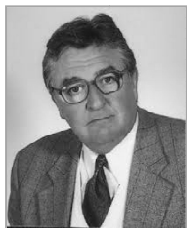


I. 2. ORVOSTUDOMÁNY ÉS RITMUS



A SZÍV FIZIOLÓGIÁS, RITMUSOS MŰKÖDÉSÉT SZAVATOLÓ SINUS (SINO-ATRIALIS; KEITH-FLACK) CSOMÓ FELFEDEZÉSÉNEK TÖRTÉNETE

DR. FAZEKAS TAMÁS PROF.¹ – FAZEKAS BENCE²

¹Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Belgyógyászati Klinika;

²The Richmond Fellowship Foundation; Glasgow, Skócia/Egyesült Királyság

E-mail: fazekas.tamas@med.u-szeged.hu; fazekb@gmail.com

DOI 10.23716/TT0.23.2020.05

Absztrakt:

ARTHUR KEITH (1866–1955) és MARTIN FLACK (1882–1931) tudományos együttműködésének nagy horderejű eredménye a sinus (sino-auricularis; sinoatrialis/SA) csomó felfedezése volt, ami feltárta a régóta megválaszolatlan, titokzatos kérdést: „Miképpen, mi módon dobog a szív?”

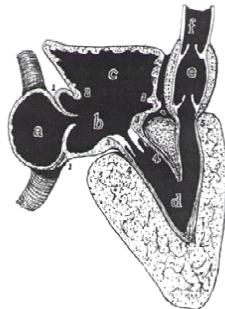
Keith bérelt egy házat Bredgarban (Kent, Anglia). Ott találkozott a helyi fűszeres Oxordban tanuló 20 éves fiával, Martin Flack-vel, akit nagyon érdekelt az orvosbiológiai kutatás. 1906 nyarán, a vakáció alatt [(békákat, hullóket, madarakat és emlősöket (rágcsálókat, vakondokat, sündisznókat)] fogtak a ház körüli kertben és erdőben. Az állatok szívét kivágták, felszeletelték (metszeteket készítettek) és a myocardiumot aprólékos szövettani vizsgálatnak vetették alá. A sinus venosusban/jobbs pitvarban a munkaizomsejtektől eltérő morfológiájú, szembeötlően hosszúkás sejtmaggal bíró, orsóalakú szívizomsejteket vettek észre, amelyek fonatszerűen, a szimpatikus- és bolygó-idegrostvégződésekkal szorosan összefonódva helyezkedtek el, és önálló artériás vérellátásuk is volt. Keith és Flack valójában egy olyasféle, viszonylag „kompakt izomcsomót” („Knoten”) vett észre, amelyet korábban LUDWIG ASCHOFF (1866–1942) és SUANO TAWARA (1873–1952) fedezett fel a (jobb pitvar alján elhelyezkedő atrioventricularis junkcióban; az ún. AV-csomót).

A csökevényes/primitív sinoatrialis szívizomrost-nyalábot az összes gerinces/emlős állatfaj jobb pitvarának SA-régiójában megtalálták és perdöntően bizonyították, hogy a szív elektromos működésének elsőrendű „gyújtómotorja”, iniciátora a sinuscsomó. Felfedezésük és határhő publikációjuk (KEITH A, FLACK M. The form and nature of the muscular connections between the primary division of the vertebrata heart. (*J Anat Physiol* 1907; 41: 172–189) eredményeképpen a

szívizom specifikus elektroanatómiai rendszerének (csaknem) valamennyi fontos anatómiai/hisztológiai alkotóelemét megismertük.

Kulcsszavak: szívritmus; sinuscsomó; felfedezés

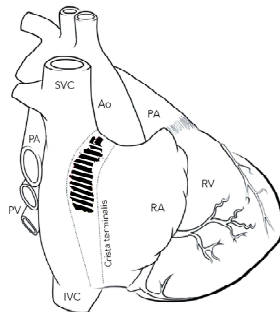
A múltnak mi nem vagyunk fontosak, min nekünk fontos a múlt. Már akinek.
(Grecsó Krisztián)



1. ábra: A sinus venosus (vénásöböl; a) az alacsonyabb rendű állatok (halak, kétéltűek, hiüllők) szívében fellelhető, viszonylag nagy, aktív összehúzódásra képes üreg, amely „elsőként fogadja” a nagyvénák véréét. A vénás vér a sinus venosusból az ún. pitvari csatornán keresztül folyik át az ekkor még közös pitvarba (atrium commune). Az intrauterin életben a humán embriónak (kiszérkör híján) csupán egy/közös pitvara van, az interatrialis septum csak később fejlődik ki. A sinus venosus emberben csupán az ébrényi élet első heteiben van jelen; a szívbillentyűk és a belső sövényrendszer kialakulása közben kisebbedik és beleolvad a jobb pitvarba

