus aritmiák kialakulására a beteg szívben (Billman GE. 2009).

Tekintettel a kardiovaszkuláris betegségek és halálozás magas előfordulási arányára, az utóbbi időben egyre több vizsgálatot végeznek azzal a céllal, hogy azonosítsák a szívhalálra hajlamosító genetikai és epigenetikai markereket. A legtöbb eddig publikált asszociációs vizsgálatban klinikailag jól jellemezhető betegcsoportokat választottak, hogy megtalálják a kardiovaszkuláris rendszer fiziológiai folyamataiért felelős kulcsfontosságú kandidáns gének patológiás variánsait (Albert CM. és mtsai. 2010; Ran Y. és mtsai. 2010; Klaver EC. és mtsai. 2011; Jamshidi Y. és mtsai. 2012; Son MK. és mtsai. 2013; Zeng Z. és

mtsai. 2013; Boehringer T. és mtsai. 2014; Earle N. és mtsai. 2014; Treuer AV. és mtsai. 2014; Zhang Y. és mtsai. 2014).

Kutatásunkba öt olyan kevésbé vizsgált SNP-t választottunk, amelyek korábbi tanulmányokban asszociációt mutattak szívhalállal, így felvetve a lehetőséget, hogy általános és független prediktív markerei legyenek a hirtelen szívhalálnak. Ennek érdekében, egy heterogén, kardiovaszkuláris okból elhunyt betegcsoportot vizsgáltunk, függetlenül egyéb tényezőktől, mint amilyenek a társbetegségek, a dohányzás és a szedett gyógyszerek. A betegcsoportot alkotó személyek véletlenszerűen lettek kiválasztva, mindössze a halál okát figyelembe véve a fent említett intézetek boncolási anyagából.

Post mortem DNS mintavétel genetikai vizsgálatokhoz ritka, de nem szokatlan eljárás, több olyan tanulmány is fellelhető, mely igazolja, hogy a lágy szövetekből származó genomiális DNS integritása környezeti hőmérsékleten is megmarad több nappal a halál után (Schwark T. és mtsai. 2011). A vizsgálatunkban szereplő holt eseteket a boncolást megelőzően 4 °C-on hűtőszekrényben tárolták, a felhasznált DNS minőségét pedig alaposan ellenőriztük spektrofotometriával, agaróz gélelektroforézissel és kontroll PCR-vizsgálatokkal.

Az eredményeink azt mutatták, hogy az SCN5A gén rs11720524 [C / G] intronikus polimorfizmusának CC változata összefüggést mutat a hirtelen szívhalállal, de az asszociáció nem bizonyult statisztikailag szignifikánsnak a többszörös tesztelés miatti korrekció után. Ez a tény felkeltette az gyanúkat, hogy léteznie kell egy szorosabb összefüggésnek a gén variáns és az egyik (vagy több) halálalki alcsoport között. Ahhoz, hogy tisztázzuk ezt a kérdést, elvégeztünk egy post hoc asszociáció vizsgálatot, amely szignifikáns összefüggést mutatott ki a CC genotípus előfordulása és a krónikus iszkémiás szívbetegségben elhunytak között. A többi halálalki csoport, sem önmagában, sem összevonva nem mutatott asszociációt ezzel a genetikai variánssal (Tábla 12.). Az alapján is, hogy az összes halálalkot együtt vizsgálva a statisztikai eredmények értéke gyengébb, mint amit a krónikus iszkémiás szívbetegség esetében kaptunk ($p = 0,019$ vs. $0,012$, $OR = 1,351$ vs. $1,455$), arra lehet következtetni, hogy a CC variáns csak krónikus iszkémiás szívbetegség fennállása esetén növeli a hirtelen halál kockázatát. Az alacsony esetszámokkal is magyarázható a statisztikai asszociáció hiánya a nem krónikus iszkémiás szívhalálalkok esetében, mivel a vizsgálati csoport közel két harmadát a krónikus iszkémiás szívbetegségek tették ki. A jelen tanulmány nagyobb mintán való megismétlése nagymértékben segítene megválaszolni ezt a kérdést.

Az rs11720524 SNP vizsgálatunkban kimutatott asszociációjához hasonló eredményeket mutattak be két korábbi tanulmányban is. Albert és munkatársai (Albert CM. és mtsai. 2010) írták le elsőként az rs11720524 C allél összefüggését aritmiás és iszkémiás hirtelen szívhalállal ($p = 0,0005$, $OR = 1,30$). Prospektív vizsgálatukba, 536 hirtelen szívhalál esetet választottak be igen szigorú kritériumok mellett a fehér, amerikai populációból (szívmegállás a tünetek megjelenését követő 1 órán belül következett be, orvosi dokumentáció vagy a hozzátartozók beszámolója szerint), valamint a kardiális kockázati tényezőket, mint amilyen a dohányzás, cukorbetegség, magas vérnyomás, hiperkoleszterinémia és a családi anamnézis is részletesen tartalmazza a statisztikai elemzés. Betegcsoportunkba mi egyaránt beválasztottuk az igazolt és a valószínűsíthető hirtelen szívhalál eseteket, valamint nem vettük figyelembe a kockázati tényezőket, mivel a legtöbb esetben ezekről anamnesztikus adatok nem voltak elérhetőek. A különbségek, minthogy mi egy sokkal kisebb mintával ($N = 360$) dolgoztunk, valamint ők allél specifikus logisztikus regressziót alkalmaztak, magyarázhatják, miért kaptunk kevésbé szignifikáns összefüggést a vizsgált polimorfizmus és a hirtelen szívhalál között. Másrészt, fontos megjegyezni, hogy a kapott esélyhányadosunk értéke ($OR = 1,455$) kiugróan magas egy gyakori gén variánsához képest.

Ugyanennek a polimorfizmusnak a prediktív értékét vizsgálták Son és munkatársai (Son MK. és mtsai. 2013) egy koreai populációban, ahol - a kaukázusi populációval ellentétben - a C variáns a minor allél. Ennek ellenére úgy találták, hogy a C allél előfordulási gyakorisága kétszer gyakoribb a kamrai ritmuszavar következtében kialakuló hirtelen szívhalál esetekben, mint a kontroll populációban. Bár eredményeik statisztikailag nem voltak szignifikánsak, mivel egy rendkívül alacsony esetszámú mintát ($N = 14$, $p = 0,25$, $OR = 2,13$) vizsgáltak, támogatják a feltételezésünket, miszerint a C allél prediktív értéke más szívhalál okok esetében is magasabb lenne, ha egy nagyobb esetszámú csoportot vizsgálnánk.

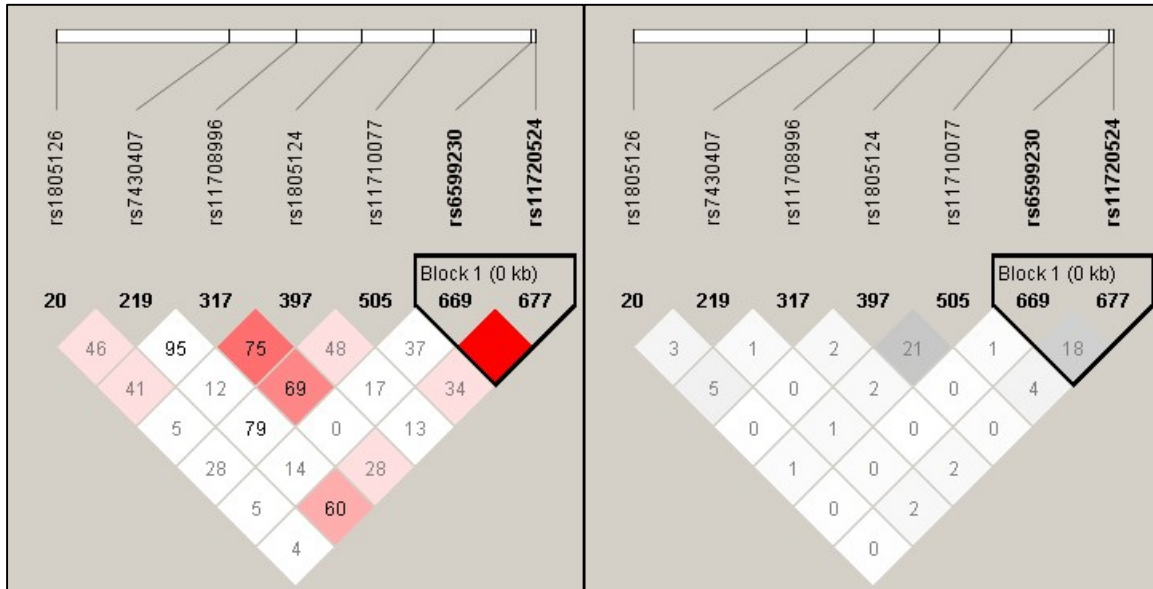
A rs11720524 polimorfizmus gyakorlati jelentősége még nem tisztázott. Mindazonáltal, az *in silico* analízis, amit elvégeztünk, feltárta, hogy a védő hatásúnak gondolt G allél jelenléte létrehoz egy olyan DNS-kötőhelyet, ahova a POU domént tartalmazó transzkripciós faktor Oct-1 bekötődni képes. Az Oct-1-ről kimutatták, hogy azon gének transzkripciójának modulálásában vesz részt, melyek a sejtet ért stresszre adott válaszreakcióért felelősek (Tantin D. és mtsai 2005). Igaz, hogy ez a kötőhely a gén első intronjában helyezkedik el, de nem ritka, hogy a transzkripciós faktorok intronikus szabályozó

régiókba kötődnek be, ahol a transzkripció aktivitását befolyásolják (Imamichi Y. és mtsai. 2014). Ennek fényében, azt feltételezzük, hogy SCN5A gén expressziójának szintje alacsonyabb lehet a CC genotípust hordozó betegeknél. A gyengébb promoter aktivitást az SCN5A génben már korábban aritmiára hajlamosító tényezőnek írták le, mivel olyan vezetési rendellenességekkel mutatott összefüggést, mint a hosszabb PR intervallum és a kiszélesedett QRS komplexum (Bezzina CR. és mtsai. 2006; Yang P. és mtsai. 2008). Ez a feltételezés magyarázatot adhat arra, hogy a CC genotípus csak a krónikus iszkémiás szívbetegséggel együtt növeli a hirtelen szívhalál rizikóját. A hipoxia indukálta miokardiális fibrózis aritmogén tényező (Cutler MJ. és mtsai. 2011; Flevari P. és mtsai. 2012; Kolettis TM. 2013), és az SCN5A gén alacsony expressziós szintje tovább növeli az életveszélyes kamrai ritmuszavarok megjelenésének valószínűségét.

