

# **MTA Doktori Pályázat**

## **Tézisei**

# **A RITMUSZAVAROK ÉS A SZÍVELÉGTELENSÉG PATHOGENESISÉVEL, DIAGNOSZTIKÁJÁVAL ÉS THERÁPIÁJÁVAL KAPCSOLATOS ÚJ EREDMÉNYEINK**

**Dr. Vereckei András**

Semmelweis Egyetem

III. sz. Belgyógyászati Klinika



**Budapest, 2018**

## **Tartalomjegyzék**

|                                                 |           |
|-------------------------------------------------|-----------|
| <b>1. Bevezetés, előzmények</b>                 | <b>6</b>  |
| <b>2. Célkitűzések</b>                          | <b>7</b>  |
| <b>3. Betegek és módszerek</b>                  | <b>11</b> |
| <b>4. Eredmények</b>                            | <b>26</b> |
| <b>5. Következtetések, új megállapítások</b>    | <b>39</b> |
| <b>6. Saját tudományos közlemények jegyzéke</b> | <b>43</b> |
| <b>7. Tudománymetriaai adatok</b>               | <b>50</b> |
| <b>8. Köszönetnyilvánítás</b>                   | <b>51</b> |

## Rövidítések jegyzéke

A= transmitralis áramlás maximális késő diastolés telődési sebesség  
 A'=mitralis annulus maximális késő diastolés telődési sebesség  
 AF=pitvari flutter  
 Afib=pitvarfibrillatio  
 AFCL<sub>m</sub>=a pitvari flutter átlagos ciklushossza  
 AfibCL<sub>m</sub>=pitvarfibrillatio átlagos ciklushossza  
 AM=amiodaron  
 AUC=görbe alatti terület  
 AVNRT=atrioventricularis nodalis reentry tachycardia  
 BH<sub>2</sub>=dihydrobiopterin  
 BH<sub>4</sub>=tetrahydrobiopterin  
 BMI=testtömegindex  
 BNP=B-típusú natriureticus peptid  
 BSA=testfelszín  
 cGA=chromogranin A  
 cGMP=ciklikus guanozin monofoszfát  
 CI=konfidencia intervallum  
 CL=ciklushossz  
 con A=concanavalin A  
 COPD=krónikus obstruktív tüdőbetegség  
 CRP=C-reaktív protein  
 CRT=(cardialis) reszinkronizációs therápia  
 CS=sinus coronarius  
 D=vena pulmonalis diastolés csúcssebesség  
 DBP=diastolés vérnyomás  
 DEAM=desethylamiodaron  
 E=E vitamin  
 E=transmitralis áramlás maximális kora diastolés telődési sebesség  
 E'=mitralis annulus maximális kora diastolés telődési sebesség  
 ED- =elektromos dyssynchronia hiánya  
 ED+=elektromos dyssynchronia jelenléte  
 EDV=végdiastolés volumen  
 EF=ejectió frakció  
 EF(S)=Simpson módszerrel mért ejectió frakció  
 eGFR=becsült glomeruláris filtrációs ráta  
 ELISA=enzimhez kapcsolt immunszorbens vizsgálat  
 eNOS=endothelialis nitrogén monoxid synthase  
 EP=electrophysiológiai  
 ERP=effektív refrakter periódus  
 ESV=végsystolés volumen  
 GLS=globális longitudinalis strain  
 GTP=guanozin trifoszfát  
 GTPCH-1=GTP cyclohydrolase-1  
 HDL=high density lipoprotein  
 HF=szívelégtelenség  
 HFnEF=normál ejectió frakciójú szívelégtelenség  
 HFpEF=megtartott ejectió frakciójú szívelégtelenség  
 HFrEF=csökkent ejectió frakciójú szívelégtelenség

HPLC=nagy teljesítményű folyadékkromatográfia  
HRA=jobb pitvar felső része  
HT= hypertonia  
HTDD- =hypertóniás bal kamra diastolés dysfunctio nélkül  
HTDD+=hypertóniás bal kamra diastolés dysfunctióval  
IA=intraatrialis  
ID=intrinsicoid deflection  
ICM=ischaemiás cardiomyopathia  
IL-6=interleukin-6  
IMT=intima-média vastagság  
InterD=interventricularis dyssynchronia  
IntraD=intraventricularis dyssynchronia  
Intra+interDC=intraventricularis+interventricularis dyssynchronia (EKG) kritériumok  
IP=intrapericardialis  
IV=intravénás  
IVA=isovolumetriás gyorsulás  
IVRT=isovolumetriás relaxációs idő  
IVV=isovolumetriás sebesség  
LA=bal pitvar  
LAD=bal anterior descendens coronaria artéria  
LAV=bal pitvari volumen  
LBB=bal Tawara szár  
LBBB=bal Tawara szá block  
LDL=low density lipoprotein  
LS=longitudinalis strain  
LV=bal kamra  
LVH=bal kamra hypertrophia  
LVH- =bal kamra hypertrophia nélkül  
LVH+=bal kamra hypertrophiás  
LVIDd=diastolés bal kamrai belső átmérő  
LVIDs=systolés bal kamrai belső átmérő  
LVM=bal kamrai izomtömeg  
LVOT=bal kamrai kiáramlási pálya  
LVOT-VTI=bal kamrai kiáramlási pálya sebesség-idő integrál  
MAF=minor allél frekvencia  
MAP=monofázisos akciós potenciál  
MAPD<sub>70</sub>, MAPD<sub>90</sub>=monofázisos akciós potenciál időtartama a repolarizáció 70 és 90%-ánál  
MC=metilcellulóz  
MDSR=átlagos sinus ritmusban eltöltött idő  
MDVT+VF=átlagos kamrai tachycardiában és kamrafibrillációban eltöltött idő  
MnSOD=mangán superoxid dismutase  
NADPH=nikotinamid adenin dinukleotid foszfát  
NICD=nonspecifikus intraventricularis vezetési zavar  
NICM=nonischaemiás cardiomyopathia  
NO=nitrogén monoxid  
NOS= nitrogén monoxid synthase  
NPV=negatív prediktív érték  
NT-proBNP=N-terminal-proBNP  
NYHA=New York Heart Association  
O<sub>2</sub><sup>·-</sup> = superoxid gyök

ONOO<sup>-</sup>=peroxinitrit  
OR=esélyhányados  
QRSd=QRS szélesség  
PAI-I: plasminogén aktivátor inhibitor-I  
PCL<sub>95</sub>=pitvarfibrillatio alatt végzett jobb kamrai pacelésnek az a ciklushossza, amely az anterográd vezetett QRS komplexusok >95%-át megszünteti  
PK=protein karboniláció  
PKG=protein-kináz G  
PPV=pozitív prediktív érték  
PWV=pulzushullám terjedési sebesség  
PXT=preexcitált tachycardia  
radWT=radialis falvastagodás  
RA=jobb pitvar  
RAP=gyors pitvari pacelés  
RBB=jobb Tawara szár  
RBBB=jobb Tawara szár block  
ROC=receiver-operating characteristic curve  
ROS=reaktív oxigénszármazék (reaktív oxigén species)  
RR<sub>min</sub>=a pitvarfibrillatio epizód alatti legrövidebb R-R távolság  
RV=jobb kamra  
S=silymarin  
S=strain  
SBP=systolés vérnyomás  
SCS=gerincvelő stimulálás  
SD= szórás (standard deviáció)  
sGC=solubilis guanilát cyclase  
SNP=egy nukleotidot érintő variáció (single nucleotid polymorphismus)  
SNRT= sinus csomó visszatérési idő  
SR=strain rate  
SV=verőtérfogat  
SVT=supraventricularis tachycardia  
TA=teszt pontosság  
TBARS=thiobarbitursavval reagáló szubsztanciák  
TC=hagyományos kritériumok  
TDI=szöveti Doppler  
TNF- $\alpha$ =tumor necrosis factor- $\alpha$   
VCAM=vascular cell adhesion molecule  
 $v_i$ =a kezdeti kamrai akíváció sebessége  
 $v_t$ =a terminális kamrai akíváció sebessége  
VT=kamrai tachycardia  
VF=kamrafibrillatio  
vWF:Ag: von Willebrand faktor antigén  
WCT=széles QRS tachycardia

# 1. Bevezetés, előzmények

Az 1991-ben megvédett kandidátusi értekezésem alapjául szolgáló kísérletes vizsgálatokkal bizonyítottuk, hogy az amiodaron (AM) toxicitás pathogenezisében a már ismert potenciális mechanizmusok a direkt cytotoxicitás, lysosomalis phospholipidosis, a gyógyszer indirekt immun-mediált toxikus hatásai és membrán destabilizációt előidéző hatása mellett az AM által in vivo és in vitro indukált szabad gyök képződés is lényeges szerepet játszik. Az AM által in vivo és in vitro előidézett oxidatív stressz jelenlétét és annak szerepét a gyógyszer toxicitásának pathogenezisében számos egymástól független módszerrel: kemiluminometriával, biokémiai (NADPH,  $\text{Fe}^{3+}$  által indukált máj microsomalis lipid peroxidáció, lysosomalis permeabilitás), biofizikai (impulzus radiolízis,  $^{60}\text{Cobalt-}\gamma$  radiolízis), morfológiai (fény- és elektronmikroszkópos) vizsgálattal közvetett és közvetlen úton is bizonyítottuk (Vereckei és mtsai 1993). Az AM toxicitás pathogenezisének klinikai jelentőségét az adja, hogy jelenleg is az AM a leghatékonyabb klinikumban rendelkezésünkre álló antiarrhythmias szer, amelynek széleskörű alkalmazását azonban nemritkán előforduló, egyes esetekben súlyos vagy lethalis toxikus hatásai nagymértékben korlátozzák. Amennyiben az AM toxicitás valamilyen úton csökkenthető vagy kivédhető lenne, akkor ez a potens, más antiarrhythmias szerekekkel szemben refrakter és a szív minden részéről kiinduló arrhythmiaival szemben hatékony, viszonylag csekély proarrhythmias hatású, reverz use-dependens hatást nem mutató, csökkent bal kamra funkció mellett is adható gyógyszer sokkal szélesebb körben lenne alkalmazható a klinikai gyakorlatban.

Az értekezés alapjául az alábbi öt nagyobb témakörben végzett kutatásaink szolgálnak, amelyek közül mindegyik vagy ritmuszavarokkal vagy szívelégtelenséggel kapcsolatos. **1.)** A kandidátusi értekezésemben ismertetett AM toxicitással kapcsolatos állatkísérletes vizsgálatok folytatása. **2.)** A vizsgálatok második csoportját 1990 és 1992 valamint 1998 és 2000 között végeztem Indianapolisban a Krannert Kardiologiai Intézet Electrophysiológiai Munkacsoportjában, ahol Douglas P. Zipes Professzor Úr irányítása alatt kísérletes electrophysiológiával foglalkoztam. Itt a két máig - a kathéteres radiofrekvenciás ablatio elterjedt használatának időszakában - sem teljesen megoldott kezelésű arrhythmia, a pitvarfibrillatio és a kamrai tachycardia terápiájának új lehetőségeit és a pitvarfibrillatio pathomechanizmusának egyes kérdéseit tanulmányoztam in vivo kutya arrhythmia modelleken. **3.)** Vizsgálataink harmadik csoportját humán klinikai vizsgálatok képezik, amelyek során 1997 és 2005 között az Indiana Egyetem Krannert Kardiológia Intézetével együttműködve két új diagnosztikus EKG kritériumot fejlesztettem ki, amelyeket sikerrel alkalmaztunk más régebbi kritériumokkal együtt egy diagnosztikus algoritmusban, majd ennek egy későbbi továbbfejlesztett, egyszerűsített változatában a széles QRS tachycardiák (WCT) differenciál diagnózisában. A WCT-k hátterében kb. 80%-ban kamrai tachycardia (VT), 15%-ban supraventricularis tachycardia (SVT) aberráns vezetéssel, és 5%-ban egyéb, ritkább okok állnak. Az SVT jó prognózisú, gyógyszeresen vagy ablatioval jól kezelhető, ezzel szemben a VT az esetek döntő többségében (ha nem reverzibilis ok váltja ki, nem acut coronaria syndroma első 48 órájában jelentkezik és nem idiopathiás VT) rossz prognózisú és implantálható cardioverter defibrillátor (ICD) beültetést igényel. Ezért a WCT-k mechanizmusának tisztázása, - bár acut kezelésük szempontjából is hasznos- nem elsősorban acut kezelésük, hanem későbbi kezelésük, kivizsgálásuk, prognózisuk megítélése szempontjából fontos, mert az acut kezelésük, amennyiben mechanizmusukat nem tudjuk biztosan tisztázni, megoldható mind VT-re mind SVT-re ható gyógyszerek adásával vagy elektromos cardioversioval. **4.)** Vizsgálataink negyedik csoportját a kardiologia egyik legnagyobb kihívásának tekinthető megtartott ejectió frakciójú szívelégtelenség (HFpEF) pathogenezisével kapcsolatos humán vizsgálataink alkotják. A szívelégtelenség korunk egyik

cardiovascularis epidémiája. A szívelégtelen betegek között a HFpEF prevalenciája a csökkent ejectió frakciójú szívelégtelenséghez (HFrEF) képest fokozatosan nő, így a jövőben várhatóan a HFpEF lesz a leggyakrabban előforduló szívelégtelenség típus, és szemben a HFrEF-fel egyelőre nincs bizonyítékokon alapuló, hatékony kezelése. A HFpEF pathogenesisének jobb megismerése elősegítheti a betegség hatékony kezelésének megtalálását. **5.)** Végül vizsgálataink utolsó csoportját a szívelégtelenség eddig legsikeresebbnek bizonyult nonpharmacologiai kezelésére, a reszinkronizációs terápiára (CRT) vonatkozó klinikai vizsgálataink alkotják. A CRT javítja a betegek tüneteit, életminőségét, csökkenti morbiditásukat és mortalitásukat, azonban még mindig 30% körül van a nonresponderek aránya, ami a bal Tawara szár block (LBBB) morfológiájú betegek esetében kisebb ( $\leq 20\%$ ), de a CRT-re kerülő betegek második legnagyobb csoportját képező nonspecifikus intraventricularis vezetési zavar (NICD) morfológiájú betegek esetében 30-40%. Ezért új EKG módszereket dolgoztam ki a betegek CRT-re történő jobb kiválasztásának elősegítésére, a nonresponderek számának csökkentése céljából, és segítségükkel azt is felvetettük, hogy a betegek egy részénél a jelenlegitől eltérő, új reszinkronizációs technika alkalmazására lehet szükség.

## 2. Célkitűzések

A célkitűzéseket is vizsgálataink bevezetésben leírt öt csoportjának megfelelően tárgyalom: **2.1.** AM toxicitással kapcsolatos további vizsgálatok (2.1.1.-2.1.4.); **2.2.** a pitvarfibrillatio (Afib), kamrai tachycardia (VT) új kezelési lehetőségeit, mechanizmusát vizsgáló in vivo kísérletes kutya arrhythmia modellen végzett electrophysiológiai (EP) vizsgálatok (2.2.1.-2.2.4.); **2.3.** a széles QRS tachycardiák differenciál diagnózisára kifejlesztett új EKG algoritmusaimmal végzett klinikai vizsgálatok (2.3.1.-2.3.2.); **2.4.** a HFpEF pathogenesisével kapcsolatos vizsgálataink (2.4.1.-2.4.3.); **2.5.** a reszinkronizációs terápiára történő jobb betegkiválasztás elősegítésére kidolgozott új EKG módszereimmel kapcsolatos vizsgálataink (2.5.1.-2.5.2.) célkitűzései.

**2.1.1.** Vizsgálni kívántuk a szabad gyök reakciók szerepét az AM által létrehozott csökkent sejtes immunválasz pathogenezisében. Ezért az AM és kombinált AM és E-vitamin (E) vagy silymarin (S) antioxidáns in vivo előkezelés hatását tanulmányoztuk splenocyták spontán és concanavalin A (con A) által indukált blastos transformatiójára, valamint mértük a máj homogenizátum konjugált dién koncentrációját patkányokban.

**2.1.2.** Annak igazolására, hogy antioxidánsok biztonságosan adhatók együtt AM-nal az AM toxicitás kivédése vagy csökkentése céljából, bizonyítani kellett, hogy nem rontják az AM fő, antiarrhythmias hatását. Ezért patkány reperfüziós arrhythmia modellen [ramus descendens anterior lekötéssel előidézett VT, kamrafibrillatio (VF)] vizsgáltuk, hogy egy lipidoldékony (E) és egy vízdoldékony, flavonoid típusú (S) antioxidáns befolyásolja-e az AM antiarrhythmias hatását.

**2.1.3.** Egy másik arrhythmia modellen, a nyitott mellkasú kutya tartós pitvari flutter (AF) modellen (jobb pitvari Y-incisio készítése után gyors jobb pitvari panceléssel indukált AF) is vizsgáltuk, hogy S együttdadása AM-nal befolyásolja-e az AM antiarrhythmias és EP hatásait.

**2.1.4.** Annak megerősítésére, hogy az antioxidánsok valóban lényeges szerepet játszanak az AM toxicitás pathogenezisében, valamint hatásmechanizmusuk tisztázása céljából patkányokban vizsgáltuk, hogy E vagy S együttdadása AM-nal képes-e csökkenteni a lysosomal fosfolipidosist, ami az AM toxicitás leginkább elfogadott, ismert potenciális mechanizmusa, és ha igen, akkor antioxidáns hatásuk vagy a szöveti AM és desethylamiodaron (DEAM) koncentráció csökkentése révén.

**2.2.1.** Meijler és munkacsoportja megkérdőjelezték azt a klasszikus elméletet, miszerint a

Afibrilláris kamrai frekvenciáját a random pitvari ingerületek különböző mértékű AV csomóba történő inkomplett penetrációja (rejtett vezetés) következtében létrejött AV csomó filter funkció eredményezné. Azt feltételezték, hogy Afibrilláris-ban az AV csomóban nincs ingerületvezetés, hanem benne egy pacemaker működik, amelynek kisülési frekvenciáját, - ami szerintük a Afibrilláris kamrai frekvenciáját meghatározza- a pitvari ingerület elektrotónusos moduláló hatása a pacemaker fázis 4 depolarizációjára magyarázza. Hypothesisük azon a megfigyelésükön alapult, hogy a Afibrilláris során észlelt legrövidebb R-R intervallumnál lényegesen nagyobb ciklushosszú (CL) jobb kamrai paceléssel Afibrilláris alatt teljesen meg tudták szüntetni az anterográd vezetést, amit azzal magyaráztak, hogy a jobb kamrai pacelés ingerülete az AV csomóba vezetődve depolarizálta és átállította az AV pacemakert. Az elmélet helyességét nyitott mellkasú kutya AF illetve Afibrilláris modellen vizsgáltuk.

**2.2.2.** Lurie és mtsai klinikai vizsgálatban azt találták, hogy ha paceléssel indukált Afibrilláris alatt gyors intraatrialis (IA) vagy IV procainamid infúziót adtak a betegeknek, akkor IA adás után szignifikánsan nagyobb procainamid koncentrációt mértek a vena femoralisban és a sinus coronariusban (CS) mint IV adás után, de a QT, QT<sub>c</sub>, QRS, RR intervallumokban nem volt szignifikáns különbség. Ennek alapján felmerült, az a lehetőség, hogy a paroxysmalis Afibrilláris esetleg hatékonyabban kezelhető beültethető infúziós pumpa vagy lépcsőzetes terápiaként kombinált beültethető infúziós pumpa és pitvari defibrillátor segítségével közvetlenül a jobb pitvar üregébe fecskendezett antiarrhythmias szerrel (kisebb antiarrhythmias szer dózis szükséges, ami fontos a limitált kapacitású beültethető infúziós pumpa esetében és kevesebb mellékhatás jön létre) mint ugyanannak a gyógyszernek az IV adagolásával. E hypothesis vizsgálata céljából összehasonlítottuk kutyákban az IA és IV adott procainamid és ibutilid EP hatásait és azt, hogy képesek-e a gyors pitvari paceléssel és metacholin infúzióval indukált majd fenntartott Afibrilláris megszüntetésére, valamint a procainamid serum koncentrációkat.

**2.2.3.** Az intrapericardialis (IP) gyógyszerbevitel a célzott gyógyszeradagolás egyik fontos alkalmazása. A rövid pericardialis tartózkodási idejű, vízzeloldékony gyógyszerek, mint például az ibutilid, IP adagolása ideális módszer lehet a pitvari tachyarrhythmias kezelésére, mert a pitvarok vékony fala miatt a gyógyszer a pericardialis folyadékból a koncentráció gradiensnek megfelelően könnyen bejut diffúzióval a pitvari myocardiumba, ugyanakkor a rövid pericardialis tartózkodási idő miatt nem képes számottevő koncentrációt létrehozni a lényegesen vastagabb kamrai myocardiumban, és ezáltal esetleges kamrai proarrhythmias hatást létrehozni. Az IP adagolás nagy potenciális előnye, hogy az IV dózishoz képest lényegesen kisebb gyógyszeradag alkalmazásával lokálisan képes magas gyógyszer koncentrációt létrehozni, anélkül, hogy kamrai proarrhythmias hatást vagy systemás mellékhatást fejtene ki. Mivel az IP adagolás kis adagban is hatásos lehet, elvileg antiarrhythmias szerek IP adása szóba jön olyan újabb technikák alkalmazása révén, amelyekkel jelentősebb pericardialis folyadékgyülem hiányában is be lehet biztonságosan jutni a pericardialis térbe, mint például a transatrialis vagy a subxyphoidealis technika, az a Afibrilláris terminációja céljából. Az IP adagolt gyógyszerek pharmacokinetikájáról, eloszlásáról a szervezetben a vizsgálat idejében még szinte alig volt adat és jelenleg is csak viszonylag kevés adat van. Ezért vizsgálni kívántuk, hogy ibutilid IP adásával gyors pitvari paceléssel indukált tartós Afibrilláris kutya modelljében az ibutilid képes-e megszüntetni a tartós Afibrilláris-ot úgy, hogy közben nem fejt ki kamrai proarrhythmias hatást és systemás haemodinamikai hatást. Vizsgálatunk másik célja a gyógyszer szervezetben történő eloszlásának vizsgálata volt IP alkalmazást követően.

**2.2.4.** A thoracalis gerincvelő stimulálását (SCS) sikerrel alkalmazták eddig a krónikus neurogén fájdalom, a perifériás érbetegség fájdalomának enyhítésére, és a lokális véráramlás fokozásával elősegíti a láb ischaemiás fekélyeinek gyógyulását is. A gyógyszeres kezelésre refrakter angina pectoris kezelésében is sikereket értek el a SCS alkalmazásával, amely a mellkasi fájdalmat enyhítette, megszüntette és csökkentette a myocardialis ischaemia mértékét. Az SCS pontos hatásmechanizmusa nem ismert, de korábbi adatok alapján



felmerült, hogy antisymphaticus hatása lehet. Kutyaiban igazolták, hogy vagus aktivitást növelő manőverekkel mint pl. a jobb cervicalis vagus ideg ingerlése, a cholinerg receptorok pharmacologiai stimulálása oxotremorin adásával, vagy a noradrenalin felszabadulás modulálása útján létrehozott sympathicus aktivitást csökkentő hatás révén, az akut myocardialis ischaemia alatt létrejövő VF kivédhető. Mivel a fenti korábbi eredmények alapján felmerült, hogy az SCS védőhatású lehet kamrai tachyarrhythmiákban, kutyaiban vizsgáltuk az SCS EP hatásait és lehetséges hatásmechanizmusát intakt vegetatív idegrendszer valamint a vegetatív idegrendszer egyes komponenseinek kiiktatása és/vagy ingerlése mellett.

**2.3.1.** A reguláris széles QRS tachycardiák (WCT) hátterében leggyakrabban álló VT és aberráns vezetéssel járó vagy állandó szárblockhoz társuló supraventricularis tachycardia (SVT) felszíni EKG differenciál diagnosztikája még mindig nem tekinthető megoldottnak a számos javasolt EKG kritérium ellenére. Marriott és mtsai 1965-ben, 1966-ban és 1972-ben, Wellens, Coumel, Kindwall és Brugada 1978-ban, 1984-ben, 1988-ban és 1991-ben megjelent alapvető, mérföldkönek számító közleményei után hosszabb ideig nem sok előrehaladás történt a WCT-ák differenciál diagnosztikájában. A fenti EKG kritériumok együttes alkalmazásával is csak a WCT-k kb. 90%-ában állítható fel helyes diagnózis. A WCT-k mechanizmusának ismerete nem annyira akut kezelésük, mint a későbbi kezelésük, kivizsgálásuk, prognózisuk szempontjából fontos. A WCT-k differenciál diagnózisára két új kritériumot fejlesztettem ki, amelyeket ismert régi kritériumokkal együtt egy algoritmuson belül alkalmazva, majd később ezt az algoritmust egyszerűsítve, továbbfejlesztve, vizsgáltuk a két új algoritmus teszt pontosságát, szenzitivitását, specificitását és prediktív értékeit összevetve a Brugada kritériumok hasonló paramétereivel, illetve a két új algoritmust is egymással, EP vizsgálatokkal igazolt diagnózisú WCT EKG-kon. A cél olyan algoritmus kifejlesztése volt, ami növeli a WCT-k EKG diagnosztikájának pontosságát, egyszerű és gyorsan, akut helyzetben is alkalmazható.

**2.3.2.** Amikor gyakorló orvosok alkalmazzák a való életben a különböző szerzők által publikált WCT differenciál diagnózisára ajánlott EKG kritériumokat, algoritmusokat, általában az eredeti publikáció szerzőinél rosszabb diagnosztikus pontosságot érnek el. Ezért egy olyan vizsgálatot terveztünk, amelyben az általam kidolgozott, majd továbbfejlesztett algoritmust (új aVR algoritmus) hasonlították össze egy újabb, egyszerű EKG kritériummal, a II. elvezetésben vizsgálható R hullám csúcsidő kritériummal (Pava kritérium), ismert EP diagnózisú WCT EKG-kon különböző szakképesítésű és eltérő klinikai tapasztalattal rendelkező gyakorló orvosok. Célunk az volt, hogy megnézzük a vizsgált EKG kritériumok diagnosztikus értékét a való életben, amikor, nem csak kifejezetten a téma szakértőinek számító orvosok alkalmazzák.