A sinuscsomó (sinuatrialis nodus = SAN) az embrió és az alsóbbrendű állatok sinus venosusának izomzatából fejlődik ki (1. ábra). A kifli alakú humán SAN (ferdén, fekete-fehéren csíkozott terület a (2. ábrán) a vena cava superior (SVC) és a jobb fülcse subepicardialis találkozásánál induló sulcus terminalisban fut cranialis irányból ferdén balra-lefelé, és lateralis/farki vége a vena cava inferior (IVC) szájadékának szomszédságában belesimul a crista terminalis izomzatába. A sulcus terminalist kitöltő subepicardialis zsírszövet a SAN jelentős részét beborítja és makroszkóposan csaknem „láthatatlanná” teszi. A SAN topográfiája egyénenként különböző, lokalizációja, alakja és mérete azonban immunhisztokémiai módszerekkel jól meghatározható és az interindividuális különbségek szembetűnőek. Háromdimenziós nézetben alakja leginkább ebihaléhoz hasonló: a subepicardiumhoz közelebb elhelyezkedő proximalis (feji) vége viszonylag vastag, subendocardiumhoz közelítő „teste” és a „farki rész” fokozatosan vékonyodik és ingerképző/pacemaker-sejtjei fokozatosan elvegyülnek a „közöséges” (spontán ingerképzésre képtelen) pitvari munkaizomsejtek között. Az újabb hisztokémiai vizsgálatok szerint a SAN átlagos hosszúsága cca. 25-30 mm. A centrálisan többségben lévő ingerképző sejtekből álló ún. „kompakt” SAN-t paranodalis,

„perifériás” izomterület veszi körül, amelyben széjjelszórtan szintén vannak spontán automáciára (pacemaker-aktivításra) képes cardiomyocyták. A hálózatszerű, változékony szövettani struktúrán kívül a sinuatrialis régióból a jobb pitvari munkaizomzatba háromdimenziós irányban szétszédülő izomrostkötegek még a modern „térképező”/képalkotó eljárások birtokában is megnehezítik a SAN működésének transzkatéteres módosítását (amire pl. gyógyszerrefrakter *inappropriate* sinus-tachycardiában, sinuatrialis reentry-tachycardiában és/vagy sinuatrialis exit blokkban szükség lehet). A jobb pitvart depolarizáló elektromos impulzus áterjed a bal pitvarra, a pitvarokból pedig az anulus fibrosust átfúró His-kötegen és az infrahis Tawara-szárazon lefutva eléri a szívkamrákat. A testfelszínről elvezetett elektrokardiogramon (EKG-n) lényegében véve csak a pitvarok (P-hullám) és a kamrák (QRS-komplexus) depolarizációja, valamint a vastag falú szívkamrák repolarizációja (T-U-hullám) látható. A sinuscsomó potenciálja/elektrogramja természetesen megelőzi a pitvari aktiváció kezdetét megjelenítő P-hullámot; a SAN-elektrogram intracardialis vagy transzkatéteres regisztrálása természetesen lehetséges, de a potenciálok viszonylag kicsiny amplitúdója és a SAN-régió hálózatszerű szerkezete miatt az eljárást a hétköznapi szív-elektrofiziológiai gyakorlatban ritkán alkalmazzuk.



2. ábra A sinuscsomó topográfiája (részletes leírás a szövegben)

Az *intrinsic* elektromos aktivitásra/spontán ingerképzésre hivatott nodális (*pacemaker*) sejtek 4–6 mm átmérőjűek (valamivel kisebbek a „közönséges” munkaizomsejteknél), orsó alakúak, harántcsíkoltak és fénymikroszkóppal vizsgálva halványabb festődésűek. A pacemaker-sejtek/sejtcsoportok kötő- és zsírszövet alkotta „mátrixban” helyezkednek el, viszonylag sok glükogénszemcsét, kevés myofibrillumot és mitochondriumot tartalmaznak. Elektronmikroszkópos vizsgálattal és immunfestéssel megállapítható, hogy kevés köztük a gyors *cell-to-cell* ingerület-tovaterjedést biztosító ún. *gap junction* csatorna/nexus. Ezzel magyarázható, hogy az elektromos impulzus intranodális tovaterjedési sebessége

(az elektrofiziológiai szempontból hasonló, szintén lassú kalcium-beáramlás révén aktiválódó atrioventricularis [AV] csomóhoz hasonlóan) lassú (0,01-0,05 m/s). Az intercelluláris kapcsolószerkezetekben (nexusokban) gazdag pitvari és kamrai/infracris *munkaizomzatban* az ingerületvezetés sebessége sokkal nagyobb (2–4 m/sec), a szívizomsejtek nyugalmi potenciálértéke -90 mV, az akciós potenciálok fölszálló szárának kezdete abrupt és ezen depolarizáló szakasz (0. fázis) sebessége (V_{max}) nagyon nagy (időtartama cca. 1 msec). A sinus- és az AV-csomó transzmembrán intracelluláris mikroelektrod-technikával elvezetett akciós potenciáljai domborúak, amplitúdójuk és nyugalmi membránpotenciálértékük viszonylag kicsi (40–60 mV), kezdeti/felszálló száruk pedig lassú. A SAN spontán lassú, „domboldalszerű” depolarizációja már az elektromos diasztolé alatt (jóval a többi szívizomterület depolarizációjának/aktivációjának kezdete előtt) megkezdődik és elsőként éri el a küszöbhez szükséges ún. küszöbpotenciált. Ez a magyarázata annak, hogy a szívizom *legkorábban/elsőként* aktiválódó területe a sinuatrisialis régió. A SAN-ben és a környező (sub)epicardiumban számos vegetatív idegrendszeri (szimpatikus és paraszimpatikus/vagus) ganglion és idegrost van, amelyek a SAN-aktivitás *extrinsic* szabályozói. A SAN-t ellátó verőér (arteria sinusalis) az emberek 60%-ában a jobb coronariából, 40%-ban a bal koszorúér körbefutó ágából ered.