Továbbá nem lehet kizárni annak a lehetőségét sem, hogy az SCN5A genetikai variánsai DNS metiláción keresztül befolyásolják a gén expresszió szintjét, ahogy azt Park és munkatársai a közelmúltban felvetették (Park JK. és mtsai. 2012). Végül, de nem utolsósorban, mivel az SCN5A génen belül számtalan polimorfizmus található elszórva, az rs11720524 SNP szerepelhet marker SNP-ként egy másik funkcionálisan fontosabb polimorfizmushoz kapcsolatosan. Ennek vizsgálatára elvégeztünk egy *in silico* kapcsoltsági analízist hat ismert, exonikus SNP, melyekről kimutatták, hogy befolyásolják a PR távolságot vagy a QRS intervallumot (Magnani JW. és mtsai. 2014) és az általunk vizsgált SNP között. E célból, az 1000 Genom adatbázisból (www.1000genomes.org) letöltöttük az összehasonlítható kivánt SNP-k (az rs1805126, rs7430407, rs11708996, rs1805124, rs11710077, rs6599230) öt független kaukázusi populációban előforduló genotípusait, majd kapcsoltsági analízist végeztünk a Haploview bioinformatikai szoftver (<https://www.broadinstitute.org/scientific-community/science/programs/medical-and-population-genetics/haploview/haploview>) segítségével. A standardizált kapcsoltsági egyensúly eltolódási együtthatók (D') és a korrelációs együtthatók (R^2) a kapcsoltsági egyensúlyt bemutató ábrákon láthatók (13. Ábra).

Erős kapcsoltságot találtunk az rs11720524 és rs6599230 SNP-k között ($D' = 1,00$, $r^2 = 0,18$). A szinonim rs6599230 SNP-ről kimutatták, hogy a PR távolság rövidülésével áll kapcsolatban ($p = 2,67 \times 10^{-5}$) európai populációban (Magnani JW. és mtsai. 2014), valamint a fokozott artimia hajlammal hipertrabekulált bal kamrai kardiomiopátiában szenvedő japán betegeknél ($p = 0,0003$) (Shan L. és mtsai. 2008). Ez az eredmény alátámasztja azt a feltételezésünket, hogy a rs11720524 intronikus polimorfizmus más funkcionális

polimorfizmusok marker SNP-je lehet. Ennek a kérdésnek a tisztázása végett, egy részletesebb, az SCN5A gén 5' és 3' szabályozó régióit lefedő, több polimorfizmust magába foglaló genotipizálást kellene elvégezni.



13. Ábra A standardizált kapcsoltsági egyensúly eltolódási együtthatók (D') és a korrelációs együtthatók (R^2).

Annak ellenére, hogy a többi vizsgált polimorfizmust is összefüggésbe hozták korábban a hirtelen szívhalál különböző formáival (Becker ML. és mtsai. 2009; Baas AF. és mtsai. 2010; Kulminski AM. és mtsai. 2010; Gavin MC. és mtsai. 2011; Petersen M. és mtsai. 2011; Ran Y. és mtsai. 2012;), mi nem kaptunk ehhez hasonló eredményeket, feltehetően a vizsgált populáció nagy heterogenitása és viszonylagosan alacsony mintaszáma következtében.

Mindent összevetve, a tanulmány korlátaihoz tartoztak a viszonylag kis mintaszám, a vizsgálat megismétlésének hiánya egy független populáción, valamint, hogy jelenleg még kevés adattal rendelkezünk az rs11720524 alléljainak a gén expresszió szabályozásában betöltött szerepéről. Egy, az SCN5A gén több polimorfizmusával kiegészített részletesebb elemzését is el kellene végezni.

6. Következtetések

- *Környezet-meteorológiai faktorokkal kapcsolatos halálesetek megoszlása Európában - Környezeti balesetek*

Adatainkból megállapítottuk, hogy a leggyakoribb környezeti és meteorológiai jelenségekkel összefüggő halálokok, a vizsgált országok adatait összesítve a kihülés és a vízbe fulladás voltak. A kihüléssel kapcsolatos esetek legnagyobb számban a közép-kelet-európai országokban fordultak elő; a déli területeken a kihülések előfordulási aránya közelítőleg megegyezett az északi területeken előfordulóval. 32 európai ország halálozási adatait tartalmazó adatbázisunk értékelése után úgy gondoljuk, létezik egy alcsoport, melyre használhatjuk a “környezeti balesetek” kifejezést, elválasztva a többi balesettől. A globális éghajlatváltozás és a meteorológiai jelenségek szerepének vizsgálata a halálesetek bekövetkezésében egyre gyakoribb, de a környezeti tényezők miatt bekövetkező halálesetek tanulmányozása során sem hagyhatjuk figyelmen kívül a kapcsolódó társadalmi- és gazdasági befolyásoló tényezőket. A környezeti kockázati tényezők vizsgálata fontos, hogy megfelelő stratégiákat tudjunk kidolgozni a globális környezeti változások kezelésére.

- *A törvényszéki orvostani esetek között előforduló szív- és érrendszeri halálozás jellemzői Budapesten, Vilniusban és Tallinnban*

Eredményeink alapján elmondható, hogy a számos faktornak lehet befolyásoló szerepe a szív és érrendszeri halálozás előfordulásában. Megerősítettük azoknak a vizsgálatoknak az eredményét, melyek szerint a hirtelen, illetve váratlan felnőttkori halálesetek döntő többségében krónikus iszkémiás szívbetegség áll. A meteorológiai és klimatikai tényezők hatással vannak az egész szervezetre és több útvonalon keresztül vezethetnek a homeosztázis felborulásához, majd halálhoz, különösen idős korban. A kardiovaszkuláris halálozás gyakoribb téli előfordulása már régóta ismert, mégsem mutatható ki minden országban. A mi vizsgálatunk is rámutat arra, hogy részletesebben kellene foglalkozni a hideg indukálta halálozás előfordulásával, több, különböző éghajlatú terület összehasonlításával, illetve más kapcsolódó, befolyásoló faktorok feltárásával a háttérben álló folyamatok alaposabb megismerése érdekében.

- *Halálos kimenetelű tüdőembóliás esetek epidemiológiai és patológiai sajátosságainak vizsgálata és kapcsolata meteorológiai rizikótényezőkkel*

Arra a következtetésre jutottunk, hogy az alacsonyabb átlaghőmérsékleten (azaz a téli évszakban) nagyobb a halálos tüdőembóliás esetek kialakulásának valószínűsége. Emellett a növekvő légnyomás is növeli a tüdőembóliás halálozást. Ez utóbbi hatás sokkal kevésbé kifejezett az erőszakos halál csoportban, mint a természetes halálesetknél. A Bayes statisztikai modell segítségével kiszámoltuk a halálos kimenetelű tüdőembóliák feltételes valószínűségének relatív növekedését a vizsgált időjárási paraméterek függvényében. A feltételes valószínűség függvény úgy viselkedik, mint egy úgynevezett előrejelző függvény. A halálos kimenetelű tüdőembóliák száma hatványfüggvény viselkedést mutat az idő függvényében. Ebből a tényből következik, hogy Budapest lakossága ki van téve egy ismeretlen trombogén hatásnak is. Sikeresen meghatároztuk a tüdőembóliás halálesetek fő meteorológiai rizikófaktorait a Bayes statisztikai modellen alapuló Cox-folyamat segítségével. Az ebben a tanulmányban kidolgozott matematikai modell lehetőséget ad, hogy más epidemiológiai vizsgálatokban is feltárjuk a szignifikáns kapcsolatokat a különböző idősorok között.

