

Semmelweis Orvostudományi Egyetem Igazságügyi Orvostani Intézete

A szívizom toxikus, hipoxiás és iszkémiás károsodásai patológiájának klinikai konzekvenciái

Dr. Balogh István, az orvostudomány kandidátusa

Érkezett: 1985. 08. 09.

Kulcsszavak: szívizom, hipoxia

A szívizomzat csökkent oxigénellátására vezető mechanizmusok számos tényező hatására indulnak meg. Közülük — mint egyik leggyakoribb — a katecholaminok hatására hjiyperkontrakciós nekrozis alakul ki. Előzőleg károsodott szívet érő anoxiás, iszkémiás és/vagy toxikus mechanizmusokban az oxigén-paradox és a kalcium-paradox valószínűleg egyaránt részt vesz. A sérült szívizom sorsát a nyom-elemek kinetikája is formálja.

A törvényes garanciákkal ellenőrzött beállott halált követően órákon belül végzett szívbiopsziás és citokémiai vizsgálatok közelebb vihetnek a pathomechanizmus jobb megértéséhez.

A szívizom-károsodás komplex patomechanizmusát számos gyógyszerrel gátolhatjuk, egyes szerek protektív hatása azonban a patomechanizmus más pontjain a károsító tényezőket erősíti. Ezért a gyógyszer helyes megválasztása csak a patológia alapos ismeretében lehetséges.

A szívizom **csökkent oxigenizációjára** elvileg négy mechanizmus vezethet:

1. Olyan légzési elégtelenség, amelyben az *artériás pO_2 , O_2 telítettség, O_2 tartalom csökkent*, a hemoglobin-tartalom, véráramlás és a vénás pO_2 normális. Ilyen légzési elégtelenséget okozhat a ventilációs-, a diffúziós- és tüdőkeringési zavar.

2. Olyan keringési elégtelenség, amelyben az *artériás pO_2 , O_2 -telítettség, O_2 -tartalom, Hb-tartalom normális, a *véráramlás csökkent és csökkent a vénás pO_2 is*. Ilyen keringési elégtelenség alakulhat ki kardiális és/vagy perifériás keringési zavar során.*

3. Olyan anémia, amelyben az *artériás pO_2 , O_2 -telítettség, véráramlás normális, Hb-tartalom, O_2 -tartalom csökkent*, vénás pO_2 normális. Ilyen anémia alakul ki vörös vérsajt képzési elégtelenség vagy fokozott vörös vérsajt pusztulás során. A fokozott

vörösvérsejt pusztulás kialakulhat intrakorpuszkuláris vagy extrakorpuszkuláris anomáliák eredményeként. Mindkettő előidézéséért felelősek lehetnek a különböző méréganyagok.

4. Olyan vérszöveti O_2 -csere zavar, amely *oxigén leadási* vagy *oxigén-felvételi* illetve *oxigén felhasználási zavar* nyomán alakul ki. Oxigén leadási zavar alakul ki pl. szénmonoxid mérgezésben vagy methemoglobin képző mérgek hatására. Ezen méréganyagok a hemoglobin fokozott oxigén affinitását hozzák létre. Az oxigén felvétel és felhasználás zavarát barbiturátok, cianid, szénmonoxid okozhatják, elektrontranszfer zavar, mitokondriális oxidatív anyagcsereenzimek károsítása révén.

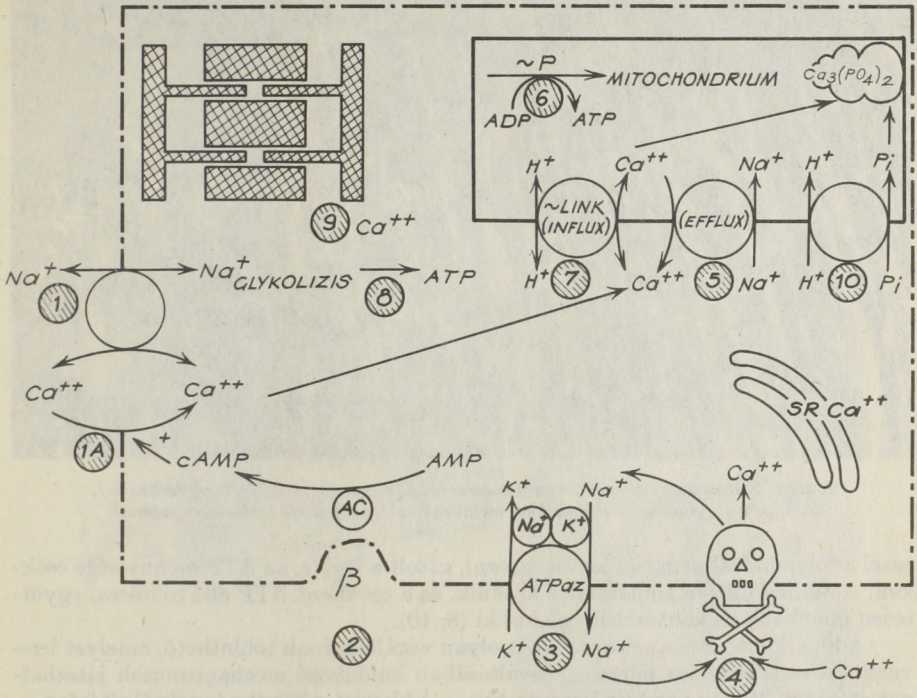
A szívizom működését befolyásoló tényezők, melyek szívizom-károsodást okozhatnak:

- | | |
|------------------------|--|
| I. Ionok | 1. kalcium |
| | 2. kobalt |
| II. Hormonok | 1. katekolaminok |
| | 2. szimpatomimetikumok |
| III. Drogok | 1. kardioaktív szerek |
| | digitalis |
| | quinidin és egyéb antiaritmiás szerek |
| | béta-blokkolók |
| | kalcium-antagonista szerek |
| | 2. központi idegrendszerre ható drogok |
| | alkohol |
| | triciklikus antidepresszánsok |
| | anesztetikumok |
| | rezepin |
| | 3. antibiotikumok és tumorelles szerek |
| | aminoglikozidok, gentamicin, neomicin, sztreptomycin, adriamicin |
| | 4. szerotonin-ellenes szerek |
| | metilszergid |
| | 5. hisztamin-antagonisták |
| | 6. antidiabetikus szerek |
| | 7. szulfonilureák |
| IV. Metabolitok | 1. uremia |
| | 2. zsírsav felszabadulás |
| V. Baktérium toxinok | 1. Diftéria |
| | 2. <i>E. Coli</i> |
| VI. Energia depriváció | 1. csökkent szubsztrát-ellátás (beleértve a hipoglikémiát) |
| | 2. szubsztrát-ellátás gátlása |
| | B_1 -vitaminhiány |
| | diabetes mellitus |
| | 3. véráramlás csökkenése. |

Mivel a *katekolaminok* okozta miokardiális károsodásnak a gyakorlat szempontjából igen nagy a jelentősége, érdemes egy pillantást vetni a patomechanizmusra. A katekolamin hatására (A) a kalcium ionok fokozott beáramlása alakul ki, amely az excitációs-kontrakciós kapcsolat „izgalmával” és a nagy energiájú foszfátvegyületek csökkenésével jár, de csak minimális foszfátváltozást okoz (B). A sejtmembrán

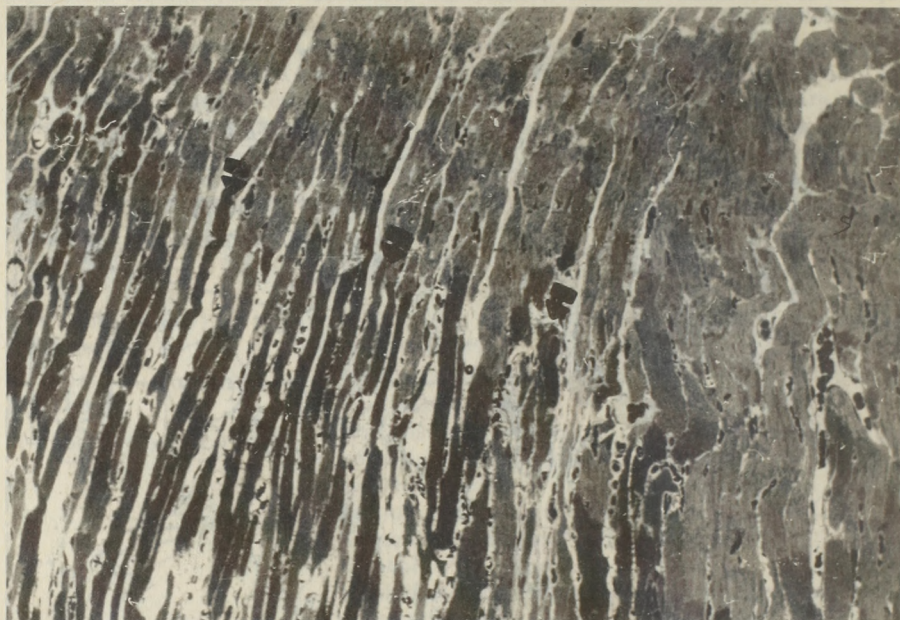
permeabilitása (C) és az intracelluláris cAMP akkumuláció fokozódik (D), iszkémiás sejtkárosodások alakulnak ki. Ezt a mechanizmust 1. sz. ábrán a 2. számú helyként jelöltük.