Számos hisztomorfometriai vizsgálat bizonyította, hogy az életkor növekedésével az intranodalis kötőszövet (fibrocyták) mennyisége/tömege fokozatosan növekszik az elektromosan aktív ingerképző sejtek/sejtszigetek rovására. Vannak olyan (80 évnél idősebb) betegek, akiknek a sinuscsomójában alig vannak pacemaker-sejtek, mégis normális sinusritmusban vannak, aminek az a magyarázata, hogy a sinusritmus megmaradásához nagyon kevés elektrofiziológiailag aktív ingerképző sejt is elegendő. Idős betegekben a SAN előrehaladott fibrosisá gyakran szívritmuszavart (sinus-leállást, extrém bradycardiát, sinuauricularis blokkot, *intrinsic* sinuscsomó-betegséget, pitvarfibrillációt/bradycardia-tachycardia-szindrómát) okoz. Intraoperatív és/vagy transzkatódéteres szívtérképező technikákkal és az SA-elektrogramok közvetlen regisztrálásával egybehangzóan bizonyították, hogy a sinuatrisialis szívizomterület számos helyén vannak spontán automáciára képes pacemaker (P)-sejtek, vagyis az „intranodalis” ingerképzés valójában *multifokális*. A többgócú nomotop ingerképzés összefügg azzal az elektrokardiológiai megfigyeléssel, hogy a pitvarok aktivációját a testfelszíni EKG-n reprezentáló P-hullámok morfológiája gyakran fizioiógias szív(sinus)ritmusban lévő alanyokban is különböző (P-hullám-polimorfizmus).

A myocardium ún. *specifikus ingerképző és ingerületvezető rendszere* (sinuatrisialis csomó = SAN; atrioventricularis (AV)-csomó, His-köteg, Tawara-szárak, Purkinje-rostok) valamennyi összetevőjének megvan az a tulajdonsága, hogy képes tovaterjedő elektromos impulzust gerjeszteni. Fizioiógias körülmények

között a szív működést vezérlő (*pace-making*) elektromos inger a SAN-ban képződik, mivel a spontán ingerképzés frekvenciája itt a legszoróbb (60–100/perc). A másod- és harmadrendű, ún. alárendelt (*subsidiary*) ingerképző régiók csak akkor lépnek működésbe, ha a SAN bármilyen ok miatt leáll (*sinus arrest*) vagy az ott képződő elektromos impulzus csak nagyon lassan vagy egyáltalán nem tud belőle kilépni (sinuauricularis blokk). A másodlagos ingerképző hely az AV-junkcionális csomó [1906: LUDWIG ASCHOFF (1866–1943) és SUNAO TAWARA (1873–1952)], amely 30-40/perc gyakoriságú ingerképzésre (junkcionális póttritmusra) képes. A pitvarokat és a kamrákat anatómiailag és elektromosan egyaránt elválasztó/elszigetelő anulus fibrosus csupán a His-köteg [1893: WILHELM HIS JR, 1863–1934] fúrja át. A His-kötegen lefutó impulzus eléri a jobb és bal kamra proximalis részében (az interventricularis sővény két oldalán) elhelyezkedő Tawara-szárazakat (1904: Sunao Tawara), amelyek arborizációjából alakul ki a szív kamrák endocardialis felszínét behálózó Purkinje-rost-rendszer [1839: JAN EVANGELISTA PURKINJE (1787–1869)]. A specifikus ingerületvezető rendszer distalis/infrahis része csupán 15-30/perc frekvenciájú ingerképzésre (idioventricularis ritmus) kvalifikált. Következésképp, a domináló szívütemvezérlő anatómiai struktúra a legszoróbb „kisülésre” képes sinuscsomó (SAN), amely normális körülmények között az alsóbb ingerképző-ingerületvezető struktúrák automáciáját nem engedi érvényesülni. A primer ingerképző anatómiai képletet később, a felfedezők neve nyomán, *Keith-Flack*-csomónak nevezték el. A „sinuscsomó” [Sinusknoten] kifejezés a szakirodalomban KOCH 1909-i közleménye után terjedt el [9]. A SAN-ingerképzés nagyjából ritmosos, szaporasága percenként kb. 60-100/perc. Ha a sinusingerképzés szaporasága nagy (>100/perc), sinus-tachycardiáról, ha kicsi (> 50/perc), sinus-bradycardiáról beszélünk. A teljesen ritmosos sinustevékenység egészséges embereknél is ritka az ún. sinus (juvenilis, légzési, „lélegzési”; HAYNAL, 1938) arrhythmia miatt, amely rendszerint fiziológias jelenség: a szívverés frekvenciája belégzés alatt (főleg annak végén) szoróbb, kilégzéskor gyérbb. A respirációs sinus-arrhythmia különösen gyakori 5-12 éves gyermekeknél és erős vagustónussal rendelkező fiatalembereknél (pl. sportolóknál). A szívfrekvencia fiziológias változékonysága alkalmanként nagymértékű (~30-50/perc), ami testi vizsgálat során (EKG híján) szívritmuszavar (extrasystolia, pitvarfibrilláció) fennállásának látszatát kelti. A respirációs arrhythmia elsőrendű oka a sinuscsomót beidegző extracardialis vagus (bolygóideg)-rostok tónusának légzés folyamán bekövetkező erőteljes ingadozása. Ráadásul, a SAN-ingerképzés szaporaságának napszaki/diurnális variabilitása is van: a szívfrekvencia napközben rendszerint gyorsabb, éjjel, alvás közben lassúbb, majd a hajnali órákban ismét növekedni kezd. Nagy mintaszámú epidemiológiai vizsgálatok bizonyították, hogy a 84/percnél nagyobb, *tartósan* (napközben és éjjel egyaránt) fennálló *nyugalmi*

sinusfrekvencia egészséges és szív-, érbeteg populációkban egyaránt a teljes és cardiovascularis halálozás önálló kockázati tényezője.

