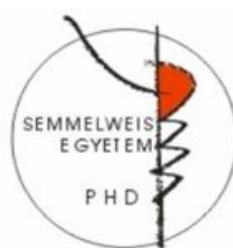


**A MARFAN-SZINDRÓMÁS BETEGEKEN VÉGZETT  
AORTAGYÖK REKONSTRUKCIÓS SZÍVSEBÉSZETI  
BEAVATKOZÁSOK ÖSSZEHASONLÍTÓ ELEMZÉSE,  
VALAMINT A MARFAN SZINDRÓMA ÉS A SZÍVMŰTÉTEK  
PSZICHOSZOCIÁLIS VONZATAINAK VIZSGÁLATA**

*Doktori értekezés*

**Dr. Pólos Miklós**

Elméleti Orvostudományok Doktori Iskola  
Semmelweis Egyetem



Témavezető: Dr. Szabolcs Zoltán, Ph.D., egyetemi tanár

Hivatalos bírálók: Dr. Habil. Hejje László, Ph.D., egyetemi docens  
Dr. Nagy Anikó Ilona Ph.D., egyetemi adjunktus

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Kempler Péter DSc, egyetemi tanár

Szigorlati bizottság tagjai: Dr. István Gábor Ph.D., egyetemi docens  
Dr. Nagy Adrienne, Ph.D., főorvos

Budapest

2021

## BEVEZETÉS

A Marfan-szindróma a szívsebészetet érintő leggyakoribb „ritka kötőszöveti betegség”. A betegek gyakran gyermekkorban jelentkeznek az egészségügyi ellátó rendszerben, de sok esetben csak a nagyérkatasztrófa hívja fel a klinikus figyelmét a betegség jelenlétére. A modern szívsebészet célja, elsősorban a fiatal betegek esetében, a kórállapotok kezelése során a fiziológiás állapot lehetőség szerinti helyreállítása (a billentyű megtartó műtétek), valamint, minél kevesebb az élettanítól eltérő környezet létrehozása (pl. mechanikus billentyű beültetés). Nem kevésbé fontos a betegségek és a nagy műtétek hatásainak elemzése a betegeink lelki állapotára. A pszichés állapot felmérési eredményei alapján lehetőséget teremthetünk a beteg életminőségének javítására, hogy minél kevésbé viselje meg pácienseinket betegségük, illetve a szükséges orvosi beavatkozások sora.

A Marfan-szindróma genetikai alapja a fibrillin gén mutációja. A betegség autoszómális domináns módon öröklődik, a diagnosztizált esetek 27%-ban azonban de novo mutáció okozza a betegséget. A mutáció által okozott molekuláris eltérés a fibrillin szerkezetében jelentkezik. A változás két fő eleme a kóros szerkezetű fibrillin-1 fehérje létrejötte valamint a TGF- $\beta$  szint következményes emelkedése és annak hatásai az extracelluláris tér metabolizmusában.

A betegség prevalenciája (1:5000) alapján Marfan-szindróma Magyarországon megközelítőleg 2000 embert érinthet. A Semmelweis Egyetemen évek óta működtetjük a Marfan Ambulanciát. Adatbázisunkban megközelítőleg 600 beteget tartunk nyilván a betegek hozzájárulása alapján. A rendszeres szűrés következtében a legtöbb betegünknel időben elvégezhetjük a szükséges aortagyök rekonstrukciót.

## CÉLKITŰZÉSEK

### **1. A Marfan-szindrómában végzett aortagyök műtéteink eredményességének és biztonságosságának összehasonlító vizsgálata**

Vizsgálatunk egyik célja a 1993 és 2020 között végzett aortagyök rekonstrukciós műtéteink feldolgozása volt a műtétek eredményességének és biztonságosságának szempontjából. Munkánk ezen részében Marfan-szindrómás betegeken végzett elektív és sürgős aortagyök rekonstrukciós műtétek eredményeit elemeztük.

## **2. A magyar Marfan-szindrómás betegek pszichoszociális tényezőinek vizsgálata**

Vizsgálatunk során 2016 és 2018 között készített felmérésben elemeztük a Marfan-szindróma, mint öröklődő, krónikus betegség hatását a páciensek pszichoszociális helyzetére. Célunk volt elemezni a magyar átlag populációhoz képest fellépő eltéréseket, melyet a Hungarostudy eredményeinek segítségével végeztünk.

## **3. A Marfan-szindrómás betegeken végzett szívműtétek pszichoszociális hatásának vizsgálata**

Ezen vizsgálatunk során a szívműtétek Marfan-szindrómás betegeink pszichoszociális helyzetére gyakorolt hatását kívántuk elemezni a 2016 és 2018 között végzett kérdőíves felmérés kapcsán.

## **4. Az akut műtét és elektív műtétek szorongást okozó hatásának összehasonlító vizsgálata Marfan-szindrómás betegeknél**

Ebben a vizsgálati részben célul tűztük ki az életmentő akut műtétek szorongást okozó hatásának elemzését a Marfan-szindrómás betegeknél az elektív műtéten átesett betegek, illetve a nem operált marfanos betegek adataihoz képest.

## **MÓDSZEREK**

### **1. Az aortagyök műtétek vizsgálati csoportjainak összeállítása**

Retrospektív vizsgálatunk során elemeztük a Klinikánkon 1993 és 2020 között MFS-ás betegeken végrehajtott aortagyök rekonstrukciós műtéteket. Az elvégzett műtéti típusok Bentall-DeBono-, reimplantációs (David I) és remodeling (módosított Yacoub) műtétek voltak. A Marfan-szindróma diagnózisának alapját 2010 előtt az érvényben lévő Berlin- és Ghent nozológia, az azt követő időszakban az átdolgozott Ghent nozológia képezte.

Az elektív és sürgős jellegű aortagyök rekonstrukciókat elemeztük, amelyekből összesen 89-et végeztünk el a vizsgálat időszakban. Szám szerint 62 Bentall-DeBono-, 13 David I- (reimplantációs műtét) és 14 módosított Yacoub műtétet (remodeling műtét, Schäfers

szerinti anulus stabilizálással) hajtottunk végre Marfan-szindrómás betegeinknél. A billentyűmegtartó műtétek esetében minden alkalommal végeztünk cuspidalis plasztikát (plikáció), amennyiben a cuspidalis effektív magassága nem érte el a 9mm-t. Minden billentyűmegtartó műtét esetében történt intraoperatív echokardiográfiás vizsgálat, a plasztika eredményességének ellenőrzésére. A beavatkozások idején a betegek átlagos életkora a Bentall csoportban 29,69 [21,98-41,25] év; a David csoportban 29,15 ± 11,99 év és a módosított Yacoub műtét csoportban 35,29 ± 14,14 év volt. Vizsgálatunk során ezeket a csoportokat hasonlítottuk össze egymással.