AZ INTRACELLULARIS Ca^{2+} TÚLTERHELÉS



1. ábra. Az intracelluláris Ca^{2+} túlterhelés

A katekolaminok a béta-receptorra hatva aktiválják a sejtmembránban elhelyezkedő adenilcikláz enzimet. Ez a membrán belső felszínén, tehát intracellulárisan cAMP szint fokozódást hoz létre, ezáltal aktiválja a cAMP-függő protein-kinázt, létrehozva a szarkoplazmás retikulum foszforilációját. E folyamat a szarkoplazmás retikulum Ca^{2+} transzportját fokozza, ami egyrészt a szisztolés megrövidülését, másrészt az intracelluláris Ca^{2+} raktározás fokozódását vonja maga után. Utóbbi hatására — a Ca^{2+} áramlás fokozódásával — a kontraktilitás is növekszik. Ezen az alapon alakul ki a gyakorlatban a heveny szénmonoxid-mérgezés szívizomra gyakorolt hatása (2. ábra), a miokardiális infarktuskok nagy része (3. ábra), a vérzéses sokk, az égés okozta szívizomkárosodások nagyobb része, a tireotoxikus károsodások, a heveny koponyaűri nyomásfokozódás okozta szubendokardiális elváltozások, elektromos áramsújtás, villámcsapás okozta károsodások (4, 17, 18, 19, 20). Megállapítható tehát, hogy a sejthalált a kalcium citoplazmatikus beáramlása vezeti be. A citoszolikus szabad Ca^{2+} emelkedésével a raktárakból is kiáramlik a Ca^{2+} , a mitokondrium

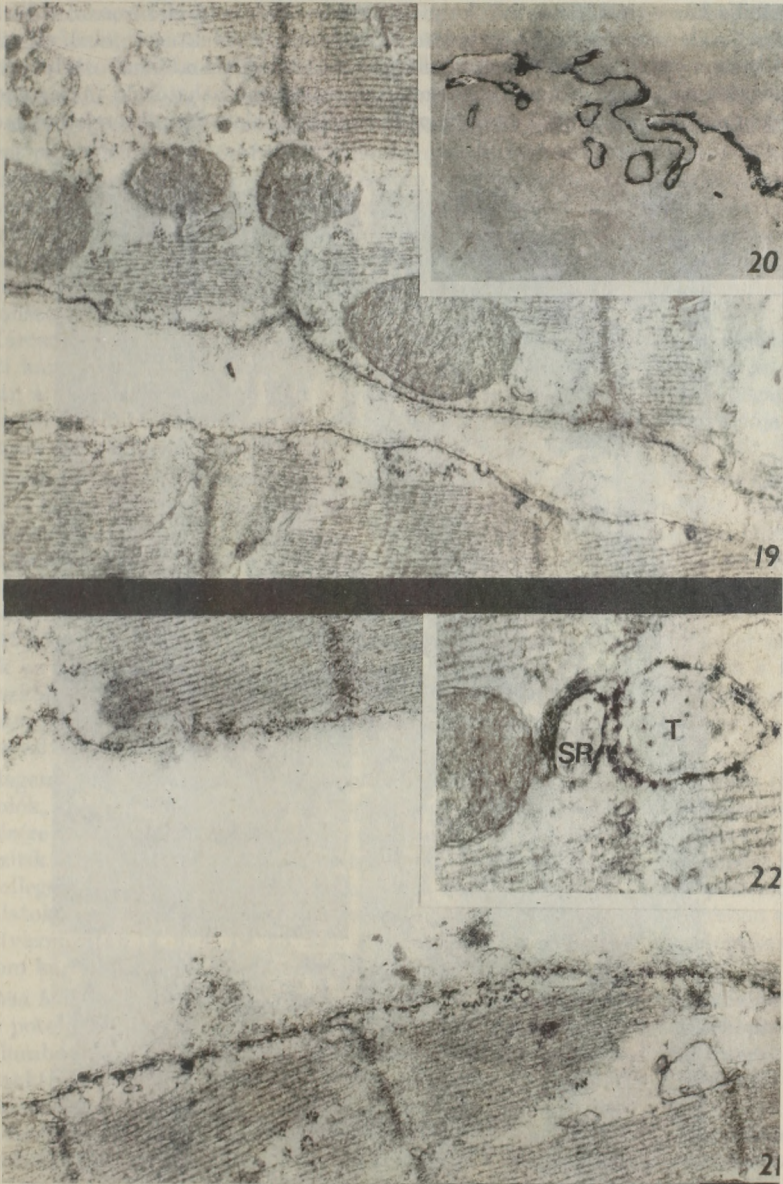


2. ábra. Károsodott szívizom heveny szénmonoxidmérgezésben (félvékony technika).
A képen a nyílak a toluidínkékkel metakromáziásan festődő területekre utalnak

ezzel a folyamattal nem tud lépést tartani, gátolt a légzés, az ATP mennyisége csökken. A szabad Ca^{2+} a troponinhoz kötődik, és a csökkent ATP eltávolítással együttesen miofibrilláris kontraktúra alakul ki (8, 10).