A sinuscsomó/sinuatrisialis régió kóros működésével gyakran elektropatofiziológiai összefüggésben lévő supraventricularis és kamrai szívritmuszavarokkal (brady-, tachyarrhythmiákkal) és blokkokkal nem foglalkozunk. Nem tárgya ennek a dolgozatnak a sinuscsomó „ioncsatornaszintű”, (mélyreható [szub]celluláris szív-elektrofiziológiai ismereteket igénylő) spontán automatáciájának mechanizmusával kapcsolatos hipotézisek két évtizedes krónikájának ismertetése sem; e tekintetben utalok NAGY, VARRÓ és TÓTH közelmúltban publikált kitűnő szemléjére [11]. E dolgozat célja a sinuscsomó felfedezéstörténetének tömör bemutatása.

A sinuscsomó felfedezésének előzményei

Az iskolateremtő SIR MICHAEL FOSTER (1836–1907) vezette világhírű cambridge-i élettani laboratóriumban dolgozó WALTER GASKELL (1847–1914) egyik fő kutatási területe a szív elektromos és mechanikai/kontrakciós tevékenységének tanulmányozása volt [4]. Kísérleteit elsősorban a szív ritmikájának és a myocardium-régiók összehúzódásának szekvenciájára kiválóan alkalmas, igen lassú szívverésű (~10/perc) teknősbékaszíven végezte és megfigyelte, hogy a kontrakciós hullám kiindulási helye a vénásból/sinus venosus (*the sinus venosus [...] the dominant generator of automaticity*). Gaskell azt is észrevette, hogy a sinus venosusból kiinduló kontrakciós hullám tovaterjed a környező pitvari munkaizomzatra, majd caudálisan/lefelé haladva éri el a pitvar-kamrai (atrioventricularis = AV) anuluszt. (A sinus venosus a halak, kétéltűek és hüllők szívének vénás vérét elsőként befogadó szívüreg, amely a jobb pitvarba szájadzik; emberben csupán az embrionális élet kezdeti szakaszában figyelhető meg; (*I. ábra*).

A 19–20. században tevékenykedő világhírű holland kardiofiziológusok és belgyógyászok [THEODOR WILHELM ENGELMANN (1843–1909), FRANCIS CORNELIUS DONDEERS (1818–1888), WILLEM EINTHOVEN (1860–1927), KAREL FREDERIK WENCKEBACH (1864–1940), HERMAN ADRIANUS SNELLEN (1905–1998), DIRK DURRER (1918–1984) ÉS HEINRICK JOAN JOST WELLENS (1935–) nagy horderejű felfedezései jelentős mértékben hozzájárultak a modern szívgyógyászat és szív-elektrofiziológia kialakulásához és fejlődéséhez. Ugyanez elmondható a német HEINRICH HERING-ről (1868–1948), aki izolált, hűtött nyúlshívek pulzációjának/összehúzódásának sorrendjét vizsgálta és megállapította, hogy utoljára a jobb pitvar lüktetése szűnik meg (*the last to die*) vagyis *the right atrium is the ultimum moriens in the heart*. Pontosításképpen hozzátette: *the real ultimum moriens in the heart is the area of the inflow of the caval veins* [5]. Hering azt is megfigyelte, hogy a nagyvénák befolyó traktusának bemetszése megállítja a

jobbszívfél elektromechanikai működését: *a small incision in the area of the inflow of the caval veins [...] is able to remove the automatism* [5]. Hering tehát, Gaskellhez hasonlóan, közel járt az „valósághoz”, funkcionális jellegű kísérletei és azok leírása azonban nem szolgált bizonyító erejű, pontos topográfiai, anatómiai és mikroszkópos/szövetteni adatokkal. Hering közleményeinek újraolvasása közben nem felesleges emlékezni, hogy az ember vérkeringésének (nagy- és kisvérkör) legelső leírója, a brit WILLIAM HARVEY (1578–1657) lényegében véve ugyanazt észlelte a 17. században, amit Hering a 20. elején. Harvey az angol király udvari orvosa volt, s ebben a minőségében részt kellett vennie a királyi vadászatokon. Ekképpen alkalmá nyílt melegvérű (vad)állatokon is (az elejtés után azonnal elvégzett mellkasnyitás után) tanulmányozni a szívéregek összehúzódásának sorrendjét. Ő írta le először, hogy a szív összehúzódása a jobb pitvarban kezdődik, s arra is fölfigyelt (mint később Hering), hogy *legtovább* – az egész szív teljes megállásáig – a jobb fülcse dobog, „az élet benne marad meg utoljára” (*ultimum moriens*).