Végpontokként a primer műtét elégtelensége következtében szükségessé váló reoperációt, a halálozást, a korai, valamint a késői szövődeményeket (arritmiák, vérzéses szövődemények, perikardiális tamponád) vizsgáltuk.

Az adatok forrása az anamnesztikus, klinikai és echokardiográfiás jellemzőket is tartalmazó Aortagyök Rekonstrukciós Regiszter, valamint a Magyar Marfan Regiszter. Az utánkövetés végének a Magyar Marfan Regiszterben az adott beteg esetén elvégzett utolsó módosítás dátumát vagy a halálozás időpontját tekintettük. Az utánkövetési idő 132 ± 81,04 hónap volt a Bentall-DeBono-, 76 ± 27,77 hónap a reimplantációs, valamint 4,5 [0,75-11,75] hónap a remodeling műtéten átesettek esetén.

## **2. Pszichoszociális helyzetet felmérő kérdőívek elemzése**

### **2.1. Pszichoszociális helyzetet felmérő kérdőívek csoportjai**

A Marfan Ambulancia keretében 66 beteget vontunk be ebbe a vizsgálatunkba 2016 április és 2018 november között. Minden beteg önként vállalta a kérdőívek kitöltését, részletes tájékoztatást és beleegyezést követően (SE-TUKEB 7/2016). A demográfiai jellemzőket (életkor, nem, legmagasabb iskolai végzettség, lakhely), valamint a műtéti adatokat a Marfan Regiszterben gyűjtöttük össze. Az adatokat a Hungarostudy (HS) populáció adataival vetettük össze. A HS egy szabadon hozzáférhető, a magyar populációt reprezentáló, személyes találkozón alapuló felmérés volt, melyet 2013-ban végeztek Magyarországon (2000 fő felmérésén alapul). Az identikus kérdésekben adott válaszok eredményeit hasonlítottuk össze saját felmérésünk adataival, ún. propensity score matching alapján a két csoportból megfelelő tagpárok kiválasztásával.

## 2.2 Az alkalmazott pszichoszociális helyzetet felmérő kérdőívek

A páciensek mentális funkcionális állapotát a Mini-Mentál teszttel (MMSE) mértük fel. A kérdőív válaszait 0 és 30 között pontozzuk, a kategória határok 23, 18 és 9, melyek jelentése enyhén csökkent, moderáltan csökkent, illetve súlyosan csökkent kognitív funkció.

A szorongási státusz mérésére az ún. STAI (State Trait Anxiety Inventory) tesztet alkalmaztuk. A vizsgálat két tengelyből áll, melyek a STAI-S és a STAI-T. Az első 20 kérdés a STAI-S felmérése szolgál. A STAI-T pontok a krónikus szorongás egyének közt megjelenő különbségeinek felmérésére szolgálnak. A válaszokat egy 4 szintű Likert skálán regisztráljuk, minden válaszadót 20 és 80 között pontozunk. A magyar átlagnépességnek jól dokumentált és validált STAI felmérésének pontszámai elérhetőek (Cronbach  $\alpha=0.753$ ).

Az affektív zavarok kiszűrésére a Beck-féle Depresszió Kérdőívet (BDI) használtuk vizsgálatunkban. A válaszokat egy szintes Likert skálán regisztráljuk, a teljes kérdőív 0-60 pont érhető el. A tesztet a magyar populáción validáltan elvégezték, az eredmények nyilvánosan elérhetőek (Cronbach  $\alpha=0.880$ ).

A testi tünetek súlyosságának felmérésére a PHQ15 (Patient Health Questionnaire, PHQ15) tesztet alkalmaztuk. A kérdőív 13 különböző szubjektív fizikális tünetet értékel. A végső pontszámot a kérdésekre adott válaszokból kalkuláljuk, a kérdésekre pedig 0-2 pontig lehet választ adni (0- egyáltalán nincs panasz, 1- kismértékű panasz, 2- súlyos panasz). Tartalmaz a hangulatra vonatkozó kérdéseket is (fáradtság és alvászavar), amit szintén 0-2 pontig pontozunk (0- egyáltalán nem, 1- több napon át, 2- majd mindennap). A fájdalmat értékelő kérdések közül menstruációra vagy a diszmenorrhéára vonatkozó kérdéseket jelen vizsgálatban elhagytuk, így a kérdőív válaszainak értéke 0-28 pont között volt. A különböző határértékek 5, 10 és 15 pontnál azt mutatták, hogy a szomatikus tünetek enyhe, közepes, illetve súlyos fokúak-e (Cronbach  $\alpha=0.864$ ).

Az ún. Devins Illness Intrusiveness Rating Scale a betegségek hatásait mutatja szociális lét különböző szintjein. A válaszokat egy 7 szintű Likert-skálán adják meg a megkérdezettek, a kérdőív összértékelése 13-91 pont között változhat (Cronbach  $\alpha=0.929$ ).

A betegek társadalmi viszonyainak további elemzéséhez a Caldwell-féle szociális támogatást értékelő kérdőívet alkalmaztuk (Caldwell Social Support Dimension Scale). A válaszokat egy négy szintű Likert- skálán osztályozzuk (Cronbach  $\alpha=0.670$ ).