A hiperkontrakciós nekrosis tehát olyan végállapotnak tekinthető, amelyet irreverzibilis sejtkárosodás jellemez, kiváltásában különböző mechanizmusok játszhatnak szerepet. Mivel az emberi szívizomban — a kísérletes készítményektől eltérően — nem különíthetők el a tisztán anoxiás, az iszkémiás és/vagy toxikus mechanizmusok, minden valószínűség szerint a hiperkontrakciós területek kialakításában mind az oxigén-paradox, mind a kalcium-paradox mechanizmusok egyaránt részt vehetnek. Hangsúlyozni kell azt is, hogy a fiatalkori mérgezéses és traumatológiai jellegű szívizomkárosodások kivételével az esetek nagy részében a károsodott szívek megelőzően nem intaktak (éppen a koronaria-szklerózis és/vagy egyéb esetleg reumás szívbetegségek stb. miatt), ezért a fentiekből adódóan a kevert patomechanizmus feltételezhető (6, 7, 9, 11, 12, 13, 14, 15).

A gyakorlatból jól ismert tény, hogy a *szívizomelhalás*, az *infarktus* morfológiailag csak akkor mutatható ki a boncolás során, ha bizonyos idő eltelik az infarktus kialakulása és a halál között. A makroszkópos felismeréshez 10—12 óra, a konvencionális (haematoxin-eosin) festést alkalmazó fénymikroszkópos detektáláshoz 5—6 óra szükséges. Az utóbbi idő enzimhisztokémiai módszerekkel csökkenthető, ennek azonban határt szab az a fentebb említett tény, hogy az iszkémiás szívizom hosszabb ideig különböző mechanizmusokkal tolerálja az oxigénhiányt vagy annak csökkenését, és csak később, az irreverzibilis sejtváltozások, a sejthalál, a szövetspusztulás



3. ábra. Adenilcikláz elektronmikroszkópos kimutatása iszkémiás szívmusclejben.
 Jól megfigyelhető az enzimreakció lokalizálódása a sejtmembránban.
 A 20-szal jelölt betéten a sejt permeabilitásának vizsgálatára alkalmazott lantaniumsós
 citokémiai reakció, mely itt normális viszonyokat jelöl. A 22-vel jelölt betéten
 a szarkoplazmatikus retikulum (SR) és a T-tubulus közötti kapcsolat látható,
 itt megfigyelhető a reakciócsapadék

után jönnek létre detektábilis károsodások. Elektronmikroszkópos vizsgálattal az irreverzibilis károsodásokat a mitokondriumokban kialakuló elektronszóró területek (4. ábra), valamint a sejtmembránokon létrejövő nagy defektusok jelzik (16, 20, 21, 22). A konvencionális elektronmikroszkópos technika (glutáraldehid-ozmium fixálás) alkalmazásával „csak” a finomszerkezeti változások mutathatók ki. Az érzékenységet fokozhatják a különböző citokémiai és analitikai elektronmikroszkópos módsze-



4. ábra. Az elektronmikroszkópos felvételeken a szívizomsejtek összekötő- elválasztó területek, interkaláris diszkusok (ID) súlyos szeparációja, az egyes membránrészletek egymástól való elválasztódása látható. A mitokondriumokban (M) súlyos degeneratív elváltozások láthatók.

A 16. és 18. számmal jelzett betétképeken félvékony technikával készült részleteket mutatunk be. Az üres nyilakkal jelzett területek a hiperkontrakciós részletek

rek, melyek alkalmazásával egyrészt bizonyos enzimek aktivitásának fokozódása vagy csökkenése, másrészt a sejtmembrán permeabilitásának állapota detektálható, jóval a szerkezetet érintő elváltozások előtt. Mivel igen kicsiny változásról van szó, hangsúlyozott a kritikus értékelés és a megfelelő kontroll.

Kísérletes körülmények között annak eldöntésére, hogy a szívizomsejtben reverzibilis vagy irreverzibilis károsodások következnek-e be, alkalmas módszerek látszik a szövet reperfüziója (ez történik tulajdonképpen szívsebészeti körülmények között is). Reverzibilis elváltozás feltételezése esetén a sejt reperfüzió alkalmával megtartja strukturális integritását, míg az irreverzibilisen károsodott sejt membránja folytonosságában megszakad, hiperkontrakciós területek mutatkoznak, a mitokondriumokban nagy mennyiségű kalcium akkumulálódik, utóbbiakat jelzi a mitokondriumokban elektronmikroszkópos és citokémiai technikákkal egyaránt kimutatható elektronszóró területek sokasága (6, 10, 14).