- *Az emberi szív nátrium csatornájának alfa alegységét kódoló gén (SCN5A) rs11720524 polimorfizmusa összefüggést mutat krónikus iszkémiás szívbetegék hirtelen szívhalál eseteivel*

A patomorfológiai elváltozások vizsgálata a természetes okú hirtelen halálesetekben is elengedhetetlen a pontos halálok megállapításához. Az öröklött, illetve környezeti hajlamosító tényezők vizsgálata szintén nagyban hozzájárul az okok feltárásához, valamint segíti a megelőzési stratégiák kidolgozását. A fő erőssége az itt bemutatott tanulmánynak, hogy megállapítottuk az SCN5A gén rs11720524 SNP homozigóta CC genotípusának szignifikáns kapcsolatát a hirtelen szívhalállal krónikus iszkémiás szívbetegségben szenvedő betegeknél. A rs11720524 intronikus polimorfizmus gyakorlati jelentősége még nem tisztázott, feltételezzük, hogy más funkcionális polimorfizmusok marker SNP-je lehet.

7. Összefoglalás

Környezet-meteorológiai faktorok által okozott haláleseteket vizsgáltunk európai országokban egy 2000-tól 2011-ig tartó periódusban. Megállapítottuk, hogy a környezeti balesetek az összes baleset nem elhanyagolható százalékát alkották (4,34%). A leggyakoribb környezeti és meteorológiai jelenségekkel összefüggő halálokok a kihülés és a vízbe fulladás voltak. A kihüléssel esetek legnagyobb számban a közép-kelet-európai országokban fordultak elő; a déli területeken a kihülések előfordulási aránya közelítőleg megegyezett az északi területeken előfordulóval.

Budapest, Vilnius és Tallinn közigazgatási területéről származó kardiovaszkuláris eredetű hirtelen, illetve váratlan haláleseteket vizsgáltunk, melyek 2005 és 2009 között történtek. Megerősítettük azoknak a vizsgálatoknak az eredményét, melyek szerint a hirtelen, illetve váratlan felnőttkori halálesetek döntő többségében krónikus iszkémiás szívbetegség áll. Eredményeink igazolták a szezonális megoszlást, téli prevalenciával Tallinnban és tavaszi prevalenciával Vilniusban. Megállapítottuk, hogy korreláció figyelhető meg a téli periódusban előforduló halálesetek és az idős életkor között.

Kutatásunk során a Semmelweis Egyetem Igazságügyi és Biztosítás-orvostani Intézetének adatbázisa alapján hirtelen, illetve váratlan halálesetek közül dolgoztuk fel azokat, melyeknél a halál oka tüdőembólia volt 2001. január 1. és 2010. december 31. között. Az eredmények azt mutatják, az alacsonyabb napi átlaghőmérséklet esetén több halálos kimenetelű tüdőembólia fordulhat elő. Ezen kívül, a természetes eredetű, halálos kimenetelű tüdőembóliák száma nagyobb, mikor egyik napról a másikra légnyomás emelkedés figyelhető meg, mint amikor légnyomás csökkenés.

Kutatásunkba öt olyan kevésbé vizsgált SNP-t választottunk, amelyek korábbi tanulmányokban asszociációt mutattak szívhalállal, így a hirtelen szívhalál független és általános markerei lehetnek. Eredményeink azt mutatták, hogy az SCN5A gén rs11720524 [C/G] intronikus polimorfizmusának CC változata összefüggést mutat a hirtelen szívhalállal krónikus iszkémiás szívbeteg körében. A rs11720524 intronikus polimorfizmus gyakorlati jelentősége még nem tisztázott, feltételezzük, hogy más funkcionális polimorfizmusok marker SNP-je lehet.

8. Summary

We investigated environmental-related death cases in the European countries between 2000 and 2011. In our research material we found a reasonable proportion of environmental accidents (4.34%) in the all accidents group. From the datas we calculated that the most frequent fatal environmental death cases in the investigated countries were hypothermia and drowning in natural water. We found that that hypothermia was more frequent in the Central and Eastern European counties, than in the northernmost areas, and in the southern places the number of hypothermia was nearly the same as in the North.

In our study we collected cardiovascular death cases autopsied at the Forensic Departments of National Forensic Institutes in three capitals (Budapest, Vilnius and Tallinn) from the period of 2005–2009. We confirmed study results which showed that the most frequent cause of sudden death among adults is ischaemic heart disease. The seasonal distribution was observed with winter prevalence in Tallinn and with spring prevalence in Vilnius, but mortality data did not show seasonal distribution in Budapest, however more cases happened in winter time the difference between seasons was not significant. Our results suggest that there is a correlation between the winter period and old age.

In this study we analysed sudden-unexpected death cases due to pulmonary embolism, investigated in the Department of Forensic and Insurance Medicine, Semmelweis University between 2001 and 2010. We concluded that in case of lower temperature more fatal pulmonary emboli cases are predicted to occur as natural death. In addition the increasing tendency of air pressure is also likely to result in more pulmonary emboli death. This latter effect is much less pronounced in the violence death group then in natural death cases.

In our study we selected five broadly studied SNPs which are reportedly associated with certain forms of cardiac death and addressed the issue whether any of these genetic markers are of general and independent predictive value in assessing the risk of sudden cardiac death. Our results showed that the homozygous CC genotype of the SCN5A rs11720524 SNP is significantly associated with sudden cardiac death in patients afflicted by chronic ischemic heart disease. The functional significance of the rs11720524 polymorphism remains to be elucidated, the rs11720524 marker SNP might be genetically coupled to other, functionally more important polymorphisms of the gene.

Irodalomjegyzék

Aarnoudse AJ, Newton-Cheh C, de Bakker PI, Straus SM, Kors JA, Hofman A, Uitterlinden AG, Witteman JC, Stricker BH. (2007) Common NOS1AP variants are associated with a prolonged QTc interval in the Rotterdam Study. *Circulation*, 116: 10-16.

Abassi ZA, Ellahham S, Winaver J, Hoffman A. (2001) The intrarenal endothelin system and hypertension *News Physiol Sci*, 16:152-6.

Albert CM, MacRae CA, Chasman DI, VanDenburgh M, Buring JE, Manson JE, Cook NR, Newton-Cheh C. (2010) Common variants in cardiac ion channel genes are associated with sudden cardiac death. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 3: 222-229.

Almeida SP, Casimiro E, Calheiros J. (2010) Effects of apparent temperature on daily mortality in Lisbon and Oporto, Portugal. *Environ Health*, 9:12

Arakawa J, Hamabe A, Aiba T, Nagai T, Yoshida M, Touya T, Ishigami N, Hisadome H, Katsushika S, Tabata H, Miyamoto Y, Shimizu W. (2014) A novel cardiac ryanodine receptor gene (RyR2) mutation in an athlete with aborted sudden cardiac death: a case of adult-onset catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart Vessels*, epub ahead of print.

Arking DE, Junttila MJ, Goyette P, Huertas-Vazquez A, Eijgelsheim M, Blom MT, Newton-Cheh C, Reinier K, Teodorescu C, Uy-Evanado A, Carter-Monroe N, Kaikkonen KS, Kortelainen ML, Boucher G, Lagacé C, Moes A, Zhao X, Kolodgie F, Rivadeneira F, Hofman A, Witteman JC, Uitterlinden AG, Marsman RF, Pazoki R, Bardai A, Koster RW, Dehghan A, Hwang SJ, Bhatnagar P, Post W, Hilton G, Prineas RJ, Li M, Köttgen A, Ehret G, Boerwinkle E, Coresh J, Kao WH, Psaty BM, Tomaselli GF, Sotoodehnia N, Siscovick DS, Burke GL, Marbán E, Spooner PM, Cupples LA, Jui J, Gunson K, Kesäniemi YA, Wilde AA, Tardif JC, O'Donnell CJ, Bezzina CR, Virmani R, Stricker BH, Tan HL, Albert CM, Chakravarti A, Rioux JD, Huikuri HV, Chugh SS. (2011) Identification of a sudden cardiac death susceptibility locus at 2q24.2 through genome-wide association in European ancestry individuals. *PLoS Genet*, 7: e1002158.

Arntz HR, Willich SN, Schreiber C, Brüggemann T, Stern R, Schultheiss HP. (2000) Diurnal, weekly and seasonal variation of sudden death. Population-based analysis of 24,061 consecutive cases. *Eur Heart J*, 21(4):315-20

Baas AF, Medic J, van 't Slot R, de Kovel CG, Zhernakova A, Geelkerken RH, Kranendonk SE, van Sterkenburg SM, Grobbee DE, Boll AP, Wijmenga C, Blankensteijn JD, Ruigrok YM. (2010) Association of the TGF-beta receptor genes with abdominal aortic aneurysm. *Eur J Hum Genet*, 18:240-244.

Bankoff G., Frerks G., Hilhorst D. (2003) *Mapping Vulnerability: Disasters, Development and People*. Eartscan, London, ISBN 1-85383-964-7.

Barnett AG, de Looer M, Fraser JF. (2008) The seasonality in heart failure deaths and total cardiovascular deaths. *Aust N Z J Public Health*, 32(5):408-13.

Barnett AG, Hajat S, Gasparrini A, Rocklöv J. (2012) Cold and heat waves in the United States. *Environ Res*, 112:218-24.

Bartholomew JR, Schaffer JL, McCormick GF. (2011) Air travel and venous thromboembolism: minimizing the risk. *Cleve Clin J Med*, 78:111-120.