Az alvászavarok felmérésére az Athens Insomnia Scale Inventory (AIS-5) rövidített változatát alkalmaztuk. Ez 5 kérdésből áll és az enyhe, illetve súlyos inszomnia felmérésére alkalmas. A határérték: AIS-5  $\geq 4$ , amennyiben ez fennáll, úgy az inszomnia igen valószínű a beteg esetében. (Cronbach  $\alpha=0.738$ ). (108-110)

### **3. Az akut szívműtétek pszichológiai hatásainak elemzése Marfan-szindrómában**

#### **3.1. A Marfan-szindrómában végzett akut szívműtétek pszichológiai hatásainak vizsgálati csoportjai**

A felmérésben részt vevő 45 egyén (26 nő és 19 férfi) Marfan szindrómás érintettségét a módosított Ghent kritériumok szerint állapítottuk meg. Minden vizsgálatban résztvevő páciens szerepel a Nemzeti Marfan Regiszterben. A betegeket a sebészeti beavatkozás minősége szerint az ESC/EACTS vezérfonalának megfelelően osztottuk csoportokra: aorta disszekciós csoport, aorto-anulektázia csoport, profilaktikus műtéten átesett csoport és a műtét nélküli csoport. A páciensek a kérdőíveket a Semmelweis Egyetem Városmajori Szív és Érgyógyászati Klinikáján töltötték ki a Marfan Ambulancia keretén belül 2011 és 2012 közötti időszakban. A vizsgálatunk etikai engedély száma 13699–1/2011-EKU volt. Minden beteg önkéntesen és részletes tájékoztatást és írásos beleegyezést követően vett részt a vizsgálatunkban.

#### **3.2 A Marfan-szindrómában végzett akut szívműtétek pszichológiai hatásainak vizsgálata**

Vizsgálatunk során 4 kérdőív kitöltésére kértük meg a fent említett csoportokat. Az első kérdőív Spielberger-féle szorongást elemző teszt, a második a Beck-féle Depresszió Kérdőív. A harmadik teszt a berni szubjektív egészségi állapottal való megelégedettséget mérő kérdőív volt, a negyedik teszt az egyén életével való megelégedettséget mérő kérdőív magyar adaptációja (SWLS-H). A válaszokat egy 7 szintű Likert skálán adják meg a páciensek, az eredményeket a magyar átlag populációból származó adatokkal vetettük össze.

## **4. Statisztikai elemzések**

### **4.1. Az aortagyök műtétek eredményeinek feldolgozásánál alkalmazott statisztikai módszerek**

A normalitás vizsgálatára Shapiro-Wilk normalitás tesztet alkalmaztunk. A normalitásuktól függően a folytonos változókat normál eloszlás esetén átlag és standard deviáció, míg nem normál eloszlás során medián és interkvartilis formátumban tüntettük fel.

A műtéti csoportok összehasonlítására folytonos változók esetén normál eloszláskor egyutas ANOVA analízist használtunk Tukey-féle post-hoc teszttel, míg nem normál eloszlás esetén Kruskal-Wallis-ANOVA-t alkalmaztunk Dunn-féle post-hoc teszttel, míg kategorikus változók esetén Fisher-egzakt tesztet használtunk. A 3 csoport túlélését és reoperációtól való mentességét Kaplan-Meier görbéken ábrázoltuk, a csoportok összehasonlításához log-rank tesztet végeztünk.

Az eredményeket Bonferroni korrekciót alkalmazva  $p < 0,017$  értéknél tekintettük szignifikánsnak.

### **4.2. Az pszichoszociális helyzet vizsgálatában alkalmazott statisztikai módszerek**

A Marfan-szindrómás betegek csoportját két részre osztottuk a kezelés alapján: műtétes csoport (OP, n=24) valamint a konzervatíván kezelt nem-műtétes csoport (NOP, n=42). Deskriptív adatokat hoztunk létre minden változóból a kitöltött kérdőív válaszok értékei alapján (medián, interkvartilis tartomány, átlag és standard deviáció). Ezt követően összehasonlítottuk ezt a két csoportot szocioökonómiai és demográfiai paraméterek alapján. Mann-Whitney U tesztet végeztünk a folyamatos változók elemzésére, khi négyzet próbát a diszkrét változók elemzéséhez. Összehasonlítottuk Marfan szindrómában kapott értékeket a magyar átlagpopuláció értékeivel (Hungarostudy - HS), hasonló módon a fenti próbákat alkalmaztuk. Az összehasonlítás értékének további erősítéséhez propensity score matching módszert alkalmaztunk, ehhez a propensity értéket többváltozós logisztikus regresszió modellt alkalmazva számoltuk ki, a Marfan-szindróma jelenlétét binomiális függő változóként használva. Magyarázó független változó volt a kor, a nem és a lakhely. A modell megbízhatóságát Hosmer-Lemeshow tesztel ellenőriztük. [Hosmer-Lemeshow C =9.31; P=0.316 (df: 8)] A Marfan betegeket

a magyar populációt reprezentáló, hasonló demográfiai tulajdonságokkal rendelkező csoporttal vetettük össze. 1:1 arányban (1kezelt/beteghez 1 kontroll) párok kerültek kiválasztásra úgy, hogy a kalkulált propensity score értékének standard deviációja 0.1 vagy az alatt volt. Az eredmények és a kovariánsok összehasonlítására a csoportok között párosított t-tesztet alkalmaztunk, a folyamatos változókra Wilcoxon Signed Ranks tesztet, az ordinális vagy nominális változókra McNemar tesztet használtunk. Az adatok elemzését a SPSS 20.0 szoftver segítségével dolgoztuk fel (SPSS Inc., Chicago, Illinois). A kérdőívek megbízhatóságát Cronbach's alpha számítással ellenőriztük.  $P < 0.05$  értéket tekintettük a szignifikancia határértékének.

### **4.3. A Marfan-szindrómában végzett akut szívműtétek pszichológiai hatásainak vizsgálatánál alkalmazott statisztikai módszerek**

A MANOVA és a Student-féle t teszt során számolt átlag értékek, a standard deviáció és a szignifikancia (p érték) meghatározásához az IBM SPSS Statistics for Windows (Version 22.0. Armonk, NY) szoftvert alkalmaztuk.

## **EREDMÉNYEK**

### **1. Az aortagyök rekonstrukciós műtétek eredményei**

#### **1.1. Az aortagyök rekonstrukciós betegek alapadatai**

Műtéti típusok alapján 3 betegcsoportot különítettünk el. Az első nagy csoport a műbillentyű beültetéssel járó Bentall-műtét csoport (62 beteg), a második és harmadik csoport a billentyű megtartással járó gyök rekonstrukciós műtétek, nevezetesen a David I műtét (13 beteg) és a módosított Yacoub műtét (14 beteg).