**2.4.1.** A megtartott ejectió frakciójú szívelégtelenség (HFpEF) leggyakoribb társbetegsége és egyben prekursor állapota a hypertonia. Ezért hypertoniás megtartott ejectió frakciójú (EF) betegek vizsgálatát tűztük ki célul és a biokémiai alvizsgálatban ezekben a betegekben vizsgáltuk a szisztémás gyulladásos, prothromboticus állapotra, oxidatív stresszre, neurohormonális aktivációra utaló biokémiai paraméterek jelenlétét és ezek összefüggését a hypertoniás szívbetegség HFpEF-be történő átmenetében feltételezetten szerepet játszó tényezőkkel: a LV diastolés és a pitvari funkcióval, a megtartott EF ellenére myocardialis deformációt mérő, érzékenyebb echocardiographiás módszerekkel kimutatható enyhén csökkent systolés LV funkcióval és a LV hypertrophiával. Azt terveztük vizsgálni, hogy a fenti biokémiai paraméterek közül melyeknek lehet elsődleges szerepe a HFpEF-be történő átmenet pathogenesisében. Munkahypothesisünk az volt, hogy a gyulladás és/vagy oxidatív stressz meghatározó, elsődleges szerepét feltételeztük ebben a folyamatban.

**2.4.2.** Vizsgálni kívántuk a 2.4.1. pontban említett hypertoniás, megtartott EF-jú betegekben a HFpEF-ben és hypertoniában igazolt csökkent longitudinális systolés LV funkció ellenére megtartott EF mechanizmusát magyarázó MacIver-Townsend hypothesis helyességét is.

MacIver és Townsend a LV contractio matematikai modellje alapján feltételezte, hogy a csökkent longitudinális systolés LV funkció ellenére megtartott EF-ért nem a radialis és circumferenciális LV funkció kompenzatorikus fokozódása felelős, ahogyan ezt egyes szerzők gondolták, hanem a kompenzáló mechanizmusként kialakuló LV hypertrophia következtében létrejövő megtartott abszolút radialis falvastagodás.

**2.4.3.** Az oxidatív stressznek, és ezen belül az esetleg jelentős mértékben a myocardialis nitrogén monoxid synthase (NOS) szétkapcsolódás, amely a NOS cofactor tetrahydrobiopterin (BH<sub>4</sub>) depletioja következtében jön létre, eredményeképpen kialakult myocardialis oxidatív stressznek, jelentős szerepe lehet a hypertoniás szívbetegség HFpEF-be történő átmenetében, akár csak a diastolés LV dysfunctio romlásának. Ugyanakkor az essentialis hypertonia, amely a HFpEF leggyakoribb prekursor állapota, és a LV diastolés dysfunctio részben genetikailag nagyszámú gén által meghatározott állapotok, amelyekre az egyes gének csak kis hatást gyakorolnak. Genetikai alvizsgálatunkban a HFpEF pathomechanizmusában valószínűleg szerepet játszó hypertoniával vagy endothelialis dysfunctioval és oxidatív stresszel vagy BH<sub>4</sub> metabolismussal összefüggő gén polymorphismusokat vizsgáltunk a fent említett hypertoniás, megtartott EF-jú betegekben abból a célból, hogy megnézzük van-e ezekben a betegekben genetikai predispositio az oxidatív stresszre, és ha igen, akkor ez hogyan függ össze a betegek egy részében kimutatható diastolés LV dysfunctioval.

**2.5.** Azt feltételeztük, szemben a jelenleg elfogadott vélekedéssel, hogy a reszinkronizációs therápiára (CRT) adott válasz fő meghatározója nem a QRS morfológia, hanem a szignifikáns dyssynchronia jelenléte vagy hiánya, és hogy ezt az alkalmazott CRT technika képes-e megszüntetni.

**2.5.1.** Ezért két új felszíni EKG kritériumot fejlesztettem ki az interventricularis és a LV intraventricularis dyssynchronia becslésére a CRT-re történő jobb betegkiválasztás elősegítése céljából. Azt kívántuk vizsgálni, hogy ha ezeket az új EKG kritériumokat együtt alkalmazzuk a CRT-re történő betegkiválasztásra ajánlott hagyományos kritériumokkal, akkor a csak hagyományos kritériumok alkalmazásához képest tudják-e javítani a CRT-re történő betegkiválasztást, azáltal, hogy jobban előrejelzik a várható nonresponder illetve responder betegeket.

**2.5.2.** A másik CRT-vel kapcsolatos vizsgálatunkban hypothesisünk az volt, hogy az NICD EKG morfológiájú betegek CRT-re adott LBBB morfológiájú betegekénél kedvezőtlenebb válaszána oka az lehet, hogy egy részüknél a legkésőbb aktiválódó LV régió igen távol esik az LBBB morfológiájú betegekben legkésőbb aktiválódó LV régiótól. Ezért a jelenlegi CRT technika, amelyet az LBBB morfológiájú betegek dyssynchroniájának megszüntetésére dolgoztak ki, nem hatásos náluk. A hypothesis igazolására egy új EKG módszert fejlesztettem ki, amely azon az elven alapul, hogy a széles QRS komplexusokhoz társuló secundaer ST eltérések térbeli eredő ST vektora a legkésőbb aktiválódó LV területtől 180°-kal elfelé mutat. Így az eredő térbeli secundaer ST vektor meghatározásával a legkésőbb aktiválódó LV terület közelítő lokalizációja is megbecsülhető. A hypothesis helyességének ellenőrzése céljából NICD és LBBB EKG morfológiájú HF betegek térbeli secundaer ST vektorainak meghatározását, és ezekből a legkésőbb aktiválódó LV terület lokalizációjának becslését tűztük ki célul.

### 3. Betegek és módszerek

#### 3.1.1. Splenocyta blastos transformatio és májhomogenizátum konjugált dién koncentráció vizsgálata in vivo AM és/vagy antioxidáns előkezelés után.

A vizsgálathoz 48 hím 80-90 g-os Fischer 344 patkányt használtunk. Az állatokat randomizáltan a következő kezelési csoportokba osztottuk: 1. kontroll (0,5 ml/100 g 0,4% metilcellulóz (MC); 2. AM (60 mg/kg/nap); 3. E (100 mg/kg/nap); 4. AM+E (60 mg/kg/nap+100 mg/kg/nap); 5. S (60 mg/kg/nap); 6. AM+S (60 mg/kg/nap+60 mg/kg/nap). Az állatokat gyomorszondán keresztül tápláltuk, és minden gyógyszert 0,5 ml/100 g 0,4%-os MC oldatban oldottunk fel vagy suspendáltunk. Két hetes kezelés után az állatokat Nembutal injekcióval (60 mg/kg IP) elaltattuk, lépüket, májukat eltávolítottuk.

*Lymphocyta proliferatio assay:* a lépét steril körülmények között távolítottuk el. Splenocytákat a lép perfundálásával nyertünk, a sejteket RPMI 1640 szövetkultúra médiumban suspendáltuk, amelyhez 10% hővel inaktívált foetalis borjú serumot, 25 mmol/l HEPES puffert, 2 mmol/l L-glutamint és antibiotikumokat (100 IU/ml penicillin, 40 µg/ml gentamicin, 2,5 mmol/l amphotericin B) adtunk hozzá. A splenocytákat ( $4 \times 10^5$ ) 200 µl médiumban lapos fenekű mikrolemez üregeibe tettük (minden mintából 4 párhuzamost) és a sejtekhez con A-t adtunk 1, 5 és 10 µg/ml dózisban. Lektin hozzáadás nélküli kontroll sejt kultúrákat is vizsgáltunk. A lemezeket 37°C-on 5% CO<sub>2</sub>-dal és 95% O<sub>2</sub>-nel párasított környezetben 72 órán keresztül inkubáltuk és 24 órával az inkubáció befejezése előtt 0,4 mCi <sup>3</sup>H-thymidinnel megjelöltük. A sejteket automata mintaszedő segítségével szűrőpapír lemezekre gyűjtöttük. Az izotóp meghatározást folyadék scintillációs számlálóval végeztük. Az eredményeket cpm-ben (percenkénti beütésszám) fejeztük ki, 4 ismételt mérés átlagértékét adtuk meg. A splenocyta blastos transformatio eredményeit a kontroll százalékában adtuk meg, a kontrollt 100%-nak véve.

A májat homogenizáltuk és a homogenizátum konjugált dién koncentrációját spektrofotometriával mértük (AOAC 1984 alapján).

#### 3.1.2. In vivo AM és/vagy antioxidáns előkezelés hatása patkány reperfúziós arrhythmia modellen

A vizsgálatot 105 hím 250-350 g súlyú Sprague-Dawley patkányban végeztük. Az állatokat randomizáltan a következő 7 kezelési csoportba osztottuk (csoportonként 15 állatot): 1. MC kontroll csoport (0,5 ml/100g 0,4%-os MC oldat); 2. napraforgóolaj kontroll (0,5 ml/100 g napraforgóolaj); 3. AM (30 mg/kg); 4. E (100 mg/kg); 5. AM+E (30mg/kg+100 mg/kg); 6. S (80 mg/kg); 7. AM+S (30 mg/kg+80 mg/kg). A S feloldására és az AM suspendálására 0,5 ml/100g 0,4%-os MC oldatot, az E feloldására 0,5 ml/100 g napraforgó olajat használtunk. A kezelés gyomorszondán keresztül történt, napi egy alkalommal, 4 héten keresztül. A napraforgóolaj 68% linolsavat (18:2n-6) és 22% olajsavat (18:1n-9) tartalmazott.

A kezelés végén az utolsó éjszaka koplaltatott állatokat pentobarbital nátriummal (60 mg/kg IP) elaltattuk, a vena femoralisba IV gyógyszer adagolás céljából kathétert helyeztünk. Az állatokat szobalevegővel mesterségesen lélegeztettük. A bal arteria femoralisba folyadékkal telített kathétert helyeztünk, amelyet transducerrel összekötve mértük az artériás vérnyomást. Az átlagos artériás vérnyomást thermorecorderrel és a II. EKG elvezetést 3 csatornás EKG-val monitoroztuk. A hőmérsékletet melegítő párna segítségével 38°C-on tartottuk. A Selye és mtsai által 1960-ban leírt reperfúziós arrhythmia modellt használtuk, amelynek során a kibuktatott szív bal anterior descendens coronaria ágára (LAD) hurkot tettünk, ezután a szívet visszahelyeztük a mellüregbe. A hurkot összehúzva 5 percig tartó LAD occlusiót hoztunk létre, amelyet 10 perces reperfúzió követett, ezalatt az EKG-t folyamatosan monitoroztuk. A kísérlet végén az állatokat pentobarbital nátrium túladozással euthanáziában részesítettük. A kamrai arrhythmiákat a Lambeth Konvenció

(1988) szerint értékeltük. Ha irreverzibilis VF alakult ki, azt mortalitásként értékeltük. A 10 perces reperfüziós időszakban a következő paramétereket vizsgáltuk: 1. A VT átlagos időtartama (MDVT); 2. a VF átlagos időtartama (MDVF); 3. a sinus ritmus átlagos időtartama (MDSR); 4. egyéb arrhythmia (pl. kamrai salve, junctionalis ritmus) átlagos időtartama (1-4-ig a paramétereket  $s \pm SD/min$ -ben fejeztük ki); 5. VT incidencia; 6. VF incidencia; 7. arrhythmia score McLennan és mtsai 1988 szerint, amely az egyes kamrai arrhythmia időtartamát és incidenciáját együttesen jellemzi egy 0-9-ig terjedő skálán; 8. mortalitás.

### **3.1.3. In vivo AM és/vagy S előkezelés hatásának vizsgálata nyitott mellkasú kutya tartós AF modellen**

A vizsgálatot 62 mindkét nemű 14-26 kg súlyú korcs kutyán végeztük, amelyeket randomizálva 4 csoportba osztottunk: 1. AM-nal (Cordarone) (600 mg/kg/nap) kezelt csoport: 15 kutya; 2. AM (600 mg/nap)+S (Legalon caps) (3X70 mg) kezelést kapó csoport: 15 kutya; 3. S-nal (3X70 mg) kezelt csoport: 8 kutya; 4. kontroll csoport: 24 kutya. A kezelés p. os történt és 8 hétig tartott. A kezelés befejezése után nem-túlélő EP vizsgálatot végeztünk. A kutyákat 30 mg/kg pentobarbital IV adásával elaltattuk a vizsgálat előtt, és szobalevegővel mesterségesen lélegeztettük. Az artériás vérnyomás monitorozása céljából a jobb arteria femoralisba folyadékkal telített kanült helyeztünk, amelyet egy transducerrel kötöttünk össze. A vena femoralisba is kanült helyeztünk, hogy a spontán folyadékvesztést 100-200 ml/óra fizioiogiás só oldat IV adásával pótoljuk. A mellkast a jobb IV. bordaközben megnyitottuk, a pericardium zsákot bemetszve a szívet pericardialis "bölcsőben" suspendáltuk. Az epicardialis hőmérsékletet thermistorral monitoroztuk és 36-38°C között tartottuk melegítő párna és lámpa használatával, a szív felszín kiszáradásának megakadályozására a thoracotomiás nyílást műanyag fóliával fedtük le. A jobb pitvarban Y-alakú bemetszést végeztünk, amelynek függőleges része a vena cava superior és inferior közötti vonalban, vízszintes része a függőleges bemetszés alsó szélétől kissé feljebb az AV gyűrűvel párhuzamosan a jobb pitvari fülcsé irányában haladt. A bemetszés a pitvarfal teljes szélességében történő átvágásával szakaszosan előrehaladva történt, úgy, hogy az incisiót összevarrtuk mielőtt tovább haladtunk a bemetszéssel. A bemetszés során a sinus csomót ronsoltuk. A jobb arteria carotis communist izoláltuk és egy quadripoláris kathétert vezettünk be az aorta billentyű non-coronariás tasakjáig a His electrogram regisztrálása céljából. Bipoláris merülő elektródokat szúrtunk be a jobb fülcsébe, jobb kamrába bipolaris pitvari, kamrai electrogram regisztrálása céljából. Unipoláris katódális ingerlés céljából merülő elektródot helyeztünk be a jobb pitvarba és a jobb kamrába, és egy anódális lemez elektródot helyeztünk sc. a hasi izomzat fölé. A II-es EKG elvezetést, His electrogramot, bipolaris pitvari és kamrai electrogramokat és az arteria femoralis nyomásgörbét monitoroztuk egy Bard EP monitor segítségével. Ugyanazokat az EP vizsgálatokat végeztük az Y-incisio előtt (preoperatív) és után (postoperatív). Mértük a spontán sinus frekvenciát (csak preoperative), az AH, HV intervallumokat 300 ms CL-ú, kétszeres diastolés küszöb erősségű pitvari pacelés mellett, meghatároztuk a jobb pitvari és jobb kamrai ERP-t 250 ms CL-ú pacelés mellett, és a sinus csomó visszatérési időt (SNRT) (csak preoperative) 300, 250 és 200 ms pitvari hajtási CL-on, 30 s-ig tartó paceléssel, valamint AF indukciót kíséreltünk meg 10-szer [vagy kevesebbszer, ha tartós (>30 perces) AF-t indukáltunk] 100-120 ms CL-ú jobb pitvari overdrive burst paceléssel. Ha az AF indukció sikeres volt az AF-t 30 percig monitoroztuk és video szalagon rögzítettük. Az AF átlagos ciklushosszát (AFCL<sub>m</sub>) és időtartamát meghatároztuk. A >30 percig tartó AF-t jobb pitvari overdrive burst paceléssel megszüntettük. Ha az indukált AF időtartama <30 perc volt, akkor a leghosszabb indukált AF epizód időtartamát adtuk meg. Ezenkívül még plasma és szöveti (szív, tüdő, máj) AM és DEAM koncentráció meghatározást is végeztünk HPLC-vel Heger és mtsai 1984, Flanagan és mtsai 1980, Storey és mtsai 1982, Ayers és mtsai 1996 módszerei alapján.

### 3.1.4. AM-nal kombinált S vagy E in vivo előkezelés hatása az AM kezelés által indukált máj lysosomalis phospholipidosisra patkányokban

A vizsgálatot 34 hím 150-250 g súlyú Fischer 344 patkányban végeztük. Az állatokat gyomorszondával kezeltük napi 1-szer 3 hétig, és random módon a következő 4 kezelési csoportba osztottuk: 1. MC kontroll csoport: 7 állat; 2. AM-nal (150 mg/kg/nap) kezelt csoport: 9 állat; 3. AM+E (150 mg/kg/nap+100 mg/kg/nap) csoport: 9 állat; 4. AM+S (150mg/kg/nap+60 mg/kg/nap) csoport: 9 állat. Minden gyógyszert 0,5 ml/100 g 0,4%-os MC-ban oldottunk fel vagy suspendáltunk. A kezelés végén az állatokat 60 mg/kg IP Nembutal injekcióval elaltattuk, majd elvéreztettük. A májat eltávolítottuk, és a vért összegyűjtöttük elektronmikroszkópos és biokémiai vizsgálatok elvégzése céljából. A következő biokémiai vizsgálatokat végeztük: a) májhomogenizátum konjugált dién koncentráció mérése spektrofotometriával (AOAC 1984 alapján), b) májhomogenizátumban thiobarbitursavval reagáló szubsztanciák (TBARS) mérése spektrofotometriával az Esterbauer és Cheeseman által 1990-ben leírt thiobarbitursavas módszerrel, c) a plasma teljes foszfolipid koncentrációjának meghatározása vékonyréteg chromatographiával Kates (1972) módszere alapján, d) a máj AM és DEAM koncentráció meghatározása HPLC-vel (ld. 3.1.3. alcímnél). Ezenkívül a májszövetből elektronmikroszkópos vizsgálatot is végeztünk. A lysosomalis phospholipidosis semiquantitatív analízise céljából 4000-6000  $\mu\text{m}^2$  szövetterületen megszámoltuk a lysosomalis phospholipidosist jelző elektrondenz depositumokat és myelin alakzatokat tartalmazó pathológiás lysosomákat és ennek alapján kiszámoltuk a 100  $\mu\text{m}^2$  szövetterületre eső átlagos pathológiás lysosoma számot.

### 3.2.1. Mi határozza meg a kamrai frekvenciát Afib-ben és AF-ben, az AV csomóban történő rejtett vezetés vagy a benne elhelyezkedő, pitvari ingerület által elektrotónusan modulált pacemaker?

A vizsgálatot 10 nyitott mellkasú, szobalevegővel mesterségesen lélegeztetett korcokutyan végeztük. A műtéti beavatkozások, kísérleti elrendezés teljesen megegyezik a 3.1.3. alcímben leírttal, azzal a kivétellel, hogy a jobb és bal cervicalis vagus ideget izolálás, kétszeres lekötés után a lekötések között átvágtuk, és a distalis vagus csonkot insulált acél merülő elektródák segítségével elektromosan ingereltük. A jobb pitvari Y-incisio elvégzése után jobb pitvari overdrive burst paceléssel a 3.1.3. alcímben leírt módon AF-t indukáltunk. A AF alatt vagus ingerlés nem történt. Afib-t a AF alatt jobb pitvari overdrive burst pacelés és vagus ingerlés együttes alkalmazásával indukáltunk, amint a Afib kialakult, a jobb pitvari pacelést abbahagytuk, és a vagus ingerlést a Afib fenntartásához szükséges legalacsonyabb kimenő feszültséggel (1,2-6,0 V) és állandó 20 Hz-es frekvenciával folytattuk. A AF, Afib epizódokat 5 percig monitoroztuk, Labview 2 program felhasználásával automatikusan 500 egymást követő R-R ciklust mértünk le, és meghatároztuk az átlagos, legrövidebb és leghosszabb R-R intervallumokat, valamint R-R intervallum eloszlási histogramokat készítettünk. Meghatároztuk jobb kamrai paceléssel a Afib vagy AF során az anterográd vezetést >95%-ban megszüntető jobb kamrai pacelés ciklushosszát ( $PCL_{95}$ ) 1000 ms CL-szal kezdve a pacelést és 100 ms lépésekkel csökkentve a CL-t 60 s-onként. Ha a  $PCL_{95}$ -t elértük, a jobb kamrai pacelés CL-át 100 ms-mal növeltük, és a CL-t újra 10 ms lépésenként csökkentettük addig, amíg ismét elértük a  $PCL_{95}$ -t. Kiszámítottuk a  $PCL_{95}$  és a Afib vagy AF során mérhető legrövidebb R-R intervallumnak ( $RR_{\min}$ ) a különbségét ( $PCL_{95}-RR_{\min}$ ). Annak bizonyítására illetve kizárására hogy a normál AV csomóban működik-e elektrotónusosan modulált pacemaker, megnéztük, hogy a kamrai frekvencia mutat-e overdrive suppressiót olyan CL-ú jobb kamrai pacelés során, amelynek ingerülete biztosan bejut az AV csomóba. E célból először meghatároztuk azt a legrövidebb jobb kamrai pacelés CL-t, amelynek során az ingerület még 1:1 arányban vezetődött a pitvarokra, és ennél  $\geq$ re állítottuk be az overdrive suppressio vizsgálatára használt jobb kamrai pacelés CL-át. Afib alatt a jobb kamrát 150-

1000 ms CL-szal paceltük 30-120 s-on keresztül. Mértük a legutolsó pacelt QRS komplexus és a visszatérő spontán QRS közötti intervallumot. Ezután a vagus ingerlés fokozásával teljes AV blockot és következményes kamrai escape ritmust idéztünk elő a Afib vagy AF alatt, és vizsgáltuk, hogy a kamrai escape ritmus overdrive suppressiója létrehozható-e jobb kamrai paceléssel.

### **3.2.2. Procainamid és ibutilid akut IA és IV adásának hatása az EP paraméterekre, gyógyszer koncentrációkra, Afib terminációra**

16 mindkét nemű 20-30 kg-os korcs kutyában végeztük a vizsgálatokat. 8 kutyát procainamiddal, 8 kutyát pedig ibutiliddal kezeltünk. Minden kutyán egymást követően 4 vizsgálatot végeztünk  $\geq 2$  napos szünetekkel. Az első két vizsgálat EP vizsgálat volt a gyógyszer IA és IV adását követően. A harmadik és negyedik vizsgálat során gyors jobb pitvari paceléssel Afib-t indukáltunk, amit 1,5-3  $\mu\text{g/kg/perc}$  metacholin infúzió IV adásával tartottuk fenn. A tartós Afib megszüntetését kíséreltük meg a gyógyszer azonos dózisban és módon történő IA vagy IV adásával. Az IA és IV adagolás sorrendjét randomizáltuk. Az állatokat kezdetben 25 mg/kg nátrium thiopenthal IV adásával elaltattuk, majd intubálást követően 1-3%-os isoflurannal és 100%-os oxigénnel 2-3 l/perc ütemben lélegeztettük állatorvosi altatógép segítségével. A testhőmérsékletet melegítő párna segítségével 36-37°C között tartottuk. Seldinger módszerrel quadripolaris kathétert vezetünk fel a vena femoralison keresztül a jobb pitvar felső részébe (HRA) pacelés és a pitvari electrogram regisztrálása céljából. A vena jugularis externán keresztül bipolaris Myler kathéter elektródát vezetünk a sinus coronariusba (CS) a CS/bal pitvari electrogram regisztrálása és vérminták vétele céljából. Egy mozgatható végű quadripolaris kathétert vezetünk fel a vena femoralison keresztül, és állítottuk a His electrogram regisztrálásához megfelelő pozícióba. A perctérfogat mérése céljából Swan-Ganz thermodilúciós kathétert vezetünk fel a vena jugularis externából az arteria pulmonalisba röntgen átvilágítás ellenőrzéssel, a perctérfogatot egy folyamatos perctérfogat mérő Baxter computer segítségével mértük. Az artériás vérnyomást az arteria femoralisba vezetett kathéter segítségével a 3.1.3. alcímben leírt módon monitoroztuk. A pitvari és kamrai monofázisos akciós potenciálok (MAP) méréseire mozgatható végű MAP kathétereket vezetünk fel a vena femoralison keresztül a HRA-ba és a jobb kamrába vagy a csúcsba vagy a kiáramlási pályába. Egy kanült vezetünk fel a HRA-ba a vena femoralison keresztül IA gyógyszeradagoláshoz és egy másik kanült a vena femoralisba az IV gyógyszer, infúzió adás és vérminták vétele céljából. A II, aVF EKG elvezetéseket, HRA, CS, His electrogramokat, a jobb pitvari és kamrai MAP-kat, az intraarterialis vérnyomást folyamatosan monitoroztuk egy Bard EP monitor segítségével, és az adatokat a későbbi analízis céljára optikai lemezen tároltuk.

*EP vizsgálat* (1. és 2. vizsgálat): Mértük a jobb pitvari pacelési küszöböt, jobb pitvari ERP-t, AH, HV, QT intervallumokat, QRS szélességet, sinus ritmus CL-t, jobb pitvari és kamrai MAP időtartamát a repolarizáció 70%-ánál és 90%-ánál (MAPD<sub>70</sub>, MAPD<sub>90</sub>), a systolés és diastolés vérnyomást, perctérfogatot a következő időpontokban: gyógyszer előtti alap érték, 0, 2,5, 5, 7,5, 10, 20, 30, 60, 120 perccel a gyógyszer infúzió vége után. A CS-ból és a vena femoralisból 2,5, 5, 7,5, 10, 12,5, 15 perccel a gyógyszer infúzió elkezdését követően gyógyszer koncentráció meghatározásra vérmintákat vettünk. A jobb pitvart 400 ms CL-szal paceltük végig a vizsgálat alatt. A procainamidot 9,7 mg/kg az ibutilidet 0,02 mg/kg összdózisban az alap mérések befejezése után 5 percen át adtuk be. A MAPD-ket manuálisan mértük, 3 mérés átlagát adtuk meg. A pitvari ERP-t, vérnyomást, perctérfogatot és pitvari ingerlési küszöböt on-line mértük, a többi EP paramétert off-line optikai lemez felvételen analizáltuk.