Becker D, Merkely B. (2012) Akut coronariaszindróma- 2012. *Orvosi Hetilap*, 153:2009-2015

Becker ML, Visser LE, Newton-Cheh C, Hofman A, Uitterlinden AG, Witteman JC, Stricker BH. (2009) A common NOS1AP genetic polymorphism is associated with increased cardiovascular mortality in users of dihydropyridine calcium channel blockers. *Br J Clin Pharmacol*, 67:61-67.

Bello Roufai M, Li H, Sun Z. (2007) Heart-specific inhibition of protooncogene c-myc attenuates cold-induced cardiac hypertrophy. *Gene Ther*, 14(19):1406-16.

Berko J, Ingram DD, Shubhayu S, Parker DJ. Deaths attributed to heat, cold and other weather events in the United States. *National Health Statistics Reports* 2014;76:1-16

Bers DM, Perez-Reyes E. (1999) Ca channels in cardiac myocytes: structure and function in Ca influx and intracellular Ca release. *Cardiovasc Res*, 42: 339-360

Berz G. (2005) Windstorm and storm surges in Europe: loss trends and possible counteractions from the viewpoint of an international reinsure. *Phil Trans R Soc*, 363:1431-1440.

Bezzina CR, Shimizu W, Yang P, Koopmann TT, Tanck MW, Miyamoto Y, Kamakura S, Roden DM, Wilde AA. (2006) Common sodium channel promoter haplotype in asian subjects underlies variability in cardiac conduction. *Circulation*, 113:338-344.

Billman GE. (2009) Cardiac autonomic neural remodeling and susceptibility to sudden cardiac death: effect of endurance exercise training. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 297(4):H1171-93.

Bilora F, Manfredini R, Petrobelli F, Vettore G, Boccioletti V, Pomerri F. (2001) Chronobiology of non fatal pulmonary thromboembolism. *Panminerva Med*, 43:7-10.

Blayney LM, Lai FA. (2009) Ryanodine receptor-mediated arrhythmias and sudden cardiac death. *Pharmacol Ther*, 123: 151-177.

Boehringer T, Bugert P, Borggreffe M, Elmas E. (2014) SCN5A mutations and polymorphisms in patients with ventricular fibrillation during acute myocardial infarction. *Mol Med Rep*, 10:2039-2044.

Boulay F, Berthier F, Schoukroun G, Raybaut C, Gendreike Y, Blaive B. (2001) Seasonal variations in hospital admission for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: analysis of discharge data. *BMJ*, 323:601-602.

Bowker TJ, Wood DA, Davies MJ, Sheppard MN, Cary NR, Burton JD, Chambers DR, Dawling S, Hobson HL, Pyke SD, Riemersma RA, Thompson SG. (2003) Sudden, unexpected cardiac or unexplained death in England: a national survey. *QJM*, 96: 269e79.

Boyer L, Robitail S, Debensason D, Auquier P, San Marco JL. (2005) Media and public health: example of heat wave during summer 2003. *Rev Epidemiol Sante Publique*, 53:525–534

Braga ALF, Zanobetti A, Schwartz J. (2002) The effect of weather on respiratory and cardiovascular deaths in 12 U.S. cities. *Environ Health Perspect*, 110:859-863.

Brändström H, Eriksson A, Giesbrecht G, Angquist KA, Haney M. (2012) Fatal hypothermia: an analysis from a sub-arctic region. *Int J Circumpolar Health*, 71:1-7.

Cagle A, Hubbard R. (2005) Cold-related cardiac mortality in King County, Washington, USA 1980-2001. *Ann Human Biol*, 32:525-537.

Carè A, Catalucci D, Felicetti F, Bonci D, Addario A, Gallo P, Bang ML, Segnalini P, Gu Y, Dalton ND, Elia L, Latronico MV, Høydal M, Autore C, Russo MA, Dorn GW 2nd, Ellingsen O, Ruiz-Lozano P, Peterson KL, Croce CM, Peschle C, Condorelli G. (2007) MicroRNA-133 controls cardiac hypertrophy. *Nat Med*, 13:613-618.

Carnevale R, Nocella C. (2012) Alcohol and cardiovascular disease: still unresolved underlying mechanisms. *Vascul Pharmacol*, 57:69–71

Catterall WA. (2000) From ionic currents to molecular mechanisms: the structure and function of voltage-gated sodium channels. *Neuron*, 26(1): 13-25.

Chang KC, Barth AS, Sasano T, Kizana E, Kashiwakura Y, Zhang Y, Foster DB, Marbán E. (2008) CAPON modulates cardiac repolarization via neuronal nitric oxide synthase signaling in the heart. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 105(11):4477-82

Chen GF, Sun Z. (2006) Effects of chronic cold exposure on the endothelin system. *J Appl Physiol* (1985), 100:1719-26.

Cheng Y, Kan H. (2012) Effect of the interaction between outdoor air pollution and extreme temperature on daily mortality in Shanghai, China *J Epidemiol*, 22:28-36.

Choi YM, Shim KS, Yoon KL, Han MY, Cha SH, Kim SK, Jung JH. (2012) Transforming growth factor beta receptor II polymorphisms are associated with Kawasaki disease. *Korean J Pediatr*, 55:18-23.

Clark AR, Burrowes KS, Tawhai MH. (2011) The impact of micro-embolism size on haemodynamic changes in the pulmonary micro-circulation *Respir Physiol Neurobiol*, 175:365-374.

Clauss R, Mayes J, Hilton P, Lawrenson R. (2005) The influence of weather and environment on pulmonary embolism: pollutants and fossil fuels. *Med Hypotheses*, 64:1198-1201.

Cofini V, Carbonelli A, Cecilia MR, Binkin N, di Orio F. (2015) Post traumatic stress disorder and coping in a sample of adult survivors of the Italian earthquake. *Psychiatry Res*, 229(1-2):353-8.

Coronado R, Morrissette J, Sukhareva M, Vaughan DM. (1994) Structure and function of ryanodine receptors. *Am J Physiol*, 266: C1485-1504

Cox DR. (1955) Some Statistical Methods Connected with Series of Events. *J Royal Statistical Society*, 17:129–164.

Cutler MJ, Jeyaraj D, Rosenbaum DS. (2011) Cardiac electrical remodeling in health and disease. *Trends Pharmacol Sci*, 32:174-180.

Cutler MJ, Jeyaraj D, Rosenbaum DS. (2011) Cardiac electrical remodeling in health and disease. *Trends Pharmacol Sci*, 32:174-180.

Davis RE, Knappenberger PC, Michaels PJ, Novicoff WM. (2003) Changing heat-related mortality in the United States. *Environ Health Perspect*, 111:1712–1718

de Takats G, Mayne A, Petersen WF. (1940) The meteorological factor in pulmonary embolisms. *Surgery*, 7:819-827.

Dentali F, Ageno W, Rancan E, Donati AV, Galli L, Squizzato A, Venco A, Mannucci PM, Manfredini R. (2011) Seasonal and monthly variability in the incidence of venous thromboembolism. A systematic review and a meta-analysis of the literature. *Thromb Haemost*, 106:439-447.

Dentali F, Manfredini R, Ageno W. (2009) Seasonal variability of venous thromboembolism. *Curr Opin Pulm Med*, 15:403-407.

Dominici F, Levy JJ, Louis TA. (2005) Methodological challenges and contributions in disaster epidemiology. *Epidemiol Rev*, 27:9-12.

Drysdale CM, McGraw DW, Stack CB, Stephens JC, Judson RS, Nandabalan K, Arnold K, Ruano G, Liggett SB. (2000) Complex promoter and coding region beta 2-adrenergic receptor haplotypes alter receptor expression and predict in vivo responsiveness. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 97:10483–8.

Ducharme MB, Lounsbury DS. (2007) Self-rescue swimming in cold water: the latest advice. *Appl Physiol Nutr Metab*, 32:799-807.

Earle N, Yeo Han D, Pilbrow A, Crawford J, Smith W, Shelling AN, Cameron V, Love DR, Skinner JR. (2014) Single nucleotide polymorphisms in arrhythmia genes modify the risk of cardiac events and sudden death in long QT syndrome. *Heart Rhythm*, 11:76-82.

Eghbali M, Tomek R, Sukhatme VP, Woods C, Bhambi B. (1991) Differential effects of transforming growth factor-beta 1 and phorbol myristate acetate on cardiac fibroblasts. Regulation of fibrillar collagen mRNAs and expression of early transcription factors. *Circ Res*, 69(2):483-90.;

Elwood PC, Beswick A, O'Brien JR, Renaud S, Fifield R, Limb ES, Bainton D. (1993) Temperature and risk factors for ischaemic heart disease in the Caerphilly prospective study. *Br Heart J*, 70:520–523

Fishman GI, Chugh SS, Dimarco JP, Albert CM, Anderson ME, Bonow RO, Buxton AE, Chen PS, Estes M, Jouven X, Kwong R, Lathrop DA, Mascette AM, Nerbonne JM, O'Rourke B, Page RL, Roden DM, Rosenbaum DS, Sotoodehnia N, Trayanova NA, Zheng ZJ. (2010) Sudden cardiac death prediction and prevention: report from a National Heart, Lung, and Blood Institute and Heart Rhythm Society Workshop. *Circulation*, 122(22):2335–2348

Flevari P, Theodorakis G, Leftheriotis D, Kroupis C, Kolokathis F, Dima K, Anastasiou-Nana M, Kremastinos D. (2012) Serum markers of deranged myocardial collagen turnover: their relation to malignant ventricular arrhythmias in cardioverter-defibrillator recipients with heart failure. *Am Heart J*, 164:530-537.