Károsodást igazolnak a kialakuló EKG-jelenségek is. A hiperakut fázisban a szöveti károsodást és iszkiámiát ST- és T-hullám elváltozások jelzik, míg az akut fázisban a monofázisos jellegű kép helyébe a trifázisos kép kerül. Erre a negatív Q hullám irreverzibilis elváltozása, a negatív T hullám, az ST szakasz elevációja és a jellegzetes QS komplexus hívja fel a figyelmet.

Túlélést feltételezve a szöveti reparáció jellege és kiterjedése — bizonyos határok között — lehetővé teszi az infarktus „korának” morfológiai meghatározását. Az elektronmikroszkópos technika is segítséget nyújthat ebben. Alkalmazásának látszólag határt szab az a tény, hogy csak megfelelően fixált anyagban várható értékelhető elváltozás. Ezért fontos a *post mortem* elektronmikroszkópos technika (23, 24). Abban az esetben, ha viszonylag rövid idővel a törvényes garanciákkal ellenőrzött halál beálltát követően kerül sor a mintavételre, sokkal több és mélyebb ismeretet szerezhetünk az iszkiémias és nekrotikus szívizomzatról, olyan adatokat, melyek a fénymikroszkópos enzimhisztokémiai technikák elől is rejtve maradnának. Önmagában ez a tény is megalapozza a hirtelen szívhalál tanatogenetikai értékelésében a *post mortem* szívbiopsziás vizsgálatok jelentőségét.

Megemlítjük ugyanakkor azokat a lehetőségeket is, melyek szívszerek (béta-blokkolók, kalcium antagonisták, prosztaglandin) hatásának klinikai-patológiai követésére vonatkoznak. A *post mortem* elektronmikroszkópos vizsgálatokat kiválóan kiegészítik azok a mikroanalitikai és citokémiai eljárások, melyekben a kémiai reakciók jellegéből adódóan a bomlás nem jelent zavaró tényezőt. Ilyen *post mortem* vizsgálatokat végzünk a többi között szénmonoxid-mérgezésben vagy égésben elhaltak szívizomzatán (2, 3, 4, 19, 23, 24). A nyomelemek kimutatásának jelentőségét a szívizom károsodások kialakulásában nem lehet eléggé hangsúlyozni.

Béta blokkolók hatásának kifejtésében az első fázis a cAMP effektus, amely az akciós potenciál plató fázisára irányul. A második a cAMP hatása a szarkoplazmás retikulumban (5. ábra), míg a harmadik szakasz a cAMP és a kalcium interakciója a kontraktilis fehérjék szintjén (25). A béta blokkolók a túlzott adenilcikláz aktivitás következményeit védik ki.

A fentiekén kívül szintén klinikai jelentőségű az alkohol okozta szívizomkárosítás. Az alkohol csökkenti az enzimatis tevékenységet a mitokondriumokban, károsodik a sejt légzési funkciója. Morfológiailag a következő károsodások figyelhetők meg: a matrix elektronszóró képességének csökkenése, vizenyő, a kriszták szakadása és lizise stb. Második szakaszban a szarkoplazmatikus retikulum Ca^{2+} -felvétele csökken, mivel a Ca^{2+} -kötés és felvétel gátlódik, harmadik szakaszban trigliceridek akkumulációja, valamint a zsírsav oxidáció csökkenése miatt a miokardiális lipid-metabolizmus károsodása alakul ki. A negyedik szakaszban acetát és aldehid képződés hatá-



5. ábra. Adenilcikláz enzim elektroncitokémiai kimutatása károsodott szívizomsejtekben. A reakció a szarkolemma-membránon és annak invaginációiban látható (T = tubulus). A 6. számmal jelzett betéten adenilcikláz reakció látható a szarkoplazmatikus retikulum és a tubulus közötti kapcsolatban

sára a zsírsavoxidáció gátlődik, acetaldehidek okozta aritmiák alakulnak ki. Az acet-aldehid a fehérje szintézist is gátolja. Az ötödik szakaszban nem trombotikus miokardiális infarktus jöhet létre emberen és kísérleti állatokon egyaránt, míg végül a hatodik szakaszban indirekt táplálkozási hatások (tiamin és fehérje hiány) is szerepet játszhatnak a károsodások kiváltásában. (Természetesen a fenti szakaszok nem különíthetők el egymástól, a felosztást inkább csak didaktikus szempontokból választottuk.)