A hágai születésű, hosszú ideig Utrechtben és Groningenben dolgozó KAREL FREDERIK WENCKEBACH-ot mind a mai napig sokan osztráknak hiszik, merthogy 1914–1929 között a bécsi egyetem belgyógyász-kardiológus professzora volt; Wenckebach klinikaigazgatói működése alatt Bécs volt a szívgyógyászat „Mekkája”, ahová az egész világról érkeztek a tanulni vágyó ösztöndíjasok, *fellows*-ok. Wenckebach írta le a később róla elnevezett másodfokú AV-blokk-típust (Luciani/Wenckebach-periodicitás) és ő ismerte fel elsőként, hogy a kininnek (melynek optikai izomérje a kinidin) pitvari antifibrilláns hatása van, ezért alkalmas a pitvarremegés megelőzésére és/vagy megszüntetésére. Az 1900-as évek elején Wenckebach is kereste a választ arra a régóta vitatott kérdésre: hol helyezkedik el a normális szív működést beindító elektroanatómiai képlet. 1906-ban egy beteg artériás és vénás (jugularis externa) pulzuszörgéinek (a Wenckebach vezette bécsi klinikán akkor még nem volt EKG) elemzése alapján (*Störung der Reizleitung zwischen Venen und Vorkammer*) diagnosztizálta azt a ritmuszavar-típust, amelyet ma sinuauricularias „exit” blokknak nevezünk. Ezután emberi szívek anatómiai/makroszkópos vizsgálatába kezdett és a jobb pitvar felett, a vena cava superior külső/felső felszínén egy (*small but interesting*) vékony izomnyalábot látott. Feltételezte, hogy a szív elektromechanikai működésének elindítója ez a vena cava superior cranialis felszínén húzódó és a nagyvénát a jobb pitvarral összekötő (?) izomköteg [Wenckebach Bündel]. Későbbi szövettani vizsgálatok bizonyították, hogy a valóban létező, jól látható köteg normális/”közönséges” pitvari munkaizomszövet [13]. Ma már világos, hogy Wenckebach ez irányú álláspontja és közlései (hisztológiai alátámasztás/megerősítés híján), pontatlanok voltak. VON KNORRE, a kitűnő rostocki orvostörténész öntött tiszta vizet a pohárba: 2007-ben közzétett összefoglaló cikkében, Wenckebach eredeti német publikációinak és

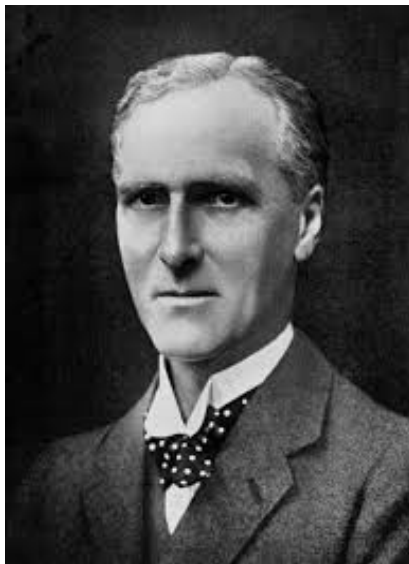
ábráinak metikulózus tanulmányozása után, leszögezte, hogy a SAN első leírója (*Erstbeschreibung des Sinusknotens*) nem Wenckebach, hanem KEITH és FLACK volt [13]. A két brit orvoskutató egzakt, a makroanatómiai megtekintésnél precízebb, szövettani metszetekkel/képekkel alátámasztott megfigyelései és azok interpretációja cáfolta Wenckebach klinikai észleletből (SA-blokk) kiinduló és a vena cava superior egyszerű megtekintésén nyugvó hipotézisét. A nagy tekintélyű, számos könyvet és publikációt magáénak tudó híres-neves szívgyógyász évtizedekkel később is csak ímmel-ámmal vette tudomásul, hogy a SAN felfedezésének prioritása nem az övé [13].

A 20. század első felének legismertebb, legtekintélyesebb (az experimentális és klinikai szív-elektrofiziológia alapvető módszereit kifejlesztő) kardiológusa, az első angol szívgyógyászati folyóirat (*Heart*, 1909–) főszerkesztője, SIR THOMAS LEWIS (1881–1945) és munkatársai már direkt elektrofiziológiai módszerekkel (a mai „epicardialis térképezéshez” és „pace-mapping”-hez többé-kevésbé hasonló technikákkal) altatott, thoracotomizált kutyák szívét elektródákkal vizsgálva bizonyították, hogy a legkorábbi elektromos aktivitás (elektrogram-negativitás) ott regisztrálható, ahol a sinuscsomó vastagabb, cranialis része („feje”) elhelyezkedik [10]. Lewis kísérletsorozata volt az *elektrofiziológiai-anatómiai korreláció* első kétségbevonhatatlan bizonyítéka [10]. Mindemellett, az érdeklődő olvasó figyelmébe ajánljuk EHRlich 1992-ben publikált izgalmas esszéjét, amelyben a múlt századi publikációkból időrendi sorrendben kiragadott szakaszok, megállapítások felhasználásával összefoglalja a SAN felfedezésének történetét és a megismerésben oroszlárnrészt vállaló tudósok (GASKELL, HERING, WENCKEBACH, KEITH és FLACK) hozzájárulásának legfontosabb mozzanatait [3]. Ehrlich nem vonja kétségbe, hogy a SAN fölfedezése, pontos lokalizálása Keith és Flack szorgos anatómiai és hisztológiai munkásságának köszönhető, de, nagyon helyesen, hangsúlyozza, hogy GASKELL, HERING, WENCKEBACH és a többiek korábbi vizsgálati eredményei és megfigyelései nélkül a két brit felfedezőnek sokkal nehezebb dolga lett volna. Keith és Flack prioritását tiszteletben tartó dolgozatának zárószavai ma is érvényesek: *Truth is worth a battle! We should stand on the shoulders of past giants and not on their toes* [3].