*Afib terminációs vizsgálat* (3. és 4. vizsgálat): Az alap mérésekhez a jobb pitvart 400 ms CL-szal paceltük. Ezután gyors pitvari paceléssel Afib-t indukáltunk, amit folyamatos metacholin

infúzióval tartottunk fenn. A vizsgálat során a következő paramétereket mértük illetve monitoroztuk: perctérfogat, I, aVF EKG elvezetések, HRA electrogram, intraarterialis nyomás, jobb pitvari MAP. A tartós Afib-t hagytuk 10 percig persistálni, és csak ezután kezdtük el a gyógyszer infúzió IA vagy IV adását ugyanúgy, ahogy az első két vizsgálatban.

### **3.2.3. Intrapericardialis (IP) ibutilid adagolás hatása a tartós Afib terminációjára gyors pitvari paceléssel indukált tartós Afib kutya modelljében**

A vizsgálatot 19 mindkét nemű, 20-30 kg-os korcs kutyán végeztük. A kezelt csoport 9 nyitott mellkasú kutyából állt, amelyeknél a tartós ( $\geq 24$  órás) Afib fennállását előzetesen Holter vizsgálattal igazoltuk, a kezelt állatok 0,015 mg/kg ibutilidet kaptak 30 ml fiziológiás sóban feloldva, 10 perc alatt 37°C-on IP egy intrapericardialis térbe kis pericardialis incisió segítségével bevezetett kathéteren keresztül, amelyet varrattal úgy rögzítettünk, hogy ne legyen folyadék szivárgás a pericardialis térből. A kontroll csoport 10 kutyából állt, amelyek IP fiziológiás só oldatot kaptak az ibutiliddel teljesen megegyező módon.

A tartós Afib gyors pitvari paceléssel történő indukálása céljából először teljes AV blockot hoztunk létre kathéteres radiofrekvenciás ablatio (20-30 Ws, 30 s-ig) alkalmazásával az AV csomóban. A teljes AV block létrehozása után egy bipoláris kamrai pacemaker elektródát (Medtronic 5028) vezettünk a jobb kamra csúcsába a vena jugularis externán ejtett kis incisió keresztül mellkasi átvilágítás ellenőrzés alatt olyan pozícióba, ahol a pacelési küszöb alacsony volt. A pacemaker elektródát ezután egy programozható VVI pacemakerhez (Minix 8330, Medtronic) csatlakoztattuk, amelyet a nyak laterális részén kialakított subcutan tasakban helyeztünk el, és amelynek frekvenciáját 100/min-re állítottuk be. Pitvari pacelés céljából egy bipoláris becsavarozható pacemaker elektródát (Medtronic 4058M) vezettünk a jobb pitvar szabad falához vagy a jobb pitvari fülcsébe mellkasi átvilágítás ellenőrzéssel a vena jugularis externán ejtett második kis incisió keresztül olyan pozícióba, ahol a pacelési küszöb  $< 1,0$  V volt. Ezután a pacemaker elektródát egy impulzus generátorhoz (Itrel 7432, Medtronic) csatlakoztattuk, amelyet a nyak másik oldalának laterális részén kialakított subcutan tasakban helyeztünk el. A pitvart 600/min frekvenciával, 4,5 ms szélességű impulzussal, háromszoros diastolés küszöb erősséggel paceltük.

Az acut nem-túlélő EP vizsgálat előtt az állatokat 25 mg/kg thiopenthal IV adásával elaltattuk, majd intubálást követően 1-3%-os isoflurannal és 100%-os oxigénnel 2-3 l/perc ütemben lélegeztettük állatorvosi altatógép segítségével. A testhőmérsékletet melegítő párna segítségével 36-37°C között tartottuk. Seldinger módszerrel 6 French-es quadripoláris kathétert vezettünk fel a vena femoralison keresztül a jobb pitvar felső részébe (HRA) pacelés és a pitvari electrogram regisztrálása céljából. A vena jugularis externán keresztül 5 French-es quadripoláris kathéter elektródát vezettünk a sinus coronariusba (CS) a CS/bal pitvari electrogram regisztrálása és a sinus coronarius pacelése céljából. A perctérfogat mérése céljából egy 7,5 French-es Swan-Ganz thermodilúciós kathétert vezettünk fel a vena jugularis externából az arteria pulmonalisba röntgen átvilágítás ellenőrzéssel, a perctérfogatot egy folyamatos perctérfogat mérő computer (Baxter cardiac output computer, Vigilance<sup>R</sup> Monitor, Model VGS, Baxter Healthcare Corp., Irvine, CA, USA) segítségével mértük. Az artériás vérnyomást az arteria femoralisba vezetett kathéter segítségével a 3.1.3. alcímben leírt módon monitoroztuk. A kamrai monofázisos akciós potenciálok (MAP) mérésére mozgatható végű 7 French-es MAP kathétert vezettünk fel a vena femoralison keresztül a jobb kamrába vagy a csúcsba vagy a kiáramlási pályába. A mellkast median sternotómiával megnyitottuk, a szívet és a pericardiumot a szomszédos struktúráktól elválasztottuk. Egy 4,1 French-es fenestrált kathétert (Cordis) vezettünk be a pericardiumon ejtett kis incisió keresztül az intrapericardialis térbe nyomásmérés és IP gyógyszeradagolás céljából és dohányzacskó varrattal úgy rögzítettük, hogy a pericardiumból folyadék szivárgás ne legyen. Két másik ugyanolyan Cordis kathétert vezettünk be a vena femoralison keresztül a jobb pitvarba és a

jobb kamrába az intracavitalis nyomás mérése céljából. A II, aVF EKG elvezetéseket, HRA, CS electrogramokat, a jobb kamrai MAP-kat, az intraarterialis vérnyomást folyamatosan monitoroztuk egy Bard EP monitor segítségével, és az adatokat a későbbi analízis céljára optikai lemezen tároltuk.

A vizsgálatot az alábbi protokoll szerint végeztük. A tartós Afib indukálása a következő módon történt. A pitvari pacemakert a beültetést követő napon bekapcsoltuk, és attól kezdve a pitvart folyamatosan 600/min frekvenciával paceltük a teljes AV blockos állapotokban, amelyekben a kamrai pacemaker frekvenciáját 100/min-re állítottuk be. A teljes AV blockot azért kellett létrehozni, hogy megakadályozza a tachycardiomyopathia kialakulását, a kamrai pacemakerre pedig azért volt szükség, hogy a teljes AV block mellett biztosítsa a kielégítő kamrai frekvenciát. A pitvari pacelést  $59 \pm 20$  napig folytattuk, amíg tartós Afib nem alakult ki. Néhány hetes pitvari pacelést követően a pitvari pacemakert kikapcsoltuk, és a kutyákon 24 órás Holter monitorozást végeztünk, hogy dokumentáljuk a tartós ( $\geq 24$  órá) Afib létrejöttét. Ha a tartós Afib még nem alakult ki, akkor a pitvari pacemakert ismét bekapcsoltuk és a kutyákat hetenként újra Holter monitorozással ellenőriztük, addig, amíg a tartós Afib létrejötté igazolható volt. Ha a Holter vizsgálat tartós Afib jelenlétét igazolta, akkor a pitvari pacemakert újra bekapcsoltuk a nem-túlélő akut EP vizsgálatig.

Ha tartós Afib igazolható volt, nem-túlélő akut EP vizsgálatot végeztünk. A II, aVF, EKG elvezetéseket, HRA, CS electrogramokat, jobb kamrai MAP-t, perctérfogatot, intraarterialis vérnyomást folyamatosan monitoroztuk a vizsgálat alatt, a jobb pitvari, jobb kamrai, intrapericardialis nyomásokat megmértük a gyógyszer beadása előtt (alap értékek), majd a gyógyszer beadása után az első órában 10 percenként, utána a vizsgálat alatt további 4 órán keresztül 30 percenként. A pericardium üregét draináltuk, majd 30 ml fiziológiás sóoldatot adtunk vissza a pericardium üregbe, és ezt követően 30 perccel mértük az intracavitalis nyomások alap értékeit. Ezután a pericardialis üregből visszaszívtuk a 30 ml fiziológiás sóoldatot és ibutilidet adagoltunk 30 ml fiziológiás sóban oldva 10 perc alatt  $37^\circ\text{C}$ -on IP. Az ibutilid infúzió végét neveztük 0 percnél. A Afib-öt felvettük optikai lemezre a gyógyszerinfúzió kezdetétől a Afib terminációjáig vagy ha Afib termináció nem jött létre a 60. percre. A pericardialis folyadékból és a vena femoralisból 3 ml pericardialis folyadékot illetve vért vettünk gyógyszer koncentráció meghatározás céljából 60 percnél. Ha 60 percnél a Afib még persistált egyidejűleg a HRA-ból és a CS-ból gyors pitvari pacelést végeztünk 6 mA áramerősséggel, 30 s-ig 100 ms CL-szal kezdve. Ezután a pacelés CL-át 10 ms-os lépsenként csökkentettük, amíg az 50 ms CL-t elértük vagy a Afib megszűnt. Ha 120 percnél a Afib még mindig fennállt, akkor újabb ibutilid infúziót adtunk az elsővel megegyező dózisban és módon. A 2. gyógyszer infúzió vége után 1 órával (190 percnél) ha a Afib még fennállt ismét egyidejű HRA és CS pacelést végeztünk az elsővel megegyező, módon. Ha a Afib megszűnt, akkor a megszűnés időpontjától függően 60, 120 vagy 190 percnél egy Afib indukciós protokollt végeztünk, amelyet nem ismertetek, mivel mindkét csoportban csak kevés állatban szűnt meg az Afib, ezért a kevés Afib indukciós adatból végül is statisztikai analízist nem lehetett végezni. A 190. percben a korábbival egyező módon pericardialis folyadék és perifériás vér mintákat vettünk gyógyszer koncentráció meghatározás céljából. A kísérlet végén, 240 percnél, a myocardiumból, nevezetesen a jobb és bal pitvari myocardiumból a jobb és bal kamrai endocardiumból és epicardiumból és a pericardialis folyadékból valamint a perifériás vérből vettünk mintákat gyógyszer koncentráció meghatározás céljából.

Az ibutilid koncentrációkat HPLC-vel mértük az Indianai Egyetem Klinikai Farmakologia Tanszékén beállított módszer segítségével. A Afib átlagos ciklushosszát ( $\text{AfibCL}_m$ ) a Labview WRT 5,1 programmal (National Instruments Corporation, Austin, TX, USA) mértük, úgy, hogy a program automatikusan mért 500 A-A intervallumot a HRA



electrogramból, majd ezeket átlagolta. A jobb kamrai MAPD mérése a 3.2.2. alcímben leírt módon manuálisan történt.

### **3.2.4. A thoracalis gerincvelő stimulálás (SCS) hatása a sinus csomó és az AV csomó cardialis autonóm szabályozására**

47 korcs kutyát (14-29 kg-os) használtunk a vizsgálathoz. Az állatokat 5 kísérleti csoportba osztottuk. 1. csoport: kontroll, csak SCS intakt autonóm idegrendszer mellett, autonóm idegrendszeri ingerlés nélkül 16 kutyában; 2. csoport: efferens ansae subclaviae ingerlés/ansae subclaviae átmetszés 9 kutyában; 3. csoport: efferens ansae subclaviae ingerlés/ansae subclaviae átmetszés/vagus átmetszés 9 kutyában; 4. csoport: efferens vagus ingerlés/vagus átmetszés 6 kutyában; 5. csoport: vagus ingerlés/ansae subclaviae átmetszés 7 kutyában. Az állatok altatása, lélegeztetése a 2. 2 alcímben leírtak szerint történt. Először az állatokat hasra fektettük, és egy lumbalpunctió s tűvel bejutottunk az epiduralis térbe a T5-T6 szinten. Ezután egy Pisces Quad (Medtronic) SCS elektródát vezettünk be az epiduralis térbe, és röntgen átvilágítás alatt a T5-T6 pozícióból a T1-T2 pozícióba vezettük. Az elektróda helyzetét izomküszöb meghatározással ellenőriztük. Az izomküszöb meghatározásakor figyeltük az izom contractiót jelző vállmozgást, gerinctáj megrándulást. A gerincvelő ingerléséhez Grass stimulátort használtunk, 85 Hz-es frekvenciával, 0,25 ms tartamú impulzusokkal ingereltünk, az áramerősséget a küszöbérték meghatározásához változtattuk. Küszöbnek az izomválasz kiváltásához szükséges legkisebb áramerősség értéket tekintettük. Az SCS-t az izomösszehúzó küszöbérték 90%-án végeztük. Miután az SCS-hez használt elektródát megfelelően rögzítettük, a kutyát a hátára fordítottuk. Az előzőekben leírtak szerint 2 kanült helyeztünk a vena femoralisokba, az artériás vérnyomást az arteria femoralisba helyezett kanül segítségével mértük. 2 quadripolaris kathétert vezettünk fel a vena femoralisból: az egyiket a jobb pitvarba, a másikat a tricuspidalis billentyűn keresztül a His electrogram regisztrálása céljából. 6 felszíni EKG elvezetést, és az intracardialis elektródák helyéről bipoláris electrogramokat monitoroztunk digitális Prucka Cardiolab monitor segítségével, az adatokat digitális körzők segítségével 200-400 mm/s EKG sebesség mellett analizáltuk. 5 egymást követő sinus CL átlagát adtuk meg. Az alap sinus CL meghatározása után a jobb pitvart kétszeres diastolés küszöb áramerősséggel, 400 ms hajtási CL-szal paceltük és így mértük az AH intervallumot. Minden csoportban az EP, EKG és vérnyomás méréseket elvégeztük az SCS előtt és alatt. Az alap (SCS előtti) mérések után SCS-t kezdtünk. Az SCS elkezdése után 5 perccel az EP méréseket az SCS fenntartása mellett megismételtük.

*Kiegészítő beavatkozások egyes csoportokban.* 1. csoport: nem volt.

2. csoport: median sternotomiát követően a bilaterális ansae subclaviae izoláltuk és kettős lekötés között átmetsztük, amivel megszüntettük a szívhez menő spontán sympathicus impulzusokat. Speciális, insulált bipoláris elektródákat helyeztünk a jobb és bal anterior és posterior ansae subclaviae distalis csomójához. Bilaterális efferens ansae subclaviae ingerlést végeztünk két különálló áram izolátor segítségével, amelyeket egy programozható stimulátor vezérelt. Az ingerlést 4 ms időtartamú, 3 mA erősségű stimulusokkal végeztük, 1-4 Hz frekvenciával. Az adekvát ingerlési küszöböt a spontán sinus ritmus frekvencia és a vérnyomás növekedése jelezte. Öt perccel az alap EP mérések elvégzését követően elkezdtük a bilaterális ansae subclaviae ingerlést. A sympathicus stimulációt 3 erősségi szinten végeztük a frekvencia változtatásával változatlan impulzus szélesség és áramerősség mellett. Az EP mérések 3 ingerlési frekvencián (1, 2 és 4 Hz) történtek, amely az alacsony frekvencián kb. 10%-os, a magas frekvencián kb. 50%-os szívfrekvencia és vérnyomás emelkedést eredményezett. A méréseket minden frekvencia szinten SCS nélkül és SCS közben (random sorrendben) is elvégeztük. A méréseket az ansae subclaviae ingerlés kezdetét követő 60 s múlva fenntartott ingerlés alatt kezdtük el.

3. csoport: először bilateralis cervicalis vagus átmetszést végeztünk (ld. 3.2.1. alcímben), hogy megszüntessük a spontán szívhez jövő parasympathicus impulzusokat. Az efferens ganglion stellatum (sympathicus) stimulálást, SCS-t és az EP méréseket a 2. csoportban leírtak szerint végeztük.

4. csoport: a cervicalis vagust átmetsztük, a efferens ingerlést végeztünk a distalis vagus csomóponton bipoláris ingerlő elektróddal 4 ms időtartamú impulzusokkal, 0,05 mA áramerősséggel, 20-40 Hz-es frekvenciával. A szívfrekvencia és vérnyomás csökkenése jelezte az adekvát ingerlési küszöbértéket. A bilateralis efferens vagus ingerlést 5 perccel az alap EP mérések után kezdtük. A parasympathicus ingerlést 3 erősségi szinten végeztük, amelyet állandó impulzus szélesség és áramerősség mellett a frekvencia változtatásával értünk el. 20, 30 és 40 Hz frekvenciával ingereltünk, az alacsony frekvenciájú ingerléssel kb 10%-os, a magas frekvenciájú ingerléssel kb 50%-os szívfrekvencia és vérnyomás csökkenést értünk el. A méréseket minden frekvencia szinten SCS nélkül és mellett (random sorrendben) is elvégeztük.

5. csoport: az ansae subclaviaet átmetsztük, de nem stimuláltuk. A cervicalis vagusokat csak izoláltuk és stimuláltuk, de nem metsztük át. Az alap EP mérések után a méréseket vagus ingerlés alatt is megismételtük, ahogy a 4. csoportnál leírtam.

Mivel a nitrogen monoxid (NO) modulálja az autonóm idegrendszer aktivitását, a protokoll minden fázisában, minden csoportban NO koncentrációt is mértünk CS túlfolyásos módszerrel egy kereskedelemben kapható analízáló rendszerrel (NOA280 Sievers), amelyben a NO koncentrációja a kimutatható luminescenciával egyenes arányban van Fei és mtsai 1997, Archer és mtsai 1993 módszere szerint.

### **3.3.1. Új algoritmusok alkalmazása a WCT-k differenciál diagnózisában**

Az első új WCT algoritmust 287 consecutív beteg electrophysiológiai (EP) vizsgálattal tisztázott eredetű 453 reguláris WCT epizódja [(331 VT, 105 SVT, 17 preexcitált tachycardia (PXT)] során készült 12 elvezetéses EKG-n tesztelte prospektíve két vizsgáló, úgy, hogy az EP diagnózist és a betegek klinikai adatait nem ismerték. Az elemzéshez az alábbi kritériumokat használták: 1) AV disszociáció jelenléte?; 2) kezdeti R hullám jelenléte aVR-ben?; 3) a WCT morfológia nem felel meg valamilyen Tawara szár block és/vagy fascicularis blocknak vagy ezek kombinációjának?; 4) a kezdeti ( $v_i$ ) és terminalis ( $v_t$ ) kamrai aktiváció sebességek arányának ( $v_i/v_t$ ) becslése annak alapján, hogy az ingerület ugyanazon bi- vagy multifázisos QRS kezdeti 40 ms-a ( $v_i$ ) és terminalis 40 ms-a ( $v_t$ ) alatt verticalisan hány millivoltot (mV) tett meg. A  $v_i/v_t > 1$  SVT-re, a  $v_i/v_t \leq 1$  VT-re utalt. A kezdeti R hullám (R vagy RS, de nem rS hullám) jelenléte aVR-ben szintén VT-re utalt. A négy kritériumból a fent leírt sorrendben lépcsőzetes algoritmust alkottunk. Ha az első három lépcsőben bármelyik kérdésre igen volt a válasz, akkor még abban a lépcsőben, amelyben a kritérium pozitív volt, az analízist leállítottuk, és VT diagnózist állítottuk fel, ha az adott lépcsőben alkalmazott kritérium nem volt pozitív, továbbmentünk a következő lépcsőre. Ha az első új algoritmus első három lépcsőjében a kritériumok nem voltak pozitívak, akkor a 4. lépcsőben, ha a  $v_i/v_t \leq 1$  volt VT diagnózist, ha a  $v_i/v_t > 1$  volt, akkor SVT diagnózist állapítottunk meg.

Az első új algoritmust tovább egyszerűsítve a bonyolult morfológiai kritériumok elhagyásával és az elemzés aVR elvezetésre történő korlátozásával, valamint az első új algoritmusban is már alkalmazott két új kritérium ( $v_i/v_t$  kritérium, kezdeti R hullám aVR-ben) megtartásával egy újabb, az elsőhöz hasonlóan 4 lépcsős algoritmust fejlesztettünk ki a WCT-ák differenciál diagnózisára. Az újabb egyszerűsített aVR algoritmust az első új algoritmusnál leírttal teljesen egyező módon 313 betegből készült 483 WCT-EKG-n (351 VT, 112 SVT, 20 PXT) teszteltük, ezek közül 453 EKG megegyezett az első új algoritmus vizsgálata során elemzett WCT-EKG-kkal. A WCT-k elemzéséhez az alábbi kritériumokat használtuk aVR elvezetésben: 1) kezdeti R hullám jelenléte; 2) kezdeti  $>40$  ms szélességű r

vagy q hullám jelenléte; 3) hasadtság, megtöretés a negatív kezdetű, dominánsan negatív QRS leszálló szárán; 4) a  $v_i/v_t$  arány becslése az első algoritmus leírásánál ismertetett módon, de az aVR elvezetésben végezve. Hipotézisünk az volt, ha kezdeti R hullám,  $>40$  ms szélességű r vagy q hullám, a QRS leszálló szárán megtöretés van jelen, akkor VT a diagnózis. Ezért, ha az új aVR algoritmus első három kritériumának bármelyike pozitív volt, az elemzést az adott lépcsőben leállítottuk és VT diagnózist állítottunk fel, ha a vizsgált lépcső kritériuma nem volt pozitív, továbbléptünk a következő lépcsőre. Ha az első három lépcső egyik kritériuma sem volt pozitív, akkor a 4. lépcsőben az első új algoritmussal megegyezően a  $v_i/v_t > 1$  SVT diagnózis, a  $v_i/v_t \leq 1$  VT diagnosis felállítását eredményezte. A két új algoritmust összevetettük egymással és a Brugada algoritmussal.

### **3.3.2. Az új WCT differenciál diagnózisára kifejlesztett EKG algoritmusok alkalmazása a való életben különböző szakképesítésű és eltérő klinikai tapasztalattal rendelkező orvosok által**

Retrospektív vizsgálatot végeztünk, amelynek során az új aVR algoritmusnál ismertetett Indiana Egyetemen 1998 június és 2005 június között prospektív vizsgálat consecutív betegeken készített ismert EP diagnózisú 483 WCT EKG-jából 212 EKG-t értékeltünk. Az EKG-kat eredetileg az értékelés céljára "A", "B", "C", "D" sorozat jelzésekkel ellátva kaptuk meg, a 212 EKG a "B" és "C" sorozat EKG-it jelentette, amelyek szintén consecutív betegekből készültek. A 212 reguláris WCT EKG-ból 142 VT, 62 SVT és 8 preexcitált tachycardia (PXT) volt, amelyeket 145 consecutív betegnél készítettünk. Az EKG-kat az új aVR algoritmus és a Pava kritérium alkalmazásával 7 különböző szakképesítéssel és eltérő klinikai tapasztalattal rendelkező vizsgáló értékelte úgy, hogy az EP diagnózist nem ismerte. A 7 vizsgáló közül 2 kardiologus szakorvos, 2 anaesthesiologus szakorvos, 1 anaesthesiologus rezidens, 1 belgyógyász szakorvos és 1 belgyógyász rezidens volt. Az új aVR algoritmus használata megegyezett a 3.1. alcímben leírttal. A Pava kritérium alkalmazása során VT diagnózist állítottunk fel, ha a II. elvezetésben a QRS kezdetétől az első pozitív vagy negatív QRS csúcsig terjedő időtartam  $\geq 50$  ms volt, ha ez az időtartam  $< 50$  ms volt, SVT-t diagnosztizáltunk.

### **3.4. A megtartott ejeciós frakciójú szívelégtelenség (HFpEF) pathogenesisével kapcsolatos vizsgálataink**

A vizsgálatot 2007 és 2012 között folytattuk a Semmelweis Egyetem III. sz. Belgyógyászati Klinikáján. 112 beteget vontunk be prospektív módon, akik  $\geq 60$  évesek és megtartott ejeciós frakciójúak ( $EF > 50\%$ ) voltak. 94 beteget soroltunk a hypertoniás csoportba, 18 korban, nemben illesztett beteget pedig a normotensiós, egészséges kontroll csoportba. Az utánkövetési idő a betegek bevonási időpontjától függően átlagosan  $23,3 \pm 12,5$  hónap volt. 44 beteget követtünk 3 éven át, a többi résztvevő ennél rövidebb időtartamon keresztül, de minimum egy éven át vett részt a vizsgálatban. Az első vizsgálatot követően évente végeztünk követéses kontroll vizsgálatokat, ezek során fizikális vizsgálatot, EKG-t, részletes szív ultrahang, carotis ultrahang, mellkas röntgen és laborvizsgálatokat, illetve pulzushullám terjedési sebesség (PWV) mérést végeztünk. A vizsgálat a Helsinki Nyilatkozatnak megfelelően az Etikai Bizottság jóváhagyásával történt. Minden beteg betegájékoztató elolvasása után beleegyező nyilatkozatot írt alá. Összesen 17 beteg esett ki a vizsgálatból, 8 nem kívánta folytatni, 9 esetben kizárási kritérium lépett fel. HFpEF összesen 2 betegnél alakult ki.

A vizsgálatba bevont betegeken 3 alvizsgálatot végeztünk: 1) biokémiai, 2) genetikai, 3) A MacIver-Townsend hypothesis ellenőrző alvizsgálatok.

Hypertóniának tekintettük azokat a betegeket, akiknek a systolés vérnyomása  $> 140$  Hgmm és/vagy a diastolés vérnyomása  $> 90$  Hgmm volt és/vagy hypertonia indikációval

antihypertensív gyógyszert szedtek. A vérnyomást három, standard körülmények között (10 perc nyugalom követően ülő helyzetben) végzett mérés átlagaként határoztuk meg.

Kizárási kritériumként szerepelt a diabetes mellitus, az enyhénél súlyosabb billentyű eltérés vagy congenitalis szívbetegség, a korábban beültetett pacemaker vagy implantálható cardioverter defibrillátor, a korábbi cardiovascularis műtét, az ismert koszorúér-betegség, a pitvari tachyarrhythmia, a korábbi vagy aktuális szívelégtelenség, a malignus vagy immunológiai betegség, az anticoaguláns vagy antioxidáns kezelés, illetve bármilyen egyéb állapot, ami akut gyulladásal vagy stresszel jár. Mivel a B-típusú natriureticus peptid (BNP) meghatározások elvégzésére csak már a vizsgálat végzése közben később nyílt lehetőségünk, a szívelégtelenség jelenlétét vagy hiányát a Framingham kritériumok alkalmazásával állapítottuk meg.