##### **1.1.1. A Bentall-műtét csoport**

Profilaktikus aortagyök rekonstrukció 24 (39%) esetben történt, a többi esetben a normál populációra vonatkoztatott műtéti indikáció határát meghaladó méretű aorto-anulektázia és sinus Valsalva tágulat képezte a műtét indikációját. Ötvenhat (90%) mechanikus és 6 (10%) biológiai conduit-billentyű került beültetésre, ezek medián átmérője 27mm (25mm - 27mm) volt.



Az aortagyök rekonstrukció mellett további beavatkozásként 9 esetben mitrális billentyű műtétet, 2 esetben koronária-bypass műtétet, 5 esetben teljes- és 1 esetben parciális aortaív cserét hajtottunk végre. 1 esetben állandó pacemaker implantációt végeztünk. A műtéti idő 250 percnél [210perc - 300perc], míg az aortalefogás medián ideje 112percnél [100perc - 146perc] bizonyult. Tizennégy (23%) esetben történt mély hipotermiás keringés megállítás (DHCA) a társuló aortaív betegség kezelésére. 1 éven túl kettő esetben volt szükség reoperációra a primer műtét elégtelensége kapcsán (3%), míg 15 (24%) operált beteg hunyt el az utánkövetési idő alatt.

### **1.1.2. A reimplantációs csoport (David I. műtét)**

A David I csoportban 13 betegünk volt. Profilaktikus beavatkozás 10 (77%) alkalommal történt. A műtéti idő  $312,2 \pm 55,26$  perc volt, míg az aortalefogás ideje  $153,6 \pm 23,28$  percnél adódott. 1 esetben (7,7%) alkalmaztunk mély hipotermiás keringés megállítást (DHCA). Az utánkövetési időszakban 4 beteg (31%) szorult reoperációra, mindegyik esetben a billentyű-megőrző műtétet követően kialakuló 4-es fokú aorta regurgitáció volt az indikáció. A követés során haláleset nem fordult elő ebben a betegcsoportban.

### **1.1.3. A remodeling csoport (módosított Yacoub műtét)**

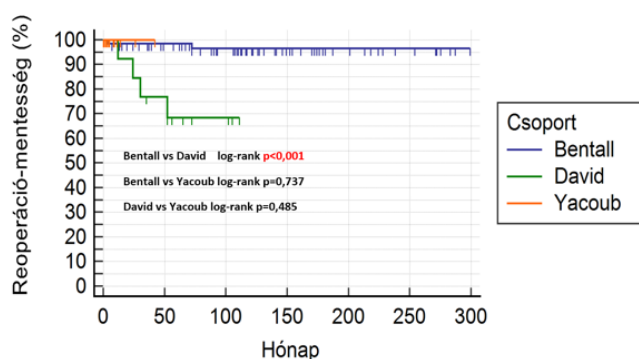
A módosított Yacoub műtétek csoportjában 14 beteg volt. A beavatkozások közül 11 műtétet (79%) végeztünk profilaktikus indikációval. Kísérő beavatkozásként 2 betegnél (14,3%) teljes aortaív cserét végeztünk. A műtéti idő medián értéke 250 perc [238perc - 342perc], az aorta lefogási idő átlagosan  $132 \pm 24$  perc volt. Négy alkalommal (28,6%) volt szükség mély hipotermiás keringés megállításra a kiegészítő aortaív műtét szükségessége miatt. A teljes utánkövetési idő alatt ezen módszerrel operált betegeink esetén nem volt szükség reoperációra és nem fordult elő halálozás.

## **1.2. A csoportok összehasonlító elemzése**

A csoportok nemi megoszlása, műtétkori átlagéletkora, BMI értéke és a komorbiditások tekintetében nem volt különbség a csoportok között. Az aorta aszcendens átmérője szignifikánsan nagyobb volt a Bentall csoportban, mint a David I- és módosított Yacoub műtéten átesettek között ( $p=0,01$  és  $p<0,01$ ). A David I és módosított Yacoub műtétes csoportok összehasonlításakor ebben a tekintetben nem volt eltérés ( $p>0,99$ ). Az műtét

előtti aortabillentyű-elégtelenség foka szignifikánsan nagyobb volt a Bentall műtétes csoportban, mint a módosított Yacoub, és tendenciózusan nagyobb, mint a David I csoportban ( $p < 0,01$  és  $p = 0,02$ ), míg az utóbbi 2 csoport összevetésekor nem mutatkozott különbség ( $p = 0,65$ ). A műtéti jellemzőkben is adódtak különbségek a csoportok között. A kardiopulmonális bypass (CPB) használatának ideje szignifikánsan hosszabb volt David I beavatkozás során, mint Bentall-műtétnél ( $p < 0,01$ ). Hasonlóan az aortalefogás ideje is szignifikánsan hosszabb volt David I műtét esetén, mint Bentall operáció kapcsán ( $p < 0,01$ ). A mély hipotermiás keringés megállítás alkalmazásának gyakorisága tekintetében nem volt különbség a csoportok között.

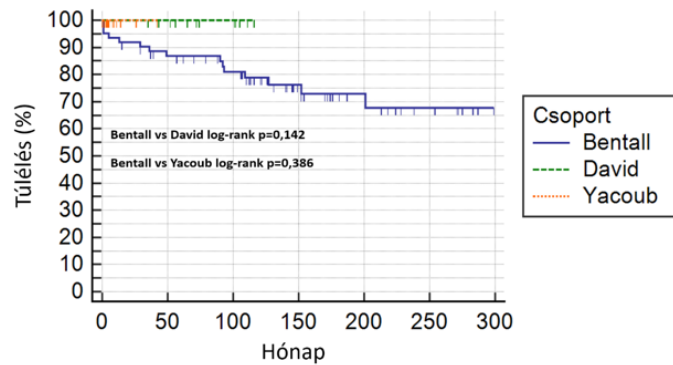
David I- és módosított Yacoub műtétek kapcsán szignifikánsan gyakrabban alakult ki korai posztoperatív szövődmény, mint Bentall beavatkozások esetén ( $p < 0,01$  mindkét csoport esetében). A késői szövődmények tekintetében nem volt különbség a különböző műtéti csoportok között. Bentall műtétek esetében szignifikánsan kisebb gyakorisággal fordult elő profilaktikus beavatkozás, mint David I és a módosított Yacoub műtétek esetében ( $p = 0,01$  és  $p < 0,01$ ).