Francia P, Adduci C, Ricotta A, Stanzione R, Sensini I, Uccellini A, Frattari A, Balla C, Cotugno M, Cappato R, Rubattu S, Volpe M. (2013) Common genetic variants in selected Ca²⁺ signaling genes and the risk of appropriate ICD interventions in patients with heart failure. *J Interv Card Electrophysiol*, 38:169-177.

Franzini-Armstrong C, Protasi F. (1997) Ryanodine receptors of striated muscles: a complex channel capable of multiple interactions. *Physiol Rev*, 77: 699-729

Furberg C, Romo M, Linko E, Siltanen P, Tibbin G, Wilhelmsen L. (1977) Sudden cardiac death in Scandinavia. A report from Scandinavian coronary heart disease registers. *Acta Med Scand*, 201:553–557

Gallerani M, Boari B, de Toma D, Salmi R, Manfredini R. (2004) Seasonal variation in the occurrence of deep vein thrombosis. *Med Sci Monit*, 10:CR191-196.

Gallerani M, Boari B, Smolensky MH, Salmi R, Fabbri D, Contato E, Manfredini R. (2007) Seasonal variation in occurrence of pulmonary embolism: analysis of the database of the Emilia-Romagna region, Italy. *Chronobiol Int*, 24:143-160.

Gavin MC, Newton-Cheh C, Gaziano JM, Cook NR, VanDenburgh M, Albert CM. (2011) A common variant in the β 2-adrenergic receptor and risk of sudden cardiac death. *Heart Rhythm*, 8:704-710.

George A, Figueredo VM. (2011) Alcoholic cardiomyopathy: a review. *J Card Fail*, 17:844–849

George AL, Varkony TA, Drabkin HA, Han J, Knops JF, Finley WH, Brown GB, Ward DC, Haas M. (1995) Assignment of the human heart tetrodotoxin-resistant voltage-gated Na(+) channel alpha-subunit gene (SCN5A) to band 3p21. *Cytogenet. Cell Genet*, 68: 67-70

Gerritsen H. (2005) What happened in 1953? The big flood in the Netherlands in retrospect. *Philos Transact Math Phys Eng Sci*, 363:1271-1291.

Gilchrist J, Parker EM. (2014) Racial and ethnic disparities in fatal unintentional drowning among persons less than 30 years of age--United States, 1999-2010. *J Safety Res*, 50:139-42.

Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ, Dai S, Ford ES, Fox CS, Franco S, Fullerton HJ, Gillespie C, Hailpern SM, Heit JA, Howard VJ, Huffman MD, Judd SE, Kissela BM, Kittner SJ, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Mackey RH, Magid DJ, Marcus GM, Marelli A, Matchar DB, McGuire DK, Mohler ER 3rd, Moy CS, Mussolino ME, Neumar RW, Nichol G, Pandey DK, Paynter NP, Reeves MJ, Sorlie PD, Stein J, Towfighi A, Turan TN, Virani SS, Wong ND, Woo D, Turner MB. (2014) Heart disease and stroke statistics 2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 129(3):e28-e292.

Goggins WB, Chan EY, Yang CY. (2013) Weather, pollution, and acute myocardial infarction in Hong Kong and Taiwan. *Int J Cardiol*, 168(1):243-9.

Goklany IM. (2007) Death and death rates due to extreme weather events. *Civil Society Reports on Climate Change*. International Policy Press, London, UK.

Gong DY, Liu XF, Huang FJ. (2013) Clinical feature analysis of fatal pulmonary thromboembolism: experiences from 41 autopsy-confirmed cases. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 17:701-706.

Gore-Hyer E, Shegogue D, Markiewicz M, Lo S, Hazen-Martin D, Greene EL, Grotendorst G, Trojanowska M. (2002) TGF β and CTGF have overlapping and distinct fibrogenic effects on human renal cells. *Am. J. Physiol*, 283: F707-F716.

Greenough G, McGeehin M, Bernard SM, Trtanj J, Riad J, Engelberg D. (2001) The potential impacts of climate variability and change on health impacts of extreme weather events in the United States. *Environ Health Perspect*, 109:191-198.

Gulácsi L, Májer I, Boncz I, Brodszky V, Merkely B, Maurovich HP, Kárpáti K. (2007) Az akut myocardialis infarctus betegségterhe Magyarországon, 2003-2005. *Orvosi Hetilap*, 148:1259-1266

Guo Y, Li S, Zhang Y, Armstrong B, Jaakkola JJ, Tong S, Pan X. (2013) Extremely cold and hot temperatures increase the risk of ischaemic heart disease mortality: epidemiological evidence from China *Heart*, 99(3):195-203.

Gyllerup S, Lanke J, Lindholm LH, Schersten B. (1993) Cold climate is an important factor in explaining regional differences in coronary mortality even if serum cholesterol and other established risk factors are taken into account. *Scott Med J*, 38:169–172

Gyllerup S. (2000) Cold climate and coronary mortality in Sweden. *Int J Circumpolar Health*, 59:160-163.

Haines A, Kovats RS, Campbell-Lendrum D, Corvalan C. (2006) Climate change and human health: impacts, vulnerability and public health. *Public Health*, 120:585–596

Hajat S, Armstrong BG, Gouveia N, Wilkinson P. (2005) Mortality displacement of heat-related deaths: a comparison of Delhi, São Paulo, and London. *Epidemiology*, 16(5):613-20.

Hajat S, Kovats RS, Lachowycz K. (2007) Heat-related and cold-related deaths in England and Wales: who is at risk? *Occup Environ Med*, 64:93–100

Han P, Cai W, Wang Y, Lam CK, Arvanitis DA, Singh VP, Chen S, Zhang H, Zhang R, Cheng H, Kranias EG. (2011) Catecholaminergic-induced arrhythmias in failing cardiomyocytes associated with human HRCS96A variant overexpression. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 301:1588-1595.

Handley AJ. (2014) Drowning. *BMJ*, 348:g1734.

Haylock MR, Hofstra N, Klein Tank AMG, Klok EJ, Jones PD, New M. (2008) A European daily high-resolution gridded dataset of surface temperature and precipitation. *J Geophys Res*, 113:D20119.

Healy JD. (2003) Excess winter mortality in Europe: a cross country analysis identifying key risk factors. *J Epidemiol Community Health*, 57(10):784-9.

Imamichi Y, Mizutani T, Ju Y, Matsumura T, Kawabe S, Kanno M, Yazawa T, Miyamoto K. (2014) Transcriptional regulation of human ferredoxin reductase through an intronic enhancer in steroidogenic cells. *Biochim Biophys Acta*, 1839:33-42.

Ishigami A, Hajat S, Kovats RS, Bisanti L, Rognoni M, Russo A, Paldy A. (2008) An ecological time-series study of heat-related mortality in three European cities. *Environ Health*, 7:5.

Israel CW. (2014) Mechanisms of sudden cardiac death. *Indian Heart J*, 66 Suppl 1:S10-7.

Jamshidi Y, Nolte IM, Dalageorgou C, Zheng D, Johnson T, Bastiaenen R, Ruddy S, Talbott D, Norris KJ, Snieder H, George AL, Marshall V, Shakir S, Kannankeril PJ, Munroe PB, Camm AJ, Jeffery S, Roden DM, Behr ER. (2012) Common variation in the NOS1AP gene is associated with drug-induced QT prolongation and ventricular arrhythmia. *J Am Coll Cardiol*, 60:841-850.

Jenkins JS, Michael P. (2014) Deep Venous Thrombosis: An Interventionalist's Approach. *Ochsner J*, 14(4):633-40.

Józan P. (2012) Rendszerváltozás és epidemiológiai korszakváltás Magyarországon, *Orvosi Hetilap*, 153:662-677

Kao WH, Arking DE, Post W, Rea TD, Sotoodehnia N, Prineas RJ, Bishe B, Doan BQ, Boerwinkle E, Psaty BM, Tomaselli GF, Coresh J, Siscovick DS, Marbán E, Spooner PM, Burke GL, Chakravarti A. (2009) Genetic variations in nitric oxide synthase 1 adaptor protein are associated with sudden cardiac death in US white community-based populations. *Circulation*, 119: 940-951.

Kario K, Nishizawa M, Hoshide S, Shimpo M, Ishibashi Y, Kunii O, Shibuya K. (2011) Development of a disaster cardiovascular prevention network. *Lancet*, 378:1125-7.

Kearon C, Akl EA. (2014) Duration of anticoagulant therapy for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood*, 123(12):1794-1801.

Kelly BB, Narula J, Fuster V. (2012) Recognizing global burden of cardiovascular disease and related chronic diseases. *Mt Sinai J Med*, 79:632-40.

Klaver EC, Versluijs GM, Wilders R. (2011) Cardiac ion channel mutations in the sudden infant death syndrome. *Int J Cardiol*, 152:162-170.

Kloner RA. (2006) Natural and unnatural triggers of myocardial infarction. *Prog Cardiovasc Dis*, 48:285–300

Kolettis TM. (2013) Coronary artery disease and ventricular tachyarrhythmia: pathophysiology and treatment. *Curr Opin Pharmacol*, 13:210-217.

Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N. (2014) 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*, 35(43):3033-73.