A biokémiai alvizsgálatban a BH<sub>4</sub>, az összbiopterin és a BNP szintek mérése csak később került a protokollba, a biopterin és a BNP szinteket minden résztvevőnél legalább egyszer megmértük, BNP szintet a betegek 75%-ánál mértünk kétszer, néhány beteg esetén pedig háromszor, biopterin szinteket néhány betegnél határoztunk meg két alkalommal.

Öt betegnél nem tudtuk elvégezni a genetikai vizsgálatot (2 kontroll személynél és 3 hypertóniás betegnél) az izolált DNS nem megfelelő minősége vagy a beleegyezés visszavonása miatt.

### **3.4.1. Biokémiai alvizsgálat**

A méréseket plasmából vagy serumból végeztük.

#### **3.4.1.1. Oxidatív stresszt jellemző paraméterek**

A protein karboniláció (PK) mérése Levine és munkacsoportja fotometrikus módszerével történt. A plasma BH<sub>4</sub> szinteket nagy teljesítményű folyadékkromatográfiával (HPLC = high performance liquid chromatography) határoztuk meg Fukushima és Nixon Fekkes és Voskuilen-Kooijman által módosított eljárása alapján. 4 ml-es 7,2 mg kálium-EDTA-t és 0,1% (w/v) dithiothreitol tartalmazó Vacutainer csőbe vettünk vért, melyet szobahőmérsékleten, sötétben 2-3 óráig állni hagytunk, majd 2650 r/min fordulatszámon 20 percig centrifugáltunk. A plasmát leválasztottuk és azonnal –80°C-on hűtőszekrényben lefagyasztottuk a mérésig. A BH<sub>4</sub> mennyiségét Fukushima és Nixon különböző vegyhatású közegekben végzett oxidációs módszerével határoztuk meg. A BH<sub>4</sub> szintet a teljes biopterin [BH<sub>4</sub> + BH<sub>2</sub> + biopterin] szint és az alkalikus közegben stabil oxidált biopterin (BH<sub>2</sub> + biopterin) szintek különbségeként határoztuk meg. A teljes biopterin szintet az alábbiak szerint állapítottuk meg: a BH<sub>2</sub> és a BH<sub>4</sub> savas közegben jódos oxidációval biopterinné alakul, az alkalikus közegben stabil oxidált biopterin szintet alkalikus jóddal határoztuk meg, mely csak a BH<sub>2</sub>-t oxidálja biopterinné.

#### **3.4.1.2. Gyulladásos paraméterek**

A C-reaktív protein (CRP) koncentrációt a serum mintákból Cobas Integra 800 készülékben (Roche, Bazel, Svájc) ultraszenzitív részecskékkel fokozott immunturbidimetriás módszerrel mértük (high-sensitivity CRP).

Az IL-6 és a TNF- $\alpha$  szinteket magas szenzitivitású szendvics ELISA (enzimhez kapcsolt immunszorbens vizsgálat) módszerrel határoztuk meg a gyártó útmutatója alapján (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA).

#### **3.4.1.3. Coagulációs paraméterek**

A von Willebrand faktor antigén (vWF:Ag) szintet nyúl poliklonális anti-humán vWF antitestet használó szendvics ELISA módszerrel határoztuk meg (Dako, Glostrup, Dánia).

Minden mérésnél a kalibráció kereskedelmi referencia plasmával (Diagnostica Stago, Taverny, Franciaország) történt.

A humán szöveti plasminogen aktivátor inhibitor-I (PAI-I) koncentrációjának mérése citrátos plasmából történt a kereskedelembe kapható ELISA kit használatával a gyártó utasításai szerint (Hyphen BioMed, Neuville-Sur-Oise, Franciaország).

A plazma fibrinogén szint vizsgálata ACL TOP coagulométerrel (Instrumentation Laboratory, Milánó, Olaszország) prothrombin alapú módszerrel történt a gyártó útmutatása alapján.

#### **3.4.1.4. Neuroendocrin paraméterek**

A chromogranin A (cGA) szinteket a kereskedelembe kapható chromogranin A assay (Cisbio Bioassays, IBA, Gif-sur-Yvette, Franciaország) használatával mértük a gyártó útmutatása szerint.

A BNP szinteket immunfluoreszcens módszerrel 250 µl EDTA-s plazma (Triage BNP teszt, Biosite Diagnostics Incorporated, San Diego, CA, USA) felhasználásával mértük.

#### **3.4.2. Echocardiographia**

Az echocardiographia során hagyományos paramétereket mértünk, illetve szöveti Doppler és speckle tracking módszert használtunk.

##### **3.4.2.1. Echocardiographiával mért hagyományos paraméterek**

A szívultrahang vizsgálatokat S5-1 transzducerrel (kibocsájtott frekvencia 1,7 MHz, fogadott frekvencia 3,4 MHz) felszerelt Philips iE33 készülékkel (Philips Ultrasound, Bothell, WA, USA) végeztük. Az Amerikai Echocardiographiás Társaság ajánlása alapján mértük az üregméreteket és a falvastagságokat kétdimenziós felvételekből levezetett M-mód felvételek felhasználásával. A LV izomtömeget a Devereux képlet segítségével számítottuk ki. A bal pitvari volument biplán terület-hosszúság módszerrel becsültük. A LV végdiastolés és végsystolés volument, a verővolument és az ejectió frakciót a biplán Simpson módszerrel határoztuk meg.

A LV diastolés funkció jellemzéséhez az alábbi paraméterek kombinációját vettük figyelembe: mitralis beáramlási görbe, vena pulmonalis áramlási görbe, isovolumetriás relaxációs idő (IVRT) és myocardialis szöveti Dopplerrel mért septális maximális kora diastolés telődési sebesség ( $E'$ ). A bal kamrai diastolés funkciózavar súlyosságának leírására a Nishimura és Tajik által javasolt osztályozást a The Echo Manual (2006) kézikönyvben leírt minimális módosítással használtuk: 1. fokú = relaxációs zavar normális bal pitvari töltőnyomással, 1a fokú = relaxációs zavar emelkedett bal pitvari töltőnyomással, 2. fokú = pseudonormalizáció, 3. fokú = restriktív funkciózavar (7. ábra).

A mitralis beáramlási görbét csúcsi négyüregi nézetből rögzítettük a mintavevőt közvetlenül a mitralis billentyűk hegye alá helyezve. Az E/A hányadost, az E hullám decelerációs időt, az A hullám időtartamot és az IVRT-t határoztuk meg. A vena pulmonalis áramlás mérésekor szintén a csúcsi négyüregi nézetet használtuk, a mintavevőt a jobb felső pulmonalis vénába helyeztük. Az anterográd áramlás systolés és diastolés csúcssebességeit, a pitvari reverz flow időtartamot és maximális sebességet mértük.

A radialis falvastagodást (radWT = radial wall thickening) az alábbi képlet alapján számoltuk:  $\text{radWT} = \text{diastolés bal kamrai belső átmérő (LVIDd)} - \text{systolés bal kamrai belső átmérő (LVIDs)}/2$ .

##### **3.4.2.2. Szöveti Doppler és speckle tracking echocardiographia**

A szöveti Doppler (TDI = tissue Doppler imaging) módszerrel történő mérésekhez a csúcsi négyüregi, kétüregi és ötüregi nézeteket használtuk. A mitralis annulus sebességeket

[systolés csúcssebesség, maximális koradiastolés telődési sebesség ( $E'$ ), késő diastolés csúcssebesség ( $A'$ ) és isovolumetriás sebesség (IVV)] a bal kamra lateralis, septalis, inferior, anterior, posterior és anteroseptalis falán mértük. Az isovolumetriás gyorsulást (IVA) ( $m/s^2$ ) az alábbiak szerint számoltuk: az IVV-t ( $cm/s$ ) elosztottuk az IVV kezdetétől a csúcsáig terjedő időtartammal ( $ms$ ), majd az így kapott értéket szoroztuk 10-zel. A szektor szélességet és a leképezés mélységét úgy állítottuk be, hogy legalább 180 frame/s frame rate-et érjünk el. A pulzusismérlődési frekvenciát a lehető legalacsonyabbra állítottuk, úgy, hogy az aliasing létrejöttét még éppen elkerüljük. A szöveti Doppler szektor vizsgált struktúrához képest mért beesési szöge nem haladta meg a  $20^\circ$ -ot. Színes szöveti Doppler felvételeket is készítettünk három egymást követő szív ciklusban a hat bal kamrai falterületről, illetve a négy pitvari falról (a csúcsi négyüregi és kétüregi nézetből a középső lateralis, az inferior és az anterior bal pitvar falakról és a középső lateralis jobb pitvar falról). Keskeny szektorszélességet ( $\leq 20^\circ$ ) és 200–300 frame/s-os frame rate-et használtunk a felvételekhez. A felvételeket offline elemeztük a QLAB 6.0 szoftver segítségével (Koninklijke, Philips Electronics N.V. 2007). Az elemzés során a maximális longitudinális bal kamrai systolés strain ( $S$ ), a végsystolés  $S$ , a maximális systolés, kora diastolés és késő diastolés strain rate ( $SR$ ) értékeket mértük a csúcsi metszetekből a bal kamra 6 falterületének basalis és középső segmentumaiban. A strain ( $S$ ) egy tárgy, jelen esetben myocardium rost, eredeti állapotára normalizált deformációja ( $(L_t - L_0)/L_0$ , ahol  $L_0$  az izomrost kezdeti hossza,  $L_t$  az izomrost későbbi hossza  $t$  időpontban, ha az izomrost rövidül, értéke negatív, ha megnyúlik, értéke pozitív szám). A  $SR$  a myocardialis deformáció (strain) időbeli deriváltja:  $SR = dS/dt$ , ezáltal a deformáció sebességét jelzi. A csúcsi négyüregi és kétüregi nézetből a bal pitvar középső lateralis, inferior és anterior falában, illetve a jobb pitvar középső lateralis falában a maximális pitvari contractió periódus, a pitvari reservoir periódus és a pitvari conduit periódus  $S$  és  $SR$  értékeket határoztuk meg.

A myocardialis deformációt speckle tracking módszerrel is vizsgáltuk. Kétdimenziós, fekete-fehér felvételeket készítettünk 60-80 Hz-es frame rate mellett a csúcsi négyüregi, kétüregi és háromüregi nézetekből és a parasternalis rövid tengelyű metszet basalis és középső papilláris izom szintű síkjaiból. Minden nézetből három szív ciklust rögzítettünk. A fekete-fehér felvételeket offline elemeztük a QLAB 8.1 szoftver segítségével (Philips Ultrasound, Bothell, Washington, USA). A bal kamra falát 17 segmentumra osztottuk és minden egyes segmentumot külön elemeztünk. A három csúcsi nézetből mért maximális systolés longitudinális strain értékek átlagát vettük a bal kamrai globális longitudinális strain értéknek (GLS). A parasternalis rövid tengelyű nézeteket a következő síkokban készítettük: 1) basalis: a mitralis billentyű vitorláinak hegyénél; 2) középső papilláris izom szintű: közvetlenül a mitralis billentyű síkja alatt. A globális circumferencialis és radialis strain értékeket a parasternalis rövid tengelyű nézet 6 basalis és 6 középső papilláris izom szintű segmentumaiban mért maximális circumferencialis és radialis systolés strain értékek átlagaiként határoztuk meg.

### 3.4.3. Pulzushullám terjedési sebesség mérése

A pulzushullám terjedési sebességet validált PulsePen tonométerrel (DiaTecne, Milánó, Olaszország) mértük az irodalomban található leírás szerint. A betegeknél fekvő pozícióban két mérőssorozat történt, melyeket átlagoltunk. A PulsePen tonométer az EKG R hulláma és az arteriás pulzushullám kezdete közötti időkülönbséget méri. A mérést az arteria carotis és az arteria femoralis felett végeztük tíz szív ciklus eredményeinek átlagolásával. Mérőszalaggal lemértük az arteria carotis és a jugularis árok, valamint a jugularis árok és az arteria femoralis közötti távolságot. A két távolság közötti különbség adja a pulzushullám által megtett utat, aminek felhasználásával a PulsePen szoftver kiszámolta a PWV-t.

### 3.4.4. Carotis ultrahang

A betegeknél Philips iE33 típusú készülékkel (Philips Ultrasound, Bothell, WA, USA) végeztünk carotis ultrahang vizsgálatot. Mindkét oldali arteria carotis communis, interna és externa ágakban longitudinális és transversális síkban anterior, laterális és posterior irányból végeztünk méréseket. Az eredményeket az alábbiak szerint osztályoztuk: 0 pont: nincs plaque, az intima-média vastagság (IMT = intima media thickness)  $<1\text{mm}$ ; 1 pont: az  $\text{IMT} \geq 1\text{mm}$ ; 2 pont:  $<50\%$ -os szűkületet okozó plaque normális vagy emelkedett IMT-vel; 3 pont:  $\geq 50\%$ -os szűkületet okozó plaque.

### 3.4.5. Molekuláris biológiai módszerek

A guanozin trifoszfát cyclohydrolase-1 (GTPCH-1)- a  $\text{BH}_4$  szintézis sebesség meghatározó (rate-limiting) enzime - négy SNP-jének (rs841 C>T, rs3783641 A>T, rs10483639 C>G, rs8007267 G>A), az endothelialis NOS (eNOS=NOS3) gén egy SNP-jének (rs1799983 G>T) és a mangán superoxid dismutase (MnSOD) gén egy SNP-jének (rs4880 T>C) prevalenciáját vizsgáltuk.

A DNS meghatározás perifériás vérből történt QIAamp DNA Blood Mini Kittel (Qiagen GmbH, Hilden, Németország) és DNA Isolation Kit for Mammalian Blood (Roche, Mannheim, Németország; Indianapolis, IN, USA) segítségével. Az rs841, rs3783641, rs10483639, rs8007267, rs1799983 és rs4880 polymorphismusok genotipizálása az alábbi előre gyártott Taqman allél diszkriminációs assay-k (C\_9866639\_10, C\_25800745\_10, C\_30444867\_20, C\_1545138\_10, C\_3219460\_20, C\_8709053\_10) használatával történt. Az assay-eket a gyártó (Applied Biosystems, Applied Biosystems Group, 850 Lincoln Center Drive, Foster City, CA, USA) útmutatójának megfelelően 7500 Fast Real Time PCR System készüléken (Applied Biosystems) végeztük.

#### 3.4.5.1. A minor allél frekvencia és a genetikai pontrendszer meghatározása

A minor allél frekvencia (MAF) egy adott populációban a második leggyakoribb allél előfordulásának frekvenciáját jelenti. A MAF-t úgy számítottuk ki, hogy minden csoportban a minor allélek számát elosztottuk az összes allélek számával.

A vizsgált SNP-k MAF-i alapján kidolgoztunk egy genetikai pontrendszert, amely a betegek hajlamát jellemzi oxidatív stresszre. Minden vizsgált egyén genetikai pontszáma a benne kimutatható összes minor allél számán alapult.

A GTPCH-1 SNP-k minor alléljeinek jelenléte oxidatív stresszre hajlamosít. A vizsgált négy GTPCH-1 SNP szoros kapcsolatban öröklődik és a betegek 91%-át két haplotípus reprezentálja, ezért egy haplo4 pontszámot számoltunk a következő módon: ha a GTPCH-1 minor allélek száma 0 vagy 1 volt, akkor 0 pontot adtunk; ha a GTPCH-1 minor allélek száma  $\geq 2$  volt, akkor 1 pontot adtunk.

Az rs1799983 eNOS SNP esetén a minor allél jelenléte oxidatív stresszre hajlamosít, így a major allél homozygoták 0 pontot, a minor allél heterozygoták 1 pontot, a minor allél homozygoták 2 pontot kaptak.

Az rs4880 MnSOD SNP esetén a minor allél jelenléte véd az oxidatív stresszel szemben, így inverz pontrendszert használtunk - a major allél homozygoták 2 pontot kaptak, a minor allél heterozygoták 1 pontot, a minor allél homozygoták pedig 0 pontot.

A lehetséges genetikai pontszám így 0 és 5 között változott. A betegeket a genetikai score pontszámuk alapján két csoportba osztottuk: az oxidatív stressz szempontjából alacsony kockázatú (0 és 1 pont) és magas kockázatú ( $\geq 2$  pont) csoport. Az oxidatív stressz szempontjából alacsony és magas kockázatú betegek fenti definíciója önkényesnek tűnhet, azonban összevetve az oxidatív stressz rizikójának más definícióin alapuló előzetes

számításainkkal, ez a meghatározás tükrözte legjobban az oxidatív stressz genetikai rizikójában adódó különbségeket a vizsgált csoportok között.

### **3.5. A reszinkronizációs terápiára történő jobb betegkiválasztást elősegítő új EKG módszereink**

#### **3.5.1. Új EKG dyssynchronia kritériumok a CRT-re történő betegkiválasztás javítására**

##### **3.5.1.1. A vizsgált betegek**

Retrospektíven értékeltük olyan 124 consecutív beteg azonosításra alkalmas adatokkal nem rendelkező EKG-it és klinikai adatait, akik CRT terápiában részesültek a Semmelweis Egyetem Szív- és Érgyógyászati Klinikáján, és akiknek megvolt a biventricularis pacemaker beültetés előtti EKG-juk, valamint rendelkezésre álltak az implantáció előtti és a 6 hónapos követéses vizsgálat megfelelő adatai, amelyekből meg tudtuk ítélni a CRT-re adott válaszukat. Klinikai respondernek minősítettük azokat a betegeket, akiknek a 6 hónapos követéses vizsgálatnál a NYHA osztályuk  $\geq 1$ -gyel javult, életben voltak, és akiket a CRT-től a követéses vizsgálatig eltelt 6 hónap alatt nem kellett HF miatt hospitalizálni. A betegeket a CRT-re a vizsgálat idején érvényben lévő ajánlások alapján válogattuk, vagyis LVEF-juk  $\leq 35\%$ , a QRS szélességük  $\geq 120$  ms, és optimalis gyógyszeres kezelésre nem reagáló NYHA III-IV funkcionális osztályú HF-ük kellett hogy legyen, amely utóbbi nem volt javítható coronaria revascularisatioval vagy szívbillentyű műtéttel (tradicionális kritériumok=TC). Ezért önmagában a beteg CRT-re történő kiválasztását a tradicionális kritériumok (TC) alapján vizsgálatunkban úgy értékeltük, hogy a TC-ok alkalmazásával az adott betegben várható responder diagnózist állítottunk fel. Tehát ez alapján, ha a beteg klinikai respondernek bizonyult, akkor a TC-ok alkalmazásával helyes diagnózist, ha klinikai nonrespondernek bizonyult, akkor helytelen diagnózist állítottunk fel. A HF aetiológiáját ischaemiásnak tartottuk szignifikáns coronaria betegség ( $\geq 50\%$ -os stenosis egy vagy több nagyobb epicardialis coronaria ágban) jelenléte esetén és/vagy az anamnesisben szereplő myocardialis infarctus vagy korábbi revascularisatio esetén. A vizsgálatban értékelt EKG-ktől különböző 68 másik, ismert CRT-re adott klinikai válaszu beteg biventricularis pacemaker beültetés előtt készített EKG-it arra használtam, hogy segítségükkel kifejlesszem a legjobb dyssynchronia becslésére alkalmas új EKG kritériumokat és ezek optimális cut off értékeit. A vizsgálatban ismertetett eredményeket nem ez utóbbi 68 EKG értékeléséből nyertük.

##### **3.5.1.2. Az új kamrai dyssynchronia becslésére alkalmas EKG kritériumok**

Két új az intraventricularis dyssynchronia (intraD) és az interventricularis dyssynchronia (interD) surrogate (helyettesítő) markerének tekinthető EKG kritériumot fejlesztettem ki.

Az LV intraD becslésére az LV lateralis és inferior falának elektromos potenciáljait tükröző aVL és aVF elvezetésekben az intrinsicoid deflection (ID) kezdetéig eltelt időtartamok különbségének abszolút értékét kiszámítottuk és elosztottuk a QRS szélességgel (QRSd):

**[aVLID-aVFID]/QRSd (%)**

Az interD becslésére a LV és jobb kamra elektromos potenciáljait tükröző V<sub>5</sub> és V<sub>1</sub> elvezetésekben az intrinsicoid deflection (ID) kezdetéig eltelt időtartamok különbségének abszolút értékét kiszámítottuk és elosztottuk a QRSd-vel:

**[V<sub>5</sub>ID-V<sub>1</sub>ID]/QRSd (%)**

Az új EKG kritériumokat a CRT-re TC-ok alapján kiválasztott betegek biventricularis pacemaker implantáció előtt készített EKG-in alkalmaztuk. Ha az új EKG kritériumok



számértéke  $>25\%$  volt, akkor elektromos dyssynchronia jelenléte (ED+) diagnózist, ha  $\leq 25\%$  volt, akkor elektromos dyssynchronia hiánya (ED-) diagnózist állítottunk fel. Amikor az intraD és interD kritériumokat együtt (intra+interDC) alkalmaztuk, akkor végső ED+ diagnózist akkor állítottunk fel, ha legalább egyikük ED+ diagnózist jelzett, ekkor a beteget várható respondernek (R) tartottuk; végső ED- diagnózist akkor állítottunk fel, ha mindkét EKG kritérium ED- diagnózist jelzett, ekkor a beteget várható nonrespondernek (NR) tartottuk. Az ismert CRT-re adott válaszu 124 beteg biventricularis pacemaker beültetés előtt 25 mm/s papírsebességgel készített EKG-it két vizsgáló egymástól függetlenül retrospektíven a CRT-re adott válasz ismerete nélkül értékelte. Az intra+interDC alkalmazása után kezdetben a két vizsgáló véleménye 12 beteg diagnózisában eltért egymástól, de később ennek a 12 betegnek az EKG-it újra értékelve a 12 betegnél consensusos, egyező diagnózist tudtak felállítani. A két vizsgáló consensusán alapuló eredményeket mutatjuk be.

### **3.5.1.3. A két új intra- és interventricularis dyssynchronia EKG kritérium használata a gyakorlatban**

Az ID kezdetéig eltelt időtartam méréséhez a QRS komplexus kezdetétől az R hullám csúcsáig terjedő időtartamot használtuk. Ha akár az aVF, akár az aVL elvezetésben QS komplexus volt, akkor a QRS kezdetétől a S hullám nadirjáig terjedő időtartamot használtuk az ID kezdetéig eltelt időtartam méréséhez, ami csak elhanyagolhatóan ( $\leq 10$  ms-mal) hosszabb, mint a QRS kezdetétől az R hullám csúcsáig terjedő időtartam. Ha  $V_1$  vagy  $V_5$  elvezetésekben volt QS komplexus, akkor a  $V_1$ ID helyett a  $V_2$ ID-t és a  $V_5$ ID helyett a  $V_6$ ID-t használtuk. Ha mind a  $V_1$  és  $V_2$  vagy mind a  $V_5$  és  $V_6$  elvezetésekben QS komplexusok voltak, akkor a QRS kezdetétől az S nadirig terjedő időtartamot használtuk a QRS kezdetétől az R hullám csúcsáig terjedő időtartam helyett. Amikor a QRS komplexuson belül több R hullám volt látható, akkor a QRS végső leszálló ága előtti R hullámot választottuk az ID kezdetének meghatározására. A QRS komplexus kezdetét az egyidőben regisztrált, aVL és aVF elvezetéseket magában foglaló 3 vagy 6 EKG elvezetésben látható legkorábbi kamrai depolarizáció alapján határoztuk meg. A QRS szélességet minden EKG elvezetésben néztük, ahol a QRS kezdete és vége jól látható volt, és a leghosszabb QRS szélesség értéket választottuk a számításokhoz, mivel a QRS szélesség minden elvezetésben egyenlő kell, hogy legyen.

### **3.5.1.5. Az intraventricularis vezetési zavarok meghatározása**

Az intraventricularis vezetési zavarokat a 2009-ben publikált AHA/ACCF/HRS ajánlás szerint definiáltuk. A 124 vizsgált beteg közül 70-nek LBBB, 43-nak NICD, 7-nek RBBB+bal anterior hemiblock, 2-nek masquerading szárblock morfológiája volt, 2-nek a QRS szélessége normális volt. Csak az LBBB és NICD alcsoportok adatait értékeltük, mivel a többi EKG morfológia kis száma miatt a többi alcsoport adatai nem voltak alkalmasak statisztikai értékelésre.