1. Ábra Az aortagyök rekonstrukciós műtétek reoperáció-mentességének ábrázolása Kaplan-Meier görbén az utánkövetési időszak alatt (a lefelé mutató vonalkák a „cenzorált változók”, jelentésük az utánkövetés végét (nem halálozás) jelzik.

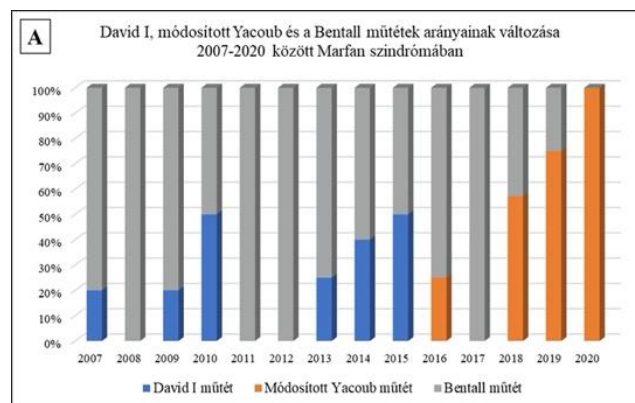
A log-rank teszt alapján a reoperáció-mentesség szignifikánsan gyakoribb volt Bentall műtét esetén, mint David I beavatkozást követően ( $p < 0,01$ ). Bentall és módosított Yacoub, illetve David I és módosított Yacoub csoportokat összehasonlítva, közöttük nem találtunk különbséget ( $p = 0,71$  és  $p = 0,48$ ) (1. Ábra). A műtéti típusok reoperáció-mentességének összehasonlításakor a teljes utánkövetési időszakot vettük figyelembe, ami Bentall műtét esetén 299 hónap, David I operációkor 111 hónap, míg a módosított

Yacoub beavatkozás esetén 42 hónap volt. A túlélés tekintetében a log-rank teszt alapján nem volt különbség a csoportok között (Bentall vs. David I  $p=0,14$  és Bentall vs. módosított Yacoub  $p=0,38$ ) (2. Ábra). A túlélést szintén a teljes utánkövetési időszakra vonatkoztatva vizsgáltuk, ami Bentall műtét esetén 299 hónap, David I operációkor 116 hónap, míg a módosított Yacoub beavatkozás esetén 42 hónap volt.



2. Ábra Az aortagyök rekonstrukciós műtétek túlélésének ábrázolása Kaplan-Meier görbén az utánkövetési időszak alatt (a lefelé mutató vonalkák a „cenzorált változók”, jelentésük az utánkövetés végét (nem halálozás) jelzik.

Klinikánkon jelentős koncepció váltáson ment keresztül az aortagyök rekonstrukció az elektív-sürgető esetekben. Amennyiben az elektív és sürgős esetekben kivitelezhető volt az aortabillentyű megtartása az aortagyök rekonstrukció során, úgy billentyűmegtartó műtétet választottunk. A 3. ábrán mutatjuk be, hogyan változott az aortagyök rekonstrukciós műtétünk típusa Marfan-szindrómában az elmúlt évtized során Intézetünkben.



3. Ábra

David I, módosított Yacoub és a Bentall műtétek arányainak változása 2007-2020 között Marfan-szindrómában a Semmelweis Egyetemen

## **2. A Marfan-szindrómás betegeink pszichoszociális helyzetének vizsgálati eredményei**

Ebben a vizsgálatunkban 66 Marfan szindrómás beteg vett részt, akik a Magyar Marfan Alapítvány adatbázisában is szerepelnek. A marfanos betegek demográfiai adatainak elemzését a Marfan Adatbázis adatai alapján végeztük. A betegeinket az átlag magyar populációt reprezentáló Hungarostudy adataival (2000 fő) vetettük össze.

A Marfan-szindrómás csoport nem szerinti megoszlása az alábbiak szerint alakult: 32 férfi (48%) és 34 nő (52%). Ugyanez a HS-ban 47% férfi és 53% nő. A marfanos csoportban a vizsgált betegpopuláció életkorának medián értéke a vizsgálat idején 35 év volt, a HS vizsgálatban pedig 47 év.

A marfanos csoport testi adottságaiból származóan a testmagasság magasabb volt ( $p < 0.01$ ) és alacsonyabb BMI értékkel rendelkezett ( $p < 0.01$ ), mint a HS csoportbeliek. Egy 10 pontos skálán a MFS betegek elégedettebbek voltak az életükkel ( $p < 0.01$ ), és szubjektíven boldogabbnak érezték magukat az átlag populációnál ( $p < 0.01$ ). A vizsgálatot megelőző évben a betegállományban ( $p < 0.01$ ) és a kórházban töltött napok ( $p < 0.01$ ) száma azonban magasabb volt, mint a HS csoportban.

Az aktuális testi fájdalmak tekintetében hasonló értéket jelölt meg a két csoport, de ez a hétköznapi tevékenységet jobban befolyásolta a HS csoportban ( $p < 0.01$ ). A PHQ15 pontszám magasabb volt a MFS csoportban ( $p < 0.01$ ), jelezve, hogy bizonyos fájdalom tünetek a kérdőív kitöltését megelőző 4 hétben erősebbek voltak. A Devins Illness Intrusiveness Rating Scale alapján adott pontokban a krónikus betegségek, illetve a Marfan szindróma, továbbá ezek orvosi kezelése hasonló mértékben érintette a csoportokat mindennapi életükben.

Az általános életmódban is számos különbséget mutatott a Marfan és a HS csoport. A HS csoportban az aktuálisan dohányzók száma és a pack-year egység is magasabb volt ( $p < 0.01$  és  $p < 0.01$ ). Az életmódbeli megkötések miatt a Marfan szindrómás betegek

sokkal kevesebb sportot és fizikai aktivitást végeztek ( $p < 0.01$ ). Az alkoholfogyasztás mértéke hasonlóan mutatkozott a két csoportban.

A MFS csoportban gyakrabban fordult elő alvászavar (Athens Insomnia Scale  $p < 0.01$ ).

A marfanos csoportban alacsonyabb volt a házastársi kapcsolatban élők száma, illetve gyakoribb volt a párkapcsolat hiánya ( $p < 0.01$ ).