Sir Arthur Berridale Keith

ARTHUR BERRIDALE KEITH (1866–1955) skót anatómus és antropológus volt (3. ábra). *Aberdeen* közelében (*Quarry Farm, Woodside*) született és kisfiúként, kilenc testvérével együtt, édesapja farmján segédkezett [7]. Amikor Keith nyolcéves lett, egy nagyobb farmba költöztek *Kinnermit*-be, ahol egyik bátyja, Sándor, édesapjuk haláláig dolgozott; e ház később is a nagy család kedvelt találkozóhelye maradt. Keith nem volt jó tanuló, de orvosi tanulmányainak megkezdése után (*Marischal*

College, 1884) egyre inkább kitűnt szorgalmával és kiváló szellemi kapacitásával. Az aberdeen-i egyetemen nyerte el egyetemi doktori (M.B.) fokozatát 1888-ban. Ezután rövid ideig házi orvos volt, Londonban azonban végleges állást nem kapott. Thaiföldre utazott, s három éven át egy aranybánya orvostanácsadója volt. Eközben az ott élő keskeny- (óvilági) és szélesorrú (újvilági) majmok komparatív anatómiáját és a vidék flóráját tanulmányozta (kb. 500 féle növényt gyűjtött) mint *plant collector assistant* [6,7]. Sokat foglalkozott az emberszabású majmok (orángután, csimpánz, gorilla) bonctanával és írt is e témakörben. Első tudományos dolgozata (*Anatomical notes on malay apes*) a kevésbé ismert *Proceedings of the Singapore Branch of the Royal Asiatic Society* c. folyóiratban jelent meg 1891-ben [1,7]. Betegség és az aranybánya tönkremenetele miatt visszatért az Egyesült Királyságba. 1896-ban könyve jelent meg *An Introduction to the Study of Anthropoid Apes* címmel. Ekkor lett a londoni egyetem anatómiai tanszékének demonstrátora. Az anatómián kívül már medikusként fölöttébb érdekelte az embriológia, az antropológia és az evolúcióelmélet: számos fejlődéstani és embriológiai publikációt és könyvet tett közzé és megírta CHARLES DARWIN (1809–1882) életrajzát [1,2]. *Human Embryology and Morphology* c. monográfiájából több orvosgeneráció tanult. 1908-ban a *Museum of Royal College of Surgeons* kurátora lett. 1913-ban a *Royal Society Fellow*-jává (FRS) választották, 1921-ben az akkori angol király, V. György lovaggá ütötte (Sir Arthur Berridale Keith).



3. ábra Sir Arthur Keith

Felesége, Cecilia Carolina Gray, 1934-ben elhunyt, így Keith hosszú ideig magányosan élt. Amikor elérte a nyugdíjkorhatárt, 1932-ben Downe-ba (Kent) költözött, ahol R.C.S. Master of Buckston Brown Research Farm kinevezést kapott és felkérték a Down Ház megmentésére, rendbehozatalára. Ebben az épületben lakott 40 évig a nagy tudóselőd, Charles Darwin.

Keith 1942-ben rövid visszaemlékezést írt a sinuscsomó 1906-i felfedezéséről és 1907-i publikálásáról [6]. Nem győzte hangsúlyozni a szorgos, sok száz szívet fáradhatatlanul boncoló, a mikrotechnikában (szövetteni metszetkészítésben és mikroszkopizálásban) főnökénél ügyesebb ifjú Martin Flack (1882–1931) meghatározó és kiemelkedő szerepét. Így írt: my microscopic technique was at fault; I have always envied men who were masters of microscopic technique [...] Martin Flack was a most attractive personality, fair haired, clean skinned, bright-eyed [...] my ideal of a Saxon youth; merry, ever ready for work or play; as true and lovable a man as I have met [6].

Keith 20 évig a downe-i Darwin-házban dolgozott. Érdeklődésének előterében ekkor már szinte kizárólag az antropológia, a fejlődéstan és a darwinizmus (s utóbbi megújítása) állt. E témakörökben számos monográfiát, folyóiratközleményt és esszét publikált. Igazi polihisztor volt, a már felsorolt tudományágakon kívül érdekelte az összehasonlító anatómia és patológia: mai szemmel nézve is egzakt dolgozatokat publikált a szív fejlődési rendellenességeiről, a sérvek kialakulásának mechanizmusáról. Az akromegáliáról és progeriáról írt komprehenzív beszámolóit mindmáig e körképek különlegesen szemléletes leírásai közé tartoznak. Rendkívül sokszínű munkásságának legközismertebb és legmaradandóbb mozzanata mégis a SAN felfedezése volt, amellyel Keith és a manuális munka dandárját végző Flack kitörőlegesen beírta nevét a kardiológia történelmébe [8]. Ma is beszerezhető (Amazon) izgalmas önéletrajza [An Autobiography; Watts and Co., London] 1950-ben jelent meg [7]. 1955 január 7-én hunyt el Downe-ban. A gyászbeszédet skót/aberdeeni tanártársa és barátja, a sebész SIR GORDON GORDON-TAYLOR (1878–1960) mondta. Brash és Cave Keith életének minden apró részletét megvilágító 15 lapos nekrológban nagy tisztelettel és elismeréssel búcsúztak a brit tudomány egyik legsokoldalúbb alakjától [1]. Brash és Cave dolgozatának zárórészében megtalálható Keith publikációinak gondosan összeállított bibliográfiája (> 500 dolgozat, tucatnyi könyv). Ezen publikációs jegyzék áttekintése után nyilvánvaló, hogy a sokoldalú tudós érdeklődésének előterében az anatómia, a patológia, az (összehasonlító) antropológia, az evolúciótan és az orvostörténelem, valamint a múzeológiai és orvosi könyvtárosi munka (Hunterian Museum) állt; ő maga a SAN felfedezését csupán munkássága apró részeredményének tekintette, s lépten-nyomon a fiatal szerzőtárs, Martin William Flack fáradhatatlan, eminens munkájának jelentőségét hangsúlyozta.