### **3.5.2. Új EKG kritérium a legkésőbb aktiválódó LV terület lokalizációjának becslésére**

A célkitűzéseknél leírt munkahypothesisünk tesztelése céljából egy felszíni EKG módszert dolgoztam ki, amely alkalmas lehet a legkésőbb aktiválódó LV régió közelítő lokalizációjának becslésére. Az EKG módszer alapelve az volt, hogy a térbeli eredő secundaer ST vektor a legkésőbb aktiválódó LV régiótól  $180^\circ$ -kal elfelé mutat. Ebből a célból meghatároztuk a térbeli eredő secundaer ST vektort és a legkésőbb aktiválódó LV régió közelítő lokalizációját 88 LBBB és 57 NICD morfológiájú HF betegben. Kezdetben 96 LBBB és 73 NICD morfológiájú beteg EKG-it értékeltük, azonban 8/96(8%) LBBB morfológiájú és 16/73(22%) NICD morfológiájú EKG-t kizártunk az értékelésből, vagy azért, mert az ST eltérések primerek nem secundaerek voltak, vagy azért, mert nem volt látható ST

eltérés (az ST szakaszok isoelektromosak voltak). Az intraventricularis vezetési zavarokat a 2009-es AHA/ACCF/HRS ajánlás szerint definiáltuk bizonyos módosításokkal amelyeket Strauss és mtsai javasoltak a LBBB meghatározására vonatkozóan. Tehát az RBBB-t a 2009-es AHA/ACCF/HRS ajánlás szerint definiáltuk. A komplett LBBB kritériumai a következők voltak: 1) QRS szélesség  $\geq 130$  ms, 2) Széles, hasadt vagy slurred (meglassult) R hullámok I, aVL, V<sub>5-6</sub>-ban, esetleg az eltolódott QRS átcsapási zóna miatt RS komplexusok is lehetnek V<sub>5-6</sub>-ban, ahol az R/S arány akár  $<1$  is lehet, és/vagy QS vagy rS komplexusok V<sub>1-2</sub>-ben, és/vagy V<sub>1-2</sub>-ben a Q vagy S hullám nadírján hasadtság van. A QRS középső részén hasadtság kell, hogy jelen legyen  $\geq 2$  elvezetésben a V<sub>1</sub>, V<sub>2</sub>, V<sub>5</sub>, V<sub>6</sub>, I, aVL elvezetések közül, 3) A QRS kezdetétől az R hullám csúcsáig terjedő időtartam (ID kezdete) V<sub>5-6</sub> elvezetésekben  $>60$  ms, míg V<sub>1</sub>, V<sub>2</sub>, és V<sub>3</sub> elvezetésekben normális, ha ezekben az elvezetésekben vannak r hullámok. Az inkomplett LBBB kritériumai: 1) A QRS szélesség 110-119 ms, 2) LV hypertrophia EKG jelei láthatóak, 3) A QRS kezdetétől az R hullám csúcsáig terjedő időtartam (ID kezdete) V<sub>5-6</sub> elvezetésekben  $>60$  ms. NICD-t akkor diagnosztizáltunk, ha a QRS szélesség  $>110$  ms volt, és a QRS morfológia se LBBB-nek se RBBB-nek nem felelt meg.

Kifejlesztettünk egy software-t, amely automatikusan és a hagyományos EKG tengelyállás meghatározási módszernél pontosabban meg tudta szerkeszteni a térbeli eredő secundaer ST vektort, annak nemcsak az irányát, de a nagyságát is megadva. A software először a frontális síkban határozta meg pontosan és a horizontális síkban hozzávetőlegesen az eredő secundaer ST vektorokat, miután minden betegnél manuálisan megmértük az ST vektorok polaritását és amplitudóját két tetszőleges frontális és 2 tetszőleges horizontális elvezetésben, majd az így kapott adatokat bevittük a software eszközbe. Azt feltételeztük, hogy a mellkasi elvezetések a horizontális síkban kb. az alábbi lokalizációkban helyezkednek el: a V<sub>1</sub> elvezetés 115°-nál, a V<sub>2</sub> 95°-nál, a V<sub>3</sub> 75°-nál, a V<sub>4</sub> 60°-nál, a V<sub>5</sub> 30°-nál és a V<sub>6</sub> 0°-nál. Ezután a software az összes individuális frontális és horizontális síkú eredő secundaer ST vektorokat átlagolta és kiszámolta az egyes betegcsoportok átlagos frontális és horizontális síkú secundaer ST vektorait, majd ezekből vektorialis összeadással kiszámolta a betegcsoport eredő térbeli secundaer ST vektorát.

## 4. Eredmények

### 4.1.1. Splenocyta blastos transformatio és májhomogenizátum konjugált dién koncentráció vizsgálata in vivo AM és/vagy antioxidáns előkezelés után.

Az AM kezelés nem hatott a splenocyták spontán blastos transformatiójára. Mindkét antioxidáns (az E és S) önmagában fokozta a splenocyták spontán blastos transformatióját az AM kezeléshez képest, ezen kívül a S kezelés a kontrollal összehasonlítva is fokozta a spontán blastos transformatiót. Az E kezelés és a kontroll csoport között nem volt szignifikáns különbség. Az AM+S kezelés a csak AM kezeléshez és a kontroll csoporthoz képest szintén szignifikánsan fokozta a splenocyta spontán blastos transformatiót. Az AM+E csoportban a csak AM-nal és E-nal kezelt csoportokhoz képest a spontán blastos transformationnak csak nem szignifikáns fokozódását tapasztaltuk, valószínűleg az AM+E-nal kezelt csoport nagyobb standard errorjának következtében. A con-A által indukált splenocyta proliferációt az AM kezelés mindhárom lektin koncentráció mellett szignifikánsan csökkentette. Az AM+S és AM+E csoportokban a con-A által indukált blastos transformatio szignifikánsan fokozódott a csak AM-nal kezelt csoporthoz képest, és hasonló volt a kontroll csoport értékeihez mindhárom lektin koncentrációnál kivéve az AM+E csoportban az 1  $\mu\text{g/ml}$ -es con-A koncentrációt, amelynél a csak AM-nal kezelt csoporthoz képest a különbség nem volt szignifikáns. Az E kezelés, de a S kezelés nem, a kontroll csoporthoz képest szignifikánsan fokozta a splenocyta proliferációt mindhárom lektin koncentráció mellett. A

májhomogenizátum konjugált dién koncentrációját az AM kezelés a kontrollhoz képest szignifikánsan növelte, az AM+E és AM+S kezelés viszont szignifikánsan csökkentette a csak AM kezeléshez képest.

#### **4.1.2. In vivo AM és/vagy antioxidáns előkezelés hatása patkány reperfúziós arrhythmia modellen**

A VT és VF átlagos időtartamát (MDVT+VF) együtt értékeltük egy összetett paraméterben, mert mindkét kamrai tachyarrhythmia az ischaemia-reperfúzió következménye, így jelentőségük is hasonló, és jelenlétük kevésbé hatékony kezelést jelez. A MC kontrollhoz képest a MDSR hosszabb, a MDVT+VF pedig rövidebb volt minden gyógyszeres kezelést kapó csoportban (AM, E, AM+E, S, AM+S) és a napraforgóolaj kontroll csoportban. Az AM+E kezelést kapó csoportban a MDSR hosszabb, a MDVT+VF rövidebb volt mint a csak AM-nal és csak E-nal kezelt csoportokban és a napraforgóolaj kontroll csoportban. A MC kontroll csoporttal összehasonlítva a VF incidencia és mortalitás hasonló mértékben csökkent a gyógyszeres kezelést kapó csoportokban (a csak AM kezelést kapó csoportban a VF incidencia csökkenés csak a szignifikancia határán volt:  $p=0,054$ ) és a napraforgó olaj kontroll csoportban. A VT incidenciában nem volt szignifikáns különbség az egyes csoportok között. Minden gyógyszeres kezelést kapó csoportban alacsonyabb volt az arrhythmia score a MC kontroll csoporthoz képest. Az AM+E csoportban az arrhythmia score alacsonyabb volt mint a csak AM-nal kezelt csoportban és a napraforgó olaj kontroll csoportban, de nem különbözött a csak E-nal kezelt csoportétól.

#### **4.1.3. In vivo AM és/vagy S előkezelés hatásának vizsgálata nyitott mellkasú kutya tartós AF modellen**

A tartós (>30 percig tartó) AF indukálhatóságában nem volt különbség az AM-nal kezelt (8/15 [53%]), S-nal kezelt (4/6 [67%]) és kontroll (15/21 [71%]) csoportok között, viszont az AM+S kezelés (2/15 [13%]) a másik három csoporthoz képest szignifikánsan ( $p=0,008$ ) csökkentette a tartós AF indukálhatóságát. A többi EP paraméter vonatkozásában nem volt különbség az AM-nal kezelt és az AM+S-nal kezelt csoport között. Mind az AM mind az AM+S kezelés megnyújtotta a preoperatív és postoperatív jobb pitvari ERP-t a kontrollhoz képest. A kontrollhoz képest mind az AM mind az AM+S kezelés megnyújtotta az AH intervallumot, AFCL<sub>m</sub>-t is, a jobb kamrai ERP-t csak az AM+S kezelés nyújtotta meg. Az AFCL<sub>m</sub> növekedése (postoperatív mínusz preoperatív AFCL<sub>m</sub>) szignifikánsan ( $p=0.005$ ) kisebb volt az AM+S és kontroll csoportban mint az AM-nal kezelt csoportban ( $16\pm 11$  ms az AM+S,  $24\pm 8$  ms a kontroll és  $42\pm 14$  ms az AM-nal kezelt csoportban). Az AM+S csoportban a postoperatív jobb pitvari ERP ( $155\pm 13$  ms) hosszabb volt mint a AFCL<sub>m</sub> ( $154\pm 19$  ms), ami az ingerelhetőségi rés megszűnésére utal, és elvileg nem egyeztethető össze az olyan tartós pitvary reentry típusú arrhythmia fennmaradásával mint a AF. A többi csoportban a postoperatív AFCL<sub>m</sub> hosszabb volt a postoperatív jobb pitvari ERP-nél, ami a reentry fennmaradásának előfeltétele. A S kezelés önmagában nem fejtett ki szignifikáns EP vagy antiarrhythmias hatást. A legnagyobb AM, DEAM koncentrációkat a tüdőben mértük, a szívben és májban mért koncentrációk a tüdőben és plasmában mért értékek között voltak. Azok a preoperatív EP paraméterek, amelyek az AM-t kapó csoportokban szignifikánsan megemelkedtek (AH, jobb pitvari és jobb kamrai ERP, AFCL<sub>m</sub>) korreláltak a plasma és szív AM, DEAM koncentrációkkal.

#### **4.1.4. AM-nal kombinált S vagy E in vivo előkezelés hatása az AM kezelés által indukált máj lysosomal fosfolipidosisra patkányokban**

Az AM kezelés szignifikánsan növelte a máj konjugált dién ( $p<0,001$ ), TBARS ( $p=0,012$ ) és plasma teljes foszfolipid koncentrációkat ( $p<0,001$ ) a kontrollhoz képest. Az

AM-nal kombinált antioxidánsok jelentősen csökkentették a máj konjugált dién és TBARS koncentrációkat ( $p < 0,001$  mindkét esetben) (a S esetében a TBARS koncentráció csökkentő hatás csak a szignifikancia határán volt,  $p = 0,053$ ) és a plasma teljes foszfolipid koncentrációt ( $p < 0,01$ ) (az E plasma foszfolipid koncentráció csökkentő hatása csak a szignifikancia határán volt,  $p = 0,058$ ) a csak AM kezeléssel összehasonlítva. A S kezelés szignifikánsan ( $p = 0,021$ ) csökkentette az AM koncentrációt, és nem szignifikánsan a DEAM koncentrációt a májban, míg az E kezelés se az AM, se a DEAM koncentrációt nem csökkentette. Az AM kezelés semiquantitatív elektron mikroszkópos módszerrel vizsgálva fokozta a lysosomalis phospholipidosist ( $p < 0,001$ ), ugyanakkor mindkét antioxidáns AM-nal együtt adva jelentősen ( $p < 0,001$  mindkettőnél) csökkentette az AM által indukált lysosomalis phospholipidosist.

#### **4.2.1. Mi határozza meg a kamrai frekvenciát Afib-ben és AF-ben, az AV csomóban történő rejtett vezetés vagy a benne elhelyezkedő, pitvari ingerület által elektrotónusan modulált pacemaker?**

Mivel Wittkamp és mtsai 1988-ban megjelent cikkében, amelyben felvetették, hogy az AV csomóban elhelyezkedő, pitvari ingerület által elektrotónusan modulált pacemaker kisülési frekvenciája és nem az AV csomón keresztüli rejtett vezetés határozza meg a kamrai frekvenciát Afib illetve AF során, a bemutatott betegekben a  $PCL_{95-RR_{min}} > 120$  ms volt, ezért úgy tekintettük, ha vizsgálatunkban a  $PCL_{95-RR_{min}} > 120$  ms, akkor ez támogatja a modulált AV nodalis pacemaker hypothesis, ha a  $PCL_{95-RR_{min}} \leq 120$  ms, akkor ez a hypothesis ellen szól. Vizsgálataink alapján a  $PCL_{95}$  a Afib vagy AF spontán átlagos kamrai CL-től függ. Ha a Afib vagy AF alatt a spontán átlagos kamrai CL hosszú, akkor a  $PCL_{95-RR_{min}} > 120$  ms. Két kutyában amelyben a kezdeti  $PCL_{95-RR_{min}} \leq 120$  ms volt, a rövidebb spontán kamrai CL-nak megfelelően, ha a vagus ingerlés intenzitását ugyanabban a két állatban növeltük 1,2-3,2 V-ra, az Afib spontán átlagos kamrai CL-a növekedett, és ennek megfelelően a  $PCL_{95-RR_{min}}$  is  $> 120$  ms-os értékre növekedett. Statisztikai úton igazoltuk, hogy az Afib alatti legrövidebb ( $RR_{min}$ ), átlagos és leghosszabb R-R távolságok szorosan korreláltak és egyenes arányban, lineárisan változtak a  $PCL_{95-RR_{min}}$  értékekkel, így a  $PCL_{95-RR_{min}}$  értékek az  $RR_{min}$  értékek értékek függvényében egy continuumot képeznek, amelynek csak a felső részén elhelyezkedő értékei (hosszú  $RR_{min}$ , megnyúlt  $PCL_{95-RR_{min}}$ ) felelnek meg a modulált AV nodalis pacemaker hypothesisnek. Az 1:1-es pitvarra történő átvezetéssel járó legrövidebb CL-nál nagyobb CL-szal végzett (tehát az AV csomóba bejutó ingerületet kiváltó) különböző CL-ú és időtartamú jobb kamrai pacelést követően az utolsó pacelt QRS komplexus és a visszatérő első spontán QRS komplexus közötti intervallum teljesen változó, overdrive suppressiónak nem megfelelő értékeket mutatott, ami nem támogatta a modulált AV nodalis pacemaker hypothesis. Ugyanakkor, ha a vagus ingerlés intenzitását olyan mértékben fokoztuk, hogy a Afib, AF alatt teljes AV block alakult ki kamrai escape ritmussal, akkor az overdrive suppressio létrejött: a pacelés abbahagyása utáni visszatérő escape ütés CL-a egyenes arányban volt a kamrai pacelés időtartamával és fordított arányban a CL-ával.

#### **4.2.2. Procainamid és ibutilid akut IA és IV adásának hatása az EP paraméterekre, gyógyszer koncentrációkra, Afib terminációra**

A vizsgálatban nem találtunk szignifikáns különbséget a CS-ban és a vena femoralisban mért procainamid koncentrációk között az IA és IV adagolás során. A jobb pitvari ERP, MAPD<sub>70</sub>, MAPD<sub>90</sub> időbeli változása, megnyúlásának mértéke és az összes többi EP paraméter (AH, HV, QT intervallumok, QRS szélesség, sinus CL, intraarterialis systolés és diastolés vérnyomás, perctérfogat) sem különbözött szignifikánsan a kétféle gyógyszeradagolási út során. Nem volt különbség a Afib terminációban sem az IV (5/7 a procainamidot, 4/8 az ibutilidet kapó csoportban) és az IA (3/8 a procainamidot, 3/8 az ibutilidet kapó csoportban) gyógyszeradagolási utak között, sem a gyógyszerek hatékonysága

között (8/15 a procainamidot, 7/16 az ibutilidet kapó csoportban).

#### **4.2.3. Intrapericardialis (IP) ibutilid adagolás hatása a tartós Afib terminációjára gyors pitvari paceléssel indukált tartós Afib kutya modelljében**

A Afib termináció tekintetében nem volt szignifikáns különbség a két csoport között [5/9 (56%) Afib termináció történt az ibutiliddal kezelt és 3/10 (30%) a kontroll kutyaokban], csak enyhe trend volt a több Afib terminációra az ibutiliddal kezelt csoportban. Az egyidejű HRA-ból és CS-ből történő gyors pitvari pacelés sohasem tudta megszüntetni a Afib-t. A Afib időtartama ( $184 \pm 79$  perc volt az ibutiliddal kezelt és  $220 \pm 79$  perc a kontroll csoportban) nem különbözött ( $p=0.209$ ) a két csoportban. Az ibutilid kezelés szignifikánsan ( $p=0.008$ ) megnyújtotta a AfibCL<sub>m</sub>-t a kontroll csoporttal összehasonlítva végig az első 60 percben, amíg az Afib-ot optikai lemezen folyamatosan rögzítettük. A AfibCL<sub>m</sub> az ibutiliddal kezelt csoportban már a 10. percnél szignifikánsan megnyúlt és folyamatosan növekedett 60 percig ( $p<0.001$ ). A kontroll csoportban az AfibCL<sub>m</sub> nem változott. Az ibutilid kezelés szignifikánsan megnyújtotta a QT intervallumot ( $p<0.001$ ) és a jobb kamrai MAPD<sub>90</sub>-et ( $p<0.001$ ) az idő függvényében, de a két csoport között nem volt szignifikáns különbség a QT intervallumban és a jobb kamrai MAPD<sub>90</sub>-ben. A QT intervallum az alap értékhez képest már a 10. percnél szignifikánsan megnyúlt, maximumát 30 percnél érte el az ibutiliddal kezelt csoportban, de változatlan maradt a kontroll csoportban. A jobb kamrai MAPD<sub>90</sub> hasonló módon változott, de a maximumát 50 percnél érte el. A systolés és diastolés vérnyomás értékekben, perctérfogatban nem volt különbség a két csoport között. Pericardialis tamponádra utaló jelet az intrapericardialis, jobb pitvari és jobb kamrai nyomások regisztrálása során nem találtunk. A vena femoralisban az ibutilid koncentráció 0-10 ng/ml tartományban volt. A pericardialis folyadék ibutilid koncentrációja két nagyságrenddel nagyobb volt a vena femoralis ibutilid koncentrációnál minden vizsgált időpontban, de a különbség a pericardialis folyadék és a vena femoralis ibutilid koncentrációk között csak 190 percnél volt szignifikáns ( $P<0.01$ ) tekintettel az eredmények nagy szórására. Az ibutilid koncentráció csökkenése a pericardialis folyadékban gyors volt. A csak egy ibutilid infúziót kapó állatokban a pericardialis folyadék ibutilid koncentráció 60 percnél 723 ng/ml 190 percnél 38 ng/ml és 240 percnél 14 ng/ml, a két ibutilid infúziót kapó állatoknál 190 percnél 1563 ng/ml és 240 percnél 198 ng/ml volt. A myocardiumban a legmagasabb ibutilid koncentrációt a pitvarokban mértük, a kamrákban ennél kisebb volt és tendencia mutatkozott a kamrai epicardiumban az endocardiuménál magasabb ibutilid koncentrációra. A bal pitvarban az ibutilid koncentráció szignifikánsan magasabb volt mint a jobb pitvarban ( $p<0.05$ ) és mint a kamrák bármely részében ( $p<0.01$ ). A jobb pitvari ibutilid koncentráció csak nem szignifikáns mértékben haladta meg a kamra különböző részein mért gyógyszer koncentrációkat.

#### **4.2.4. A thoracalis gerincvelő stimulálás (SCS) hatása a sinus csomó és az AV csomó cardialis autonóm szabályozására**

Intakt autonóm idegrendszerű állatokban autonóm idegrendszeri ingerlés nélkül (1. csoport) a SCS a sinus ritmus CL szignifikáns ( $p=0.02$ ) növekedését eredményezte  $507 \pm 23$  ms-ról  $544 \pm 22$  ms-ra, és az AH intervallum szignifikáns ( $p=0.03$ ) megnyúlását  $71 \pm 4$  ms-ról  $74 \pm 4$  ms-ra. Ezeket a hatásokat fokozott parasymphicus aktiváció vagy symphicus gátlás vagy mindkettő együtt eredményezheti. Az ansae subclaviae átmetszés intakt vagus mellett (2. és 5. csoport) nem befolyásolta, míg a vagus átmetszés (3. és 4. csoport) megszüntette a SCS hatására létrejövő sinus CL és AH megnyúlást. A SCS hatására létrejövő sinus CL és AH megnyúlás fennmaradt mind a ganglion stellatum ingerlés (2. csoport) mind a vagus ingerlés (5. csoport) mindhárom erősségi szintjén, ha a vagusok intaktak voltak. Ezenkívül megfigyelhető volt, hogy a SCS fokozottabb symphicus stimuláció mellett nagyobb

mértékben csökkentette a sympathicus ingerlés hatására létrejövő sinus CL és AH csökkenést (2. csoport). A SCS hatására a legkifejezettebb sympathicus aktiváció mellett (3-as szintű sympathicus stimuláció a 2. csoportban) 20%-kal nyúlt meg a sinus CL és az AH, míg sympathicus ingerlés nélkül vagy alacsony szintű sympathicus ingerlésnél (alapérték és 1-es szintű sympathicus stimuláció a 2. csoportban) csak 5-6%-kal nyújtotta meg a SCS a sinus CL-t és az AH intervallumot. Ez utóbbi jelenségek magyarázata a vagus aktivitás gyengítő illetve teljes gátlást okozó hatása a sympathicus ingerlés szívhatásaira, ami annál kifejezettebb, minél nagyobb intenzitású a sympathicus ingerlés. Ezt a jelenséget accentuált antagonizmusnak nevezzük, ami akkor jön létre, ha a vagus ingerlés a sympathicus ingerléssel egyidőben vagy röviddel utána történik. A SCS-nek nem volt mérhető hatása a CS-ban mérhető NO koncentrációra sem intakt autonóm idegrendszer, sem ansae subclaviae átmetszés, sem ganglion stellatum stimulálás, sem vagus átmetszés vagy ingerlés mellett.

#### 4.3.1. Új algoritmusok alkalmazása a WCT-k differenciál diagnosztikájában

Az első új algoritmus segítségével helyesen diagnosztizáltunk 409/453 (90,3%-os teszt pontosság) WCT epizódot és az első új algoritmus teszt pontossága felülmúlta ( $p=0,006$ ) a Brugada algoritmusét [384/453 (84,8%-os teszt pontosság)]. Az első lépésben az AV disszociáció kritérium az esetek 100%-ában, a második lépcsőben az aVR kritérium az esetek 97,6%-ában a harmadik lépcsőben a szárblock vagy fascicularis blocknak nem megfelelő morfológia kritérium 89,1%-ban állított fel helyesen VT diagnózist. A 4. lépcsőben a  $v_i/v_t$  kritérium helyes diagnózist állított fel 111/135 (82,2%) WCT epizód esetében, és a  $v_i/v_t$  kritérium minden esetben alkalmazható volt. Az 1. és 2. Brugada kritérium teszt pontossága szintén szintén jónak ( $>90\%$ ) bizonyult, de a 4. Brugada kritériumé szignifikánsan alacsonyabb volt mint a  $v_i/v_t$  kritériumé a 4. lépcsőben (68% vs. 82,2%,  $p=0,004$ ). Mivel mindkét algoritmussal és a továbbfejlesztett új aVR algoritmussal is csak két végső diagnózis (VT vagy SVT) volt lehetséges, a VT diagnózis specificitása és pozitív prediktív értéke azonos volt az SVT diagnózis sensitivitásával és negatív prediktív értékével, és fordítva a VT diagnózis sensitivitása és negatív prediktív értéke megegyezett az SVT diagnózis specificitásával és pozitív prediktív értékével. Ezért a továbbiakban csak a VT diagnózisra vonatkozó adatokat adjuk meg, ezekből az SVT diagnózisra vonatkozó adatok a fentiek alapján értelemszerűen következnek. Az első új algoritmus VT diagnózisra vonatkozó sensitivitása (95,7% vs. 88,2%,  $p<0,001$ ) és negatív prediktív értéke [83,5% (95% CI 75,9-91,1%) vs. 65,3% (95% CI 56,7-73,8%)] szignifikánsan jobb volt mint a Brugada algoritmuséi. Az első új algoritmus 4. lépcsőjében alkalmazott  $v_i/v_t$  kritérium VT diagnózisra vonatkozó sensitivitása (70% vs. 39,4%,  $p<0,001$ ) és negatív prediktív értéke [83,5% (95% CI 75,9-91,1%) vs. 65,2% (56,5-73,9%)] szignifikánsan nagyobb volt mint a 4. Brugada kritériumé. Mivel az irodalomból ismert volt, hogy a WCT algoritmusok diagnosztikus pontosságát a preexistáló Tawara szárblock, antiarrhythmias gyógyszerek szedése, idiopathicus VT-k jelenléte csökkentheti, ezért összehasonlítottuk az első új algoritmust a Brugada algoritmussal a fenti tényezők jelenlétében is. Preexistáló szárblock jelenléte esetén az első új algoritmus teszt pontossága jobb volt (92,2% vs. 85,8%,  $p=0,002$ ), idiopathiás VT jelenléte esetén pedig a szignifikancia határán volt jobb (86,5% vs. 67,6%,  $p=0,065$ ) mint a Brugada algoritmusé. Ha mind preexistáló szárblock, mind I-es típusú antiarrhythmias szer vagy amiodaron szedése jelen volt, az első új algoritmus teszt pontossága a szignifikancia határán levő mértékben jobb volt (97,6% vs. 92,9%,  $p=0,063$ ) a Brugada algoritmusénál. Az első új algoritmus VT diagnózisra vonatkozó sensitivitása (100% vs. 95,9%,  $p=0,031$ ) és negatív prediktív értéke [100% (95% CI 100-100%) vs. 33,3% (95% CI 2,5-64,1%)] szignifikánsan jobb volt I-es típusú antiarrhythmias szer vagy amiodaron kezelés mellett, illetve preexistáló szárblock jelenlétében a szignifikancia határán volt csak jobb a sensitivitása (98,3% vs. 92,2%,  $p=0,065$ ) mint a Brugada algoritmusnak. Az első új algoritmus VT

diagnózisra vonatkozó sensitívitása idiopathiás VT jelenlétében a szignifikancia határán volt csak jobb (86,3% vs. 67,6%,  $p=0,065$ ) a Brugada algoritmusénál.