A pénzügyi kérdéseknél az alany saját anyagi helyzetének szubjektív megítélése alapján a MFS csoport a HS csoporthoz képest jobbnak ítélte saját helyzetét ( $p < 0.01$ ), valamint a kritikusan alacsony jövedelem is kisebb számban jelentkezett ebben a csoportban ( $p < 0.01$ ).

A legmagasabb iskolai végzettségre vonatkozóan is magasabb szintet értek el a marfanos betegek, az átlag magyar populációhoz képest ( $p < 0.01$ ).

Végeztünk egy nemre és életkorra korrigált összehasonlítást is ebben a csoportban. Itt mindkét csoportba 59 főt választottunk, mindkét csoportban 30 férfival. Nem találtunk szignifikáns különbséget a szubjektív boldogság, illetve a saját élettel való elégedettség mértékében, azonban a különbség tendenciózusan magasabb értéket mutatott a MFS csoportban ( $P = 0.07$ ). További különbség volt, hogy a magyar átlagpopulációban az egy háztartásban élők száma magasabb volt ( $P < 0.01$ ). A további mutatók áttekintésekor nem találtunk különbséget az előző összehasonlításhoz képest (66 fő MFS vs. 2000 fő HS).

### **3. A szívűtétek pszichoszociális helyzetet befolyásoló hatása a Marfan-szindrómás betegeinknél**

Az alábbi eredményeket azon Marfan-szindrómás betegek adatainak összehasonlításából kaptuk, akiken nyitott szívűtetet végeztünk. Az operált betegcsoportban a betegek mindegyike aortagyök rekonstrukciós műtéten esett át (Bentall illetve billentyűmegtartó aortagyök rekonstrukciós műtétek). A nem operált csoportban (továbbiakban NOP) 42 beteg volt. Az operált csoportba (továbbiakban OP) 24 beteg került.

Az OP csoport életkora magasabb volt ( $p < 0.01$ ), testméreteik alapján magasabb alkatúak voltak ( $p < 0.01$ ), és a BMI értékük is magasabb volt ( $p < 0.01$ ), mint a nem operált csoport.

A szubjektív egészségi állapot értékelésben az OP csoport szignifikánsan rosszabbnak ítélte meg saját állapotát, mint a NOP csoport ( $p=0.04$ ).

Nem volt szignifikáns különbség a testi fájdalmak mértékében és a fáradékonyságban, kivéve a hátfájdalmakat, mert az tendenciózusan magasabb értéket kapott az OP csoportban ( $p=0.07$ ). A PHQ15 és a Devins Illness Intrusiveness Rating Scale alapján nem találtunk különbséget a két csoport között.

A saját étellel való elégedettség kérdésben hasonlóan értékelt a két csoport a 10-es skálán adott értékek alapján.

Az alkoholfogyasztás a műtött csoportban szignifikánsan magasabbnak bizonyult ( $p<0.01$ ). A dohányzás mértéke, a sportok és a fizikai aktivitás tekintetében nem találtunk különbséget a két csoport között.

A NOP csoportban magasabb volt az alvászavarok aránya (magasabb pontszám az Athens Insomnia Scale alapján  $p=0.03$ ), ezenbelül a legnagyobb eltérés az idő előtti ébredés kategóriájában volt ( $p=0.03$ ). A Caldwell-féle támogatási értékelés alapján a NOP csoport tagjai több támogatást kaptak a családjuktól ( $P=0.02$ ), és ebben a csoportban magasabb volt az egy háztartásban élők száma is ( $P=0.01$ ). Az OP csoportban magasabb volt a legmagasabb iskolai végzettség fokozata is ( $P=0.04$ ).

A szorongásra és a depresszióra utaló kérdőíveken nem találtunk szignifikáns eltérést a két csoport értékei között.

#### **4. Az akut szívműtétek hatása a szorongás mértékére a Marfan-szindrómás populációban**

Ebben a vizsgálatunkban 45 Marfan-szindrómás betegünk adatait vizsgáltuk meg. A marfanos betegcsoportban a nemi megoszlást tekintve 26 nő és 19 férfibeteg volt.

A szorongást érintő kérdéseknél a kétmintás T próba esetén szignifikáns különbséget találtunk az akut műtéten átesett Marfanos betegek és a normál populáció között ( $t(47) = 2.82$ ,  $p < .01$ , Cohen's  $d = .45$ ).

A hazai irodalomban megadott átlagos értékekhez (a magyar populációra jellemző adatok) viszonyítottuk a különböző indikációval operált marfanos betegek értékeit a Beck depressziót felmérő kérdőívénél és a STAI teszténél. A STAI szorongási állapotot felmérő tesztjének pontértékei az akut szívműtéten átesett betegeknél szignifikánsan magasabbnak bizonyultak ( $p < 0.01$ ), melyet a 11. Ábrán mutatunk be, a többi csoportban nem volt szignifikáns különbség. Az átlagos pontérték a marfanos betegek esetében 48.56 (SD=5.8) volt, a STAI kontroll csoportnál 43.72 (SD=8.53).

A Beck-féle kérdőívek esetében szignifikáns különbséget nem találtunk a csoportokban a magyar populáció átlagértékeihez képest ( $p > 0.1$ ).

A továbbiakban megvizsgáltuk, hogy a különböző indikációval operált csoportok között volt-e bármilyen eltérés a kérdőívek eredményei között. MANOVA teszt segítségével elemeztük a kérdőíveken kapott válaszok eredményeit a csoportokra vonatkoztatva, valamint a magyar átlagpopulációhoz képest. Az analízis eredményeként szignifikáns eltérést találtunk a szubjektív aktuális élethelyzettel való elégedettséget mérő berni kérdőív életkedv részénél ( $p = 0.04$ ), mi alapján az akut műtéten átesett betegek pozitívabban értékelték életüket, mint a műtéten át nem esett csoport. A többi csoport összehasonlításánál nem volt szignifikáns különbség a MANOVA teszt során.