Martin William Flack

MARTIN FLACK (4. ábra) 1882-ben született az angliai Bordenben. Tanulmányait húszéves korában kezdte az oxfordi Wadham College-ban, ahová Arthur Keith (akinek a Bordennel szomszédos Bredgarban udvarháza volt) ajánlására ösztöndíjat kapott [12]. Tanulmányait a London Hospital Medical College-ban folytatta (1905–1911), azon a tanszéken, ahol Keith anatómiát tanított. Ott és akkor kezdődött az élethosszig tartó barátság és munkakapcsolat, melynek csúcspontja a SAN 1906-i felfedezése és 1907-i publikálása volt. Időközben Flack a kardiofiziológia, a vérkeringés és a légzőrendszer működésének nagy tudású szakértője, Anglia egyik jeles élettanásza lett. 1909-ben jelent meg LEONARD ERSKINE HILL-lel (1866–1952) közösen írt, 800 lapos kézikönyve (*A Text-book of Physiology*; Longman Green, London).



4. ábra Martin William Flack

1905–1919 között a London Hospital Medical College egyik vezető kutatóorvosa volt. 1919-ben a királyi légierő (Royal Air Force) orvosigazgatójává nevezték ki. Számos publikációja jelent meg a repülés/a pilóták szív-, érrendszere, légzésre, és a nagy magasságban való repülés oxigenizációra kifejtett (kór)élettani hatásairól. Számos cikket publikált a hőmérséklet-változás, a mechanikai ingerlés és bizonyos gyógyszerek sinuscsomó-működésre kifejtett hatásáról. Kimutatta, hogy hypothermia hatására a sinuscsomó „kisülési” frekvenciája csökken. Flack-nek gyermekkorában reumás láza volt, ami szívbillentyűhibát hagyott vissza – szívbelhártyagyulladásban hunyt el viszonylag fiatalon, 1931 augusztus 16-án, Haltonban.

A fölfedezés

1903-ban Arthur Keith egy kényelmes, (kúszó)növényekkel és cseresznyefaligetekkel körülvett, vörösfedeles farmot bérelt Bredgar-ban, Kentben, amely (felújítva) ma is áll (*Mann's House*). Nyaranta feleségével, CELIA GRAY-jel ebben a házban, csendes vidékies környezetben vakációztak [6,7]. A farmot viszonylag nagy, trágyában dús kert választotta el a legközelebbi úttól, udvarán ló járt körbe-körbe és vödörrel húzta fel a vizet egy mély kútból [7]. Keith 1950-ben kiadott önéletrajzi könyvében részletesen leírta a *Mann's Place*-hez vezető utat, így a jelenkor két kitűnő orvostörténésze, SILVERMAN és HOLLMAN felkereshette a legendás helyet, ahol Keith és Flack a SAN-t felfedezte [12]. A jelenlegi tulajdonos, BEVERLEY WILLIS adott nekik egy régi fényképet, amely akkortájt (~1906) készülhetett, amikor a két brit kutató ott dolgozott. Keith a fogadósobát kutatólaboratóriummá alakította át (mikrotechnikai eszközöket és mikroszkópokat szerzett be). A szomszédos faluban, *Bordenben* élt a Flack-család. Az ottani kereskedő 20 éves, kutatómunkára éhes fia, MARTIN FLACK az oxfordi *Wadham College*-ban kezdte orvosi tanulmányait. Flack, Keith tanácsára és hívó szavára, Londonban (*London Hospital*) folytatta egyetemi stúdiumait, ahol az anatómiát éppen Keith, az élettant pedig LEONARD HILL (1866–1952) tanította. A két kiváló mentor által irányított együttműködés célja a LUDWIG ASCHOFF (1866–1942) nevével fémjelzett világhírű marburgi patológiai intézetben vendégkutatóként dolgozó japán SUNAO TAWARA kísérleteinek folytatása és továbbvitele, a szív specifikus ingerképző és ingerületvezető rendszerének alaposabb megismerése volt.

Az 1906-i nyári vakációt Keith a bredgar-i farmon töltötte és Flack-kel karöltve a tőlük csapdába ejtett vakondokok, sündisznók, patkányok, egerek és békák, továbbá máshonnan beszerzett hideg- és melegvérű állatok (angolnák, lazacok, teknősbékák, verebek, sertések, lovak és majmok), és humán embriók szívének szisztematikus anatómiai és szövettani tanulmányozásába kezdtek [8]. Ők is észrevették, Harvey-hoz, Gaskell-hez és Heringhez hasonlóan, hogy a szívizom összehúzódása a jobb pitvar felső részében, a sinus venosusban kezdődik és ugyanez a szívizomterület az *ultimum moriens*. 1906-ban, egy nyári estén, Keith, és felesége, Celia, éppen egy kerékpártúráról tért haza. Flack izgatottan várta őket a hírrel: egy vakondok jobb pitvarában, a vena cava superior-szájadék környékén egy szokatlan kinézetű, kiflialakú, hosszúkás izomstruktúrát (*wonderful, strange structure*) vett észre, amely a jobb pitvar fenekén elhelyezkedő, Tawara által felfedezett kompakt „csomóhoz” [„complex Knoten”; AV-/Aschoff-Tawara csomóhoz] hasonlított. Az újdonságszamba menő megfigyelést követő hónapokban a Flack által megpillantott, pitvari munkaizomzattól eltérő küllemű és szövettani szerkezetű, atípusos képletet a tőlük tanulmányozott valamennyi állatfaj és a humán embriók sinus venosusában egyaránt megtalálták. A fonat-/hálószerű sinuatrialis