Az új aVR algoritmus csak 1 esetben nem volt alkalmazható a 483 WCT-EKG-ból (0,2%), mert az aVR elvezetés lényegében isoelektromos volt. Azért, hogy azonos esetszámú mintában tudjuk összehasonlítani a három vizsgált algoritmust, ezt a WCT-EKG-t kizártuk az értékelésből. Az új aVR algoritmus helyesen diagnosztizált 441/482 (91,5%) WCT-EKG-t, amely hasonló volt az első új algoritmuséhoz [437/482 (90,7%)]. Mindkét új algoritmusunk teszt pontossága jobb volt ( $p=0,002$  az új aVR és  $p=0,007$  az első új algoritmusra vonatkozóan) a Brugada algoritmusénál [412/482 (85,5%)]. Nem volt különbség az új aVR és az első új algoritmusok teszt pontossága között. Az új aVR algoritmus 1. lépcsője (kezdeti R hullám aVR-ben) helyes VT diagnózist állított fel az esetek 98,6%-ában a 2., 3. és 4. kritérium pedig az esetek 87,8%, 86,4% és 89,3%-ában. Az 1. Brugada kritérium teszt pontossága szignifikánsan ( $p=0,0308$ ) alacsonyabb volt mint az új aVR algoritmus 1. kritériumáé (93,3% vs. 98,6%), ugyanígy a 4. Brugada kritérium teszt pontossága is alacsonyabb volt mint az új aVR és az első új algoritmus 4. lépcsőjében alkalmazott  $v_i/v_t$  kritériumé (71% vs. 89,3% az új aVR és 82,8% az első új algoritmus esetében;  $p=0,005$  és  $p=0,006$  az előbbi sorrendben). Az első új algoritmus 2. kritériumának teszt pontossága szignifikánsan nagyobb ( $p=0,0363$ ) volt mint a 2. Brugada kritériumé (96,7% vs. 92,4%). Tehát azért, hogy mind az első új, mind az új aVR algoritmus teszt pontossága jobbnak bizonyult a Brugada algoritmusénál az a felelős, hogy a mindkét algoritmusunkban alkalmazott két új kritériumunk jobb volt mint a Brugada algoritmus azonos lépcsőjében szereplő kritériumok.

Vizsgáltuk azt is, hogy egy módosított 5 lépcsős aVR kritérium, amelynek az első lépcsője az AV disszociáció kritérium volt, a többi négy lépcsője megegyezett az új aVR algoritmussal, teszt pontossága jobb-e mint a 4 lépcsős új aVR algoritmusé, és azt találtuk, hogy a módosított 5 lépcsős aVR algoritmus mindössze eggyel több esetben tudott helyes diagnózist felállítani a 4 lépcsős új aVR algoritmusnál (442/482 vs. 441/482 esetben). Mind az új aVR mind az első új algoritmus VT diagnózisra vonatkozó sensitívitása nagyobb volt mint a Brugada algoritmusé (96,5% és 95,7% vs. 89,2%,  $p<0,001$  és  $p=0,001$  az előbbi sorrendben). Ugyanígy mindkét algoritmusunk negatív prediktív értékei is jobbak voltak mint a Brugada algoritmusé (86,8% az új aVR, 83,8% az első új algoritmusé vs. 67,2%). Az új aVR és az első új algoritmus 4. lépcsőjében alkalmazott  $v_i/v_t$  kritérium VT diagnózisra vonatkozó sensitívitása (90,7% és 69,8% vs. 45,2%;  $p<0,001$  és  $p=0,007$  a fenti sorrendben) és negatív prediktív értéke (87,5% és 83,8% vs. 67,2%) szignifikánsan magasabb volt mint a Brugada algoritmuséi. Az új aVR algoritmus 4. lépcsőjében alkalmazott  $v_i/v_t$  kritérium VT diagnózisra vonatkozó sensitívitása szignifikánsan magasabb volt az első új algoritmus 4. lépcsőjében alkalmazott  $v_i/v_t$  kritériuménál (90,7% vs. 69,8%,  $p=0,005$ ). Az új aVR algoritmus 1. kritériumának sensitívitása (38,9% vs. 22,4%,  $p<0,001$ ) és specificitása (98,2% vs. 94,6%,  $p=0,0088$ ) szignifikánsan jobb volt mint az 1. Brugada kritériuméi. Az összes kritérium kombinációját vizsgálva az új aVR algoritmus és az első új algoritmus között sem a sensitívitásban, sem a specificitásban sem a prediktív értékekben nem volt különbség.

#### **4.3.2. Az új WCT differenciál diagnózisára kifejlesztett EKG algoritmusok alkalmazása a való életben különböző szakképesítésű és eltérő klinikai tapasztalattal rendelkező orvosok által**

A 7 vizsgáló együttesen az új aVR algoritmus használatával helyesen diagnosztizált 1251/1484(84,3%) és a Pava kritérium használatával 1182/1484(79,6%) WCT-EKG-t, az új aVR algoritmus átlagos teszt pontossága jobbnak bizonyult ( $p=0,0003$ ) mint a Pava kritériumé. A 7 vizsgált felosztottuk 2 alcsoportra: 1) tapasztalt (4 szakorvosból álló) alcsoport, 2) tapasztalatlan (3 rezidensből álló) alcsoport. A tapasztalt alcsoport

szignifikánsan jobb átlagos teszt pontosságot ért el az új aVR algoritmussal mint a Pava kritériummal [ $p < 0,001$ ; 738/848(86,6%) vs. 671/848(79,1%)], míg a tapasztalatlan alcsoport esetében nem volt különbség a két módszerrel elért átlagos teszt pontosságban [ $p = 0,683$ ; 517/636(81,3%) vs. 511/636(80,3%)]. A mind a 7 vizsgáló által az új aVR algoritmussal elért átlagos teszt pontosság a jelenlegi vizsgálatban alacsonyabb volt az eredeti közleményben közölt értéknél (84,3% vs. 90,3%). A Pava kritériummal foglalkozó eredeti közleményben a kritérium teszt pontosságát nem közölték.

A 7 vizsgáló együttes eredményeit értékelve az új aVR algoritmus használatakor a helytelen diagnózisok [233/1484(15,7%)] főleg az SVT helytelenül VT-nek diagnosztizálásából [153/233(65,7%)] származtak, ezzel szemben a Pava kritérium használatakor a helytelen diagnózisok [302/1484(20,4%)] nagy része VT helytelenül SVT-nek diagnosztizálásából [219/302(72,5%)] származott, amely utóbbi sokkal veszélyesebb tévedés. Az új aVR algoritmus alkalmazásakor a diagnózist kb. 25%-ban lehetett az 1. lépcsőben és kb. 50-60%-ban a 4. lépcsőben felállítani.

Hasonlóan a 4.3.1. alcímben leírtakhoz, csak a VT diagnózisra vonatkozó sensitivitás, specificitás, prediktív érték adatokat adtuk meg, ezekből az SVT diagnózisra vonatkozó adatok a 4.3.1. alcímben leírtak alapján értelemszerűen következnek

A 7 vizsgáló együttesen, akárcsak a tapasztalt és tapasztalatlan alcsoportok, szignifikánsan magasabb sensitivitást és alacsonyabb specificitást kaptak a VT diagnózisra vonatkozóan az új aVR algoritmus mint a Pava kritérium alkalmazásával (sensitivitás: 92,4%, 93%, 91,6% vs 79,1%, 76,3%, 82,9%,  $p < 0,0001$ ,  $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ; specificitás: 64,7%, 71%, 56,5% vs. 80,9%, 85,9%, 74,2%,  $p < 0,0001$ ,  $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ )

A VT diagnózis átlagos pozitív prediktív értéke (PPV) szignifikánsan magasabb volt a Pava kritérium mint az új aVR algoritmus esetében a 7 vizsgáló együttes értékelését figyelembe véve [90,9% (89,1-92,8 95% CI) vs. 86,4% (84,4-88,4 95% CI)]. Azonban a tapasztalt és tapasztalatlan alcsoportoknál csak trendszerűen volt magasabb az átlagos PPV a Pava kritérium mint az új aVR algoritmus esetében. A VT diagnózis átlagos negatív prediktív értéke (NPV) az új aVR algoritmus használatakor a 7 vizsgáló együttes értékelése és a tapasztalt alcsoport értékelése során szignifikánsan magasabb volt mint a Pava kritériumé [77,8% (73,6-82,1 95% CI) és 80,7% (75,5-86) vs. 61,6% (57,6-65,6 95% CI) és 60% (54,9-65,1 95% CI)]. A tapasztalatlan alcsoport értékelése során a VT diagnózis átlagos NPV-e az új aVR algoritmus esetében csak trendszerűen volt magasabb mint a Pava kritériumé.

A VT diagnózis sensitivitás, specificitás és prediktív értékei mindkét EKG módszer használata esetén alacsonyabbak voltak az EKG módszereket leíró eredeti közleményekben közölt megfelelő értékeknél (sensitivitás 92,4% vs. 96,5%, specificitás 64,7% vs. 75%, PPV 86,4% vs. 92,7%, NPV 77,8% vs. 86,6% az új aVR algoritmus; sensitivitás 79,1% vs. 93,2%, specificitás 80,9% vs. 99,3%, PPV 90,9% vs. 98,2%, NPV 61,6% vs. 93,3% a Pava kritérium esetében).

Az átlagos kappa értékek a 7 vizsgáló esetén mérsékelt interobserver egyezést mutattak mindkét EKG módszer esetében [ $\kappa = 0,49$  (0,46-0,52 95% CI) az új aVR algoritmus;  $\kappa = 0,60$  (0,57-0,63 95% CI) a Pava kritérium esetében]. Azonban a tapasztalt alcsoportban az interobserver egyezés jó volt, jelentősen felülmúlta a tapasztalatlan alcsoportban mindkét EKG módszer vonatkozásában kapott elfogadható-mérsékelt interobserver egyezést [ $\kappa = 0,73$  (0,67-0,78 95% CI) vs.  $\kappa = 0,27$  (0,19-0,35 95% CI) az új aVR algoritmus;  $\kappa = 0,73$  (0,67-0,78 95% CI) vs.  $\kappa = 0,46$  (0,38-0,54 95% CI) a Pava kritérium esetében].



#### **4.4. A megtartott ejejtíós frakciójú szívéltelenség (HFpEF) pathogenesisével kapcsolatos vizsgálataink**

##### **4.4.1. A betegcsoportok jellemzői**

A hypertóniás betegek közül 38/94 betegnek (40%) nem volt bal kamra diastolés dysfunctiója (HTDD- csoport), 56/94 betegnek (60%) volt bal kamra diastolés dysfunctiója (HTDD+ csoport). Ez alapján a vizsgálatban résztvevőket három csoportra osztottuk: 1) kontroll csoportra (n=18), 2) hypertóniás diastolés dysfunctio nélküli csoportra (HTDD- csoport) (n=38) és 3) hypertóniás diastolés dysfunctiót mutató csoportra (HTDD+ csoport) (n=56).

A kontroll csoportban és a két hypertóniás csoportban (HTDD- és HTDD+) a nemek aránya, a testmagasság, a testtömeg, a testfelszín, a diastolés vérnyomás, a szívfrekvencia, a GFR, a HDL koleszterin és a haemoglobin koncentráció nem mutatott különbséget. A PWV mérés közben rögzített szívfrekvencia ( $67 \pm 8/\text{min}$  a kontroll csoport esetén,  $66 \pm 9/\text{min}$  a HTDD- csoport esetén és  $65 \pm 7/\text{min}$  a HTDD+ csoport esetén) alacsonyabb volt, mint a reguláris kórházi vizitek alkalmával mért értékek. A csoportok között ekkor sem találtunk különbséget. A hypertóniás betegek által szedett gyógyszerek tekintetében sem adódott szignifikáns eltérés. A kontroll csoport életkorát az összes hypertóniás betegéhez viszonyítva ( $66,1 \pm 4,4$  év vs.  $69,4 \pm 7,7$  év), illetve a HTDD- csoporthoz viszonyítva nem volt különbség. A HTDD+ csoport betegei azonban kissé idősebbek voltak a kontroll- ( $p < 0,05$ ) és a HTDD- csoport ( $p < 0,01$ ) betegeinél. A BMI mindkét hypertóniás csoportban magasabb volt a kontroll csoportnál ( $p < 0,05$  a HTDD- csoport,  $p < 0,01$  a HTDD+ csoport esetén). A serum kreatinin szint a HTDD+ csoportban meghaladta a kontroll csoportét ( $p < 0,05$ ). Mindkét hypertóniás csoportban magasabb systolés vérnyomásértékeket mértünk, mint a kontroll csoportban ( $p < 0,01$  a HTDD- csoport és  $p < 0,001$  a HTDD+ csoport esetén). Az LDL koleszterin szint alacsonyabb trendet mutatott a HTDD- csoportban ( $p = 0,0558$ ) és szignifikánsan ( $p < 0,05$ ) alacsonyabb volt a HTDD+ csoportban, amit a hypertóniás betegek gyakoribb statin szedése magyarázhatott.

##### **4.4.2. Biokémiai mérések**

A vizsgált paraméterekben nem találtunk szignifikáns különbséget a HTDD+ és HTDD- csoport között, ezért az alábbiakban ismertetett eredmények a kontroll csoport vonatkozó eredményeihez hasonlítva értendők.

A protein karboniláció (PK) ( $p < 0,05$  mindkét hypertóniás betegcsoportra vonatkozóan) és a plasma BH<sub>4</sub> szintek ( $p < 0,01$  mindkét hypertóniás betegcsoportra vonatkozóan) emelkedtek mindkét betegcsoportban. A plasma teljes biopterin szint (BH<sub>4</sub> + BH<sub>2</sub> + biopterin) a HTDD+ csoportban magasabb volt ( $p < 0,05$ ).

Az IL-6 szint nem szignifikáns módon emelkedett a betegcsoportokban. A TNF- $\alpha$  szint mindkét betegcsoportban magasabb volt ( $p < 0,05$  mindkét betegcsoportra vonatkozóan), a CRP szint a HTDD+ csoportban bizonyult magasabbnak ( $p < 0,01$ ).

A fibrinogén és VWF:Ag szintekben nem találtunk szignifikáns különbséget. Mindkét betegcsoportban magasabb PAI-I szinteket ( $p < 0,001$ ) mértünk.

A BNP szint mindkét betegcsoportban emelkedettnek bizonyult ( $p < 0,05$  a HTDD- csoportra vonatkozóan és  $p < 0,01$  a HTDD+ csoportra vonatkozóan). A cGA szint csak a HTDD+ csoportban emelkedett szignifikáns mértékben ( $p < 0,01$ ), a HTDD- csoportban nem szignifikáns emelkedő trendet figyeltünk meg.

##### **4.4.3. Echocardiographiás eredmények**

###### **4.4.3.1. Bal kamra diastolés funkció**

A vizsgálat kezdetén a hypertóniás betegek 40%-ánál (38/94 beteg) a normál EF mellett nem találtunk diastolés dysfunctiót (HTDD- csoport), 60%-ánál (56/94 beteg) enyhe, 1. fokú (54 beteg) vagy 1a fokú (2 beteg) bal kamra diastolés dysfunctio (HTDD+ csoport) igazolódott.

#### 4.4.3.2. Bal kamra systolés és pitvari funkció

Sem a hagyományos bal kamra systolés funkciók paramétereiben {2D-vezérelt M-móddal történő EF mérés az  $(LVIDd^2 - LVIDs^2) / LVIDd^2 \times 100$  képlettel (LVIDd: diastolés bal kamrai belső átmérő; LVIDs: systolés bal kamrai belső átmérő), EF Simpson[EF(S)], verőtér fogat (SV), bal kamrai kiáramlási pálya sebesség-idő integrál (LVOT-VTI), mitralis annulus M-mód kitérés}, sem a szöveti Dopplerrel történő myocardiális sebesség mérésen alapuló bal kamra systolés funkciók paramétereiben (pl. mitralis annulus systolés csúcssebesség, IVV, IVA) nem találtunk különbséget a csoportok között. Az SV tekintetében a HTDD+ csoportban alacsonyabb trendet figyeltünk meg.

Az érzékenyebb myocardiális deformációs paraméterekkel (S, SR) azonban bal kamra systolés dysfunctiót igazoltunk a hypertóniás, normális ejectiós frakciójú betegekben. A kontroll csoporthoz képest az alábbi paraméterek abszolút értékei mindkét hypertóniás betegcsoportban alacsonyabbak lettek: átlagos maximális longitudinalis bal kamrai systolés S ( $p < 0,05$  mindkét hypertóniás betegcsoport esetén), systolés ( $p < 0,001$  mindkét hypertóniás betegcsoport esetén) és kora diastolés SR ( $p < 0,05$  a HTDD- és  $p < 0,001$  a HTDD+ csoportra vonatkozóan). A HTDD+ csoportban az átlagos maximális longitudinalis bal kamrai systolés SR abszolút értéke nagyobb volt ( $p < 0,05$ ), a longitudinalis bal kamrai kora diastolés SR csökkent ( $p < 0,01$ ) a HTDD- csoporthoz képest. Az átlagos maximális pitvari contractiós periódus ( $p < 0,05$  mindkét hypertóniás betegcsoportra vonatkozóan) és reservoir periódus ( $p < 0,001$  mindkét hypertóniás betegcsoportra vonatkozóan) SR abszolút értékei mindkét hypertóniás betegcsoportban alacsonyabbak voltak a kontrollcsoporthoz képest.

A speckle tracking módszerrel mért GLS mindkét betegcsoportban csökkent ( $p < 0,05$  a HTDD-,  $p < 0,01$  a HTDD+ csoport esetén) a kontrollhoz képest. A circumferencialis és radialis bal kamrai maximális systolés strain értékek valamint az abszolút radialis falvastagodás tekintetében nem találtunk a csoportok között különbséget. A BMI-re normalizált GLS (GLS/BMI) mindkét betegcsoportban csökkent ( $p < 0,01$  a HTDD-,  $p < 0,001$  a HTDD+ csoportra vonatkozóan) a kontrollhoz viszonyítva.

#### 4.4.3.3. Bal pitvari, bal kamrai volumen és bal kamrai izomtömeg

A bal pitvari volumen (LAV), a testfelszínre vonatkoztatott LAV (LAV/BSA), illetve a BMI-re normalizált LAV (LAV/BMI) tekintetében nem találtunk a csoportok között különbséget.

Nem volt különbség a bal kamrai volumenértékek (ESV=bal kamrai végsystolés volumen, EDV= bal kamrai végdiastolés volumen) tekintetében sem.

Az LVM nőtt a HTDD+ csoportban a kontrollhoz képest ( $p < 0,001$ ) és a HTDD- csoporthoz képest is ( $p < 0,05$ ), míg a HTDD- és a kontroll csoport LVM értékei nem különböztek egymástól. Az LVM/BSA magasabb volt mindkét hypertóniás betegcsoportban ( $p < 0,05$  a HTDD- csoport esetén,  $p < 0,001$  a HTDD+ csoport esetén) a kontrollhoz képest, és a HTDD+ csoportban a HTDD- csoporthoz képest ( $p < 0,05$ ). Az LVM/BMI nőtt ( $p < 0,01$ ) a HTDD+ csoportban a kontrollhoz képest és magasabb tendenciát észleltünk ( $p = 0,063$ ) a HTDD- csoporthoz képest.

A Simpson módszerrel mért ejectiós frakcióval [EF(S)] szemben az LVM-re, illetve az LVM-re és BSA-ra normalizált ejectiós frakció [EF(S)/LVM, illetve EF(S)/LVM/BSA] alacsonyabb volt a HTDD+ csoportban a kontrollhoz és a HTDD- csoporthoz képest. A BMI-re normalizált EF(S) [EF(S)/BMI] a HTDD+ csoportban, illetve az LVM-re és BMI-re

normalizált EF(S) [EF(S)/LVM/BMI] mindkét hypertóniás csoportban csökkent a kontrollhoz képest, az EF(S)/LVM/BMI pedig a HTDD+ csoportban még alacsonyabb lett, mint a HTDD- csoportban. Az LVM testmagasság<sup>2,7</sup>-re ajánlott normalizálásakor hasonló eredményeket kaptunk, mint az LVM BSA-ra normalizálása során.

A hypertóniás betegcsoportot bal kamra hypertrophia (LVH) nélküli (hypertóniás LVH-) és bal kamra hypertrophiás (hypertóniás LVH+) alcsoportokra osztottuk az LVM/BSA értékeik alapján. LVH-t állapítottunk meg LVM/BSA  $>96 \text{ g/m}^2$  értéknél nők esetében és  $>116 \text{ g/m}^2$  értéknél férfiaknál. A hypertóniás LVH+ csoportot tovább osztottuk enyhe (hypertóniás enyhe LVH:  $96\text{--}108 \text{ g/m}^2$  nőknél és  $116\text{--}131 \text{ g/m}^2$  férfiaknál), közepes (hypertóniás közepes fokú LVH:  $109\text{--}121 \text{ g/m}^2$  nőknél és  $132\text{--}148 \text{ g/m}^2$  férfiaknál) és súlyos fokú (hypertóniás súlyos LVH:  $\geq 122 \text{ g/m}^2$  nőknél és  $\geq 149 \text{ g/m}^2$  férfiaknál) LVH-ás alcsoportokra. A GLS és a GLS/BMI abszolút értékei, valamint az EF(S)/LVM/BMI az LVH jelenlétével és mértékével párhuzamosan szignifikánsan vagy trendszerűen csökkentek. Szintén alacsonyabb értékeket kaptunk a hypertóniás LVH- csoportban a kontrollhoz képest.

Többszörös logisztikus regressziós analízis során, ahol az életkort, a nemet és a bal kamra diastolés dysfunctiót tekintettük független változónak, a férfi nem [OR (95% CI): 3,42 (1,02–11,5),  $p<0,05$ ] és a bal kamra diastolés dysfunctio [OR (95% CI) 4,29 (1,42–13,0),  $p<0,05$ ] bizonyult az EF(S)/LVM/BMI-vel kifejezett bal kamra systolés dysfunctio független prediktorának. A hypertóniás betegekben a bal kamra diastolés dysfunctio lett a GLS/BMI-vel kifejezett bal kamra systolés dysfunctio független prediktora [OR (95% CI) 3,26 (1,09–9,1),  $p<0,05$ ].

#### **4.4.3.4. Az enyhe bal kamra systolés dysfunctio kimutatására alkalmas legjobb rutin echocardiographiás paraméter**

Az LVM-re, BMI-re és/vagy BSA-ra normalizált EF(S) [EF(S)/LVM, EF(S)/BMI, EF(S)/LVM/BSA, EF(S)/LVM/BMI], amelyek közül mindegyik a kontrollhoz képest vagy a HTDD+ csoportban vagy mindkét hypertóniás betegcsoportban csökkent, ROC görbéit vizsgáltuk. Az EF(S)/LVM/BMI bizonyult a legjobb paraméternek a bal kamra systolés dysfunctio kimutatásában, és egyedül ez a paraméter korrelált a GLS értékkel ( $p=0,016$ ). Az EF/LVM/BMI legjobb cutoff értéke  $<15,73 \text{ m}^2/\text{kg}^2$  (AUC=görbe alatti terület: 0,804,  $p<0,001$ , sensitivitás: 75,6%, specificitás: 82,4%) lett. A többi vizsgált paraméter AUC és p értékei a következők voltak: EF(S): AUC: 0,594,  $p=0,21$ ; EF(S)/LVM: AUC: 0,726,  $p<0,01$ ; EF(S)/BMI: AUC: 0,743,  $p<0,01$ ; EF(S)/LVM/BSA: AUC: 0,738,  $p<0,01$ .

A ROC analízis alapján a deformációs paraméterek közül a GLS/BMI jobbnak bizonyult a bal kamra systolés dysfunctio jelzésében, mint a GLS (AUC: 0,79 vs. 0,73,  $p<0,001$  vs.  $p<0,01$ , sensitivitás: 73,4% vs. 72,5%, specificitás: 72,2% vs. 66,7%; a GLS/BMI legjobb cutoff értéke  $>-0,646 \text{ m}^2/\text{kg}$ , a GLS esetén a legjobb cutoff érték  $>-16,4\%$ ).

Eredményeink megerősítették, hogy az EF(S)/LVM/BMI ugyanolyan pontossággal jelzi az enyhe bal kamra systolés dysfunctiót, mint a jóval bonyolultabb módszerrel mérhető legjobb bal kamra systolés myocardiális deformációs paraméter, a GLS/BMI.

#### **4.4.3.5. A bal kamra diastolés funkció és a biokémiai paraméterek összefüggései az utánkövetés során**

Az utánkövetés alatt 89 betegnél nem változott a minimálisan módosított Nishimura és Tajik osztályozás szerint a bal kamra diastolés funkció, 19 betegnél a bal kamra diastolés funkció romlott, 4 betegnél pedig javult. Mivel a diastolés bal kamra funkció csak igen kevés betegben javult a követés során, statisztikai értékelés az ő esetükben nem volt végezhető. Azoknál a betegeknél azonban, akiknek a bal kamra diastolés funkciója romlott, emelkedett PK és IL-6 szinteket találtunk mind a betegek saját kiindulási értékeihez viszonyítva ( $p<0,01$  a PK és az IL-6 esetében is), mind pedig a változatlan bal kamra diastolés funkciójú betegek

értékeihez képest ( $p < 0,05$  az IL-6-ra vonatkozóan, és a harmadik utánkövetés során  $p < 0,05$  a PK-ra vonatkozóan). Az egyéb biokémiai paraméterek tekintetében nem mutattunk ki különbséget az utánkövetés során a változatlan és a romló bal kamra diastolés funkciójú betegek között.

#### **4.4.4. A PWV és a carotis pontrendszer**

A PWV a HTDD+ csoportban magasabb volt, mint a kontroll csoportban ( $p < 0,05$ ), amely a nagy arteriák atherosclerosisát jelzi. A PWV a két betegcsoportban együttesen nagyobb volt a kontroll csoporthoz képest ( $p < 0,05$ ).

A carotis pontrendszer alapján megállapított pontérték magasabb volt a HTDD+ csoportban mind a kontroll-, mind pedig a HTDD- csoporthoz képest ( $p < 0,05$  mindkét csoportra vonatkozóan).