Terápiás lehetőségek

Elméletileg az ábra valamennyi helyén lehetséges a protekció. A sejtmembrán stabilizálásával, az intracelluláris kalcium beáramlás csökkentésével, a béta-receptor gátlásával, az intracelluláris kalcium-mennyiség csökkenésével, a lizoszóma-membrán stabilizációjával, a Na-K-ATP-áz enzim funkciójának helyreállításával, a mitokondriális-membrán és ingák stabilizációjával, az ADP-ATP ellátás biztosításával, a kontraktilis fehérjék-Ca²⁺ interakció befolyásolásával és a mitokondriális légzési-lánc folyamatosságának biztosításával egyaránt protektív hatások érhetők el mind kísérletesen, mind a klinikai gyakorlatban. Ennél a megállapításnál azonban szükséges azt is figyelembe vennünk, hogy míg pl. a cianidok a hiperkontrakciós területek kialakulását extrém mértékben gátolják, és ilyen formán protektív hatásúak, a légzési lánc bénításával az egész szív és így a szervezet halálát okozhatják.

A klinikai gyakorlatban jelenleg a katekolaminémia befolyásolása mellett a béta-blokkolók és a kalcium-antagonista szerek jelentik a kardioprotekció fő bázisát. Ezek

egyrészt a béta receptor gátlásával, másrészt feltehetően a lassú kalcium ionszarnak proteinjéhez kapcsolódva az intracelluláris kalcium beáramlást és a szabad intracelluláris kalcium-tartalmat csökkentik, ezáltal protektív hatásúak (1, 4, 5, 18). A koronária perfúzió és a hipotermia alkalmazása szívsebészeti vonatkozásokat vet fel. A szívglükozidák pozitív inotrop hatása hiperdinamikus keringésben (pl. égési sokk, HOCM, high cardiac output) kifejezetten káros.

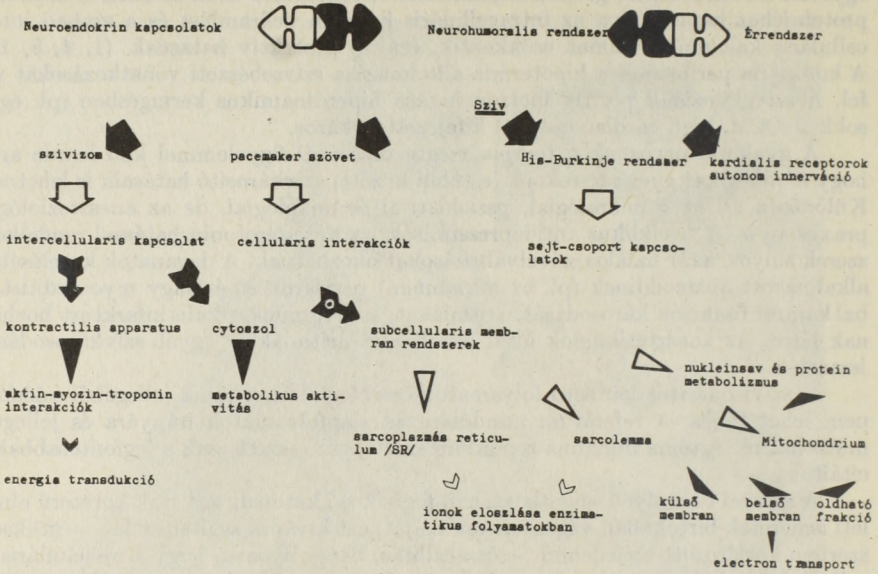
A gyakorló orvosnak a terápia megtervezésénél figyelemmel kell lennie arra, hogy a választott gyógyszereknek (a többi között) szívkárosító hatásai is lehetnek. Különösen áll ez a neurológiai, pszichiátriai és onkológiai, de az aneszteziológiai praxisban is. A triciklikus antidepresszánsok, az antiszerotonin hatással rendelkező szerek súlyos, akár halálos szívelváltozásokat okozhatnak. A daganatok kezelésében alkalmazott antraciklinek (pl. az adriamicin) pericarditist és/vagy myocarditist, a bal kamrai funkciók károsodását, aritmiákat, esetleg miokardiális infarktust hozhatnak létre. Az anasztetikumok által létrehozott aritmiák és egyéb szívkárosodások ismertek.

A szívizomzatot károsító folyamatok összefoglalása a téma jellegéből adódóan nem lehet teljes. A referátum mindössze az alapfolyamatok irányára és jellegére mutathat rá. A téma irodalma rendkívül szerteágazó, ezért csak a legfontosabbakat citáltuk.

A szívvel bármilyen vonatkozásban foglalkozó katoniorvos csak korszerű elméleti ismeretek birtokában végezheti munkáját, ezt kívánta segíteni jelen — szükség-szerűen korlátozott terjedelmű — összeállítás, hangsúlyozva, hogy a molekuláris és celluláris kardiológia milyen szoros kapcsolatban van a klinikummal, a diagnosztikával és terápiával. Jelen feldolgozás annak is bizonyítéka, hogy megvalósítható az a tapasztalatátadás, melyben az experimentátor eredményeivel a gyakorlatot szolgálhatja.