régióból (Kaiserling-módszerrel) kimetszett, formalinban fixált, paraffinba ágyazott, haematoxylinnal vagy Van Gieson (trikróm)-módszerrel festett, 4-7 mikron vastagságú szövettani metszetek aprólékos vizsgálatával igazolták, hogy a sinunodalis/ingerképző cardiomyocyták mérete, külleme és szerkezete különbözik a „közönséges” pitvari munkaizomsejtektől. Már említettük, hogy a sinuatrialis sejtszigeteket kötő- és zsírszövet (*fibro-fatty tissue*) választja el egymástól, a SAN-t körülhatároló kötőszövet pedig csak látszólag teszi „kompakttá a csomót”, de korántsem izolálja „hermetikusan” (sem hisztológiailag, sem elektrofiziológiailag) a környező pitvari munkaizomzattól. Arthur Keith és Martin Flack korszakalkotó dolgozatukat (1907) így zárják [8]: “*There is a remarkable remnant of primitive fibres persisting at the sino-auricular junction in all the mammalian hearts examined. These fibres are in close with the vagus and sympathetic nerves, and have a special arterial supply; in them the dominating rhythm of the heart is believed to normally arise.*”

Irodalom

- [1] BRASH, JC. – CAVE, AJ: In piam memoriam Sir Arthur Keith, F.R.S. In: *J Anat* 89, 1955. 403–418.
- [2] CAMPBELL, M.: Sir Arthur Keith. In: *Br Heart J.* 17, 1955. 409–410.
- [3] EHRLICH, W.: The discovery of the cardiac conduction system. The testimony of the authors. In: *Perspectives in Biology and Medicine* 35, 1992. 487–498.
- [4] GASKELL, WH.: The contraction of cardiac muscle. In: *Text-book of physiology* Vol. 1 (ed. Sir Sharpy-Schäfer EA). Young J Pentland Collection, Edinburgh/London, Egyesült Királyság, 1898. p. 169–227.
- [5] HERING, HE: Zur experimentellen Analyse der Unregelmässigkeiten des Herzschlagens, *Pflügers Arch* 82, 1900. p. 1–33.
- [6] KEITH, A.: The sino-auricular node: a historical note. In: *Br Heart J.* 4, 1942. p. 77–79.
- [7] KEITH, A: *An autobiography. Sir Arthur Keith*, Watts & Co, London, 1950.
- [8] KEITH, A. – FLACK, M.: The form and nature of the muscular connections between the primary divisions of the vertebrate heart. In: *J Anat Physiol* 41, 1907. p. 172–189.
- [9] KOCH, W: Weitere Mitteilungen über den Sinusknoten des Herzens, *Verh Dtsch Ges Pathol* 13, 1909. 85–92.
- [10] LEWIS, T: Galvanometric curves yielded by cardiac beats generated in various areas of the auricular musculature. The pace-maker of the heart, *Heart* 2, (No 1, issued in July, 1910. p. 23–46.

- [11] NAGY N. – VARRÓ A. – TÓTH, A: A sinuscsomó spontán automáciájának mechanizmusa: egy két évtizedes vita krónikája. In: *Cardiol Hung* 47 (Suppl G, November), 2017. p. 96–102.
- [12] SILVERMAN, ME.–HOLLMAN A: Discovery of the sinus node by Keith and Flack: on the centennial of their 1907 publication. In: *Heart* 93, 2007. p. 1184–1187.
- [13] Von KNORRE, GH: Die Erstbeschreibung des Sinusknotens vor 100 Jahren und die Rolle K.F. Wenckebachs. *Herzschr Elektrophys* (18), 2007. p.112–118.

Remembering the Discovery of the Sinus (Sino-Atrial/SA) Node by sir Arthur Keith and Martin Flack

The scientific cooperation of Arthur Keith (1866–1955) and Martin Flack (1882–1931) led to the milestone discovery of the sinus (sino-auricular; sino-atrial/SA) node which provided an anatomical answer to the long-standing mysterious question: „What makes the heart to beat?”

In 1903, Keith rented a little house in Bredgar, Kent in England. There he met a grocer’s 20 years old son, Martin Flack, an Oxford graduate, who was greatly interested in biomedical research. Together they removed, dissected and histologically examined the hearts of small animals such as moles, hedgehogs and rodents, caught around the cottage during a summer vacation in 1906. They observed distinctive auricular musculature consisting of fusiform cardiac cells with well-marked, elongated nuclei, plexiform in arrangement in close connection with the vagus and sympathetic nerves and have a special arterial supply. In fact, they found a ‘compact’ node (‘Knoten’) resembling to the one previously discovered and described by Ludwig Aschoff (1866–1942) and Sunao Tawara (1873–1952), named atrioventricular/AV node.

There is a remnant of primitive heart muscle fibres at the sino-auricular junction in the right atrium of all vertebrata/mammalian hearts, from where the physiological/normal pacemaker rhythm arises. Keith and Flack found the sino-atrial (SA) nodal region at the roof of the right atrium in all vertebrate species which conclusively established this structure to be the primary initiator of the (electrical) excitation of the heart. Their discovery and landmark publication (KEITH A, FLACK M; The form and nature of the muscular connections between the primary division of the vertebrata heart. *J Anat Physiol* 1907; 41: 172–189) finalised the discovery and description of the electroanatomical system of the heart.

Keywords: hearth rhythm; sinus node, discovery