## KÖVETKEZTETÉSEK

### **1. Az aortagyök rekonstrukciós műtétekkel szerzett tapasztalataink Marfan-szindrómában**

Eredményeink azt mutatják, hogy a gold standard műtétnek számító Bentall műtét a nemzetközi adatoknak megfelelően jó hosszú távú eredménnyel reprodukálható a magyarországi Marfan-szindrómás populációban. Napjainkban adott betegcsoportokban a billentyűmegtartó műtétek válnak hangsúlyossá, tekintettel a ritkább késői szövődményekre és a betegek jobb életminőségére. Klinikánkon Marfan-szindrómában bevezetett billentyűmegtartó gyökerekonstruktív műtétek között a módosított Yacoub műtét kedvezőbbnek adódott, mint a David I műtét, a rövidebb CPB- és aortalefogási idők következtében. A módosított Yacoub műtétet nagy számban a marfanos betegek körében munkacsoportunk vezetett be Magyarországon. Mind a nemzetközi, mind a saját adataink

alapján a billentyűmegtartó gyökrekonstruációs műtéti típusok is sikerrel és biztonsággal végezhetőek a Marfan-szindrómás betegek esetében. A Marfan-szindrómás betegek szisztematikus és rendszeres követésével és a profilaktikus beavatkozás elvégzésével jelentősen csökkenthető a betegek korai érkatasztrófák által okozott mortalitása.

## **2. A Marfan-szindrómában talált pszichoszociális eltérésekből levont következtetéseink**

A jelen vizsgálatunk eredményeiből arra következtethetünk, hogy a Marfan-szindrómás betegek pszichoszociális élete számos ponton különbözik a magyar átlagpopuláció pszichoszociális életétől. Bizonyos esetekben betegek segítséget igényelnek, hogy megfelelően megküzdhessenek a genetikai betegségük által okozott pszichológiai problémákkal.

Ezenfelül különösen fontos az életveszélyes kórképek miatt akut műtéten átesett marfanos betegek szorongásának posztoperatív felmérése és átfogó szakpszichológiai segítő program felépítése, melyet az akut műtéten átesett betegekénél mért eredményeink is igazoltak. A pszichológiai utánpótlás elengedhetetlenül fontos a Marfan-szindrómás betegek életminőségének javítása céljából.

## **PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE**

A disszertációhoz kapcsolódó közlemények

1. **Pólos M**, Stengl R, Şulea CM, Benke K, Bartha E, Ágg B, Koppányi Á, Hartyánszky I, Székely A, Németh E, Kovács A, Merkely B, Szabolcs Z. Stratégiai szemléletváltás a Marfan-szindrómás betegeken végzett aortagyök-rekonstrukciókban Orv Hetil. 2021; 162(18): 696–704.

2. **Pólos M**, Benke K, Ágg B, Stengl R, Szabó A, Nagy A, Ruskó B, Hedberg J, Radovits T, Susánszky E, Merkely B, Székely A, Szabolcs Z. Psychological factors affecting Marfan syndrome patients with or without cardiac surgery. Ann Palliat Med. 2020;9(5):3007-17.



3. Benke K, Ágg B, **Pólos M**, Sayour AA, Radovits T, Bartha E, Nagy P, Rákoczi B, Koller A, Szokolai V, Hedberg J, Merkely B, Nagy ZB, Szabolcs Z. The effects of acute and elective cardiac surgery on the anxiety traits of patients with Marfan syndrome. *BMC Psychiatry*. 2017;17(1):253.
4. **Pólos M**, Kovács A, Németh E, Merkely B. Acute thrombosis of the ascending aorta causing right ventricular failure: first manifestation of antiphospholipid syndrome. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2019;55(2):371-3.
5. **Pólos M**, Sulea CM, Benke K, Ágg B, Kovács A, Hartyánszky I, Merkely B, Schäfers HJ, Szabolcs Z. Giant unruptured sinus of Valsalva aneurysm successfully managed with valve-sparing procedure - a case report. *J Cardiothorac Surg*. 2020;15(1):6.

A disszertációtól független közlemények

1. Stengl R, Ágg B, **Pólos M**, Mátyás G, Szabó G, Merkely B, Radovits T, Szabolcs Z, Benke K Potential predictors of severe cardiovascular involvement in Marfan syndrome: the emphasized role of genotype-phenotype correlations in improving risk stratification-a literature review *Orphanet J Rare Dis*. 2021 May 31;16(1):245.
2. **Pólos M**, Koppányi Á, Benke K, Daróczi L, Oláh A, Heltai K, Kiss E, Fintha A, Nagy B, Hartyánszky I, Lakatos B, Kovács A, Merkely B, Szabolcs Z. Behçet's disease: successful aortic root reconstruction in severely dilated aortoventricular junction after aortic valve replacement with novel surgical method - case report. *J Cardiothorac Surg*. 2021 Apr 15;16(1):85
3. **Pólos M**, Domokos D, Şulea CM, Benke K, Csikós G, Nagy A, Skoda R, Szabó A, Merkel E, Hartyánszky I, Szabolcs Z, Merkely B, Becker D. Needle in the heart: a rare case of cardiac tamponade caused by a migrated foreign body and mimicking ST segment elevation myocardial infarction. *BMC Cardiovasc Disord*. 2021 Mar 17;21(1):143
4. Stengl R, Bors A, Ágg B, **Pólos M**, Mátyás G, Molnár MJ, Fekete B, Csaban D, Andrikovics H, Merkely B, Radovits T, Szabolcs Z, Benke K. Optimising the mutation screening strategy in Marfan syndrome and identifying genotypes with more severe aortic involvement. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1):290.