Amennyiben a gyakorló orvos előtt ismert a szívkárosodás mechanizmusa (6. ábra), az elváltozás különböző szakaszaiban hatékonyabb gyógykezelést tud folytatni (más lehet pl. a receptor dominancia a vérzéses vagy égési sokk egyes fázisaiban). Kalcium-antagonista szerek alkalmazásával a hemorrágiás sokkban kedvező szöveti (ultrastrukturális) és funkcionális protekció észlelhető. Égésbetegségben mind béta-blokkolók, mind a kalcium-antagonista szerek adásával a szöveti struktúrát érintő károsodások kivédhetőek voltak (19, 25).

Külön említést érdemel a szívizom hipoxiás, iszkémiás és toxikus elváltozásaiban a *nyomelemek vizsgálata*. Heveny szénmonoxid-mérgezésben, amennyiben a COHb szint 30 rel% feletti, a szívizomban *nikkel* ionok akkumulációját észleltük, citokémiai-lag hemorrágiás sokkban és égés-betegségben is *nikkel*-*dimetil* glioxim komplexeket tudtunk kimutatni. Amennyiben *béta*-blokkolót vagy kalciumantagonista szereket adtunk, bár a szöveti struktúra megőrzöttsége szembetűnő volt, a kimutatható *nikkel* komplexek jelentősen nem változtak. Lehetséges, hogy a károsodások során felszaporodó *nikkel* a későbbiekben toxikus hatásával befolyásolhatja, ronthatja a szívizom károsodás már megindult folyamatát. Hasonló patogenetikai jelentősége lehet a membrán ATP-áz bénító *vanádium*nak vagy a *réz*-, *cink*-, *kobalt* ionok kinetikájának a sérült szívizomban. Ez a munkahipotézis megalapozhatja a szívizomkárosodások kliniko-patológiáját, a nyomelemek akkumulációja és/vagy kiáramlása szempontjából megközelítő diszciplína kialakulását, amelynek a protekció újabb formáinak felderítésével (3, 4, 5, 19, 25) klinikai jelentősége lehet.



A CARDIOVASCULARIS RENDSZER HIERARCHIÁJA

6. ábra. A kardiovaszkuláris rendszer hierarchiája

IRODALOM

1. Baroldi G.: Different morphological types of myocardial cell death in man. In: Recent Advances in Studies on Cardiac Structure and Metabolism. Vol. 6. Eds. Fleckenstein, A., Rona, G., University Park Press, Baltimore, 1975.
2. Balogh I., Rubányi G., Kovách A. G. B.: Protection of myocardial structure in hemorrhagic shock. In: Adv. Physiol. Sc. Vol. 26. Homeostasis in injury and shock. Ed.: Biro Zs., Kovách A. G. B., Spitzer J. J., Stoner H. B. Pergamon Press—Akadémiai Kiadó, Budapest, 1981. pp. 195—196.
3. Balogh I., Somogyi E., Sótónyi P., Pogácsa G., Rubányi G., Bellus E.: Electron-cytochemical detection of endogenous nickel in the myocardium in acute carbon monoxide poisoning. Z. Rechtsmed. 90: 7 (1983).
4. Balogh I.: A szénmonoxid-mérgezett szívizom. Kandidátusi értekezés, Budapest, 1983.
5. Balogh I., Kovách A. G. B.: Electron microscopic evidence of cardioprotective effects of Verapamil derivative Gallopamil, Anipamil and Fedopamil in heart, liver and kidney of rats in irreversible hemorrhagic shock model. Proc. internat. Symp. on Calcium entry blockers and tossie protection, Roma, 1984.
6. Klöner R. A., Fischbein M. C., MacLean D., Braunwald E., Maroko P. R.: The effect of hyalurodinase during the early phase of acute myocardial ischemia: an ultrastructural and morphometric analysis. Am. J. Cardiol. 40: 43 (1977).
7. Kübler W., Spieckermann P. G.: Regulation of glycolysis in the ischemic and anoxic myocardium. J. Mol. Cell. Cardiol. 1: 351 (1970).
8. Minocherhomsee A. E. V. M.: Antagonism of calmodulin and phosphodiesterase by Nifedipine and related calcium entry blockers. Cell Calcium 5: 57 (1984).
9. Nayler W. G.: The role of Ca^{2+} in the ischemic myocardium. Am. J. Pathol. 102: 262 (1981).
10. Neely J. R., Fewray D.: Metabolic products and myocardial ischemia. Am. J. Pathol. 102: 282 (1981).
11. Noronha-Dutra A. A., Steen E. M., Woolf N.: The early changes induced by isoproterenol in the endocardium and adjacent myocardium. Am. J. Pathol. 114: 231 (1984).