#### **4.4.5. Releváns korrelációk a vizsgált paraméterek között**

A BH<sub>4</sub> és a PAI-I szintek inverz korrelációt mutattak a longitudinalis bal kamra systolés és kora diastolés myocardiális deformációs paraméterek abszolút értékeivel. A TNF- $\alpha$  és az IL-6 szintek szintén inverz korrelációban álltak a longitudinalis bal kamra systolés myocardiális deformációs paraméterek abszolút értékeivel. Az IL-6 szintek inverz korrelációt mutattak a longitudinalis bal kamra kora diastolés myocardiális deformációs paraméterek (SR) abszolút értékeivel.

A cGA szintek és a carotis pontérték, valamint a pitvari átvezetési idő, amelyet a [(P hullám-bal pitvari contractio) - (P hullám-jobb pitvari contractio)] időtartammal becsültünk meg, között pozitív korrelációt találtunk. A plasma BNP szintek negatív korrelációt mutattak a pitvari deformációs paraméterek abszolút értékeivel és néhány hagyományosabb bal kamra systolés és diastolés funkciót jellemző paraméterrel, mint a mitralis annulus M-mód kitérés, mitralis annulus maximális systolés sebesség, E' átlag. A plasma BNP szint és az EF(S)/LVM, illetve az EF(S)/LVM/BSA - a bal kamra systolés dysfunctio jellemzésére újabban javasolt paraméterek - között szintén negatív korrelációt találtunk. A plasma BNP szint pozitívan korrelált a LAV, a LAV/BSA, az LVM/BSA és az átlagos E/E' értékekkel.

A PWV erős inverz korrelációt mutatott a bal kamra systolés és kora diastolés deformációs paraméterek abszolút értékeivel és a Simpson módszerrel meghatározott ejectió frakcióval. A PWV és az átlagos pitvari reservoir periódus maximális S, valamint SR között negatív korrelációt, a PWV és az ESV, LVM, valamint BNP között pozitív korrelációt találtunk.

#### **4.4.6. A vizsgált individuális genetikai polymorphismusok kapcsolata a hypertóniával és a bal kamra diastolés dysfunctióval**

##### **4.4.6.1. MAF eloszlás**

Vizsgálataink megerősítették, hogy mind a hat SNP alléljainak megoszlása megfelelt a Hardy–Weinberg egyensúlynak. A vizsgált individuális SNP-k a MAF-ok tekintetében nem különböztek egymástól. Referencia MAF-nak az általános kaukázusi populációra vonatkozó, a legfrissebb HapMap adatbázisban közölt minor allél frekvenciákat tekintettük.

##### **4.4.6.2. GTPCH-1 haplotípus elemzés**

Az általunk elvégzett kapcsoltsági egyensúlytalansági analízis (az adatokat nem mutatjuk be részletesen) erős kapcsoltságot mutatott a négy vizsgált GTPCH SNP között a Doehring és mtsai 2008 által publikált adatoknak és a HapMap adatbázisnak megfelelően.

#### **4.4.6.3. Az oxidatív stresszel és BH<sub>4</sub> metabolizmussal összefüggésben lévő SNP-k kombinált hatása a hypertóniára és a bal kamra diastolés dysfunctióra**

A várakozásoknak megfelelően egyik vizsgált individuális SNP MAF-jai sem mutattak szignifikáns eltérést a kontroll csoporttól, illetve nem voltak szignifikáns összefüggésben a hypertóniával vagy a bal kamra diastolés dysfunctióval sem.

Ezért egy, a vizsgált SNP-k minor alléleinek teljes számán alapuló genetikai pontrendszert hoztunk létre, amely jelzi a vizsgált egyén predispozícióját oxidatív stresszre.

A hypertónia és a bal kamra diastolés dysfunctio jelenlétével párhuzamosan az oxidatív stressz szempontjából alacsony rizikójú betegek aránya csökkent, míg a magas rizikójú betegek aránya nőtt. A magas genetikai pontszámú betegek - amely fokozott predispozíciót jelez oxidatív stresszre - szignifikánsan nagyobb kockázattal tartoztak a HTDD+ csoportba (azaz volt bal kamra diastolés dysfunctiójuk) [OR (95% CI): 4,05 (1,23–13,40); p=0,023] az életkorra, nemre, dohányzási státuszra, obesitasra, HDL és LDL koleszterin szintre és a GFR-re történt illesztés után is [illesztett OR (95% CI): 4,79 (1,12–20,54); p=0,035]. A magas genetikai pontszámú betegek rizikójának emelkedése a bal kamra diastolés dysfunctio nélkül előforduló hypertóniára csak trendszerű volt.

### **4.5. A reszinkronizációs therápiára történő jobb betegkiválasztást elősegítő új EKG módszereink**

#### **4.5.1. Új EKG dyssynchronia kritériumok a CRT-re történő betegkiválasztás javítására**

##### **4.5.1.1. A betegcsoportok jellemzői**

Az LBBB és NICD alcsoportok között nem volt szignifikáns különbség korban, aetiológiában, QRS szélességben, ejectiós frakcióban és alapritmusban, a QRS szélesség azonban a szignifikancia határát megközelítő mértékben trendszerűen (p=0,0617) megnyúlt volt az LBBB alcsoportban. Az NICD alcsoportban szignifikánsan (p=0,01) több férfi beteg volt mint az LBBB alcsoportban

##### **4.5.1.2. Teszt pontosság**

Mivel 35/124(28%) beteg volt nonresponder (NR) és 89/124(72%) responder (R) a hagyományos kritériumok (TC) teszt pontossága (TA) 72% volt. A 35 NR-ből 12 beteg meghalt, 28 beteget HF miatt hospitalizáltak és 29 beteg NYHA osztálya romlott vagy változatlan maradt a 6 hónapos utánkövetés alatt.

Már az EKG-k elsődleges értékelése során is a két vizsgáló nagyon hasonló eredményeket kapott, az interobserver variabilitás jó volt [0,792 (0,681-0,903 95%CI)]. Az eredmények alfejezetben a két vizsgáló consensuson alapuló eredményeit közöljük. Az intraventricularis és interventricularis dyssynchronia kritériumok TC-vel történő együttes alkalmazásának (intra+interDC+TC) TA-ja jobb volt mint a TC-ok egyedüli alkalmazásáé az összes beteg vonatkozásában [100/124(81%) vs. 89/124(72%), p<0,001]. Az intra+interDC+TC jobb TA-a az NICD alcsoportban elért jobb TA [36/43(84%) vs. 29/43(67%), p<0,05] következménye volt. Az LBBB alcsoportban, ami CRT-re általában jól reagál, az intra+interDC+TC TA-a nem volt jobb mint a csak TC-é. [54/70(77%) vs. 56/70(80%), p=NS]

##### **4.5.1.3. Sensitivitás, specificitás és prediktív értékek**

A különböző módszerekkel felállított ED+ diagnózis sensitivitását, specificitását és prediktív értékeit ismertetjük. Mivel a betegek CRT-re történő kiválasztása a TC-ok alkalmazásával történt, ezért definíció szerűen a TC-ok sensitivitása 100%, specificitása 0%

és negatív prediktív értéke (NPV) 0%. Ezért statisztikailag csak a 3 módszer pozitív prediktív értékeit (PPV) lehetett összehasonlítani. Az intra+interDC+TC PPV-e csak trendszerűen volt nagyobb a csak TC-énál (77,9% vs. 71,8%), ami az NICD alcsoportban elért jobb PPV (ez is csak trendszerűen volt jobb: 80,6% vs. 67,4%) következménye volt. Az LBBB alcsoportban a fenti módszerek PPV-ei között nem volt különbség. Az ED+ diagnózis sensitivitás, specificitás, PPV és NPV értékei megegyeznek az ED- diagnózis specificitás, sensitivitás, NPV és PPV értékeivel. Mivel az NICD alcsoportban az új EKG kritériumokkal felállított végső ED+ diagnózis sensitivitása és NPV-e 100% volt, ebből következik, hogy az új EKG kritériumok által felállított ED- végső diagnózis specificitása és PPV-e 100% volt, ami azt jelenti, hogy minden NICD alcsoportba tartozó beteg, akiket az új EKG kritériumok együttes alkalmazásával várható NR-nek diagnosztizáltunk, a 6 hónapos utánkövetés után valóban NR-ben bizonyult!

#### 4.5.2. Új EKG kritérium a legkésőbb aktiválódó LV terület lokalizációjának becslésére

Az LBBB csoport betegeihez képest az NICD csoport betegei kissé fiatalabbak voltak és QRS szélességük rövidebb volt. Egyéb jellemzőkben (nő/férfi arány, HF aetiologia, LVEF, alapritmus) a csoportok között nem volt szignifikáns különbség.

Az NICD csoport betegeit egymással átfedést nem mutató frontális eredő secundaer ST vektor tartományaik alapján további 2 alcsoportba osztottuk: 1) NICD-1 alcsoport (n=35), akiknek a frontális síkú eredő secundaer ST vektor tartományuk (+)60°-(+)130° volt, 2) NICD-2 alcsoport (n=22), akiknél a fenti tartomány (-)30°-(-)175° volt. A fenti alcsoportokra történő felosztás jogosságát megerősítette az a tény, hogy az átlagos frontális eredő secundaer ST vektorok iránya a két alcsoportban szignifikánsan ( $p < 0,001$ ) eltért egymástól ( $98,5 \pm 8,61^\circ$  volt az NICD-1 alcsoportban,  $-107,9 \pm 9,69^\circ$  az NICD-2 alcsoportban). Az átlagos frontális síkú secundaer ST vektor iránya az LBBB alcsoportban szintén szignifikánsan ( $p < 0,001$ ) különbözött az NICD-2 alcsoporttól ( $165,61 \pm 46,05^\circ$  vs.  $-107,9 \pm 9,69^\circ$ ), de nem különbözött szignifikánsan az NICD-1 alcsoporttól ( $165,61 \pm 46,05^\circ$  vs.  $98,5 \pm 8,61^\circ$ ). Az átlagos horizontális síkú eredő secundaer ST vektor vonatkozásában csak az LBBB csoport és az NICD-1 alcsoport között volt szignifikáns különbség ( $88,7 \pm 1,36^\circ$  vs.  $66,5 \pm 8,21^\circ$ ,  $p < 0,01$ ), de az LBBB csoport és az NICD-2 alcsoport között is markáns trendszerű különbség volt ( $88,7 \pm 1,36^\circ$  vs.  $57,9 \pm 16,9^\circ$ ), ami az NICD-2 alcsoport nagy SEM értéke miatt nem érte el a szignifikancia szintjét.

A LBBB csoportban a térbeli eredő secundaer ST vektor jobb, anterior és enyhén lefelé (térbeli koordináták: x tengely: -0,228 mV, y tengely: -0,062 mV, z tengely: 0,63 mV), az NICD-1 alcsoportban bal, anterior, lefelé (x tengely: 0,154 mV, y tengely: -0,198 mV, z tengely: 0,422 mV) és az NICD-2 alcsoportban bal, anterior, felfelé (x tengely: 0,198 mV, y tengely: 0,162 mV, z tengely: 0,398 mV) mutató irányokba mutatott. A becsült legkésőbb aktiválódó LV régiók az egyes csoportokban ott vannak, ahol a térbeli eredő ST vektor hátrafelé történő meghosszabbítása metszi egy sematikus szív ábra kontúrját, mivel a térbeli eredő ST vektorok 180°-kal elfelé mutatnak a legkésőbb aktiválódó LV területtől. Az LBBB csoportban a legkésőbb aktiválódó LV terület így a várható bal, superior, posterolateralis régióban volt, míg az ezzel kb. ellentétes helyeken, a jobb, posterior, enyhén superior régióban volt az NICD-1 alcsoportban és a jobb, posteroinferior régióban az NICD-2 alcsoportban. Az NICD-2 alcsoportban a legkésőbb aktiválódó LV régió igen távol, az NICD-1 alcsoportban kevésbé távol, de ellentétes (jobb vs. bal) lokalizációban helyezkedett el az LBBB csoport legkésőbb aktiválódó LV régiójához képest.

## 5. Következtetések, új megállapítások

**1.1.** A szabad gyök reakciók szerepet játszhatnak az AM sejtes immunválaszt csökkentő hatásában, ezért az AM-nal együtt adott antioxidánsok (S, E) nemcsak az AM toxicitással, hanem az AM kedvezőtlen immunológiai hatásaival szemben is védőhatásúak lehetnek.

**1.2.** Patkány reperfüziós arrhythmia modellen mind az AM mind az antioxidáns (S, E) kezelések együtt vagy önmagukban a reperfüziós arrhythmia időtartamának és előfordulásának szignifikáns csökkenését eredményezték. A napraforgó olaj is mérsékelt antiarrhythmias hatást fejtett ki. Az antioxidánsok AM-nal együtt adva nem csökkentették, sőt az E esetleg még fokozta is az AM antiarrhythmias hatását, ezért az antioxidánsok együttdadása AM-nal biztonságos és előnyös is lehet az AM toxicitás csökkentése céljából.

**1.3.** Nyitott mellkasú kutya AF modellen az AM nem fejtett ki antiarrhythmias hatást, nem tudta meggátolni a tartós AF indukcióját, valószínűleg, mert nem tudta a AF ingerelhetőségi részét csökkenteni. Azonban a flavonoid típusú antioxidáns S, amelynek önmagában nem volt közvetlen antiarrhythmias hatása, ha együtt adtuk AM-nal, akkor potenciálta az AM antiarrhythmias hatását, és meggátolta a tartós AF kialakulását az ingerelhetőségi rész csökkentése vagy bezárása útján.

**1.4.** Két strukturálisan különböző antioxidáns a S és E in vivo előkezelésként AM-nal együtt adva csökkentette patkányokban az AM által indukált plasma teljes foszfolipid koncentráció emelkedést és az AM toxicitás pathogenezisében fontos tényezőnek tartott lysosomalis phospholipidosist. A S a lysosomalis phospholipidosist vizsgálataink szerint mind antioxidáns hatása, mind a máj AM koncentrációt csökkentő hatása révén, az E viszont csak antioxidáns hatása révén csökkentette. Tehát az antioxidánsok AM toxicitással szembeni védőhatásában mind antioxidáns aktivitásuk, mind az AM szöveti felvételét gátló hatásuk szerepet játszhat.

**2.1.** Eredményeink nem támogatták Meijler és mtsai hypothesisét, miszerint a Afib vagy AF kamrai frekvenciáját egy a pitvari ingerület által elektrotónusosan modulált az AV csomóban elhelyezkedő pacemaker kisülési frekvenciája határozná meg, és nem a klasszikus elmélet szerinti AV csomóban történő rejtett vezetés.

**2.2.** Eredményeink nem igazolták, hogy a procainamid vagy ibutilid IA adagolása az IV adagolással összehasonlítva nagyobb hatást fejtene ki a jobb pitvari EP paraméterek, gyógyszer koncentrációk, Afib termináció tekintetében. Mindezek alapján nem tudtuk megerősíteni azt a feltételezést, hogy ugyanannak az antiarrhythmias szernek az IA adagolása előnyösebb lenne IV adásánál.

**2.3.** A mi vizsgálatunk volt az első, amely IP adott antiarrhythmias szer hatását vizsgálta tartós Afib terminációjára. Az IP adott ibutilid a kontrollhoz képest szignifikáns pitvari EP hatása (AfibCL<sub>m</sub> megnyúlás) ellenére sem volt hatékony a gyors pitvari paceléssel indukált tartós Afib megszüntetésében. Vizsgálatunk után más szerzők által közölt újabb eredmények egyértelműen azt igazolták, hogy a III-as osztályú antiarrhythmias szerek, mint amilyen az ibutilid is, nem hatékonyak a gyors pitvari aktiváció következtében remodelingen átesett pitvarban sem humán, sem állatkísérletes (gyors pitvari paceléssel vagy vagus tónus fokozással kiváltott Afib modellek) vizsgálatokban, viszont igen hatékonyak krónikus szívelégtelenség (CHF) által kiváltott Afib kutya modelljében, ami magyarázza, hogy miért nem volt hatékony a vizsgálatunkban alkalmazott arrhythmia modellen az ibutilid a tartós Afib megszüntetésében. Az IP ibutilid adás a kontrollal összehasonlítva nem fejtett ki szignifikáns kamrai EP hatást, és ennek megfelelően nem észleltünk kamrai proarrhythmias hatást sem, viszont az ibutilid csoporton belül a gyógyszer infúzió kezdetétől eltelt idő függvényében az alap értékekhez képest az ibutilid fokozatosan megnyújtotta a QT intervallumot és a jobb kamrai MAPD<sub>90</sub>-et, ami arra utal, hogy a gyógyszer bizonyos mértékű kamrai EP hatást mégis kifejtett. Ez utóbbi hatás azzal magyarázható, hogy a nem csekély IP ibutilid dózis következtében az ibutilid bejutott a perifériás keringésbe, és ott kb. ugyanolyan

koncentrációt ért el, mint ami hasonló IV dózis adása után mérhető a perifériás vérben. Az IP ibutilid adásnak nem volt szignifikáns systemás haemodinamikai hatása. A pericardialis folyadékban mért ibutilid koncentráció két nagyságrenddel nagyobb volt a vena femoralisban mért koncentrációnál, és a myocardiumban a legmagasabb koncentráció a bal pitvarban volt, ezt követően csökkenő sorrendben a jobb pitvarban, kamrai epicardiumban és endocardiumban. A pericardialis folyadék ibutilid koncentrációja gyorsan csökkent, az ibutilid epicardialis coronaria erek útján létrejövő gyors clearance-e következtében, és ennek eredményeképpen a vena femoralisban is mérhető ibutilid koncentrációkat találtunk, amely a gyógyszer pericardialis térből ilyen módon a systemás keringésbe történő átjutásának a következménye.

**2.4.** Megállapítottuk hogy a thoracalis SCS csökkenti a sinus frekvenciát és rontja az AV vezetést parasymphaticus aktivitás fokozó hatása révén, amelyet a nervus vagusok mediálnak. E mechanizmusnak nemcsak a már bizonyított antianginás hatásban lehet szerepe, hanem a kamrai tachyarrhythmiák és hirtelen halál megelőzésében és a szívéltelenség kezelésében is.

**3.1.** Klinikai vizsgálatban a WCT differenciál diagnózisára kifejlesztett új, egyszerűsített algoritmusaim (első új algoritmus, új aVR algoritmus) teszt pontossága megegyezett az összes eddig ismert (bonyolult, nehezen megjegyezhető és a sürgősségi helyzetekben ezért nem ideális) tradicionális kritérium együttes alkalmazásával. Az első új algoritmus és az új aVR algoritmus teszt pontossága, a VT diagnózisra vonatkozó sensitivitása és negatív prediktív értéke a mindkettőben alkalmazott két új kritériumnak köszönhetően szignifikánsan jobb volt mint a Brugada algoritmus megfelelő értékei. Az első új algoritmus és az új aVR algoritmus között egyik vizsgált paraméter tekintetében sem volt szignifikáns különbség. Az új aVR algoritmus a bonyolult morfológiai kritériumok elhagyása és amiatt, hogy csak az aVR elvezetést kell elemezni, jól alkalmazható sürgősségi helyzetekben is, mint amilyen a WCT-vel jelentkező beteg, mert pontos, elég gyors és egyszerű. Bár nem tudományos következtetés, és nem is új megállapítás, de kissé rendhagyó módon **itt szeretnék említést tenni a két új WCT differenciál diagnózis céljára kifejlesztett algoritmusom utóéletéről, azért, mert eddigi legfőbb tudományos eredményemnek ez tekinthető. A két új algoritmus használata világszerte elterjedt, több nagy USA-ban, Európában megjelent electrophysiológiai, electrocardiológiai kézikönyvben és számos külföldi kardiológiai közleményben, valamint az American College of Cardiology/American Heart Association/Heart Rhythm Society 2015 évi Supraventricularis tachycardia guideline-jában és a 2016 évi European Heart Rhythm Association consensus dokumentumban a supraventricularis arrhythmiák kezeléséről „Vereckei algorithm”-ként említik, és használatát a WCT-k differenciál diagnózisára ajánlják. Az UpToDate legújabb széles QRS tachycardiáról szóló összefoglalójában pedig „Vereckei approach”-ként említik. Legjobb tudomásom szerint a jelenlegi nemzetközi kardiológiai szakirodalomban ez az egyetlen olyan széles körben elterjedt szakkifejezés, amit magyar orvosról neveztek el.**

**3.2.** A különböző tapasztalattal és szakképesítéssel rendelkező orvosok részvételével végzett való életet tükröző vizsgálatunkban az új aVR algoritmus teszt pontossága, sensitivitása és negatív prediktív értéke jobb volt, specificitása, pozitív prediktív értéke kevésbé jó volt mint a Pava kritérium megfelelő értékei. Az új aVR algoritmussal felállított helytelen diagnózisok többsége SVT-k VT-nek diagnosztizálásából származott, míg a Pava kritérium által felállított helytelen diagnózisok többségét a sokkal veszélyesebb tévedés, VT-k SVT-nek diagnosztizálása adta. A vizsgálatban az eredeti közleményekben közöltekénél alacsonyabb teszt pontosságot, sensitivitást, specificitást, prediktív értékeket találtunk mindkét EKG módszer alkalmazásával. A két EKG módszer diagnosztikus értéke tapasztalatlan vizsgálók esetében azonosnak, tapasztalt vizsgálók esetében az új aVR algoritmus diagnosztikus értéke a Pava kritériuménál nagyobbak bizonyult.



**4.1.** A HFpEF prekursor állapotának tekinthető hypertoniás, megtartott ejectiós frakciójú betegeken - normotensiós kontroll személyekkel történő összehasonlítással - végzett, a HFpEF patomechanizmusát és a hypertoniás szívbetegség HFpEF-be történő átmenetét kutató vizsgálatunk során azt találtuk, hogy az oxidatív stressz - más szerzők meggyőzőnek tűnő állatkísérletes eredményei alapján különösen a myocardialis NOS szétkapcsolódás következtében létrejövő myocardialis oxidatív stressz - és a gyulladás pathogenetikai szerepet játszhat a hypertoniás betegekben a megtartott ejectiós frakció ellenére is kimutatható enyhe systolés bal kamra dysfunctio kialakulásában és a diastolés dysfunctio létrejöttében, valamint progressziójában. Az oxidatív stressz és a gyulladás emellett hozzájárulhat a nagy arteriákban fellépő atherosclerosis progressziójához is. Az enyhe systolés bal kamra dysfunctio és a diastolés funkció romlása progresszív bal kamra hypertrophiával, neuroendocrin aktivációval és pitvari dysfunctióval társulnak, amelyek a hypertoniás szívbetegség HFpEF-be való átmenetének fontos meghatározói. Ezért az oxidatív stressz és a gyulladás fontos szerepet játszhat a hypertoniás szívbetegség HFpEF-be történő átmenetében is.

**4.2.** Bár korábbi humán vizsgálatokban is közöltek HFpEF-ben az enyhén-mérsékelt csökkent systolés bal kamra funkció ellenére megtartott ejectiós frakció mechanizmusát magyarázó, a MacIver-Townsend hypothesis egyes megállapításait részben támogató eredményeket, mi végeztünk először szisztematikus humán vizsgálatot a MacIver-Townsend hypothesis érvényességének tesztelése céljából. Eredményeink bizonyították a bal kamra contractio matematikai modelljén alapuló MacIver-Townsend hypothesis helyességét hypertoniás, megtartott ejectiós frakciójú betegekben, amely szerint az enyhén csökkent longitudinalis systolés bal kamra funkció ellenére megtartott ejectiós frakció nem a radialis és circumferencialis systolés bal kamra funkció kompenzatorikus növekedésének eredménye, hanem a bal kamra hypertrophia következtében megtartott abszolút radialis falvastagodásé.

**4.3.** Szemben az ejectiós frakcióval, a vizsgálatunkban alkalmazott, rutin echocardiographia során mérhető EF(S)/LVM/BMI a megtartott ejectiós frakciójú hypertoniás betegekben képes volt kimutatni az enyhe – mérsékelt fokú longitudinalis systolés bal kamra funkció csökkenést ugyanolyan pontossággal, mint a bonyolultabb, echocardiographiás vizsgálatban rutinszerűen még nem alkalmazott, de a systolés bal kamra funkció noninvazív becslésére legpontosabbnak tartott myocardialis deformációs paraméterek (strain, strain rate). Ezáltal, amennyiben a jövőben nagyobb számú betegen végzett, HFpEF betegcsoportot is tartalmazó vizsgálatok szintén igazolják eredményeinket, egy új, egyszerű, rutin echocardiographiás paramétert fejlesztettünk ki, amely HFpEF-ben és prekursor állapotaiban is alkalmazható lehet a systolés bal kamra funkció vizsgálatára.

**4.4.** Vizsgálataink alapján valószínű, hogy a HFpEF prekursor állapotának tekinthető normális ejectiós frakciójú, hypertoniás betegekben kimutatható fokozott oxidatív stressz legalább részben genetikai faktorok által meghatározott. A genetikai hajlam oxidatív stresszre a bal kamra diastolés dysfunctio mértékével párhuzamosan nő. Az általunk kidolgozott genetikai pontrendszer, amely az oxidatív stressz, BH<sub>4</sub> metabolizmussal és NOS funkcióval összefüggésben álló 3 enzim kódoló gén 6 SNP-ának MAF-jain alapul, a bal kamra diastolés és a pitvar dysfunctioval, valamint a bal kamrai izomtömeggel együttesen hasznos markere lehet a hypertoniás szívbetegség HFpEF-be történő átmenetének.

**5.1.** Az interventricularis és LV intraventricularis dyssynchronia becslésére kifejlesztett két új EKG kritériumom tradicionális kritériumokkal történő együttes alkalmazása javította a CRT-re történő betegkiválasztást a csak tradicionális kritériumok alkalmazásához képest, főleg a CRT-re kerülő második legnagyobb betegcsoport, az NICD morfológiájú betegek esetében. Ezekben a betegekben az elektromos dyssynchronia hiánya (ED-) diagnózis 100%-os biztonsággal előrejelezte a klinikai nonresponderséget, az elektromos dyssynchronia jelenléte (ED+) diagnózis esetén viszont az NICD morfológiájú betegekben a klinikai nonresponderség valószínűsége éppolyan alacsony volt mint LBBB morfológiájú betegekben. Az új EKG

dyssynchronia kritériumok, amelyek egyszerűek, a betegágy mellett gyorsan és a CRT előtt alkalmazhatóak, ugyanolyan jól meg tudták jósolni a CRT-re adott választ, mint a sokkal pontosabb, de lényegesen bonyolultabb és még mindig kísérleti stádiumban lévő, egyelőre csak néhány helyen elérhető EKG imaging technika, és a nem CRT előtt, csak a CRT vizsgálat során alkalmazható QLV időtartam meghatározás módszer.