Kosačka U, Kiluk IE, Milewski R, Tycińska AM, Jasiewicz M, Sobkowicz B. (2015) Variation in the incidence of pulmonary embolism and related mortality depending on the season and day of the week. *Pol Arch Med Wewn*, 125(1-2):92-4

Kotyuk E, Keszler G, Nemeth N, Ronai Z, Sasvari-Szekely M, Szekely A. (2013) Glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) as a novel candidate gene of anxiety. *PLoS One*, 8:e80613.

Kovats RS, Campbell-Lendrum D, McMichael AJ, Woodward A, Cox J. (2001) Early effects of climate change: do they include changes in vector-borne diseases? *Philos Trans R Soc Lond Biol Sci*, 356:1057-1068.

Kovats RS, Hajat S, Wilkinson P. (2004) Contracting patterns of mortality and hospital admission during hot weather and heat waves in Greater London, UK. *Occup Environ Med*, 61:893–898

Kriszbacher I, Bodis J, Csoboth I, Boncz I. (2009) The occurrence of acute myocardial infarction in relation to weather conditions. *Int J Cardiol*, 135:136–138

Krumin M, Shoham S. (2009) Generation of Spike Trains with Controlled Auto- and Cross-Correlation Functions. *Neural Computation*, 21:1642–1664.

Kulminski AM, Culminskaya IV, Ukraintseva SV, Arbeev KG, Akushevich I, Land KC, Yashin AI. (2010) Polymorphisms in the ACE and ADRB2 genes and risks of aging-associated phenotypes: the case of myocardial infarction. *Rejuvenation Res*, 13:13-21.

La Cava A, Carbone E, Moscarella A, Barcová M, Salzano S, Zappacosta S, Fontana S. (1994) A novel strategy of c-myc oncogene in NK activity regulation not related to the W6/32 MHC class-I epitope. *Int J Cancer*, 58(1):123-8.

Lakatos K, Nemoda Z, Toth I, Ronai Z, Ney K, Sasvari-Szekely M, Gervai J. (2002) Further evidence for the role of the dopamine D4 receptor (DRD4) gene in attachment disorganization: interaction of the exon III 48-bp repeat and the -521 C/T promoter polymorphisms. *Mol Psychiatry*, 7:27-31.

Lamon BD, Hajjar DP. (2008) Inflammation at the molecular interface of atherogenesis: an anthropological journey. *Am J Pathol*, 173(5):1253-64.

Lee S, Lee E, Park MS, Kwon BY, Kim H, Jung DH, Jo KH, Jeong MH, Rha SW. (2014) Short-term effect of temperature on daily emergency visits for acute myocardial infarction with threshold temperatures PLoS One, 9(4):e94070.

Lijnen PJ, Petrov VV, Fagard RH. (2000) TGF β plays a key role in the development of cardiac fibrosis. Induction of cardiac fibrosis by transforming growth factor-beta(1). Mol Genet Metab, 71(1-2):418-35.

Lin CY, Wang YF, Lu TH, Kawach I. (2014) Unintentional drowning mortality, by age and body of water: an analysis of 60 countries. Inj Prev, Epub ahead of print

Lin HY, Wang XF, Ng-Eaton E, Weinberg RA, Lodish HF. (1992) Expression cloning of the TGF-beta type II receptor, a functional transmembrane serine/threonine kinase. Cell, 68(4):775-85.

Lin P, Gill JR. (2009) Delayed homicides and the proximate cause. Am J Forensic Med Pathol, 30:354-357.

Lucena J, Rico A, Vázquez R, Marín R, Martínez C, Salguero M, Miguel L. (2009) Pulmonary embolism and sudden-unexpected death: prospective study on 2477 forensic autopsies performed at the Institute of Legal Medicine in Seville. J Forensic Leg Med, 16:196-201.

Madrigano J, Mittleman MA, Baccarelli A, Goldberg R, Melly S, von Klot S, Schwartz J. (2013) Temperature, myocardial infarction, and mortality: effect modification by individual- and area-level characteristics. Epidemiology, 24(3):439-46.

Maekawa K, Saito Y, Ozawa S, Adachi-Akahane S, Kawamoto M, Komamura K, Shimizu W, Ueno K, Kamakura S, Kamatani N, Kitakaze M, Sawada J. (2005) Genetic polymorphisms and haplotypes of the human cardiac sodium channel alpha subunit gene (SCN5A) in Japanese and their association with arrhythmia. Ann Hum Genet, 69:413-428.

Magnani JW, Brody JA, Prins BP, Arking DE, Lin H, Yin X, Liu CT, Morrison AC, Zhang F, Spector TD, Alonso A, Bis JC, Heckbert SR, Lumley T, Sitlani CM, Cupples LA, Lubitz SA, Soliman EZ, Pulit SL, Newton-Cheh C, O'Donnell CJ, Ellinor PT, Benjamin EJ, Muzny DM, Gibbs RA, Santibanez J, Taylor HA, Rotter JI, Lange LA, Psaty BM, Jackson R, Rich

SS, Boerwinkle E, Jamshidi Y, Sotoodehnia N. (2014) Sequencing of SCN5A identifies rare and common variants associated with cardiac conduction. *Circ Cardiovasc Genet*, 7(3): 365–373.

Manfredini R, Gallerani M, Salmi R, Dentali F, Ageno W. (2011) Winter and venous thromboembolism: a dangerous liaison? *Future Cardiol*, (6):717-9.

Manfredini R, Imberti D, Gallerani M, Verso M, Pistelli R, Ageno W, Agnelli G. (2009) Seasonal variation in the occurrence of venous thromboembolism: data from the MASTER Registry. *Clin Appl Thromb Hemost*, 15:309-315.

Massague J. (1998) TGF- β signal transduction. *Annu. Rev. Biochem*, 67: 753-791

McGraw DW, Forbes SL, Kramer LA, Witte DP, Fortner CN, Paul RJ, Liggett SB. (1999) Transgenic overexpression of beta(2)-adrenergic receptors in airway smooth muscle alters myocyte function and ablates bronchial hyperreactivity. *J Biol Chem*, 274(45):32241-7.

McMichael A, Woodruff R, Hales S. (2006) Climate change and human health: present and future risks. *Lancet*, 367:859-869.

McMichael AJ, Wilkinson P, Kovats RS, Pattenden S, Hajat S, Armstrong B, Vajanapoom N, Niciu EM, Mahomed H, Kingkeow C, Kosnik M, O'Neill MS, Romieu I, Ramirez-Aguilar M, Barreto ML, Gouveia N, Nikiforov B. (2008) International study of temperature, heat and urban mortality: the 'ISOTHURM' project. *Int J Epidemiol*, 37(5):1121-31.

Menaker J, Stein DM, Scalea TM. (2009) Pulmonary embolism after injury: more common than we think? *J Trauma*, 67:1244-1249.

Meral M, Mirici A, Aslan S, Akgun M, Kaynar H, Saglam L, Gorguner M. (2005) Barometric pressure and the incidence of pulmonary embolism. *Chest*, 128:2190-2194.

Mercer JB. (2003) Cold – an underrated risk factor for health *Environ Res*, 92:8–13

Miller D, Wang L, Zhong J. (2014) Sodium channels, cardiac arrhythmia, and therapeutic strategy. *Adv Pharmacol*, 70:367-392.

Milo-Cotter O , Setter I, Uriel N, Kaluski E, Vered Z, Golik A, Cotter G. (2006) The daily incidence of acute heart failure is correlated with low minimal night temperature: cold immersion pulmonary edema revisited? *J Card Fail*, 12(2):114-9.

Mizuguchi T, Collod-Beroud G, Akiyama T, Abifadel M, Harada N, Morisaki T, Allard D, Varret M, Claustres M, Morisaki H, Ihara M, Kinoshita A, Yoshiura K, Junien C, Kajii T, Jondeau G, Ohta T, Kishino T, Furukawa Y, Nakamura Y, Niikawa N, Boileau C, Matsumoto N. (2004) Heterozygous TGFBR2 mutations in Marfan syndrome. *Nat Genet*, 36(8):855-60

Mohammed SF, Hussain I, Abou Ezzeddine OF, Takahama H, Kwon SH, Forfia P, Roger VL, Redfield MM. (2014) Right Ventricular Function in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Community Based Study. *Circulation*, [Epub ahead of print]

Morita H, Seidman J, Seidman CE. (2005) Genetic causes of human heart failure. *J Clin Invest*, 115:518-26.

Morita N, Hayashi H. (2007) Mechanism of ventricular fibrillation in the aged hearts exposed to glycolytic inhibition. A new model of sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol*, 49(Suppl A):420A.

Murayama M, Kumaroo KK. (1986) Inhibitors of ex vivo aggregation of human platelets induced by decompression during reduced barometric pressure *Thromb Res*, 42 pp. 511–516

Myung HN, Jang JY. (2011) Causes of death and demographic characteristics of victims of meteorological disasters in Korea from 1990 to 2008. *Environ Health*, 10:82.

Nakajima S, Makiyama T, Hanazawa K, Kaitani K, Amano M, Hayama Y, Onishi N, Tamaki Y, Miyake M, Tamura T, Kondo H, Motooka M, Izumi C, Nakagawa Y, Horie M. (2013) A novel SCN5A mutation demonstrating a variety of clinical phenotypes in familial sick sinus syndrome. *Intern Med*, 52:1805-1808.