12. Podzuweit T., Dalby A. J., Cherry G. W., Poie L. H.: Cyclic AMP levels in ischemic and nonischemic myocardium following coronary artery ligation relation to ventricular fibrillation. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 10: 81 (1978).
13. Poole-Wilson P. A., Harding D. P., Bourdillon P. D. V., Tones M. A.: Calcium out of control. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 16: 175 (1984).
14. Rabinowitz B., Kligerman M., Parmley W. W.: Plasma cyclic adenosine 3', 5' monophosphate (AMP) levels in acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 34: 7 (1974).
15. Regitz V., Paulson D. J., Hodach R. J., Little S. E., Schaper W., Shung A. L.: Mitochondrial damage during myocardial ischemia. *Basic Res. Cardiol.* 79: 207 (1984).
16. Rubányi G., Kovách A. G. B., Koltay E., Dóra-Nagy T., Somogyi E.: Effect of hemorrhagic shock on the performance, O₂-consumption, and ultrastructure of isolated rat hearts. *Circ. Shock* 7: 59 (1980).
17. Rubányi G., Sători Ö., Bajogh I., Bakos M., Kovách A. G. B.: Protection of functional and structural integrity of the rat myocardium by Dexamthasone in hemorrhagic shock. *Circ. Shock* 8: 491 (1981).
18. Rubányi G., Szabó K., Balogh I., Bakos M., Gergely A., Kovách A. G. B.: Endogenous nickel release as a possible cause of acute coronary vasoconstriction and myocardial injury in acute burn of rats. *Circ. Shock* 10: 361 (1983).
19. Ruigrok T. J. C., Boink A. B. T. J., Spies F., Blok F. J., Maas A. H. J., Zimmerman A. N. E.: Energy dependence of the calcium paradox. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 10: 991 (1983).
20. Schaper J., Mulch J., Winkler B., Schaper W.: Ultrastructural, functional, and biochemical criteria of estimation of reversibility of ischemic injury: a study on the effects of global ischemia on the isolated dog heart. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 11: 521 (1979).
21. Shen A. C., Jennings R. B.: Kinetics of calcium accumulation in acute myocardial ischemic injury. *Am. J. Pathol.* 67: 441 (1972).
22. Somogyi E., Balogh I., Sótónyi P., Kerényi N.: Comparative electron-microscopic investigation of post mortem human heart muscle biopsy. *Amer. J. Forensic Med. Pathol.* 4: 7 (1983).
23. Somogyi E., Balogh I., Sótónyi P.: Electronmicroscopical and cytochemical analysis of post-mortem heart muscle biopsy material. In: *Sudden Cardiac Death*. Ed.: L. Szekeres, J. Gy. Papp, I. Takáts. Akadémiai Kiadó, 1984. Budapest.
24. Szabó K., Balogh I., Rubányi G., Bakos M., Kovách A.: Oxprenolol kardioprotektív hatása forrázott patkányokban. *Cardiol. Hung.* 12: 351 (1983).

I. Balogh M. D.:

TOXIC, HYPOXIC AND ISCHEMIC MYOCARDIAL PATHOLOGY

Mechanisms resulting in myocardial hypoxia are launched by several factors. Among them one of the most frequent is the hypercontraction necrosis caused by catecholamines. In anoxic, ischemic and/or toxic mechanisms of the previously damaged myocardium, the calcium-paradox and the oxygene-paradox seem to be equally involved. The damaged myocardium is influenced by the kinetics of microelements, too.

Cardiac biopsy and cytochemical examinations performed in the hours immediately after death certified by all legal guarantee, may contribute to enlarge our knowledge of pathomechanism.

For inhibiting complex pathomechanism of the myocardial damage, several drugs are available. But some of them develop their protective effect by increasing damaging factors in the other sites of the pathomechanism. Thus the adequate medication requires full knowledge of the pathology.

И. Балог:

Токсические, гипоксические и ишемические нарушения миокарда

Механизмы, приводящие к снижению снабжения кислородом сердечной мускулатуры, завязываются многочисленными факторами. Среди них наиболее часто встречается гиперконтракционный некроз под действием катехоламинов. В аноксических, ишемических и/или токсических механизмах предварительно нарушенного сердца, парадокс кислорода и парадокс кальция по всей вероятности одинаково участвуют. Судьба пораженного миокарда зависит и от кинетики микроэлементов.

Биопсические и цитохимические исследования в часы после наступления смерти, проведенной по законным гарантиям, также дают ценные данные к более глубокому пониманию патомеханизма.

Комплексный патомеханизм нарушения миокарда может быть торможено рядом лекарственных средств. Однако, защитное действие некоторых средств усиливает нарушающие факторы в других точках патомеханизма. В связи с этим правильный выбор лекарства возможно только с основательным знанием патологии.