5. Sayour AA, Oláh A, Ruppert M, Barta BA, Horváth EM, Benke K, **Pólos M**, Hartyánszky I, Merkely B, Radovits T. Characterization of left ventricular myocardial sodium-glucose cotransporter 1 expression in patients with end-stage heart failure. *Cardiovasc Diabetol.* 2020;19(1):159.
6. Nagy A, Holndonner-Kirst E, Eke C, Szécsi B, Szabó A, Plamondon MJ, Fazekas L, **Pólos M**, Benke K, Szabolcs Z, Hartyánszky I, Merkely B, Gál J, Székely A. Perioperative Low Tetraiodothyronine Levels and Adverse Outcomes After Heart Transplantation: A Retrospective, Observational Study. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2020;34(10):2648-54.
7. Nagy A, Holndonner-Kirst E, Eke C, Kertai MD, Fazekas L, Benke K, **Pólos M**, Szabolcs Z, Hartyánszky I, Gál J, Merkely B, Székely A. Model for end-stage liver disease scores in veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation. *Int J Artif Organs.* 2020;43(10):684-91.
8. Ágg B, Szilveszter B, Daradics N, Benke K, Stengl R, Kolossváry M, **Pólos M**, Radovits T, Ferdinándy P, Merkely B, Maurovich-Horvát P, Szabolcs Z. Increased visceral arterial tortuosity in Marfan syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(1):91.
9. Fazekas L, Ghimessy A, Gieszer B, Radeckzy P, Mészáros L, Torok K, Bogyó L, Hartyánszky I, **Pólos M**, Daróczi L, Agócs L, Kocsis A, Bartók T, Dancs T, Tóth KK, Schonauer N, Madurka I, Elek J, Döme B, Rényi-Vámos F, Lang G, Farkas A. Lung Transplantation in Hungary From Cardiac Surgeons' Perspective. *Transplant Proc.* 2019;51(4):1263-7.
10. Hartyánszky I, Koppányi A, Szabolcs Z, Horkay F, Fazekas L, Hüttl T, **Pólos M**, Daróczi L, Kószegi A, Benke K, Tóth R, Kovács P, Barabás JI, Németh E, Édes IF, Merkely B. [The Semmelweis University extracorporeal membrane oxygenation program - 5 years' results and perspectives]. *Orv Hetil.* 2018;159(46):1876-81.
11. Hartyánszky I, Horkay F, Hüttl T, Fazekas L, **Pólos M**, Daróczi L, Heltai K, Sax B, Becker D, Németh E, Merkely B, Szabolcs Z. [Evolution of the Hungarian adult heart transplantation program]. *Orv Hetil.* 2018;159(46):1869-75.
12. Benke K, Ágg B, Meienberg J, Kopps AM, Fattorini N, Stengl R, Daradics N, **Pólos M**, Bors A, Radovits T, Merkely B, De Backer J, Szabolcs Z, Mátyás G. Hungarian

Marfan family with large FBN1 deletion calls attention to copy number variation detection in the current NGS era. *J Thorac Dis.* 2018;10(4):2456-60.

13. Barabás JI, **Pólos M**, Daróczi L, Hüttl T, Benke K, Horkay F, Szabolcs Z, Hartyánszky I. [Computer-assisted decision-making in cardiac surgery: from 3D preoperative planning to computational fluid dynamics in the design of surgical procedures]. *Magy Seb.* 2018;71(3):117-25.

14. Czibalmos Cs, Csecs I, **Polos M**, Bartha E, Szűcs N, Tóth A, Maurovich-Horvát P, Becker D, Sági Z, Szabolcs Z, Merkely B, Vágó H. Uncommon presentation of a rare tumour - incidental finding in an asymptomatic patient: case report and comprehensive review of the literature on intrapericardial solitary fibrous tumours. *BMC Cancer.* 2017;17(1):612.

15. Benke K, Barabás JI, Daróczi L, Sayour AA, Szilveszter B, **Polos M**, Lux A, Székely A, Radovits T, Hartyánszky I, Merkely B, Szabolcs Z. Routine aortic valve replacement followed by a myriad of complications: role of 3D printing in a difficult cardiac surgical case. *J Thorac Dis.* 2017;9(11):E1021-E4.

16. Szentmihályi I, Barabás JI, Bali A, Kapus G, Tamás Cs, Sax B, Németh E, **Pólos M**, Daróczi L, Kőszegi A, Cao C, Benke K, Kovács PB, Fazekas L, Szabolcs Z, Merkely B, Hartyánszky I. [Heart transplantation and long-term lvad support cost-effectiveness model]. *Magy Seb.* 2016;69(4):186-93.

17. Benke K, Agg B, Szabó L, Szilveszter B, Odler B, **Polos M**, Cao C, Maurovich-Horvát P, Radovits T, Merkely B, Szabolcs Z. Bentall procedure: quarter century of clinical experiences of a single surgeon. *J Cardiothorac Surg.* 2016;11:19.

18. Fazekas L, Sax B, Hartyánszky I, **Pólos M**, Horkay F, Varga T, Rácz K, Németh E, Székely A, Paulovich E, Heltai K, Zima E, Szabolcs Z, Merkely B. [Mechanical circulatory support saves lives -- three years' experience of the newly established assist device program at Semmelweis University, Budapest, Hungary]. *Orv Hetil.* 2015;156(13):521-7.

19. Benke K, Agg B, Mátyás G, Szokolai V, Harsányi G, Szilveszter B, Odler B, **Polos M**, Maurovich-Horvát P, Radovits T, Merkely B, Nagy ZB, Szabolcs Z. Gene polymorphisms as risk factors for predicting the cardiovascular manifestations in Marfan

syndrome. Role of folic acid metabolism enzyme gene polymorphisms in Marfan syndrome. *Thromb Haemost.* 2015;114(4):748-56.

20. **Pólos M**, Szabolcs Z, Apor A, Édes I, Paulovich E, Merkely B. Successful surgical treatment of an acute type-A aortic dissection complicated with pericardial tamponade and ST-segment elevation . Case report. *Orv Hetil.* 2014;155(44):1763-7.

21. Hartyánszky I, Tóth A, Berta B, **Pólos M**, Veres G, Merkely B, Szabolcs Z, Pepper J. Personalized surgical repair of left ventricular aneurysm with computer-assisted ventricular engineering. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2014;19(5):801-6; discussion 6.

22. Ágg B, Benke K, Szilveszter B, **Pólos M**, Daróczy L, Odler B, Nagy ZB, Tarr F, Merkely B, Szabolcs Z. Possible extracardiac predictors of aortic dissection in Marfan syndrome. *BMC Cardiovasc Disord.* 2014;14:47.

23. Benke K, Ágg B, Szilveszter B, Tarr F, Nagy ZB, **Pólos M**, Daróczy L, Merkely B, Szabolcs Z. The role of transforming growth factor-beta in Marfan syndrome. *Cardiol J.* 2013;20(3):227-34.

24. Oláh Z, Szabolcs Z, Hüttl K, **Pólos M**, Rényi-Vámos F, Széphelyi K, Sótónyi P, Acsády G. [Hybrid repair for a ruptured aortic arch and descending aortic aneurysm in a kidney-transplanted patient]. *Magy Seb.* 2012;65(4):230-3.

25. Nagy N, Bíró E, Takács A, **Pólos M**, Magyar A, Oláh I. Peripheral blood fibrocytes contribute to the formation of the avian spleen. *Dev Dyn.* 2005;232(1):55-66.