**5.2.** Kezdeti eredményeink alapján a CRT-re adott kedvezőtlen válasz (nonresponder) nagyobb arányú előfordulását NICD morfológiájú mint LBBB morfológiájú betegekben az NICD morfológiájú betegekben kimutatható kisebb mértékű dyssynchronia mellett a jelenlegi LBBB-ben jelenlévő dyssynchronia megszüntetésére kifejlesztett CRT technika hatástalansága magyarázhatja egyes NICD morfológiájú betegekben. Ennek oka az lehet, hogy legkésőbb aktiválódó LV terület sok NICD morfológiájú betegben (az NICD-2 alcsoportban) igen távol helyezkedik el az LBBB morfológiájú betegek legkésőbb aktiválódó LV régiójától. Ezért a jellemző kamrai aktivációs minták azonosítása NICD morfológiájú betegekben a jövőben talán a jelenlegitől eltérő CRT technika kifejlesztéséhez vezethet ezekben a betegekben.

## 6. Saját tudományos közlemények jegyzéke

### 6.1. Az értekezés alapjául szolgáló tudományos közlemények

1. **Vereckei A**, Vera Z, Pride HP, Zipes DP. Atrioventricular nodal conduction rather than automaticity determines the ventricular rate during atrial fibrillation and atrial flutter. J Cardiovasc Electrophysiol 1992;3:534-543

2. Ágoston M, Cabello R-M, Blázovics A, Fehér J, **Vereckei A**. The effect of amiodarone and-or antioxidant treatment on splenocyte blast transformation. Clin Chim Acta 2001;303:87-94

**IF: 1,302**

3. Gyönös I, Ágoston M, Kovács A, Szénási G, **Vereckei A**. Silymarin and vitamin E do not attenuate and vitamin E might even enhance the antiarrhythmic activity of amiodarone in a rat reperfusion arrhythmia model. Cardiovasc Drugs Ther 2001;15:233-240

**IF: 1,009**

4. **Vereckei A**, Warman E, Mehra R, Zipes DP. Comparison of the effects on drug concentrations, electrophysiological parameters and termination of atrial fibrillation in dogs when procainamide and ibutilide are delivered into the right atrium versus intravenously. J Cardiovasc Electrophysiol 2001;12:330-336

**IF: 2,976**

5. Olgin JE, Takahashi T, Wilson E, **Vereckei A**, Steinberg H, Zipes DP. Effects of thoracic spinal cord stimulation on cardiac autonomic regulation of the sinus and atrioventricular nodes. J Cardiovasc Electrophysiol 2002;13:475-481

**IF: 3,106**

6. Ágoston M, Örsi F, Fehér E, Hagymási K, Orosz Zs, Blázovics A, Fehér J, **Vereckei A**. Silymarin and vitamin E reduce amiodarone-induced lysosomal phospholipidosis in rats. Toxicology 2003;190:231-241

**IF: 2,061**

7. **Vereckei A**, Besch Jr HR, Zipes DP. Combined amiodarone and silymarin treatment, but not amiodarone alone, prevents sustained atrial flutter in dogs. J Cardiovasc Electrophysiol 2003;14:1-7

**IF: 2,688**

8. **Vereckei A**, Gorski JC, Ujhelyi M, Mehra R, Zipes DP. Intrapericardial ibutilide administration fails to terminate pacing-induced sustained atrial fibrillation in dogs. Cardiovasc Drugs Ther 2004;18:269-77

**IF: 1,486**

9. **Vereckei A**, Duray G, Szénási G, Altemose GT, Miller JM. Application of a new algorithm in the differential diagnosis of wide QRS complex tachycardia. European Heart Journal 2007;28(5):589-600

**IF: 7,924**

10. **Vereckei A**, Duray G, Szénási G, Altemose GT, Miller JM. A new algorithm using only lead aVR for the differential diagnosis of wide QRS complex tachycardia. *Heart Rhythm* 2008;5:89-98  
**IF: 4,444**
  
11. Baxi RP, Hart KW, **Vereckei A**, Miller J, Chung S, Chang W, Gottesman B, Hunt M, Culyer G, Trimarco T, Willoughby C, Suarez G, Lindsell CJ, Collins SP. Vereckei criteria as a diagnostic tool amongst emergency residents to distinguish between ventricular tachycardia and supra-ventricular tachycardia with aberrancy. *Journal of Cardiology* 2012;59:307-312  
**IF: 2,298**
  
12. **Vereckei A**, Miller JM. Classification of pre-excited tachycardia by electrocardiographic methods for differentiation of wide QRS-complex tachycardias. *Europace* 2012;14:1674 (Letter to The Editor)
  
13. Szelényi ZS, Duray G, Katona G, Fritúz G, Szegő E, Kovács E, Szénási G, **Vereckei A**. Comparison of the “real life” diagnostic value of two recently published ECG methods for the differential diagnosis of wide QRS complex tachycardias. *Academic Emergency Medicine* 2013;20:1121-1130  
**IF: 2,198**
  
14. **Vereckei A**. Current algorithms for the diagnosis of wide QRS complex tachycardias. *Current Cardiology Reviews* 2014;10:262-276.
  
15. Szelényi ZS, Fazakas Á, Szénási G, Kiss M, Tegze N, Fekete BCS, Nagy E, Bodó I, Nagy B, Molvarec A, Patócs A, Pepó L, Prohászka Z, **Vereckei A**. Inflammation and oxidative stress caused by nitric oxide synthase uncoupling might lead to left ventricular diastolic and systolic dysfunction in patients with hypertension. *J Geriatric Cardiology* 2015;12:1-10  
**IF: 1,393**
  
16. Szelényi ZS, Fazakas Á, Szénási G, Tegze N, Fekete BCS, Molvarec A, Hadusfalvy-Sudár S, Jánosi O, Kiss M, Karádi I, **Vereckei A**. The mechanism of reduced longitudinal left ventricular systolic function in hypertensive patients with normal ejection fraction. *Journal of Hypertension* 2015;33:1962-9  
**IF: 5,062**
  
17. Fazakas Á, Szelényi Zs, Szénási G, Nyíró G, Szabó PM, Patócs A, Tegze N, Fekete BCS, Molvarec A, Nagy B, Jakus J, Örsi F, Karádi I, **Vereckei A**. Genetic predisposition in patients with hypertension and normal ejection fraction to oxidative stress. *J Am Soc Hypertens* 2016;10:124-32  
**IF: 3,263**
  
18. **Vereckei A**, Katona G, Szelényi Zs, Szénási G, Karádi I. The role of electrocardiography in the elaboration of a new paradigm in cardiac resynchronization therapy for patients with nonspecific intraventricular conduction disturbance. *J Geriatric Cardiology* 2016;13:118-125  
**IF: 1,806**

19. **Vereckei A**, Szelényi Zs, Kuttyifa V, Zima E, Szénási G, Kiss M, Katona G, Karádi I, Merkely B. Novel electrocardiographic dyssynchrony criteria improve patient selection for cardiac resynchronization therapy. *Europace* 2018; 20: 97-103  
**IF: 4,521**

## **6.2. A kandidátusi értekezésben nem tárgyalt illetve utána publikált további tudományos közlemények**

1. **Vereckei A**, Toncsev H, Fehér J, Hajdú E. Relationship between the extent of coronary artery disease and indicators of free radical activity. (Letter to the editor). *Clin Cardiol* 1992;15:706-707

2. **Vereckei A**, Kuppusamy P, Pride HP, Besch Jr. HR, Zweier JL, Zipes DP, Fehér J. Antioxidants do not diminish the antiarrhythmic activity of amiodarone. In: Oxygen free radicals and scavengers in the natural sciences. Eds.: Mózsik Gy, Emerit I, Fehér J, Matkovics B, Vincze Á. Akadémiai Kiadó, Budapest, 1993, 267-280 old. (Proceedings)

3. Rigó J jr, Burger M, Repa I, **Vereckei A**, Varga I, Pusztai P, Dzsini Cs. Terhesség folyamán felismert kétoldali arteria renalis stenosis. *Orvosi Hetilap*, 1997;138(35):2187-2190

4. Ágoston M., Gyönös I., Szénási G., Kovács A., Fehér J., **Vereckei A.**: Amiodaron és E-vitamin kezelés hatása patkány ischaemia-reperfúziós arrhythmia modellen. Ritmuszavarok. Szerk.: Polgár P., Tenczer J., Merkely B. Ritmusos Szívért Alapítvány, Debrecen, 1998, 305-311 old. (Proceedings)

5. Varró A, Takács J, Németh M, Hála O, Virág L, Iost N, Baláti B, Ágoston M, **Vereckei A**, Pastor G, Delbruyere M, Gautier P, Nisato D, Papp JG: Electrophysiological effects of dronedarone (SR 33589) a noniodinated amiodarone derivative in the canine heart: comparison with amiodarone. *Br J Pharmacol* 2001;133:625-634  
**IF: 3,502**

6. **Vereckei A**. Stabil angina pectoris I.rész. Diagnózis és kivizsgálás. *Családorvosi Fórum* 2001 szeptember, 15-23

7. **Vereckei A**. Stabil angina pectoris II. rész. *Családorvosi Fórum* 2001 október, 59-64

8. **Vereckei A**: A narrow QRS complex tachycardia with alternating shorter and longer R-R cycles. What is the mechanism? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002;13:835-6 (Arrhythmia of the Month section)  
**IF: 3,106**

9. Fehér J, Lengyel G, **Vereckei A**. Májcirrhosis. *Praxis*, 2003;12:25-32

10. **Vereckei A**. Inferior wall pseudoinfarction pattern due to hyperkalemia. *PACE* 2003;26:2181-2184 (Case Reports section).  
**IF: 1,132**

11. **Vereckei A**, Tenczer J. Intermittent left bundle branch block. What is the mechanism? J Cardiovasc Electrophysiol 2003;14:1010-1012 (Arrhythmia of the Month section)  
**IF: 2,688**
  
12. **Vereckei A**. Pseudo-ventricular tachycardia: electrocardiographic artifact mimicking non-sustained polymorphic ventricular tachycardia in a patient evaluated for syncope. Heart 2004;90:81 (Images in cardiology section)
  
13. **Vereckei A**, Gögelein H, Wirth KJ, Zipes DP. Effect of the cardioselective, sarcolemmal K<sub>ATP</sub> channel blocker HMR 1098 on atrial electrical remodeling during pacing-induced atrial fibrillation in dogs. Cardiovasc Drug Ther 2004;18:23-30  
**IF: 1,486**
  
14. **Vereckei A**, Vándor L, Halász J, Karádi I, Lengyel M. Infective endocarditis resulting in rupture of sinus of Valsalva with a rupture site communicating with both the right atrium and right ventricle. J Am Soc Echocardiog 2004;17:995-7  
**IF: 1,427**
  
15. **Vereckei A**. Atypical termination of simultaneous sino-atrial and atrio-ventricular Wenckebach type conduction caused by atrial premature beats. Acta Cardiologica 2004;59:673-675  
**IF: 0,532**
  
16. Székely E, **Vereckei A**, Almási A, Rapavi E, Tasnádi Gy, Várnai K, Pallai Zs, Lugasi A, Blázovics A. Beneficial effects of vitamin E administration on hemorheological status and redox homeostasis in patients with porphyria cutanea tarda treated with phlebotomy. Clinical Hemorheology and Microcirculation 2007;36:13-23  
**IF: 0,977**
  
17. Molnár K, Karádi I, Sugár I, Sági Z, Marschalkó M, Pálinger É, Darvas Zs, Pócza P, Falus A, **Vereckei A**, Várkonyi J. Myeloma multiplex kórlefolyása során megjelenő plasmasejtes bőrinfiltráció. Orvosi Hetilap 2008;149:877-881
  
18. **Vereckei A**, Tenczer J, Hickman M. Alternation of right bundle branch block with beats showing normal conduction and with a less complete right bundle branch block pattern. PACE 2009;32:1222-1226  
**IF: 1,578**
  
19. **Vereckei A**: Ritmuszavarok gyakorlati jelentősége. Magyar Belorvosi Archívum Suppl. 2009;3: 92-100
  
20. **Vereckei A**: A szívelégtelenség modern gyógymódjai. Magyar Belorvosi Archívum I. Suppl. 2011;139-144
  
21. **Vereckei A**, Fazakas Á, Baló T, Fekete B, Mária Molnár MJ, Karádi I. Chloroquine cardiotoxicity mimicking connective tissue disease heart involvement. Immunopharmacol Immunotoxicol 2013;35:304-306  
**IF: 1,109**

22. Szelényi Zs, **Vereckei A.** Az oxidatív stressz és gyulladás pathogenetikai szerepe a hypertóniás betegek bal kamra dysfunctiójában és a megőrzött ejectió frakciójú szívelégtelenségben. Oxidatív stressz és betegségek. Szerk.: Blázovics Anna, Mézes Miklós, Róth Erzsébet. Szent István Egyetemi Kiadó Nonprofit Kft, 2015 (Proceedings )

23. **Vereckei A.** Az oxidatív stressz szerepe az amiodarontoxicitásban, valamint a hypertóniás betegek balkamra-diszfunkciójában és a megőrzött ejekciós frakciójú szívelégtelenségben. Orvosi Hetilap 2015;156:1921-5

**IF: 0,291**

24. **Vereckei A**, Katona G, Szelényi Zs, Takács E, Maurovich-Horvat P, Becker D. The significance of atrial ischemia induced during a check-up ECG stress test in a symptom-free patient with old inferior myocardial infarction due to a distal right coronary artery lesion. J Geriatric Cardiology 2017;14:73-77

**IF: 1,806**

25. **Vereckei A**, Gellér L. Repetitive narrow QRS tachycardia in a 61-year-old female patient with recent palpitations. J Geriatric Cardiology 2018;15:193-198

**IF: 1,806**

### **6.3. A kandidátusi értekezésben tárgyalt vagy előtte közölt tudományos közlemények**

1. Hirt M, Rejthar A, Feher J, Kiss A, Sreter L, **Vereckei A.** Prognosis of chronic active hepatitis and the effect of alcohol on lymphocyte subpopulations. Vnitr Lek 1983;29(9):883-889

2. Sreter L, Kiss A, Cornides A, **Vereckei A**, Toncsev H, Feher J. Inhibition of doxorubicin-induced liver toxicity by a new dihydroquinoline type antioxidant. Acta Physiol Hung 1984;64(3-4):431-435

**IF: 0,354**

3. **Vereckei A**, Cornides A, Kiss A, Sréter L, Toncsev H, Fehér J. Prevention of doxorubicin-induced liver toxicity by a new dihydroquinoline type antioxidant. Drugs Exptl Clin Res 1984;X(11):753-757

**IF: 0,407**

4. **Vereckei A**, Fehér J. A szabad gyök reakciók klinikai jelentősége. Orvostudományok 1984;59:382-391

5. Fehér J, Pollák Zs, Sréter L, Toncsev H, Cornides A, Gógl A, **Vereckei A.** Experimental models for the study of hepatoprotection. Acta Physiol Hung 1984;64(3-4):401-407

**IF: 0,354**

6. Fehér J, Cornides A, **Vereckei A**, Láng I, Nékám K, Perl A, Gergely P. Immunomodulatory effect of new radical scavengers. Drugs Exptl Clin Res 1984;X(8-9):549-562

**IF: 0,407**

7. Fehér J, Blázovics A, Cornides A, **Vereckei A**. Effects of (+)-cyanidanol-3 on rat brain lipid peroxidation. Br J Exp Path 1985;66:161-164  
**IF: 0,953**
8. Blázovics A, **Vereckei A**, Cornides A, Fehér J. A (+)-cyanidanol-3 hatása patkány agy  $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATP}$ -áz és a  $\text{Mg}^{++}\text{ATP}$ -áz aktivitására aszkorbinsav jelenlétében és hiányában. Kísérő Orvostudomány 1986;38:27-30
9. Blázovics A, Ambrus D, Matthiász D, **Vereckei A**, Fehér J. A CH 402 antioxidáns hatása patkány agy szubcelluláris frakciók  $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATP}$ -áz és a  $\text{Mg}^{++}\text{ATP}$ -áz aktivitására aszkorbinsav jelenlétében és hiányában. Kísérő Orvostudomány 1986;38:18-21
10. Müzes Gy, Nékám K, Deák Gy, **Vereckei A**, Fehér J. Total SOD activity of erythrocytes and lymphocytes in chronic alcoholic liver disease before and after Silibinin (Legalon<sup>R</sup>) therapy. In: Oxygen Free Radicals and Tissue Injury. B Matkovics, D Boda, H Kalász (Eds), Akadémiai Kiadó 1988 (Proceedings)
11. Blázovics A, Somogyi A, **Vereckei A**, Fehér J. Possible role of free radicals in the pathomechanism of fatty liver in hyperlipidemic rats. 6<sup>th</sup> Internat. Dresden Lipid Symposium 1988 (Proceedings)
12. Deák Gy, Nékám K, Müzes Gy, Romány A, **Vereckei A**, Láng I, Fehér J. Effects of in vivo therapy with 4-amino-5-imidazole-carboxamide-phosphate (AICA-P) on cellular immunoreactivity. In: Oxygen Free Radicals and the Tissue Injury. B Matkovics, D Boda, H Kalász (Eds), Akadémiai Kiadó 1988 (Proceedings)
13. Blázovics A, **Vereckei A**, Cornides A, Fehér J. The effect of (+)-cyanidanol-3 on the  $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATP}$ -ase and  $\text{Mg}^{++}\text{ATP}$ -ase activities of the rat brain in the presence and absence of ascorbic acid. Acta Physiol Hung 1989;73(1):9-14  
**IF: 0,236**
14. Blázovics A, Somogyi A, Ambrus D, Matthiász D, **Vereckei A**, Fehér J. The effect of CH 402 dihydroquinoline type antioxidant on the activity of  $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATP}$ -ase and  $\text{Mg}^{++}\text{ATP}$ -ase of rat brain subcellular fractions in the presence and absence of ascorbic acid. Acta Physiol Hung 1989;73(1):3-7  
**IF: 0,236**
15. Fehér J, **Vereckei A**:  
Megjegyzések az oxigén szabad gyökök kérdéséhez. (levelek a szerkesztőhöz). Orvosi Hetilap 1989;130(46):2493-2494
16. **Vereckei A**, Blázovics A, Szénási G, Kónya L, Láng I, Zsinka A, Fehér J. Az amiodaron által előidézett oxidatív stresszállapot szerepe a gyógyszer mellékhatásaiban. Orvosi Hetilap 1990;132:483-488
17. **Vereckei A**, Fehér J. Szabad gyök reakciók szerepe a májbetegségekben. Gyógyszerészet. 1990;34(11):575-579



18. Kónya L, Bencsáth P, Szénási G, Takács L, Schaff Zs, **Vereckei A**, Fehér J. Effect of free radicals in ischaemic renal failure in the dog. *Acta Physiol Hung* 1990;76:319-331  
**IF: 0,148**

19. **Vereckei A**, Fehér E, György I, Földiák G, Tóth M, Toncsev H, Fehér J. Az antioxidáns terápia lehetőségei az amiodaron mellékhatások megelőzésében illetve kivédésében. *Orvosi Hetilap* 1991;132:1265-1268

20. Fehér J, **Vereckei A**. Free radical reactions and liver diseases. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 1991;29 (suppl. 2):67-72 (Proceedings)

21. Fehér J, **Vereckei A**, Lengyel G. Role of free radical reactions in liver diseases. *Acta Physiol Hung* 1992;80(3):355-365  
**IF: 0,228**

22. **Vereckei A**, Kuppusamy P, Pride HP, Besch Jr. HR, Zweier JL, Zipes DP, Fehér J. Antioxidants do not diminish the antiarrhythmic activity of amiodarone. In: Oxygen free radicals and scavengers in the natural sciences. Eds.: Mózsik Gy, Emerit I, Fehér J, Matkovics B, Vincze Á. Akadémiai Kiadó, Budapest, 1993, 267-280 old. (Proceedings)

23. **Vereckei A**, Blázovics A, György I, Fehér E, Tóth M, Szénási G, Zsinka AJN, Földiák G, Fehér J. The role of free radicals in the pathogenesis of amiodarone toxicity. *J. Cardiovasc Electrophysiol* 1993;4:161-177

## 7. Tudománymetriai adatok

|                                                                            |        |
|----------------------------------------------------------------------------|--------|
| Összesített impakt faktor:                                                 | 72,38  |
| Az MTA Doktori Értekezés alapjául szolgáló közlemények impakt faktora:     | 47,537 |
| A kandidátusi értekezés után megjelent további közlemények impakt faktora: | 21,52  |
| A kandidátusi értekezésben tárgyalt közlemények impakt faktora:            | 3,323  |
| Első és utolsó szerzős közlemények impakt faktora:                         | 60,808 |
| Összes hivatkozások száma:                                                 | 751    |
| Független hivatkozások száma:                                              | 666    |
| Hirsch index:                                                              | 12     |
| g index:                                                                   | 29     |

## 8. Köszönetnyilvánítás

Legelőször szeretnék köszönetet mondani Dr. Karádi István és Dr. Masszi Tamás professzor uraknak a SE III. sz. Belgyógyászati Klinika korábbi és jelenlegi igazgatóinak, azért, hogy az utóbbi közel két évtizedben mindvégig önzetlenül támogattak, és nyugodt, jó légkört biztosítottak az elmélyült klinikai és kutatómunka végzéséhez.

Hálás köszönettel tartozom Dr. Fehér János professzor úrnak, akinek kezdő orvosként lettem a munkatársa a SE III. sz. Belgyógyászati Klinikán, és aki elindított a tudományos pályámon, majd, amikor kinevezték a SE II. sz. Belgyógyászati Klinika igazgatójának, meghívott oda, hogy folytassuk együttműködésünket. Kezdetől egyenrangú munkatársként kezelt, és mindvégig, amíg a SE II. sz. Belgyógyászati Klinikán dolgoztam, jelentős támogatást nyújtott klinikai és tudományos tevékenységemhez.

Sokat köszönhetek Dr. Douglas P. Zipes professzor úrnak, akinek irányítása alatt közel négy évig kísérletes electrophysiológiával foglalkoztam Indianapolisban, a Krannert Institute of Cardiology-ban. Ő már akkor is az USA egyik vezető kardiológusa volt, ő mélyítette el tudományos ismereteimet, nála tanultam meg igazán, hogy hogyan kell egy tudományos vizsgálatot megtervezni, kivitelezni, hogyan kell tudományos közleményt írni, és nála láttam azt is, ami akkor még az USA-ban is ritkaság volt, hogy milyen hasznos, ha a klinikusok és az alapkutatással foglalkozó szakemberek együtt vitatnak meg egy problémát, milyen sokat tanulhatnak ilyenkor egymástól. Emberileg is nagy hatással volt rám, hatalmas munkabírása, szerénysége, széleskörű, alapos tudása, eredeti ötletei mind olyan tulajdonságok voltak, amelyek alapján példaképemül szolgált.

Hálával tartozom Dr. Blázovics Anna professzor nőnek, Dr. Szénási Gábornak, akik hosszú ideje társaim a kutatásban és Dr. Szelényi Zsuzsannának, Dr. Ágoston Mártának korábbi Ph.D. hallgatóimnak, valamint Dr. Örsi Ferencnek, Dr. Fehér Erzsébet professzor nőnek, Dr. John M. Miller professzor úrnak és Dr. Kiss Melindának kutató munkámban nyújtott jelentős segítségükért. Köszönettel tartozom Dr. Rhenzo-González Cabellonak, Dr. Duray Gábornak, Dr. Molvarec Attilának, Dr. Fazakas Ádámnak, Dr. Fekete Béla Csabának, Dr. Nagy Eszternek, Dr. Bodó Imrének, Dr. Nagy Bálintnak, Dr. Patócs Attilának, Dr. Nyíró Gábornak, Dr. Szabó Péternek, Dr. Jakus Juditnak, Dr. Gyönös Ildikónak, Dr. Tegze Nárcisznak, Dr. Orosz Zsuzsannának, Dr. Fritúz Gábornak, Dr. Szegő Eszternek, Dr. Kovács Enikőnek, Dr. Kutyifa Valentinának, Dr. Zima Endrének, Dr. Gellér Lászlónak, Dr. Füst György, Dr. Prohászka Zoltán, Dr. Varró András, Dr. Papp Gyula, Dr. Tenczer József, Dr. Fekete Béla, Dr. Tóth Miklós, Dr. Merkely Béla professzor uraknak, Dr. Lengyel Mária, Dr.

Molnár Mária Judit professzor nőknek és jelenlegi Ph.D. hallgatónak Dr. Katona Gábornak, valamint korábbi TDK hallgatóimnak Dr. Pepó Lillának, Dr. Jánosi Olivérnek, Dr. Kópházi Lucának és Dr. Hadusfalvy Sudár Somának a kutatómunkámban nyújtott segítségükért.

Szeretném megköszönni Gurzó Krisztina, Bárkovits Sarolta, Szigeti Antalné, Paul Pride, CJA Arnett asszisztenseknek segítségüket és korábbi könyvtárosunknak Házkötő Bélánének közleményeimnek és idézettségemnek az MTMT-be történő feltöltését és rendszerezését.

Végezetül a legtöbbet feleségemnek Vereckéiné Sziklai Inesnek és családomnak köszönhetek, akik nyugodt, szeretetteljes környezetet biztosítottak számomra, mindenben támogattak és türelemmel viselték a tudományos munkával járó megpróbáltatásokat. Külön köszönettel tartozom édesapámnak Dr. Vereckei Lászlónak, aki körzeti orvos volt, hogy mindent megtett azért, hogy a lehető legjobb tanítatásban részesülhessek, és akire orvosként, emberként mindmáig példaképemként tekintek.