Newton GE, Azevedo ER, Parker JD. (1999) Inotropic and sympathetic responses to the intracoronary infusion of a beta2-receptor agonist: a human in vivo study. *Circulation*, 99:2402–7

Nicoll A, Ciancio BC, Lopez K, Chavarrias V, Mølbak K, Pebody R, Pedzinski B, Penttinen P, van der Sande M, Snacken R, Van Kerkhove. (2012) Influenza-related deaths-available

methods for estimating numbers and detecting patterns for seasonal and pandemic influenza in Europe. *Euro Surveill*, 17:pii: 20162.

Nielsen J, Mazick A, Glismann S, Mølbak K. (2011) Excess mortality related to seasonal influenza and extreme temperatures in Denmark, 1994-2010. *BMC Infect Dis*, 11: 350-3.

Nikolić S, Zivković M, Zivković V, Juković F. (2010) Hypothermia as the cause of death in forensic pathology: autopsy study. *Srp Arh Celok Lek*, 138:467-72.

Nimako K, Poloniecki J, Draper A, Rahman T. (2012) Seasonal variability and meteorological factors: retrospective study of the incidence of pulmonary embolism from a large United Kingdom teaching hospital. *Respir Care*, 57:1267-1272.

Okada H, Kikuta T, Kobayashi T, Inoue T, Kanno Y, Takigawa M, Sugaya T, Kopp JB, Suzuki H. (2005) Connective tissue growth factor expressed in tubular epithelium plays a pivotal role in renal fibrogenesis. *J. Am. Soc. Nephrol*, 16:133-143.

Orlik J, McVey J. (2011) Deep vein thrombosis and bilateral pulmonary embolism following minor trauma to the popliteal fossa: could this have been avoided? *CJEM*, 13:122-126.

Öztuna F, Ozsu S, Topbaş M, Bülbül Y, Koşucu P, Ozlü T. (2008) Meteorological parameters and seasonal variations in pulmonary thromboembolism. *Am J Emerg Med*, 26:1035-1041.

Palmiere C, Teresiński G, Hejna P. Postmortem diagnosis of hypothermia. (2014) *Int J Legal Med*, 128:607-14

Papadakis M, Sharma S, Cox S, Sheppard MN, Panoulas VF, Behr ER. (2009) The magnitude of sudden cardiac death in the young: a death certificate-based review in England and Wales. *Europace*, 11: 1353e8.

Park JK, Martin LJ, Zhang X, Jegga AG, Benson DW. (2012) Genetic variants in SCN5A promoter are associated with arrhythmia phenotype severity in patients with heterozygous loss-of-function mutation. *Heart Rhythm*, 9:1090-1096.

Patlak J. (1991) Molecular kinetics of voltage-dependent Na⁺ channels. *Physiol Rev*, 71(4): 1047-1080.

Petersen M, Andersen JT, Hjelvang BR, Broedbaek K, Afzal S, Nyegaard M, Børghlum AD, Stender S, Køber L, Torp-Pedersen C, Poulsen HE. (2011) Association of beta-adrenergic receptor polymorphisms and mortality in carvedilol-treated chronic heart-failure patients. *Br J Clin Pharmacol*, 71:556-565.

Pieczka I, Bartholy J, Pongrácz R, Hunyady A. (2010) Climate Change Scenarios for Hungary Based on Numerical Simulations with a Dynamical Climate Model. *Large-Scale Scientific Computing*, Vol:5910, pp:613-620.

Piercefield E, Wendling T, Archer P, Mallonee S. (2011) Winter storm-related injuries in Oklahoma, January 2007. *J Safety Res*, 42:27-32.

Ran Y, Chen J, Li N, Zhang W, Feng L, Wang R, Hui R, Zhang S, Pu J. (2010) Common RyR2 variants associate with ventricular arrhythmias and sudden cardiac death in chronic heart failure. *Clin Sci (Lond)*, 119:215-223.

Ran Y, Chen J, Li N, Zhang W, Feng L, Wang R, Hui R, Zhang S, Pu J. (2010) Common RyR2 variants associate with ventricular arrhythmias and sudden cardiac death in chronic heart failure. *Clin Sci (Lond)*, 119:215-223.

Reis SE, Holubkov R, Zell KA, Smith AJ, Cohen HA, Feldman MD, Blumenthal RS. (1998) Estrogen acutely abolishes abnormal cold-induced coronary constriction in men. *Chest*, 114(6):1556-61.

Roberts R. (2006) Genomics and cardiac arrhythmias. *J Am Coll Cardiol*, 47: 9-21.

Rosenfeld HE, Tsokos M, Byard RW. (2012) The association between body mass index and pulmonary thromboembolism in an autopsy population. *J Forensic Sci*, 57:1336-1338.

Sadowski M , Ząbczyk M , Undas A. (2014) Coronary thrombus composition: Links with inflammation, platelet and endothelial markers. *Atherosclerosis*, 237(2):555-561.

Schwark T, Heinrich A, von Wurmb-Schwark N. (2011) Genetic identification of highly putrefied bodies using DNA from soft tissues. *Int J Legal Med*, 125:891-894.

Sears CE, Bryant SM, Ashley EA, Lygate CA, Rakovic S, Wallis HL, Neubauer S, Terrar DA, Casadei B. (2003) Cardiac neuronal nitric oxide synthase isoform regulates myocardial contraction and calcium handling. *Circ Res*, 92(5):e52-9

Seki N, Ohira M, Nagase T, Ishikawa K, Miyajima N, Nakajima D, Nomura N, Ohara O. (1997) Characterization of cDNA clones in size-fractionated cDNA libraries from human brain. *DNA Res*, 4:345-349,

Shah M, Akar FG, Tomaselli GF. (2005) Molecular basis of arrhythmias. *Circulation*, 112: 2517-2529.

Shan L, Makita N, Xing Y, Watanabe S, Futatani T, Ye F, Saito K, Ibuki K, Watanabe K, Hirono K, Uese K, Ichida F, Miyawaki T, Origasa H, Bowles NE, Towbin JA. (2008) SCN5A variants in Japanese patients with left ventricular noncompaction and arrhythmia. *Mol Genet Metab*, 93(4):468-74.

Shaposhnikov D, Revich B, Gurfinkel Y, Naumova E. (2014) The influence of meteorological and geomagnetic factors on acute myocardial infarction and brain stroke in Moscow, Russia. *Int J Biometeorol*, 58(5):799-808.

Shattock MJ, Tipton MJ. (2012) Autonomic Conflict: a different way to die during cold water immersion? *J Physiol*, 590:3219-30.

Sima AV, Stancu CS, Simionescu M. (2009) Vascular endothelium in atherosclerosis. *Cell Tissue Res*, 335(1):191-203.

Smith JG., Newton-Cheh C. (2015) Genome-wide association studies of late-onset cardiovascular disease. *J Mol Cell Cardiol*, pii: S0022-2828(15)00105-4.

Son MK, Ki CS, Park SJ, Huh J, Kim JS, On YK. (2013) Genetic mutation in Korean patients of sudden cardiac arrest as a surrogating marker of idiopathic ventricular arrhythmia. *J Korean Med Sci*, 28: 1021-1026.

Spencer FA, Goldberg RJ, Becker RC, Gore JM. (1998) Seasonal distribution of acute myocardial infarction in the second National Registry of Myocardial Infarction *J Am Coll Cardio*, 3:1226–1233

Staskiewicz G, Czekańska-Chehab E, Przegaliński J, Maciejewski M, Pachowicz M, Drop A. (2011) Meteorological parameters and severity of acute pulmonary embolism episodes. *Ann Agric Environ Med*, 18:127-130.

Staskiewicz G, Torres K, Czekańska-Chehab E, Pachowicz M, Torres A, Radej S, Opielak G, Maciejewski R, Drop A. (2010) Low atmospheric pressure and humidity are related with more frequent pulmonary embolism episodes in male patients. *Ann Agric Environ Med*, 17:163-167.

Staskiewicz G, Torres K, Czekańska-Chehab E, Pachowicz M, Torres A, Radej S, Opielak G, Maciejewski R, Drop A. (2010) Low atmospheric pressure and humidity are related with more frequent pulmonary embolism episodes in male patients. *Ann Agric Environ Med*, 17:163-167.

Stein PD, Kayali F, Beemath A, Skaf E, Alnas M, Alesh I, Olson RE. (2005) Mortality from acute pulmonary embolism according to season. *Chest*, 128:3156-3158.

Sukhai A, Jones AP, Love BS, Haynes R. (2011) Temporal variations in road traffic fatalities in South Africa. *Accid Anal Prev*, 43:421-8.

Sumukadas D, Witham M, Struthers A, McMurdo M. (2009) Day length and weather conditions profoundly affect physical activity levels in older functionally impaired people. *J. Epidemiol. Community Health*, 63:305–309

Sun Z, Cade JR, Fregly MJ, Rowland NE. (1997) Effect of chronic treatment with propranolol on the cardiovascular responses to chronic cold exposure. *Physiol Behav*, 62(2):379-84.

Sun Z, Cade R, Zhang Z, Alouidor J, Van H. (2003) Angiotensinogen gene knockout delays and attenuates cold-induced hypertension. *Hypertension*, 41(2):322-7.

Sun Z. (2006) Genetic AVP deficiency abolishes cold-induced diuresis but does not attenuate cold-induced hypertension. *Am J Physiol Renal Physiol*, 290(6):F1472-7.

Tantin D, Schild-Poulter C, Wang V, Haché RJ, Sharp PA. (2005) The octamer binding transcription factor Oct-1 is a stress sensor. *Cancer Res*, 65(23):10750-8.

Tateishi H, Yano M, Mochizuki M, Suetomi T, Ono M, Xu X, Uchinoumi H, Okuda S, Oda T, Kobayashi S, Yamamoto T, Ikeda Y, Ohkusa T, Ikemoto N, Matsuzaki M. (2009) Defective domain-domain interactions within the ryanodine receptor as a critical cause of diastolic Ca²⁺ leak in failing hearts. *Cardiovasc Res*, 81: 536-545

ten Dijke P, Arthur HM. (2007) Extracellular control of TGFbeta signalling in vascular development and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 8(11):857-869

Törő K, Bartholy J, Pongrácz R, Kis Z, Keller E, Dunay G. (2010) Evaluation of meteorological factors on sudden cardiovascular death. *J Forensic Leg Med*, 17(5):236-42

Treuer AV, Gonzalez DR. (2014) NOS1AP modulates intracellular Ca⁽²⁺⁾ in cardiac myocytes and is up-regulated in dystrophic cardiomyopathy *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol*, 6(1):37-46.

Tseng ZH, Vittinghoff E, Musone SL, Lin F, Whiteman D, Pawlikowska L, Kwok PY, Olgin JE, Aouizerat BE. (2009) Association of TGFBR2 polymorphism with risk of sudden cardiac arrest in patients with coronary artery disease. *Heart Rhythm*, 6:1745-1750.

Turk EE. (2010) Hypothermia. *Forensic Sci Med Pathol*, 6:106-15.

Valck E. (2006) Major incident response: Collecting ante-mortem data. *Forensic Sci Int*, 159:S15-S19.

van den Besselaar EJM, Haylock MR, van der Schrier G, Klein Tank AMG. (2011) A European Daily High-resolution Observational Gridded Data set of Sea Level Pressure. *J Geophys Res*, 116:D11110.

van Noord C, Aarnoudse AJ, Eijgelsheim M, Sturkenboom MC, Straus SM, Hofman A, Kors JA, Newton-Cheh C, Witteman JC, Stricker BH. (2009) Calcium channel blockers, NOS1AP, and heart-rate-corrected QT prolongation. *Pharmacogenet Genomics*, 19(4):260-6.

Vuori I. (1987) The heart and the cold. *Ann Clin Res*, 19:156–162

Weerasinghe DP, MacIntyre CR, Rubin GL. (2002) Seasonality of coronary artery deaths in New South Wales, Australia. *Heart*, 88(1):30-4.

World Health Organization (2014) <http://www.who.int>

World Health Organization Regional Office for Europe, European detailed mortality database
<http://data.euro.who.int/dmdb/>

World Health Organization: Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control.
(2011) http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241564373_eng.pdf.

World Health Statistics 2014, World Health Organization, (2014)
http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2014/en/

Worldwatch Institute. Natural Catastrophes in 2012 Dominated by U.S. Weather Extremes.
(2013) <http://www.worldwatch.org/natural-catastrophes-2012-dominated-us-weather-extremes>

Xu B, Wratten N, Charych EI, Buyske S, Firestein BL, Brzustowicz LM. (2005) Increased expression in dorsolateral prefrontal cortex of CAPON in schizophrenia and bipolar disorder. *PLoS Med*, 2: e263. Note: Electronic Article.

Xuan le TT, Egondi T, Ngoan le T, Toan do TT, Huong le T. (2014) Seasonality in mortality and its relationship to temperature among the older population in Hanoi, Vietnam. *Glob Health Action*, 7:23115.

Yang P, Koopmann TT, Pfeufer A, Jalilzadeh S, Schulze-Bahr E, Kääb S, Wilde AA, Roden DM, Bezzina CR. (2008) Polymorphisms in the cardiac sodium channel promoter displaying variant in vitro expression activity. *Eur J Hum Genet*, 16(3):350-7.

Zeng Z, Zhou J, Hou Y, Liang X, Zhang Z, Xu X, Xie Q, Li W, Huang Z. (2013) Electrophysiological characteristics of a SCN5A voltage sensors mutation R1629Q associated with Brugada syndrome. *PLoS One*, 8:e78382.

Zhang Y, Wang J, Chang S, Zhou N, Xing H, Wang L, Huang C, Ma A, Huang CL, Lei M, Fraser JA. (2014) The SCN5A mutation A1180V is associated with electrocardiographic features of LQT3. *Pediatr Cardiol*, 35:295-300.

Zimmerli L, Steurer J, Kofmehl R, Wertli MM, Held U. (2014) Validation of a diagnostic probability function for estimating probabilities of acute coronary syndrome. *BMC Emerg Med*, 14(1):23.

Saját publikációk

Az értekezést megalapozó közlemények gyűjteménye

Törő K, Väli M, Lepik D, Tuusov J, Dunay G, **Marcsa B**, Pauliukevicius A, Raudys R, Caplinskiene M. (2013) Characteristics of cardiovascular deaths in forensic medical cases in Budapest, Vilnius and Tallinn. *J Forensic Leg Med*, 20(8):968-71.

Törő K, Pongrácz R, Bartholy J, Váradi-T A, **Marcsa B**, Szilágyi B, Lovas A, Dunay G, Sótonyi P. (2015) Evaluation of meteorological and epidemiological characteristics of fatal pulmonary embolism. *Int J Biometeorol*, 10(7):e0132137

Marcsa B, Dénes R, Vörös K, Rác G, Sasvári-Székely M, Rónai Z, Törő K, Keszler G. (2015) A Common Polymorphism of the Human Cardiac Sodium Channel Alpha Subunit (SCN5A) Gene Is Associated with Sudden Cardiac Death in Chronic Ischemic Heart Disease. *PLoS One*, 10(7):e0132137.

Marcsa B, Vörös K, Váradi-T A, Vali M, Sótonyi P, Kovács K, Törő K. (2015) Distribution of environmental-related death cases across Europe - Environmental Accidents. *Central European Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 21:(3-4) pp. 181-194.

Független közlemények

Marton N, **Marcsa B**, Pap I, Szikossy I, Kovács B, Karlinger K, Váradi-T A, Törő K. (2015) Forensic Evaluation of Crania Exhibiting Evidence of Sharp Force Trauma Recovered from Archaeological Excavations. *AUSTIN JOURNAL OF FORENSIC SCIENCE AND CRIMINOLOGY*, 2:(2) p. 1016.

Kristóf I, Vörös K, **Marcsa B**, Váradi-T A, Kosztya S, Törő K. (2015) Examination of the Suicide Characteristics Based on the Scene Investigation in Capital Budapest (2009-2011). *J Forensic Sci*, 60(5):1229-33.

Törő K, Halász J, **Marcsa B**, Biczó D, Nemeskéri A. (2011) Cervical pulmonary herniation due to blunt chest trauma. *Leg Med (Tokyo)*, 13(6):301-3.

Marcsa B, Marton N, Fehér Sz, Dunay Gy, Törő K. (2011) Tömegközlekedési eszközök okozta halálos kimenetelű gyalogos balesetek Budapest területén (1994-2008). *MEDICUS UNIVERSALIS*, 44:(3) pp.139-143.

Marton N, **Marcsa B**, Fehér Sz, Pap I, Szikossy I, Kovács B, Karlinger K, Törő K. (2011) Koponyasérülések igazságügyi orvostani értékelése régészeti ásatások során feltárt koponyákon. *MEDICUS UNIVERSALIS*, 44:(4) pp.177-182.

Köszönetnyilvánítás

Köszönetemet fejezem ki Mindazoknak, akik az értekezés elkészítésében segítségemre voltak.

Elsősorban hálámat fejezem ki témavezető tanáromnak **Dr. Törő Klárának**, aki szakmai iránymutatásaival, baráti támogatásával elősegítette, hogy jelen dolgozat megszülethessen.

Köszönettel tartozom az Orvosi Vegytani, Molekuláris Biológiai és Pathobiokémiai Intézet igazgatójának **Dr. Bánhegyi Gábornak**, valamint a Molekuláris Genetika Laboratórium volt és jelenlegi vezetőjének, **Prof. Dr. Sasvári-Székely Máriának** és **Dr. Rónai Zsoltnak**, hogy PhD. munkámat lehetővé tették.

Köszönöm **Dr. Keszler Gergelynek** segítségét a genetikai vizsgálatok kivitelezésében és az eredmények értékelésében.

Köszönet **Dr. Keller Évának**, az Igazságügyi és Biztosítás-orvostani Intézet igazgatónőjének és **Dr. Matolcsy Andrásnak** az I.sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet igazgatójának, hogy intézeteikben a DNS minták gyűjtését számomra lehetővé tették.

Köszönet **Pongrácz Ritának** és **Bartholy Juditnak** a felhasznált meteorológiai adatokért, valamint **Szilágyi Brigittának** és **Lovas Attilának** az adatok statisztikai feldolgozásában nyújtott segítségükért.

Köszönetem szeretném kifejezni a **Molekuláris Genetika Laboratórium** összes dolgozójának segítségükért és a munkára inspirálóan ható jó hangulatért.